

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3939744号

(P3939744)

(45) 発行日 平成19年7月4日(2007.7.4)

(24) 登録日 平成19年4月6日(2007.4.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 205/04 (2006.01)

C O 7 D 205/04 C S P

C O 7 D 205/06 (2006.01)

C O 7 D 205/06

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 409/06 (2006.01)

C O 7 D 409/06

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

請求項の数 2 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-533655 (P2006-533655)
 (86) (22) 出願日 平成16年6月9日(2004.6.9)
 (65) 公表番号 特表2007-500246 (P2007-500246A)
 (43) 公表日 平成19年1月11日(2007.1.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/018348
 (87) 国際公開番号 W02005/000809
 (87) 国際公開日 平成17年1月6日(2005.1.6)
 審査請求日 平成18年2月1日(2006.2.1)
 (31) 優先権主張番号 60/477,850
 (32) 優先日 平成15年6月11日(2003.6.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換3-アルキルおよび3-アルケニルアゼチジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3 - (1 - { 1 - [(3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル) メチル] アゼチジ
 ン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリルま
 たはその製薬上許容される塩。

【請求項2】

3 - ((1 S) - 1 - { 1 - [(S) - (3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル)
) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオ
 ロベンゾニトリル ;

3 - ((1 R S) - 1 - { 1 - [(R) - (3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル)
) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フル
 オロベンゾニトリル ;

3 - ((1 R) - 1 - { 1 - [(S) - (3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル)
) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオ
 ロベンゾニトリル ; および

3 - ((1 S) - 1 - { 1 - [(R) - (3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル)
) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオ
 ロベンゾニトリル ;

から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

10

20

【技術分野】

【0001】

マリファナ（カンナビス・サティバ・エル（*Cannabis sativa* L.））およびその誘導体は、医療および娯楽を目的として数世紀にわたって使用されてきた。マリファナおよび大麻における主要有効成分は、⁹-テトラヒドロカンナビノール（⁹-THC）であることが決定されている。詳細な研究から、⁹-THCおよびカンナビノイド類の他の構成員の生理活性が、CB1およびCB2と称される2種類のGタンパク質共役受容体を介して起こることが明らかになっている。CB1受容体は、主として中枢神経系および末梢神経系で認められ、それより少ないが末梢臓器でも認められる。CB2受容体は、主としてリンパ組織および細胞で認められる。カンナビノイド受容体に対する、アラキドン酸から誘導される3種類の内因性リガンドが確認されている（アナンドアミド、2-アラキドノイルグリセリンおよび2-アラキドニルグリセリンエーテル）。それぞれが、鎮静、低体温、腸不動態、痛覚抑制、無覚消失、強硬症、鎮吐および食欲刺激など、⁹-THCと同様の活性を有する作働薬である。

10

【背景技術】

【0002】

現時点では、摂食障害および/または禁煙の治療に関する臨床試験で、逆作働薬または拮抗薬であることを特徴とする少なくとも2種類のCB1調節剤、すなわちN-（1-ピペリジニル）-5-（4-クロロフェニル）-1-（2,4-ジクロロフェニル）-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド（SR141716A）および3-（4-クロロフェニル-N-（4-クロロフェニル）スルホニル-N-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（SLV-319）がある。それでもなお、ヒト用医薬として使用する上で好適な薬物動態のおよび薬力学的性質を有する強力な低分子量のCB1調節剤が必要とされている。

20

【0003】

米国特許第5624941号、6028084号および6509367号、PCT公開WO98/31227、WO98/41519、WO98/43636およびWO98/43635ならびにEP-658546には、カンナビノイド受容体に対して活性を有する置換ピラゾールが開示されている。

【0004】

30

米国特許第6355631号、米国特許第6479479号およびPCT公開WO01/64632、01/64633および01/64634は、カンナビノイド拮抗薬としてのアゼチジン誘導体に関するものである。

【0005】

他のカンナビノイド受容体調節性化合物が、米国特許第4973587号、5013837号、5081122号、5112820号、5292736号および5532237号、ならびにPCT公開WO97/29079、WO98/37061、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO01/58869、WO01/70700、WO02/076949、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027069、WO03/027076、WO03/027114およびWO03/077847に開示されている。

40

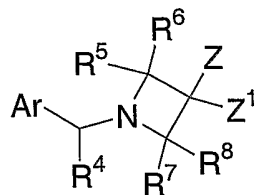
【発明の開示】

【0006】

本発明は、カンナビノイド-1（CB1）受容体の調節剤、特に拮抗薬および/または逆作働薬であり、カンナビノイド-1（CB1）受容体が介在する疾患の治療、予防および抑制において有用な下記一般式Iの置換3-アルキルおよび3-アルケニルアゼチジン誘導体およびその製薬上許容される塩に関する。

【0007】

【化 7】



(I)

【0008】

10

1 態様において本発明は、選択的にカンナビノイド - 1 (CB1) 受容体に拮抗する上でのこれら新規化合物の使用に関するものである。従って本発明の化合物は、精神異常、記憶障害、認識力障害、片頭痛、神経症、多発性硬化症およびギランバレー症候群などの神経 - 炎症障害およびウィルス性脳炎の炎症性続発症、脳血管発作、ならびに頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、運動障害および精神分裂病の治療における中枢作用性薬剤として有用である。これら化合物は、禁煙などの物質乱用障害、特にオピエート類、アルコール、マリファナおよびニコチン乱用の治療においても有用である。これら化合物はまた、過剰の食物摂取に関連する肥満または摂食障害ならびに左心室肥大などのそれに関連する合併症の治療においても有用である。これら化合物は、便秘および慢性腸擬似閉塞の治療においても有用である。これら化合物は、肝硬変の治療においても有用である。これら化合物は、喘息の治療においても有用である。

20

【0009】

本発明は、これら状態の治療、ならびにその状態を治療する上で有用な医薬の製造における本発明の化合物の使用に関するものでもある。本発明はまた、式 I の化合物および他の現在入手可能な医薬によるそれらの状態の治療に関するものでもある。

【0010】

本発明は、有効成分として前記化合物のいずれかを含む医薬製剤に関するものでもある。

【0011】

本発明はさらに、本発明の化合物の製造方法に関するものでもある。

30

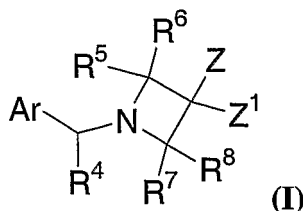
【0012】

(発明の詳細な説明)

本発明の方法で使用される化合物は、下記構造式 I によって表されるものおよびその製薬上許容される塩である。

【0013】

【化 8】



(I)

40

式中、

Ar は、

(1) フェニルおよび

(2) ピリジル

から選択され；フェニルおよびピリジルは未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^c 置換基で置換されており；

R⁴ は、

50

- (1) 直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル、
- (2) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
- (3) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルキニル、
- (4) C_{3-7} シクロアルキル、
- (5) フェニルおよび
- (6) ヘテロアリール

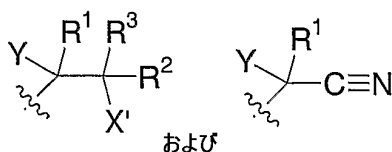
から選択され；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは未置換であるか 1 ~ 3 個の R^b 置換基で置換されており；シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールは未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^c 置換基で置換されており；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、水素、未置換であるか R^b で置換された C_{1-6} アルキルおよび未置換であるか R^b で置換された C_{2-6} アルケニルから選択され；

Z は、水素、ヒドロキシ、フッ素、メチルおよび $-N(R^{11})(R^{12})$ から選択され； Z^1 は、

【0014】

【化9】

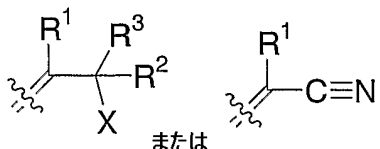


から選択され；

Z および Z^1 が一体となって

【0015】

【化10】



を形成しており；

X および X¹ は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C_{1-6} アルキル、
- (3) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (4) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、
- (5) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C_{2-6} アルキニル、

(6) シアノ、

(7) $-C(O)R^{10}$ 、

(8) $-C(O)OR^{10}$ 、

(9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、

(10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ 、

(11) $-NR^9C(O)R^{10}$ 、

(12) $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、

(13) $-N(R^{11})(R^{12})$ 、

(14) $-S(O)_nR^{10}$ 、

(15) $-OR^{10}$ 、

10

20

30

40

50

(16) - OC(O)R¹⁰ および
 (17) - OC(O)N(R¹¹)(R¹²)

から独立に選択され；

Yは、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C₁₋₃ アルキルオキシ、
- (4) フッ素、
- (5) C₁₋₃ アルキル、
- (6) トリフルオロメチルおよび
- (7) - N(R¹¹)(R¹²)

10

から選択され；

R¹は、

- (1) アリール、
- (2) ヘテロアリール、
- (3) C₃₋₇ シクロアルキルおよび
- (4) シクロヘテロアルキル

から選択され；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは未置換であるか1～3個のR^c置換基で置換されており；

R²は、

20

- (1) 水素、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか1個もしくは2個のR^b置換基で置換されたC₁₋₆ アルキル、
- (3) フッ素、
- (4) ヒドロキシル、
- (5) 直鎖または分岐パーフルオロC₁₋₆ アルキル

から選択され；

R³は、

- (1) 水素、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか1個もしくは2個のR^b置換基で置換されたC₁₋₆ アルキル、
- (3) フッ素、
- (4) ヒドロキシ、
- (5) 直鎖または分岐パーフルオロC₁₋₆ アルキル

から選択され；あるいは

R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と一体となって、カルボニル基または3～7員炭素環を形成しており；

ただし、X がヒドロキシ、-NR⁹C(O)R¹⁰、-NR⁹C(O)OR¹⁰、-N(R¹¹)(R¹²)またはOR¹⁰である場合、

- (1) R² および R³ が両方とも水素であることはなく、そして
- (2) R² および R³ が、それらが結合している炭素と一体となってカルボニル基を形成していることもなく；

40

R⁹ は、水素、直鎖または分岐の、未置換であるか1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ アルキルおよびC₂₋₆ アルケニルから選択され；

R¹⁰ は、

- (1) 直鎖または分岐の、未置換であるか1～3個のR^a置換基で置換されたC₁₋₄ アルキル、
- (2) 未置換であるか1～3個のR^a置換基で置換されたアリール、
- (3) アリールC₁₋₄ アルキル(アルキルは、直鎖もしくは分岐の、未置換であるか1、2もしくは3個の炭素原子上で1～3個のR^a置換基によって置換されている。)お

50

よび

(4) - CF_3

から選択され;

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) 直鎖または分岐の、未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-8} アルキル、

(3) 直鎖または分岐 C_{2-8} アルケニル、

(4) 直鎖または分岐パーフルオロ C_{1-6} アルキル、

(5) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{3-7} シクロアルキル、 10

(6) シクロアルキル - C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)、

(7) シクロヘテロアルキル、

(8) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリール、

(9) 未置換であるか炭素もしくは窒素原子上にて 1 ~ 3 個の R^a から選択される置換基で置換されたヘテロアリール、

(10) アリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)、

(11) ヘテロアリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)

から選択され; あるいは

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している原子と一体となって、酸素、硫黄および $\text{N}-\text{R}^9$ から独立に選択される 0 ~ 2 個の別のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員の複素環を形成しており; 20

各 R^a は、

(1) ハロゲン、

(2) $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ 、

(3) カルボキシ、

(4) C_{1-4} アルキル、

(5) C_{1-4} アルコキシ、

(6) アリール、

(7) アリール C_{1-4} アルキル、 30

(8) ヒドロキシ、

(9) CF_3 、

(10) - $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルおよび

(11) アリールオキシ

から独立に選択され; アルキルは直鎖または分岐であり;

各 R^b は、

(1) ハロゲン、

(2) - OR^{10} 、

(3) - CF_3 、

(4) アリール、 40

(5) ヘテロアリール、

(6) シアノ、

(7) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、

(8) - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、

(9) - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ 、

(10) - $\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、

(11) - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、

(12) - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、

(13) - $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ 、

(14) - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 50

- (15) - $S(O)_2 OR^{10}$ 、
 (16) - $OC(O)R^{10}$ 、
 (17) - $OC(O)N(R^e)(R^f)$ 、
 (18) - NO_2 、
 (19) C_{3-7} シクロアルキルおよび
 (20) シクロヘテロアルキル

から独立に選択され；シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^c は、

10

- (1) ハロゲン、
 (2) - OR^{10} 、
 (3) - CF_3 、
 (4) アリール、
 (5) ヘテロアリール、
 (6) シアノ、
 (7) - $C(O)R^{10}$ 、
 (8) - $C(O)OR^{10}$ 、
 (9) - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、
 (10) - $N(R^9)S(O)_n R^{10}$ 、
 (11) - $NR^9 C(O)R^{10}$ 、
 (12) - $NR^9 C(O)OR^{10}$ 、
 (13) - $N(R^{11})(R^{12})$ 、
 (14) - $S(O)_n R^{10}$ 、
 (15) - $S(O)_2 OR^{10}$ 、
 (16) - $OC(O)R^{10}$ 、
 (17) - $OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、
 (18) - NO_2 、
 (19) C_{3-7} シクロアルキル、
 (20) シクロヘテロアルキル、
 (21) C_{1-6} アルキル、
 (22) C_{2-6} アルケニル、
 (23) C_{2-6} アルキニルおよび
 (24) アリール - C_{1-6} アルキル

20

30

から独立に選択され；アルキル、アルケニル、アルキニルは直鎖または分岐であり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびアリールは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^d は、

40

- (1) ハロゲン、
 (2) - $NR^{11}R^{12}$ 、
 (3) C_{1-4} アルキル、
 (4) C_{1-4} アルコキシ、
 (5) アリール、
 (6) アリール C_{1-4} アルキル、
 (7) ヒドロキシ、
 (8) CF_3 、
 (9) - OCF_3 、
 (10) - $C(O)R^{10}$ 、
 (11) - $CO_2 R^{10}$ 、

50

- (12) - C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、
 (13) - OC(O)C₁₋₄ アルキル、
 (14) - NR⁹C(O)R^{1 0}、
 (15) - OC(O)NR^{1 1}R^{1 2}、
 (16) - NR⁹C(O)OR^{1 0}、
 (17) - NR⁹C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、
 (18) - OC(O)NR^{1 1}R^{1 2} および
 (19) アリールオキシ

から独立に選択され；アルキルは直鎖または分岐であり；

R^e および R^f はそれぞれ独立に、

10

- (1) 水素、
 (2) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁₋₆ アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C₁₋₈ アルキル、
 (3) 直鎖または分岐 C₂₋₈ アルケニル、
 (4) 直鎖または分岐 パーフルオロ C₁₋₆ アルキル、
 (5) 直鎖または分岐の、未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁₋₆ アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C₁₋₈ アルキルカルボニル - 、
 (6) 直鎖または分岐の、未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁₋₆ アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C₁₋₈ アルキルカルボニルオキシ - 、
 (7) C₃₋₇ シクロアルキル、
 (8) シクロアルキル - C₁₋₆ アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)、
 (9) シクロヘテロアルキル、
 (10) 未置換であるかハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリール、
 (11) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリールカルボニル - 、
 (12) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリールカルボニルオキシ - 、
 (13) 未置換であるか炭素もしくは窒素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたヘテロアリール、
 (14) アリール C₁₋₆ アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。) および
 (15) ヘテロアリール C₁₋₆ アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)

から選択され；あるいは

R^e および R^f は、それらが結合している原子と一体となって、酸素、硫黄および N - R⁹ から独立に選択される 0 ~ 2 個の別のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員の複素環を形成しており；

n は、0、1 および 2 から選択される。

【0016】

本発明の 1 実施形態では、Ar は、

- (1) フェニルおよび
 (2) ピリジル

から選択され；フェニルおよびピリジルは未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^c 置換基で置換されている。

【0017】

50

この実施形態の 1 群では、A r は、

- (1) フェニルおよび
- (2) ピリジル

から選択され；フェニルおよびピリジルは未置換であるかハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、 $-S(O)_n R^{10}$ および $-NH SO_2 CH_3$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【 0 0 1 8 】

この群の 1 小群では、A r は、

- (1) フェニル、
- (2) 4 - クロロフェニル、
- (3) 4 - フルオロフェニル、
- (4) 4 - クロロ - 3 - ヨードフェニル、
- (5) 4 - シアノフェニル、
- (6) 4 - トリフルオロメチルフェニル、
- (7) 4 - ブロモフェニル、
- (8) 4 - メチルフェニル、
- (9) 3 - シアノフェニル、
- (10) 3 - メチルスルホニルフェニル、
- (11) 3 - メチルスルホニルアミノフェニル、
- (12) 3 - ブロモフェニル、
- (13) ピリド - 3 - イル、
- (14) 6 - クロロ - ピリド - 3 - イル、
- (15) 6 - フルオロピリド - 3 - イル、
- (16) 6 - シアノピリド - 3 - イル、
- (17) ピリド - 2 - イル、
- (18) 5 - クロロ - ピリド - 2 - イル、
- (19) 5 - フルオロ - ピリド - 2 - イル、
- (20) 5 - シアノ - ピリド - 2 - イル、
- (21) ピリド - 4 - イルおよび
- (22) 2 - クロロ - ピリド - 4 - イル

から選択される。

【 0 0 1 9 】

別の小群では、A r は、

- (1) フェニル、
- (2) 4 - クロロフェニル、
- (3) 4 - フルオロフェニル、
- (4) 4 - クロロ - 3 - ヨードフェニル、
- (5) 4 - シアノフェニル、
- (6) 4 - トリフルオロメチルフェニル、
- (7) 4 - ブロモフェニル、
- (8) 4 - メチルフェニル、
- (9) 3 - シアノフェニル、
- (10) 3 - メチルスルホニルフェニルおよび
- (11) 5 - クロロピリド - 2 - イル

から選択される。

【 0 0 2 0 】

さらに別の小群では、A r はフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロ - 3 - ヨードフェニル、4 - ブロモフェニル、3 - メチルスルホニルフェニル、4 - フルオロフェニルおよび 4 - メチルフェニルから選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 1 】

この実施形態の別の群では、A r はフェニルおよびピリジルから選択され；フェニルおよびピリジルの未置換であるかハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、 $-S(O)_n R^{10}$ から独立に選択される1個もしくは2個の置換基で置換されている。

【 0 0 2 2 】

この群の1小群では、A r は、

- (1) フェニル、
- (2) 4 - クロロフェニル、
- (3) 4 - フルオロフェニル、
- (4) 4 - シアノフェニル、
- (5) ピリド - 3 - イル、
- (6) 6 - クロロ - ピリド - 3 - イル、
- (7) 6 - フルオロ - ピリド - 3 - イル、
- (8) 6 - シアノ - ピリド - 3 - イル、
- (9) ピリド - 2 - イル、
- (10) 5 - クロロ - ピリド - 2 - イル、
- (11) 5 - フルオロ - ピリド - 2 - イル、
- (12) 5 - シアノ - ピリド - 2 - イルおよび
- (13) ピリド - 4 - イル

から選択される。

【 0 0 2 3 】

別の小群では、A r は、

- (1) フェニル、
- (2) 4 - クロロフェニルおよび
- (3) 4 - フルオロフェニル

から選択される。

【 0 0 2 4 】

さらに別の小群では、A r は4 - クロロフェニルである。

【 0 0 2 5 】

本発明の1実施形態では、R⁴ は、

- (1) 直鎖または分岐C₁₋₆ アルキル、
- (2) 直鎖または分岐C₂₋₆ アルケニル、
- (3) 直鎖または分岐C₂₋₆ アルキニル、
- (4) C₃₋₇ シクロアルキル、
- (5) フェニルおよび
- (6) ヘテロアリール

から選択され；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは未置換であるか1～3個のR^b置換基で置換されており；シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールは未置換であるか1個もしくは2個のR^c置換基で置換されている。

【 0 0 2 6 】

この実施形態の1群では、R⁴ は、

- (1) 直鎖または分岐C₁₋₆ アルキル、
- (2) 直鎖または分岐C₂₋₆ アルケニル、
- (3) 直鎖または分岐C₂₋₆ アルキニル、
- (4) C₃₋₇ シクロアルキル、
- (5) フェニルおよび
- (6) ヘテロアリール

から選択され；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは未置換であるか1～3個のR^b置換基で置換されており；シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールは未置換であるかハロゲン、C₁₋₃ アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、 $-S(O)_n R^{10}$

10

20

30

40

50

、メチルおよび $-NHSO_2CH_3$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【0027】

この実施形態の 1 群では、 R^4 は、

- (1) 直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル、
- (2) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
- (3) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルキニル、
- (4) C_{3-7} シクロアルキル、
- (5) フェニルおよび
- (6) ヘテロアリアル

10

から選択され；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは未置換であるか 1 ~ 3 個の R^b 置換基で置換されており；シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリアルは未置換であるかハロゲン、 C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、 $-S(O)_n R^{10}$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【0028】

この群の 1 小群では、 R^4 は、

- (1) 直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル、
- (2) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
- (3) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルキニル、
- (4) C_{3-7} シクロアルキル、
- (5) フェニルおよび
- (6) ピリジル

20

から選択され；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは未置換であるか 1 ~ 3 個のハロゲン置換基で置換されており；シクロアルキル、フェニルおよびピリジルは未置換であるかハロゲン、シアノ、 $-S(O)_n R^{10}$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【0029】

この群の別の小群では、 R^4 は、

- (1) 直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル、
- (2) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
- (3) フェニル、
- (4) ピリジルおよび
- (5) チエニル

30

から選択され；アルキルおよびアルケニルは未置換であるか 1 ~ 3 個のハロゲン置換基で置換されており；フェニル、ピリジルおよびチエニルは未置換であるかハロゲン、メチル、シアノ、 $-S(O)_2CH_3$ 、トリフルオロメチルおよび $-NHSO_2CH_3$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【0030】

この群の別の小群では、 R^4 は、

- (1) メチル、
- (2) n - ブチル、
- (3) 3 - プテニル、
- (4) フェニル、
- (5) 4 - クロロフェニル、
- (6) 4 - フルオロフェニル、
- (7) 3 - シアノフェニル、
- (8) 2 - クロロフェニル、
- (9) 3 - ブロモフェニル、
- (10) 4 - トリフルオロメチルフェニル、
- (11) 4 - メチルスルホニルフェニル、

40

50

- (1 2) チエニル、
- (1 3) 4 - ブロモ - 2 - チエニル、
- (1 4) 4 - シアノ - 2 - チエニル、
- (1 5) ピリジル、
- (1 6) 2 - クロロ - 5 - ピリジル、
- (1 7) 2 - クロロ - 4 - ピリジルおよび
- (1 8) 3 - クロロ - 6 - ピリジル

から選択される。

【 0 0 3 1 】

この群の別の小群では、 R^4 は、

10

- (1) 直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル、
- (2) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
- (3) フェニルおよび
- (4) ピリジル

から選択され；アルキルおよびアルケニルは未置換であるか 1 ~ 3 個のハロゲン置換基で置換されており；フェニルおよびピリジルは未置換であるかハロゲン、シアノ、 $-S(O)_2CH_3$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【 0 0 3 2 】

この群のさらに別の小群では、 R^4 は、

20

- (1) メチル、
- (2) エチル、
- (3) n - プロピル、
- (4) n - ブチル、
- (5) イソブチル、
- (6) t - ブチル、
- (7) 3 - メチルブチル、
- (8) 3, 3 - ジメチルブチル、
- (9) n - ペンチル、
- (10) n - ヘキシル、

- (1 1) 直鎖 C_{2-6} アルケニル、

30

- (1 2) フェニル、
- (1 3) 4 - クロロフェニル、
- (1 4) 4 - フルオロフェニル、
- (1 5) 4 - シアノフェニル、
- (1 6) 3 - シアノフェニル、
- (1 7) 4 - メチルスルホニルフェニル、
- (1 8) ピリド - 3 - イル、
- (1 9) 6 - クロロ - ピリド - 3 - イル、
- (2 0) 6 - フルオロ - ピリド - 3 - イル、
- (2 1) 6 - シアノ - ピリド - 3 - イル、
- (2 2) 4 - クロロ - ピリド - 3 - イル、
- (2 3) 4 - フルオロ - ピリド - 3 - イル、
- (2 4) 4 - シアノ - ピリド - 3 - イル、
- (2 5) ピリド - 2 - イル、
- (2 6) 5 - クロロ - ピリド - 2 - イル、
- (2 7) 5 - フルオロ - ピリド - 2 - イル、
- (2 8) 5 - シアノ - ピリド - 2 - イルおよび
- (2 9) ピリド - 4 - イル

40

から選択される。

【 0 0 3 3 】

50

この群のさらに別の小群では、 R^4 は、

- (1) メチル、
- (2) n - ブチル、
- (3) 3 - ブテニル、
- (4) フェニル、
- (5) 4 - クロロフェニル、
- (6) 4 - フルオロフェニル、
- (7) 4 - シアノフェニル、
- (8) 3 - シアノフェニルおよび
- (9) 4 - メチルスルホニルフェニル

から選択される。

10

【0034】

この群のさらに別の小群では、 R^4 は、

- (1) メチル、
- (2) n - ブチル、
- (3) 3 - ブテニル、
- (4) フェニル、
- (5) 4 - クロロフェニル、
- (6) 4 - フルオロフェニルおよび
- (7) 3 - シアノフェニル

から選択される。

20

【0035】

本発明の1実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、水素、未置換であるか R^b で置換された C_{1-6} アルキルおよび未置換であるか R^b で置換された C_{2-6} アルケニルから選択される。

【0036】

この実施形態の1群では、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、水素、メチルおよび C_2 アルケニルから選択される。

【0037】

この群の1小群では、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうちの 하나가メチルであり、他の3つがそれぞれ水素である。

30

【0038】

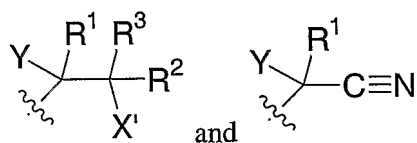
この群の別の小群では、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ水素である。

