

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第6323629号
(P6323629)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018. 5. 16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018. 4. 20)

(51) Int. Cl.	F I		
A 6 1 K 31/353 (2006. 01)	A 6 1 K 31/353	Z N A	
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	T	
A 6 1 K 38/02 (2006. 01)	A 6 1 K 38/02		
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
請求項の数 8 (全 105 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2017-559144 (P2017-559144)	(73) 特許権者	000185983
(86) (22) 出願日	平成29年7月6日 (2017. 7. 6)		小野薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/024753		大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号
審査請求日	平成29年11月10日 (2017. 11. 10)	(74) 代理人	110000796
(31) 優先権主張番号	62/359, 504		特許業務法人三枝国際特許事務所
(32) 優先日	平成28年7月7日 (2016. 7. 7)	(72) 発明者	吉田 隆雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)		大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
早期審査対象出願		(72) 発明者	小野薬品工業株式会社内
		(72) 発明者	正山 彰子
			大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
		(72) 発明者	小野薬品工業株式会社内
			高野 裕嗣
			大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
			小野薬品工業株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 E P 4 拮抗薬と免疫チェックポイント阻害薬を含んでなる組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4- [4-シアノー-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物と免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせる、がん治療剤であって、該免疫チェックポイント阻害薬が、抗 C T L A-4 抗体、抗 P D-1 抗体、抗 P D-L 1 抗体、抗 P D-L 2 抗体、P D-L 1 融合タンパク質、P D-L 2 融合タンパク質、抗 T i m-3 抗体、抗 L A G-3 抗体、抗 K I R 抗体、並びに、上記抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域 (C D R s) または可変領域 (V R) を含む抗体からなる群より選択される少なくとも一種である、がん治療剤。

【請求項 2】

免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせることを特徴とする、4- [4-シアノー-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物を有効成分として含むがん治療剤であって、該免疫チェックポイント阻害薬が、抗 C T L A-4 抗体、抗 P D-1 抗体、抗 P D-L 1 抗体、抗 P D-L 2 抗体、P D-L 1 融合タンパク質、P D-L 2 融合タンパク質、抗 T i m-3 抗体、抗 L A G-3 抗体、抗 K I R 抗体、並びに、上記抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域 (C D R s) または可変領域 (V R) を含む抗体からなる群より選択

される少なくとも一種である、がん治療剤。

【請求項 3】

4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物と組み合わせて投与することを特徴とする、免疫チェックポイント阻害薬を有効成分として含むがん治療剤であって、該免疫チェックポイント阻害薬が、抗 C T L A-4 抗体、抗 P D-1 抗体、抗 P D-L 1 抗体、抗 P D-L 2 抗体、P D-L 1 融合タンパク質、P D-L 2 融合タンパク質、抗 T i m-3 抗体、抗 L A G-3 抗体、抗 K I R 抗体、並びに、上記抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域 (C D R s) または可変領域 (V R) を含む抗体からなる群より選択される少なくとも一種である、がん治療剤。

10

【請求項 4】

免疫チェックポイント阻害薬が抗 P D-1 抗体である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 5】

免疫チェックポイント阻害薬が抗 C T L A-4 抗体である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 6】

がんが胃癌、大腸癌、肺癌、腎癌、または悪性黒色腫である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の剤。

20

【請求項 7】

4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物と免疫チェックポイント阻害薬とを含み、該免疫チェックポイント阻害薬が、抗 C T L A-4 抗体、抗 P D-1 抗体、抗 P D-L 1 抗体、抗 P D-L 2 抗体、P D-L 1 融合タンパク質、P D-L 2 融合タンパク質、抗 T i m-3 抗体、抗 L A G-3 抗体、抗 K I R 抗体、並びに、上記抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域 (C D R s) または可変領域 (V R) を含む抗体からなる群より選択される少なくとも一種であるがん治療のための医薬であって、4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物と該免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせて投与することを特徴とするがん治療のための医薬。

30

【請求項 8】

組み合わせ投与が、4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、またはその溶媒和物、および免疫チェックポイント阻害薬の、同じまたは異なる剤形における同時投与、あるいは別々の投与である、請求項 7 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

40

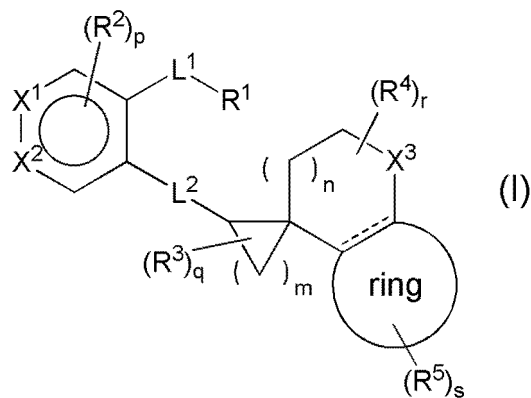
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I)

【0002】

【化 1】



10

【0003】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキソ体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせる医薬に関する。

【背景技術】

【0004】

プロスタグランジン E_2 ($PG E_2$) は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮作用、疼痛閾値の低下作用、消化管の蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

20

【0005】

近年の研究の中で、 $PG E_2$ 受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することがわかってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 と呼ばれている(非特許文献1)。

【0006】

これらのサブタイプのうち、 EP_4 受容体は、マクロファージからの $MCP-1$ 産生抑制、リンパ球からの $TNF-\alpha$ 、 $IL-2$ 、および $IFN-\gamma$ 産生抑制、ならびに $IL-10$ 産生増強による抗炎症、血管拡張、血管新生、弾性線維の形成抑制、 $MMP-9$ 発現抑制に関与していると考えられている。さらに、 EP_4 受容体は、骨髄(ミエロイド)由来免疫抑制細胞(Myeloid Derived Suppressor Cells)、制御性T細胞およびナチュラルキラー細胞を介したがん免疫制御にも関与していると考えられている。

30

【0007】

これらのことより、 EP_4 受容体に強く結合し、拮抗作用を有する化合物は、 EP_4 受容体の活性化による疾患、例えば、骨疾患、がん、全身性肉芽腫、免疫疾患、アレルギー、アトピー、喘息、歯槽膿漏、歯肉炎、歯周病、アルツハイマー、川崎病、熱傷、多臓器不全、慢性頭痛、疼痛、血管炎、静脈不全、静脈瘤、動脈瘤、大動脈瘤、痔瘻、尿崩症、ストレス、子宮内膜症、子宮腺筋症、新生児動脈管開存症、胆石症等の疾患治療に有用であると考えられる(非特許文献2-7)。

40

【0008】

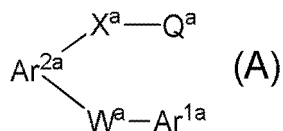
一方、特許文献1には、プロスタグランジンE受容体に関連する疾患、例えば疼痛、炎症、およびがんなどの治療に用いられる化合物として、下記一般式(A)で示される化合物が使用されることが記載されている。

【0009】

一般式(A)は、

【0010】

【化 2】



【0011】

(式中、 Ar^{1a} は、場合によっては R^{1a} または R^{3a} で置換された、アリールまたはヘテロアリール基であり； R^{1a} は、 CN 、 NO_2 、または $\text{CON}(\text{R}^{5a})_2$ などであり； W^a は、 O 、 N 、および S から選択された 0～2 個のヘテロ原子を含む 3～6 員結合基を表し、前記結合基は場合によって CO 、 $\text{S}(\text{O})_{n_a}$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 、またはアセチレン基を含んでおり； Ar^{2a} は、場合によっては R^{3a} で置換された、アリールまたはヘテロアリール基であり； R^{3a} は、ハロゲン、または CN などであり； X^a は、 W^a の結合部位に対して Ar^{2a} のオルトに結合したリンカーであり； Q^a は、 COOH などである。

10

(基の定義を一部抜粋した。)) である。

【0012】

また、特許文献 2 には、下記一般式 (B) の化合物は PGE_2 受容体、特に EP_3 および／または EP_4 に対して結合し、拮抗作用を有するため、疼痛およびがんなどの疾患の予防および／または治療に有用であることが記載されている。

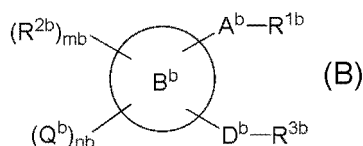
【0013】

一般式 (B) は、

20

【0014】

【化 3】



【0015】

(式中、 R^{1b} は $-\text{COOH}$ などを表し； A^b は、(i) 単結合、(ii) $\text{C}1\sim6$ アルキレン、(iii) $\text{C}2\sim6$ アルケニレン、または (iv) $\text{C}2\sim6$ アルキニレンなどを表し； B^b 環は、 $\text{C}3\sim12$ の単環あるいは二環の炭素環、または $3\sim12$ 員の単環あるいは二環の複素環を表し； R^{2b} は、ニトロ、またはシアノなどを表し； Q^b は、 $\text{C}2\sim6$ アルケニル、 $\text{C}2\sim6$ アルキニル、1～3 個のハロゲン原子によって置換されている $\text{C}1\sim6$ アルキル、シアノ、またはニトロなどを表し； D^b は、炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子 1 または 2 員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は 1～4 個の R^{40b} で置換されていてもよく； R^{40b} は、オキソまたはハロゲンなどを表し； R^{3b} は、(1) $\text{C}1\sim6$ アルキル、または (2) 1～5 個の R^{42b} で置換されているかあるいは無置換の $\text{C}3\sim15$ の単環、二環あるいは三環の炭素環、または $3\sim15$ 員の単環、二環あるいは三環の複素環を表し； R^{42b} は、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-\text{NR}^{46b}\text{COR}^{47b}$ 、または Cyclo を表す。(基の定義を一部抜粋した。)) である。

30

40

【0016】

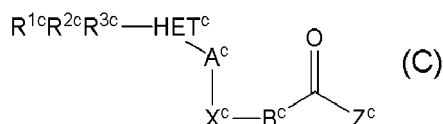
さらに、特許文献 3 には、プロスタグランジン E 受容体に関連する疾患、例えば疼痛、炎症、およびがんなどの治療に用いられる化合物として、下記一般式 (C) で示される化合物が使用されることが記載されている。

【0017】

一般式 (C) は、

【0018】

【化 4】



【0019】

(式中、 HET^c は、 O 、 $S(O)_{nc}$ 、および $N(O)_{mc}$ から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～12 員の単環式または二環式の芳香環系を表し、 mc は 0 または 1 であり、 nc は 0、1 または 2 であり； A^c は、1 原子または 2 原子部分であって、 $-W^c-$ または $-C(O)-$ などからなる群から選択され、 W^c は、 O 、 $S(O)_{nc}$ 、または NR^{17c} であり； X^c は、 O 、 $S(O)_{nc}$ 、および $N(O)_{mc}$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～10 員の単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリール基を表し、 Y^c は、 O 、 $S(O)_{nc}$ 、 NR^{17c} 、または結合などを表し； B^c は、 $-(C(R^{18c})_2)_{pc}-Y^c-(C(R^{18c})_2)_{qc}-$ であり； pc および qc は独立に 0～3 であり； Z^c は OH などであり； R^{1c} 、 R^{2c} 、および R^{3c} は独立に、ハロゲン、 $-CO_2R^{9c}$ 、または $-CON(R^{6c})_2$ などを表す。(基の定義を一部抜粋した。)) である。

10

【0020】

なお、特許文献 1～3 および非特許文献 1～7 いずれにおいても、本発明に用いられる三環性スピロ化合物について何ら記載も示唆もされていない。

20

【0021】

一方、癌細胞や癌の微小環境には、癌に対する免疫応答を妨げる種々の免疫チェックポイント分子が存在する。免疫チェックポイント阻害薬は、免疫抑制機構を解除し、癌に対する免疫反応を活性化する新たな治療法であり、既に、免疫チェックポイント阻害薬として、抗 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) 抗体のイピリムマブ (ipilimumab) や抗 PD-1 (programmed cell death-1) 抗体のニボルマブ (nivolumab) およびペンブロリズマブ (pembrolizumab) 等が国内外で承認を得て、癌治療で使用されている。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0022】

【特許文献 1】国際公開第 2000/020371 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2003/016254 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 1999/047497 号パンフレット

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献 1】ジャーナル・オブ・リピッド・メディエーターズ・アンド・セル・シグナリング (Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling)、第 12 巻、379-391 ページ、1995 年

40

【非特許文献 2】ファーマコロジカル・レビューズ (Pharmacological Reviews)、第 65 巻、1010-1052 ページ、7 月、2013 年

【非特許文献 3】第 105 回 米国癌研究会議 (American Association for Cancer Research (AACR))、要旨番号：LB-265、プレゼンテーション標題：ONO-AE3-208 inhibits myeloid derived suppressor cells and glioma growth、プレゼンテーション日時：2014 年 4 月 8 日

【非特許文献 4】フェブス・レターズ (FEBS Letters)、第 364 巻、339-341 ページ、1995 年

【非特許文献 5】キャンサー・サイエンス (Cancer Science)、第 105

50

巻、1142-1151ページ、2014年

【非特許文献6】キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第70巻、1606-1615ページ、2010年

【非特許文献7】キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第62巻、28-32ページ、2002年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明の課題は、有効ながん治療法を見出し、医薬品として提供することである。

【課題を解決するための手段】

10

【0025】

本発明者らは、前記課題を解決するため、鋭意研究した結果、後述の一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ (以下、本発明に用いられる化合物と略記することがある。) が、EP₄ 受容体拮抗薬として作用すること、および、本発明に用いられる化合物と免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせ (以下、本発明の組み合わせと略記することがある。) により、本発明の課題が解決されることを見出し、本発明を完成させた。

【0026】

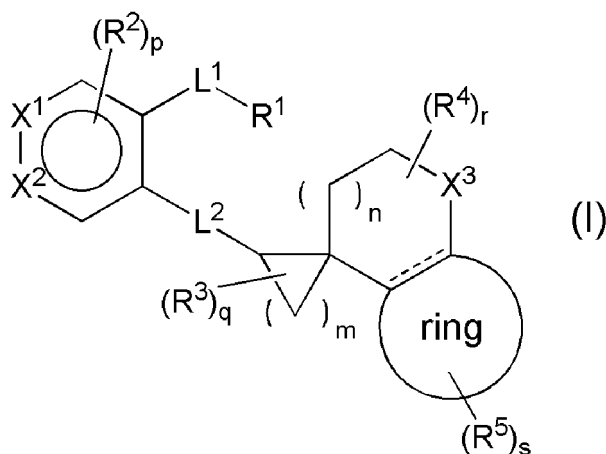
すなわち、本発明は、

〔1〕 一般式 (I)

20

【0027】

【化5】



30

【0028】

(式中、

R^1 は $COOR^8$ 、テトラゾール、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{8-1} 、 $CONHSO_2R^{8-1}$ 、 SO_2NHCOR^{8-1} 、またはヒドロキサム酸を表し、

R^8 は水素原子、C1-4アルキル、またはベンジルを表し、

40

R^{8-1} は、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、C3-10炭素環、または3-10員複素環を表し、各々の該C3-10炭素環および3-10員複素環は、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、C1-4アルコキシ、 $-O$ (C1-4ハロアルキル)、C1-4アルキルチオ、 $-S$ (C1-4ハロアルキル)、ハロゲン、またはニトリル ($-CN$) を示す; 以下同じ) で置換されていてもよく、

L^1 は、C1-5アルキレン、C2-5アルケニレン、またはC2-5アルキニレンを表し、

R^2 は、ハロゲン、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、C1-4アルキルチオ、C2-4アルケニル、C2-4アルキニル、 $-O$ (C1-4ハロアルキル)、 $-S$ (C1-4ハロアルキル)、 $-C(O)$ (C1-4アルキル)、 $-SO_2$ (C1-4アルキル)、

50

—CONH(C 1—4 アルキル)、—CON(C 1—4 アルキル)₂、—NHC(O)(C 1—4 アルキル)、—N(C 1—4 アルキル)C(O)(C 1—4 アルキル)、—NH SO₂(C 1—4 アルキル)、—N(C 1—4 アルキル)SO₂(C 1—4 アルキル)、—SO₂NH(C 1—4 アルキル)、—SO₂N(C 1—4 アルキル)₂、—NR^{1 7}R^{1 7}、ニトロ、ニトリル、水酸基、アルデヒド(ホルミルを示す; 以下同じ)、またはカルボキシルを表し、各々の該C 1—4 アルキルはハロゲンで置換されていてもよく、

該R²における(C 1—4 アルキル)₂とは、独立した2個のC 1—4 アルキルを表し、それぞれのC 1—4 アルキルは同一でも異なってもよく、

X¹はCR⁶または窒素原子を表し、R⁶は水素原子またはR²を表し、

X²はCR⁷または窒素原子を表し、R⁷は、水素原子、R²、または—L³—R⁹を表し、L³は、メチレン、酸素原子、または酸化されていてもよい硫黄原子を表し、R⁹は、ハロゲン、C 1—4 アルキル、およびC 1—4 ハロアルキルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい4—10員複素環を表し、

L²は、—CH₂CH₂—、—CH=CH—、—CH₂O—、—OCH₂—、—CH₂S—、—SCH₂—、—CH₂S(O)—、—S(O)CH₂—、—CH₂SO₂—、—SO₂CH₂—、—CH₂NH—、—NHCH₂—、—NHCO—、—CONH—、—NH SO₂—、または—SO₂NH—を表し、

R³はC 1—4 アルキルまたはハロゲンを表し、

R⁴は、ハロゲン、C 1—4 アルキル、またはC 1—4 ハロアルキルを表し、

X³は、メチレン、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、またはNR^{1 0}を表し、

R^{1 0}は、C 1—4 アルキル、—C(O)(C 1—4 アルキル)、—C(O)O(C 1—4 アルキル)、または—SO₂(C 1—4 アルキル)を表し、各々の該C 1—4 アルキルはハロゲンで置換されていてもよく、

ring はベンゼン環または5—6員単環式芳香族複素環を表し、

【0029】

【化6】

【0030】

は単結合または二重結合を表し、

R⁵は、(1) ハロゲン、(2) C 1—4 アルキル、(3) カルボキシル、(4) ニトリル、(5) —CONHR^{1 1}、(6) —C(O)R^{1 2}、(7) —OR^{1 4}、(8) —S(O)_tR^{1 5}、(9) —CH₂R^{1 6}、(10) —NR^{1 7}R^{1 7}、(11) —NHCOR^{1 1}、(12) C 4—10 炭素環、または(13) 4—10員複素環を表し、該C 4—10 炭素環または4—10員複素環は1~3個のR^{1 8}で置換されていてもよく、該R^{1 8}が複数である場合、R^{1 8}はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、

R^{1 1}は、C 1—6 アルキル、C 3—6 シクロアルキル、フェニル、または4—6員複素環を表し、R^{1 1}は1~3個のR^{1 3}で置換されていてもよく、該R^{1 3}が複数である場合、R^{1 3}はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、

R^{1 3}は、ハロゲン、C 1—6 アルキル、C 3—6 シクロアルキル、C 1—4 アルコキシ、水酸基、—NR^{2 0}R^{2 1}、ベンゼン、または4—6員複素環を表し、

R^{2 0}およびR^{2 1}は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1—4 アルキルを表し、

R^{1 2}は、C 1—6 アルキル、C 3—6 シクロアルキル、ベンゼン、または4—6員複素環を表し、該C 3—6 シクロアルキル、ベンゼン、または4—6員複素環は、それぞれ独立して、ハロゲン、C 1—4 アルキル、またはC 1—4 アルコキシで置換されていてもよく、

R^{1 4}は、水素原子、C 1—6 アルキル、C 3—6 シクロアルキル、ベンゼン、またはベンジルを表し、該C 1—6 アルキルは1~3個のR^{1 9}で置換されていてもよく、該R^{1 9}が複数である場合、R^{1 9}はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、

R^{1 9}は、C 1—4 アルコキシ、—CONH(C 1—4 アルキル)、—CON(C 1—4 アルキル)₂、またはC 1—4 アルキルおよびC 1—4 ハロアルキルからなる群より選択

10

20

30

40

50

される置換基で置換されていてもよい5-6員単環式芳香族複素環を表し、
 該 R^{19} における(C1-4アルキル)₂とは、独立した2個のC1-4アルキルを表し、
 それぞれのC1-4アルキルは同一でも異なってもよく、
 R^{15} は、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、ベンゼン、またはベンジルを表し、

R^{16} は水酸基またはC1-4アルコキシを表し、

R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルキル、またはC3-6シクロアルキルを表し、

R^{18} は、ハロゲン、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C1-4アルコキシ、
 オキソ、ニトリル、水酸基、ヒドロキシメチル、1-メチル-1-ヒドロキシエチル、
 (C1-4アルキル)SO₂-, 4-6員複素環、(C1-4アルキル)NH-, または
 (C1-4アルキル)₂N-を表し、

該 R^{18} における(C1-4アルキル)₂とは、独立した2個のC1-4アルキルを表し、
 それぞれのC1-4アルキルは同一でも異なってもよく、

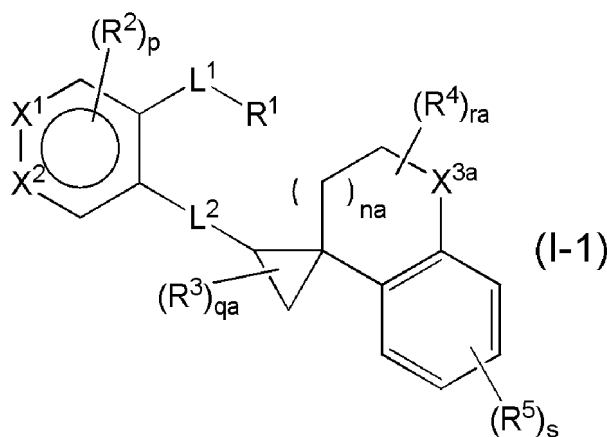
mは1~4の整数を表し、nは0~4の整数を表し、pは0~2の整数を表し、qは0~6の整数を表し、rは0~6の整数を表し、sは0~4の整数を表し、tは0~2の整数を表し、

ただし、p、q、r、およびsがそれぞれ2以上の整数を表す場合、 R^2 、 R^3 、 R^4 、
 および R^5 は、それぞれ独立して、同一でも異なってもよい。)で示される化合物、
 その塩、そのN-オキソ体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェック
 ポイント阻害薬とを組み合わせる医薬、

〔2〕 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-1)

【0031】

【化7】



【0032】

(式中、naは0~1の整数を表し、qaは0~3の整数を表し、raは0~4の整数を表し、 X^{3a} は、メチレンまたは酸素原子を表し、その他の記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物である、前記〔1〕記載の医薬、

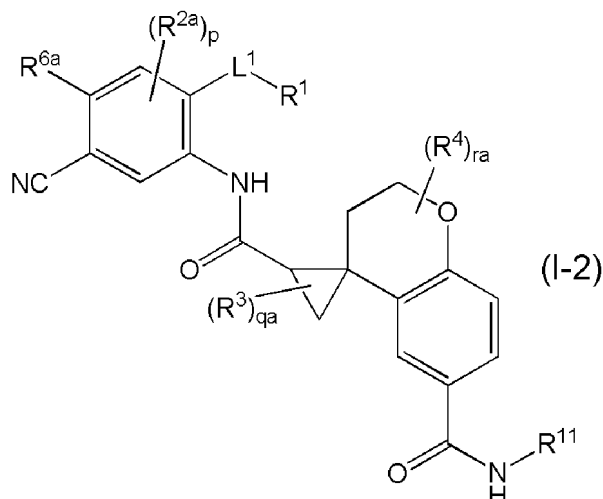
〔3〕 sが1~4の整数であり、少なくとも一つの R^5 が-CO₂HR¹¹である、前記〔1〕または前記〔2〕記載の医薬、

〔4〕 L²が-NHCO-または-CO₂HR¹¹である、前記〔1〕から前記〔3〕のいずれかに記載の医薬、

〔5〕 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-2)

【0033】

【化 8】



10

【0034】

(式中、 R^{2a} はハロゲンを表し、 R^{6a} は水素原子またはハロゲンを表し、その他の記号は前記〔1〕および前記〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物である、前記〔1〕から前記〔4〕のいずれかに記載の医薬、

〔6〕 一般式 (I) で示される化合物が、

20

(1) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-(メチルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(2) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(シクロプロピルメチル)カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(3) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(2-メトキシエチル)カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(4) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(2-メチル-2-プロパニル)カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

30

(5) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(2S)-1-メトキシ-2-プロパニル〕カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(6) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(7) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-(シクロプロピルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

40

(8) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-(イソプロピルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(9) 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-(シクロペンチルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、

(10) 4-〔2-〔〔(2'R, 4S)-6-〔(2S)-2-ブタニルカルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕-4-シアノフェニル〕ブタン酸、

50

- (11) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 6- [(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、
- (12) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 6- [(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、
- (13) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (2-ピリジニルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (14) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (3-ピリダジニルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (15) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (シクロブチルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (16) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- { [1- (2-メチル-2-プロパニル) - 1H-ピラゾール-4-イル] カルバモイル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (17) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (18) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (プロピルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (19) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 6- [(2-エトキシエチル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、または
- (20) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 6- (エチルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (21) 4- [4-シアノ-2- ({ [(1 R, 2 R) - 6'- (メチルカルバモイル) - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (22) 4- {4-シアノ-2- [({ (1 R, 2 R) - 6'- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、
- (23) 4- {4-シアノ-2- [({ (1 R, 2 R) - 6'- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル] - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、
- (24) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 7-フルオロ-6- (メチルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (25) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 7-フルオロ-6- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、
- (26) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 7-フルオロ-6- (イソプロピルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、
- (27) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) - 7- (メチルカルバモイル

10

20

30

40

50

)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(28) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -7- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(29) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -7-メトキシ-6- (メチルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(30) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -7-メトキシ-6- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(31) 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 3 S) -5- (メチルカルバモイル) -2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(32) 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 3 S) -5- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(33) 4- [4-シアノ-2- ({ [(1 S, 2 R) -6'- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -3', 3'-ジメチル-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン]-2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、または

(34) 4- [4-シアノ-2- ({ [(1 S, 2 R) -3', 3'-ジメチル-6'- (メチルカルバモイル) -2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン]-2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸である、前記〔1〕記載の医薬、

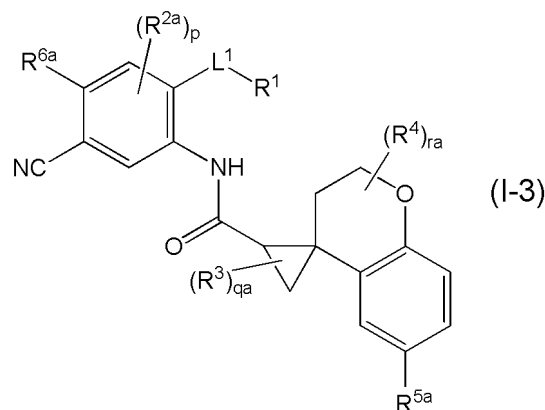
〔7〕 s が1~4の整数であり、少なくとも一つのR⁵が1~3個のR¹⁻⁸で置換されていてもよい、C₄₋₁₀炭素環または4-10員複素環であって、該R¹⁻⁸が複数である場合、R¹⁻⁸はそれぞれ独立して同一でも異なってもよい、前記〔1〕または前記〔2〕記載の医薬、

〔8〕 L² が-NHCO-または-CONH-である、前記〔7〕記載の医薬、

〔9〕 一般式 (I) で示される化合物が、一般式 (I-3)

【0035】

【化9】



【0036】

(式中、R^{5a} は1~3個のR¹⁻⁸で置換されていてもよい、C₄₋₁₀炭素環または4-10員複素環であって、該R¹⁻⁸が複数である場合、R¹⁻⁸はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、その他の記号は前記〔1〕、前記〔2〕、および前記〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。) で示される化合物である、前記〔1〕、前記〔2〕、前記〔7〕、および前記〔8〕のいずれかに記載の医薬、

[10] 一般式 (I) で示される化合物が、

(1) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(2) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(3) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(4) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(3-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(5) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1H-ピラゾール-1-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(6) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1H-ピラゾール-5-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(7) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(4-ピリダジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(8) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(2-オキソ-1-ピロリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(9) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(6-メトキシ-3-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(10) 4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S) -6-[6-(1H-ピラゾール-1-イル) -3-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(11) 4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S) -6-[6-(ジメチルアミノ) -3-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(12) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(6-メチル-3-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(13) 4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S) -6-[6-(メチルアミノ) -3-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、

(14) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(2-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(15) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1, 3-チアゾール-2-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(16) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1, 3-オキサゾール-2-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(17) 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1-メチル-1H-

10

20

30

40

50

1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(18) 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(3-ピリダジニル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、

(19) 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 3S)-5-(3-ピリジニル)-2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、または

(20) 4-[4-シアノ-2-({ [(1S, 2R)-3', 3'-ジメチル-6'-(3-ピリジニル)-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン]-2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸である、前記〔1〕記載の医薬、

10

〔11〕 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(イソプロピルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせる医薬、

〔12〕 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせる医薬、

20

〔13〕 免疫チェックポイント阻害薬が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM3、BTLA、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR、KIR、VISTA、IDO1、Arginase I、TIGITおよびCD115からなる群から選択される免疫チェックポイント分子の阻害薬である、前記〔1〕から前記〔12〕のいずれかに記載の医薬、

〔14〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗PD-1抗体である、前記〔1〕から前記〔13〕のいずれかに記載の医薬、

〔15〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗CTLA-4抗体である、前記〔1〕から前記〔13〕のいずれかに記載の医薬、

30

〔16〕 がん治療のための前記〔1〕から前記〔15〕のいずれかに記載の医薬、

〔17〕 がんが白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、甲状腺癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、陰癌、外陰部癌、腎癌、腎盂・尿管癌、尿路上皮癌、陰茎癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、悪性骨腫瘍、皮膚癌、胸腺腫、中皮腫、および原発不明癌である、前記〔16〕記載の医薬、

〔18〕 前記〔1〕記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせる、がん治療剤、

40

〔19〕 前記〔1〕記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬のそれぞれの有効量を哺乳動物(好ましくはヒト患者)に投与することを特徴とするがん治療方法、

〔20〕 がん治療のための前記〔1〕記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせ、

〔21〕 がん治療剤を製造するための前記〔1〕記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせ、

50

〔22〕 前記〔1〕記載の一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせ投与することを特徴とするがん治療のための医薬、

〔23〕 4-〔4-シアノ-2-（{〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせ投与することを特徴とするがん治療のための医薬、

〔24〕 免疫チェックポイント阻害薬が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM3、BTLA、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR、KIR、VISTA、IDO1、Arginase I、TIGITおよびCD115からなる群から選択される免疫チェックポイント分子の阻害薬である、前記〔23〕記載の医薬、

〔25〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗PD-1抗体である、前記〔23〕または前記〔24〕記載の医薬、

〔26〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗CTLA-4抗体である、前記〔23〕または前記〔24〕記載の医薬、

〔27〕 がんが胃癌、大腸癌、肺癌、腎癌、または悪性黒色腫である、前記〔23〕から〔26〕のいずれかに記載の医薬、

〔28〕 免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせ投与することを特徴とする前記〔1〕記載の一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含むがん治療剤、

〔29〕 免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせ投与することを特徴とする4-〔4-シアノ-2-（{〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含むがん治療剤、

〔30〕 免疫チェックポイント阻害薬が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM3、BTLA、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR、KIR、VISTA、IDO1、Arginase I、TIGITおよびCD115からなる群から選択される免疫チェックポイント分子の阻害薬である、前記〔29〕記載の剤、

〔31〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗PD-1抗体である、前記〔29〕または前記〔30〕記載の剤、

〔32〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗CTLA-4抗体である、前記〔29〕または前記〔30〕記載の剤、

〔33〕 がんが胃癌、大腸癌、肺癌、腎癌、または悪性黒色腫である、前記〔29〕から〔32〕のいずれかに記載の剤、

〔34〕 前記〔1〕記載の一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと組み合わせ投与することを特徴とする免疫チェックポイント阻害薬を有効成分として含むがん治療剤、

〔35〕 4-〔4-シアノ-2-（{〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと組み合わせ投与することを特徴とする免疫チェックポイント阻害薬を有効成分として含むがん治療剤、

〔36〕 免疫チェックポイント阻害薬が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM3、BTLA、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR、KIR、VISTA、IDO1、Arginase I、TIGITおよびCD115からなる群から選択される免疫チェックポイント分子の阻害薬である

10

20

30

40

50

、前記〔35〕記載の剤、

〔37〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗PD-1抗体である、前記〔35〕または前記〔36〕記載の剤、

〔38〕 免疫チェックポイント阻害薬が抗CTLA-4抗体である、前記〔35〕または前記〔36〕記載の剤、

〔39〕 がんが胃癌、大腸癌、肺癌、腎癌、または悪性黒色腫である、前記〔35〕から〔38〕のいずれかに記載の剤、

〔40〕 免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて投与することを特徴とするがん治療のための4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

10

〔41〕 4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて、癌の治療を必要とする哺乳動物（好ましくはヒト患者）に投与することを特徴とするがん治療方法、

〔42〕 4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬とを組み合わせて投与することを特徴とするがん治療剤、

20

〔43〕 免疫チェックポイント阻害薬が投与されている患者に投与することを特徴とする、4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分とするがん治療剤、

〔44〕 4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが投与されている患者に投与することを特徴とする、免疫チェックポイント阻害薬を有効成分とするがん治療剤、

30

〔45〕 がん治療のための医薬の製造のための、4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせの使用、

〔46〕 免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて投与することを特徴とするがん治療剤の製造のための、4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

40

〔47〕 4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと組み合わせて投与することを特徴とするがん治療剤の製造のための免疫チェックポイント阻害薬の使用、

〔48〕 有効用量の4-〔4-シアノー-2-（〔〔（2' R, 4 S）-6-（イソプロピルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕

50

ー2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを患者に投与することを特徴とする癌治療方法であって、患者はさらに、免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けている、前記治療方法、または

〔49〕有効用量の免疫チェックポイント阻害薬を患者に投与することを特徴とする癌治療方法であって、患者はさらに、4-[4-シアノー2-({[(2'R, 4S)-6-(イソプロピルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグによる治療を受けている、前記治療方法に関する。

10

【発明の効果】

【0037】

本発明の組み合わせは、がん治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1はマウス大腸がん細胞株MC38の同種移植モデルにおける実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果を示す。図中、併用は、実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用群を示す。

【図2】図2はマウス大腸がん細胞株MC38の同種移植モデルにおける実施例2-2化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果を示す。図中、併用は、実施例2-2化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用群を示す。

20

【図3】図3はマウス大腸がん細胞株MC38の同種移植モデルにおける実施例2-13化合物及び抗マウスCTLA-4抗体との併用効果を示す。図中、併用は、実施例2-13化合物及び抗マウスCTLA-4抗体との併用群を示す。

【図4】図4はマウス線維肉腫細胞株Sa1Nの同種移植モデルにおける実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果を示す。図中、併用は、実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用群を示す。

【図5】図5はマウス大腸がん細胞株CT26の同種移植モデルにおける実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果を示す。図中、併用は、実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用群を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0039】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0040】

本発明において、「C1-4アルキル」とは、例えば、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、tert-ブチル、およびイソブチルである。

【0041】

本発明において、「C1-3アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルである。

40

【0042】

本発明において、「C1-5アルキレン」とは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、およびペンチレンである。

【0043】

本発明において、「C2-5アルケニレン」とは、例えば、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、および4-ペンテニレンなどである。

【0044】

本発明において、「C2-5アルキニレン」とは、例えば、エチニレン、1-プロピニレン、2-プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、3-ブチニレン、1-ペン

50

チニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン、および4-ペンチニレンなどである。

【0045】

本発明において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素である。

【0046】

本発明において、「C1-4アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、tert-ブトキシ、イソブトキシなどである。

【0047】

本発明において、「C1-4アルキルチオ」とは、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、1-メチルプロピルチオ、tert-ブチルチオ、イソブチルチオなどである。

10

【0048】

本発明において、「C2-4アルケニル」とは、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、および3-ブテニルなどである。

【0049】

本発明において、「C2-4アルキニル」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどである。

【0050】

本発明において、「C1-4ハロアルキル」とは、ハロゲンで置換されたC1-4アルキルを示し、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、1, 2-ジブromo-1, 2, 2-トリフルオロエチル、1-クロロ-1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、2-フルオロプロピル、2-クロロプロピル、1-フルオロプロピル、1-クロロプロピル、3, 3-ジフルオロプロピル、2, 3-ジフルオロプロピル、1, 3-ジフルオロプロピル、1, 2-ジフルオロプロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 2, 2-トリフルオロプロピル、1, 1, 2-トリフルオロプロピル、1, 1, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4-クロロブチル、3-フルオロブチル、3-クロロブチル、2-フルオロブチル、2-クロロブチル、1-フルオロブチル、1-クロロブチル、3, 3-ジフルオロブチル、2, 3-ジフルオロブチル、1, 3-ジフルオロブチル、1, 2-ジフルオロブチル、2, 2-ジフルオロブチル、1, 1-ジフルオロブチル、3, 3, 3-トリフルオロブチル、2, 3, 3-トリフルオロブチル、1, 3, 3-トリフルオロブチル、1, 2, 2-トリフルオロブチル、1, 1, 2-トリフルオロブチル、1, 1, 3-トリフルオロブチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロブチル、および2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロブチルなどである。

20

30

40

【0051】

本発明において、「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、硫黄(S)、スルホキシド(S(O))、およびスルホン(SO₂)を示す。

【0052】

本発明において、「4-10員複素環」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、4-10員の単環または二環式複素環を意味し、例えば、オキサタン、アゼチジン、ピロリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール

50

、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾオキサチオール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、ジヒドロトリアゾロピラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、チオクロマン、ジヒドロベンゾジオキシン、ジヒドロベンゾオキサチイン、クロマン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピロロピリダジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、トリアゾロピリジン、およびジヒドロピリドオキサジン環などである。

【0053】

本発明において、「3-10員複素環」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から

選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3-10員の単環または二環式複素環を意味し、例えば、アジリジン、オキシラン、チイラン、および前記「4-10員複素環」で記載した複素環などである。

【0054】

本発明において、「5-10員芳香族複素環」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、5-10員の単環または二環式芳香族複素環を意味し、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、プリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、およびシンノリン環などである。

10

【0055】

本発明において、「5-6員単環式芳香族複素環」とは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、およびチアジアゾール環などである。

20

【0056】

本発明において、「C4-10炭素環」とは、C4～10の単環または二環式炭素環を意味し、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、およびパーヒドロナフタレン環などである。

【0057】

本発明において、「C3-10炭素環」とは、C3～10の単環または二環式炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、および前記「C4-10炭素環」で記載した炭素環などである。

30

【0058】

本発明において、「C1-6アルキル」とは、例えば、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、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1-メチル-1-エチルプロピル、2-メチル-2-エチルプロピル、1-エチルブチル、および2-エチルブチルなどである。

40

【0059】

本発明において、「C3-6シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。

【0060】

本発明において、「4-6員複素環」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、4-6員の単環式複素環を意味し、例えば、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピラジン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサ

50

ジアゾール、およびチアジアゾール環などである。

【0061】

本発明において、 R^1 として好ましくは $COOR^8$ である。

【0062】

本発明において、 R^8 として好ましくは水素原子またはC1-4アルキルであり、より好ましくは水素原子である。

【0063】

本発明において、 R^{8-1} として好ましくは、C1-4アルキル、ベンゼンまたはピリジンであり、該ベンゼンおよびピリジンはC1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、C1-4アルコキシ、 $-O$ (C1-4ハロアルキル)、C1-4アルキルチオ、 $-S$ (C1-4ハロアルキル)、ハロゲン、またはニトリルで置換されていてもよい。

10

【0064】

本発明において、 L^1 として好ましくはC1-5アルキレンまたはC2-5アルケニレンであり、より好ましくはC1-5アルキレンであり、特に好ましくはプロピレンである。

【0065】

本発明において、 R^2 として好ましくはフッ素である。

【0066】

本発明において、 X^1 として好ましくは CR^6 である。

【0067】

本発明において、 R^6 として好ましくは水素原子またはフッ素であり、より好ましくは水素原子である。

20

【0068】

本発明において、 X^2 として好ましくは CR^7 である。

【0069】

本発明において、 R^7 として好ましくはフッ素、ニトリル、 $-CH_2R^9$ 、または $-OR^9$ であり、より好ましくはニトリルである。

【0070】

本発明において、 R^9 として好ましくはメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい4-10員複素環であり、該4-10員複素環として好ましくは5-10員芳香族複素環であり、より好ましくは5-10員含窒素芳香族複素環（例えば、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピロロピリダジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジンなど）である。

30

【0071】

本発明において、 L^2 として好ましくは $-CH=CH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、または $-SO_2NH-$ であり、より好ましくは $-NHCO-$ または $-CONH-$ であり、特に好ましくは $-NHCO-$ である。

【0072】

本発明において、 R^3 として好ましくはフッ素である。

40

【0073】

本発明において、 R^4 として好ましくはメチル、エチル、またはトリフルオロメチルであり、より好ましくはメチルである。

【0074】

本発明において、 X^3 として好ましくはメチレンまたは酸素原子であり、より好ましくは酸素原子である。

【0075】

本発明において、 R^{10} として好ましくはメチル、エチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、またはtert-ブトキシカルボニルである。

50

【0076】

本発明において、ringとして好ましくはベンゼン、チオフエン、またはピラゾール環であり、より好ましくはベンゼン環である。

【0077】

本発明において、 R^5 として好ましくは $-CONHR^{11}$ 、フッ素、メトキシ、ベンゼン環、または4-10員複素環であり、該4-10員複素環として好ましくはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾール、トリアゾール、チオフエン、フラン、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリジン、ピロロピリジン、またはジヒドロピリドオキサジン環である。

10

【0078】

本発明において、 R^{11} として好ましくはC1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、ピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリダジン、またはピリミジン環であり、より好ましくはC1-6アルキルである。

【0079】

本発明において、 R^{13} として好ましくは、ハロゲン、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C1-4アルコキシ、水酸基、 $-NR^{20}R^{21}$ 、ベンゼン、オキセタン、ピリジン、ピラゾール、またはオキサゾール環であり、より好ましくはフッ素、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、tert-ブチル、イソブチル、シクロペンチル、シクロブチル、オキセタン、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ジメチルアミノ、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、またはオキサゾール環である。

20

【0080】

本発明において、 R^{20} として好ましくは水素原子またはメチルである。

【0081】

本発明において、 R^{21} として好ましくは水素原子またはメチルである。

【0082】

本発明において、 R^{12} として好ましくはC1-3アルキル、C3-6シクロアルキル、ベンゼン、または4-6員複素環である。該4-6員複素環として好ましくはオキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピラジン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、またはチアジアゾール環である。該4-6員複素環はC1-4アルコキシで置換されていてもよい。

30

【0083】

本発明において、 R^{14} として好ましくは水素原子、メチル、エチル、ベンゼン、またはベンジルである。

【0084】

本発明において、 R^{19} として好ましくはメトキシ、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、またはピリジン環である。

40

【0085】

本発明において、 R^{15} として好ましくはメチル、シクロプロピル、またはベンゼンである。

【0086】

本発明において、 R^{16} として好ましくは水酸基である。

【0087】

本発明において、 R^{17} として好ましくはメチル、エチル、またはシクロプロピルであり、より好ましくはメチルである。

50

【0088】

本発明において、 R^{1-8} として好ましくはフッ素、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、*tert*-ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、オキソ、ニトリル、水酸基、ヒドロキシメチル、1-メチル-1-ヒドロキシエチル、メチルスルホニル、ピリジン、ジメチルアミノである。

【0089】

本発明において、*m*として好ましくは1～2の整数であり、より好ましくは1である。

【0090】

本発明において、*n*として好ましくは0～1の整数であり、より好ましくは1である。

10

【0091】

本発明において、*p*として好ましくは0である。

【0092】

本発明において、*q*として好ましくは0である。

【0093】

本発明において、*r*として好ましくは0～4の整数であり、より好ましくは0～2の整数である。

【0094】

本発明において、*s*として好ましくは0～2の整数であり、より好ましくは1または2である。

20

【0095】

本発明において、*t*として好ましくは0～2の整数である。

【0096】

本発明において、 X^{3-a} として好ましくは酸素原子である。

【0097】

本発明において、*na*として好ましくは0～1の整数であり、より好ましくは1である。

【0098】

本発明において、*qa*として好ましくは0である。

【0099】

本発明において、*ra*として好ましくは0～2の整数である。

30

【0100】

本発明において、一般式(I)として好ましくは、前記のring、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{8-1} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、*m*、*n*、*p*、*q*、*r*、*s*、および*t*の各々の好ましい定義の組み合わせである。

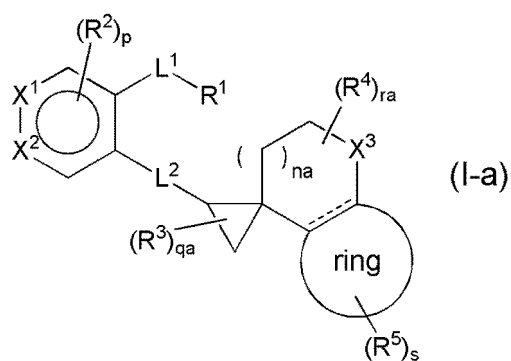
【0101】

本発明において、一般式(I)で示される化合物として好ましくは、一般式(I-a)

【0102】

40

【化 1 0】



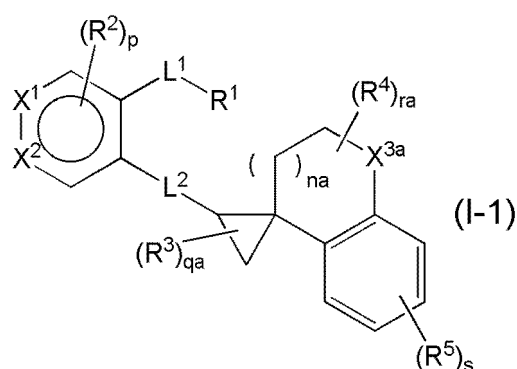
10

【0103】

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、より好ましくは一般式(I-1)

【0104】

【化 1 1】



20

【0105】

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

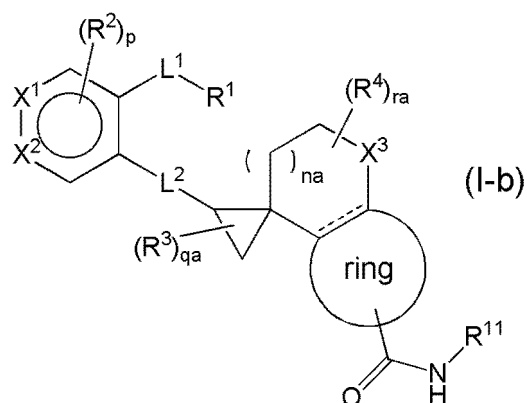
30

【0106】

本発明において、一般式(I)で示される化合物の別の態様として、より好ましくは、一般式(I-b)

【0107】

【化 1 2】



40

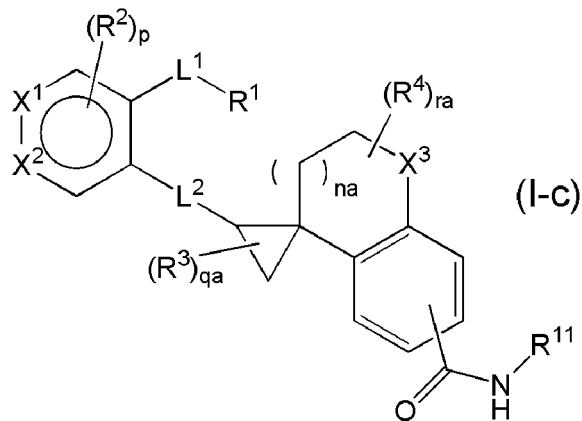
【0108】

50

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、さらに好ましくは一般式(I-c)

【0109】

【化13】



10

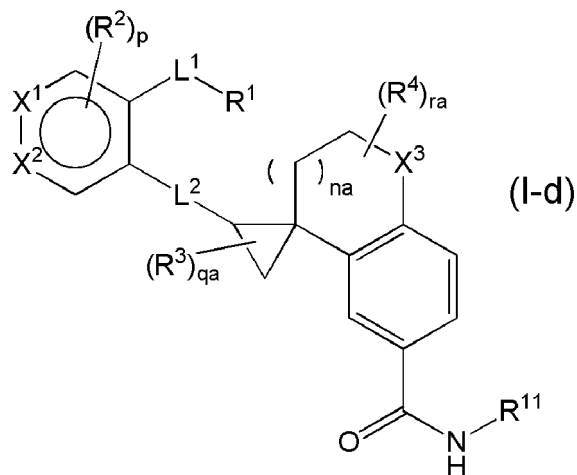
【0110】

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、なお好ましくは一般式(I-d)

20

【0111】

【化14】



30

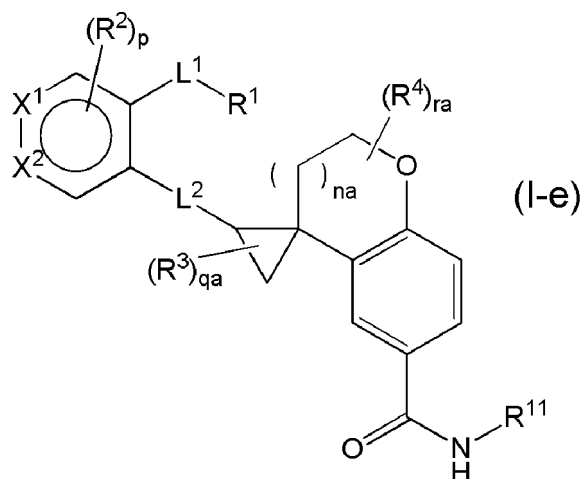
【0112】

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、さらになお好ましくは一般式(I-e)

40

【0113】

【化 1 5】



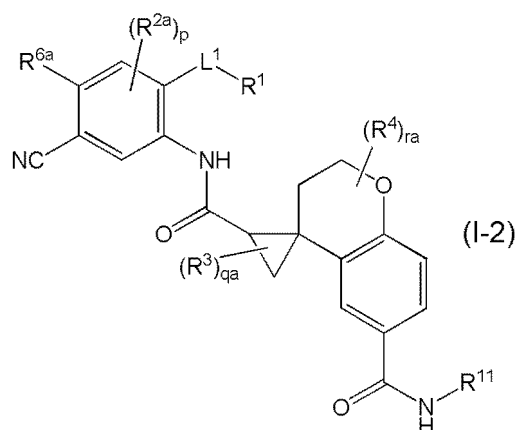
10

【0 1 1 4】

(式中、すべての記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、特に好ましくは一般式(I-2)

【0 1 1 5】

【化 1 6】



20

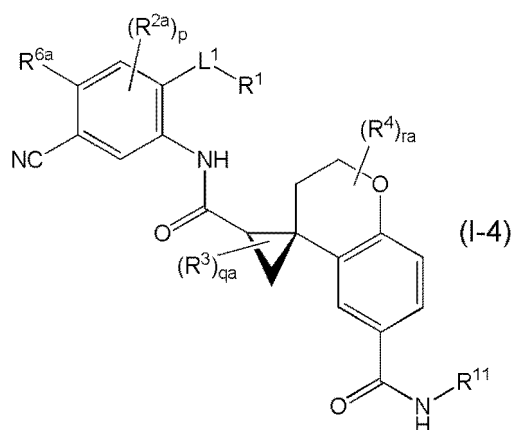
30

【0 1 1 6】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、最も好ましくは一般式(I-4)

【0 1 1 7】

【化 1 7】



40

50

【0118】

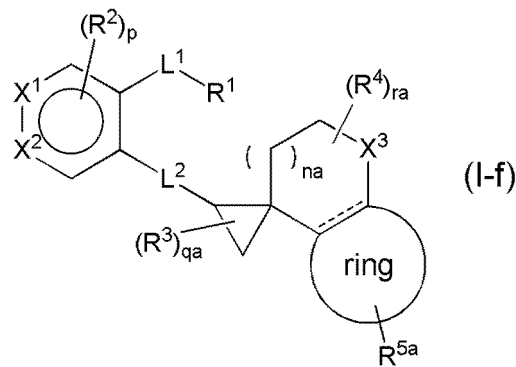
(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

【0119】

本発明において、一般式(I)で示される化合物のさらなる別の態様として、より好ましくは、一般式(I-f)

【0120】

【化18】



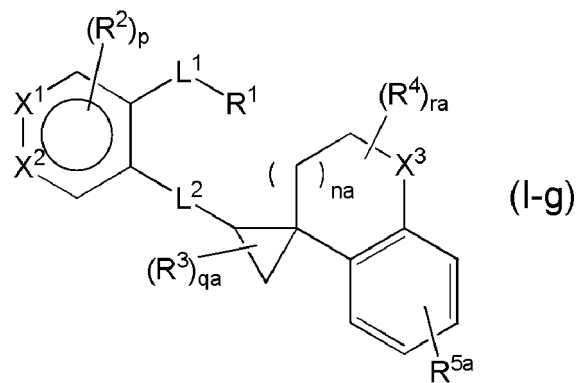
10

【0121】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、さらに好ましくは一般式(I-g)

【0122】

【化19】



20

30

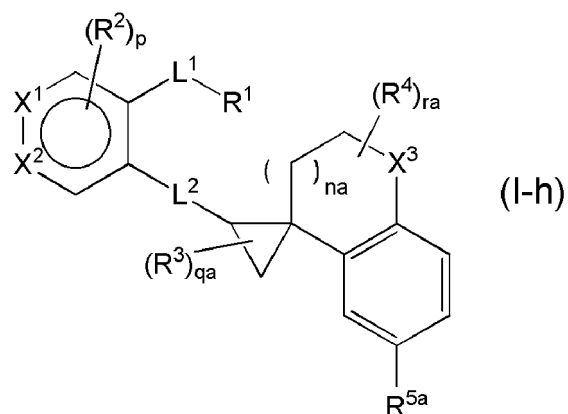
【0123】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、なお好ましくは一般式(I-h)

【0124】

40

【化 2 0】



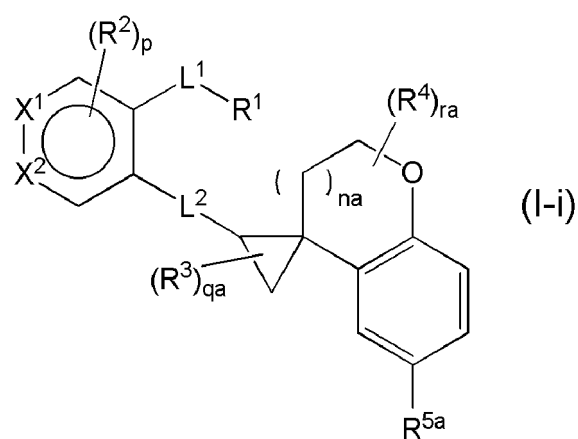
10

【0 1 2 5】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、さらになお好ましくは一般式 (I-i)

【0 1 2 6】

【化 2 1】



20

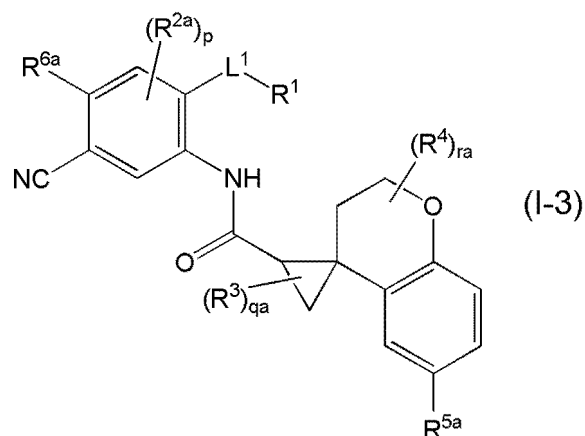
30

【0 1 2 7】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、特に好ましくは一般式 (I-3)

【0 1 2 8】

【化 2 2】



40

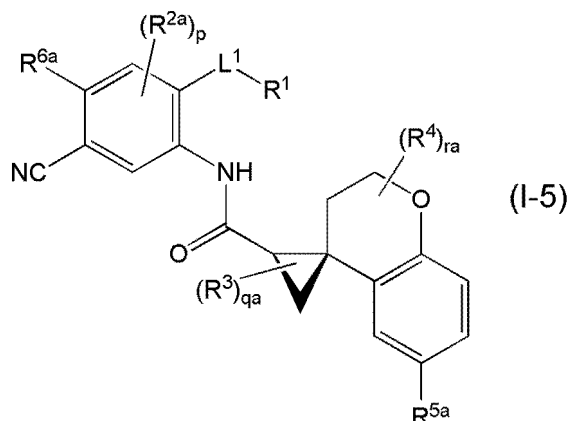
【0 1 2 9】

50

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグであり、最も好ましくは一般式(I-5)

【0130】

【化23】



10

【0131】

(式中、すべての記号は前記〔1〕、〔2〕、および〔9〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

20

【0132】

本発明において、上記の一般式(I-a)、一般式(I-b)、一般式(I-c)、一般式(I-d)、一般式(I-e)、一般式(I-f)、一般式(I-g)、一般式(I-h)、一般式(I-i)、および一般式(I-1)の群から選択される一般式において、それぞれ独立して、好ましくは、 L^1 がプロピレンであり、 L^2 が $-CH=CH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、または $-SO_2NH-$ である。より好ましくは、 L^1 がプロピレンであり、 L^2 が $-NHCO-$ または $-CONH-$ である。さらに好ましくは、 L^1 がプロピレンであり、 L^2 が $-NHCO-$ である。

【0133】

30

本発明において、上記の一般式(I-2)、一般式(I-3)、一般式(I-4)、および一般式(I-5)の群から選択される一般式において、それぞれ独立して、好ましくは、 L^1 がプロピレンである。