【0039】

本発明の1実施形態では、Zは水素、ヒドロキシ、フッ素、メチルおよび - N (R^{11}) (R^{12}) から選択され； Z^1 は、

【0040】

【化11】



40

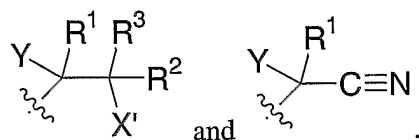
から選択される。

【0041】

この実施形態の1群では、Zは水素、ヒドロキシ、フッ素、メチルおよび - NH₂ から選択され； Z^1 は

【0042】

【化 1 2】



から選択される。

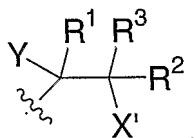
【 0 0 4 3】

この群の 1 小群では、Z は水素およびヒドロキシから選択され；Z¹ は

【 0 0 4 4】

10

【化 1 3】



である。

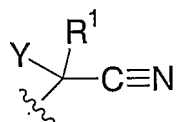
【 0 0 4 5】

この群の別の小群では、Z は水素およびヒドロキシから選択され；Z¹ は

【 0 0 4 6】

20

【化 1 4】



である。

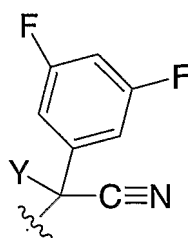
【 0 0 4 7】

この群の別の小群では、Z は水素であり；Z¹ は

【 0 0 4 8】

30

【化 1 5】



である。

【 0 0 4 9】

40

本発明の 1 実施形態では、Y は、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C₁ - 3 アルキルオキシ、

(4) フッ素、

(5) C₁ - 3 アルキル、

(6) トリフルオロメチルおよび

(7) - N (R^{1 1}) (R^{1 2})

から選択される。

【 0 0 5 0】

50

この実施形態の 1 群では、Y は、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) メトキシ、
- (4) フッ素、
- (5) メチル、
- (6) トリフルオロメチルおよび
- (7) - NH₂

から選択される。

【 0 0 5 1 】

10

この群の 1 小群では、Y は、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシおよび
- (3) メチル

から選択される。

【 0 0 5 2 】

この群の別の小群では、Y は、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシおよび
- (3) フルオロ

20

から選択される。

【 0 0 5 3 】

この群の別の小群では、Y は水素である。

【 0 0 5 4 】

本発明の 1 実施形態では、X は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^b 置換基で置換された

C₁ - 6 アルキル、

- (3) パーフルオロ C₁ - 6 アルキル、

(4) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C₂ - 6 アルケニル、

30

(5) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C₂ - 6 アルキニル、

- (6) シアノ、

- (7) - C (O) R^{1 0}、

- (8) - C (O) O R^{1 0}、

- (9) - C (O) N (R^{1 1}) (R^{1 2})、

- (10) - N (R⁹) S (O)_n R^{1 0}、

- (11) - N R⁹ C (O) R^{1 0}、

- (12) - N R⁹ C (O) O R^{1 0}、

40

- (13) - N (R^{1 1}) (R^{1 2})、

- (14) - S (O)_n R^{1 0}、

- (15) - O R^{1 0}、

- (16) - O C (O) R^{1 0} および

- (17) - O C (O) N (R^{1 1}) (R^{1 2})

から選択される。

【 0 0 5 5 】

この実施形態の 1 群では、X は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^b 置換基で置換された

50

C₁ - 6 アルキル、

(3) トリフルオロメチル、

(4) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 2 個の R^b 置換基で置換された C₂ - 6 アルケニル、

(5) シアノ、

(6) - C(O) R^{1 0}、

(7) - C(O) O R^{1 0}、

(8) - C(O) N(R^{1 1}) (R^{1 2})、

(9) - N(R⁹) S(O)_n R^{1 0}、

(10) - N R⁹ C(O) R^{1 0}、

(11) - N R⁹ C(O) O R^{1 0}、

(12) - N(R^{1 1}) (R^{1 2})、

(13) - S(O)₂ R^{1 0}、

(14) - O R^{1 0}、

(15) - O C(O) R^{1 0} および

(16) - O C(O) N(R^{1 1}) (R^{1 2})

から選択される。

【0056】

この群の 1 小群では、X は、

(1) ヒドロキシ、

(2) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される置換基で置換された C₁ - 4 アルキル、

(3) トリフルオロメチル、

(4) 直鎖または分岐 C₂ - 4 アルケニル、

(5) シアノ、

(6) - C(O) C H₃、

(7) - C(O) O H、

(8) - C(O) O C H₃、

(9) - C(O) N(R^{1 1}) (R^{1 2})、

(10) - N H S(O)₂ R^{1 0}、

(11) - N H C(O) R^{1 0}、

(12) - N H C(O) O R^{1 0}、

(13) - N(R^{1 1}) (R^{1 2})、

(14) - S(O)₂ R^{1 0}、

(15) - O R^{1 0}、

(16) - O C(O) R^{1 0} および

(17) - O C(O) N(R^{1 1}) (R^{1 2})

から選択される。

【0057】

この群の別の小群では、X は、

(1) ヒドロキシ、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4) イソプロピル、

(5) t - ブチル、

(6) s e c - ブチル、

(7) n - ブチル、

(8) ヒドロキシメチル - 、

(9) トリフルオロメチル、

(10) アリル、

- (1 1) シアノ、
 (1 2) - C (O) C H ₃ 、
 (1 3) - C (O) O H 、
 (1 4) - C (O) O C H ₃ 、
 (1 5) - C (O) N (C H ₃) ₂ 、
 (1 6) - C (O) N H - C H (C H ₃) ₂ 、
 (1 7) - N H S (O) ₂ C (C H ₃) ₃ 、
 (1 8) - N (C H ₃) ₂ 、
 (1 9) - N H - C H (C H ₃) ₂ 、
 (2 0) - O C (O) C H ₃ 、
 (2 1) - O C (O) N (C H ₃) ₂ および
 (2 2) - O C (O) N H - C H (C H ₃) ₂
 から選択される。

10

【 0 0 5 8 】

この群の別の小群では、X は、

(1) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される置換基で置換された C ₁ - 4 アルキル、

- (2) トリフルオロメチル、
 (3) 直鎖または分岐 C ₂ - 4 アルケニル、
 (4) シアノ、
 (5) - C (O) C H ₃ 、
 (6) - C (O) O H 、
 (7) - C (O) O C H ₃ 、
 (8) - C (O) N (R ^{1 1}) (R ^{1 2}) 、
 (9) - N H S (O) ₂ R ^{1 0} 、
 (9) - N H S (O) ₂ R ^{1 0} 、
 (1 1) - O C (O) R ^{1 0} および
 (1 2) - O C (O) N (R ^{1 1}) (R ^{1 2}) 、
 (1 3) - O C H ₃ および
 (1 4) - N H ₂

20

30

から選択される。

【 0 0 5 9 】

この群のさらに別の小群では、X は、

- (1) ヒドロキシ、
 (2) N H ₂ 、
 (3) メチルおよび
 (4) メトキシ

から選択される。

【 0 0 6 0 】

この群のさらに別の小群では、X は、

(1) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される置換基で置換された C ₁ - 4 アルキル、

- (2) トリフルオロメチル、
 (3) 直鎖または分岐 C ₂ - 4 アルケニル、
 (4) シアノ、
 (5) - C (O) C H ₃ 、
 (6) - C (O) O H 、
 (7) - C (O) O C H ₃ 、
 (8) - C (O) N (R ^{1 1}) (R ^{1 2}) 、
 (9) - N H S (O) ₂ R ^{1 0} 、

40

50

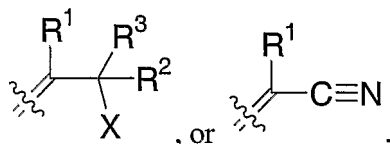
(10) - $S(O)_2 R^{10}$ 、
 (11) - $OC(O) R^{10}$ および
 (12) - $OC(O)N(R^{11})(R^{12})$
 から選択される。

【0061】

本発明の別の実施形態では、ZおよびZ¹が一体となって

【0062】

【化16】



10

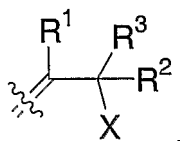
を形成している。

【0063】

この実施形態の1群では、ZおよびZ¹が一体となって

【0064】

【化17】



20

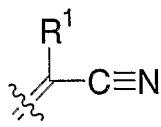
を形成している。

【0065】

この実施形態の別の群では、ZおよびZ¹が一体となって

【0066】

【化18】



30

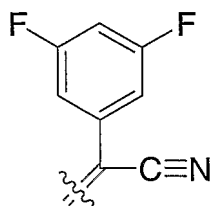
を形成している。

【0067】

この群の1小群では、ZおよびZ¹が一体となって

【0068】

【化19】



40

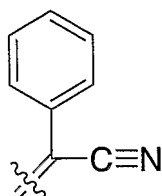
を形成している。

【0069】

この群の別の小群では、ZおよびZ¹が一体となって

【0070】

【化 20】



を形成している。

【0071】

10

本発明の1実施形態では、Xは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか1個もしくは2個の R^b 置換基で置換された C_{1-6} アルキル、
- (3) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (4) 直鎖または分岐の、未置換であるか1~2個の R^b 置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、
- (5) 直鎖または分岐の、未置換であるか1~2個の R^b 置換基で置換された C_{2-6} アルキニル、

(6) シアノ、

20

(7) $-C(O)R^{10}$ 、

(8) $-C(O)OR^{10}$ 、

(9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、

(10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ 、

(11) $-NR^9C(O)R^{10}$ 、

(12) $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、

(13) $-N(R^{11})(R^{12})$ 、

(14) $-S(O)_nR^{10}$ 、

(15) $-OR^{10}$ 、

(16) $-OC(O)R^{10}$ および

30

(17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$

から選択される。

【0072】

この実施形態の1群では、Xは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか1個もしくは2個の R^b 置換基で置換された C_{1-6} アルキル、
- (3) トリフルオロメチル、
- (4) 直鎖または分岐の、未置換であるか1~2個の R^b 置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

40

(5) シアノ、

(6) $-C(O)R^{10}$ 、

(7) $-C(O)OR^{10}$ 、

(8) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、

(9) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ 、

(10) $-NR^9C(O)R^{10}$ 、

(11) $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、

(12) $-N(R^{11})(R^{12})$ 、

(13) $-S(O)_2R^{10}$ 、

(14) $-OR^{10}$ 、

50

(15) - OC(O)R^{1 0} および
 (16) - OC(O)N(R^{1 1})(R^{1 2})
 から選択される。

【0073】

この群の1小群では、Xは、

(1) ヒドロキシ、
 (2) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選
 択される置換基で置換されたC₁₋₄ アルキル、

(3) トリフルオロメチル、
 (4) 直鎖または分岐C₂₋₄ アルケニル、
 (5) シアノ、

10

(6) - C(O)CH₃、
 (7) - C(O)OH、
 (8) - C(O)OCH₃、
 (9) - C(O)N(R^{1 1})(R^{1 2})、
 (10) - NHS(O)₂R^{1 0}、
 (11) - NHC(O)R^{1 0}、
 (12) - NHC(O)OR^{1 0}、
 (13) - N(R^{1 1})(R^{1 2})、
 (14) - S(O)₂R^{1 0}、

20

(15) - OR^{1 0}、
 (16) - OC(O)R^{1 0} および
 (17) - OC(O)N(R^{1 1})(R^{1 2})
 から選択される。

【0074】

この群の別の小群では、Xは、

(1) ヒドロキシ、
 (2) メチル、
 (3) エチル、
 (4) イソプロピル、
 (5) t-ブチル、
 (6) sec-ブチル、
 (7) n-ブチル、
 (8) ヒドロキシメチル -、
 (9) トリフルオロメチル、

30

(10) アリル、
 (11) シアノ、
 (12) - C(O)CH₃、
 (13) - C(O)OH、
 (14) - C(O)OCH₃、
 (15) - C(O)N(CH₃)₂、
 (16) - C(O)NH-CH(CH₃)₂、
 (17) - NHS(O)₂C(CH₃)₃、
 (18) - N(CH₃)₂、
 (19) - NH-CH(CH₃)₂、
 (20) - OC(O)CH₃、
 (21) - OC(O)N(CH₃)₂ および
 (22) - OC(O)NH-CH(CH₃)₂

40

から選択される。

【0075】

50

この群の別の小群では、Xは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) イソプロピル、
- (5) t - ブチル、
- (6) sec - ブチル、
- (7) n - ブチル、
- (8) ヒドロキシメチル - 、
- (9) トリフルオロメチル、
- (10) アリル、
- (11) シアノ、
- (12) - C (O) C H ₃ 、
- (13) - C (O) O H 、
- (14) - C (O) O C H ₃ 、
- (15) - C (O) N (C H ₃) ₂ 、
- (16) - C (O) N H - C H (C H ₃) ₂ 、
- (17) - N H S (O) ₂ C (C H ₃) ₃ 、
- (18) - N (C H ₃) ₂ 、
- (19) - N H - C H (C H ₃) ₂ 、
- (20) - O C (O) C H ₃ 、
- (21) - O C (O) N (C H ₃) ₂ 、
- (22) - O C (O) N H - C H (C H ₃) ₂ 、
- (23) メトキシおよび
- (24) N H ₂

から選択される。

【0076】

この群のさらに別の小群では、Xは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) メトキシ、
- (5) シアノ、
- (6) N H ₂ 、
- (7) N (C H ₃) ₂ 、
- (8) - N H - (C H ₃) ₂ 、
- (9) - O C (O) C H ₃ 、
- (10) - O C (O) N (C H ₃) ₂ および
- (11) - O C (O) N H - C H (C H ₃) ₂

から選択される。

【0077】

この群のさらに別の小群では、Xは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) N H ₂ 、
- (3) メチルおよび
- (4) メトキシ

から選択される。

【0078】

本発明の1実施形態では、R¹は、

- (1) アリール、

10

20

30

40

50

- (2) ヘテロアリール、
- (3) $C_3 - 7$ シクロアルキルおよび
- (4) シクロヘテロアルキル

から選択され；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは未置換であるか1～3個の R^C 置換基で置換されている。

【0079】

この実施形態の1群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) チエニル、
- (4) ピリジル、
- (5) シクロプロピル、
- (6) シクロペンチルおよび
- (7) シクロヘキシル

10

から選択され；前記 R^1 部分は未置換であるか1個もしくは2個の R^C 置換基で置換されている。

【0080】

この群の1小群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) チエニル、
- (4) ピリジル、
- (5) シクロプロピル、
- (6) シクロペンチルおよび
- (7) シクロヘキシル

20

から選択され；前記 R^1 部分は未置換であるかハロゲン、メチル、シアノ、 SO_2CH_3 およびトリフルオロメチルから独立に選択される1個もしくは2個の置換基で置換されている。

【0081】

この群の1小群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) チエニルおよび
- (4) ピリジル

30

から選択され；前記 R^1 部分は未置換であるかハロゲン、メチル、シアノ、 SO_2CH_3 およびトリフルオロメチルから独立に選択される1個もしくは2個の置換基で置換されている。

【0082】

この群のさらに別の小群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) 3, 5 - ジフルオロフェニル、
- (3) 3 - クロロフェニル、
- (4) 3 - フルオロフェニル、
- (5) 4 - フルオロフェニル、
- (6) 3 - トリフルオロメチルフェニル、
- (7) 3 - シアノフェニル、
- (8) 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル、
- (9) チエン - 3 - イル、
- (10) チエン - 2 - イル、
- (11) ピリド - 3 - イルおよび

40

50

(1 2) 5 - シアノ - ピリド - 3 - イル
から選択される。

【 0 0 8 3 】

この群のさらに別の小群では、 R^1 は 3 , 5 - ジフルオロフェニルである。

【 0 0 8 4 】

この群の 1 小群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) チエニル、
- (4) ピリジル、
- (5) トリアゾリルおよび
- (6) アゼチジニル

10

であり；前記 R^1 部分は未置換であるかハロゲン、メチル、シアノ、 SO_2CH_3 、 $SCCH_3$ 、 $SCCH_2CH_3$ 、 $SCCH(CH_3)_2$ 、 NH_2 、トリフルオロメチル、チエニル、トリアゾリル、イミダゾリルおよびアゼチジニルから独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。

【 0 0 8 5 】

この群の別の小群では、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) 3 , 5 - ジフルオロフェニル、
- (3) 3 - クロロフェニル、
- (4) 3 - フルオロフェニル、
- (5) 4 - フルオロフェニル、
- (6) 3 - トリフルオロメチルフェニル、
- (7) 3 - シアノフェニル、
- (8) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、
- (9) チエン - 3 - イル、
- (1 0) チエン - 2 - イル、
- (1 1) ピリド - 3 - イル、
- (1 2) 5 - シアノ - ピリド - 3 - イル、
- (1 3) 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル、
- (1 4) 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル、
- (1 5) 3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル、
- (1 6) 3 - フルオロ - 5 - (エチルチオ) フェニル、
- (1 7) 3 - フルオロ - 5 - (イソプロピルチオ) フェニル、
- (1 8) 3 - フルオロ - 5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、
- (1 9) 3 - フルオロ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル

20

30

- (2 0) 3 - フルオロ - 5 - (アゼチジン - 1 - イル) フェニル、
 - (2 1) 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル、
 - (2 2) 3 - アミノ - 5 - フルオロフェニルおよび
 - (2 3) 3 - フルオロ - 5 (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル
- から選択される。

40

【 0 0 8 6 】

本発明の 1 実施形態では、 R^2 および R^3 はそれらが結合している炭素原子と一体となって、カルボニル基を形成している。

【 0 0 8 7 】

本発明の別の実施形態では、 R^2 および R^3 はそれらが結合している炭素原子と一体となって、3 ~ 7 員炭素環系を形成している。

【 0 0 8 8 】

50

この実施形態の 1 群では、 R^2 および R^3 はそれらが結合している炭素原子と一体となつて、3、4 または 5 員炭素環を形成している。

【0089】

この群の 1 小群では、 R^2 および R^3 はそれらが結合している炭素原子と一体となつて、4 員炭素環を形成している。

【0090】

本発明の別の実施形態では、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^b 置換基で置換された C_{1-6} アルキル、
 - (3) フッ素、
 - (4) ヒドロキシルおよび
 - (5) 直鎖または分岐パーフルオロ C_{1-6} アルキル
- から選択される。

10

【0091】

この実施形態の 1 群では、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) メチル、
 - (3) フッ素、
 - (4) ヒドロキシルおよび
 - (5) トリフルオロメチル
- から選択される。

20

【0092】

この群の 1 小群では、 R^2 は、

- (1) 水素、
 - (2) メチルおよび
 - (3) ヒドロキシル
- から選択され

R^3 は、

- (1) メチルおよび
 - (2) ヒドロキシル
- から選択される。

30

【0093】

別の小群では、 R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) フッ素、
- (3) メチルおよび
- (4) ヒドロキシル

から選択され；

R^3 は、メチルおよびヒドロキシルから選択される。

40

【0094】

本発明の別の小群では、 R^2 および R^3 はそれぞれフッ素である。

【0095】

本発明の 1 実施形態では、 R^9 は、水素、直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択される。

【0096】

この実施形態の 1 群では、 R^9 は、水素および直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルから選択される。

【0097】

50

この群の 1 小群では、 R^9 は、水素、直鎖または分岐 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される。

【0098】

この群の別の小群では、 R^9 は、水素およびメチルから選択される。

【0099】

本発明の 1 実施形態では、 R^{10} は、

(1) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換された C_{1-4} アルキル、

(2) 未置換であるか 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換されたアリール、

(3) アリール C_{1-4} アルキル (アルキルは直鎖もしくは分岐であって未置換であるか 1、2 もしくは 3 個の炭素原子上にて 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換されており；前記アリール基は 1 ~ 3 個の R^b 置換基で置換されている。) および 10

(4) $-CF_3$

から選択される。

【0100】

この実施形態の 1 群では、 R^{10} は、

(1) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換された C_{1-4} アルキル、

(2) 未置換であるか 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換されたフェニル、

(3) フェニル基が 1 ~ 3 個の R^a 置換基で置換されているベンジルおよび 20

(4) $-CF_3$

から選択される。

【0101】

この群の 1 小群では、 R^{10} は、

(1) 直鎖または分岐 C_{1-4} アルキル、

(2) 未置換であるか 1 個もしくは 2 個の R^a 置換基で置換されたフェニルおよび

(3) $-CF_3$

から選択される。

【0102】

本発明の 1 実施形態では、 R^{11} および R^{12} はそれらが結合している原子と一体とな 30
って、酸素、硫黄および $N-R^9$ から独立に選択される 0 ~ 2 個の別のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員の複素環を形成している。

【0103】

この実施形態の 1 群では、 R^{11} および R^{12} はそれらが結合している原子と一体とな 30
って、5 ~ 6 員の複素環を形成している。

【0104】

本発明の別の実施形態では、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) 直鎖または分岐の、未置換であるか 1 ~ 3 個の置換基から選択される R^a で置換 40
された C_{1-8} アルキル、

(3) 直鎖または分岐 C_{2-8} アルケニル、

(4) 直鎖または分岐パーフルオロ C_{1-6} アルキル、

(5) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{3-7} シクロアルキル、

(6) シクロアルキル - C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)、

(7) シクロヘテロアルキル、

(8) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリール、

(9) 未置換であるか炭素もしくは窒素原子上にて R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換 50
基で置換されているヘテロアリール、

(10) アリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。) および

(1 1) ヘテロアリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。) から選択される。

【 0 1 0 5 】

この実施形態の 1 群では、 R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、
 - (3) 直鎖または分岐 C_{2-6} アルケニル、
 - (4) トリフルオロメチル、
 - (5) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{3-7} シクロアルキル、 10
 - (6) シクロアルキル - メチル、
 - (7) シクロヘテロアルキル、
 - (8) 未置換であるか R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるフェニル、
 - (9) 未置換または炭素もしくは窒素原子上にて R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたピリジル、
 - (1 0) ベンジルおよび
 - (1 1) ピリジルメチル
- から選択される。

【 0 1 0 6 】

20

この群の 1 小群では、 R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) 直鎖または分岐の、未置換であるか R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル、
 - (3) トリフルオロメチル、
 - (4) フェニル、
 - (5) ピリジルおよび
 - (6) ベンジル
- から選択される。

【 0 1 0 7 】

30

この群の 1 小群では、 R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) メチルおよび
 - (3) イソプロピル
- から選択される。

【 0 1 0 8 】

本発明の 1 実施形態では、各 R^a は、

- (1) ハロゲン、
- (2) $N(R^e)(R^f)$ 、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) CF_3 、
- (1 0) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキルおよび
- (1 1) アリールオキシ

40

から独立に選択され；アルキルは直鎖または分岐であることができる。

【 0 1 0 9 】

50

この実施形態の 1 群において、各 R^a は、

- (1) 塩素、
- (2) フッ素、
- (3) NH_2 、
- (4) カルボキシ、
- (5) メチル、
- (6) エチル、
- (7) イソプロピル、
- (8) n - プロピル、
- (9) n - ブチル、
- (10) t - ブチル、
- (11) sec - ブチル、
- (12) メトキシ、
- (13) フェニル、
- (14) ベンジル、
- (15) ヒドロキシ、
- (16) CF_3 、
- (17) $-OC(O)CH_3$ および
- (18) フェノキシ

から独立に選択される。

【 0 1 1 0 】

この群の 1 小群では、各 R^a は、

- (1) フッ素、
- (2) 塩素、
- (3) メチル、
- (4) メトキシ、
- (5) ヒドロキシおよび
- (6) CF_3

から独立に選択される。

【 0 1 1 1 】

本発明の別の実施形態では、各 R^b は、

- (1) ハロゲン、
- (2) $-OR^{10}$ 、
- (3) $-CF_3$ 、
- (4) アリール、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) シアノ、
- (7) $-C(O)R^{10}$ 、
- (8) $-C(O)OR^{10}$ 、
- (9) $-C(O)N(R^e)(R^f)$ 、
- (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ 、
- (11) $-NR^9C(O)R^{10}$ 、
- (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、
- (13) $-N(R^e)(R^f)$ 、
- (14) $-S(O)_nR^{10}$ 、
- (15) $-S(O)_2OR^{10}$ 、
- (16) $-OC(O)R^{10}$ 、
- (17) $-OC(O)N(R^e)(R^f)$ 、
- (18) $-NO_2$ 、
- (19) $C_3 - 7$ シクロアルキルおよび

(20) シクロヘテロアルキル

から独立に選択され；シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、 R^d から独立に選択される基から選択される1～4個の置換基で置換されていても良い。

【0112】

この実施形態の1群では、各 R^b は、

- (1) ハロゲン、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) メチオキシ (methoxy)、
- (4) $-CF_3$ 、
- (5) フェニル、
- (6) シアノ、
- (7) $-C(O)CH_3$ 、
- (8) $-C(O)OH$ 、
- (9) $-C(O)OCH_3$ 、
- (10) $-C(O)NH_2$ 、
- (11) $-C(O)NH(CH_3)$ 、
- (12) $-C(O)N(CH_3)_2$ 、
- (13) $-NH_2$ 、
- (14) $-S(O)_2CH_3$ 、
- (15) $-S(O)_2H$ 、
- (16) $-OC(O)R^{10}$ 、
- (17) $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、
- (18) $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ 、
- (19) $-NO_2$ 、
- (20) シクロプロピルおよび
- (21) シクロヘキシル

10

20

から独立に選択され；シクロアルキルおよびフェニルは、 R^d から独立に選択される基から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

【0113】

この群の1小群では、各 R^b は、

- (1) フッ素、
- (2) 塩素、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) メチオキシ、
- (5) $-CF_3$ 、
- (6) フェニル、
- (7) シアノ、
- (8) $-C(O)CH_3$ 、
- (9) $-C(O)OH$ 、
- (10) $-C(O)OCH_3$ 、
- (11) $-C(O)NH_2$ 、
- (12) $-C(O)NH(CH_3)$ 、
- (13) $-C(O)N(CH_3)_2$ 、
- (14) $-NH_2$ 、
- (15) $-S(O)_2CH_3$ 、
- (16) $-OC(O)N(CH_3)_2$ および
- (17) $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$

30

40

から独立に選択され；シクロアルキルおよびフェニルは、 R^d から独立に選択される基から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