【0134】

本発明において、一般式(I)の別の態様として最も好ましくは、後記の実施例1の化合物、実施例2-1~実施例2-47の化合物、実施例3の化合物、実施例4-1~実施例4-3の化合物、実施例5~6の化合物、実施例7-1~実施例7-28の化合物、実施例8~9の化合物、実施例10-1~実施例10-12の化合物、実施例11の化合物、実施例12-1~実施例12-3の化合物、実施例13~17の化合物、実施例18-1~実施例18-3の化合物、実施例19の化合物、実施例20-1~実施例20-5の化合物、実施例21~22の化合物、実施例23-1~実施例23-2の化合物、実施例24~27の化合物、実施例28-1~実施例28-2の化合物、実施例29~30の化合物、実施例31-1~実施例31-2の化合物、実施例32の化合物、実施例33-1~実施例33-5の化合物、実施例34~36の化合物、実施例37-1~実施例37-2の化合物、実施例38-1~実施例38-2の化合物、もしくは実施例39の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

40

【0135】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基などには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不

50

斉炭素の存在などによる異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体をもすべて包含する。

【0136】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0137】

【化24】



10

【0138】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表し、

【0139】

【化25】



【0140】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表し、

【0141】

【化26】



20

【0142】

は、 α -配置と β -配置の任意の混合物であることを表す。

[塩]

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。

【0143】

塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。

【0144】

塩は、水溶性のものが好ましい。

30

【0145】

薬学的に許容される塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはアミン塩などが挙げられる。

【0146】

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、またはグルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

40

【0147】

アルカリ金属塩としては、例えば、カリウムおよびナトリウムなどとの塩が挙げられる。

【0148】

アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウムおよびマグネシウムなどとの塩が挙げられる。

【0149】

アンモニウム塩としては、例えば、テトラメチルアンモニウムなどとの塩が挙げられる。

【0150】

50

アミン塩としては、例えば、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、およびN-メチル-D-グルカミンなどの塩が挙げられる。

【0151】

また、本発明に用いられる化合物は、任意の方法でN-オキシド体にするができる。N-オキシド体とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

【0152】

一般式（I）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。

10

【0153】

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、またはアルコール系の溶媒（例えば、エタノールなど）のような溶媒和物が挙げられる。溶媒和物として好ましくは、水和物である。

〔プロドラッグ〕

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により一般式（I）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）が挙げられ；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-〔（エトキシカルボニル）オキシ〕エチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、1-〔〔（シクロヘキシルオキシ）カルボニル〕オキシ〕エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）などが挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（I）で示される化合物に変化するものであってもよい。

20

30

【0154】

40

さらに、一般式（I）で示される化合物を構成する各原子は、その同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{77}Br 、 ^{125}I など）などで置換されていてもよい。

〔本発明に用いられる化合物の製造方法〕

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、一般式（I）で示される化合物の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

【0155】

一般式（I）で示される化合物において、 L^2 が $-\text{NHCO}-$ である一般式（IVa）

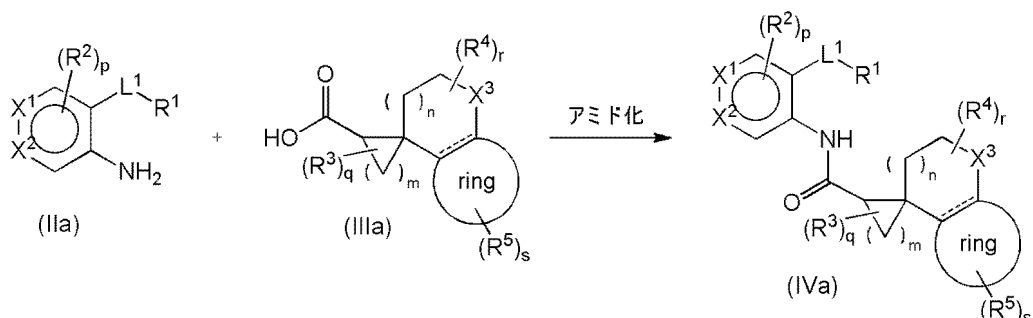
50

で示される化合物、または L^2 が $-\text{CONH}-$ である一般式 (IVb) で示される化合物は、それぞれ下記の反応工程式 (Ia) または反応工程式 (Ib) に示す方法で製造することができる。

【0156】

【化27】

反応工程式(Ia)



10

【0157】

(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

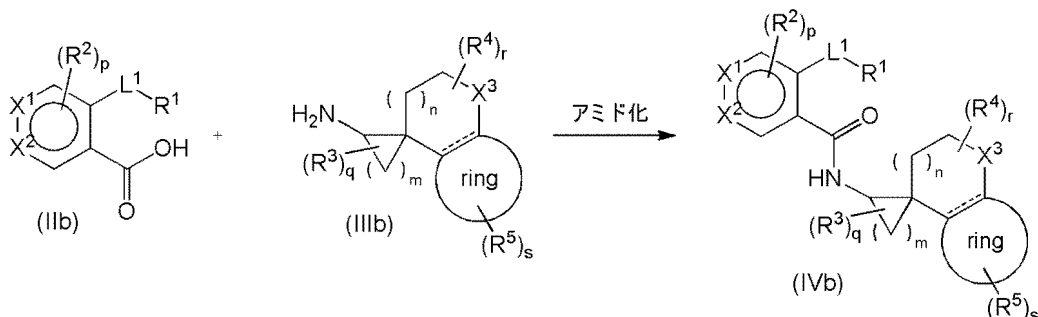
または

【0158】

【化28】

20

反応工程式(Ib)



30

【0159】

(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

すなわち、一般式 (IVa) で示される化合物は、一般式 (IIa) で示される化合物および一般式 (IIIa) で示される化合物をアミド化反応に付すことで製造することができる。また、一般式 (IVb) で示される化合物は、一般式 (IIb) で示される化合物および一般式 (IIIb) で示される化合物をアミド化反応に付すことで製造することができる。

【0160】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法などが挙げられる。

【0161】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライドなど）と約 -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン

50

、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、約0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液など)を用いて、アミンと約0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0162】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライドなど)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなど)と、約0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、アミンと約0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0163】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジンなど)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride(T3P))など)を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、約0℃~還流で反応させることにより行なわれる。

【0164】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素など)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

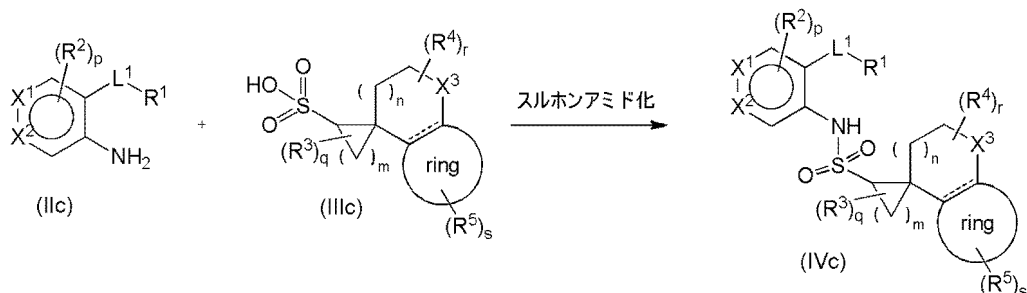
【0165】

一般式(I)で示される化合物において、 L^2 が $-NH-SO_2-$ である一般式(IVc)で示される化合物、または L^2 が $-SO_2-NH-$ である一般式(IVd)で示される化合物は、それぞれ下記の反応工程式(Ic)または反応工程式(Id)に示す方法で製造することができる。

【0166】

【化29】

反応工程式(Ic)



【0167】

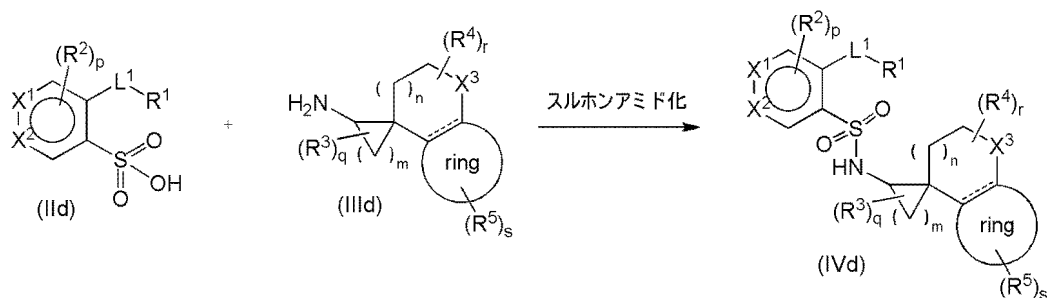
(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

または

【0168】

【化 3 0】

反応工程式(Id)



10

【0169】

(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

すなわち、一般式 (IVc) で示される化合物は、一般式 (IIc) で示される化合物および一般式 (IIIc) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことで製造することができる。また、一般式 (IVd) で示される化合物は、一般式 (IId) で示される化合物および一般式 (IIId) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことで製造することができる。

【0170】

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルターブチルエーテルなど）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リンなど）と -20°C ～ 還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジンなど）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中、アミンと約 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

20

【0171】

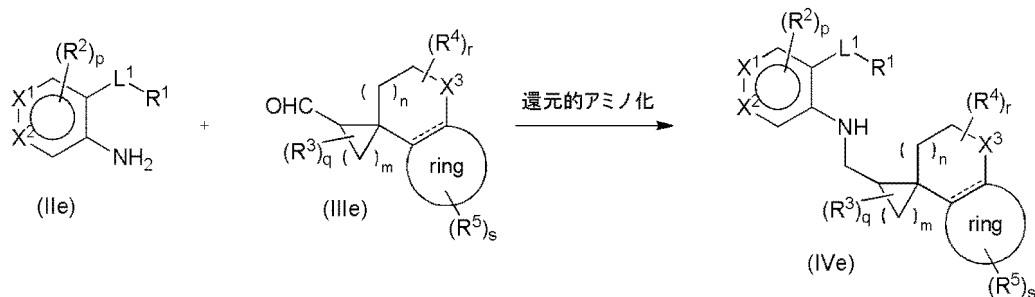
一般式 (I) で示される化合物において、 L^2 が $-\text{NHCH}_2-$ である一般式 (IVe) で示される本発明に用いられる化合物、または L^2 が $-\text{CH}_2\text{NH}-$ である一般式 (IVf) で示される化合物は、それぞれ下記の反応工程式 (Ie) または反応工程式 (If) に示す方法で製造することができる。

30

【0172】

【化 3 1】

反応工程式(Ie)



40

【0173】

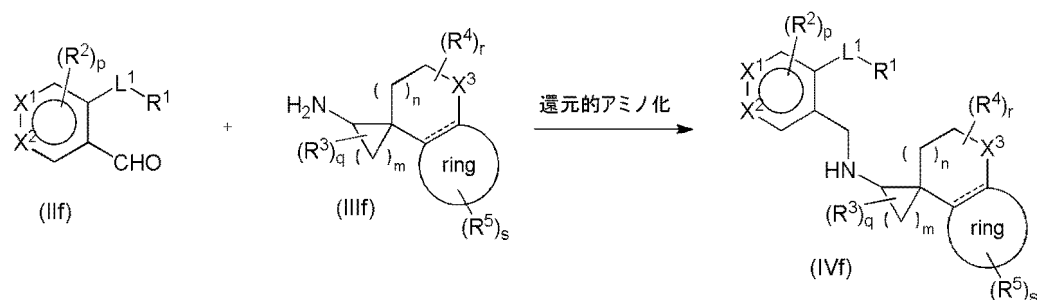
(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

または

【0174】

【化 3 2】

反応工程式(If)



10

【0175】

(式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

すなわち、一般式(IVe)で示される化合物は、一般式(IIe)で示される化合物および一般式(IIIe)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことで製造することができる。また、一般式(IVf)で示される化合物は、一般式(IIIf)で示される化合物および一般式(IIIIf)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことで製造することができる。

【0176】

20

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物など)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなど)の存在下、約0~40℃の温度で行なわれる。

【0177】

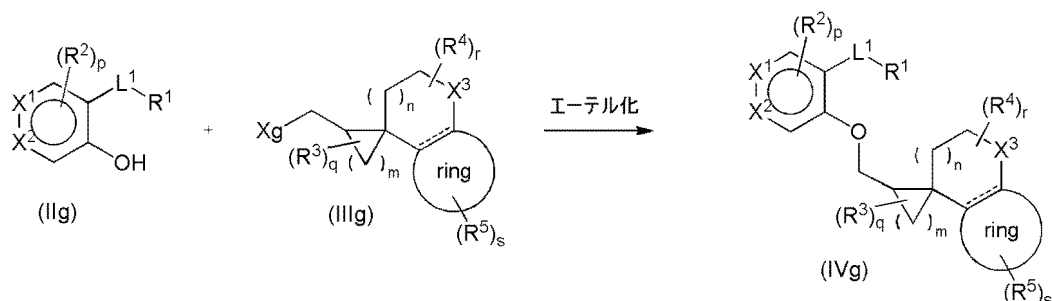
一般式(I)で示される化合物において、 L^2 が $-OCH_2-$ である一般式(IVg)で示される本発明に用いられる化合物、または L^2 が $-CH_2O-$ である一般式(IVh)で示される化合物は、それぞれ下記の反応工程式(Ig)または反応工程式(Ih)に示す方法で製造することができる。

【0178】

30

【化 3 3】

反応工程式(Ig)



40

【0179】

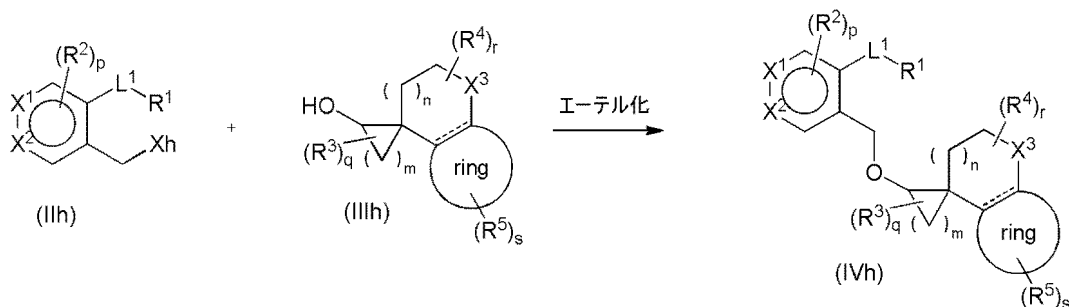
(式中、Xgは、ハロゲン、トシラート、またはメシラートであり、その他の記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

または

【0180】

【化 3 4】

反応工程式(Ih)



10

【0181】

(式中、X h は、ハロゲン、トシラート、またはメシラートであり、その他の記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

すなわち、一般式 (I V g) で示される化合物は、一般式 (I I g) で示される化合物および一般式 (I I I g) で示される化合物をエーテル化反応に付すことで製造することができる。また、一般式 (I V h) で示される化合物は、一般式 (I I h) で示される化合物および一般式 (I I I h) で示される化合物をエーテル化反応に付すことで製造することができる。

20

【0182】

このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテルなど) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、約 0 ~ 100 °C で反応させることにより行なわれる。

【0183】

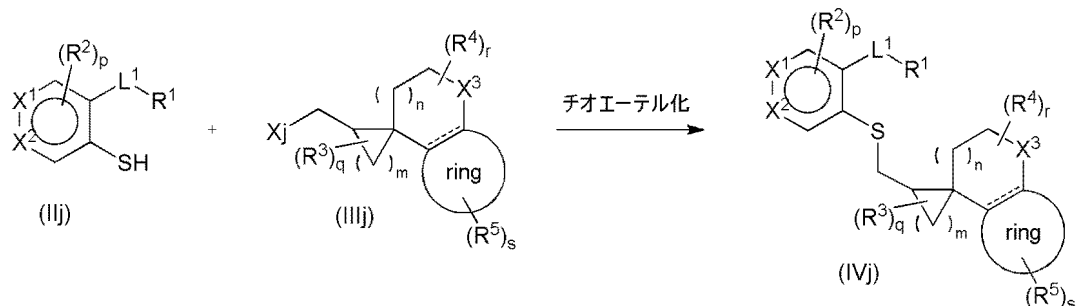
一般式 (I) で示される化合物において、L² が -SCH₂- である一般式 (I V j) で示される本発明に用いられる化合物、または L² が -CH₂S- である一般式 (I V k) で示される化合物は、それぞれ下記の反応工程式 (I j) または反応工程式 (I k) に示す方法で製造することができる。

30

【0184】

【化 3 5】

反応工程式(Ij)



40

【0185】

(式中、X j は、ハロゲン、トシラート、またはメシラートであり、その他の記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

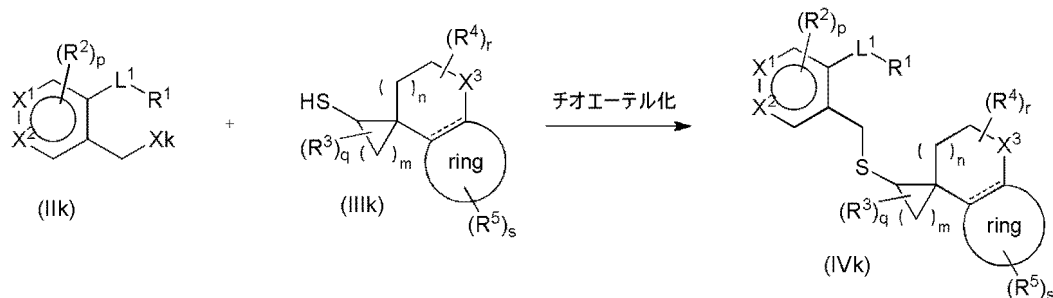
または

50

【0186】

【化36】

反応工程式(Ik)



10

【0187】

(式中、X k は、ハロゲン、トシラート、またはメシラートであり、その他の記号は前記【1】記載の記号と同じ意味を表す。)

すなわち、一般式 (I V j) で示される化合物は、一般式 (I I j) で示される化合物および一般式 (I I I j) で示される化合物をチオエーテル化反応に付すことで製造することができる。また、一般式 (I V k) で示される化合物は、一般式 (I I k) で示される化合物および一般式 (I I I k) で示される化合物をチオエーテル化反応に付すことで製造することができる。

20

【0188】

このチオエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテルなど) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0 ~ 100 °C で反応させることにより行なわれる。

【0189】

一般式 (I) で示される化合物において、L² が -S(O)CH₂- または -SO₂CH₂- である化合物は、上記の一般式 (I V j) で示される化合物の硫黄原子を適宜酸化反応に付すことで製造することができる。

30

【0190】

一般式 (I) で示される化合物において、L² が -CH₂S(O)- または -CH₂SO₂- である化合物は、上記の一般式 (I V k) で示される化合物の硫黄原子を適宜酸化反応に付すことで製造することができる。

【0191】

この酸化反応 (スルホキシド化反応: -SCH₂- → -S(O)CH₂-、または -CH₂S- → -CH₂S(O)-) は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、メタノール、tert-ブチルアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、水中またはこれらの混合溶媒中で、1 ~ 1.2 当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸 (3-クロロ過安息香酸、過酢酸等)、オキシソ (商品名、以下、オキシソと略記する; ポタシウムパーオキシモノスルフェート)、過マンガン酸カリウム、クロム酸、ジメチルジオキシランなど) の存在下、約 -40 ~ 0 °C の温度で反応させることにより行なわれる。

40

【0192】

この酸化反応 (スルホン化反応: -SCH₂- → -SO₂CH₂-、または -CH₂S- → -CH₂SO₂-) は公知であり、例えば、適当な有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、メタノール、tert-ブチルアルコール、アセトン

50

、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミドなど）中、水中またはこれらの混合溶媒中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸（3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ（商品名；ポタシウムパーオキシモノスルフェート）、過マンガン酸カリウム、クロム酸、ジメチルジオキシソランなど）の存在下、約20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

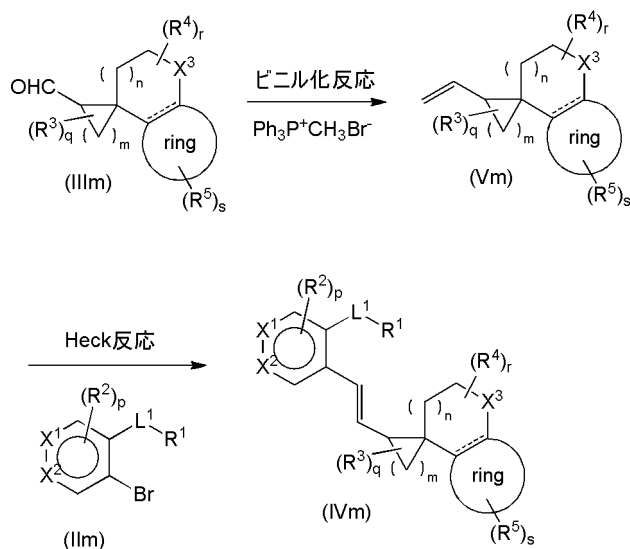
【0193】

一般式（I）で示される化合物において、 L^2 が $-CH=CH-$ である一般式（IVm）で示される化合物は、下記の反応工程式（Im）に示す方法で製造することができる。

【0194】

【化37】

反応工程式(Im)



【0195】

（式中、すべての記号は前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。）

すなわち、一般式（IVm）で示される化合物は、一般式（IIIm）で示された化合物をビニル化反応に付すことで製造された一般式（Vm）で示された化合物および一般式（IIIm）で示された化合物をH e c k化反応に付すことで製造することができる。

【0196】

このビニル化反応は公知であり、例えば、一般式（IIIm）で示された化合物およびメチルトリフェニルホスホニウムブロミドを用いて、有機溶媒（例えば、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）中、塩基（例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、tert-ブトキシカリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン-2-トリエチルアミン（DBU）など）存在下、約0℃～120℃の温度で反応させることにより行なわれる。

【0197】

このH e c k化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、トルエン、ジエチルエーテル、ベンゼン、ジクロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）中、塩基（例えば、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなど）および触媒（例えば、パラジウム触媒（例えば、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）など）、ニッケル触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル、ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）など）、コバルト触媒（例えば、塩化コバルトなど）、銅触媒（例えば、塩化銅など）亜鉛触媒（例えば、亜鉛など）、またはこれらの触媒を

10

20

30

40

50

適宜混合した触媒など）存在下、さらにリン試薬（例えば、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）、 $\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_6-\text{PPh}_2$ など）存在下または非存在下、約 $0^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

【0198】

一般式（I）で示される化合物において、 L^2 が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物は、上記の一般式（IVm）で示される化合物の「 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 」を適宜還元反応に付すことで製造することができる。

【0199】

この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）中、水素化触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、白金-炭素、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウムなど）の存在下、酸（塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸など）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、ギ酸アンモニウム存在下またはヒドラジン存在下、約 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

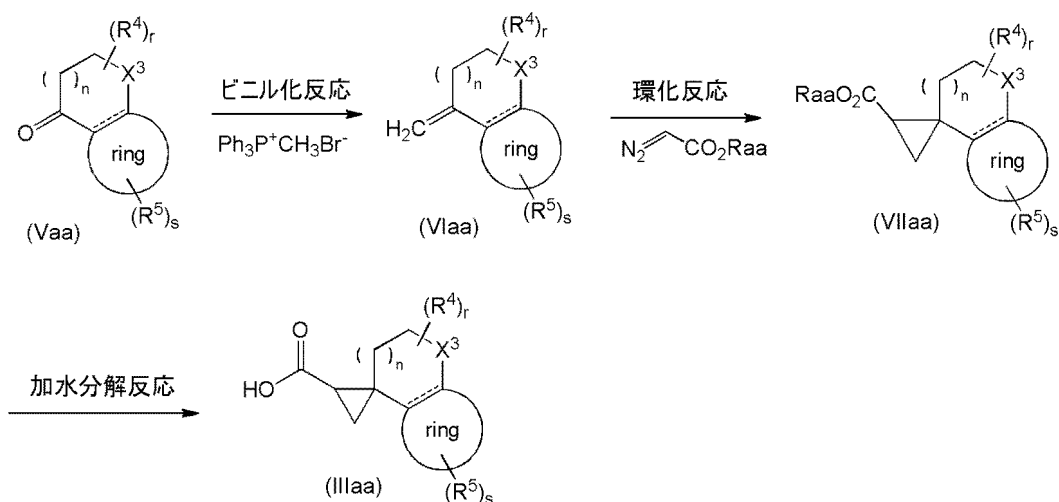
【0200】

反応工程式（Ia）における一般式（IIIIa）で示される化合物において、 q が 0 であり、 m が 1 である一般式（IIIIaa）で示される化合物は、下記の反応工程式（Iaa）に示す方法で製造することができる。

【0201】

【化38】

反応工程式(Iaa)



【0202】

（式中、Raaは、C1-4アルキルであり、その他の記号は前記〔1〕および〔2〕記載の記号と同じ意味を表す。）

すなわち、一般式（IIIIaa）で示される化合物は、一般式（Vaa）で示された化合物をビニル化反応に付すことで製造された一般式（VIaa）で示された化合物を環化反応、次いで加水分解反応に付すことで製造することができる。

【0203】

このビニル化反応は公知であり、例えば、一般式（Vaa）で示された化合物およびメチルトリフェニルホスホニウムブロミドを用いて、有機溶媒（例えば、アセトニトリル、

塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブトキシカリウム、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エントリエチルアミン (DBU) など) 存在下、約 0℃~120℃の温度で反応させることにより行なわれる。

【0204】

この環化反応は公知であり、例えば、一般式 (V I a a) で示された化合物およびジアゾ化合物を用いて、有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など) 中、触媒 (ルテニウム触媒 (例えば、ジクロロ(シメン)ルテニウムダイマー ($[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$)、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{RuCl}(\text{Cp})(\text{PPh}_3)_2$ など)、ロジウム触媒 (例えば、 $\text{Rh}_2(\text{O-CO-hepty})_4$ 、 $\text{Rh}_2(\text{O-CO-tBu})_4$ 、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 、 $\text{Rh}_2(\text{O-Piv})_4$ 、 $\text{Rh}_2((\text{S})-\text{PTTL})_4$ 、 $\text{Rh}_2((\text{S})-\text{DOSP})_4$ 、 $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ 、 $\text{Rh}_2((\text{S})-\text{NTTL})_4$ など)、銀触媒 (例えば、テトラフルオロホウ酸銀 (I) など)、銅触媒 (例えば、 CuOTf 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ など)、スズ触媒 (例えば、 $\text{Sn}(\text{tpp})(\text{OTf})_2$ など)、鉄触媒 (例えば、 $[\text{Fe}(\text{Cp})(\text{CO})_2(\text{thf})]\text{BF}_4$ など)、コバルト触媒、2, 6-ビス(4-イソプロピル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピリジン、2, 6-ビス((S)-4-イソプロピル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピリジン、2, 6-ビス((R)-4-イソプロピル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピリジン)の存在下、約-78℃~120℃の温度で反応させることにより行なわれる。なお、この環化反応において、公知の光学活性な不斉触媒を用いることで、光学活性な三環性スピロ化合物 (一般式 (V I I a a) で示される化合物の光学活性体) を製造することができる。

【0205】

この加水分解反応 (カルボキシル基の脱保護反応) は公知であり、例えば、アルカリ加水分解などが挙げられる。アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~100℃の温度で行なわれる。

【0206】

反応工程式 (I b) における一般式 (I I I b) で示される化合物、反応工程式 (I d) における一般式 (I I I d) で示される化合物、または反応工程式 (I f) における一般式 (I I I f) で示される化合物において、*m*が1の化合物は、上記の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いて製造することができる。

【0207】

反応工程式 (I c) における一般式 (I I I c) で示される化合物において、*m*が1の整数で示される化合物は、上記の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いて製造することができる。

【0208】

反応工程式 (I e) における一般式 (I I I e) で示される化合物または反応工程式 (I m) における一般式 (I I I m) で示される化合物において、*m*が1の化合物は、上記

10

20

30

40

50

の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いて、還元反応に付すことで製造することができる。

【0209】

反応工程式 (I g) における一般式 (I I I g) で示される化合物または反応工程式 (I j) における一般式 (I I I j) で示される化合物において、mが1の化合物は、上記の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いて、カルボン酸を還元して1級アルコール誘導体とした後、該アルコール誘導体をハロゲン誘導体、トシラート誘導体、またはメシラート誘導体に変換することで製造することができる。

10

【0210】

反応工程式 (I h) における一般式 (I I I h) で示される化合物において、mが1の化合物は、上記の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」または「テトラヘドロン・レター (Tetrahedron Letter)、第28巻、4489-4492ページ、1987年」に記載された方法を用いて製造することができる。

20

【0211】

反応工程式 (I k) における一般式 (I I I k) で示される化合物において、mが1の化合物は、上記の反応工程式 (I a a) における一般式 (I I I a a) で示される化合物を公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」または「テトラヘドロン・レター (Tetrahedron Letter)、第28巻、4489-4492ページ、1987年」に記載された方法を用いて、2級アルコール誘導体とした後、該アルコール誘導体をチオール誘導体に変換することで製造することができる。