50

【 0 1 1 4 】

この群の別の小群では、各 R^b は、

- (1) フッ素、
- (2) 塩素、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) メチオキシ、
- (5) $-CF_3$ 、
- (6) シアノ、
- (7) $-C(O)CH_3$ 、
- (8) $-C(O)OH$ 、
- (9) $-C(O)OCH_3$ 、
- (10) $-C(O)NH_2$ 、
- (11) $-C(O)NH(CH_3)$ および
- (12) $-C(O)N(CH_3)_2$

から独立に選択され；シクロアルキルおよびフェニルは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い。

【 0 1 1 5 】

本発明の 1 実施形態では、各 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) $-OR^{10}$ 、
- (3) $-CF_3$ 、
- (4) アリール、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) シアノ、
- (7) $-C(O)R^{10}$ 、
- (8) $-C(O)OR^{10}$ 、
- (9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、
- (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ 、
- (11) $-NR^9C(O)R^{10}$ 、
- (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、
- (13) $-N(R^{11})(R^{12})$ 、
- (14) $-S(O)_nR^{10}$ 、
- (15) $-S(O)_2OR^{10}$ 、
- (16) $-OC(O)R^{10}$ 、
- (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、
- (18) $-NO_2$ 、
- (19) C_{3-7} シクロアルキル、
- (20) シクロヘテロアルキル、
- (21) C_{1-6} アルキル、
- (22) C_{2-6} アルケニル、
- (23) C_{2-6} アルキニルおよび
- (24) アリール - C_{1-6} アルキル

から独立に選択され；アルキル、アルケニル、アルキニルは直鎖または分岐であり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびアリールは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良い。

【 0 1 1 6 】

この実施形態の 1 群では、各 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) $-OH$ 、

- (3) - OCH_3 、
- (4) - CF_3 、
- (5) フェニル、
- (6) ピリジル、
- (7) シアノ、
- (8) - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
- (9) - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、
- (10) - $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
- (11) - $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、
- (12) - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
- (13) - $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、
- (14) - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (15) NH_2 、
- (16) - $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、
- (17) - $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
- (18) - $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (19) - $\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (20) - NO_2 、
- (21) シクロプロピル、
- (22) メチル、
- (23) C_{2-6} アルケニルおよび
- (24) ベンジル

10

20

から独立に選択され；アルキル、アルケニル、アルキニルは直鎖または分岐であり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびアリールは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い。

【 0 1 1 7 】

この群の 1 小群では、各 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - OH 、
- (3) - OCH_3 、
- (4) - CF_3 、
- (5) シアノおよび
- (6) - $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$

30

から独立に選択される。

【 0 1 1 8 】

この実施形態の別の群では、各 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - OH 、
- (3) - OCH_3 、
- (4) - CF_3 、
- (5) フェニル、
- (6) ピリジル、
- (7) トリアゾリル、
- (8) アゼチジニル、
- (9) イミダゾリル、
- (10) チエニル、
- (11) シアノ、
- (12) - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
- (13) - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、

40

50

- (14) - $C(O)NH_2$ 、
- (15) - $NHS(O)_2R^{10}$ 、
- (16) - $NHC(O)R^{10}$ 、
- (17) - $NHC(O)OR^{10}$ 、
- (18) - $N(CH_3)_2$ 、
- (19) NH_2 、
- (20) SR^{10} 、
- (21) - $S(O)_2R^{10}$ 、
- (22) - $OC(O)CH_3$ 、
- (23) - $OC(O)N(CH_3)_2$ 、
- (24) - $OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ 、
- (25) - NO_2 、
- (26) シクロプロピル、
- (27) メチル、
- (28) C_{2-6} アルケニルおよび
- (29) ベンジル

から独立に選択され；アルキル、アルケニルは直鎖または分岐であり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルアリアルおよびヘテロアリアルは、 R^d から独立に選択される基から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い。

【0119】

この群の 1 小群では、各 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) -OH、
- (3) - OCH_3 、
- (4) - CF_3 、
- (5) シアノ、
- (6) - $S(O)_2R^{10}$ 、
- (7) トリアゾリル、
- (8) アゼチジニル、
- (9) イミダゾリル、
- (10) SCH_3 、
- (11) SCH_2CH_3 、
- (12) $SCH(CH_3)_2$ および
- (13) NH_2

から独立に選択される。

【0120】

本発明の 1 実施形態では、各 R^d は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - $NR^{11}R^{12}$ 、
- (3) C_{1-4} アルキル、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) アリアル、
- (6) アリアル C_{1-4} アルキル、
- (7) ヒドロキシ、
- (8) CF_3 、
- (9) - OCF_3 、
- (10) - $C(O)R^{10}$ 、
- (11) - CO_2R^{10} 、
- (12) - $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、

- (13) - $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 (14) - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
 (15) - $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 (16) - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、
 (17) - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 (18) - $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ および
 (19) アリールオキシ

から独立に選択され；アルキルは直鎖または分岐である。

【0121】

本発明のこの実施形態の1群では、各 R^d は、

- (1) ハロゲン、
 (2) - NH_2 、
 (3) メチル、
 (4) メトキシ、
 (5) フェニル、
 (6) ベンジル、
 (7) ヒドロキシ、
 (8) CF_3 、
 (9) - OCF_3 、
 (10) - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 (11) - CO_2H 、
 (12) - CO_2CH_3 、
 (13) - $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 (14) - $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 (15) - $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 (16) - $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (17) - $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 (18) - $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (19) - $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および
 (20) フェニルオキシ

から独立に選択される。

【0122】

本発明のこの群の1小群では、各 R^d は、

- (1) ハロゲン、
 (2) メチル、
 (3) メトキシ、
 (4) ヒドロキシ、
 (5) CF_3 および
 (6) - OCF_3

から独立に選択される。

【0123】

本発明の1実施形態では、 R^e および R^f はそれらが結合している原子と一体となって、酸素、硫黄および $\text{N}-\text{R}^9$ から独立に選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する4～7員の複素環を形成している。

【0124】

この実施形態の1群では、 R^e および R^f はそれらが結合している原子と一体となって、5～6員の複素環を形成している。

【0125】

本発明の別の実施形態では、 R^e および R^f はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、

(2) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-8} アルキル、

(3) 直鎖または分岐 C_{2-8} アルケニル、

(4) 直鎖または分岐パーフルオロ C_{1-6} アルキル、

(5) 直鎖または分岐の、未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-8} アルキルカルボニル - 、

(6) 直鎖または分岐の、未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルオキシ - から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ - 、

10

(7) C_{3-7} シクロアルキル、

(8) シクロアルキル - C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。)、

(9) シクロヘテロアルキル、

(10) 未置換であるかハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリール、

(11) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリールカルボニル - 、

(12) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリールカルボニルオキシ - 、

20

(13) 未置換であるか炭素もしくは窒素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたヘテロアリール、

(14) アリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。) および

(15) ヘテロアリール C_{1-6} アルキル (アルキルは直鎖または分岐である。) から選択される。

【0126】

この実施形態の 1 群において、 R^e および R^f はそれぞれ独立に、

30

(1) 水素、

(2) 直鎖または分岐の、未置換であるかハロゲン、ヒドロキシルおよびメトキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル、

(3) アリル、

(4) トリフルオロメチル、

(5) 直鎖または分岐の、未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、ヒドロキシルおよびメトキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキルカルボニル - 、

(6) メチルカルボニルオキシ - 、

(7) シクロプロピル、

40

(8) シクロヘキシル、

(9) 未置換であるかハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、

(10) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニルカルボニル - 、

(11) 未置換であるか炭素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたアリールカルボニルオキシ - 、

50

(12) 未置換であるか炭素もしくは窒素原子上にてハロゲン、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびメチルカルボニルオキシから選択される1~3個の置換基で置換されたピリジルおよび

(13) ベンジル
から選択される。

【0127】

この実施形態の1群では、 R^e および R^f はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
 - (2) メチル、
 - (3) アリルおよび
 - (4) トリフルオロメチル
- から選択される。

10

【0128】

本発明の1実施形態では、 X がヒドロキシ、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ または OR^{10} である場合、 R^2 および R^3 は、

- (1) 両方が水素であることはなく、
- (2) それらが結合している炭素とともにカルボニル基を形成していることもない。

【0129】

本発明の別の実施形態では、 X がヒドロキシ、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ または OR^{10} である場合、 R^2 および R^3 は、

- (1) 両方とも水素であることはなく、
- (2) それらが結合している炭素と一体となってカルボニル基を形成していることもない。

20

【0130】

「アルキル」ならびに例えばアルコキシ、アルカノイルなどの「アルク」という接頭語を有する他の基は、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-および *tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、

30

【0131】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

【0132】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。

40

【0133】

「シクロアルキル」は、それぞれの炭素原子数が3~10個である単環式もしくは二環式または架橋の飽和炭化水素環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチルなどがある。

【0134】

「アリール」は、炭素原子のみを含む単環式または二環式の芳香環を意味する。アリールの例には、フェニル、ナフチルなどがある。

【0135】

「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘ

50

テロ原子を有し、各環が 5 ～ 6 個の原子を有する単環式または二環式の芳香環を意味する。ヘテロアリアルルの例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、フロ(2, 3-b)ピリジリル、キノリル、インドリル、イソキノリル、オキサゾリジニルなどがある。ヘテロアリアルル環は、1 以上の炭素原子または窒素原子上で置換されていても良い。本発明の 1 実施形態において、ヘテロアリアルルはピリジニル、イミダゾリルおよびチエニルである。

【0136】

10

「シクロヘテロアルキル」は、N、S および O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または架橋の飽和環であって、その各環が 3 ～ 10 個の原子を有し、結合点が炭素または窒素であることができるものを意味する。「シクロヘテロアルキル」の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ジオキサニル、オキサニル、アゼチジニル、ペルヒドロアゼピニル、テトラヒドロフラニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン(チオモルホリニル)、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチルなどがある。その用語には、窒素を介して結合した 2-もしくは 4-ピリドン類または N-置換-(1H, 3H)-ピリミジン-2, 4-ジオン類(N-置換ウラシル類)のような、芳香族ではない部分不飽和単環式環も含まれる。シクロヘテロアルキル環は、環炭素および/または環窒素上で置換されていても良い。

20

【0137】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。

【0138】

いずれかの可変因子(例: R^1 、 R^d など)が、いずれかの構成要素または式 I に複数個存在する場合、各場合についてのその定義は、他のいずれの場合からも独立である。さらに、置換基および/または可変因子の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

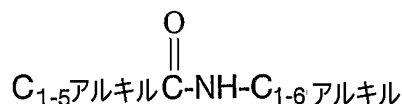
【0139】

本開示を通じて使用している標準的な命名法下では、指定の側鎖の末端部分を最初に記載し、次に結合点方向に隣接する官能基を記載する。例えば C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、下記のものと同価である。

30

【0140】

【化 21】



【0141】

本発明の化合物の選択において当業者であれば、化学構造連結性および安定性の公知の原則と一致するように、各種置換基、すなわち R^1 、 R^2 などを選択すべきであることは明らかであろう。

40

【0142】

「置換(された)」という用語は、指定の置換基による多重置換を含むものと考えられる。複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、その置換化合物は 1 以上のその開示または特許請求置換基部分によって 1 回または複数回置換されていても良い。独立に置換されたとは、その(2 個以上)置換基が同一であっても異なっても良いことを意味している。

【0143】

式 I の化合物は不斉中心を有する場合があることから、ラセミ体およびラセミ混合物、

50

単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明は、式 I の化合物のそのような全ての異性体を包含するものである。

【 0 1 4 4 】

本明細書に記載の化合物の一部はオレフィン性二重結合を有し、別段の断りがない限り、E および Z 幾何異性体の両方を含むものである。

【 0 1 4 5 】

互変異体は、化合物の 1 個の原子からその化合物の別の原子への急速なプロトン移動が起こる化合物と定義される。本明細書に記載の化合物の一部は、水素の結合箇所が異なる互変異体として存在し得る。そのような例には、ケト - エノール互変異体として知られる 10
ケトンとそのエノール型があり得る。個々の互変異体ならびにそれらの混合物は、式 I の化合物に包含される。

【 0 1 4 6 】

式 I の化合物は、例えば MeOH または酢酸エチルもしくはそれらの混合物などの好適な溶媒からの分別結晶によってエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。そうして得られたエナンチオマー対は、従来手段、例えば分割剤としての光学活性アミンの使用またはキラル HPLC カラムによって個々の立体異性体に分離することができる。

【 0 1 4 7 】

あるいは、一般式 I の化合物のエナンチオマーを、光学的に純粋な原料または立体配置 20
が既知の試薬によって得ることができる。

【 0 1 4 8 】

さらに、本発明の化合物についての結晶型の一部は、多形体として存在する場合があり、それ自体が本発明に含まれるものである。さらに、本発明の化合物の一部は、水または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。そのような溶媒和物は、本発明の範囲に包含される。

【 0 1 4 9 】

本発明の化合物をエナンチオマー的に純粋な製剤として投与することが好ましい。ラセミ混合物は、多くの従来法のいずれかによって、その個々のエナンチオマーに分離することができる。その方法には、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤による誘導体化 30
とそれに続くクロマトグラフィーもしくは結晶化による分離、ならびにジアステレオマー塩の分別結晶などがある。

【 0 1 5 0 】

「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性の塩基もしくは酸から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、マグネシウム、第 2 マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩がある。特に好ましいものは、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1 級、2 級および 3 級アミン類、天然置換アミンなどの置換アミン類、環状アミン類お 40
よび塩基性イオン交換樹脂などの塩があり、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩がある。「製薬上許容される塩」という用語にはさらに、溶解度または加水分解特性を変えるための製剤として使用可能な、あるいは徐放製剤またはプロドラッグ製剤で使用可能な酢酸塩、ラク 50
トピオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリル酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸

塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンテル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、メチルブロミド、臭化物、メチル硝酸塩、カルシウムエデト酸塩、メチル硫酸塩、カムシル酸塩、ムコ酸塩、炭酸塩、ナブシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N - メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、2 塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストル酸塩（estolate）、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩 / 2 リン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオジド、乳酸塩、パノエート（panoate）、吉草酸塩などの全ての許容される塩が含まれる。

10

【 0 1 5 1 】

本明細書で使用される場合、式 I の化合物について言及する場合は、製薬上許容される塩を含むことは明らかである。

【 0 1 5 2 】

本発明の化合物は、C B 1 受容体の調節剤である。特に構造式 I の化合物は、C B 1 受容体の拮抗薬または逆作働薬である。

【 0 1 5 3 】

「作働薬」とは、受容体に結合して、収縮、緩和、分泌、酵素活性変化などの内因性調節化合物の効果を模倣する化合物（ホルモン、神経伝達物質または合成化合物）である。

20

「拮抗薬」とは、内因性作働薬の結合を妨害するか、作働薬の作用を阻害することによって効果を生じる、内因性調節活性のない化合物である。「逆作働薬」とは、受容体に対して作用するが、特定の受容体の作働薬によって生じる逆の効果を生じさせる化合物である。

【 0 1 5 4 】

本発明の化合物は C B 1 受容体の調節剤であることから、それ自体が精神異常、記憶障害、認識力障害、片頭痛、神経症、多発性硬化症およびギランバレー症候群などの神経 - 炎症障害およびウィルス性脳炎の炎症性続発症、脳血管発作、ならびに頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、運動障害および精神分裂病の治療における中枢作用性薬剤として有用である。これら化合物は、物質乱用障害、特にオピエート類、アルコール、マリファナおよびニコチン乱用の治療においても有用である。これら化合物はまた、過剰の食物摂取に関連する肥満または摂食障害および左心室肥大などのそれに関連する合併症の治療、ならびにイヌおよびネコなどの他の哺乳動物における肥満の治療もしくは予防においても有用である。これら化合物は、便秘および慢性腸擬似閉塞の治療においても有用である。これら化合物は肝硬変の治療においても有用である。これら化合物は喘息の治療においても有用である。

30

【 0 1 5 5 】

化合物を「投与」および / または「投与する」という用語は、処置を必要とする個体に対して、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味するものと理解すべきである。

40

【 0 1 5 6 】

本発明の治療方法を実施するための構造式 I の化合物の投与は、処置または予防を必要とする哺乳動物患者に対して有効量の構造式 I の化合物を投与することで行われる。本発明の方法による予防投与の必要性は、既知の危険因子に基づいて決定される。個々の化合物の有効量は、最終分析で患者を担当する医師または獣医が決定するが、治療対象となる詳細な疾患、その疾患ならびに患者が患う他の疾患もしくは状態の重度、選択される投与経路、患者が同時に必要とし得る他の薬剤および治療、ならびに医師の判断による他の要素などの要素によって決まる。

【 0 1 5 7 】

これら疾患または障害における本発明の化合物の有用性は、文献に報告されている動物

50

疾患モデルにおいて示すことができる。以下は、そのような動物疾患モデルの例である。すなわち、a) ラットにおける食物摂取の抑制とその結果生じる体重減量 (Life Science s 1998, 63, 113-117) ; b) マーモセットにおける甘い食物摂取の減少 (Behavioural P harm. 1998, 9, 179-181) ; c) マウスにおけるショ糖およびエタノール摂取の減少 (Ps ychopharm. 1997, 132, 104-106) ; d) ラットにおける運動活動および場所コンディシ ョニングの増加 (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-3 0) ; e) マウスにおける自発的自発運動量 (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594) ; f) マウスにおけるオピエート自己投与における減少 (Sci. 1999, 283, 401-404) ; g) 喘息の各種相についてのモデルとしてのヒツジおよびモルモットにおける気管支反 応高進 (例えば、see W. M. Abraham et al., α_4 - Integrins mediate antigen-induc ed late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep. J. Clin. Invest. 93, 776 (1993)およびA. A. Y. Milne and P. P. Piper, Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig. Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)参照) ; h) 四塩化炭素誘発の進 行肝硬変における血管拡張状態の介在 (Nature Medicine, 2001, 7(7), 827-832) ; i) 緩下剤の評価において有用なカニクイザルにおけるアミトリプチリン誘発便秘 (Biol. Ph arm. Bulletin (Japan), 2000, 23(5), 657-9) ; j) 小児科慢性腸疑似閉塞の神経病理 および小児科慢性腸疑似閉塞の神経病理に関係する動物モデル (Journal of Pathology (England), 2001, 194(3), 277-88) がある。

【0158】

当然のことながら、式Iの化合物の予防用量または治療用量の大きさは、治療対象の状 態の重度の性質ならびに式Iの特定の化合物およびその投与経路によって変動するもの である。それは、個々の患者の年齢、体重および応答に応じて変動する。一般に、1日 用量範囲は、単一投与または分割投与で、約0.001mg ~ 約100mg / 哺乳動物体 重kg、好ましくは0.01mg ~ 約50mg / kg、最も好ましくは0.1 ~ 10mg / kgの範囲内にある。他方、場合によってはその範囲外の用量を用いる必要がある可 能性がある。

【0159】

静脈投与用の組成物を用いる使用の場合、好適な用量範囲は、式Iの化合物約0.00 1mg ~ 約100mg / kg / 日であり、1実施形態においては0.01mg ~ 約50mg / kg / 日であり、別の実施形態では0.1mg ~ 10mg / kg / 日である。

【0160】

経口組成物を用いる場合、好適な用量範囲は例えば、式Iの化合物約0.01mg ~ 約 1000mg / 日である。1実施形態において、その範囲は、約0.1mg ~ 約10mg / 日である。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療を受ける患者に対する用量を症 状に応じて調節するために、有効成分を0.01 ~ 1000mg、好ましくは0.01、 0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、10、15、20、25、30、40、5 0、100、250、500、750または1000mg含む状態の形態で提供される。

【0161】

本発明の別の態様は、式Iの化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提 供する。医薬組成物での場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構 成する不活性成分 (製薬上許容される賦形剤)、ならびに2以上の成分の組み合わせ、複 合体形成もしくは凝集、または1以上の成分の解離、または1以上の成分の他の種類の反 応もしくは相互作用によって直接または間接に生じる生成物を含む製造品を包含するもの である。従って本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、別の有効成分および製薬上許容さ れる賦形剤を混合することで製造される組成物を包含する。

【0162】

哺乳動物、特にヒトあるいはイヌもしくはネコなどのペットに有効用量の本発明の化 合物を提供するのに、好適な投与経路を用いることができる。例えば、経口、直腸、局所 、非経口、眼球、肺、経鼻などを用いることができる。製剤には、錠剤、トローチ、分散

10

20

30

40

50

液、懸濁液、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどがある。

【0163】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Ⅰの化合物またはその製薬上許容される塩を含み、製薬上許容される担体および適宜に他の治療成分を含むこともできる。「製薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合性であり、被投与者に対して有害であってはならないことを意味している。組成物には、経口投与、直腸投与、局所投与、非経口投与（皮下投与、筋肉投与および静脈投与など）、眼球投与（点眼）、肺投与（エアロゾル吸入）または経鼻投与に好適な組成物などがある。ただし所定の症例で最も好適な経路は、治療対象の状態の性質および重度ならびに有効成分の性質によって決まる。その医薬組成物は簡便には単位製剤で提供することができ、製薬業界で公知の方法によって製造することができる。

10

【0164】

吸入投与の場合、本発明の化合物は簡便には、加圧パックまたは噴霧器から出るエアロゾル噴霧剤の形で投与する。該化合物は、製剤可能な粉剤として投与することができ、該粉末組成物は、通気粉剤吸入装置を用いる吸入させることができる。吸入に好ましい投与システムは、フルオロカーボン類または炭化水素類などの好適な推進剤中での式Ⅰの化合物の懸濁液もしくは溶液として製剤することができる用量計量吸入（MDI）エアロゾル、ならびに別の賦形剤を加えたまたは加えない、式Ⅰの化合物の乾燥粉剤として製剤することができる乾燥粉剤吸入（DPI）エアロゾルである。

【0165】

20

式Ⅰの化合物の好適な局所製剤には、経皮装置、エアロゾル、クリーム類、液剤、軟膏、ゲル、ローション、散布剤などがある。本発明の化合物を含む局所医薬組成物は通常、製薬上許容される媒体と混合して、活性化化合物を約0.005重量%～5重量%含む。本発明の化合物を投与する上で有用な経皮貼付剤には、当業者に公知のものなどがある。当然のことながら、経皮投与系の形態で投与するには、用量の投与は投与法を通じて間歇的ではなく連続的なものとなる。

【0166】

実際の使用では、式Ⅰの化合物を、従来の医薬品配合法に従って、医薬用担体と十分に混和された有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口投与または非経口投与（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、各種形態のものとするることができる。経口製剤用の組成物を調製する場合、例えば懸濁液、エリキシル剤および液剤などの液体経口製剤の場合には、例えば水、グリコール類、オイル類、アルコール類、芳香剤、保存剤、着色剤などの通常の医薬用媒体を、あるいは例えば粉剤、カプセルおよび錠剤などの固体経口製剤の場合には、スターチ類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いることができる。そして、液体製剤より固体製剤の方が好ましい。投与しやすさから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位製剤であり、その場合は、固体医薬用担体を用いることは明らかである。所望に応じて、錠剤を、標準的な水系もしくは非水系の方法でコーティングすることができる。

30

【0167】

上記のような一般的な製剤以外に、米国特許3845770号、3916899号、3536809号、3598123号、3630200号および4008719号に記載のような徐放手段および/または投与装置によって、式Ⅰの化合物を投与することもできる。

40

【0168】

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、それぞれが所定量の有効成分を含有するカプセル（持続性製剤および徐放製剤を含む）、丸薬、カシエ剤、粉剤、粒剤または錠剤などの別個の単位として；粉剤もしくは粒剤として；あるいは水系液体、非水系液体中の液剤もしくは懸濁液、水中油型乳濁液または油中水型乳濁液（エリキシル剤、チンキ剤、液剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液など）として提供することができる。そのような組成物は、いかなる製薬法によっても製造可能であるが、いずれの方法でも、有効成分と1以上

50

の必要な成分を構成する担体とを組み合わせる段階が含まれる。通常、該組成物は、有効成分と、液体担体もしくは細かく粉碎した固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混合し、その後必要に応じて、取得物を所望の形に成形することで製造される。例えば錠剤は、適宜に1以上の補助成分とともに、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末もしくは顆粒などの自由に流動する形の有効成分を圧縮することで製造することができる。すりこみ錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。望ましくは各錠剤、カプセルまたはカプセルには、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために有効成分約0.01~1000mg、特に0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、3、5、6、10、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750および1000mg含有させる。

10

【0169】

本発明の化合物の別の好適な投与手段には、閉鎖を行う場合と行わない場合での、注射、静脈ボラスまたは注入などがあり、腹腔内、皮下、筋肉および局所でのものである。

【0170】

本発明の例には、上記のいずれかの化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物がある。本発明の例には、上記のいずれかの化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物もある。本発明の例として、上記のいずれかの化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせる段階を有する医薬組成物の製造方法がある。

20

【0171】

前記用量を単回一日用量で投与することができるか、あるいは総1日用量を1日2回、3回または4回の分割用量で投与することができる。さらに、投与に選択される個々の化合物の特性に基づいて、その用量をそれより低い頻度で、例えば1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回などで投与することができる。当然のことながら、前記低頻度での投与の場合には、単位用量はそれに応じて高くなる。

【0172】

経鼻経路、経皮経路、直腸もしくは膣坐剤または連続静脈液剤によって投与する場合、当然のことながら用量投与は投与法を通じて間歇的ではなく連続的に行うことになる。

30

【0173】

以下に、式Iの化合物についての代表的な医薬製剤の例を示す。

【0174】

【表1】

注射用懸濁液 (I.M.)	mg/mL
式Iの化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンザルコニウム	1.0
注射用水	総量 1mL となるまでの残量

40

【0175】

【表 2】

錠剤	mg/錠
式 I の化合物	25
微結晶セルロース	415
ポビドン	14.0
アルファでんぷん	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500

【0176】

10

【表 3】

カプセル	mg/カプセル
式 I の化合物	25
ラクトース粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600

【0177】

【表 4】

20

エアロゾル	缶当たり
式 I の化合物	24 mg
ベンチン, NF 濃縮液	1.2 mg
トリクロロフルオロメタン, NF	4.025 g
ジクロロジフルオロメタン, NF	12.15 g