【0212】

反応工程式中、出発原料として用いる一般式 (I I I a)、一般式 (I I I b)、一般式 (I I I c)、一般式 (I I I d)、一般式 (I I I e)、一般式 (I I I f)、一般式 (I I I g)、一般式 (I I I h)、一般式 (I I I j)、一般式 (I I I k)、または一般式 (I I I m) で示される化合物において、mが1であり、qが1~3の整数である化合物、またはmが2~4の整数であり、qが1~6の整数である化合物は、公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

30

【0213】

反応工程式中、出発原料として用いる一般式 (I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)、(I I f)、(I I g)、(I I h)、(I I j)、(I I k)、(I I m)、および (V a a) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

40

【0214】

また、アミノ基、カルボキシ基、または水酸基を有する本発明に用いられる化合物は、必要に応じて、これらの基に対して汎用される保護基、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された保護基で保護された化合物

50

物を用いて、上記の反応工程式 (I a) もしくは (I b) に記載されたアミド化反応、上記の反応工程式 (I c) もしくは (I d) に記載されたスルホンアミド化反応、上記の反応工程式 (I e) もしくは (I f) に記載された還元的アミノ化反応、上記の反応工程式 (I g) もしくは (I h) に記載されたエーテル化反応、上記の反応工程式 (I j) もしくは (I k) に記載されたチオエーテル化反応、または上記の反応工程式 (I m) に記載された H e c k 反応までの反応を行った後または適切な反応工程の後、公知の脱保護反応、あるいは、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された脱保護反応を行って製造することができる。

【0215】

10

一般式 (I) で示される化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

【0216】

本発明に用いられる化合物のうち、光学活性を有する化合物は、光学活性を有する出発原料または試薬を用いて製造するか、ラセミ体の製造中間体を光学分割し、次いで本発明に用いられる化合物に導くか、あるいはラセミ体の本発明に用いられる化合物を光学分割することで製造することもできる。

20

【0217】

この光学分割の方法は公知であり、例えば、他の光学活性な化合物と塩・錯体などを形成させ、再結晶を行った後、目的とする化合物を単離するか、あるいは直接キラルカラムなどを用いて分離する方法などが挙げられる。

【0218】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴、またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

【0219】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコールなど）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

30

【0220】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常、精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0221】

本発明に用いられる化合物は、通常、各種の添加剤または溶媒などの薬学的に許容される担体とともに製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。ここで、薬学的に許容される担体とは、一般的に医薬品の製剤に用いられる、有効成分以外の物質を意味する。薬学的に許容される担体は、その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害で、有効成分の治療効果を妨げないものが好ましい。また、薬学的に許容される担体は、有効成分および製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いることもできる。具体的には、薬事日報社 2016 年刊「医薬品添加物事典 2016」（日本医薬品添加剤協会編集）などに記載されているような物質を、適宜目的に応じて選択すればよい。

40

【0222】

投与に用いられる剤型としては、例えば、経口投与用製剤（例：錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤など）、口腔用製剤（例：口腔用錠剤

50

、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤など）、注射用製剤（例：注射剤など）、透析用製剤（例：透析用剤など）、吸入用製剤（例：吸入剤など）、眼科用製剤（例：点眼剤、眼軟膏剤など）、耳科用製剤（例：点耳剤など）、鼻科用製剤（例：点鼻剤など）、直腸用製剤（例：坐剤、直腸用半固形剤、腸注剤など）、腔用製剤（例：腔錠、腔用坐剤など）、および皮膚用製剤（例：外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤など）などが挙げられる。

【0223】

本発明に用いられる化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1ngから1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1ngから100mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

〔免疫チェックポイント阻害薬〕

本発明において、免疫チェックポイント分子は、抑制性共シグナルを伝達することで免疫抑制機能を発揮する分子を意味する。免疫チェックポイント分子としては、CTLA-4、PD-1、PD-L1 (programmed cell death-ligand 1)、PD-L2 (programmed cell death-ligand 2)、LAG-3 (Lymphocyte activation gene 3)、TIM3 (T cell immunoglobulin and mucin-3)、BTLA (B and T lymphocyte attenuator)、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR (adenosine A2a receptor)、KIR (killer inhibitory receptor)、VISTA (V-domain Ig-containing suppressor of T cell activation)、IDO1 (Indoleamine 2, 3-dioxygenase)、Arginase I、TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain)、CD115等が知られているが (Nature Reviews Cancer、12、252-264ページ、2012年、Cancer Cell、27、450-461ページ、2015年を参照)、定義に一致する働きを有する分子であれば特に限定されない。

【0224】

本発明の組み合わせで用いられる免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイント分子の機能を阻害する物質である。免疫チェックポイント阻害薬としては、免疫チェックポイント分子の機能(シグナル)を抑制する物質であれば特に限定されない。

【0225】

免疫チェックポイント阻害薬として好ましくは、ヒト免疫チェックポイント分子の阻害薬であり、さらに好ましくは、ヒト免疫チェックポイント分子に対する中和抗体である。

【0226】

免疫チェックポイント阻害薬として、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM3、BTLA、B7H3、B7H4、CD160、CD39、CD73、A2aR、KIR、VISTA、IDO1、Arginase I、TIGITおよびCD115からなる群から選択される免疫チェックポイント分子の阻害薬が挙げられる。以下に免疫チェックポイント阻害薬の例を挙げるが、免疫チェックポイント阻害薬はこれらに限定されない。

【0227】

免疫チェックポイント阻害薬としては、例えば、抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ（ヤーボイ（登録商標））、Tremelimumab）、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗ヒトPD-1モノクローナル（中和）抗体（例えば、ニボルマブ（オプジーブ（登録商標））、REGN-2810）、ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル（中和）

抗体（例えば、Pembrolizumab（KEYTRUDA（登録商標））、PD-001、BGB-A317、AMP-514（MED10680））、抗PD-L1抗体（例えば、Atezolizumab（RG7446、MPDL3280A）、Avelumab（PF-06834635、MSB0010718C）、Durvalumab（MED14736）、BMS-936559）、抗PD-L2抗体、PD-L1融合タンパク質、PD-L2融合タンパク質（例えば、AMP-224）、抗Tim-3抗体（例えば、MBG453）、抗LAG-3抗体（例えば、BMS-986016、LAG525）、抗KIR抗体（例えば、Lirilumab）等である。また、上記既知の抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDRs）または可変領域（VR）を含む抗体も免疫チェックポイント阻害薬の一態様である。例えば、抗PD-1抗体の更なる一態様としては、例えばニボルマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDRs）または可変領域（VR）を含む抗体が挙げられる。

10

【0228】

ニボルマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDRs）または可変領域（VR）を含む抗体としては、たとえば（1）（a）配列番号3のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR1、（b）配列番号4のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR2、（c）配列番号5のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR3、（d）配列番号6のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR1、（e）配列番号7のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR2および（f）配列番号8のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR3を含む抗PD-1抗体または（2）配列番号1のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号2のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗PD-1抗体（好ましくは（1）または（2）の単離ヒトモノクローナルIgG4抗体）が挙げられる。

20

【0229】

本発明の組み合わせで用いられる免疫チェックポイント阻害薬として好ましくは、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、PD-L1融合タンパク質、PD-L2融合タンパク質である。さらに好ましくは、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、PD-L1融合タンパク質、PD-L2融合タンパク質である。特に好ましくは、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体である。抗PD-1抗体として好ましくは、ニボルマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDRs）または可変領域（VR）を含む抗体（ニボルマブを含む）であり、さらに好ましくは、ニボルマブである。

30

【0230】

本発明では、これら免疫チェックポイント阻害薬のうちのいずれか1種または任意の複数種を本発明に用いられる化合物と組み合わせる用いることができる。

【0231】

本発明の組み合わせに用いられる免疫チェックポイント阻害薬の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、最適な所望の効果をもたらすように調整される。

【0232】

例えば、抗PD-1抗体を使用する場合、投与量の一態様は、0.1～20mg/kg体重である。例えば、ニボルマブを使用する場合、投与量の一態様は、0.3～10mg/kg体重であり、好ましくは、2mg/kg、3mg/kgまたは6mg/kg体重である。

40

【0233】

例えば、抗CTLA-4抗体を使用する場合、投与量の一態様は、0.1～20mg/kg体重である。好ましくは、0.1～10mg/kg体重であり、より好ましくは、3mg/kgまたは10mg/kg体重である。

[毒性]

本発明の組み合わせの毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。

50

[医薬品への適用]

本発明の組み合わせは、がん治療に有用である。

【0234】

より具体的には、がんとして、例えば、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、成人T細胞白血病、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫））、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、甲状腺癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌）、小細胞肺癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌）、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、陰道癌、外陰部癌、腎癌（例えば、腎細胞癌）、腎盂・尿管癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌）、陰茎癌、前立腺癌、精巣腫瘍（例えば、胚細胞腫瘍）、骨・軟部肉腫、悪性骨腫瘍、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫、悪性黒色腫、メルケル細胞癌）、胸腺腫、中皮腫、膠芽腫、血液癌、および原発不明癌などが挙げられる。

10

【0235】

このうち、例えば、免疫チェックポイント阻害薬またはEP4受容体拮抗薬単独での治療効果が十分ではないがん患者に対して、本発明の組み合わせは、特に、その抗腫瘍効果を最大限に発揮することが期待できる。また、本発明の組み合わせにより、それぞれの薬剤の用量を下げて投与することも可能となり、副作用の軽減が期待できる。

20

【0236】

本発明の組み合わせは、一態様として、転移性がんの治療や転移の抑制にも適用可能である。

【0237】

本発明の組み合わせは、一態様として、再発を抑制する。

【0238】

本発明において、治療は、腫瘍サイズの低下、腫瘍の成長の抑制（遅延または停止）、腫瘍の転移の抑制（遅延または停止）、再発の抑制（防止または遅延）、およびがんに関連する一つ又は複数の症状の緩和のうち少なくとも1つを生じさせることを意味する。

【0239】

本発明の組み合わせは、一態様として、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝細胞癌、胆道癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、腎癌、尿路上皮癌、中皮腫、悪性黒色腫、膠芽腫、または血液癌の治療に使用される。

30

【0240】

本発明の組み合わせは、一態様として、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝細胞癌、胆道癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、尿路上皮癌、中皮腫、膠芽腫、または血液癌の治療に使用される。

【0241】

本発明の組み合わせは、一態様として、胃癌、大腸癌、肺癌、腎癌、または悪性黒色腫の治療に使用される。

40

【0242】

本発明の組み合わせにおける併用投与は、同じまたは異なる剤形における化合物の同時投与、あるいは化合物の別々の投与（例えば、逐次的投与）を含む。

【0243】

本発明において、本発明の組み合わせは、（1）治療効果の補完および／または増強、（2）動態・吸収改善、投与量の低減、および／または（3）副作用の軽減のために、他の薬物（例えば、公知の抗癌治療）と組み合わせて使用されてもよい。

【0244】

他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的、科学的用語、および略語は、本発明の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有する

50

。

【0245】

また、本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

【実施例】

【0246】

合成実施例：

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

。

【0247】

10

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

【0248】

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0249】

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標）を用いるか、Chemdraw Ultra（バージョン12.0、Cambridge Software社製）を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。

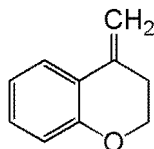
【0250】

20

参考例1：4-メチレンクロマン

【0251】

【化39】



【0252】

窒素気流下、メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド（435 g）のテトラヒドロフラン（以下、THFと略す。）（1500 mL）溶液にリチウムビストリメチルシリルアミドのTHF（1.3 mol/L、931 mL）溶液を氷冷下、滴下した後、室温で1時間攪拌した。4-クロマノン（150 g）のTHF（180 mL）溶液を-5℃で滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（75.9 g）を得た。

30

TLC：Rf 0.62（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 2.59-2.75, 4.18-4.31, 4.89, 5.51, 6.79-6.94, 7.12-7.20, 7.56。

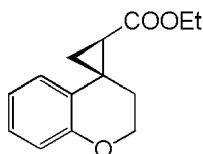
40

【0253】

参考例2：エチル (2'R, 4S) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-カルボキレート

【0254】

【化40】



50

【0255】

窒素気流下、参考例1で製造した化合物（75.9 g）のジクロロメタン（2500 mL）溶液にジクロロ（p-シメン）ルテニウム（II）ダイマー（15.8 g）、（S, S）-2, 6-ビス（4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル）ピリジン（15.6 g）を加えた。ジアゾ酢酸エチル（13%ジクロロメタン含有、134 g）のジクロロメタン（150 mL）溶液を室温でゆっくりと滴下した後、1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（91.2 g）を得た。

10

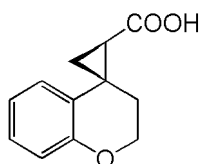
$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.26, 1.54-1.67, 2.07-2.22, 4.05-4.21, 4.27, 6.68, 6.78-6.89, 7.04-7.12。

【0256】

参考例3：（2' R, 4 S）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-カルボン酸

【0257】

【化41】



20

【0258】

参考例2で製造した化合物（91.2 g）のメタノール（400 mL）及び1, 2-ジメトキシエタン（400 mL）溶液に、水酸化リチウム一水和物（29.6 g）の水（160 mL）溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンで再結晶することにより、以下の物性値を有する標題化合物（55.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.59-1.67, 1.68-1.76, 2.15, 2.21-2.29, 4.12-4.23, 4.25-4.36, 6.70, 6.80-6.92, 7.06-7.16；

30

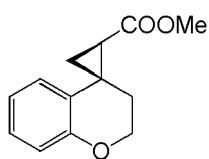
HPLC保持時間：6.9分（CHIRALPAK IC 4.6 mm×250 mm ヘキサン：酢酸エチル：ギ酸＝97：3：1）。

【0259】

参考例4：メチル（2' R, 4 S）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-カルボキレート

【0260】

【化42】



40

【0261】

窒素気流下、参考例3で製造した化合物（40.0 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す。）（200 mL）溶液に炭酸カリウム（28.5 g）を加えた後、ヨードメタン（31.9 g）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ヘキサン-酢酸エチル混合溶液で抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（40.1 g）を得た。

50

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

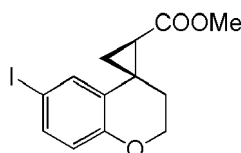
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.57-1.69, 2.09-2.22, 3.71, 4.07-4.17, 4.27, 6.68, 6.78-6.90, 7.04-7.14。

【0262】

参考例5: メチル (2'R, 4S) - 6-ヨード-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-カルボキレート

【0263】

【化43】



10

【0264】

窒素気流下、参考例4で製造した化合物 (40.1 g) のメタノール (320 mL) 溶液に氷冷下、1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントイン (35.6 g)、濃硫酸3滴を加えた後、そのまま1.5時間、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物をヘキサン-酢酸エチル混合溶液で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をヘキサン-酢酸エチル混合溶液で抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (63.8 g) を得た。

20

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

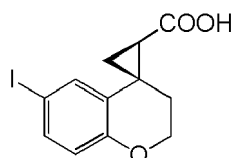
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.60, 2.06-2.19, 3.71, 4.09, 4.20-4.31, 6.59, 6.93, 7.36。

【0265】

参考例6: (2'R, 4S) - 6-ヨード-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-カルボン酸

【0266】

【化44】



30

【0267】

参考例5で製造した化合物 (15.0 g) のメタノール (60 mL) 及び1,2-ジメトキシエタン (60 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L, 44 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (14.4 g) を得た。

40

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

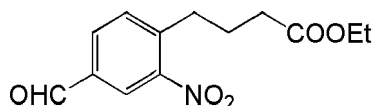
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.57-1.74, 2.11, 2.16-2.25, 4.10-4.20, 4.23-4.33, 6.59, 6.94, 7.37。

【0268】

参考例7: エチル 4-(4-ホルミル-2-ニトロフェニル) ブタノエート

【0269】

【化 4 5】



【0 2 7 0】

窒素気流下、亜鉛粉末（99.2 g）のN,N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAと略す。）（700 mL）溶液にヨウ素（26.0 g）を加え、10分間攪拌した。4-ブロモ酪酸エチル（200 g）を滴下後、80℃で2時間攪拌することで亜鉛試薬を調製した。窒素気流下、3-ニトロ-4-ブロモベンズアルデヒド（100 g）のTHF（500 mL）溶液に2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（7.14 g）、酢酸パラジウム（1.96 g）を加えた後、氷冷下で調製した亜鉛試薬（500 mL）を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（91.2 g）を得た。

TLC: Rf 0.61（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

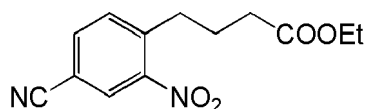
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.27, 1.97-2.09, 2.42, 3.01, 4.15, 7.57, 8.04, 8.38, 10.03。

【0 2 7 1】

参考例 8：エチル 4-（4-シアノ-2-ニトロフェニル）ブタノエート

【0 2 7 2】

【化 4 6】



【0 2 7 3】

参考例 7 で製造した化合物（92.0 g）のDMF（350 mL）溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩（26.0 g）を加え、50℃で1時間攪拌した。塩化アセチル（30 mL）を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（81.0 g）を得た。

TLC: Rf 0.65（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

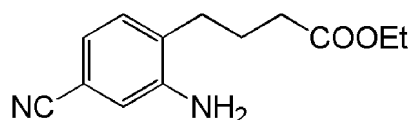
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.27, 1.92-2.10, 2.37-2.45, 2.91-3.06, 4.15, 7.55, 7.81, 8.21。

【0 2 7 4】

参考例 9：エチル 4-（2-アミノ-4-シアノフェニル）ブタノエート

【0 2 7 5】

【化 4 7】



【0 2 7 6】

参考例 8 で製造した化合物（17.0 g）のエタノール（80 mL）溶液に、パラジウム炭素（50% wet、8.0 g）を加え、水素雰囲気下、室温で9時間攪拌した。反応

混合物をセライト（商品名）でろ過後、ろ液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（12.0 g）を得た。

TLC: R_f 0.56（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

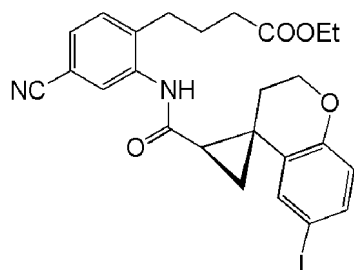
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.28, 1.79-1.95, 2.38-2.45, 2.50-2.60, 4.09-4.30, 6.89, 6.93-6.98, 7.04-7.10。

【0277】

参考例10：エチル 4-〔4-シアノ-2-（{〔（2' R, 4 S）-6-ヨード-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル} アミノ）フェニル〕ブタノエート

【0278】

【化48】



【0279】

参考例6で製造した化合物（14.4 g）、および参考例9で製造した化合物（10.0 g）のDMA（90 mL）溶液に4-メチルモルホリン（24.0 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（5.33 g）、プロピルホスホン酸無水物環状トリマー（以下、T3Pと略す。）（1.7 mol/L、46.5 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶液で洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物（19.3 g）を得た。

TLC: R_f 0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

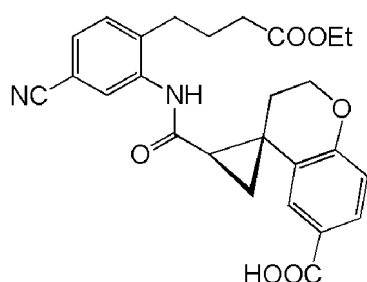
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.20, 1.61, 1.66-1.79, 1.83, 2.18-2.28, 2.39-2.49, 2.60, 3.66, 3.90, 4.00-4.12, 4.26, 6.58, 7.05, 7.15-7.22, 7.26-7.31, 7.33, 8.72, 9.39。

【0280】

参考例11：（2' R, 4 S）-2'-{〔5-シアノ-2-（4-エトキシ-4-オキソブチル）フェニル〕カルバモイル}-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-6-カルボン酸

【0281】

【化49】



【0282】

参考例10で製造した化合物（7.40 g）のDMF（60 mL）溶液に酢酸ナトリウム（3.35 g）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン錯体（555 mg）を加え、一酸化炭素雰囲気下、8

10

20

30

40

50

0℃で6時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を加え、しばらく撹拌した後、tert-ブチルメチルエーテル、水を加え、セライト（商品名）でろ過した。ろ液に塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善自動精製装置）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（6.14g）を得た。

TLC: Rf 0.48（ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝8：4：1）；
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.08, 1.65-1.80, 1.83-1.92, 2.25-2.36, 2.37-2.49, 2.55-2.66, 2.71, 3.55, 3.79, 4.12-4.23, 4.37, 6.88, 7.15 - 7.22, 7.27-7.32, 7.61, 7.83, 8.73, 9.40。

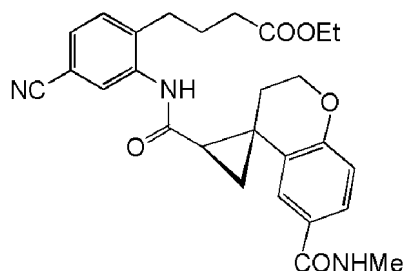
10

【0283】

参考例12：エチル 4-〔4-シアノ-2-（{〔（2'R, 4S）-6-（メチルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタノエート

【0284】

【化50】



20

【0285】

参考例6で製造した化合物の代わりに参考例11で製造した化合物（60.0mg）を用いて、参考例9で製造した化合物の代わりにメチルアミン塩酸塩（87.5mg）を用いて、参考例10と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物（53.0mg）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.07, 1.64-1.79, 1.81-1.89, 2.20-2.35, 2.40, 2.60, 2.69, 2.98, 3.44-3.59, 3.68-3.83, 4.07-4.19, 4.27-4.38, 6.05, 6.82, 7.15-7.22, 7.27-7.32, 7.35-7.44, 8.72, 9.37。

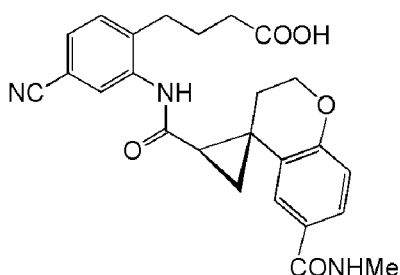
30

【0286】

実施例1：4-〔4-シアノ-2-（{〔（2'R, 4S）-6-（メチルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸

【0287】

【化51】



40

【0288】

参考例12で製造した化合物（53mg）を用いて、メタノールの代わりにエタノールを用いて、参考例6と同様の操作を行うことにより、下記物性値を有する標題化合物（45mg）を得た。

50

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.21-1.30, 1.55, 1.65-1.82, 2.06-2.26, 2.38-2.67, 2.67-2.76, 3.02, 3.57, 4.33, 4.49-4.58, 6.25, 6.81, 7.19, 7.23-7.30, 7.94, 8.87, 9.93。

【0289】

実施例 2

メチルアミン塩酸塩の代わりに、相当するアミン化合物を用いて、参考例12→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

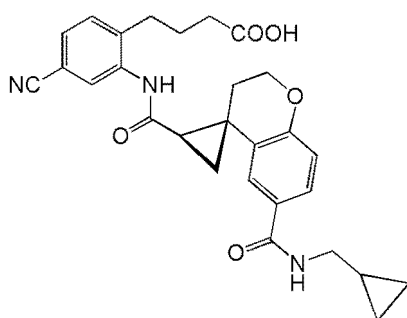
【0290】

実施例 2-1: 4- {4-シアノ-2- [({ (2'R, 4S) -6- [(シクロプロピルメチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

10

【0291】

【化52】



20

【0292】

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.23-0.31, 0.52-0.63, 0.96-1.14, 1.22-1.30, 1.55, 1.66-1.81, 2.06-2.24, 2.38-2.66, 2.66-2.76, 3.31, 3.57, 4.34, 4.49-4.59, 6.31, 6.83, 7.19, 7.24-7.29, 7.32, 7.95, 8.87, 9.93。

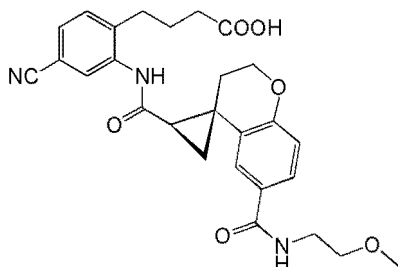
【0293】

実施例 2-2: 4- {4-シアノ-2- [({ (2'R, 4S) -6- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

30

【0294】

【化53】



40

【0295】

TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26, 1.55, 1.67-1.84, 2.06-2.27, 2.39-2.67, 2.67-2.78, 3.39, 3.51-3.78, 4.33, 4.49-4.59, 6.62, 6.82, 7.19, 7.24-7.29, 7.32, 7.92, 8.86, 9.88。

【0296】

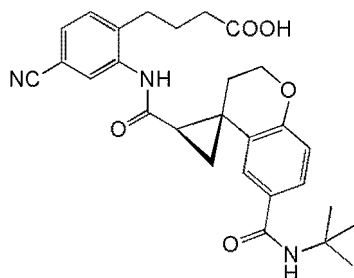
実施例 2-3: 4- {4-シアノ-2- [({ (2'R, 4S) -6- [(2-メチル-2-プロパニル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シ

50

クロプロパン] - 2' - イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0297】

【化54】



10

【0298】

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.37, 1.57, 1.64-1.85, 2.04-2.25, 2.42-2.48, 2.60-2.71, 4.01-4.15, 4.24-4.38, 6.80, 7.34-7.45, 7.52-7.66, 7.88, 9.89, 12.11

。

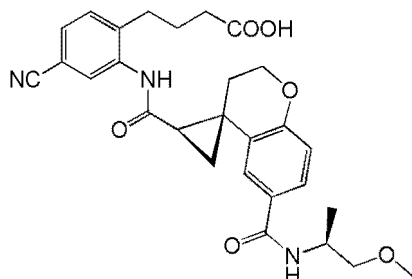
【0299】

実施例2-4: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-{ [(2S)-1-メトキシ-2-プロパニル] カルバモイル} -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ] フェニル] ブタン酸

20

【0300】

【化55】



30

【0301】

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.22, 1.65-1.89, 2.12-2.26, 2.33, 2.62-2.77, 3.30-3.32, 3.37, 3.41, 3.47, 4.21-4.39, 6.82, 7.37-7.51, 7.58, 8.05。

【0302】

実施例2-5: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.61, 1.66-1.87, 2.08-2.25, 2.50, 2.59-2.73, 3.81, 4.06-4.19, 4.28-4.42, 6.90, 7.41, 7.49-7.61, 7.73, 7.88, 7.99, 9.91, 10.19, 12.10。

40

【0303】

実施例2-6: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[(3-メトキシ-1-アゼチジニル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.56, 1.67-1.80, 2.04-2.26, 2.45, 2.58-2.72, 3.21, 3.74-3.91, 4.06-4.27, 4.30, 4.37-4.51, 6.83, 7.15, 7.34-7.44, 7.57, 7.88, 9.89, 12.11。

50

【0304】

実施例 2-7: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(1, 3-オキサゾール-2-イルメチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.63, 1.65-1.83, 2.07-2.25, 2.48, 2.58-2.70, 4.03-4.16, 4.27-4.40, 4.47-4.64, 6.87, 7.15, 7.40, 7.48, 7.56, 7.67, 7.87, 8.04, 9.02, 9.90, 12.10.

【0305】

実施例 2-8: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (1, 3-オキサゾール-2-イルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=9:1);

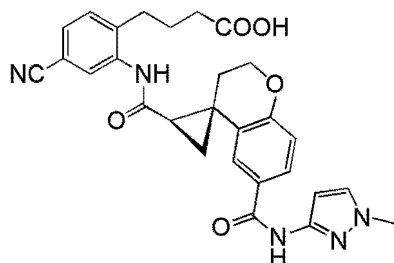
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.61, 1.66-1.80, 1.86, 2.11-2.25, 2.52, 2.61-2.72, 4.14, 4.38, 6.93, 7.19, 7.42, 7.54-7.65, 7.76, 7.88, 7.96, 9.92, 11.38, 12.10.

【0306】

実施例 2-9: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0307】

【化56】



【0308】

TLC: Rf 0.62 (クロロホルム: メタノール=9:1);

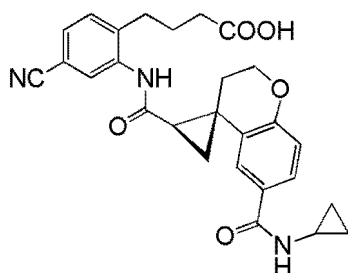
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.59, 1.67-1.81, 1.92, 2.10-2.25, 2.54, 2.60-2.72, 3.77, 4.12, 4.35, 6.59, 6.89, 7.42, 7.55-7.62, 7.68, 7.77, 7.88, 9.92, 10.75, 12.10.

【0309】

実施例 2-10: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (シクロプロピルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0310】

【化57】



【0311】

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.49-0.59, 0.65-0.75, 1.58, 1.66-1.82, 2.06-2.26, 2.47, 2.61-2.71, 2.81, 4.09, 4.34, 6.83, 7.36-7.45, 7.54-7.65, 7.88, 8.30, 9.89, 12.09。

【0312】

実施例2-11: 4-[2-({[(2'R, 4S)-6-(ブチルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)-4-シアノフェニル]ブタン酸

TLC: Rf 0.79 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.93-1.00, 1.21-1.83, 2.06-2.25, 2.37-2.77, 3.41-3.50, 3.51-3.63, 4.33, 4.54, 6.18, 6.81, 7.15-7.31, 7.94, 8.87, 9.93。 10

【0313】

実施例2-12: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(シクロヘキシルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

TLC: Rf 0.86 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

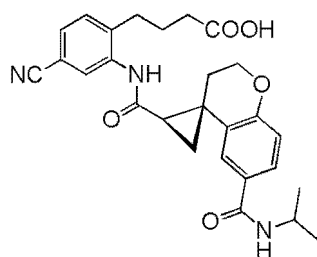
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.10-1.87, 1.94-2.26, 2.38-2.79, 3.50-3.64, 3.85-4.04, 4.33, 4.54, 6.04, 6.81, 7.14-7.31, 7.93, 8.87, 9.93。

【0314】

実施例2-13: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(イソプロピルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸 20

【0315】

【化58】



30

【0316】

TLC: Rf 0.74 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

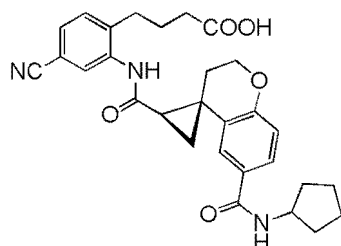
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.27, 1.34-1.92, 2.01-2.30, 2.38-2.80, 3.50-3.61, 4.18-4.43, 4.54, 6.00, 6.81, 7.15-7.31, 7.94, 8.87, 9.93。

【0317】

実施例2-14: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(シクロペンチルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸 40

【0318】

【化59】



【0319】

50

T L C : R f 0.83 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.20-1.86, 2.00-2.26, 2.38-2.79, 3.50-3.64, 4.25-4.45, 4.46-4.61, 6.13, 6.81, 7.13-7.31, 7.94, 8.87, 9.93。

【0320】

実施例 2-15 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (イソブチルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.83 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 0.84-1.03, 1.21-2.01, 2.06-2.26, 2.37-2.79, 3.20-3.38, 3.51-3.62, 4.34, 4.49-4.59, 6.18-6.32, 6.82, 7.14-7.32, 7.94, 8.87, 9.93

10

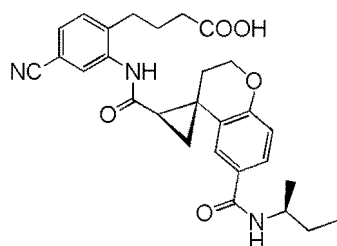
。

【0321】

実施例 2-16 : 4- {2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(2 S) -2-ブタニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] -4-シアノフェニル} ブタン酸

【0322】

【化60】



20

【0323】

T L C : R f 0.84 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 0.95, 1.18-1.91, 2.05-2.25, 2.39-2.78, 3.50-3.64, 4.03-4.20, 4.33, 4.48-4.60, 5.97, 6.81, 7.13-7.32, 7.94, 8.87, 9.93。

【0324】

実施例 2-17 : 4- {2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(2 R) -2-ブタニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] -4-シアノフェニル} ブタン酸

30

T L C : R f 0.84 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 0.98, 1.18-1.32, 1.49-1.86, 2.05-2.25, 2.39-2.81, 3.57, 4.11, 4.33, 4.54, 5.95, 6.81, 7.13-7.33, 7.93, 8.81, 8.86, 9.93。

【0325】

実施例 2-18 : 4- [2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (ベンジルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) -4-シアノフェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.84 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.20-1.86, 2.06-2.26, 2.40-2.79, 3.58, 4.34, 4.48-4.72, 6.47, 6.80, 7.15-7.42, 7.99, 8.87, 9.92。

40

【0326】

実施例 2-19 : 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(3 R) -テトラヒドロ-3-フラニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

T L C : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 1.59, 1.67-1.83, 1.90, 2.07-2.26, 2.46, 2.61-2.71, 3.58, 3.72, 3.82-3.92, 4.10, 4.33, 4.48, 6.85, 7.38-7.48, 7.58, 7.67, 7.88, 8.39, 9.91, 12.11。

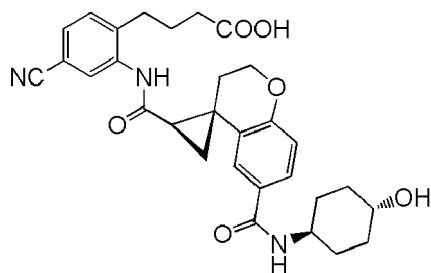
50

【0327】

実施例 2-20: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0328】

【化61】



10

【0329】

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.77-1.85, 1.95-2.26, 2.38-2.77, 3.48-3.77, 3.83-4.04, 4.33, 4.54, 5.97, 6.81, 7.15-7.35, 7.92, 8.87, 9.92。

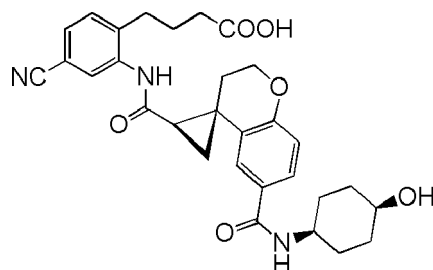
【0330】

実施例 2-21: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

20

【0331】

【化62】



30

【0332】

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.31, 1.51-1.86, 2.05-2.24, 2.38-2.79, 3.51-3.62, 3.94-4.09, 4.33, 4.54, 6.16, 6.82, 7.13-7.31, 7.92, 8.87, 9.92。

【0333】

実施例 2-22: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] カルバモイル} -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

40

TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル:メタノール=9:1、クロマトレックス ジオール TLCプレート (富士シリシア));

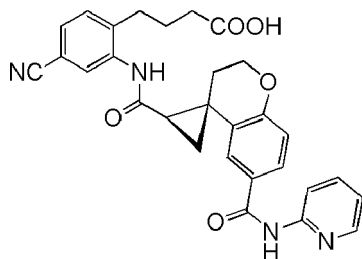
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19-1.34, 1.59, 1.66-1.84, 2.09-3.16, 3.38, 3.62-3.81, 4.33, 4.52, 6.85, 7.15-7.31, 7.52-7.64, 7.87, 8.80, 9.55。

【0334】

実施例 2-23: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (2-ピリジニルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0335】

【化 6 3】



【0336】

10

TLC: Rf 0.83 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.58, 1.73, 1.88-1.99, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.18, 4.30-4.40, 6.90, 7.14, 7.41, 7.57, 7.72, 7.77-7.90, 8.18, 8.38, 9.91, 10.78, 12.09。

【0337】

実施例 2-24: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(2-ピリジニルメチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.58, 1.63-1.84, 2.01-2.24, 2.59-2.69, 4.04-4.16, 4.27-4.39, 4.55, 6.87, 7.22-7.33, 7.40, 7.55, 7.66-7.80, 7.87, 8.45-8.55, 9.01, 9.90, 12.09。

20

【0338】

実施例 2-25: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- { [(2 R) -1-メトキシ-2-プロパニル] カルバモイル} -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.76 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.12, 1.59, 1.67-1.83, 2.08-2.25, 2.47, 2.61-2.70, 3.23-3.31, 3.40, 4.09, 4.20, 4.33, 6.85, 7.39-7.46, 7.58, 7.65, 7.89, 8.09, 9.90, 12.11。

30

【0339】

実施例 2-26: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(3-オキセタニルメチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.59, 1.66-1.80, 2.09-2.25, 2.46, 2.61-2.71, 3.15, 3.52, 4.10, 4.28-4.39, 4.63, 6.85, 7.37-7.47, 7.57-7.64, 7.89, 8.50, 9.92, 12.10。

【0340】

実施例 2-27: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(3 S) -テトラヒドロ-3-フラニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

40

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.63, 1.64-1.97, 2.04-2.28, 2.41-2.47, 2.60-2.70, 3.58, 3.64-3.77, 3.80-3.92, 4.02-4.16, 4.26-4.38, 4.38-4.53, 6.84, 7.36-7.48, 7.58, 7.67, 7.87, 8.37, 9.91, 12.10。

【0341】

実施例 2-28: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [(シクロブチルメチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

50

TLC: Rf 0.63 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.52-1.62, 1.62-1.88, 1.88-2.06, 2.06-2.24, 2.60-2.70, 3.23-3.30, 4.01-4.14, 4.26-4.37, 6.83, 7.36-7.45, 7.59, 7.88, 8.31, 9.91, 12.10.

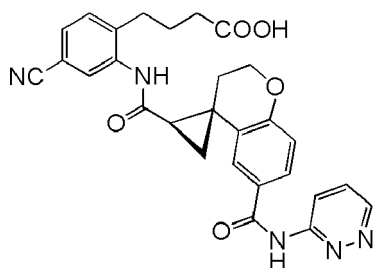
【0342】

実施例 2-29: 4-[4-シアノ-2-({(2'R, 4S)-6-(3-ピリダジニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0343】

【化64】

10



【0344】

TLC: Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

20

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.59, 1.72, 1.87-1.99, 2.05-2.24, 2.54-2.70, 4.05-4.23, 4.30-4.44, 6.93, 7.41, 7.57, 7.72, 7.76-7.93, 8.38, 9.00, 9.99, 11.45, 12.11.

【0345】

実施例 2-30: 4-{4-シアノ-2-[{(2'R, 4S)-6-[(1-メチル-4-ピペリジニル)カルバモイル]-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.21 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=4:1:0.1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.49-1.83, 1.90-2.06, 2.06-2.24, 2.65, 2.81, 3.73, 4.02-4.15, 4.26-4.37, 6.83, 7.37-7.46, 7.56, 7.63, 7.90, 8.14, 10.01.

30

【0346】

実施例 2-31: 4-[4-シアノ-2-({(2'R, 4S)-6-(1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.65-1.90, 2.24, 2.35, 2.60-2.80, 4.20-4.42, 6.89, 7.39-7.50, 7.59, 7.70, 7.89, 8.03.

【0347】

実施例 2-32: 4-{4-シアノ-2-[{(2'R, 4S)-6-[(2,2-ジフルオロエチル)カルバモイル]-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ] フェニル} ブタン酸

40

TLC: Rf 0.76 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.81, 2.06-2.25, 2.41-2.47, 2.58-2.71, 3.55-3.78, 4.04-4.17, 4.25-4.40, 5.84-6.36, 6.87, 7.41, 7.48, 7.55, 7.67, 7.87, 8.73, 9.91, 12.10.

【0348】

実施例 2-33: 4-[4-シアノ-2-({(2'R, 4S)-6-{ [(3S)-1-メチル-3-ピロリジニル]カルバモイル}-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

50

T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.50-1.59, 1.62-1.84, 2.06-2.23, 2.37, 2.64, 2.74-2.84, 4.14, 4.24-4.36, 4.45, 6.83, 7.35-7.48, 7.55, 7.63, 7.98, 8.45, 10.09。

【0349】

実施例 2-34：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1, 3-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.68 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.56-1.64, 1.65-1.81, 1.86-1.96, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 4.07-4.19, 4.32-4.43, 6.94, 7.26, 7.41, 7.53-7.60, 7.79, 7.82-7.90, 9.92, 12.11, 12.53。

【0350】

実施例 2-35：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(3-ピリジニルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.53 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.58-1.65, 1.72, 1.83, 2.08-2.24, 2.61-2.70, 4.30-4.43, 6.94, 7.35-7.45, 7.57, 7.79, 7.88, 8.11-8.18, 8.30, 8.90, 9.93, 10.24, 12.09。

【0351】

実施例 2-36：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(2-ピリミジニルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.56 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.53-1.63, 1.63-1.80, 1.84-1.95, 2.07-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.19, 4.29-4.43, 6.90, 7.24, 7.41, 7.57, 7.64, 7.75, 7.86, 8.72, 9.91, 10.94, 12.08。

【0352】

実施例 2-37：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(1, 2-オキサゾール-3-イルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

T L C : R f 0.65 (ジクロロメタン：メタノール＝9：1)；

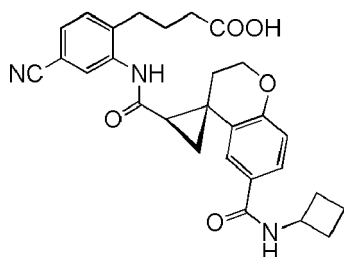
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.36-1.50, 1.62, 1.86-2.15, 2.53-2.68, 2.68-2.89, 4.19-4.37, 6.85, 6.91, 7.31-7.41, 7.41-7.49, 7.62, 7.79, 8.36, 8.75, 11.61, 12.62。

【0353】

実施例 2-38：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(シクロブチルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0354】

【化65】



【0355】

10

20

30

40

50

TLC: Rf 0.72 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.62-1.90, 2.02-2.44, 2.59-2.80, 4.19-4.30, 4.33, 4.49, 6.82, 7.37-7.51, 7.58, 8.04。

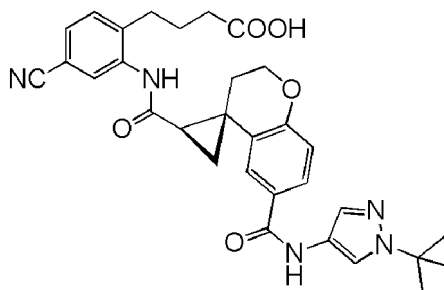
【0356】

実施例 2-39 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-{ [1-(2-メチル-2-プロパニル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバモイル} -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0357】

【化66】

10



【0358】

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.59, 1.67-1.92, 2.16-2.29, 2.30-2.41, 2.62-2.78, 4.21-4.32, 4.33-4.46, 6.88, 7.37-7.51, 7.58, 7.65-7.74, 8.03, 8.11。

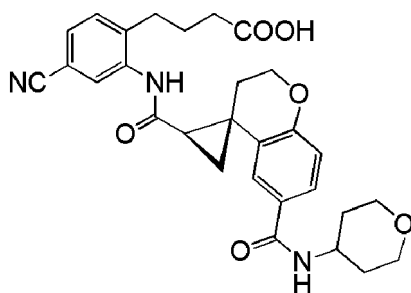
【0359】

実施例 2-40 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0360】

【化67】

30



【0361】

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:メタノール=9:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.44-1.86, 2.02-2.24, 2.59-2.70, 3.35-3.44, 3.80-4.15, 4.25-4.37, 6.84, 7.37-7.46, 7.57, 7.64, 7.87, 8.13, 9.90, 12.09。

【0362】

実施例 2-41 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(1, 2-オキサゾール-5-イルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.71 (酢酸エチル:メタノール=9:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.56-1.66, 1.73, 1.87, 2.06-2.25, 2.60-2.70, 4.06-4.19, 4.31-4.44, 6.39, 6.94, 7.41, 7.57, 7.67, 7.81, 7.87, 8.50, 9.92, 11.90, 12.09。

【0363】

実施例 2-42 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(4-ピリジ

50

ニルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール = 4:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.57-1.66, 1.73, 1.83, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.08-4.21, 4.31-4.42, 6.95, 7.41, 7.52-7.61, 7.74-7.91, 8.42-8.52, 9.91, 10.38, 12.09.

【0364】

実施例 2-43: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S) - 6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

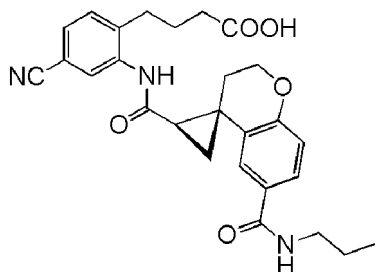
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.65, 1.66-1.90, 2.06-2.29, 2.50, 2.60-2.74, 3.66, 4.06-4.22, 4.30-4.46, 6.17, 6.93, 7.35-7.45, 7.52-7.61, 7.77, 7.88, 9.91, 10.15, 12.10.

【0365】

実施例 2-44: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S) - 6-(プロピルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0366】

【化68】



【0367】

TLC: Rf 0.75 (酢酸エチル);

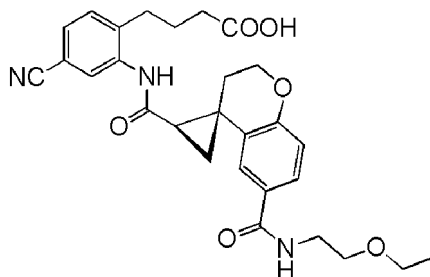
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.88, 1.45-1.63, 1.68-1.82, 2.07-2.25, 2.45, 2.61-2.72, 3.15-3.26, 4.10, 4.32, 6.85, 7.39-7.46, 7.57-7.63, 7.88, 8.32, 9.90, 12.11.

【0368】

実施例 2-45: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S) - 6-[(2-エトキシエチル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0369】

【化69】



【0370】

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.11, 1.59, 1.67-1.83, 2.07-2.26, 2.47, 2.61

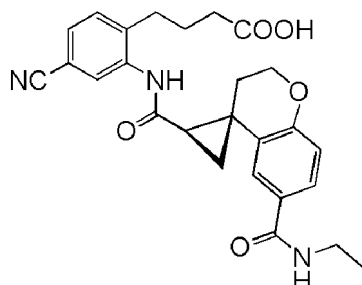
-2.71, 3.35-3.52, 4.10, 4.33, 6.85, 7.38-7.48, 7.57-7.64, 7.88, 8.42, 9.90, 12.09。

【0371】

実施例 2-46：4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S)-6-(エチルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0372】

【化70】



10

【0373】

TLC：Rf 0.59 (酢酸エチル)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 1.10, 1.58, 1.65-1.80, 2.07-2.24, 2.45, 2.58-2.69, 3.19-3.33, 4.09, 4.32, 6.84, 7.37-7.45, 7.57, 7.62, 7.88, 8.33, 9.89, 12.09。

20

【0374】

実施例 2-47：4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S)-6-[(1-メトキシ-2-メチル-2-プロパニル)カルバモイル]-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC：Rf 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル=1：3)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 1.33, 1.57, 1.67-1.86, 2.08-2.25, 2.47, 2.62-2.71, 3.27, 3.53, 4.09, 4.32, 6.82, 7.35-7.45, 7.48, 7.57-7.62, 7.88, 9.89, 12.10。

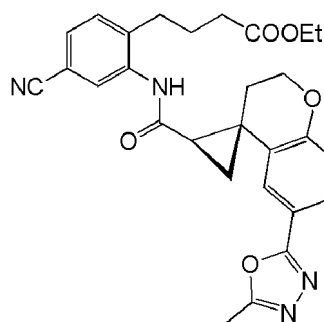
30

【0375】

参考例 13：エチル 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 4 S)-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタノエート

【0376】

【化71】



40

【0377】

参考例 11 で製造した化合物 (50 mg) およびアセチルヒドラジン (16 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (60 μL) と T3P (1.7 mol/L 酢酸エチル溶液、95 μL) を室温で加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪

50

拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善自動精製装置）によって精製することにより得た化合物のTHF（5 mL）溶液に、バージェス試薬（Burgess Reagent：メチル N-（トリエチルアンモニオスルホニル）カルバマート）（117 mg）を室温で加えた。マイクロウェーブ反応装置（バイオタージ社製）を用いて100℃にて1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善自動精製装置）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（22 mg）を得た。

TLC：Rf 0.53（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）；

10

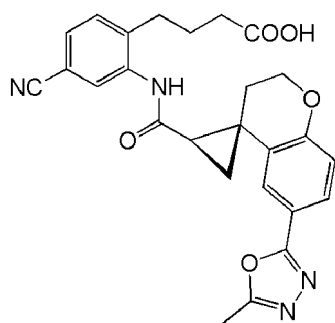
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 0.94, 1.65-1.83, 1.89, 2.26-2.34, 2.35-2.44, 2.56-2.63, 2.66-2.76, 3.12-3.28, 3.36-3.55, 3.58-3.74, 4.07-4.23, 4.30-4.41, 6.92, 7.18, 7.28, 7.54, 7.70, 8.72, 9.39。

【0378】

実施例3：4-〔4-シアノ-2-（{〔（2'R, 4S）-6-（5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸

【0379】

【化72】



20

【0380】

参考例12で製造した化合物代わりに、参考例13で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

30

TLC：Rf 0.93（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.27, 1.54, 1.70-1.91, 2.17, 2.32, 2.45-2.90, 3.64, 4.35-4.48, 4.56-4.66, 6.92, 7.20, 7.28, 7.58, 8.15, 8.92, 9.91, 12.68。

【0381】

実施例4

アセチルヒドラジンの代わりに、相当するヒドラジン化合物を用いて、参考例13→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

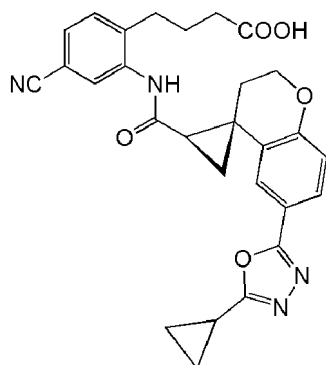
【0382】

実施例4-1：4-〔4-シアノ-2-（{〔（2'R, 4S）-6-（5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル}アミノ）フェニル〕ブタン酸

40

【0383】

【化 7 3】



10

【0384】

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.14-1.32, 1.78, 2.07-2.41, 2.43-2.91, 3.63, 4.33-4.49, 4.61, 6.86-6.96, 7.16-7.32, 7.54, 8.13, 8.92, 9.91。

【0385】

実施例 4-2: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [5- (2-メチル-2-プロパニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

20

TLC: Rf 0.83 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19-1.32, 1.44-1.52, 1.64-1.87, 2.10-2.40, 2.44-2.90, 3.64, 4.35-4.49, 4.56-4.67, 6.93, 7.16-7.35, 7.60, 8.15, 8.92, 9.92。

【0386】

実施例 4-3: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.32, 1.60, 1.66-1.82, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 2.92, 4.09-4.21, 4.31-4.42, 6.99, 7.41, 7.46, 7.57, 7.71, 7.88, 9.91, 12.08。

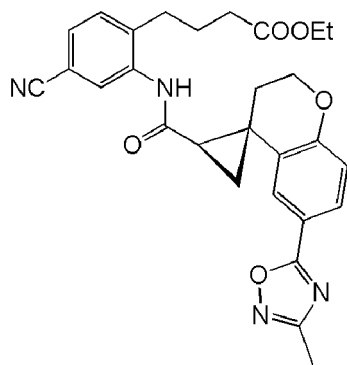
30

【0387】

参考例 14: エチル 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸エート

【0388】

【化 7 4】



40

【0389】

参考例 11 で製造した化合物 (80 mg) およびアセトアミドオキシム (32 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.144 mL) と T3P (1.

50

7 mol/L 酢酸エチル溶液、0.380 mL) を室温で加えた。反応混合物を4日間加熱還流した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善自動精製装置)によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(49 mg)を得た。

TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

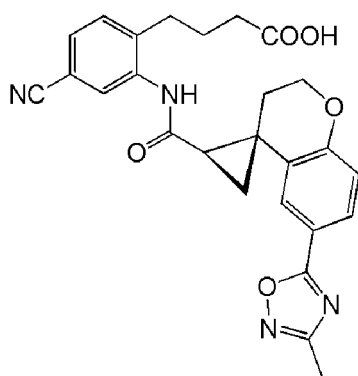
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.92, 1.64-1.83, 1.86-1.95, 2.22-2.35, 2.36-2.44, 2.45, 2.54-2.65, 2.72, 3.39-3.54, 3.59-3.73, 4.10-4.23, 4.32-4.44, 6.94, 7.20, 7.28, 7.59, 7.84, 8.74, 9.39。

【0390】

実施例5: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0391】

【化75】



【0392】

参考例12で製造した化合物の代わりに、参考例14で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.74 (酢酸エチル: メタノール = 20:1) ;

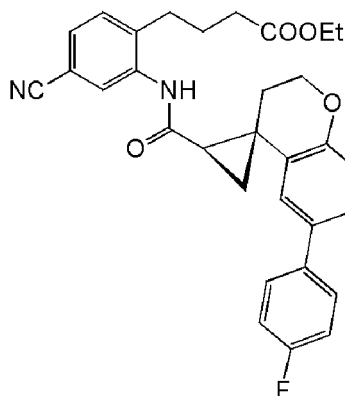
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.55-1.64, 1.67-1.83, 2.11-2.29, 2.39, 2.51-2.60, 2.61-2.73, 4.11-4.25, 4.31-4.44, 7.02, 7.41, 7.52-7.62, 7.83, 7.88, 9.90, 12.10。

【0393】

参考例15: エチル 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタノエート

【0394】

【化76】



【0395】

参考例 10 で製造した化合物 (70 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (0.4 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (84 mg)、4-フルオロフェニルボロン酸 (36 mg)、および精製水 (0.4 mL) を加えてアルゴン置換した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (5 mg) を加え、85℃にて一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈後、水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (54 mg) を得た。

TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

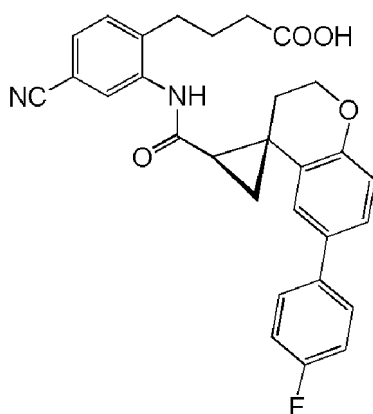
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.83, 1.64-1.79, 1.82-1.93, 2.29, 2.33-2.43, 2.48-2.74, 3.30, 3.49, 4.06-4.19, 4.26-4.38, 6.84-6.91, 6.97, 7.04-7.15, 7.15-7.22, 7.22-7.32, 7.39-7.51, 8.73, 9.30.

【0396】

実施例 6 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (4-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

【0397】

【化 77】



【0398】

参考例 12 で製造した化合物の代わりに、参考例 15 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.58 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.50-1.60, 1.72, 1.87, 2.06-2.24, 2.60-2.69, 4.03-4.15, 4.24-4.35, 6.87, 7.11, 7.19-7.29, 7.32-7.44, 7.56, 7.61-7.70, 7.87, 9.88, 12.09.

【0399】

実施例 7

4-フルオロフェニルボロン酸の代わりに、相当するボロン酸化合物または複素環を用いて、参考例 15 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0400】

実施例 7-1 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6-フェニル-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.58-1.81, 2.14-2.27, 2.36-2.46, 2.49-2.71, 2.78, 4.22-4.37, 6.92, 7.15, 7.16-7.22, 7.26-7.51, 7.52-7.61, 8.69, 8.95.