【0178】

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用な疾患または状態の治療 / 予防 / 抑制または改善で使用される他の薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、それら薬剤に通常使用される経路および量で、式 I の化合物と同時または該化合物と順次に投与することができる。式 I の化合物を 1 以上の他薬剤と同時に使用する場合、そのような他薬剤と式 I の化合物とを含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物以外に、1 以上の他の有効成分を含有するものが含まれる。式 I の化合物と併用することができる他の有効成分の例としては、別個または同一医薬組成物で投与可能な抗精神病薬、認知力強化剤、抗片頭痛薬、抗喘息薬、抗炎症剤、不安緩解剤、抗パーキンソン病薬、抗癲癇薬、食欲抑制薬、セロトニン再取り込み阻害薬、他の抗肥満薬、さらには抗糖尿病薬、脂質低下剤および抗高血圧剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0179】

40

本発明はまた、CB1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防方法において、そのような治療を必要とする患者または CB1 受容体調節剤介在疾患を生じる危険性がある患者に対して、協同で効果的な緩解を生じるような量の CB1 受容体調節剤およびそのような量の 1 以上の有効成分を投与する段階を有する方法をも提供する。

【0180】

本発明のさらに別の態様では、少なくとも 1 種類の製薬上許容される担体または賦形剤とともに、CB1 受容体調節剤および 1 以上の有効成分を含む医薬組成物が提供される。

【0181】

従って本発明のさらに別の態様によれば、CB1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防用の医薬製造における、CB1 受容体調節剤および 1 以上の有効成分の使用が提供され

50

る。従って本発明のさらに別の態様では、C B 1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防における同時、別個または順次使用のための組合せ製剤として、C B 1 受容体調節剤および1以上の有効成分を含む製造品が提供される。そのような組合せ製剤は例えば、二連パックの形態であることができる。

【0182】

肥満、神経性多食性および強迫性摂食障害などの摂食障害の治療または予防の場合、本発明の化合物を他の食欲抑制薬と併用することが可能であることは明らかであろう。

【0183】

本発明はまた、摂食障害の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物および
10
そのような量の食欲抑制剤を投与する段階を有する方法も提供する。

【0184】

本発明の化合物との併用に好適な食欲抑制剤には、アミノレックス、アンフェクロラール、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス(clobenzorex)、クロフォレックス(cloforex)、クロミノレックス(clominorex)、クロルテルミン(clortermine)、シクレキセドリン(cyclexedrine)、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N - エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート(fenbutrazate)、フェンフルラミン、フェニソレックス(fenisorex)、フェンブプロレックス、フルドレックス(fludorex)、フルミノレックス(fluminorex)、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン(levamfetamine)、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェブラモン(metamfepramone)、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレックス(pentorex)、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス(picilorex)およびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0185】

特に好適な食欲抑制剤群は、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックスおよびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などのハロゲン化アンフェタミン誘導体である。

【0186】

本発明の化合物と併用される特に好ましいハロゲン化アンフェタミン誘導体には、フェンフルラミンおよびデクスフェンフルラミンならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0187】

本発明はさらに、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物および肥満および肥満関連状態の治療において有用な量の別の薬剤を投与する段階を有する方法も提供する。

【0188】

本発明の化合物との併用に好適な薬剤には、

(a)(1)グリタゾン類(例:シグリタゾン;ダルグリタゾン(darglitazone);エングリタゾン;イサグリタゾン(isaglitazone;MCC-555);ピオグリタゾン;ロシグリタゾン;トログリタゾン;BRL49653;CLX-0921;5-BTZDおよびGW-0207、LG-100641およびLY-300512など)ならびにWO97/10813、WO97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/000685、03/027112、03/035602、03/048130、03/055867などに関示の化合物などのPPAR 作働薬;(2)ブホルミン、メトホルミンおよびフェンホルミンなどのピグアニド類;(3)ISIS113715およびWO03/032916、WO03/032982、WO03/041729、WO03/055883に関示のものなどのタンパク質チロシンホスファターゼ
40
50

- 1 B (P T P - 1 B) 阻害薬 ; (4) アセトヘキサミド ; クロルプロパミド ; ダイヤビ
 ニーズ ; グリベンクラミド ; グリピジド ; グリブリド ; グリメピリド (glimepiride) ;
 グリクラジド ; グリペンジド (glipentide) ; グリキドン (gliquidone) ; グリソラミド
 (glisolamide) ; トラザミド ; およびトルブタミドなどのスルホニル尿素類 ; (5) レ
 パグリニド (repaglinide) およびナテグリニド (nateglinide) などのメグリチニド類 ;
 (6) アカルボース ; アジポシン (adiposine) ; カミグリボース (camiglibose) ; エミ
 グリテート (emiglitate) ; ミグリトール (miglitol) ; ボグリボース (voglibose) ;
 プラジミシン (pradimicin) - Q ; サルボスタチン (salbostatin) ; C K D - 7 1 1 ;
 M D L - 2 5 6 3 7 ; M D L - 7 3 9 4 5 ; および M O R 1 4 などの - グルコシドヒド
 ロラーゼ阻害薬 ; (7) テンダミスタット (tendamistat) 、 トレスタチン (trestatin) 10
 および A 1 - 3 6 8 8 などの - アミラーゼ阻害薬 ; (8) リノグリリド (linoglriride
) および A - 4 1 6 6 などのなどのインシュリン分泌促進剤 ; (9) クロモキシル (clom
 oxir) およびエトモキシル (etomoxir) などの脂肪酸酸化阻害剤 ; (1 0) ミダグリゾー
 ル (midaglizole) ; イサグリドール (isaglidole) ; デリグリドール (deriglidole) ;
 イダゾキサン (idazoxan) ; エアロキサン (earoxan) ; およびフルパロキサン (fluparo
 xan) などの A 2 拮抗薬 ; (1 1) ビオタ (biota) 、 L P - 1 0 0 、 ノバラミド (novara
 pid) 、 インシュリンデテミル、 インシュリンリスプロ、 インシュリングラルギン、 イン
 シュリン亜鉛懸濁液 (レンテおよびウルトラレンテ) ; L y s - P r o インシュリン、 G
 L P - 1 (7 3 - 7) (インシュリントロピン) ; および G L P - 1 (7 - 3 6) - N H
 2) などのインシュリンあるいはインシュリン模倣薬 ; (1 2) J T - 5 0 1 およびファ
 アルグリタザール (farglitazar) (G W - 2 5 7 0 / G I - 2 6 2 5 7 9) などの非チア
 ゴリジンジオン類 ; (1 3) B V T - 1 4 2 、 C L X - 0 9 4 0 、 G W - 1 5 3 6 、 G W
 1 9 2 9 、 G W - 2 4 3 3 、 K R P - 2 9 7 、 L - 7 9 6 4 4 9 、 L R - 9 0 、 M K - 0
 7 6 7 、 S B 2 1 9 9 9 4 、 マルグリタザーおよびレグリタザル (J T T - 5 0 1) なら
 びに W O 9 9 / 1 6 7 5 8 、 W O 9 9 / 1 9 3 1 3 、 W O 9 9 / 2 0 6 1 4 、 W O 9 9 /
 3 8 8 5 0 、 W O 0 0 / 2 3 4 1 5 、 W O 0 0 / 2 3 4 1 7 、 W O 0 0 / 2 3 4 4 5 、 W
 O 0 0 / 5 0 4 1 4 、 W O 0 1 / 0 0 5 7 9 、 W O 0 1 / 7 9 1 5 0 、 W O 0 2 / 0 6 2
 7 9 9 、 W O 0 3 / 0 0 4 4 5 8 、 W O 0 3 / 0 1 6 2 6 5 、 W O 0 3 / 0 1 8 0 1 0 、
 W O 0 3 / 0 3 3 4 8 1 、 W O 0 3 / 0 3 3 4 5 0 、 W O 0 3 / 0 3 3 4 5 3 、 W O 0 3
 / 0 4 3 9 8 5 、 W O 0 3 / 0 5 3 9 7 6 に開示のものなどの P P A R / 二重作働薬 30
 ; および (1 4) 他のインシュリン増感剤 ; (1 5) V P A C 2 受容体作働薬 ; (1 6)
 W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4 に開示のものなどの G L K 調節剤 ; (1 7) W O 0 3 / 0 0 0 2
 4 9 に開示のものなどのレチノイド調節剤 ; (1 8) 4 - [2 - (2 - プロモフェニル)
 - 4 - (4 - フルオロフェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジンならびに W O
 0 3 / 0 2 4 4 4 7 、 W O 0 3 / 0 3 7 8 6 9 、 W O 0 3 / 0 3 7 8 7 7 、 W O 0 3 / 0
 3 7 8 9 1 、 W O 0 3 / 0 6 8 7 7 3 、 E P 1 2 9 5 8 8 4 、 E P 1 2 9 5 8 8 5 などに
 開示の化合物などの G S K 3 / G S K 3 阻害薬 ; (1 9) W O 0 3 / 0 3 7 8 6 4 に開
 示のものなどのグリコーゲンホスホリラーゼ (H G L P a) 阻害薬 ; (2 0) W O 0 3 /
 0 0 7 9 9 0 に開示のものなどの A T P 消費促進剤 ; (2 1) T R B 3 阻害薬 ; (2 2)
 W O 0 3 / 0 4 9 7 0 2 に開示のものなどのパニロイド受容体リガンド、 (2 3) W O 0 40
 3 / 0 1 5 7 8 1 、 W O 0 3 / 0 4 0 1 1 4 に開示のものなどの血糖降下剤 ; (2 4) W
 O 0 3 / 0 3 5 6 6 3 に開示のものなどのグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬 ; (2
 5) W O 9 9 / 5 1 2 2 5 および U S 2 0 0 3 0 1 3 4 8 9 0 ならびに W O 0 1 / 2 4 7
 8 6 、 W O 0 3 / 0 5 9 8 7 0 に開示のものなどの薬剤 ; (2 6) W O 0 3 / 0 5 7 8 2
 7 などに開示されたインシュリン応答性 D N A 結合タンパク質 - 1 (I R D B P - 1) ;
 (2 7) W O 0 3 / 0 3 5 6 3 9 、 W O 0 3 / 0 3 5 6 4 0 などに開示のものなどのアデ
 ノシン A 2 拮抗薬のような抗糖尿病薬 ;
 (b) (1) コレスチラミン、 コレセベラム (colesevelum) 、 コレスチボール、 架橋
 デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体 ; コレスチド (Colestid ; 登録商標))
 ; ロコレスト (LoCholest ; 登録商標) ; およびクエストラン (登録商標) などの胆汁酸 50

封鎖剤；(2) アトルバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびZD-4522など、そしてWO03/033481に開示の化合物のようなHMG-CoAレダクターゼ阻害薬；(3) HMG-CoA合成酵素阻害薬；(4) スタノールエステル類、-シトステロール、チクエシド(tiqueside)などのステロールグリコシド類；およびエゼチミベなどのアゼチジノン類のようなコレステロール吸収阻害薬；(5) アバシミベ(avasimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)、KY505、SMP797などのアシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害薬；(6) JTT705、トルセトラピブ、CP532632、BAY63-2149、SC591、SC795などのCETP阻害薬；(7) スクアレン合成酵素阻害薬；(8) プロブコールなどの抗酸化剤；(9) ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、エトフィブレート、フェノフィブレート、ゲムカベン(gemcabene)およびゲムフィブロジル(gemfibrozil)、GW7647、BM170744、LY518674；ならびにアトロミド(Atromid(登録商標))、ロピド(Lopid(登録商標))およびトリコール(Tricor(登録商標))などの他のフィブリン酸誘導体、そしてWO03033456、WO03/033481、WO03/043997、WO03/048116、WO03/053974、WO03/059864、WO03/05875などの開示のものなどのPPAR作働薬；(10) GW4064、SR103912などのFXR受容体調節剤；(11) GW3965、T9013137およびXTC0179628ならびにUS20030125357、WO03/045382、WO03/053352、WO03/059874などに開示のものなどのLXR受容体調節剤；(12) ナイアシンなどのリポタンパク質合成阻害薬；(13) レニンアンギオテンシン系阻害薬；(14) WO03/024395に開示のものなどのPPAR部分作働薬；(15) BARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706などの胆汁酸再吸収阻害薬；(16) GW501516およびGW590735など、そしてWO97/28149、WO01/79197、WO02/14291、WO02/46154、WO02/46176、WO02/076957、WO03/016291、WO03/033493に開示のものなどのPPAR作働薬；(17) トリグリセリド合成阻害薬；(18) インプリタピド(inplitapide)、LAB687およびCP346086などのミクロソームトリグリセリド輸送(MTTP)阻害薬；(19) 転写調節剤；(20) スクアレンエポキシダーゼ阻害薬；(21) 低密度リポタンパク質(LDL)受容体誘発剤；(22) 血小板凝集阻害薬；(23) 5-LOまたはFLAP阻害薬；および(24) ナイアシン受容体作働薬；(25) WO99/07357、WO99/11255、WO9912534、WO99/15520、WO99/46232、WO00/12491、WO00/23442、WO00/236331、WO00/236332、WO00/218355、WO00/238553、WO01/25181、WO01/79150、WO02/79162、WO02/100403、WO02/102780、WO02/081428、WO03/016265、WO03/033453、WO03/042194、WO03/043997、WO03/066581などに開示のものなどのPPAR調節剤；(26) WO03/039535に開示のようなナイアシン結合クロム；(27) WO03/040114に開示の置換酸誘導体；(28) WO02/090347、WO02/28835、WO03/045921、WO03/047575に開示のものなどのアポリポタンパク質B阻害薬；(29) WO03/047517、WO03/047520、WO03/048081などに開示のものなどの因子Xa調節剤のような脂質低下剤；

(c) (1) クロルタリドン、クロルチアジド、ジクロロフェナミド(dichlorophenamide)、ヒドロフルメチアジド、インダパミドおよびヒドロクロロチアジドを含むチアジド類などの利尿剤；ブメタニド、エタクリン酸、フロセミドおよびトルセミドなどのループ利尿剤；アミロリドおよびトリウムテレンなどのカリウム保持性利尿薬；ならびにスピロラクトン、エピレノンなどのアルドステロン拮抗薬；(2) アセプトロール、アテノ

10

20

30

40

50

ロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオ
 ロール、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール、エスモロール、インデノロー
 ル、メタプロロール (metoprolol)、ナドロール、ネビボロール (nebivolol)、ペンブ
 トロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール
 (tilisolol) およびチモロールなどの アドレナリン遮断薬；(3) アムロジピン (a
 mlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニ
 ジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル、シナルジピン (cinal
 dipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム、エフォニジピン (efonidipine
)、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine
)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン、 10
 ニフェジピン、ニルバジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodepine)、ニソルジピ
 ン、ニトレンジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pran
 idipine) およびベラパミルなどのカルシウムチャンネル遮断薬；(4) ベナゼプリル (b
 enazepril)；カプトプリル；シラザプリル (cilazapril)；デラプリル (delapril)；
 エナラプリル；フォシノプリル (fosinopril)；イミダプリル (imidapril)；ロシノプ
 リル (losinopril)；モエキシプリル (moexipril)；キナプリル (quinapril)；キナプ
 リラト (quinaprilat)；ラミプリル (ramipril)；ペリンドプリル (perindopril)；ペ
 リンドロプリル (perindopril)；クアニプリル (quanipril)；スピラプリル (spirapr
 il)；テノカプリル (tenocapril)；トランドラプリル (trandolapril) およびゾフェノ
 プリル (zofenopril) などのアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬；(5) オマパ 20
 トリラト (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril) およびエカドトリル (ecadotr
 il)、フォシドトリル (fosidotril)、サムパトリラト (sapatrilat)、A V E 7 6 8
 8、E R 4 0 3 0 などの中性エンドペプチダーゼ阻害薬；(6) テゾセンタン (tezosent
 an)、A 3 0 8 1 6 5 および Y M 6 2 8 9 9 などのエンドテリン拮抗薬；(7) ヒドララ
 ジン、クロニジン、ミノキシジルおよびニコチルアルコールなどの血管拡張薬；(8)
 カンデサルタン (candesartan)、エプロサルタン (eprosartan)、イルベサルタン (irb
 esartan)、ロサルタン、プラトサルタン (pratosartan)、タソサルタン (tasosartan)
 、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン (valsartan) および E X P - 3 1 3 7
 、F I 6 8 2 8 K および R N H 6 2 7 0 などのアンギオテンシン II 受容体拮抗薬；(9)
 ニブラジロール、アロチノロールおよびアモスラロールなどの / アドレナリン遮断 30
 薬；(10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、ブラゾシン、ブナゾシン、トリマゾ
 シン、ドキサゾシン、ナフトピジル (naftopidil)、インドラミン、W H I P 1 6 4 およ
 び X E N 0 1 0 などの 1 遮断薬；(11) ロフェキシジン、チアメニジン、モキシニジ
 ン、リルメニジンおよびグアノベンズなどの 2 作働薬；ならびに(12) アルドステロ
 ン阻害薬；(13) W O 0 3 / 0 3 0 8 3 3 に開示のものなどのアンギオポイエチン - 2
 結合剤などの抗高血圧剤；

(d) (1) パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セ
 ルトラリンおよびイミプラミンならびに W O 0 3 / 0 0 6 6 3 に開示のものなどの 5 H T
 (セロトニン) 輸送体阻害薬；(2) G W 3 2 0 6 5 9、デスピラミン (despiramine)
 、タルスプラム (talsupram) およびノミフェンシンなどの N E (ノルエピネフリン) 輸 40
 送阻害薬；(3) リモナバント (サノフィ・シンセラボ (Sanofi-Synthelabo))、S R
 - 1 4 7 7 7 8 (サノフィ・シンセラボ)、B A Y 6 5 - 2 5 2 0 (バイエル (Bayer))
) および S L V - 3 1 9 (ソルベイ (Solvay))、ならびに米国特許第 4 9 7 3 5 8 7 号
 、5 0 1 3 8 3 7 号、5 0 8 1 1 2 2 号、5 1 1 2 8 2 0 号、5 2 9 2 7 3 6 号、5 5 3
 2 2 3 7 号、5 6 2 4 9 4 1 号、6 0 2 8 0 8 4 号および 6 5 0 9 3 6 7 号；ならびに W
 O 9 6 / 3 3 1 5 9、W O 9 7 / 2 9 0 7 9、W O 9 8 / 3 1 2 2 7、W O 9 8 / 3 3 7
 6 5、W O 9 8 / 3 7 0 6 1、W O 9 8 / 4 1 5 1 9、W O 9 8 / 4 3 6 3 5、W O 9 8
 / 4 3 6 3 6、W O 9 9 / 0 2 4 9 9、W O 0 0 / 1 0 9 6 7、W O 0 0 / 1 0 9 6 8、
 W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 1 / 5 8 8 6 9、W O 0 1 / 6 4 6 3 2、W O 0 1 / 6 4
 6 3 3、W O 0 1 / 6 4 6 3 4、W O 0 1 / 7 0 7 0 0、W O 0 1 / 9 6 3 3 0、W O 0 50

2 / 0 7 6 9 4 9、W O 0 3 / 0 0 6 0 0 7、W O 0 3 / 0 0 7 8 8 7、W O 0 3 / 0 2
0 2 1 7、W O 0 3 / 0 2 6 6 4 7、W O 0 3 / 0 2 6 6 4 8、W O 0 3 / 0 2 7 0 6 9
、W O 0 3 / 0 2 7 0 7 6、W O 0 3 / 0 2 7 1 1 4、W O 0 3 / 0 3 7 3 3 2、W O 0
3 / 0 4 0 1 0 7、W O 0 3 / 0 8 6 9 4 0、W O 0 3 / 0 8 4 9 4 3；および米国特許
第 6 5 0 9 3 6 7 号および E P O 特許出願 E P - 6 5 8 5 4 6 に開示のものなどの C B 1
(カンナビノイド - 1) 拮抗薬 / 逆作働薬；(4) W O 0 1 / 8 7 3 3 5 および W O 0 2
/ 0 8 2 5 0 に開示のものなどのグレリン拮抗薬；(5) チオペラミド、3 - (1 H - イ
ミダゾール - 4 - イル) プロピル N - (4 - ペンテニル) カーバメート)、クロベンプロ
ピット、ヨードフェンプロピット (iodophenpropit)、イモプロキシファン (imoproxifa
n)、G T 2 3 9 4 (Gliatech) および A 3 3 1 4 4 0 および W O 0 2 / 1 5 9 0 5 に開 10
示のもの；ならびに O - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノール] - カー
バメート類 (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55: 349-55 (2000))、ピペリジ
ン含有ヒスタミン H 3 - 受容体拮抗薬 (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56: 927-32 (2001))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (W
einheim) 334: 45-52 (2001))、置換 N - フェニルカーバメート類 (Reidemeister, S. e
t al., Pharmazie, 55: 83-6 (2000)) およびプロキシファン誘導体 (Sasse, A. et al.,
J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000)) およびプロキシファン誘導体 (Sasse, A. et al.,
J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000)) などの H 3 (ヒスタミン H 3) 拮抗薬 / 逆作働
薬、ならびに W O 0 3 / 0 2 4 9 2 8 および W O 0 3 / 0 2 4 9 2 9 に開示のものなどの
ヒスタミン H 3 受容体調節剤；(6) T - 2 2 6 2 9 6 (Takeda)、S N P - 7 9 4 1 (20
Synaptic) ならびに W O 0 1 / 2 1 1 6 9、W O 0 1 / 8 2 9 2 5、W O 0 1 / 8 7 8 3
4、W O 0 2 / 0 5 1 8 0 9、W O 0 2 / 0 6 2 4 5、W O 0 2 / 0 7 6 9 2 9、W O 0
2 / 0 7 6 9 4 7、W O 0 2 / 0 4 4 3 3、W O 0 2 / 5 1 8 0 9、W O 0 2 / 0 8 3 1
3 4、W O 0 2 / 0 9 4 7 9 9、W O 0 3 / 0 0 4 0 2 7、W O 0 3 / 1 3 5 7 4、W O
0 3 / 1 5 7 6 9、W O 0 3 / 0 2 8 6 4 1、W O 0 3 / 0 3 5 6 2 4、W O 0 3 / 0 3
3 4 7 6、W O 0 3 / 0 3 3 4 8 0；および日本特許出願 J P 1 3 2 2 6 2 6 9 および J
P 1 4 3 7 0 5 9 に開示のものなどのメラニン濃縮ホルモン 1 受容体 (M C H 1 R) 拮抗
薬；(7) M C H 2 R (メラニン濃縮ホルモン 2 R) 作働薬 / 拮抗薬；(8) B I B P 3
2 2 6、J - 1 1 5 8 1 4、B I B O 3 3 0 4、L Y - 3 5 7 8 9 7、C P - 6 7 1 9 0
6 および G I - 2 6 4 8 7 9 A；ならびに米国特許第 6 0 0 1 8 3 6 号；および W O 9 6 30
/ 1 4 3 0 7、W O 0 1 / 2 3 3 8 7、W O 9 9 / 5 1 6 0 0、W O 0 1 / 8 5 6 9 0、
W O 0 1 / 8 5 0 9 8、W O 0 1 / 8 5 1 7 3 および W O 0 1 / 8 9 5 2 8 に開示のもの
などの N P Y 1 (神経ペプチド Y Y 1) 拮抗薬；(9) 1 5 2 8 0 4、G W - 5 6 9 1 8
0 A、G W - 5 9 4 8 8 4 A、G W - 5 8 7 0 8 1 X、G W - 5 4 8 1 1 8 X；F R 2 3
5 2 0 8；F R 2 2 6 9 2 8、F R 2 4 0 6 6 2、F R 2 5 2 3 8 4；1 2 2 9 U 9 1、
G I - 2 6 4 8 7 9 A、C G P 7 1 6 8 3 A、L Y - 3 7 7 8 9 7、L Y 3 6 6 3 7 7、
P D - 1 6 0 1 7 0、S R - 1 2 0 5 6 2 A、S R - 1 2 0 8 1 9 A、J C F - 1 0 4 お
よび H 4 0 9 / 2 2；ならびに米国特許第 6 1 4 0 3 5 4 号、6 1 9 1 1 6 0 号、6 2 5
8 8 3 7 号、6 3 1 3 2 9 8 号、6 3 2 6 3 7 5 号、6 3 2 9 3 9 5 号、6 3 3 5 3 4 5
号、6 3 3 7 3 3 2 号、6 3 2 9 3 9 5 号および 6 3 4 0 6 8 3 号；欧州特許 E P - 0 1 40
0 1 0 6 9 1 および E P - 0 1 0 4 4 9 7 0；および P C T 公開 W O 9 7 / 1 9 6 8 2、
W O 9 7 / 2 0 8 2 0、W O 9 7 / 2 0 8 2 1、W O 9 7 / 2 0 8 2 2、W O 9 7 / 2 0
8 2 3、W O 9 8 / 2 7 0 6 3、W O 0 0 / 1 0 7 4 0 9、W O 0 0 / 1 8 5 7 1 4、W
O 0 0 / 1 8 5 7 3 0、W O 0 0 / 6 4 8 8 0、W O 0 0 / 6 8 1 9 7、W O 0 0 / 6 9
8 4 9、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 1 / 1 4 3 7 6、W O 0 1 / 8 5 7 1 4、W O 0
1 / 8 5 7 3 0、W O 0 1 / 0 7 4 0 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9
、W O 0 1 / 2 3 3 8 8、W O 0 1 / 2 3 3 8 9、W O 0 1 / 4 4 2 0 1、W O 0 1 / 6
2 7 3 7、W O 0 1 / 6 2 7 3 8、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 2 / 2 0 4 8 8、W O
0 2 / 2 2 5 9 2、W O 0 2 / 4 8 1 5 2、W O 0 2 / 4 9 6 4 8、W O 0 2 / 0 5 1 8
0 6、W O 0 2 / 0 9 4 7 8 9、W O 0 3 / 0 0 9 8 4 5、W O 0 3 / 0 1 4 0 8 3、W 50