【0401】

実施例 7-2: 4-[4-シアノ-2-({[(2'-R, 4S)-6-(4-ピリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル}カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.52-1.63, 1.64-1.79, 1.87-1.99, 2.08-2.30, 2.43-2.73, 3.99-4.20, 4.25-4.41, 6.93, 7.31, 7.40, 7.56, 7.66-7.71, 7.87, 8.51-8.62, 9.88, 11.90-12.18。

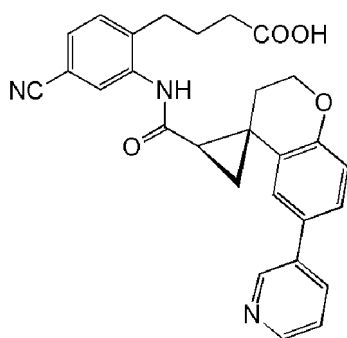
【0402】

実施例 7-3: 4-[4-シアノ-2-({[(2'-R, 4S)-6-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル}カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

10

【0403】

【化78】



20

【0404】

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.56, 1.65-1.77, 1.88-2.00, 2.06-2.30, 2.34-2.75, 4.03-4.19, 4.25-4.39, 6.92, 7.22, 7.37-7.51, 7.57, 7.87, 7.99-8.09, 8.48-8.53, 8.87, 9.87。

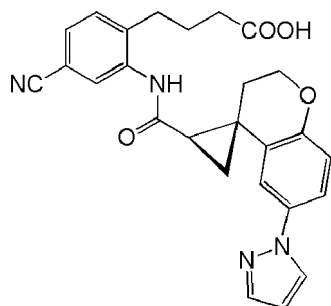
【0405】

実施例 7-4: 4-[4-シアノ-2-({[(2'-R, 4S)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル}カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

30

【0406】

【化79】



40

【0407】

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23-1.34, 1.62, 1.66-1.83, 2.05-2.23, 2.40-2.59, 2.61-2.82, 3.37-3.47, 4.22-4.35, 4.44-4.52, 6.49, 6.88, 7.11, 7.20, 7.28, 7.41, 7.71, 8.86, 9.95。

【0408】

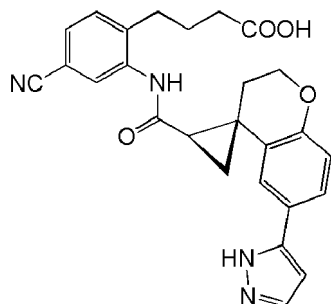
実施例 7-5: 4-[4-シアノ-2-({[(2'-R, 4S)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル}カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

50

ール-5-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

【0409】

【化80】



10

【0410】

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.62, 1.63-1.86, 2.04-2.33, 2.34-2.75, 3.98-4.14, 4.23-4.35, 6.65, 6.82, 7.29, 7.40, 7.48-7.60, 7.63, 7.87, 9.91, 12.47。

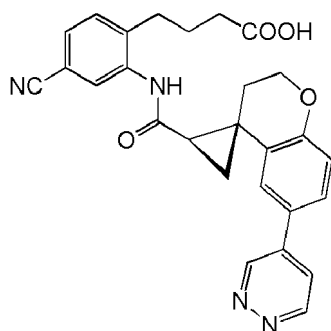
【0411】

実施例7-6: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(4-ピリダジニル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

20

【0412】

【化81】



30

【0413】

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.62, 1.63-1.80, 1.95-2.06, 2.09-2.33, 2.34-2.78, 4.01-4.22, 4.28-4.42, 6.97, 7.42, 7.47, 7.57, 7.71, 7.87, 7.94-8.04, 9.20, 9.60, 9.87, 12.1。

【0414】

実施例7-7: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

40

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44-1.88, 2.22-2.33, 2.48, 2.58-2.76, 3.70, 4.16-4.36, 6.81-6.95, 7.11-7.34, 7.39, 7.56, 8.73, 9.16。

【0415】

実施例7-8: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(5-ピリミジニル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.57, 1.65-1.79, 1.92-2.03, 2.06-2.35, 2.36-2.77, 4.01-4.17, 4.27-4.40, 6.94, 7.33, 7.40, 7.50-7.61, 7.87, 9.12, 9.86, 12.08。

【0416】

実施例 7-9 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(2-チエニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.51-1.61, 1.65-1.78, 1.79-1.88, 2.05-2.31, 2.40-2.76, 3.98-4.14, 4.23-4.36, 6.83, 7.04-7.16, 7.30-7.49, 7.57, 7.86, 9.90, 12.08。

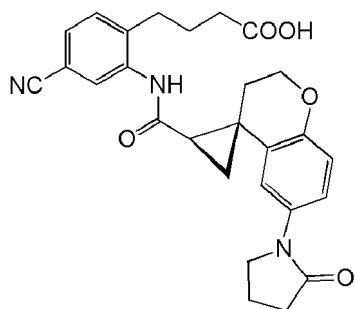
10

【0417】

実施例 7-10 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0418】

【化82】



20

【0419】

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.50-1.59, 1.60-1.80, 1.93-2.12, 2.19, 2.31-2.51, 2.54-2.78, 3.78, 3.93-4.09, 4.19-4.31, 6.78, 7.09, 7.29, 7.40, 7.56, 7.85, 9.91, 12.08。

30

【0420】

実施例 7-11 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.20-1.30, 1.58, 1.73-1.90, 2.26-2.37, 2.52, 2.64-2.82, 4.19-4.41, 6.81-6.97, 7.13-7.35, 7.77, 8.60, 8.69, 9.25。

【0421】

実施例 7-12 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

40

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.59-1.70, 1.76-1.84, 2.31, 2.43-2.53, 2.60-2.80, 4.15-4.44, 6.72, 6.89, 6.97, 7.09-7.36, 7.68, 7.89, 8.43, 8.70, 9.15。

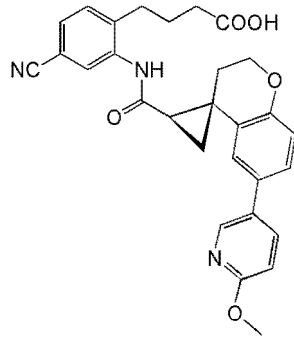
【0422】

実施例 7-13 : 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0423】

50

【化 8 3】



10

【0 4 2 4】

T L C : R f 0 . 5 6 (酢酸エチル) ;

 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.65-1.93, 2.14-2.29, 2.33, 2.58, 2.67-2.78, 3.92, 4.21, 4.32, 6.80-6.91, 7.06, 7.30, 7.42, 7.48, 7.84-7.95, 8.31。

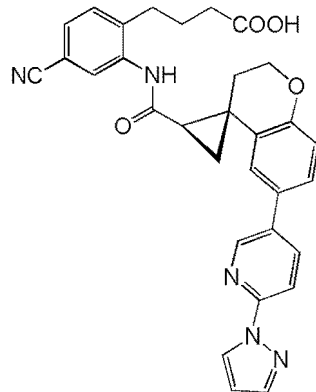
【0 4 2 5】

実施例 7-14 : 4- { 4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 6- [6- (1 H-ピラゾール-1-イル) - 3-ピリジニル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル } カルボニル) アミノ] フェニル } ブタン酸

【0 4 2 6】

20

【化 8 4】



30

【0 4 2 7】

T L C : R f 0 . 6 0 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.57, 1.63-1.79, 1.89-2.01, 2.08-2.25, 2.50-2.56, 2.60-2.72, 4.03-4.18, 4.27-4.40, 6.59, 6.93, 7.27, 7.40, 7.47-7.60, 7.80-7.91, 7.96, 8.27, 8.63, 8.76, 9.88, 12.10。

【0 4 2 8】

実施例 7-15 : 4- { 4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) - 6- [6- (ジメチルアミノ) - 3-ピリジニル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル } カルボニル) アミノ] フェニル } ブタン酸

40

【0 4 2 9】

CC1(C)C2=CC=C(C=C2C3=CC=CC=C3O1)C(=O)NC4=CC=C(C=C4)C#NCC(=O)O

10

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta \quad 1.51\text{-}1.62, 1.63\text{-}1.80, 1.84\text{-}1.95, 2.06\text{-}2.25, \\ 2.51\text{-}2.57, 2.60\text{-}2.75, 3.18, 4.02\text{-}4.17, 4.23\text{-}4.39, 6.88, 7.01\text{-}7.21, 7.35\text{-}7.47, 7. \\ 55, 7.87, 8.10\text{-}8.29, 9.92, 12.10.$$

実施例 7-16: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'-R, 4S)-6-(6-メチル-3-ピリジニル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

20

N#Cc1ccc(NC(=O)C23CC4C(C2)OC5=CC=C(C=C5C6=CC=CC=C6N)C3)cc1CCC(=O)O

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.46-1.56, 1.56-1.79, 2.03, 2.16, 2.66, 4.15, 4.22-4.33, 6.86, 7.20, 7.27, 7.33-7.44, 7.44-7.52, 8.08-8.21, 8.70, 11.11。

実施例 7-17: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(6-フルオ
ロ-3-ピリジニル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン
]-2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta \quad 1.52\text{-}1.60, 1.65\text{-}1.79, 1.93, 2.07\text{-}2.23, 2.60\text{-}2.70, 4.03\text{-}4.15, 4.27\text{-}4.37, 6.90, 7.19\text{-}7.27, 7.40, 7.45, 7.56, 7.87, 8.25, 8.51, 9.87, 12.09.$$

40

実施例 7-18: 4- { 4-シアノ-2- [({ (2'-R, 4S)-6- [6- (メチル
スルホニル)-3-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シ
クロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

¹ H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.58, 1.72, 1.92-2.01, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.17, 4.30-4.40, 6.96, 7.33-7.45, 7.58, 7.88, 8.06, 8.41, 9.09, 9.90, 12.10.

50

【0436】

実施例 7-19: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -6-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.55 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.61, 1.65-1.80, 1.91, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.09, 4.25-4.36, 6.47, 6.89, 7.18, 7.38-7.45, 7.45-7.50, 7.56, 7.88, 8.17, 8.47, 9.94, 11.65, 12.06。

【0437】

実施例 7-20: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -6-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

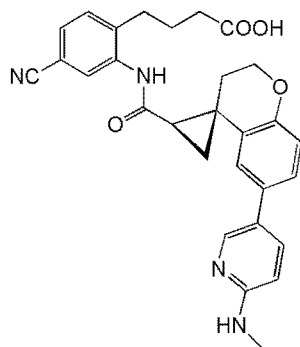
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.48-1.58, 1.65-1.79, 1.88, 2.06-2.14, 2.19, 2.59-2.70, 3.03, 3.40-3.47, 3.99-4.11, 4.19-4.33, 6.81, 7.03, 7.23, 7.29, 7.40, 7.56, 7.86, 7.95, 9.87, 12.08。

【0438】

実施例 7-21: 4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S) -6-[6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0439】

【化87】



【0440】

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.52-1.61, 1.72, 1.84-1.94, 2.06-2.23, 2.60-2.70, 2.94, 4.02-4.13, 4.25-4.36, 6.88, 6.99, 7.14, 7.34-7.43, 7.56, 7.86, 8.09-8.21, 9.91, 12.13, 13.60。

【0441】

実施例 7-22: 4-{4-シアノ-2-[({ (2' R, 4 S) -6-[3-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル) フェニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.56 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.46, 1.54-1.62, 1.72, 1.79-1.88, 2.07-2.24, 2.60-2.70, 4.02-4.15, 4.25-4.36, 5.05, 6.88, 7.09, 7.29-7.46, 7.57, 7.66, 7.87, 9.90, 12.09。

【0442】

実施例 7-23: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -6-(2-オキソ-1-アゼチジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

10

20

30

40

50

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.54-1.79, 2.02-2.11, 2.19, 2.39-2.68, 3.01-3.05, 3.55-3.61, 3.95-4.03, 4.20-4.29, 6.77-6.81, 7.16, 7.41, 7.56, 7.85, 9.90, 12.10。

【0443】

実施例7-24: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.54-1.79, 2.05-2.24, 2.39-2.68, 3.96-4.06, 4.23-4.31, 4.36-4.45, 6.81, 7.01, 7.27, 7.41, 7.56, 7.86, 9.92, 12.10。

10

【0444】

実施例7-25: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[(4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロリジニル] -2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.80, 2.06-2.13, 2.19, 2.37-2.81, 3.47-3.55, 4.00-4.08, 4.20-4.39, 5.29-5.37, 6.78, 7.14, 7.25, 7.40, 7.55, 7.87, 9.91, 12.10。

【0445】

20

実施例7-26: 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.58, 1.72, 1.92, 2.08-2.24, 2.60-2.70, 3.23, 4.05-4.17, 4.27-4.39, 6.93, 7.25, 7.41, 7.50, 7.57, 7.84-7.99, 9.88, 12.09。

【0446】

実施例7-27: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(4-シアノフェニル) -2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

30

TLC: Rf 0.58 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.56, 1.72, 1.93, 2.08-2.24, 2.59-2.69, 4.04-4.16, 4.27-4.38, 6.92, 7.25, 7.40, 7.51, 7.56, 7.87, 9.86, 12.08。

【0447】

実施例7-28: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.61, 1.64-1.88, 2.08-2.28, 2.39-2.46, 2.58-2.71, 3.82, 4.05-4.17, 4.27-4.39, 6.32, 6.90, 7.00, 7.25, 7.37-7.45, 7.55, 7.86, 9.89, 12.10。

40

【0448】

参考例16: エチル 4-{4-シアノ-2-[({ (2'R, 4S)-6-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタノエート

【0449】

[illegible]

10

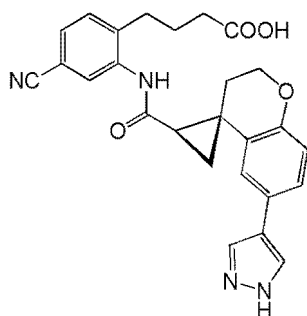
4-フルオロフェニル硼酸の代わりに、1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-ピラゾール-4-硼酸 ピナコールエステルを用いて、参考例15と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta \quad 0.86, 1.64\text{-}1.79, 1.82\text{-}1.90, 2.02\text{-}2.16, 2.21\text{-}2.29, 2.34\text{-}2.43, 2.52\text{-}2.72, 3.28\text{-}3.42, 3.45\text{-}3.60, 3.65\text{-}3.80, 4.03\text{-}4.16, 4.25\text{-}4.40, 5.35\text{-}5.45, 6.81, 6.90, 7.13\text{-}7.23, 7.28, 7.71, 7.76, 8.74, 9.36.$$

20

実施例 8：4-[4-シアノ-2-({ [(2'-R, 4S)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【化 8 9】



30

参考例 16 で製造した化合物 (30 mg) の 1, 4-ジオキサン (1 mL) 溶液に、塩酸-1, 4-ジオキサン (4 mol/L、0.1 mL) 溶液を室温で加えた。反応混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

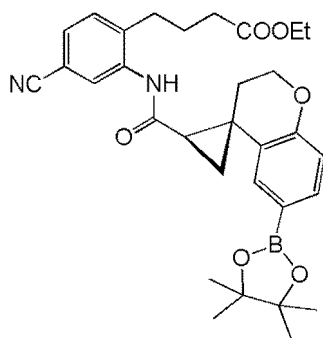
40

¹ H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.55, 1.64-1.79, 1.81-1.92, 2.04-2.27, 2.35-2.47, 2.52-2.74, 4.02, 4.27, 6.76, 7.09, 7.32, 7.40, 7.56, 7.85, 7.99, 9.89。

参考例 17: エチル 4-〔4-シアノ-2-({〔(2'-R, 4S)-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル} アミノ)フェニル〕ブタノエート

【 0 4 5 5 】

【化 9 0】



10

【0 4 5 6】

アルゴン置換下、参考例 10 で製造した化合物 (4.00 g) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に、酢酸カリウム (1.44 g)、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.43 g)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (300 mg) を加え、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈後、水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (3.54 g) を得た。

20

TLC: R_f 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

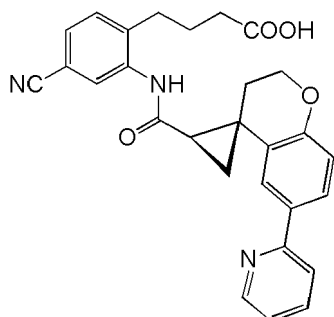
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.01, 1.20-1.29, 1.31, 1.63-1.77, 1.84, 2.18-2.27, 2.33-2.42, 2.53-2.60, 3.20-3.34, 3.45-3.60, 4.00-4.10, 4.25-4.37, 6.78, 7.18, 7.28, 7.52, 8.68, 9.37。

【0 4 5 7】

実施例 9: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(2-ピリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0 4 5 8】

【化 9 1】



30

【0 4 5 9】

アルゴン置換下、参考例 17 で製造した化合物 (100 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (0.3 mL) 溶液、水 (0.3 mL) 溶液に、2-ブロモピリジン (36 μL)、炭酸セシウム (120 mg)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (7.5 mg) を加え、95℃で17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製することにより得たエチル 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(2-ピリジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタノエートを用いて、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性

40

50

値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.54-1.66, 1.68-1.88, 2.07-2.29, 2.54-2.76, 4.04-4.17, 4.26-4.38, 6.89, 7.23-7.33, 7.40, 7.52-7.64, 7.77-7.99, 8.61, 9.90, 12.10。

【0460】

実施例10

2-ブロモピリジンの代わりに、相当するハロゲン含有複素環を用いて、実施例9と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0461】

実施例10-1: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(2-ピリミジニル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル} アミノ)フェニル]ブタン酸

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

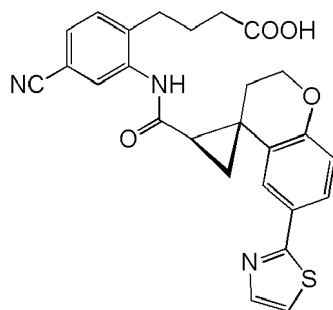
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.54-1.83, 2.07-2.28, 2.35-2.77, 4.05-4.22, 4.26-4.42, 6.93, 7.29-7.45, 7.56, 7.88, 7.94, 8.15, 8.84, 9.93, 12.10。

【0462】

実施例10-2: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル} アミノ)フェニル]ブタン酸

【0463】

【化92】



【0464】

TLC: Rf 0.81 (酢酸エチル:メタノール=20:1) ;

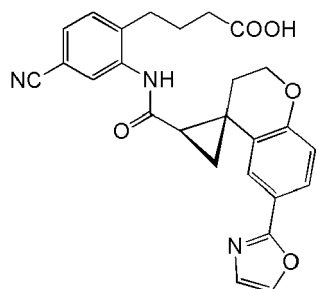
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.19-1.32, 1.34-1.85, 2.10-2.25, 2.40-2.79, 3.61, 4.35, 4.48-4.62, 6.88, 7.15-7.30, 7.35, 7.38-7.47, 7.68-7.77, 7.85, 8.88, 10.00。

【0465】

実施例10-3: 4-[4-シアノ-2-({ [(2'R, 4S)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル} アミノ)フェニル]ブタン酸

【0466】

【化93】



10

20

30

40

50

【0467】

TLC: Rf 0.81 (酢酸エチル:メタノール=20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18-1.29, 1.53, 1.68-1.86, 2.09-2.33, 2.43-2.87, 3.60, 4.39, 4.52-4.64, 6.90, 7.15, 7.17, 7.28, 7.67, 7.72, 8.05, 8.92, 9.95。

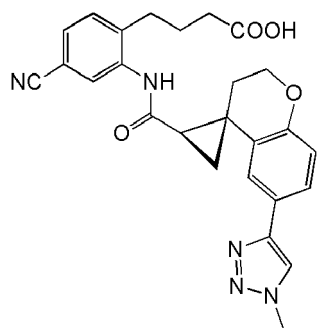
【0468】

実施例10-4: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4,1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0469】

【化94】

10



【0470】

20

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル:メタノール=20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21-1.32, 1.56, 1.69-1.86, 2.14-2.31, 2.44-2.88, 3.64, 4.15-4.20, 4.34, 4.53, 6.86, 7.13-7.31, 7.63, 7.68, 7.79, 8.92, 10.01。

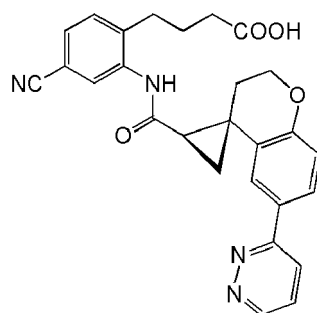
【0471】

実施例10-5: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(3-ピラジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4,1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0472】

【化95】

30



【0473】

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17-1.31, 1.61, 1.66-1.90, 2.11-2.32, 2.36-2.82, 3.48-3.71, 4.35, 4.54, 6.98, 7.21, 7.28, 7.36, 7.66, 7.83, 7.80-7.83, 8.87, 9.15, 10.07。

【0474】

実施例10-6: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(2-ピラジニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4,1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25, 1.61, 1.68-1.88, 2.08-2.29, 2.40-2.87, 3.49, 4.25-4.41, 4.52, 6.97, 7.21, 7.29, 7.46, 7.61, 8.45, 8.62, 8.85, 8.97, 9.93。

50

【0475】

実施例10-7: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [5- (メチルスルホニル) -2-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.61, 1.73, 1.80-1.92, 2.07-2.28, 2.38-2.75, 3.34, 4.06-4.20, 4.26-4.44, 6.96, 7.41, 7.57, 7.71, 7.88, 7.97, 8.18-8.36, 9.06, 9.91, 12.08。

【0476】

実施例10-8: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -6- [5- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジニル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.62, 1.63-1.87, 2.07-2.30, 2.53-2.75, 4.03-4.19, 4.25-4.39, 4.54, 5.29, 6.88, 7.40, 7.52-7.64, 7.70-7.94, 8.53, 9.92, 12.07。

【0477】

実施例10-9: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (5-フルオロ-2-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.64 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.64, 1.65-1.88, 2.06-2.32, 2.40-2.80, 4.00-4.19, 4.24-4.40, 6.89, 7.40, 7.51-7.65, 7.71-7.84, 7.88, 8.00-8.05, 8.60, 9.92, 12.08。

【0478】

実施例10-10: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (6-メトキシ-2-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.53-1.64, 1.66-1.79, 1.79-1.91, 2.03-2.30, 2.40-2.79, 3.94, 4.02-4.16, 4.26-4.40, 6.70, 6.89, 7.40, 7.48-7.62, 7.73, 7.80-7.89, 9.89, 12.07。

【0479】

実施例10-11: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (5-メトキシ-2-ピリジニル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.70 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.16-1.30, 1.57, 1.70-1.83, 2.04-2.27, 2.52, 2.59-2.73, 2.74-2.92, 3.54, 3.92, 4.30, 4.48, 6.89, 7.19, 7.24-7.31, 7.38, 7.49, 7.52, 8.18, 8.83, 10.06。

【0480】

実施例10-12: 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル: メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19-1.31, 1.56, 1.70-1.88, 2.12-2.32, 2.42-2.84, 3.54, 4.37, 4.56, 6.92, 7.16-7.31, 7.71-7.82, 8.91, 9.84。

【0481】

実施例11: 4- (4-シアノ-2- { [(2' R, 4 S) -2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボニル] アミノ} フェニル

10

20

30

40

50

ル) ブタン酸

参考例 9 で製造した化合物と参考例 3 で製造した化合物を用いて、参考例 10 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.66, 1.77-1.91, 2.08-2.28, 2.34, 2.48, 2.71, 4.16, 4.28, 6.74, 6.82-6.91, 7.06, 7.42, 7.48, 7.91。

【0482】

参考例 18: (2'R, 4S) - 2' - { [2 - (4-エトキシ-4-オキソブチル) - 5-フルオロフェニル] カルバモイル } - 2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン - 4, 1'-シクロプロパン] - 6-カルボン酸

3-ニトロ-4-ブロモベンズアルデヒドの代わりに 5-フルオロ-2-ヨードニトロベンゼンを用いて、参考例 7 → 参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.12, 1.52-1.77, 2.12, 2.26, 2.51-2.62, 3.87-4.02, 4.12, 4.34, 6.86, 6.92, 7.20, 7.41, 7.47, 7.68, 9.68, 12.68。

【0483】

実施例 12

参考例 11 で製造した化合物の代わりに参考例 18 で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または相当するアミン化合物を用いて、参考例 12 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0484】

実施例 12-1: 4 - [4-フルオロ-2 - ({ [(2'R, 4S) - 6 - (メチルカルバモイル) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル: メタノール = 19:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.62-1.87, 2.12-2.28, 2.32, 2.56-2.78, 2.90, 4.23, 4.34, 6.76-6.89, 7.20, 7.38-7.51, 7.54。

【0485】

実施例 12-2: 4 - { 4-フルオロ-2 - [({ (2'R, 4S) - 6 - [(2-メトキシエチル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル } カルボニル) アミノ] フェニル } ブタン酸

TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル: メタノール = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.51-1.79, 2.06-2.22, 2.41-2.61, 3.25, 3.36-3.46, 4.07, 4.31, 6.83, 6.95, 7.19, 7.33, 7.43, 7.63, 8.42, 9.74, 12.06。

【0486】

実施例 12-3: 4 - { 4-フルオロ-2 - [({ (2'R, 4S) - 6 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル } カルボニル) アミノ] フェニル } ブタン酸

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル: メタノール = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.66-1.86, 2.12-2.37, 2.57-2.70, 3.88, 4.25, 4.37, 6.81-6.92, 7.21, 7.45, 7.58, 7.63, 7.68, 8.00。

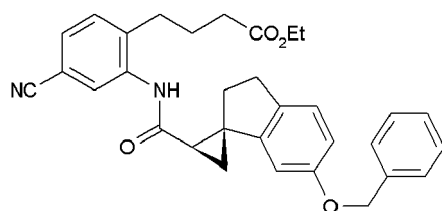
【0487】

参考例 19: エチル 4 - (2 - { [(1R, 2R) - 6' - (ベンジルオキシ) - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-カルボニル] アミノ } - 4-シアノフェニル) ブタノエート

4-クロマノンの代わりに 6 - (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンを用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 10 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0488】

【化 9 6】



【 0 4 8 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25, 1.38-1.45, 1.68-1.81, 1.82-1.87, 2.32-2.46, 2.57-2.67, 2.86-3.08, 3.82-3.92, 3.97-4.07, 5.00, 6.46, 6.77, 7.12, 7.17, 7.25-7.31, 7.32-7.43, 8.78, 9.15。

10

【 0 4 9 0 】

実施例 13 : 4- [2- ({ [(1R, 2R) - 6'- (ベンジルオキシ) - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-イル] カルボニル } アミノ) - 4-シアノフェニル] ブタン酸

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 19 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.53 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36-1.43, 1.66-1.77, 1.79-1.85, 2.31, 2.42-2.73, 2.84-3.09, 5.05, 6.49, 6.81, 7.13-7.21, 7.24-7.30, 7.32-7.47, 8.72, 8.92。

20

【 0 4 9 1 】

実施例 14 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(1R, 2R) - 6'-ヒドロキシ-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

実施例 13 で製造した化合物 (40 mg) の酢酸エチル (3 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (1 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (12 mg) を加え、水素で置換し、室温で 9 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (32 mg) を得た。

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36-1.43, 1.65-1.85, 2.32, 2.47-2.55, 2.58-2.76, 2.83-3.08, 6.37, 6.62, 7.06, 7.22, 7.25-7.37, 8.74, 8.92。

30

【 0 4 9 2 】

参考例 20

: エチル 4- (4-シアノ-2- { [(1R, 2R) - 6'-ヒドロキシ-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-カルボニル] アミノ } フェニル) ブタノエート

実施例 13 で製造した化合物に代わりに参考例 19 で製造した化合物を用いて、実施例 14 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24, 1.38-1.43, 1.70-1.87, 2.31-2.49, 2.58-2.67, 2.85-3.07, 3.89-4.01, 4.04-4.16, 4.49, 6.31, 6.58, 7.04, 7.17, 7.26-7.31, 8.78, 9.18。

40

【 0 4 9 3 】

参考例 21 : エチル 4- [4-シアノ-2- ({ (1R, 2R) - 6'- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ] - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-カルボニル } アミノ) フェニル] ブタノエート

窒素気流下、参考例 20 で製造した化合物 (30 mg) 及び (1-メチルピラゾール-4-イル) メタノール (9.6 mg) のトルエン (0.2 mL) 溶液にシアノメチレントリブチルホスホラン (0.06 mL) を滴下し、100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製するこ

50

とにより、以下の物性値を有する標題化合物（7 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.26, 1.39-1.42, 1.68-1.85, 2.28-2.51, 2.55-2.65, 2.83-3.05, 3.87-4.01, 4.04-4.18, 4.89, 6.40, 6.72-6.79, 7.06-7.38, 7.41, 7.51, 8.77, 9.13。

【0494】

実施例15：4-〔4-シアノ-2-〔（{（1R, 2R）-6'-〔（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メトキシ〕-2', 3'-ジヒドロスピロ〔シクロプロパン-1, 1'-インデン〕-2-イル〕カルボニル）アミノ〕フェニル〕ブタン酸

参考例12で製造した化合物に代わりに参考例21で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.26（ジクロロメタン：メタノール=20：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 1.45-1.57, 1.66-1.79, 2.13-2.25, 2.26-2.75, 2.84-2.92, 3.81, 4.90, 6.51, 6.77, 7.09, 7.39, 7.47, 7.55, 7.77, 7.96。

【0495】

参考例22：エチル 4-〔4-シアノ-2-〔（{（1R, 2R）-6'-〔2-（メチルアミノ）-2-オキソエトキシ〕-2', 3'-ジヒドロスピロ〔シクロプロパン-1, 1'-インデン〕-2-カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタノエート

参考例20で製造した化合物（50 mg）のDMF（0.5 mL）溶液に、炭酸カリウム（33 mg）とテトラブチルアンモニウムヨード（4.4 mg）、続いて2-クロロ-N-メチルアセトアミド（25.7 mg）を室温で加えた。反応混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、20%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善自動精製装置）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（51 mg）を得た。

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.19, 1.39-1.44, 1.68-1.84, 1.86-1.89, 2.27-2.70, 2.84-3.08, 3.79-3.93, 3.95-4.06, 4.07, 4.44, 6.38, 6.55, 6.70, 7.13-7.20, 7.26-7.30, 8.75, 9.07。

【0496】

実施例16：4-〔4-シアノ-2-〔（{（1R, 2R）-6'-〔2-（メチルアミノ）-2-オキソエトキシ〕-2', 3'-ジヒドロスピロ〔シクロプロパン-1, 1'-インデン〕-2-イル〕カルボニル）アミノ〕フェニル〕ブタン酸

参考例12で製造した化合物に代わりに参考例22で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.59（酢酸エチル：メタノール=9：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 1.44-1.51, 1.56, 2.07-2.34, 2.66, 2.87, 6.54, 6.76, 7.12, 7.41, 7.56, 7.92, 8.01, 9.75, 12.12。

【0497】

実施例17：4-〔4-シアノ-2-〔（{（1R, 2R）-6'-〔2-（ジメチルアミノ）-2-オキソエトキシ〕-2', 3'-ジヒドロスピロ〔シクロプロパン-1, 1'-インデン〕-2-イル〕カルボニル）アミノ〕フェニル〕ブタン酸

2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミドを用いて、参考例22→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.54（酢酸エチル：メタノール=9：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 1.47-1.58, 1.71, 2.08-2.32, 2.33-2.70, 2.82-2.91, 3.00, 4.74, 6.49, 6.70, 7.10, 7.41, 7.57, 7.91, 9.79, 12.16。

【0498】

参考例23：エチル 4-〔4-シアノ-2-〔（{（1R, 2R）-6'-〔（トリフ

10

20

30

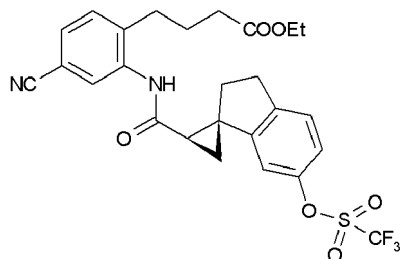
40

50

ルオロメタンスルホニル) オキシ] - 2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] - 2-カルボニル} アミノ) フェニル] ブタノエート

【0499】

【化97】



10

【0500】

窒素雰囲気下、参考例20で製造した化合物(100mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリエチルアミン(0.1mL)及び1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(128mg)を加え、室温で3時間攪拌した。さらに反応液に1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(128mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(130mg)を得た。

20

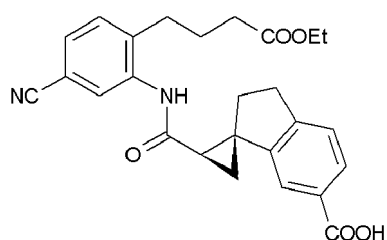
¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.22-1.29, 1.39-1.44, 1.70-1.83, 1.86-1.91, 2.34-2.51, 2.60-2.67, 2.95-3.14, 3.90-4.02, 4.05-4.16, 6.67, 7.03, 7.19, 7.21-7.31, 8.78, 9.19。

【0501】

参考例24: (1R, 2R)-2-{[5-シアノ-2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)フェニル]カルバモイル}-2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-6'-カルボン酸

【0502】

【化98】



30

【0503】

参考例23で製造した化合物(120mg)をDMSO(3mL)に溶解し、減圧下超音波により脱気した。反応液に1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)(18mg)、酢酸パラジウム(II)(10mg)、塩化リチウム(92mg)、ギ酸ナトリウム(148mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.34mL)及び無水酢酸(0.19mL)を加え、一酸化炭素で置換し90℃で4時間攪拌した。反応混合物に0.1Nの塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(40mg)を得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.18, 1.44-1.51, 1.64-1.79, 1.85-1.90, 2.35-2.48, 2.57-2.78, 2.99-3.17, 3.84-3.91, 4.03-4.11, 7.18, 7.24-7.36, 7.52, 7.89, 8.81, 9.29。

【0504】

実施例18

50

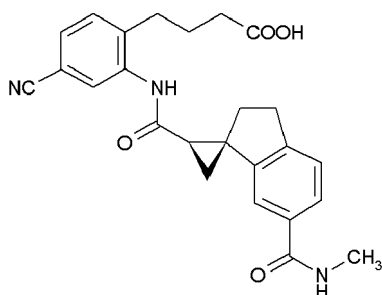
参考例 11 で製造した化合物の代わりに参考例 24 で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または相当するアミン化合物を用いて、参考例 12 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0505】

実施例 18-1: 4- [4-シアノ-2- ({ [(1R, 2R) -6'- (メチルカルバモイル) -2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0506】

【化99】



10

【0507】

TLC: Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

20

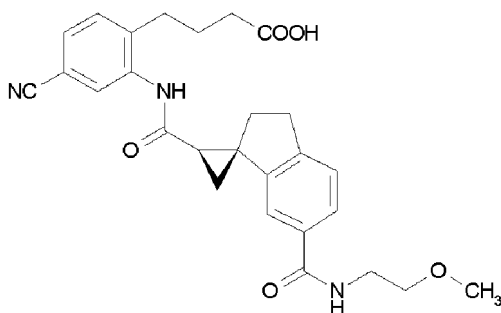
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26-1.31, 1.66-1.78, 1.82-1.87, 2.23-2.30, 2.34-2.48, 2.52-2.71, 2.91-3.03, 3.04, 3.13-3.27, 6.21-6.29, 7.17, 7.19-7.35, 7.70, 8.82, 9.56.

【0508】

実施例 18-2: 4- {4-シアノ-2- [({ (1R, 2R) -6'- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0509】

【化100】



30

【0510】

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

40

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.25-1.31, 1.65-1.77, 1.81-1.86, 2.23-2.30, 2.35-2.47, 2.51-2.71, 2.91-3.03, 3.13-3.27, 3.41, 3.54-3.78, 6.62-6.67, 7.17, 7.19-7.30, 7.34, 7.66, 8.82, 9.51.

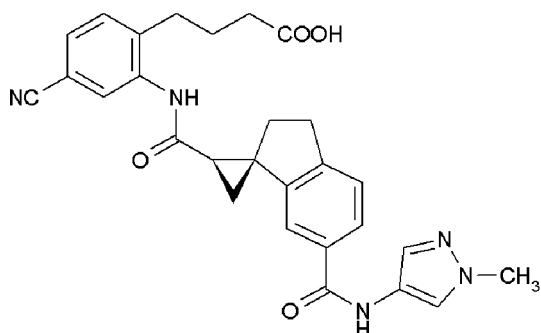
【0511】

実施例 18-3: 4- {4-シアノ-2- [({ (1R, 2R) -6'- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル] -2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

酸

【0512】

【化 1 0 1】



10

【0 5 1 3】

TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26-1.34, 1.68-1.78, 1.81-1.88, 2.25-2.31, 2.43-2.72, 2.95-3.06, 3.17-3.23, 3.92, 7.16-7.33, 7.42, 7.52, 7.75, 7.86, 7.99, 8.83, 9.54.

【0 5 1 4】

実施例 19: 4-[4-シアノ-2-({ [(1R, 2R)-6'-(3-ピリジニル)-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル]カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

参考例 23 で製造した化合物を用いて、4-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸を用いて、参考例 15→実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20

TLC: Rf 0.30 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.58-1.66, 1.75-1.90, 2.25-2.45, 2.47-2.55, 2.68-2.79, 3.07-3.16, 7.15, 7.34-7.56, 7.98, 8.10, 8.52, 8.78.

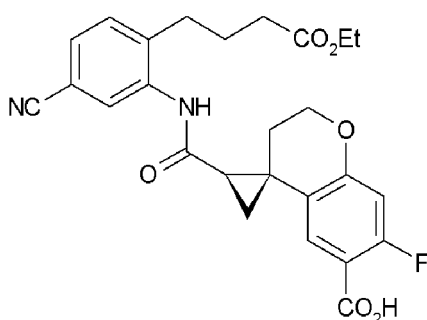
【0 5 1 5】

参考例 25: (2'R, 4S)-2'-{ [5-シアノ-2-(4-エトキシ-4-オキソブチル) フェニル] カルバモイル} -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -6-カルボン酸

【0 5 1 6】

30

【化 1 0 2】



40

【0 5 1 7】

4-クロマノンの代わりに7-フルオロクロマン-4-オンを用いて、参考例 1→参考例 2→参考例 3→参考例 4→参考例 5→参考例 6→参考例 10→参考例 11 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.13, 1.66-1.78, 1.84-1.90, 2.25-2.35, 2.42-2.47, 2.58-2.67, 3.60-3.73, 3.78-3.90, 4.10-4.22, 4.35-4.44, 6.60, 7.19, 7.26-7.33, 7.50, 8.71, 9.37.

【0 5 1 8】

実施例 20

参考例 11 で製造した化合物の代わりに参考例 25 で製造した化合物を用い、メチルア

50

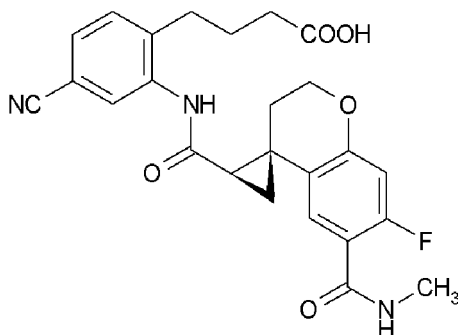
ミン塩酸塩または相当するアミン化合物を用いて、参考例 1 2 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0519】

実施例 20-1 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -7-フルオロ-6- (メチルカルバモイル) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0520】

【化103】



10

【0521】

TLC : Rf 0.74 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

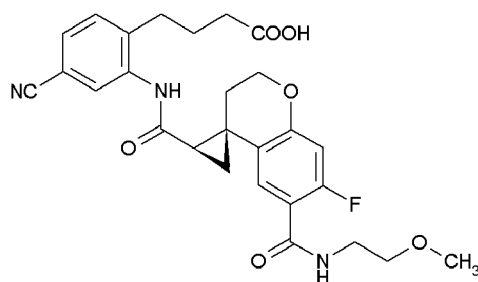
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.18-1.29, 1.50-1.62, 1.70-1.80, 2.05-2.15, 2.20-2.27, 2.44-2.76, 3.03, 3.54-3.60, 4.31-4.40, 4.54-4.59, 6.57, 6.82-6.95, 7.20, 7.24-7.33, 8.06, 8.88, 9.94。

【0522】

実施例 20-2 : 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 4 S) -7-フルオロ-6- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0523】

【化104】



30

【0524】

TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.19-1.26, 1.58-1.64, 1.68-1.84, 2.05-2.29, 2.45-2.77, 3.39, 3.53-3.64, 3.65-3.72, 4.31-4.43, 4.54-4.62, 6.57, 7.17-7.34, 8.05, 8.88, 9.93。

【0525】

実施例 20-3 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -6- (エチルカルバモイル) -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.09, 1.55, 1.65-1.78, 2.02-2.28, 2.47, 2.60-2.71, 3.17-3.33, 4.12, 4.33, 6.73, 7.19, 7.41, 7.56, 7.88, 8.07, 9.89, 12.11。

【0526】

50

実施例 20-4: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -7-フルオロ-6-(プロピルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.87, 1.42-1.58, 1.62-1.78, 2.04-2.23, 2.42, 2.60-2.69, 3.11-3.23, 4.12, 4.31, 6.73, 7.18, 7.41, 7.56, 7.88, 8.06, 9.90, 12.11.

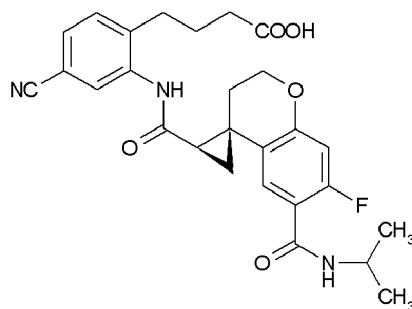
【0527】

実施例 20-5: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -7-フルオロ-6-(イソプロピルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

10

【0528】

【化105】



20

【0529】

TLC: Rf 0.68 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 3);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.13, 1.53, 1.63-1.79, 2.02-2.24, 2.46, 2.61-2.69, 3.96-4.18, 4.33, 6.72, 7.14, 7.41, 7.56, 7.80-7.92, 9.89, 12.11.

【0530】

実施例 21: 4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) -6-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

30

4-クロマノンの代わりに6-フルオロ-4-クロマノンを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例10→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール = 10: 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46-1.80, 2.18-2.24, 2.48-2.75, 4.09-4.32, 6.55, 6.75-6.87, 7.21, 7.25-7.34, 8.66, 9.00.

【0531】

参考例 26: エチル 4-(2-{ [(2' R, 4 S) -6-ベンゾイル-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボニル } アミノ} -4-シアノフェニル) ブタノエート

40

参考例10で製造した化合物 (30 mg) のアニソール (1 mL) 溶液にフェニルボロン酸 (10 mg)、炭酸カリウム (22 mg)、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]パラジウム (II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (9 mg)を加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (18 mg) を得た。

TLC: Rf 0.38 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.99, 1.61-1.80, 1.87, 2.27-2.36, 2.37-2.44, 2.6

50

1, 2.71, 3.43-3.56, 3.66, 3.81, 4.11-4.23, 4.32-4.42, 6.86, 7.19, 7.27, 7.42-7.62, 7.73, 8.73, 9.38。

【0532】

実施例 22 : 4 - [2 - ({ [(2 ' R , 4 S) - 6 - ベンゾイル - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [クロメン - 4 , 1 ' - シクロプロパン] - 2 ' - イル] カルボニル } アミノ) - 4 - シアノフェニル] ブタン酸

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.53-1.64, 1.64-1.78, 2.10-2.30, 2.41-2.75, 3.20-3.49, 4.10-4.23, 4.33-4.45, 6.94, 7.36-7.45, 7.46-7.59, 7.60-7.73, 7.87, 9.89, 12.09。

10

【0533】

実施例 23

フェニルボロン酸の代わりに、相当するボロン酸を用いて、参考例 26 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0534】

実施例 23-1 : 4 - [4 - シアノ - 2 - ({ [(2 ' R , 4 S) - 6 - (シクロプロピルカルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [クロメン - 4 , 1 ' - シクロプロパン] - 2 ' - イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

20

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.02-1.38, 1.67-1.83, 2.06-2.38, 2.45-2.78, 4.33-4.45, 4.53-4.67, 6.89, 7.19, 7.25-7.30, 7.87, 7.98, 8.88, 9.85。

【0535】

実施例 23-2 : 4 - [2 - ({ [(2 ' R , 4 S) - 6 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [クロメン - 4 , 1 ' - シクロプロパン] - 2 ' - イル] カルボニル } アミノ) - 4 - シアノフェニル] ブタン酸

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.20-1.31, 1.70-1.85, 2.05-2.20, 2.23-2.33, 2.44-2.83, 4.33-4.45, 4.53-4.65, 6.85, 7.20, 7.28, 7.70, 8.06, 8.89, 9.83。

30

【0536】

参考例 27 : エチル 4 - (4 - シアノ - 2 - { [(2 ' R , 4 S) - 6 - (メタンスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [1 - ベンゾピラン - 4 , 1 ' - シクロプロパン] - 2 ' - カルボニル] アミノ } フェニル) ブタノエート

アルゴン雰囲気下、L-プロリン (7mg) の DMSO (2mL) 溶液に水酸化ナトリウム (2.3mg) を加え、室温で 30 分攪拌した。得られた反応混合物に参考例 10 で製造した化合物 (40mg)、ヨウ化銅 (11mg)、メタンスルフィン酸ナトリウム (37mg) を加え、マイクロウェーブ反応装置 (バイオタージ社製) を用いて 100℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (33mg) を得た。

40

TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.13, 1.66-1.80, 1.91, 2.20-2.45, 2.53-2.64, 2.67, 3.01, 3.45-3.60, 3.73-3.86, 4.11-4.20, 4.40, 6.96, 7.20, 7.30, 7.40, 7.63, 8.71, 9.44。

【0537】

実施例 24 : 4 - [4 - シアノ - 2 - ({ [(2 ' R , 4 S) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [クロメン - 4 , 1 ' - シクロプロパン] - 2 ' - イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 27 で製造した化合物を用いて、実施例

50

1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.53-1.64, 1.72, 1.80-1.87, 2.08-2.29, 2.35-2.74, 3.18, 4.05-4.20, 4.32-4.44, 7.02, 7.40, 7.42, 7.57, 7.64, 7.87, 9.95, 12.10。

【0538】

実施例25: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(シクロプロピルスルホニル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル}カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

メタンスルフィン酸ナトリウムの代わりにシクロプロパンスルフィン酸ナトリウムを用いて、参考例27→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

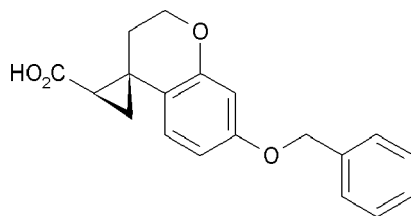
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.00-1.15, 1.20-1.43, 1.60-1.82, 2.09-2.35, 2.38-2.60, 2.63-2.75, 3.39, 4.35, 4.57, 6.95, 7.20, 7.29, 7.59, 7.71, 8.90, 9.64。

【0539】

参考例28: (2'R, 4S)-7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボン酸

【0540】

【化106】



【0541】

4-クロマノンの代わりに7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンを用いて、参考例1→参考例2→参考例3と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.70, 2.07, 2.20, 4.20-4.09, 4.23-4.33, 5.01, 6.46, 6.52, 6.60, 7.27-7.44。

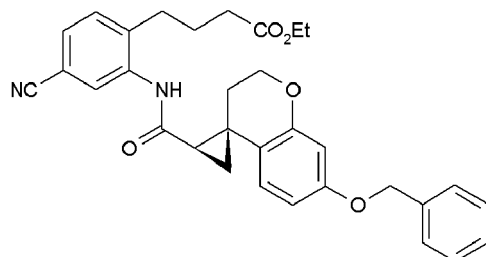
HPLC保持時間: 12.2分 (CHIRALPAK IC 4.6mm×250mm ヘキサン:酢酸エチル:ギ酸=97:3:1)。

【0542】

参考例29: エチル 4-(2-{ [(2'R, 4S)-7-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボニル}アミノ}-4-シアノフェニル)ブタノエート

【0543】

【化107】



10

20

30

40

50

【0544】

参考例6で製造した化合物の代わりに参考例28で製造した化合物を用いて、参考例10と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

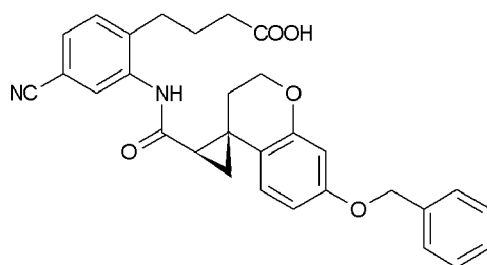
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.13, 1.54-1.61, 1.64-1.81, 2.22, 2.37-2.45, 2.51-2.66, 3.55-3.68, 3.72-3.86, 4.03, 4.16, 4.22-4.32, 4.99, 6.42-6.51, 6.73, 7.18, 7.28, 7.29-7.44, 8.72, 9.28。

【0545】

実施例26 : 4- [2- ({ [(2' R, 4 S) -7- (ベンジルオキシ) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) -4-シアノフェニル] ブタン酸

【0546】

【化108】



【0547】

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例29で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

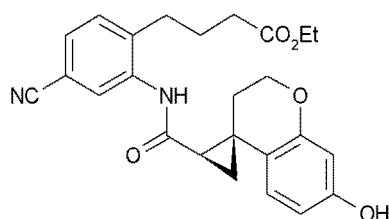
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.58, 1.68-1.84, 2.10-2.20, 2.36, 2.46, 2.50-2.75, 4.03-4.16, 4.20-4.32, 5.02, 6.48, 6.54, 6.71, 7.20, 7.27-7.45, 8.54, 8.82。

【0548】

参考例30 : エチル 4- (4-シアノ-2- { [(2' R, 4 S) -7-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボニル] アミノ} フェニル) ブタノエート

【0549】

【化109】



【0550】

参考例29で製造した化合物 (650 mg) のエタノール (50 mL) と酢酸エチル (10 mL) の混合溶液に、ASCA-2 (商品名, 50% w/w, 300 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) でろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善自動精製装置) によって精製した後、tert-ブチルメチルエーテル及びヘキサンで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (368 mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.16, 1.55-1.62, 1.66-1.80, 2.16-2.25, 2.38-2.47, 2.52-2.66, 3.60-3.73, 3.76-3.87, 4.04-4.15, 4.22-4.32, 4.63, 6.28-6.37, 6.69, 7.18, 7.28, 8.71, 9.28。

【0551】

実施例 27：4-〔4-シアノ-2-（〔〔（2' R, 4 S）-7-（3-ピリジニル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ）フェニル〕ブタン酸

参考例 20 で製造した化合物の代わりに参考例 30 で製造した化合物を用いて、4-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸を用いて、参考例 23→参考例 15→実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.39（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 1.55-1.63, 1.65-1.80, 2.09-2.18, 2.21, 2.40-2.47, 2.53-2.77, 4.04-4.16, 4.28-4.38, 7.05, 7.15, 7.25, 7.41, 7.43-7.50, 7.57, 7.88, 8.02-8.08, 8.55, 8.85, 9.90, 12.10。

10

【0552】

実施例 28

参考例 20 で製造した化合物の代わりに参考例 30 で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または 2-メトキシエチルアミンを用いて、参考例 23→参考例 24→参考例 12→実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

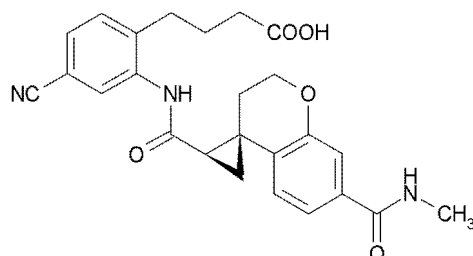
【0553】

実施例 28-1：4-〔4-シアノ-2-（〔〔（2' R, 4 S）-7-（メチルカルバモイル）-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ）フェニル〕ブタン酸

20

【0554】

【化110】



【0555】

TLC：Rf 0.40（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 1.56, 1.63-1.80, 2.02-2.15, 2.20, 2.42, 2.57-2.69, 2.74, 4.01-4.13, 4.23-4.37, 6.99, 7.24, 7.36, 7.40, 7.56, 7.86, 8.34, 9.89, 12.11。

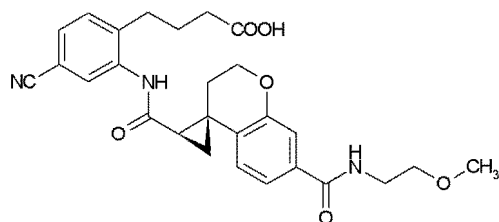
30

【0556】

実施例 28-2：4-〔4-シアノ-2-〔〔（2' R, 4 S）-7-〔（2-メトキシエチル）カルバモイル〕-2, 3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル〕アミノ〕フェニル〕ブタン酸

【0557】

【化111】



40

【0558】

TLC：Rf 0.40（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.63-1.89, 2.00-2.13, 2.25-2.47, 2.48-2.73, 2.78

50

-2.93, 3.24-3.39, 3.51, 3.55-3.65, 3.85-4.06, 6.68, 6.79, 7.06, 7.20, 7.29, 7.98, 8.78, 9.84。

【0559】

実施例29：4-[2-({[(2' R, 4 S) - 6-(ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) - 4-シアノフェニル] ブタン酸

4-クロマノンの代わりに6-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オンを用いて、ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例6→参考例10→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.46-1.55, 1.62-1.80, 2.12-2.18, 2.43-2.48, 2.51-2.76, 4.18-4.26, 4.95-5.07, 6.62, 6.75-6.80, 7.18, 7.28, 7.31-7.45, 8.68, 9.14。

【0560】

参考例31：エチル 4-(4-シアノ-2-{ [(2' R, 4 S) - 6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-カルボニル] アミノ} フェニル) ブタノエート

4-クロマノンの代わりに6-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オンを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例6→参考例10→参考例30と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.66 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.16, 1.52-1.58, 1.66-1.83, 2.21, 2.41, 2.55-2.73, 3.65-3.78, 3.84-3.98, 4.02-4.13, 4.17-4.27, 4.54, 6.33, 6.55, 6.68, 7.19, 7.28, 8.74, 9.38。

【0561】

実施例30：4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) - 6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.55-1.70, 1.77-1.90, 2.11-2.20, 2.33, 2.40-2.48, 2.67-2.78, 4.04-4.15, 4.17-4.26, 6.28, 6.53, 6.64, 7.41, 7.48, 7.90。

【0562】

実施例31

参考例20で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、(1-メチルピラゾール-4-イル) メタノールの代わりに2-オキサゾールメタノールまたはメタノールを用いて、参考例21→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0563】

実施例31-1：4-[4-シアノ-2-({[(2' R, 4 S) - 6-(1, 3-オキサゾール-2-イルメトキシ) - 2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.58-1.76, 1.77-1.90, 2.09-2.21, 2.33, 2.47, 2.72, 4.08-4.17, 4.18-4.29, 5.11, 6.53, 6.70, 6.77, 7.21, 7.42, 7.48, 7.92, 7.96。

【0564】

実施例31-2：4-(4-シアノ-2-{ [(2' R, 4 S) - 6-メトキシ-2,

10

20

30

40

50

3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボニル] アミノ} フェニル) ブタン酸

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.56, 1.65-1.80, 2.00-2.09, 2.20, 2.35-2.47, 2.55-2.60, 2.61-2.69, 2.70-2.75, 3.69, 3.92-4.04, 4.15-4.26, 6.43, 6.71, 7.40, 7.56, 7.85, 9.86, 12.11.

【0565】

実施例 32 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -7- (1, 3-オキサゾール-2-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

10

参考例 20 で製造した化合物の代わりに参考例 30 で製造した化合物を用いて、(1-メチルピラゾール-4-イル) メタノールの代わりに2-オキサゾールメタノールを用いて、参考例 21 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.58-1.68, 1.68-1.80, 2.03-2.15, 2.18-2.46, 2.41-2.50, 2.50-2.63, 2.64-2.83, 4.00-4.13, 4.20-4.31, 5.05, 5.17, 6.33, 6.48, 6.63, 7.10, 7.20, 7.28, 7.73, 8.62, 8.91.

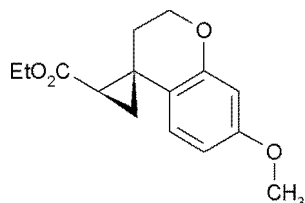
【0566】

参考例 32 : エチル (2' R, 4 S) -7-メトキシ-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベンゾピラン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-カルボキシラート

20

【0567】

【化112】



【0568】

30

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 28 で製造した化合物を用いて、ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いて参考例 4 と同様の操作を行った。得られた化合物 (2.1 g) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に、水酸化パラジウム/炭素 (10% wet, 0.2 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) でろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣 (1.31 g) の DMF (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.46 g) を加えた後、ヨードメタン (1.5 g) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ヘキサン-酢酸エチル混合溶液で抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.38 g) を得た。

TLC: Rf 0.69 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

40

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.25, 1.55-1.60, 2.05, 2.13-2.20, 3.75, 4.05-4.20, 4.23-4.31, 6.38, 6.45, 6.59.

【0569】

実施例 33

参考例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 32 で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または相当するアミン化合物を用いて、参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 10 → 参考例 11 → 参考例 12 → 実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0570】

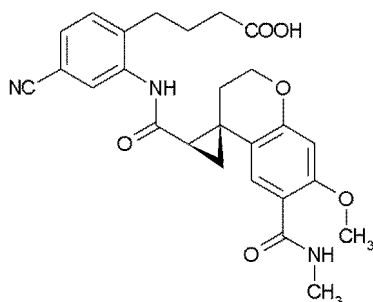
実施例 33-1 : 4- [4-シアノ-2- ({ [(2' R, 4 S) -7-メトキシ-6

50

－（メチルカルバモイル）－２，３－ジヒドロスピロ〔クロメン－４，１’－シクロプロパン〕－２’－イル〕カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【０５７１】

【化１１３】



10

【０５７２】

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.42-1.60, 1.65-1.79, 2.00-2.29, 2.32-2.74, 2.77, 3.83, 4.05-4.17, 4.24-4.38, 6.54, 7.35-7.45, 7.55, 7.89, 7.98, 9.88, 12.12。

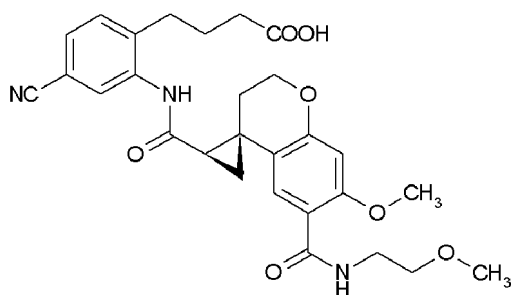
【０５７３】

実施例 33-2: 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-7-メトキシ-6-〔(2-メトキシエチル)カルバモイル〕-2,3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル} アミノ〕フェニル〕ブタン酸

20

【０５７４】

【化１１４】



30

【０５７５】

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.46-1.60, 1.64-1.81, 2.00-2.29, 2.36-2.76, 3.27, 3.38-3.48, 3.85, 4.06-4.18, 4.25-4.36, 6.56, 7.40, 7.41, 7.55, 7.89, 8.09, 9.87, 12.10。

【０５７６】

実施例 33-3: 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル} アミノ〕フェニル〕ブタン酸

40

TLC: Rf 0.54 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.09, 1.47-1.58, 1.65-1.78, 2.04-2.23, 2.47, 2.60-2.69, 3.21-3.30, 3.84, 4.11, 4.30, 6.54, 7.35-7.44, 7.56, 7.89, 8.04, 9.88, 12.11。

【０５７７】

実施例 33-4: 4-〔4-シアノ-2-〔〔(2'R, 4S)-7-メトキシ-6-(プロピルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ〔クロメン-4, 1'-シクロプロパン〕-2'-イル〕カルボニル} アミノ〕フェニル〕ブタン酸

50

TLC: Rf 0.70 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.87, 1.41-1.58, 1.63-1.76, 2.00-2.23, 2.43, 2.59-2.70, 3.13-3.28, 3.84, 4.11, 4.29, 6.55, 7.32-7.42, 7.56, 7.90, 8.02, 9.88, 12.11.