O O 3 / 0 2 2 8 4 9、W O 0 3 / 0 2 8 7 2 6；およびノルマンの報告 (Norman et al., J. Med. Chem. 43: 4288-4312 (2000)) に開示の化合物などの N P Y 5 (神経ペプチド Y Y 5) 拮抗薬；(10) 組換えヒトレプチン (P E G - O B、Hoffman LaRoche) および組換えメチオニルヒトレプチン (Amgen) などのレプチン；(11) 特許第 5 5 5 2 5 2 4 号；5 5 5 2 5 2 3 号；5 5 5 2 5 2 2 号；5 5 2 1 2 8 3 号；および W O 9 6 / 2 3 5 1 3；W O 9 6 / 2 3 5 1 4；W O 9 6 / 2 3 5 1 5；W O 9 6 / 2 3 5 1 6；W O 9 6 / 2 3 5 1 7；W O 9 6 / 2 3 5 1 8；W O 9 6 / 2 3 5 1 9；および W O 9 6 / 2 3 5 2 0 に開示のものなどのレプチン誘導体；(12) ナルメフェン (レベックス (Re vex；登録商標))、3 - メトキシナルトレキソン、ナロキソンおよびナルトレキソンならびに W O 0 0 / 2 1 5 0 9 に開示のものなどのオピオイド拮抗薬；(13) S B - 3 3 4 8 6 7 - A ならびに W O 0 1 / 9 6 3 0 2、W O 0 1 / 6 8 6 0 9、W O 0 2 / 4 4 1 7 2、W O 0 2 / 5 1 2 3 2、W O 0 2 / 5 1 8 3 8、W O 0 2 / 0 8 9 8 0 0、W O 0 2 / 0 9 0 3 5 5、W O 0 3 / 0 2 3 5 6 1、W O 0 3 / 0 3 2 9 9 1、W O 0 3 / 0 3 7 8 4 7 に開示のものなどのオレキシン拮抗薬；(14) B R S 3 (ボンベシン受容体サブタイプ 3) 作働薬；(15) A R - R 1 5 8 4 9、G I 1 8 1 7 7 1、J M V - 1 8 0、A - 7 1 3 7 8、A - 7 1 6 2 3 および S R 1 4 6 1 3 1、ならびに米国特許第 5 7 3 9 1 0 6 号に開示のものなどの C C K - A (コレシストキニン - A) 作働薬；(16) G I - 1 8 1 7 7 1 (Glaxo-SmithKline)、S R 1 4 6 1 3 1 (Sanofi Synthelabo)、ブタピンダイド、ならびに P D 1 7 0 2 9 2、P D 1 4 9 1 6 4 (Pfizer) などの C N T F (毛様体神経栄養因子)；(17) アキソキン (axokine) (Regeneron) ならびに W O 9 4 / 0 9 1 3 4、W O 9 8 / 2 2 1 2 8 および W O 9 9 / 4 3 8 1 3 に開示のものなどの C N T F 誘導体；(18) N N 7 0 3、ヘキサレリン、M K - 0 6 7 7、S M - 1 3 0 6 8 6、C P - 4 2 4 3 9 1、L - 6 9 2 4 2 9 および L - 1 6 3 2 5 5 ならびに米国特許第 6 3 5 8 9 5 1 号、米国特許出願 2 0 0 2 / 0 4 9 1 9 6 および 2 0 0 2 / 0 2 2 6 3 7；および W O 0 1 / 5 6 5 9 2 および W O 0 2 / 3 2 8 8 8 に開示のものなどの G H S (成長ホルモン分泌促進剤受容体) 作働薬；(19) B V T 9 3 3、D P C A 3 7 2 1 5、I K 2 6 4、P N U 2 2 3 9 4、W A Y 1 6 1 5 0 3、R - 1 0 6 5 および Y M 3 4 8 ならびに米国特許第 3 9 1 4 2 5 0 号および W O 0 2 / 3 6 5 9 6、W O 0 2 / 4 8 1 2 4、W O 0 2 / 1 0 1 6 9、W O 0 1 / 6 6 5 4 8、W O 0 2 / 4 4 1 5 2、W O 0 2 / 5 1 8 4 4、W O 0 2 / 4 0 4 5 6 および W O 0 2 / 4 0 4 5 7 に開示のものなどの 5 H T 2 C (セロトニン受容体 2 C) 作働薬；(20) M c 3 r (メラノコルチン 3 受容体) 作働薬；(21) C H I R 8 6 0 3 6 (Chiron)；M E - 1 0 1 4 2、M E - 1 0 1 4 5 および H S - 1 3 1 (Melacure) ならびに W O 9 9 / 6 4 0 0 2、W O 0 0 / 7 4 6 7 9、W O 0 1 / 9 9 1 7 5 2、W O 0 1 / 0 1 2 5 1 9 2、W O 0 1 / 5 2 8 8 0、W O 0 1 / 7 4 8 4 4、W O 0 1 / 7 0 7 0 8、W O 0 1 / 7 0 3 3 7、W O 0 1 / 9 1 7 5 2、W O 0 2 / 0 5 9 0 9 5、W O 0 2 / 0 5 9 1 0 7、W O 0 2 / 0 5 9 1 0 8、W O 0 2 / 0 5 9 1 1 7、W O 0 2 / 0 6 2 7 6、W O 0 2 / 1 2 1 6 6、W O 0 2 / 1 1 7 1 5、W O 0 2 / 1 2 1 7 8、W O 0 2 / 1 5 9 0 9、W O 0 2 / 3 8 5 4 4、W O 0 2 / 0 6 8 3 8 7、W O 0 2 / 0 6 8 3 8 8、W O 0 2 / 0 6 7 8 6 9、W O 0 2 / 0 8 1 4 3 0、W O 0 3 / 0 6 6 0 4、W O 0 3 / 0 0 7 9 4 9、W O 0 3 / 0 0 9 8 4 7、W O 0 3 / 0 0 9 8 5 0、W O 0 3 / 0 1 3 5 0 9 および W O 0 3 / 0 3 1 4 1 0 に開示のものなどの M c 4 r (メラノコルチン 4 受容体) 作働薬；(22) シブトラミン (メリジア (Meridia；登録商標) / レズクチル (Reductil；登録商標)) およびそれらの塩ならびに米国特許第 4 7 4 6 6 8 0 号、4 8 0 6 5 7 0 号および 5 4 3 6 2 7 2 号および米国特許公開 2 0 0 2 / 0 0 0 6 9 6 4 および W O 0 1 / 2 7 0 6 8 および W O 0 1 / 6 2 3 4 1 に開示のものなどのモノアミン再取り込み阻害剤；(23) デクスフェンフルアミン、フルオキセチンおよび米国特許第 6 3 6 5 6 3 3 号および W O 0 1 / 2 7 0 6 0 および W O 0 1 / 1 6 2 3 4 1 のものなどのセロトニン再取り込み阻害薬；(24) G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド 1) 作働薬；(25) トピラメート (Topiramate) (トピマックス (Topimax)；登録商標)；(26) フィトファーム (phytopharm) 化合物 5 7 (C P 6

10

20

30

40

50

4 4 6 7 3) ; (2 7) A C C 2 (アセチル - C o A カルボキシラーゼ - 2) 阻害薬 ; (2 8) A D 9 6 7 7 / T A K 6 7 7 (大日本 (Dainippon) / 武田 (Takeda)) 、 C L - 3 1 6 2 4 3 、 S B 4 1 8 7 9 0 、 B R L - 3 7 3 4 4 、 L - 7 9 6 5 6 8 、 B M S - 1 9 6 0 8 5 、 B R L - 3 5 1 3 5 A 、 C G P 1 2 1 7 7 A 、 B T A - 2 4 3 、 G W 4 2 7 3 5 3 、 トレカドリン (Trecadrine) 、 ゼネカ (Zeneca) D 7 1 1 4 、 N - 5 9 8 4 (Nissin Kyorin) 、 L Y - 3 7 7 6 0 4 (Lilly) および S R 5 9 1 1 9 A 、 ならびに米国特許第 5 7 0 5 5 1 5 号、米国特許第 5 4 5 1 6 7 7 号 ; および W O 9 4 / 1 8 1 6 1 、 W O 9 5 / 2 9 1 5 9 、 W O 9 7 / 4 6 5 5 6 、 W O 9 8 / 0 4 5 2 6 および W O 9 8 / 3 2 7 5 3 、 W O 0 1 / 7 4 7 8 2 、 W O 0 2 / 3 2 8 9 7 、 W O 0 3 / 0 1 4 1 1 3 、 W O 0 3 / 0 1 6 2 7 6 、 W O 0 3 / 0 1 6 3 0 7 、 W O 0 3 / 0 2 4 9 4 8 、 W O 0 3 / 0 2 4 9 5 3 ; および W O 0 3 / 0 3 7 8 8 1 に開示のものなどの 3 (- アドレナリン受容体 3) 作働薬 ; (2 9) D G A T 1 (ジアシルグリセリンアシルトランスフェラーゼ 1) 阻害薬 ; (3 0) D G A T 2 (ジアシルグリセリンアシルトランスフェラーゼ 2) 阻害薬 ; (3 1) セルレニンおよび C 7 5 などの F A S (脂肪酸合成酵素) 阻害薬 ; (3 2) テオフィリン、ペントキシフィリン、ザプリナスト (zaprinast) 、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド (cilostamide) 、ロリプラム (rolipram) およびシロミラスト (cilomilast) ならびに W O 0 3 / 0 3 7 4 3 2 、 W O 0 3 / 0 3 7 8 9 9 に記載のものなどの P D E (ホスホジエステラーゼ) 阻害薬 ; (3 3) K B - 2 6 1 1 (KaroBioBMS) ならびに P C T 特許出願 W O 0 2 / 1 5 8 4 5 および日本特許出願 J P 2 0 0 0 - 2 5 6 1 9 0 に開示のものなどの甲状腺ホルモン作働薬 ; (3 4) フィタン酸、 4 - [(E) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - プロペニル] 安息香酸 (T T N P B) およびレチノイン酸ならびに W O 9 9 / 0 0 1 2 3 に開示のものなどの U C P - 1 (脱共役タンパク質 1) 、 2 または 3 活性化剤 ; (3 5) 文献 (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001)) に開示のオレオイル - エストロンなどのアシルエストロゲン類 ; (3 6) グルココルチコイド拮抗薬 ; (3 7) B V T 3 4 9 8 、 B V T 2 7 3 3 、 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - エチル - 5 - (エチルチオ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、 3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、 3 - アダマンタニル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 、 3 a - デカヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 1] アヌレンならびに W O 0 1 / 9 0 0 9 1 、 W O 0 1 / 9 0 0 9 0 、 W O 0 1 / 9 0 0 9 2 および W O 0 2 / 0 7 2 0 8 4 に開示のものなどの 1 1 H S D - 1 (1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型) 阻害薬 ; (3 8) S C D - 1 (ステアロイル - C o A デサチュラーゼ - 1) 阻害薬 ; (3 9) イソロイシンチアゾリジド、パリンピロリジド、NVP - DPP 7 2 8 、 L A F 2 3 7 、 P 9 3 / 0 1 、 T S L 2 2 5 、 T M C - 2 A / 2 B / 2 C 、 F E 9 9 9 0 1 1 、 P 9 3 1 0 / K 3 6 4 、 V I P 0 1 7 7 、 S D Z 2 7 4 - 4 4 4 ; ならびに W O 0 2 / 0 8 3 1 2 8 、 W O 0 2 / 0 6 2 7 6 4 、 W O 0 3 / 0 0 0 1 8 0 、 W O 0 3 / 0 0 0 1 8 1 、 W O 0 3 / 0 0 0 2 5 0 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 3 0 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 5 3 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 9 3 、 W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8 、 W O 0 3 / 0 0 4 4 9 6 、 W O 0 3 / 0 1 7 9 3 6 、 W O 0 3 / 0 2 4 9 4 2 、 W O 0 3 / 0 2 4 9 6 5 、 W O 0 3 / 0 3 3 5 2 4 、 W O 0 3 / 0 3 7 3 2 7 および E P 1 2 5 8 4 7 6 に開示の化合物などのジペプチジルペプチダーゼ I V (D P - I V) 阻害薬 ; (4 0) テトラヒドロリプスタチン (オルリスタット / キセニカル (Xenical ; 登録商標)) 、トリトン (Triton) W R 1 3 3 9 、 R H C 8 0 2 6 7 、リプスタチン、テアサポニン (teasaponin) およびジエチルアンペリフェリルホスフェート、 F L - 3 8 6 、 W A Y - 1 2 1 8 9 8 、 B a y - N - 3 1 7 6 、バリラクトン、エステラシン (esteracin) 、エベラクトン (ebelactone) A 、エベラクトン B および R H C 8 0 2 6 7 、 ならびに W O 0 1 / 7 7 0 9 4 および米国特許第 4 5 9 8 0 8 9 号、 4 4 5 2 8 1 3 号、 5 5 1 2 5 6 5 号、 5 3 9 1 5 7 1 号、 5 6 0 2 1 5 1 号、 4 4 0 5 6 4 4 号、 4 1 8 9 4 3 8 号および 4 2 4

2453号に開示のものなどのリパーゼ阻害薬；(41)脂肪酸輸送体阻害薬；(42)ジカルボキシレート輸送体阻害薬；(43)グルコース輸送体阻害薬；および(44)リン酸輸送体阻害薬；(45)1426(Aventis)および1954(Aventis)ならびにWO00/18749、WO01/32638、WO01/62746、WO01/62747およびWO03/015769に開示の化合物などの食欲抑制性二環式化合物；(46)WO03/026591に開示のものなどのペプチドYYおよびPYY作働薬；(47)マスリニン酸、エリスロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなど、ならびにWO03/011267に開示の化合物などの脂質代謝調節剤；(48)WO03/026576に開示のものなどの転写因子調節剤；(49)WO97/19952、WO00/15826、WO00/15790、US20030092041に開示のものなどのMc5r(メラノコルチン5受容体)調節剤；(50)WO03/40107でのものなどの食欲抑制剤；(51)WO03/030901、WO03/035061、WO03/039547などでのものなどの5HT6受容体調節剤；(52)WO03/031439などに開示のものなどの5HT1a調節剤；(53)WO03/029210、WO03/047581、WO03/048137、WO03/051315、WO03/051833、WO03/053922、WO03/059904などのに開示のものなどのmGluR5調節剤；(54)WO03/037871、WO03/037887などのもののような5HT拮抗薬；(55)WO03/053451などのもののような脂肪再吸収阻害薬；(56)WO03/057237などにおけるもののようなインターロイキン-6(IL-6)およびその調節剤等の抗肥満薬

10

20

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0189】

本発明の化合物と併用される具体的なNPY5拮抗薬には、3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル)-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4-ピペリジン]-1-カルボキサミド、3-オキソ-N-(7-トリフルオロメチルピリド[3,2-b]ピリジン-2-イル)スピロ-[イソベンゾフラン-1(3H),4-ピペリジン]-1-カルボキサミド、N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ-[イソベンゾフラン-1(3H),4-ピペリジン]-1-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピリミジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,1(3H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-[1-(3-キノリニル)-4-イミダゾリル]スピロ[シクロヘキサン-1,1(3H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル)スピロ[4-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-N-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イミダゾリル]-3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-(1-フェニル-4-ピラゾリル)スピロ[4-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-N-[1-(2-フルオロフェニル)-3-ピラゾリル]-3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-(1-フェニル-3-ピラゾリル)スピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、トランス-3-オキソ-N-(2-フェニル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)スピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H),1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミドならびにそれらの製薬上許容される塩およびエステルなどがある。

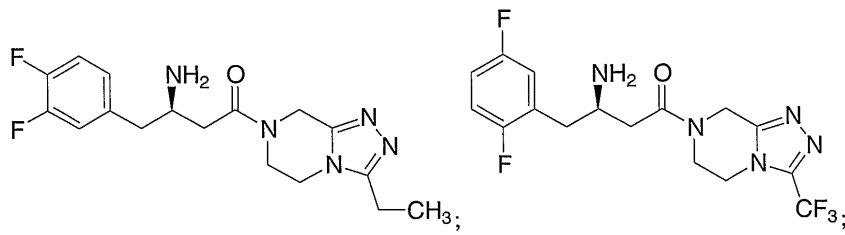
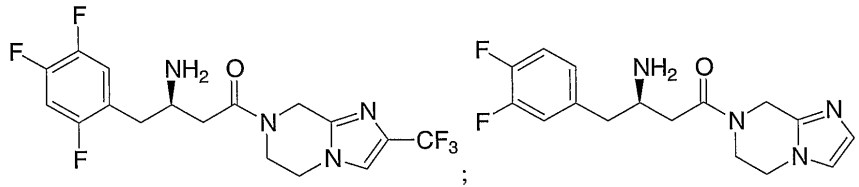
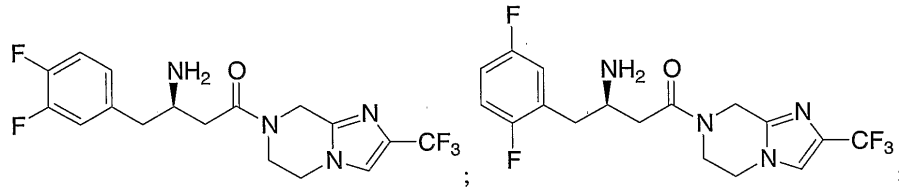
30

40

【0190】

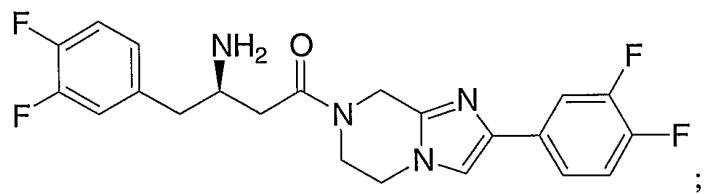
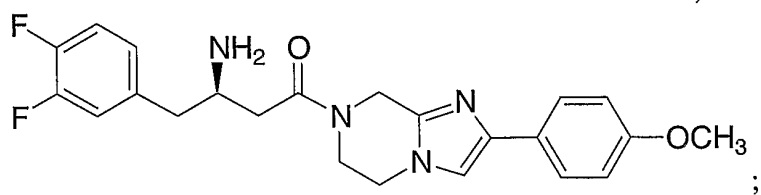
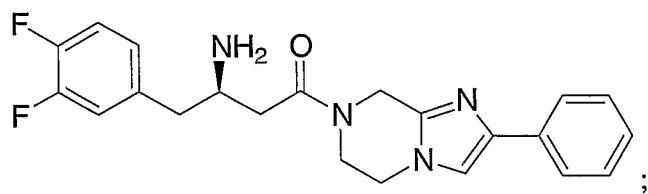
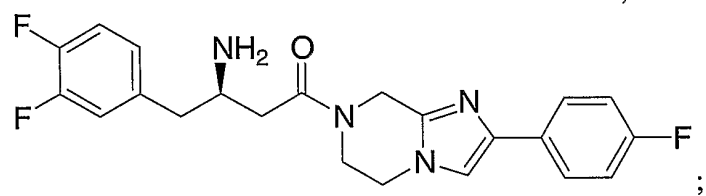
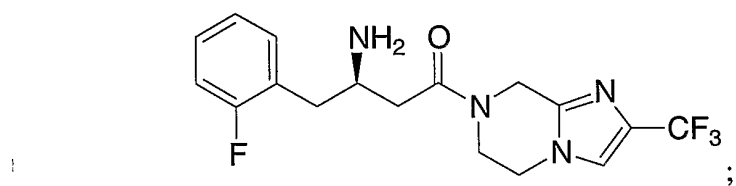
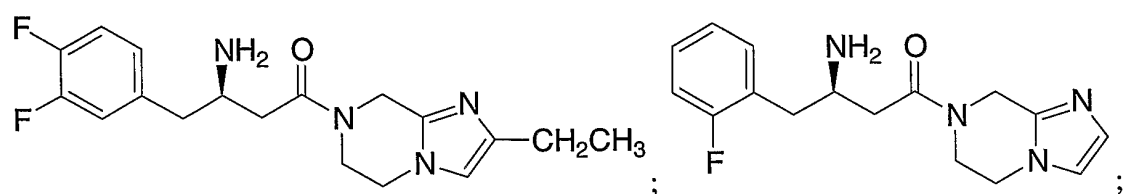
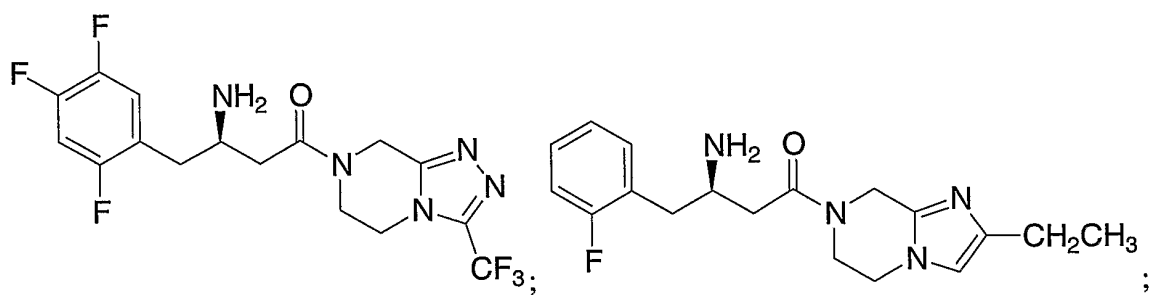
50

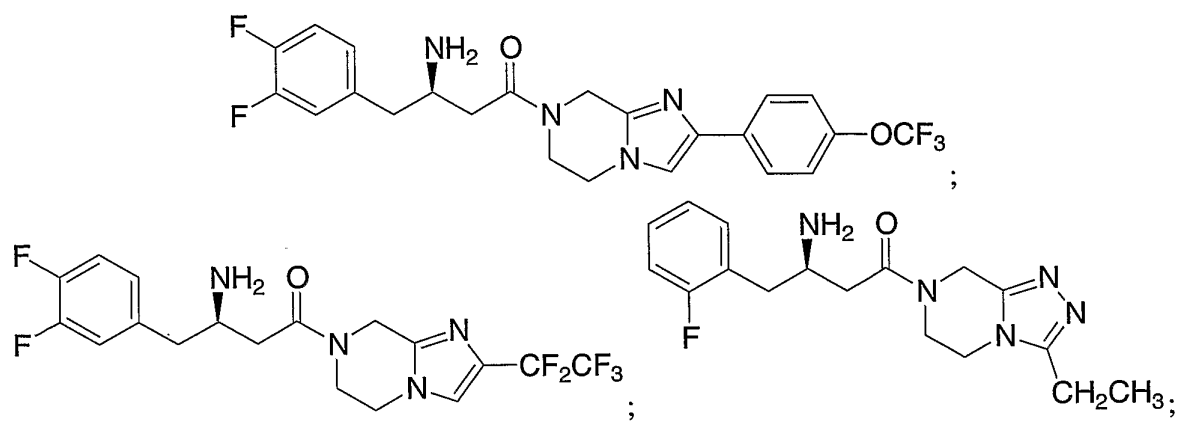
本発明の化合物と併用される具体的な D P - I V 阻害薬は、
【 0 1 9 1 】
【 化 2 2 】



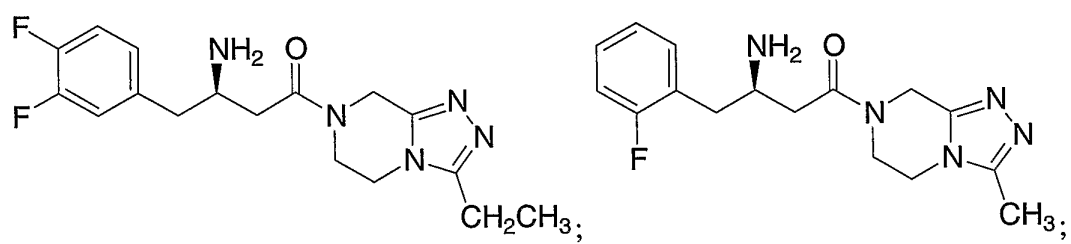
10

20

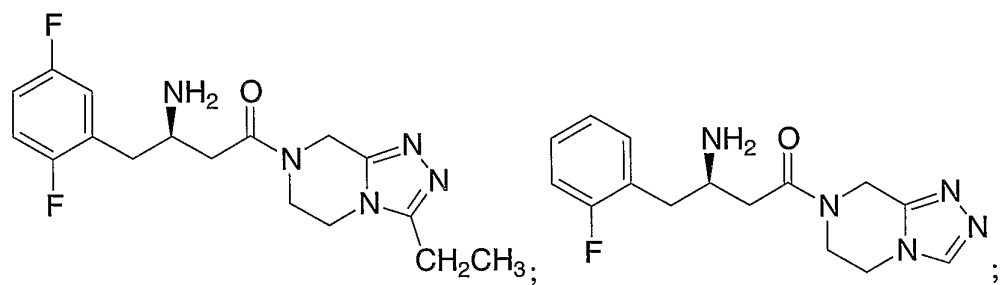




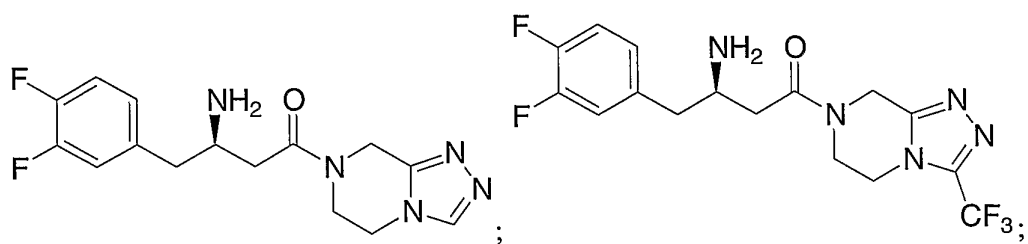
10

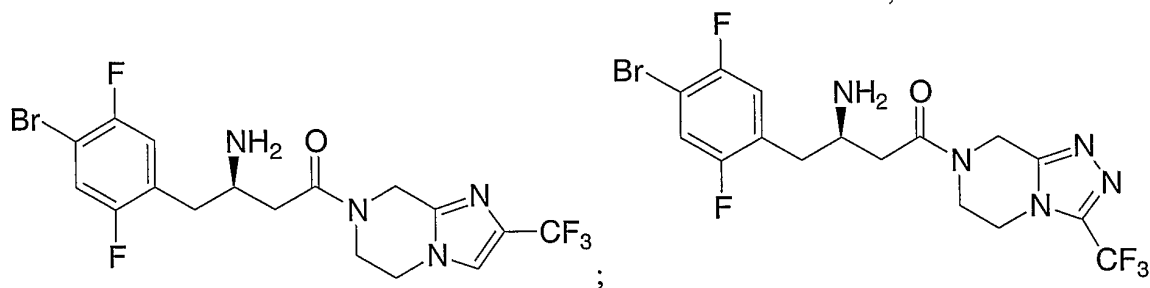
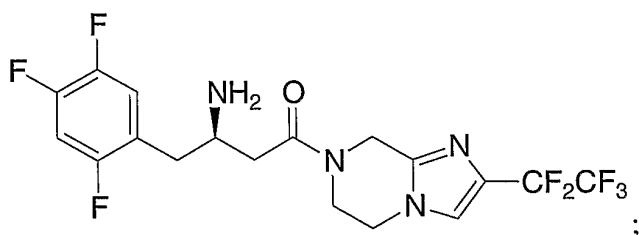
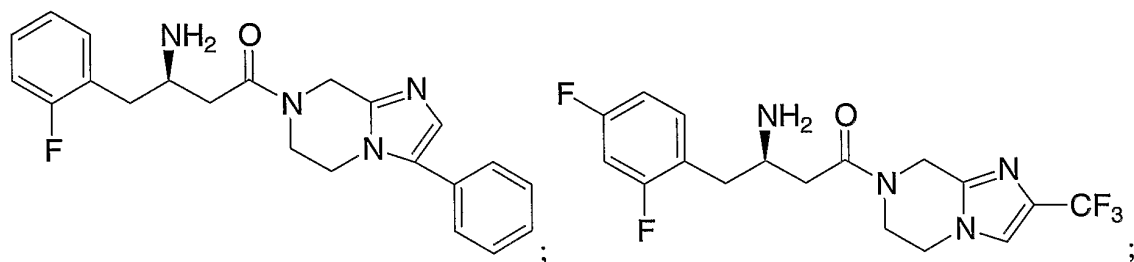
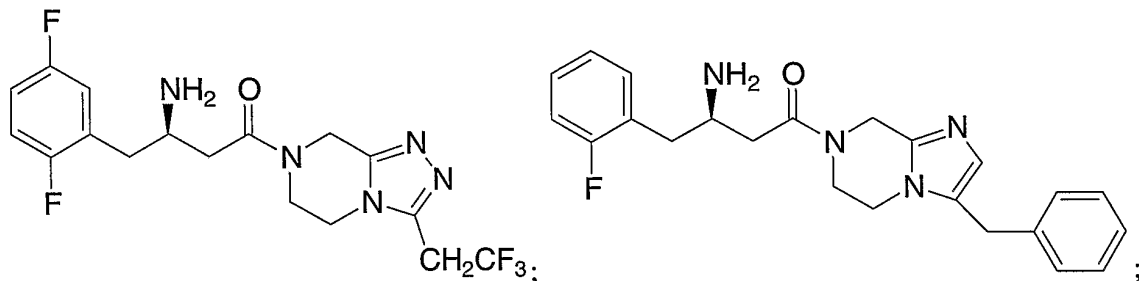
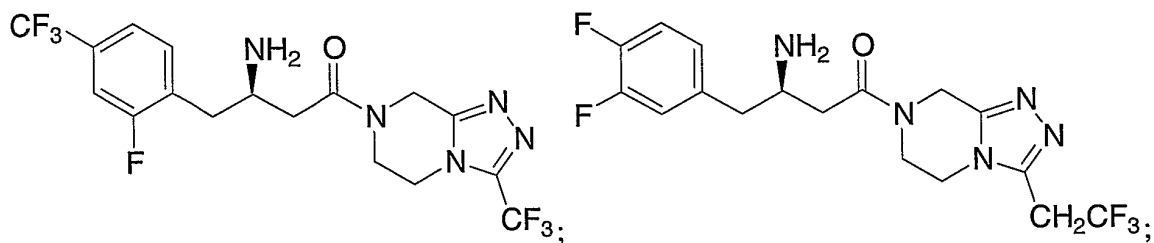


20



30





およびこれらの製薬上許容される塩から選択される。

【 0 1 9 2 】

「肥満」とは、過剰の体脂肪がある状態である。肥満の運用上の定義は、身長²当たりの体重 (kg/m²) として計算される肥満指数 (BMI) に基づいたものである。

「肥満」とは、他の面では健常な被験者が 30 kg/m² 以上の肥満指数 (BMI) を有する状態あるいは少なくとも一つの併存疾患を有する被験者が 27 kg/m² 以上の BMI を有する状態を指す。「肥満被験者」は、肥満指数 (BMI) が 30 kg/m² 以上の他の面では健常な被験者または BMI が 27 kg/m² 以上である少なくとも一つの併存疾患を有する被験者である。「肥満の危険性がある被験者」とは、BMI が 25 kg/m

10

20

30

40

50

² から 30 kg/m^2 未満の他の面では健常な被験者または BMI が 25 kg/m^2 から 27 kg/m^2 未満である少なくとも一つの併存疾患を有する被験者である。

【0193】

肥満に関連するリスクの増加は、アジア人では比較的低い肥満指数 (BMI) で起こる。日本などのアジア諸国では、「肥満」とは、減量を必要とするあるいは減量によって改善されると考えられる少なくとも一つの肥満誘発または肥満関連の併存疾患を有する被験者が 25 kg/m^2 以上の BMI を有する状態を指す。日本などのアジア諸国では、「肥満被験者」とは、 25 kg/m^2 以上の BMI を有する減量を必要とするあるいは減量によって改善されると考えられる少なくとも一つの肥満誘発または肥満関連の併存疾患を有する被験者を指す。アジア諸国では、「肥満の危険性がある被験者」とは、BMI が 23 kg/m^2 より大きく、 25 kg/m^2 未満である被験者である。

10

【0194】

本明細書で使用される場合、「肥満」という用語は、上記の肥満の定義の全てを包含するものである。

【0195】

肥満誘発または肥満関連の併存疾患には、糖尿病、非インシュリン依存型糖尿病 - 2 型、耐糖能障害、空腹時血糖障害、インシュリン耐性症候群、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠無呼吸症候群、ピックウィック症候群、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓症、一過性虚血発作、整形外科障害、変形性関節炎、ルンバジニア (lumbodysnia)、月経異常および不妊症などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0196】

特に、併存疾患には高血圧、高脂血症、脂質代謝異常、耐糖能異常、心血管疾患、睡眠時無呼吸、糖尿病および他の肥満関連状態などがある。

【0197】

「(肥満および肥満関連障害の)治療」とは、本発明の化合物を投与して、肥満被験者の体重を低減または維持することを指す。治療の一つの結果は、本発明の化合物の投与直前での被験者の体重と比較した肥満被験者の体重の減少である場合がある。治療の別の結果は、食事、運動または薬物療法の結果としての以前失われた体重の再獲得である場合がある。治療のさらに別の結果は、糖尿病関連疾患の発生および/または重度の低下である場合がある。その治療は、総食物摂取の低下、あるいは炭水化物もしくは脂肪などの食事の具体的な成分の摂取の減少などの被験者による食物またはカロリー摂取の減少；および/または栄養素吸収の阻害；および/または代謝速度低下の阻害；ならびに必要な患者での減量を好適に生じさせることができる。その治療はまた、代謝速度低下の阻害ではなく、あるいはそれに加えての代謝速度の上昇などの代謝速度変化；および/または通常は減少によって生じる代謝抵抗性の低減を生じさせることもできる。

30

【0198】

「(肥満および肥満関連障害の)予防」とは、本発明の化合物を投与して、肥満の危険性がある被験者の体重を低減または維持することを指す。予防の一つの結果は、本発明の化合物の投与直前での被験者の体重と比較した肥満の危険性がある被験者の体重の減少である場合がある。治療の別の結果は、食事、運動または薬物療法の結果としての以前失われた体重の再獲得である場合がある。予防のさらに別の結果としては、肥満の危険性がある被験者での肥満発症の前に投与を行った場合での肥満発生の防止があり得る。予防の別の結果としては、肥満の危険性がある被験者での肥満発症の前に投与を行った場合での肥満関連障害の発生および/または重度の低下があり得る。さらに、すでに糖尿病である被験者において治療を開始する場合、そのような治療は、アテローム性動脈硬化、II 型糖尿病、多嚢胞卵巣、心血管疾患、骨関節炎、皮膚障害、高血圧、インシュリン耐性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症などの肥満関連障害の発生、進行または純度を防止することができる。

40

【0199】

50

本明細書における肥満関連障害は、肥満に関連しているか、それを原因としているかあ、あるいはその結果である。肥満関連障害の例には、過食および大食、高血圧、糖尿病、血漿インシュリン濃度上昇およびインシュリン耐性上昇、脂質代謝異常、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓疾患、異常心臓リズムおよび不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、冠性心疾患、突然死、卒中、多嚢胞性卵巣、頭蓋咽頭腫、プラダー-ウィリ症候群、フレーリッヒ症候群、GH欠乏被験者、ノーマルバリエーション低身長、ターナー症候群、ならびに急性リンパ芽球性白血病小児などの代謝活性低下または総非脂肪重量のパーセントとしての休止時エネルギー消費における低下を示す他の病的状態などがある。肥満関連のさらに別の例には、症候群Xとも称される代謝症候群、インシュリン耐性症候群、不妊などの性的および生殖機能不全、男性における性腺機能低下症および女性における男性型多毛症、肥満関連胃食道逆流などの消化管運動性傷害、肥満性低換気症候群などの呼吸器障害（ピックウィック症候群）、心血管障害、血管系の全身炎症などの炎症、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風および腎臓癌がある。本発明の化合物は、左心室肥大のリスク低下などの肥満の二次的結果のリスクの低下にも有用である。

10

【0200】

本明細書で使用される「糖尿病」という用語は、インシュリン依存型糖尿病（すなわち、IDDM、I型糖尿病とも称される）および非インシュリン依存型糖尿病（すなわち、NIDDM、II型糖尿病とも称される）の両方を含む。I型糖尿病、すなわちインシュリン依存型糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。II型糖尿病すなわち非インシュリン依存型糖尿病（すなわち、インシュリン依存型ではない糖尿病）は多くの場合、インシュリンレベルが正常または高いにも拘わらず起こるものであり、組織がインシュリンに対して適切に応答できないことの結果であるように思われる。II型糖尿病患者のほとんどが肥満でもある。本発明の化合物組成物は、I型およびII型の両方の糖尿病の治療において有用である。その化合物は、特にII型糖尿病の治療において有用である。本発明の化合物および組成物は、妊娠性糖尿病の治療および/または予防においても有用である。

20

【0201】

片頭痛の治療または予防において、本発明の化合物をエルゴスタミン類または5-HT₁作動薬、特にスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタンなどの他の抗片頭痛薬と併用することができることは明らかであろう。

30

【0202】

抑鬱または不安の治療において、本発明の化合物を他の抗鬱剤または抗不安剤と併用することができることは明らかであろう。

【0203】

好適な種類の抗鬱薬には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI類）、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI類）、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬（RIMA類）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI類）、コルチコトロピン放出因子（CRF）拮抗薬、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、ニューロキニン-1拮抗薬および非定型抗鬱薬などがある。

40

【0204】

好適なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、3級アミン三環系抗鬱薬および2級アミン三環系抗鬱薬などがある。3級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アミトリプチン、クロミプラミン、ドキシペミン、イミプラミンおよびトリミプラミンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。2級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0205】

好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、イミプラミンおよびセルトラリン、ならびにそれらの製薬上許容される塩な

50

どがある。

【 0 2 0 6 】

好適なモノアミンオキシダーゼ阻害薬には、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレグリンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

【 0 2 0 7 】

好適なモノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬には、モクロベミドおよびその製薬上許容される塩などがある。

【 0 2 0 8 】

本発明での使用に好適なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬には、ペンラファキシンおよびその製薬上許容される塩などがある。

10

【 0 2 0 9 】

好適な C R F 拮抗薬には、国際特許出願 W O 9 4 / 1 3 6 4 3、W O 9 4 / 1 3 6 4 4、W O 9 4 / 1 3 6 6 1、W O 9 4 / 1 3 6 7 6 および W O 9 4 / 1 3 6 7 7 に記載の化合物などがある。さらに、ニューロキニン - 1 (N K - 1) 受容体拮抗薬を、本発明の C B 1 受容体調節剤とともに好ましく用いることができる。本発明で使用される N K - 1 受容体拮抗薬については、例えば米国特許第 5 1 6 2 3 3 9 号、同 5 2 3 2 9 2 9 号、同 5 2 4 2 9 3 0 号、同 5 3 7 3 0 0 3 号、同 5 3 8 7 5 9 5 号、同 5 4 5 9 2 7 0 号、同 5 4 9 4 9 2 6 号、同 5 4 9 6 8 3 3 号、同 5 6 3 7 6 9 9 号；欧州特許公開 E P 0 3 6 0 3 9 0、同 0 3 9 4 9 8 9、同 0 4 2 8 4 3 4、同 0 4 2 9 3 6 6、同 0 4 3 0 7 7 1、同 0 4 3 6 3 3 4、同 0 4 4 3 1 3 2、同 0 4 8 2 5 3 9、同 0 4 9 8 0 6 9、同 0 4 9 9 3 1 3、同 0 5 1 2 9 0 1、同 0 5 1 2 9 0 2、同 0 5 1 4 2 7 3、同 0 5 1 4 2 7 4、同 0 5 1 4 2 7 5、同 0 5 1 4 2 7 6、同 0 5 1 5 6 8 1、同 0 5 1 7 5 8 9、同 0 5 2 0 5 5 5、同 0 5 2 2 8 0 8、同 0 5 2 8 4 9 5、同 0 5 3 2 4 5 6、同 0 5 3 3 2 8 0、同 0 5 3 6 8 1 7、同 0 5 4 5 4 7 8、同 0 5 5 8 1 5 6、同 0 5 7 7 3 9 4、同 0 5 8 5 9 1 3、同 0 5 9 0 1 5 2、同 0 5 9 9 5 3 8、同 0 6 1 0 7 9 3、同 0 6 3 4 4 0 2、同 0 6 8 6 6 2 9、同 0 6 9 3 4 8 9、同 0 6 9 4 5 3 5、同 0 6 9 9 6 5 5、同 0 6 9 9 6 7 4、同 0 7 0 7 0 0 6、同 0 7 0 8 1 0 1、同 0 7 0 9 3 7 5、同 0 7 0 9 3 7 6、同 0 7 1 4 8 9 1、同 0 7 2 3 9 5 9、同 0 7 3 3 6 3 2 および同 0 7 7 6 8 9 3；P C T 国際特許公開 W O 9 0 / 0 5 5 2 5、同 9 0 / 0 5 7 2 9、同 9 1 / 0 9 8 4 4、同 9 1 / 1 8 8 9 9、同 9 2 / 0 1 6 8 8、同 9 2 / 0 6 0 7 9、同 9 2 / 1 2 1 5 1、同 9 2 / 1 5 5 8 5、同 9 2 / 1 7 4 4 9、同 9 2 / 2 0 6 6 1、同 9 2 / 2 0 6 7 6、同 9 2 / 2 1 6 7 7、同 9 2 / 2 2 5 6 9、同 9 3 / 0 0 3 3 0、同 9 3 / 0 0 3 3 1、同 9 3 / 0 1 1 5 9、同 9 3 / 0 1 1 6 5、同 9 3 / 0 1 1 6 9、同 9 3 / 0 1 1 7 0、同 9 3 / 0 6 0 9 9、同 9 3 / 0 9 1 1 6、同 9 3 / 1 0 0 7 3、同 9 3 / 1 4 0 8 4、同 9 3 / 1 4 1 1 3、同 9 3 / 1 8 0 2 3、同 9 3 / 1 9 0 6 4、同 9 3 / 2 1 1 5 5、同 9 3 / 2 1 1 8 1、同 9 3 / 2 3 3 8 0、同 9 3 / 2 4 4 6 5、同 9 4 / 0 0 4 4 0、同 9 4 / 0 1 4 0 2、同 9 4 / 0 2 4 6 1、同 9 4 / 0 2 5 9 5、同 9 4 / 0 3 4 2 9、同 9 4 / 0 3 4 4 5、同 9 4 / 0 4 4 9 4、同 9 4 / 0 4 4 9 6、同 9 4 / 0 5 6 2 5、同 9 4 / 0 7 8 4 3、同 9 4 / 0 8 9 9 7、同 9 4 / 1 0 1 6 5、同 9 4 / 1 0 1 6 7、同 9 4 / 1 0 1 6 8、同 9 4 / 1 0 1 7 0、同 9 4 / 1 1 3 6 8、同 9 4 / 1 3 6 3 9、同 9 4 / 1 3 6 6 3、同 9 4 / 1 4 7 6 7、同 9 4 / 1 5 9 0 3、同 9 4 / 1 9 3 2 0、同 9 4 / 1 9 3 2 3、同 9 4 / 2 0 5 0 0、同 9 4 / 2 6 7 3 5、同 9 4 / 2 6 7 4 0、同 9 4 / 2 9 3 0 9、同 9 5 / 0 2 5 9 5、同 9 5 / 0 4 0 4 0、同 9 5 / 0 4 0 4 2、同 9 5 / 0 6 6 4 5、同 9 5 / 0 7 8 8 6、同 9 5 / 0 7 9 0 8、同 9 5 / 0 8 5 4 9、同 9 5 / 1 1 8 8 0、同 9 5 / 1 4 0 1 7、同 9 5 / 1 5 3 1 1、同 9 5 / 1 6 6 7 9、同 9 5 / 1 7 3 8 2、同 9 5 / 1 8 1 2 4、同 9 5 / 1 8 1 2 9、同 9 5 / 1 9 3 4 4、同 9 5 / 2 0 5 7 5、同 9 5 / 2 1 8 1 9、同 9 5 / 2 2 5 2 5、同 9 5 / 2 3 7 9 8、同 9 5 / 2 6 3 3 8、同 9 5 / 2 8 4 1 8、同 9 5 / 3 0 6 7 4、同 9 5 / 3 0 6 8 7、同 9 5 / 3 3 7 4 4、同 9 6 / 0 5 1 8 1、同 9 6 / 0 5 1 9 3、同 9 6 / 0 5 2 0 3、同 9 6 / 0 6 0 9 4、同 9 6 / 0 7 6 4 9、同 9 6 / 1 0 5 6 2、同 9 6 / 1 6 9

20

30

40

50

3 9、同 9 6 / 1 8 6 4 3、同 9 6 / 2 0 1 9 7、同 9 6 / 2 1 6 6 1、同 9 6 / 2 9 3 0 4、同 9 6 / 2 9 3 1 7、同 9 6 / 2 9 3 2 6、同 9 6 / 2 9 3 2 8、同 9 6 / 3 1 2 1 4、同 9 6 / 3 2 3 8 5、同 9 6 / 3 7 4 8 9、同 9 7 / 0 1 5 5 3、同 9 7 / 0 1 5 5 4、同 9 7 / 0 3 0 6 6、同 9 7 / 0 8 1 4 4、同 9 7 / 1 4 6 7 1、同 9 7 / 1 7 3 6 2、同 9 7 / 1 8 2 0 6、同 9 7 / 1 9 0 8 4、同 9 7 / 1 9 9 4 2、同 9 7 / 2 1 7 0 2、同 9 7 / 4 9 7 1 0、同 9 8 / 2 4 4 3 8 ~ 9 8 / 2 4 4 4 1、同 9 8 / 2 4 4 4 2 ~ 9 8 / 2 4 4 4 5、同 0 2 / 1 6 3 4 3 および同 0 2 / 1 6 3 4 4；ならびに英国特許公開 2 2 6 6 5 2 9、同 2 2 6 8 9 3 1、同 2 2 6 9 1 7 0、同 2 2 6 9 5 9 0、同 2 2 7 1 7 7 4、同 2 2 9 2 1 4 4、同 2 2 9 3 1 6 8、同 2 2 9 3 1 6 9 および同 2 3 0 2 6 8 9 に詳細に記載されている。

10

【 0 2 1 0 】

本発明で使用される具体的なニューロキニン - 1 受容体拮抗薬には、(±) - (2 R 3 R , 2 S 3 S) - N - { [2 - シクロプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル] メチル } - 2 - フェニルピペリジン - 3 - アミン；2 - (S) - (3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (5 - オキソ - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン；アペルピタント (aperpitant) ；C J 1 7 4 9 3 ；G W 5 9 7 5 9 9 ；G W 6 7 9 7 6 9 ；R 6 7 3 ；R O 6 7 3 1 9 ；R 1 1 2 4 ；R 1 2 0 4 ；S S R 1 4 6 9 7 7 ；S S R 2 4 0 6 0 0 ；T - 2 3 2 8 ；および T 2 7 6 3 ；あるいはこれらの製薬上許容される塩などがある。

20

【 0 2 1 1 】

好適な非定型抗鬱剤には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

【 0 2 1 2 】

好適な種類の抗不安薬には、ベンゾジアゼピンおよび 5 - H T _{1A} 作働薬もしくは拮抗薬、特に 5 - H T _{1A} 部分作働薬、ならびにコルチコトロピン放出因子 (C R F) 拮抗薬などがある。

【 0 2 1 3 】

好適なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパムならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

30

【 0 2 1 4 】

好適な 5 - H T _{1A} 受容体作働薬または拮抗薬には、特に 5 - H T _{1A} 受容体部分作働薬であるブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン (gepirone) およびイプサピロン (ipsa pirone) ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【 0 2 1 5 】

好適なコルチコトロピン放出因子 (C R F) 拮抗薬には、上記で記載のものなどがある。

【 0 2 1 6 】

本明細書で使用される場合に「薬物乱用障害」という用語は、生理的依存性を伴うまたはそれを伴わない物質依存性または物質乱用を含む。それらの障害に関連する物質は、アルコール、アンフェタミン (またはアンフェタミン様物質) 、カフェイン、マリファナ、コカイン、幻覚剤、吸入剤、マリファナ、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン (またはフェンシクリジン様化合物) 、鎮静剤 - 睡眠薬またはベンゾジアゼピン類および他の (または未知の) 物質ならびに上記のもの全ての組み合わせである。

40

【 0 2 1 7 】

特に、「薬物乱用障害」という用語は、知覚障害を伴うまたはそれを伴わないアルコール禁断症状；アルコール禁断譫妄；アンフェタミン禁断症状；コカイン禁断症状；ニコチン禁断症状；オピオイド禁断症状；知覚障害を伴うまたはそれを伴わない鎮静剤、睡眠薬または不安緩解剤禁断症状；鎮静剤、睡眠薬または不安緩解剤禁断譫妄；ならびに他の物

50

質が原因の禁断症状などの薬物禁断障害を含む。ニコチン禁断症状についての言及は、禁煙に関連する症状の治療を含むことは明らかである。

【0218】

他の「薬物乱用障害」には、禁断時に発症する物質誘発不安障害；禁断時に発症する物質誘発気分障害；および禁断時に発症する物質誘発睡眠障害などがある。

【0219】

特に、構造式Ⅰの化合物は、タバコ消費の停止を助ける上で有用であり、ニコチン依存症およびニコチン禁断症状の治療において有用である。式Ⅰの化合物は、タバコ喫煙者などのニコチンの消費者において、喫煙からの完全または部分的な禁欲を生じさせる。さらに、禁断症状候群が軽くなり、通常タバコ消費停止に伴う体重増加を減少させたり、起こさないようにする。禁煙に関して、式Ⅰの化合物は、ニコチン作働薬もしくは部分ニコチン作働薬、またはモノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)、あるいはタバコ消費の停止を助ける上で効力を示す別の有効成分；例えばブプロピオン、ドキセピン、オルノルトリプチリン(ornotriptyline)などの抗鬱剤；またはブスピロンもしくはクロニジンなどの抗不安薬と併用することができる。

10

【0220】

CB1受容体調節剤と従来の抗精神病薬の併用によって、躁病の治療効果が高まり得ることは明らかであろう。そのような併用は、躁病発症を治療するための作用を迅速に開始することで、「随時」処方が可能になると期待されるものと考えられる。さらに、そのような併用によって、抗精神病薬の効力に悪影響を及ぼすことなく、比較的低用量の抗精神病薬を用いることが可能になることで、有害な副作用のリスクを低下させることができる。そのような併用のさらに別の利点は、CB1受容体調節剤の作用により、急性失調症、運動異常、静座不能および振戦などの抗精神病薬によって生じる有害な副作用を低減または防止することができるという点である。

20

【0221】

そこで本発明のさらに別の態様によれば、躁病の治療または予防のための医薬製造におけるCB1受容体調節剤および抗精神病薬の使用が提供される。

【0222】

本発明はさらに、躁病の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量のCB1受容体調節剤およびそのような量の抗精神病薬を、そのような治療を必要とする患者または躁病発症の危険性がある患者に投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0223】

本発明のさらに別の態様では、少なくとも1種類の製薬上許容される担体または賦形剤とともに、CB1受容体調節剤および抗精神病薬を含む医薬組成物が提供される。

【0224】

CB1受容体調節剤および抗精神病薬は、躁病の治療または予防での同時、別個または順次使用のための組合せ製剤として存在することができることは明らかであろう。そのような組合せ製剤は例えば、二連パックの形態であることができる。

【0225】

従って、本発明のさらなるあるいは別の態様では、躁病の治療または予防での同時、別個または順次使用のための組合せ製剤としての、CB1受容体調節剤および抗精神病薬を含む製造品が提供される。

40

【0226】

本発明の組合せを用いる場合、CB1受容体調節剤および抗精神病薬は同じ製薬上許容される担体に入っていることができ、従って同時に投与することができることは明らかである。それらは、同時に服用される従来の経口製剤などの別の医薬担体に入ったものとしてすることができる。「組合せ」という用語は、それらの化合物が別の製剤で提供され、順次投与される場合も指す。従って例を挙げると、抗精神病薬は錠剤として投与ことができ、妥当な期間内で、CB1受容体調節剤を錠剤などの経口製剤として、あるいは急速溶解経口製剤として投与することができる。「急速溶解経口製剤」とは、患者の舌の上に乗