【0578】

実施例33-5: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(イソプロピルカルバモイル)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

TLC: Rf 0.68 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.14, 1.46-1.58, 1.63-1.78, 2.01-2.22, 2.46, 2.58-2.69, 3.84, 3.97-4.16, 4.31, 6.55, 7.34-7.43, 7.56, 7.74, 7.89, 9.87, 12.09.

【0579】

実施例34: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-7-メトキシ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

参考例4で製造した化合物の代わりに参考例32で製造した化合物を用いて、参考例5→参考例6→参考例10→参考例11→参考例13→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.16-1.27, 1.50-1.58, 1.66-1.85, 2.09-2.30, 2.42-2.83, 3.46, 3.85, 4.35, 4.55, 6.48, 7.19, 7.27, 7.68, 8.88, 9.90.

【0580】

実施例35: 4-[4-シアノ-2-({[(2'R, 4S)-6-(4-モルホリル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン]-2'-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ブタン酸

参考例10で製造した化合物(72mg)のDMF(1mL)溶液に炭酸セシウム(129mg)、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(9mg)、モルホリン(34mg)を加え、マイクロウェーブ反応装置(バイオタージ社製)を用いて110℃にて1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善自動精製装置)によって精製し、エチルエステル体(46mg)を得た。参考例12で製造した化合物の代わりに得られたエチルエステル体を用いて実施例1と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

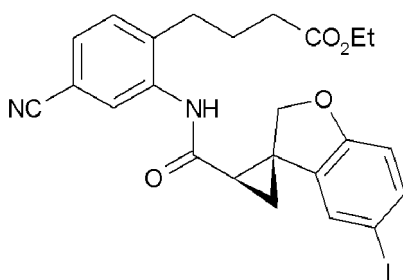
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45-1.55, 1.62-1.80, 2.00-2.10, 2.16-2.26, 2.32-2.77, 2.89-3.06, 3.65-3.78, 3.90-4.05, 4.13-4.26, 6.39, 6.67, 6.74, 7.40, 7.56, 7.84, 9.87, 12.08.

【0581】

参考例33: エチル 4-(4-シアノ-2-{ [(2'R, 3S)-5-ヨード-2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン]-2'-カルボニル]アミノ}フェニル)ブタノエート

【0582】

【化 1 1 5】



【0 5 8 3】

10

4-クロマノンの代わりに3-クマラノンを用いて、ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例10と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.32, 1.57, 1.66-1.82, 2.36-2.70, 2.79, 3.95-4.22, 4.70, 6.60, 7.02, 7.20, 7.24-7.32, 7.38, 8.74, 9.40。

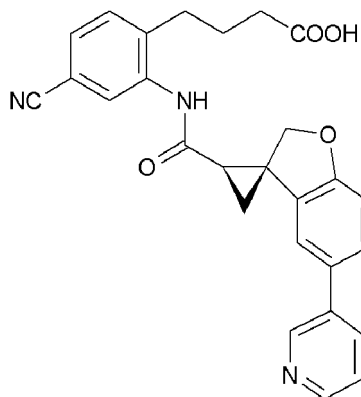
【0 5 8 4】

実施例36 : 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 3 S) - 5-(3-ピリジニル) - 2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

【0 5 8 5】

20

【化 1 1 6】



【0 5 8 6】

30

参考例10で製造した化合物の代わりに参考例33で製造した化合物を用いて、4-フルオロフェニル硼酸の代わりにピリジン-3-硼酸を用いて、参考例15→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.06, 1.62-1.92, 2.58, 2.78, 2.94, 4.85, 6.47, 6.87, 7.01-7.40, 8.41, 8.61, 8.79, 9.75。

【0 5 8 7】

40

実施例37

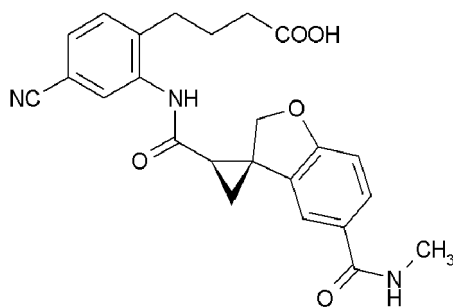
参考例10で製造した化合物に代わりに参考例33で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または2-メトキシエチルアミンを用いて、参考例11→参考例12→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0 5 8 8】

実施例37-1 : 4-[4-シアノ-2-({ [(2' R, 3 S) - 5-(メチルカルバモイル) - 2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン] - 2'-イル] カルボニル } アミノ) フェニル] ブタン酸

【0 5 8 9】

【化 1 1 7】



10

【0 5 9 0】

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57, 1.61-1.86, 2.30-2.73, 3.02, 3.22, 4.59, 4.73, 6.18, 6.76, 7.18, 7.20-7.32, 7.59, 8.70, 9.51。

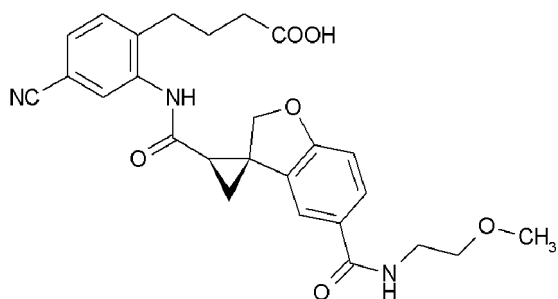
【0 5 9 1】

実施例 37-2: 4- {4-シアノ-2- [({ (2' R, 3 S) -5- [(2-メトキシエチル) カルバモイル] -2H-スピロ [1-ベンゾフラン-3, 1'-シクロプロパン] -2'-イル} カルボニル) アミノ] フェニル} ブタン酸

【0 5 9 2】

【化 1 1 8】

20



【0 5 9 3】

TLC: Rf 0.57 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

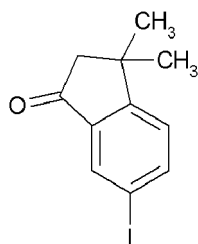
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58, 1.60-1.85, 2.30-2.75, 3.19, 3.41, 3.50-3.73, 4.61, 4.74, 6.47-6.62, 6.77, 7.19, 7.21-7.40, 7.56, 8.72, 9.47。

【0 5 9 4】

参考例 34: 6-ヨード-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

【0 5 9 5】

【化 1 1 9】



40

【0 5 9 6】

6-アミノ-3, 3-ジメチル-インダン-1-オン (2.1 g) の塩酸 (5 mol/L、15 mL) 水溶液に亜硝酸ナトリウムの水溶液 (4.5 mol/L、4 mL) を氷冷下、滴下した後、30分攪拌した。原料の消失を確認した後、ヨウ化カリウムの水溶液 (4 mol/L、6 mL) を氷冷下、滴下した後、アセトニトリル (20 mL) を加えて、

50

室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.66 g）を得た。

TLC: Rf 0.86（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.38-1.44, 2.59, 7.25-7.30, 7.90, 8.03。

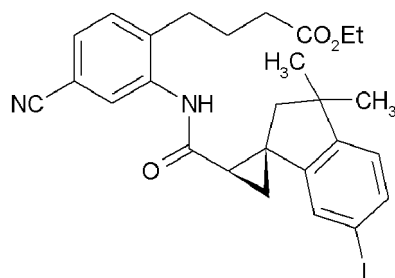
【0597】

参考例35：エチル 4-（4-シアノ-2-（{[(1S, 2R)-6'-ヨード-3', 3'-ジメチル-2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-2-カルボニル}アミノ}フェニル）ブタノエート

10

【0598】

【化120】



20

【0599】

4-クロマノンの代わりに参考例34で製造した化合物を用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例10と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.14-1.35, 1.44, 1.64-1.79, 1.79-1.88, 2.17, 2.28-2.50, 2.50-2.71, 3.83, 4.05, 6.91, 7.11, 7.19, 7.22-7.31, 7.45-7.53, 8.79, 9.28。

【0600】

実施例38

30

参考例10で製造した化合物の代わりに参考例35で製造した化合物を用いて、メチルアミン塩酸塩または2-メトキシエチルアミンを用いて、参考例11→参考例12→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

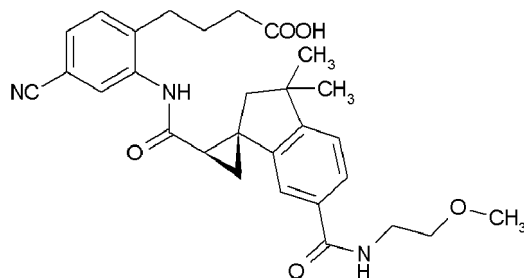
【0601】

実施例38-1：4-〔4-シアノ-2-（{[(1S, 2R)-6'-〔(2-メトキシエチル)カルバモイル]-3', 3'-ジメチル-2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-2-イル]カルボニル}アミノ)フェニル〕ブタン酸

【0602】

【化121】

40



【0603】

TLC: Rf 0.64（酢酸エチル：メタノール＝9：1）；

50

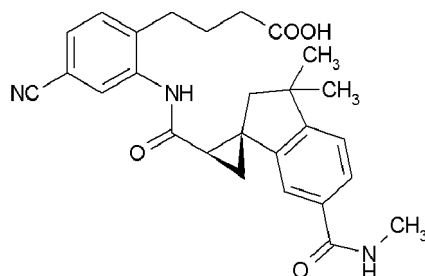
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.28-1.40, 1.72, 1.86, 2.01-2.10, 2.14-2.23, 2.63, 3.16, 3.40, 3.53-3.81, 6.64, 7.17, 7.22-7.31, 7.33-7.44, 7.70, 8.82, 9.51。

【0604】

実施例38-2 : 4-[4-シアノ-2-({ [(1S, 2R) -3', 3'-ジメチル-6'-(メチルカルバモイル)-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0605】

【化122】



10

【0606】

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.29-1.42, 1.63-1.80, 1.83-1.90, 1.98-2.11, 2.11-2.24, 2.32-2.56, 2.57-2.69, 3.04, 3.19, 6.24, 7.11-7.19, 7.21-7.34, 7.72, 8.82, 9.57。

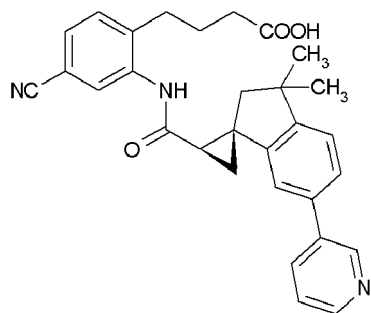
20

【0607】

実施例39 : 4-[4-シアノ-2-({ [(1S, 2R) -3', 3'-ジメチル-6'-(3-ピリジニル)-2', 3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 1'-インデン] -2-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸

【0608】

【化123】



30

【0609】

参考例10で製造した化合物の代わりに参考例35で製造した化合物を用いて、4-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸を用いて、参考例15→実施例1と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

40

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.59, 1.27-1.43, 1.55-1.69, 1.79, 2.18-2.38, 2.52-2.64, 2.64-2.91, 6.53, 7.16-7.35, 7.54, 8.39-8.50, 8.75-8.84, 9.35。

【0610】

薬理実施例 :

薬理実施例1 : プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いたEP₄拮抗活性測定実験

ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (非特許文献4) に準じて、ラットEP₄レセプターサブタイプをそれぞれ発現したCHO細胞を調製し実験に供した。サブコンフルエントとなるまで培養した細胞を剥離し、 1×10^6 cells/mLとなるようにアッ

50

セイミディウム (MEM containing 1 mmol/L IBMX, 1% HSA) に懸濁した。細胞懸濁液 (25 μ L) を終濃度 10 nmol/L の PGE₂ 単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液 (25 μ L) を添加して反応を開始し、室温で 30 分間反応した後、cAMP アッセイキット (CISBIO 社製) に記載されている方法に準じ、細胞内の cAMP 量を定量した。

【0611】

なお、試験化合物のアンタゴニスト作用 (IC₅₀ 値) は、PGE₂ 単独でサブマキシマルな cAMP 産生作用を示す濃度である 10 nM の反応に対する抑制率として算出し、IC₅₀ 値を求めた。

【0612】

その結果、本発明に用いられる化合物が、強力な EP₄ 受容体拮抗活性を有することが分かった。例えば、いくつかの本発明に用いられる化合物の IC₅₀ 値は、下記の表 1 に示したとおりであった。一方、特許文献 2 記載の実施例 8-128 の EP₄ 受容体拮抗活性は、非常に弱く 2800 nM であった。

【0613】

【表 1】

実施例	EP ₄ 拮抗活性 (IC ₅₀ nM)	実施例	EP ₄ 拮抗活性 (IC ₅₀ nM)	実施例	EP ₄ 拮抗活性 (IC ₅₀ nM)
1	2.5	2-41	3.4	10-5	4.1
2-2	5.3	2-43	3.6	10-9	6.7
2-3	3.5	2-44	2.5	18-1	1.2
2-4	3.3	2-45	8.3	18-2	3.0
2-5	1.3	2-46	3.0	18-3	2.7
2-9	4.5	3	2.7	20-1	8.5
2-10	4.0	5	2.8	20-2	1.6
2-13	7.8	7-1	17	20-5	9.5
2-14	4.5	7-3	3.8	28-1	6.4
2-23	4.5	7-4	2.4	28-2	6.9
2-29	2.5	7-10	8.6	33-1	10
2-32	3.7	7-13	3.5	33-2	8.4
2-33	9.7	7-16	5.7	36	4.5
2-36	5.4	7-17	6.1	37-1	7.2
2-37	3.4	7-19	4.5	37-2	6.2
2-38	4.7	7-21	10	38-1	5.4
2-39	3.4	10-3	5.7	38-2	4.3
2-40	7.2	10-4	3.5	39	5.7

【0614】

一般式 (I) に代表される EP₄ 受容体拮抗薬として、4-[4-シアノー-2-({ [(2' R, 4 S) -6-(イソプロピルカルバモイル)-2,3-ジヒドロスピロ [クロメン-4, 1'-シクロプロパン] -2'-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ブタン酸 (実施例 2-13 化合物) を使用して以下の試験を行った。

【0615】

薬理実施例 2-1: マウス大腸がん細胞株 MC38 の同種移植モデルにおける実施例 2-13 化合物及び抗マウス PD-1 抗体との併用効果

マウス大腸がん細胞株である MC38 (Cancer Res. (1975)、35 (

10

20

30

40

50

9)、p2434-9)の同種移植モデルにて、実施例2-13化合物と抗マウスPD-1抗体の併用効果を評価した。MC38は、10vol%のFBS、100units/mLのPenicillin及び100µg/mLのStreptomycinを含むDMEM培地でCO₂インキュベーター内にて培養した。移植当日、培養上清を取り除いた後、MC38をPBSで洗浄し、回収した。回収したMC38をPBSに懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性C57BL/6マウスの右側腹部に、20万個の移植用細胞を皮下移植した。移植7日目に、当該マウスを媒体群、実施例2-13化合物単独群、抗マウスPD-1抗体単独群、並びに併用群（実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体）の4群に10例ずつ割り当てた。実施例2-13化合物は3mg/kgにて、移植7日目は1回、移植8日目から移植28日目までは1日2回、実施例2-13化合物単独群及び併用群のマウスに反復経口投与した。抗マウスPD-1抗体は20mg/kgの用量にて移植7日目に、10mg/kgの用量にて移植13及び19日目に、抗マウスPD-1抗体単独群及び併用群のマウスに腹腔内投与した。なお、媒体群及び抗マウスPD-1抗体群のマウスには蒸留水を実施例2-13化合物と同じ期間反復経口投与した。また、媒体群及び実施例2-13化合物群のマウスにはPBSを抗マウスPD-1抗体と同じ時期に腹腔内投与した。腫瘍体積(mm³)は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径及び長径を測定し、以下の式にて算出した。

【0616】

[数1]

腫瘍体積 = [(短径)² × 長径] / 2

図1に各群の腫瘍体積の経時推移を示す。また、表2には腫瘍消失例の結果を示す。

【0617】

【表2】

投与群	腫瘍消失例／例数
媒体	0/10
実施例2-13化合物	0/10
抗マウスPD-1抗体	3/10
実施例2-13化合物と抗マウスPD-1抗体併用	8/10

【0618】

以上の結果より、実施例2-13化合物は単独で腫瘍増殖を抑制し、抗マウスPD-1抗体と併用することより腫瘍増殖を更に強く抑制した。

【0619】

薬理実施例2-2：マウス大腸がん細胞株MC38の同種移植モデルにおける実施例2-2化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果

マウス大腸がん細胞株であるMC38(Cancer Res. (1975)、35(9)、p2434-9)の同種移植モデルにて、実施例2-2化合物と抗マウスPD-1抗体の併用効果を評価した。MC38は、10vol%のFBS、100units/mLのPenicillin及び100µg/mLのStreptomycinを含むDMEM培地でCO₂インキュベーター内にて培養した。移植当日、培養上清を取り除いた後、MC38をPBSで洗浄し、回収した。回収したMC38をPBSに懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性C57BL/6マウスの右側腹部に、100万個の移植用細胞を皮下移植した。移植8日目に、当該マウスを媒体群、実施例2-2化合物単独群、抗マウスPD-1抗体単独群、並びに併用群（実施例2-2化合物及び抗マウスPD-1抗体）の4群に10例ずつ割り当てた。実施例2-2化合物は3mg/kgにて、移植8日目から移植24日目までは1日2回、実施例2-2化合物単独群及び併用群のマウスに反復経口投与した。抗マウスPD-1抗体は20mg/kgの用量にて移植8日目に、10mg/kgの用量にて移植14及び20日目に、抗マウスPD-1抗体単独群及び併用群のマウスに腹腔内投与した。なお、媒体群及び抗マウスPD-1抗体群のマウスには蒸留水を

実施例 2-2 化合物と同じ期間反復経口投与した。また、媒体群及び実施例 2-2 化合物群のマウスには P B S を抗マウス P D-1 抗体と同じ時期に腹腔内投与した。腫瘍体積 (mm^3) は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径及び長径を測定し、以下の式にて算出した。

【0620】

[数2]

腫瘍体積 = [(短径)² × 長径] / 2

図 2 に各群の腫瘍体積の経時推移を示す。本結果より、実施例 2-2 化合物は単独で腫瘍増殖を抑制し、抗マウス P D-1 抗体と併用することより腫瘍増殖を更に強く抑制した。

10

【0621】

薬理実施例 3：マウス大腸がん細胞株 MC 3 8 の同種移植モデルにおける実施例 2-1 3 化合物及び抗マウス C T L A-4 抗体との併用効果

マウス大腸がん細胞株である MC 3 8 の同種移植モデルにて、実施例 2-1 3 化合物と抗マウス C T L A-4 抗体との併用効果を評価した。MC 3 8 は、10 vol % の F B S、2 mmol / L の G l u t a m a x、100 units / mL の P e n i c i l l i n 及び 100 μ g / mL の S t r e p t o m y c i n を含む D M E M 培地を用いて C O₂ インキュベーター内で培養した。移植当日、培養上清を取り除いた後、MC 3 8 を P B S で洗浄し、回収した。回収した MC 3 8 を P B S に懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性 C 5 7 B L / 6 マウスの右側腹部に、100 万個の移植用細胞を皮下移植した。移植 7 日目に、当該マウスを媒体群、実施例 2-1 3 化合物単独群、抗マウス C T L A-4 抗体単独群、並びに併用群（実施例 2-1 3 化合物及び抗マウス C T L A-4 抗体）の 4 群に 15 例ずつ割り当てた。実施例 2-1 3 化合物は 5 mg / kg にて、移植 7 日目から移植 28 日目まで 1 日 2 回、実施例 2-1 3 化合物単独群及び併用群のマウスに反復経口投与した。抗マウス C T L A-4 抗体は 10 mg / kg の用量にて移植後 7、10、14 及び 17 日目に、抗マウス C T L A-4 抗体単独群、並びに併用群のマウスに腹腔内投与した。なお、媒体群及び抗マウス C T L A-4 抗体群のマウスには蒸留水を実施例 2-1 3 化合物と同じ期間反復経口投与した。また、媒体群のマウスにはマウス I g G 1 抗体を抗 C T L A-4 抗体と同じ時期に腹腔内投与した。腫瘍体積 (mm^3) は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径、長径及び高さを測定し、以下の式にて算出した。

20

30

【0622】

[数3]

腫瘍体積 = 短径 × 長径 × 高さ × 0.52

図 3 に各群の腫瘍体積の経時推移を示す。本結果より、実施例 2-1 3 化合物は単独で腫瘍増殖を抑制し、抗マウス C T L A-4 抗体と併用することにより、腫瘍増殖を更に強く抑制した。

【0623】

薬理実施例 4：マウス線維肉腫細胞株 S a 1 N の同種移植モデルにおける実施例 2-1 3 化合物及び抗マウス P D-1 抗体との併用効果

マウス線維肉腫細胞株である S a 1 N (C a n c e r R e s. (2012), 72 (4), p 917-27) の同種移植モデルにて、実施例 2-1 3 化合物と抗マウス P D-1 抗体の併用効果を評価した。S a 1 N は、10 vol % の F B S、2 mmol / L の G l u t a m a x、100 units / mL の P e n i c i l l i n 及び 100 μ g / mL の S t r e p t o m y c i n を含む D M E M 培地を用いて C O₂ インキュベーター内で培養した。移植当日、培養上清を取り除いた後、S a 1 N を P B S で洗浄し、回収した。回収した S a 1 N を P B S に懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性 A / J マウスの右側腹部に、200 万個の移植用細胞を皮下移植した。移植 7 日目に、当該マウスを媒体群、実施例 2-1 3 化合物単独群、抗マウス P D-1 抗体単独群、並びに併用群（実施例 2-1 3 化合物及び抗マウス P D-1 抗体）の 4 群に 15 例ずつ割り当てた。実施例 2-1 3 化合物は 5 mg / kg にて、移植 7 日目から移植 21 日目まで 1 日 2 回、実施例 2-1 3

40

50

化合物単独群及び併用群のマウスに反復経口投与した。抗マウスPD-1抗体は3mg/kgの用量にて移植後7、10、14及び17日目に抗マウスPD-1抗体単独群及び併用群のマウスに腹腔内投与した。なお、媒体群及び抗マウスPD-1抗体単独群のマウスには蒸留水を実施例2-13化合物と同じ期間反復経口投与した。また、媒体群及び実施例2-13化合物単独群のマウスにはマウスIgG1抗体を抗マウスPD-1抗体と同じ時期に腹腔内投与した。腫瘍体積(mm³)は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径、長径及び高さを測定し、以下の式にて算出した。

【0624】

[数4]

腫瘍体積＝短径×長径×高さ×0.52

10

図4に各群の腫瘍体積の経時推移を示す。その結果、実施例2-13化合物は単独で腫瘍増殖を抑制し、抗マウスPD-1抗体と併用することにより腫瘍増殖を更に強く抑制した。

【0625】

薬理実施例5：マウス大腸がん細胞株CT26の同種移植モデルにおける実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体との併用効果

マウス大腸がん細胞株であるCT26(Cancer Res. (2013), 73(12), p3591-603)の同種移植モデルにて、実施例2-13化合物と抗マウスPD-1抗体の併用効果を評価した。CT26は、10vol%のFBS、2mmol/LのGlutamax、100units/mLのPenicillin及び100µg/mLのStreptomycinを含むRPMI培地を用いてCO₂インキュベーター内で培養した。移植当日、培養上清を取り除いた後、CT26をPBSで洗浄し、回収した。回収したCT26をPBSに懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性BALB/cマウスの右側腹部に、100万個の移植用細胞を皮下移植した。移植7日目に、当該マウスを対照群、実施例2-13化合物単独群、抗マウスPD-1抗体単独群、並びに併用群(実施例2-13化合物及び抗マウスPD-1抗体)の4群に15～18例ずつ割り当てた。実施例2-13化合物は5mg/kgにて、移植7日目から移植21日目まで1日2回、実施例2-13化合物単独群及び併用群のマウスに反復経口投与した。抗マウスPD-1抗体は3mg/kgの用量にて移植後7、10、14及び17日目に抗マウスPD-1抗体単独群及び併用群のマウスに腹腔内投与した。なお、媒体群及び抗マウスPD-1抗体単独群のマウスには蒸留水を実施例2-13化合物と同じ期間反復経口投与した。また、媒体群及び実施例2-13化合物単独群のマウスにはマウスIgG1抗体を抗マウスPD-1抗体と同じ時期に腹腔内投与した。腫瘍体積(mm³)は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径、長径及び高さを測定し、以下の式にて算出した。

20

30

【0626】

[数5]

腫瘍体積＝短径×長径×高さ×0.52

図5に各群の腫瘍体積の経時推移を示す。

【0627】

その結果、実施例2-13化合物は単独で腫瘍増殖を抑制し、抗マウスPD-1抗体と併用することにより腫瘍増殖を更に強く抑制した。

40

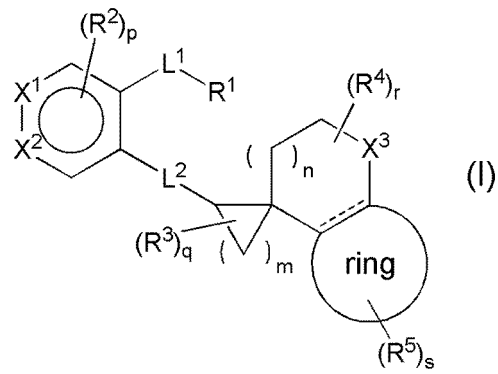
【産業上の利用可能性】

【0628】

本発明の組み合わせは、強い抗腫瘍効果を発揮するため、がん治療に有用である。

【要約】

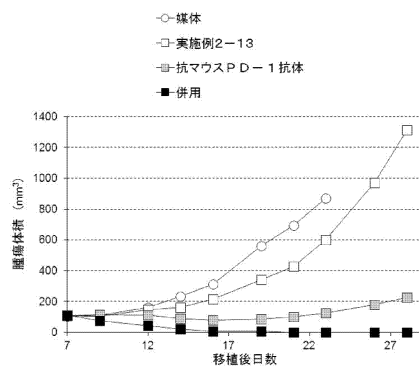
本発明の課題は、有効ながん治療法を見出し、医薬品として提供することにある。一般式(I)



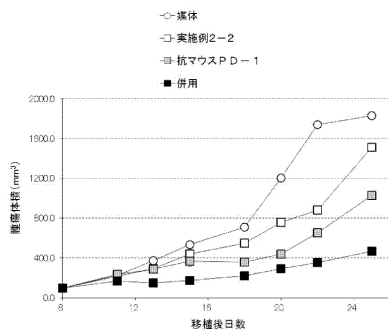
10

で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと免疫チェックポイント阻害薬（たとえば、抗PD-1抗体など）とを組み合わせる医薬を提供する。本発明の組み合わせは、強い抗腫瘍効果を発揮するため、がん治療に有用である。

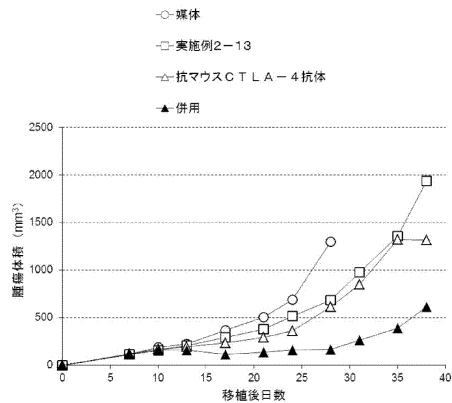
【図1】



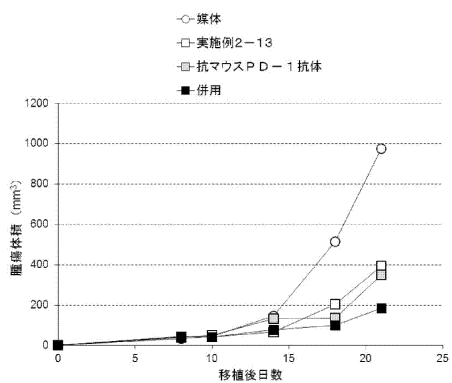
【図2】



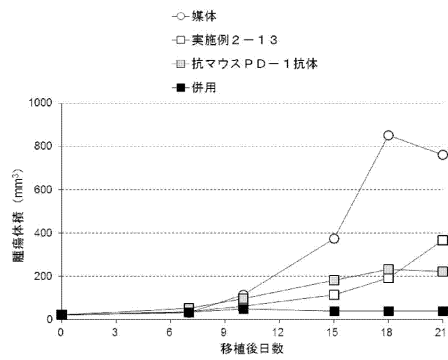
【図3】



【図4】



【図 5】



【配列表】

0006323629000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 1 1 1

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献 国際公開第2015/179615 (WO, A1)
国際公開第2002/016311 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00-33/44
A 6 1 K 39/00-39/44
A 6 1 K 38/00-38/58
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)