50

せた時に、約 10 秒以内に溶ける経口投与剤である。

【0227】

本発明の範囲には、軽躁病の治療または予防における、抗精神病薬と組み合わせた CB1 受容体調節剤の使用が含まれる。

【0228】

従来の抗精神病薬と CB1 受容体調節剤との組合せが、精神分裂障害の治療において高い効果を提供し得ることは明らかであろう。そのような併用は、精神分裂病症状を治療するための作用を急速に開始することで、「随時」での処方が可能となると期待されるものと考えられる。さらに、そのような併用によって、抗精神病薬の効力に悪影響を及ぼすことなく、比較的低用量の CNS 薬を用いることが可能になることで、有害な副作用のリスクを低下させることができる。そのような併用のさらに別の利点は、CB1 受容体調節剤の作用により、急性失調症、運動異常、静座不能および振戦などの抗精神病薬によって生じる有害な副作用を低減または防止することができるという点である。

10

【0229】

本明細書で使用される場合の「精神分裂障害」という用語は、妄想性精神分裂病、解体性分裂病、緊張型精神分裂病、未分化精神分裂病および残存性精神分裂病；分裂病様障害；分裂情動性障害；妄想障害；短期精神病障害；二人組精神病；物質誘発精神病；および不特定の精神病を含む。

【0230】

精神分裂障害に一般に関連する他の状態には、自傷行動（例：レッシュナイハン症候群）および自殺のそぶりなどがある。

20

【0231】

CB1 受容体調節剤との併用に好適な抗精神病薬には、フェノチアジン、チオキサントン、複素環ジベンザゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよびインドロン類の抗精神病薬などがある。フェノチアジン類の好適な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンなどがある。チオキサントン類の好適な例には、クロルプロチキセンおよびチオチキセンなどがある。ジベンザゼピン類の好適な例には、クロザピンおよびオランザピンなどがある。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例は、モリンドロン（molindolone）である。他の抗精神病薬には、ロクサピン、スルピリドおよびリスベリドンなどがある。CB1 受容体調節剤と併用される場合の抗精神病薬は、例えば塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸（enathate）フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピンおよび塩酸モリンドンなどの製薬上許容される塩の形態であることができることは明らかであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスベリドンは一般的に、非塩型で使用される。

30

【0232】

CB1 受容体調節剤と併用される他の種類の抗精神病薬には、ドーパミン受容体拮抗薬、特に D2、D3 および D4 ドーパミン受容体拮抗薬、およびムスカリン m1 受容体作動薬などがある。D3 ドーパミン受容体拮抗薬の例には、化合物 PNU-99194A がある。D4 ドーパミン受容体拮抗薬の例には PNU-101387 がある。ムスカリン m1 受容体作動薬の例には、キサノメリン（xanomeline）がある。

40

【0233】

CB1 受容体調節剤と併用される別の種類の抗精神病薬は 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬であり、その例には MDL100907 およびファナンセリン（fananserin）などがある。5-HT_{2A} 活性とドーパミン受容体拮抗薬活性を併せ持つと考えられているセロトニン系ドーパミン拮抗薬（SDA）も CB1 受容体調節剤との併用で有用であり、その例にはオランザピンおよびジペラシドン（ziperasidone）などがある。

50

【 0 2 3 4 】

さらに、NK - 1 受容体拮抗薬が、本発明のCB 1 受容体調節剤とともに好適に用いることができる。本発明での使用に好ましいNK - 1 受容体拮抗薬は、前述の種類の化合物群から選択される。

【 0 2 3 5 】

CB 1 受容体調節剤と従来の抗喘息薬との組合せが喘息治療における効果を高めることができ、処置を必要とする患者に対して、協同で効果的な緩解をもたらすような量の本発明の化合物およびそのような量の抗喘息薬を投与する段階を有する喘息の治療もしくは予防方法で使用する事が可能であることは明らかであろう。

【 0 2 3 6 】

本発明の化合物と併用する上で好適な抗喘息薬には、(a) ナタリズマブ (natalizumab) および米国特許 5 5 1 0 3 3 2、WO 9 7 / 0 3 0 9 4、WO 9 7 / 0 2 2 8 9、WO 9 6 / 4 0 7 8 1、WO 9 6 / 2 2 9 6 6、WO 9 6 / 2 0 2 1 6、WO 9 6 / 0 1 6 4 4、WO 9 6 / 0 6 1 0 8、WO 9 5 / 1 5 9 7 3 および WO 9 6 / 3 1 2 0 6 に記載の化合物などのVLA - 4 拮抗薬；(b) ベクロメタゾン、メチルプレドニソロン、ベタメタゾン、プレドニソン、デキサメタゾンおよびヒドロコルチゾンなどのステロイド類およびコルチコステロイド類；(c) プロモフェニラミン (bromopheniramine)、クロルフェニラミン、デスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェニルヒドラミン (diphenylhydramine)、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン (azatadine)、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン (terfenazine)、ロラタジン (loratadine)、デスクロラタジン (descloratadine)、セチリジン (cetirizine)、フェクソフェナジン (fexofenadine)、デスカルボエトキシロラタジン (descarboethoxyloratadine) などの抗ヒスタミン類 (H1 - ヒスタミン拮抗薬)；(d) 2 - 作動薬 (テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール、サルメテロール (salmeterol)、エピネフリンおよびピルブテロールなど)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン拮抗薬 (ザフィルルカスト (zafirlukast)、モンテルカスト (montelukast)、برانルカスト (pranlukast)、イラルカスト (iralkast)、ポビルカスト (pobilukast) および SKB - 1 0 6 2 0 3 など) およびロイコトリエン生合成阻害薬 (ジロイトン (zileuton) および BAY - 1 0 0 5 など) などの非ステロイド系抗喘息薬；(e) ムスカリン拮抗薬 (臭化イプラトロピウムおよびアトロピンなど) などの抗コリン作動薬；(f) ケモカイン受容体、特にCCR - 3 の拮抗薬；ならびにこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 2 3 7 】

CB 1 受容体調節剤と従来の抗便秘薬の組合せが、便秘または慢性腸擬似閉塞の治療の効果を高めることが可能であり、便秘または慢性腸擬似閉塞の治療もしくは予防用の医薬製造において用いることが可能であることは明らかであろう。

【 0 2 3 8 】

本発明はさらに、便秘の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗便秘薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【 0 2 3 9 】

本発明の化合物との併用で使用される好適な抗便秘薬には、浸透圧剤、緩下剤および洗浄緩下剤 (または湿潤剤)、充填剤および刺激剤；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。特に好適な種類の浸透圧剤には、ソルビトール、ラクツロース、ポリエチレングリコール、マグネシウム、リン酸塩および硫酸塩；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。特に好適な種類の緩下剤および洗浄緩下剤には、マグネシウムおよびドキュセートナトリウム；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるもの

10

20

30

40

50

ではない。特に好適な種類の充填剤には、オオバコ、メチルセルロースおよびカルシウムポリカルボフィル；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。特に好適な種類の刺激剤には、アントロキノン類 (anthroquinones) およびフェノールフタレイン；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0240】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗肝硬変薬の組合せが肝硬変の治療もしくは予防の効果を高めることが可能であり、肝硬変の治療または予防のための医薬製造で使用可能であることは明らかであろう。

【0241】

本発明はさらに、肝硬変の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗肝硬変薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0242】

本発明の化合物との併用で使用するのに好適な抗肝硬変薬には、コルチコステロイド類、ペニシラミン、コルヒチン、インターフェロン - 、2 - オキソグルタル酸類縁体、プロスタグランジン類縁体ならびにアザチオプリン、メトトレキサート、レフルナミド (leflunamide)、インドメタシン、ナプロキセンおよび6 - メルカプトプリンなどの他の抗炎症薬および抗代謝薬；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0243】

本発明の治療方法は、他のC B またはG 蛋白共役受容体より優先してC B 1 受容体を選択的に拮抗する無毒性で治療上有効量の本発明の化合物を投与することで、C B 1 受容体を調節し、C B 1 受容体介在疾患を治療する方法を含む。

【0244】

「治療上有効量」という用語は、治療対象の障害の症状緩和を含む研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求している組織、系、動物またはヒトの生理的または医学的応答を誘発する構造式 I の化合物の量を意味する。本発明の新規な治療方法は、当業者には公知の障害に対するものである。「哺乳動物」という用語には、ヒトならびにイヌおよびネコなどのペットが含まれる。

【0245】

第2の有効成分に対する式 I の化合物の重量比は、変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、それぞれの有効用量を用いる。そこで例えば、式 I の化合物を - 3 作働薬と併用する場合、式 I の化合物の - 3 作働薬に対する重量比は約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、好ましくは約 200 : 1 ~ 約 1 : 200 の範囲である。式 I の化合物と他の有効成分の組合せも上記範囲に含まれるが、各場合において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【0246】

下記の図式および実施例で使用される略称

a q または a q . : 水系 ; B O C または b o c : ベンジルオキシカルボニル ; ブライン : 飽和塩化ナトリウム溶液 ; B u : ブチル ; D A S T : ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド ; D B U : 1、8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン ; D I B A L - H : 水素化アルミニウムジイソブチル ; D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン ; D M F : ジメチルホルムアミド ; D M S O : ジメチルスルホキシド ; E D A C : 1 - エチル - 3 - (3 , 3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 ; E t : エチル ; g または g m : グラム ; h または h r : 時間 ; H O A c : 酢酸 ; H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ; H P L C : 高速液体クロマトグラフィー ; H P L C / M S : 高速液体クロマトグラフィー / 質量分析 ; 減圧下 (in vacuo) : ロータリーエバポレータ留去 ; i P r : イソプロピル ; L C - M S または L C M S : 液体クロマトグラフィー - 質量スペクトラム ; L H M D S : リチウムヘキサメチルジシリルアミド - L i N (S i M e ₃)₂ ; M

10

20

30

40

50

：モル；mCPBA：3-クロロ過安息香酸；Me：メチル；mg：ミリグラム；MHz：メガヘルツ；min：分；mL：ミリリットル；mmol：ミリモル；MPLC：中圧液体クロマトグラフィー；MSまたはms：質量スペクトラム；Ms：メシル（メタンスルホニル）；N/A：適用せず；NaHMDS：ナトリウムヘキサメチルジシリルアミド；Ox-Cl：オキサリルクロライド；Ph：フェニル；psi：ポンド/インチ²；rtまたはRT：室温；Rt：保持時間；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；TLC：薄層クロマトグラフィー； μ L、 μ l、 μ Lまたは μ l：マイクロリットル；UV：紫外線。

【0247】

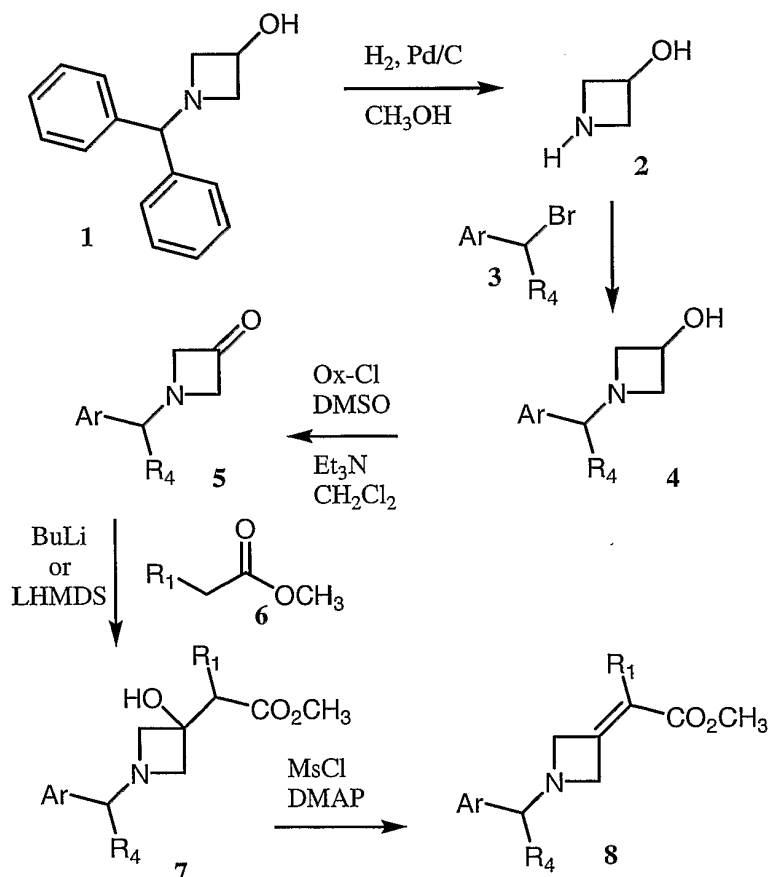
本発明の化合物は、添付の図式に示した手順によって製造することができる。

10

【0248】

【化23】

図式1



20

30

【0249】

図式1において、原料は市販の1-(ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン (Oakwood Products, Inc.) である。1のベンズヒドリル基を、パラジウム-活性炭触媒および約0.34MPa (50psi) 水素を用いるアルコール系溶媒中での接触水素化によって脱離させて、アミノアルコール2を得る。2のアミノ基を、THFなどの非プロトン性溶媒中ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下に、適切に置換されたアルキルプロマイド3で選択的にアルキル化して4を得ることができる。4のヒドロキシ基を、スウェルン条件 (オキサリルクロライド、DMSO、 Et_3N 、 CH_2Cl_2) 下で酸化して、適切に置換されたケトン5を得ることができる。THFなどの非プロトン性溶媒中、-78にて、ブチリチウムまたはリチウムヘキサメチルジシラミンなどの強塩基で、適切に置換されたエステル6を脱プロトンすることで、ケテンアセタールを形成する。そのケテンアセタールを、5のカルボニル基に付加させて、ヒドロキシアセタール7を得る。DMAPまたはピリジン/DBUなどの塩基存在下にメタンスルホニルクロライドまた

40

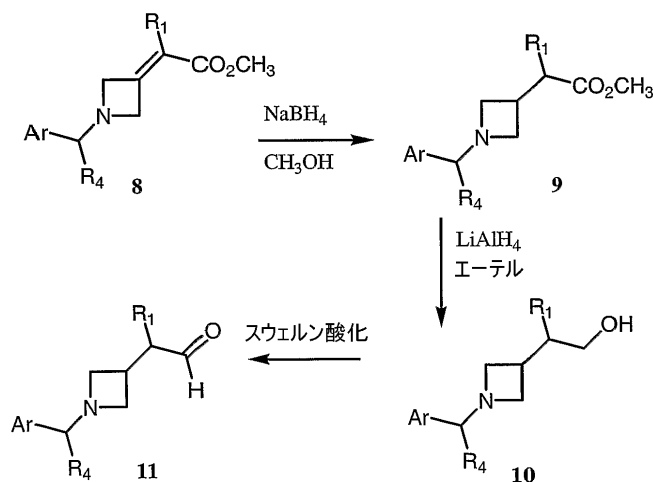
50

は無水メタンスルホン酸で 7 のヒドロキシ基を活性化することで脱離を行って、オレフィン 8 を得る。

【 0 2 5 0 】

【 化 2 4 】

図式2



10

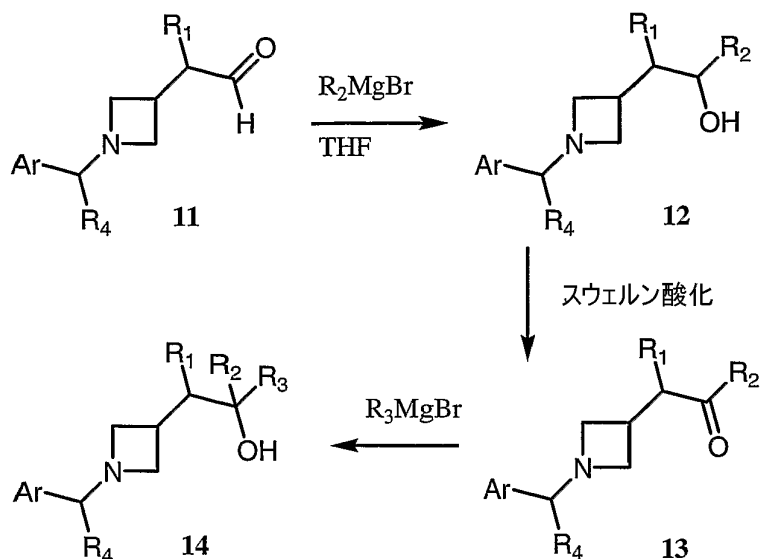
【 0 2 5 1 】

図式 2 では、8 のオレフィンを、メタノールのようなプロトン性溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムなどの薬剤を用いて選択的に還元して 9 とする。9 のエステルを、エーテルまたは THF などの非プロトン性溶媒中にて水素化リチウムアルミニウムなどの試薬で還元して、相当するアルコール 10 とする。10 のヒドロキシ基を、スウェルン条件下での酸化によってアルデヒド 11 に還元する。

【 0 2 5 2 】

【 化 2 5 】

図式3



30

40

【 0 2 5 3 】

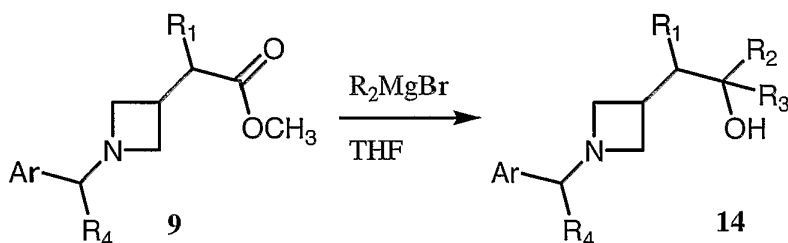
図式 3 では、エーテルまたは THF などの非プロトン性溶媒中、低温にてグリニャル試薬またはアルキルリチウム試薬などのカルバニオンと 11 のカルボニル基との反応によって、2 級アルコール 12 を得る。12 のヒドロキシ基をスウェルン条件下で酸化して、ケトン 13 を得ることができる。次に、別のカルバニオン（最初の段階で用いたものと同じまたは異なったもの）を 13 のカルボニル基に付加させて、3 級ヒドロキシ化合物 14 を形成する。

50

【 0 2 5 4 】

【 化 2 6 】

図式4



10

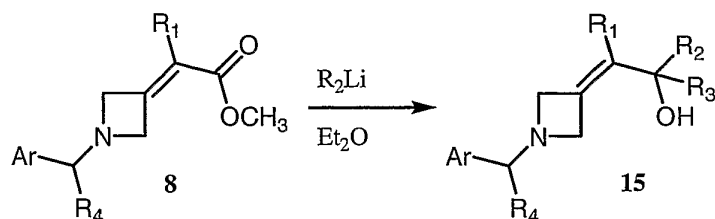
【 0 2 5 5 】

図式4には、 R^2 および R^3 が同一である場合を示してある。エーテルまたはTHFなどの非プロトン性溶媒中、低温にてグリニャル試薬またはアルキルリチウム試薬などの過剰のカルバニオンとエステル9のカルボニル基を反応させることで、3級アルコール14を得る。

【 0 2 5 6 】

【 化 2 7 】

図式5



20

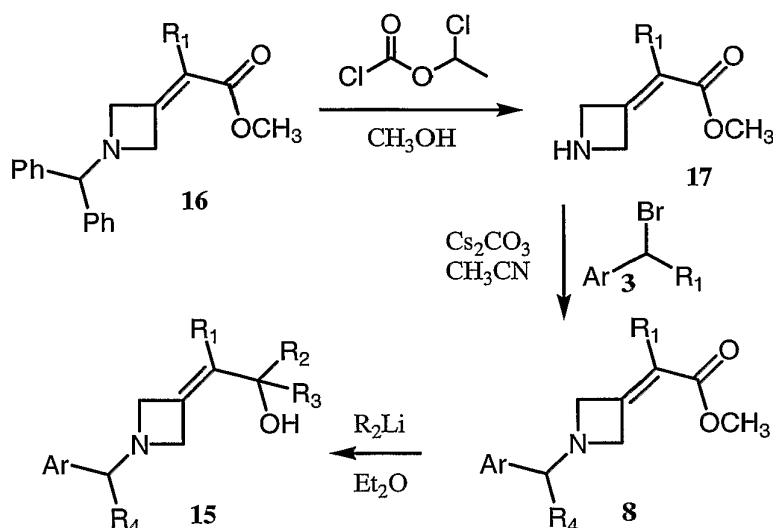
【 0 2 5 7 】

図式6にも、 R^2 および R^3 が同一である場合を示してある。エーテルなどの非プロトン性溶媒中、低温にてアルキルリチウム試薬などの過剰のカルバニオンをエステル8と反応させることで、3級アルコール15を得る。

【 0 2 5 8 】

【 化 2 8 】

図式6



40

【 0 2 5 9 】

図式6では、THF中でクロルギ酸1-クロロエチルなどの活性化剤によって処理することでエステル16のベンズヒドリル基を選択的に脱離させ、次にメタノールなどの求核

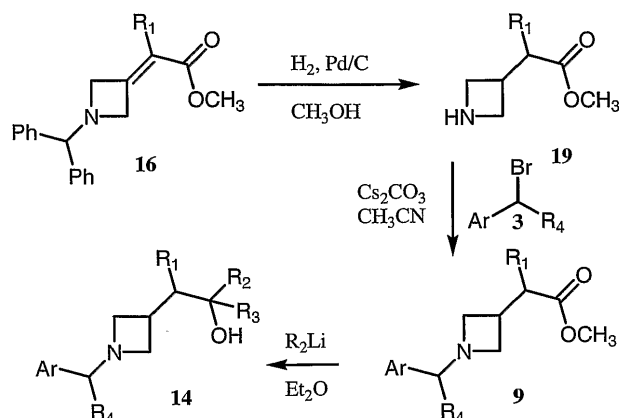
50

性溶媒中で加溶媒分解することによって、遊離アミン 17 を得る。アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、炭酸セシウムなどの温和な塩基の存在下に、適切に置換されたアルキルプロマイドで、17 のアミノ基をアルキル化して 8 を得る。エーテルなどの非プロトン性溶媒中、低温でアルキルリチウム試薬などの過剰のカルバニオンと 8 のエステル基とを反応させることで、3 級アルコール 15 を得る。

【0260】

【化29】

図式7



10

20

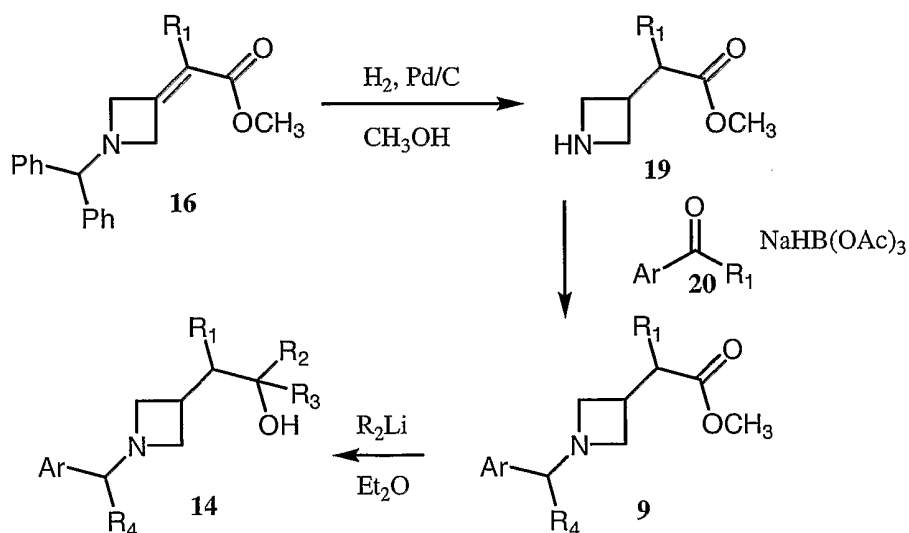
【0261】

図式7では、エステル 16 のベンズヒドリル基を脱離させ、パラジウム - 活性炭触媒および約 0.34 MPa (50 psi) 水素を用い、アルコール系溶媒中で接触水素化することでオレフィン還元して、アミノエステル 19 を得る。アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、炭酸セシウムなどの温和な塩基の存在下に、適切に置換されたアルキルプロマイドで、19 のアミノ基をアルキル化することで 9 を得る。エーテルなどの非プロトン性溶媒中、低温でアルキルリチウム試薬などの過剰のカルバニオンと 9 のエステル基とを反応させることで、3 級アルコール 14 を得る。

【0262】

【化30】

図式8



30

40

【0263】

図式8には、14 の別途合成を示してある。エステル 16 のベンズヒドリル基を脱離させ、パラジウム - 活性炭触媒および約 0.34 MPa (50 psi) 水素を用い、アルコール系溶媒中でオレフィンを接触水素化することによって、アミノエステル 19 を得る。

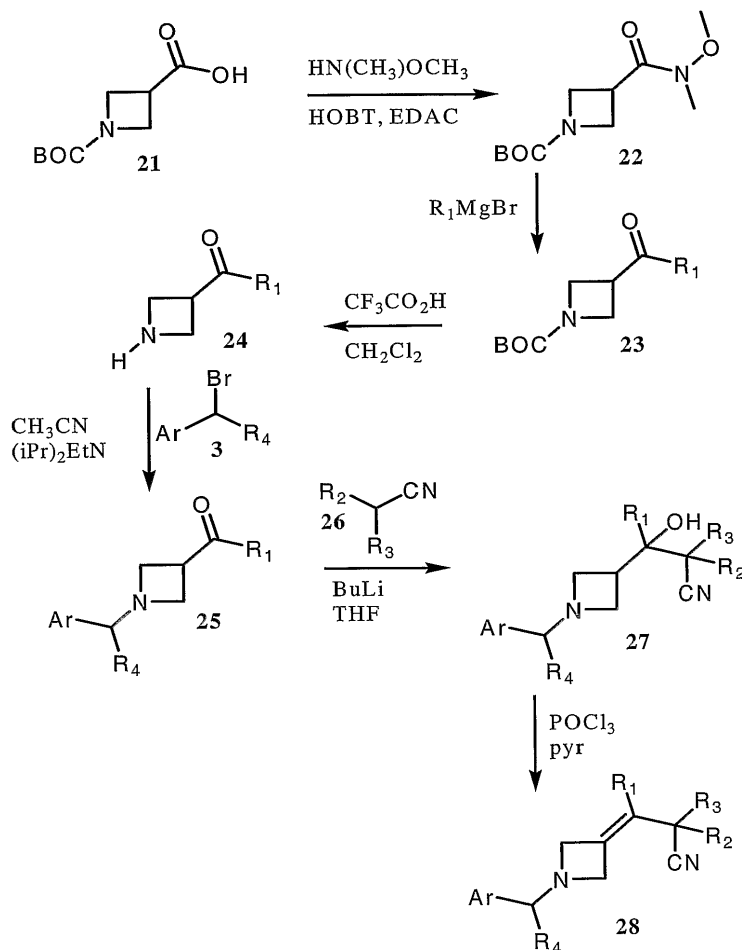
50

ジクロロエタンなどの非プロトン性溶媒中、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなどの還元剤の存在下に、19のアミノ基を適切に置換されたケトン20と反応させる。エーテルなどの非プロトン性溶媒中、低温でアルキルリチウムまたはアルキルセリウム試薬などの過剰のカルバニオンと9のエステル基を反応させることで、3級アルコール14を得る。

【0264】

【化31】

図式9



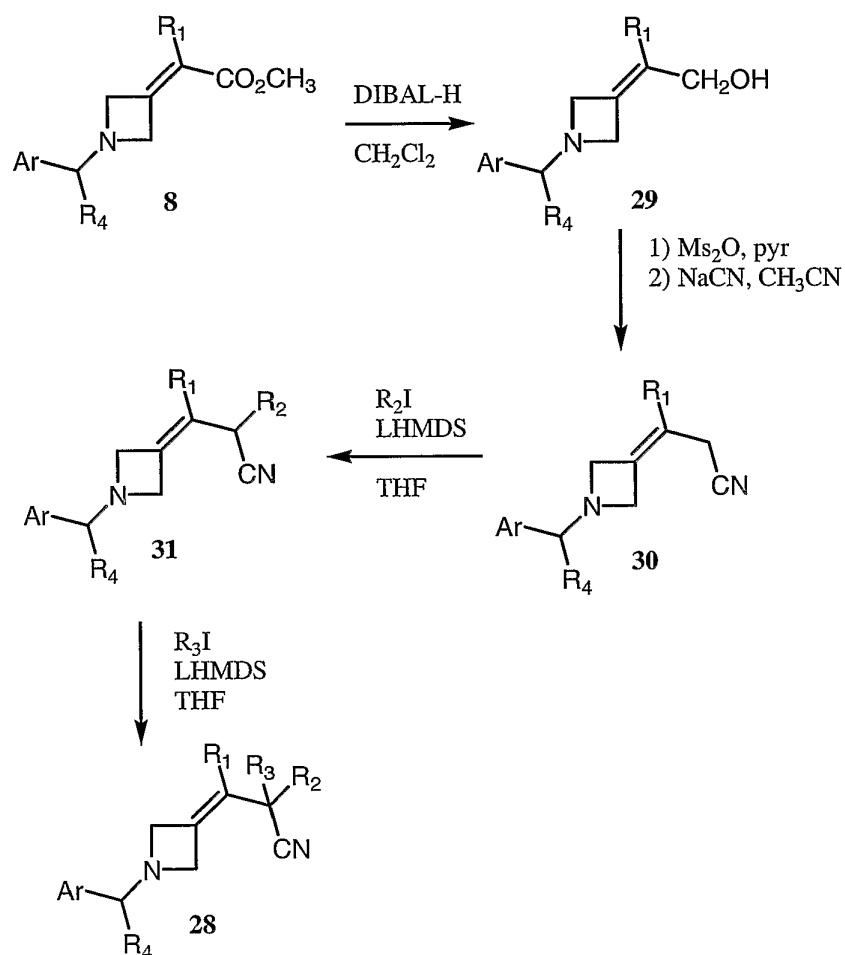
【0265】

図式9では、原料21は市販の1-(tert-ブトキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸 (PepTech Corporation) である。塩化メチレンなどの溶媒中、N-メチル-O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩およびHOBTの存在下に、EDAC(1-エチル-3-(3,3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)などの試薬で21のカルボキシ基を活性化して、アミド22を得る。適切に置換グリニャル試薬などのカルバニオンを22のアミドカルボニル基に選択的に付加させて、ケトン23を形成する。塩化メチレン中トリフルオロ酢酸で、23のtert-ブトキシカルボニル基を脱離させてアミン24を形成し、それを CH_3CN のような非プロトン性溶媒中にてジイソプロピルエチルアミンなどの温和な塩基の存在下に、適切に置換されたアルキルプロマイドと反応させて、ケトン25を得る。THFなどの非プロトン性溶媒中、-78でブチルリチウムなどの強塩基によって適切に置換されたニトリル26をin situで脱プロトン化することで、カルバニオンを形成する。それを25のカルボニル基に付加させて、ヒドロキシニトリル27を得る。ピリジンなどの塩基存在下にオキシ塩化リンで7のヒドロキシ基を活性化することで脱離を行わせて、オレフィン28を得る。

【0266】

【化 3 2】

図式10



【 0 2 6 7 】

図式 10 では、塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中にて水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤を、8 のエステルカルボニルに選択的に付加させて、アリルアルコール 29 を得る。ピリジンなどの塩基存在下に無水メタンスルホン酸で 29 のヒドロキシ基を活性化し、アセトニトリルなどの溶媒中、シアン化ナトリウムなどの求核剤でメシレート置き換えることで、ニトリル 30 を形成する。そのニトリルを、THF などの不活性溶媒中にて低温で LHMDS などの強塩基で脱プロトン化し、得られたカルバニオンを適切に置換されたヨウ化アルキルなどの求核剤と反応させて 31 を得る。化合物 31 について、2 回目の脱プロトン化 / アルキル化を行って、28 を形成することができる。

【 0 2 6 8 】

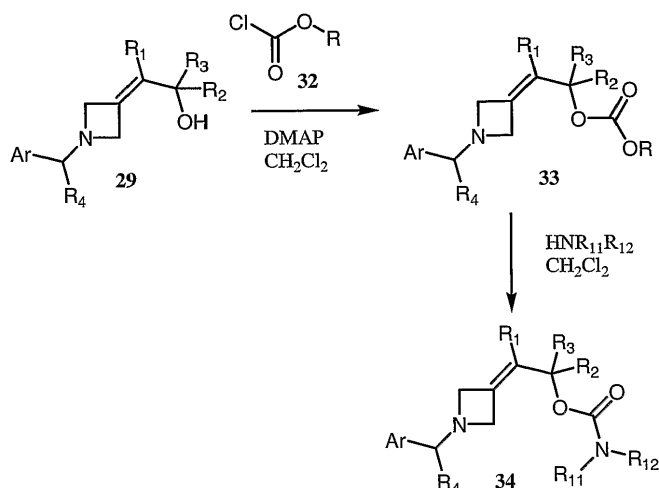
10

20

30

【化 3 3】

図式11



10

【0269】

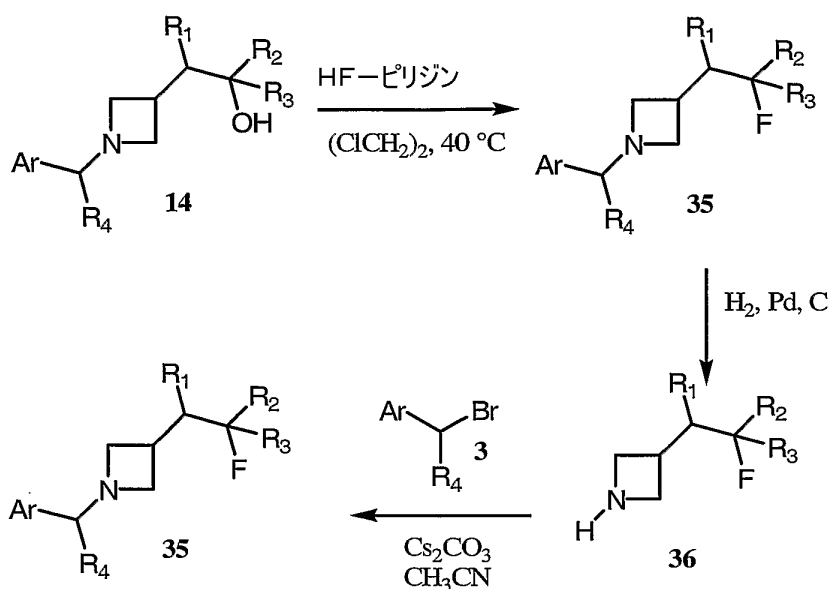
図式11では、29のヒドロキシ基を適切に置換されたクロルギ酸エステルと反応させて、相当する炭酸エステル33を得る。32がクロルギ酸4-ニトロフェニルである場合、得られた炭酸エステル33を、塩化メチレンなどの不活性溶媒中にて1級および2級アミンなどの求核剤と反応させて、相当するカーバメート34を得る。

20

【0270】

【化 3 4】

図式12



30

【0271】

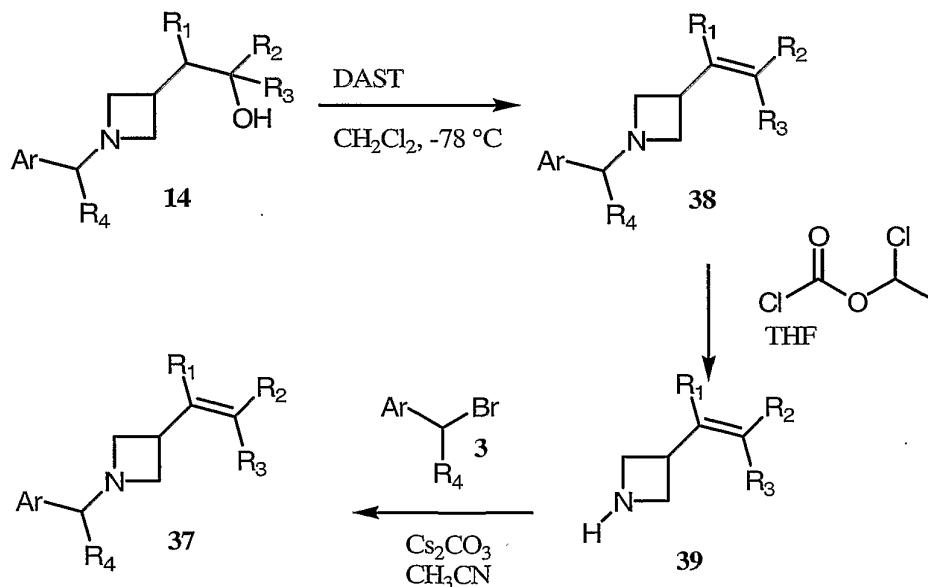
図式12では、化合物14のヒドロキシル基を、ジクロロエタンなどの溶媒中、40でHF-ピリジン錯体による処理下で反応させて、相当するフッ化物35を得る。アゼチジン窒素上での置換を変えるため、10% Pd/活性炭などの触媒を用いた水素化によって、存在するN-置換基を脱離させてアミン36を得る。後者の場合、図式7に記載の条件下で同一または異なった置換をされたプロマイド3によるアルキル化によって、アルキル基を置き換えることで、35を得ることができる。

【0272】

40

【化 3 5】

図式13



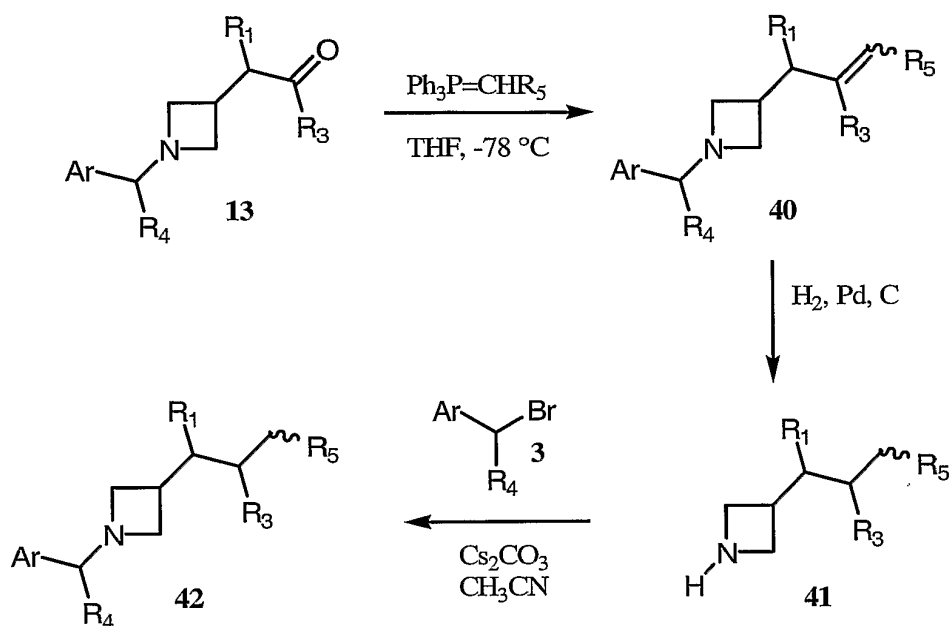
【0273】

図式13では、ジクロロエタンなどの不活性溶媒中、DAST（ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド）で処理することで、化合物14のヒドロキシル基を脱離させて、オレフィン37を形成する。アゼチジン窒素上の置換を変えるため、クロルギ酸1-クロロエチルによって、存在するN-置換基を脱離させてアミン39を得て、図式7に記載の条件下で同一または異なった置換をされたプロマイド3によるアルキル化によって、アルキル基を置き換えることで、37を得ることができる。

【0274】

【化 3 6】

図式14



【0275】

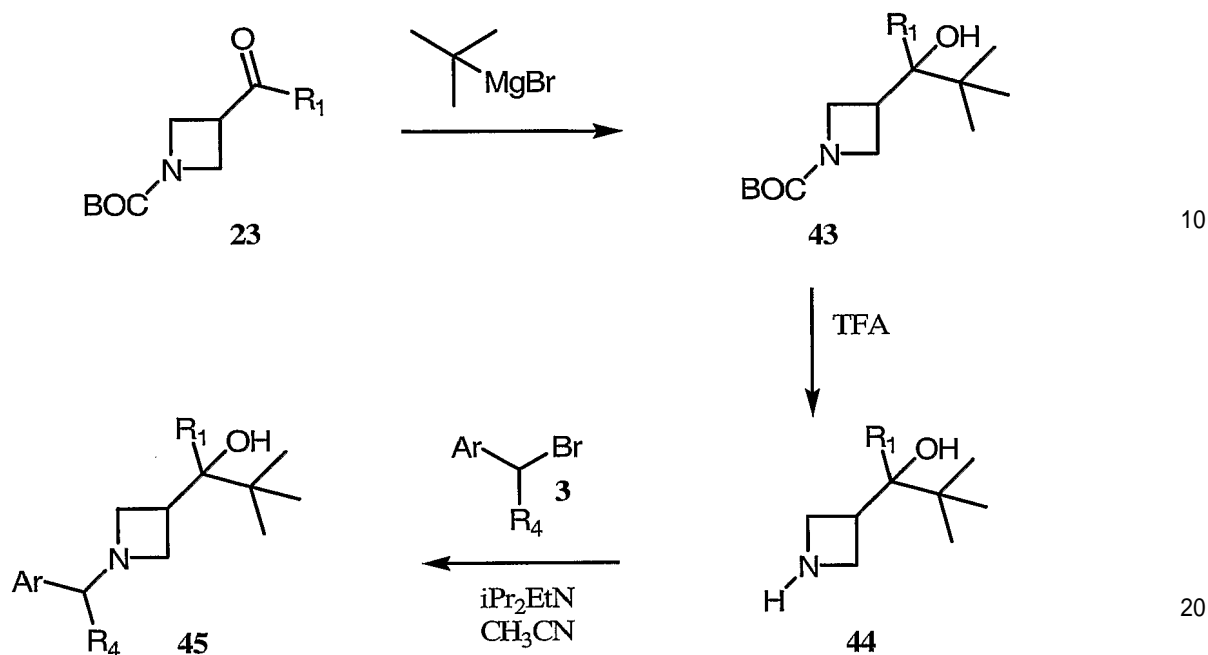
図式14では、n-ブチルリチウムなどの強塩基で予め脱プロトン化しておいたメチルトリフェニルホスホニウムプロマイドなどのウィティッヒ試薬との縮合によって、化合物13のカルボニル基をオレフィンに変換して、オレフィン40を得る。10% Pd / 活性炭などの触媒による水素化によってオレフィンを還元し、N-置換基を脱離させてアミン41を得ることができる。後者の場合、図式7に記載の条件下でのプロマイド3によるア

ルキル化によって、アルキル基を元に戻して、42を得ることができる。

【0276】

【化37】

図式15



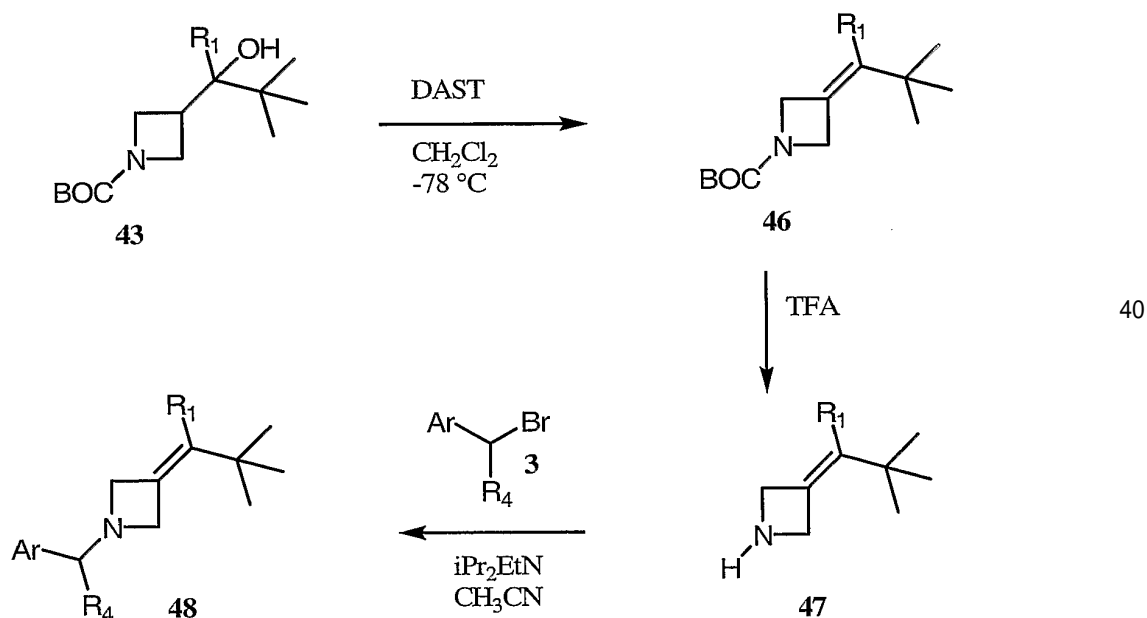
【0277】

図式15では、THFなどの溶媒中、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイドなどのカルバニオンを化合物23(図式7)のカルボニル基に付加させて、ヒドロキシル付加物43を得る。塩化メチレン中にてトリフルオロ酢酸によって、43の*tert*-ブトキシカルボニル基を脱離させてアミン44を形成し、CH₃CNのような非プロトン性溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンまたはCs₂CO₃などの温和な塩基の存在下に、それを適切に置換されたアルキルブロマイドと反応させてアルコール45を得る。

【0278】

【化38】

図式16



【0279】

10

20

30

40

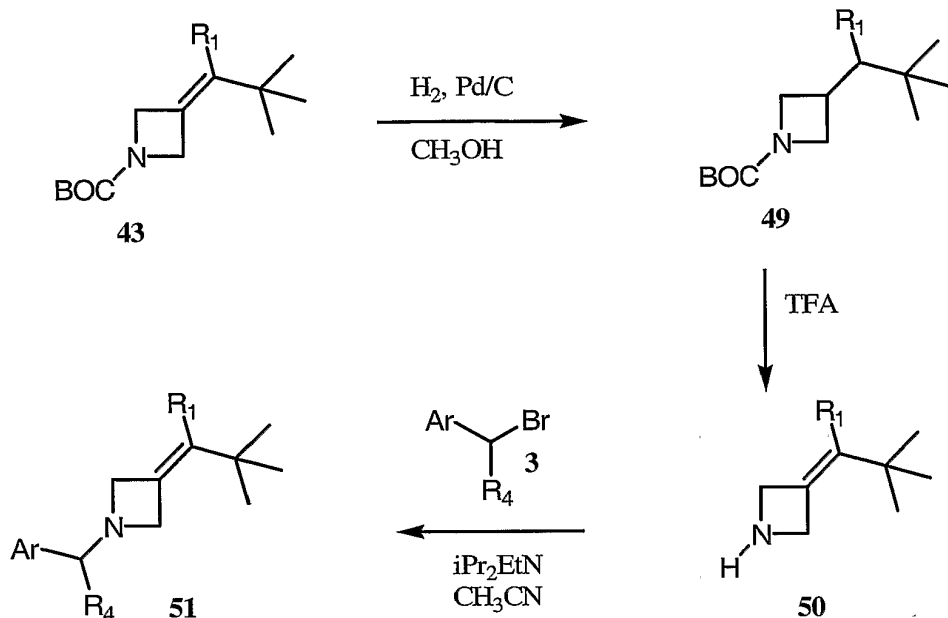
50

図式 16 では、塩化メチレンなどの溶媒中にて、D A S T (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) で処理することで、化合物 43 (図式 16) のヒドロキシル基を脱離させて、オレフィン 46 を得る。塩化メチレン中にてトリフルオロ酢酸で 46 の *tert*-ブトキシカルボニル基を脱離させてアミン 47 を形成し、 CH_3CN などの非プロトン性溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンまたは Cs_2CO_3 などの温和な塩基の存在下に、それを適切に置換されたアルキルブロマイドと反応させて、アルコール 48 を得る。

【0280】

【化39】

図式17



【0281】

図式 17 では、化合物 43 (図式 16) のオレフィンを、10% Pd / 活性炭などの触媒を用いる水素化によって還元して、飽和化合物 49 を得る。46 の *tert*-ブトキシカルボニル基を、塩化メチレン中にてトリフルオロ酢酸で脱離させてアミン 50 を形成し、 CH_3CN などの非プロトン性溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンまたは Cs_2CO_3 などの温和な塩基の存在下に、それを適切に置換されたアルキルブロマイドと反応させてアルコール 51 を得る。

【0282】

R^1 が 3, 5 - ジフルオロフェニルまたは 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニルなどの適切に置換されたアリール基である場合、下記の図式に示した方法に従って、そのアリール基をさらに修飾することができる。

【0283】

【化40】

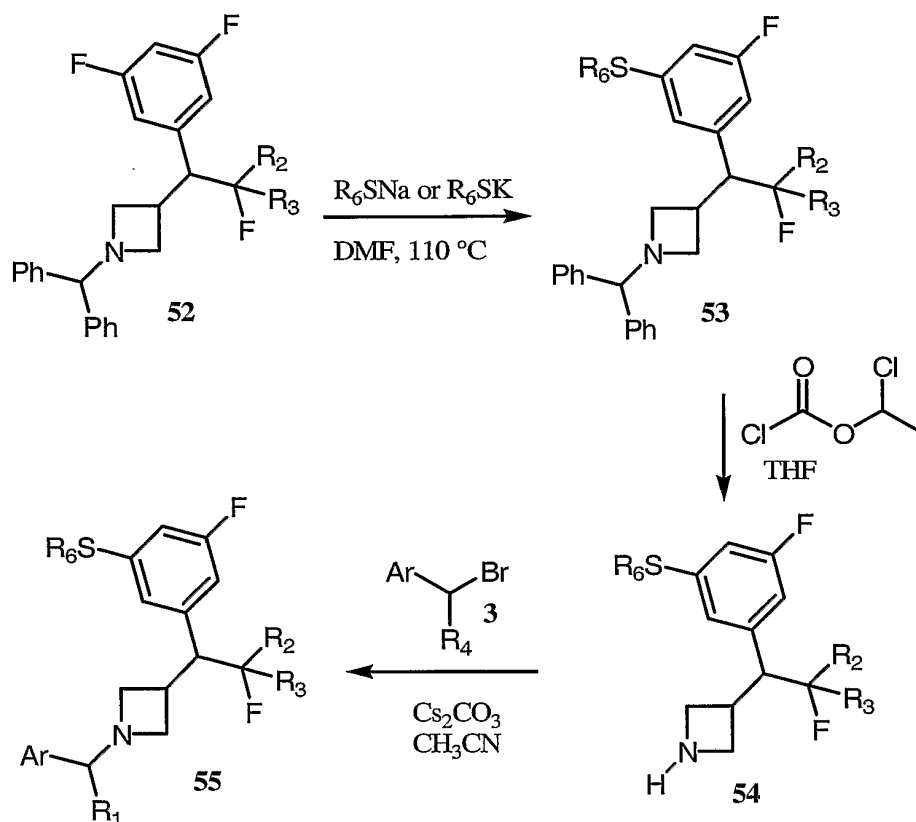
図式18

10

20

30

40



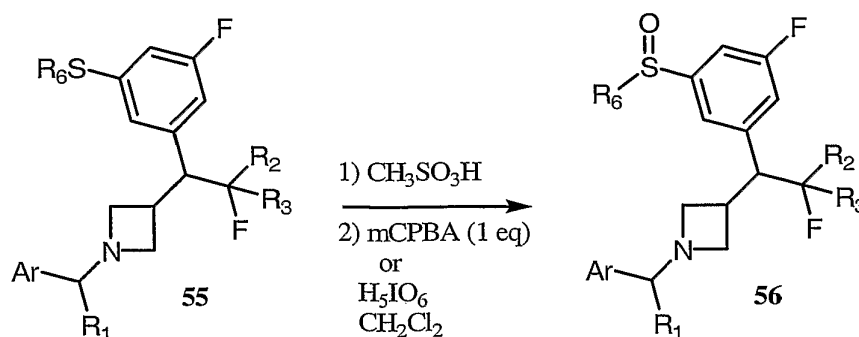
【 0 2 8 4 】

図式 18 では、チオールのナトリウム塩またはカリウム塩などの良好な求核剤で、化合物 52 などの中間体的一方または両方のフッ化アリールを置き換えて、スルフィド 53 を得る。テトラヒドロフランなどの溶媒中にて、クロルギ酸 1 - クロロエチルで処理することで、53 のベンズヒドリル基を脱離し、 CH_3CN などの非プロトン性溶媒中にて、ジイソプロピルエチルアミンまたは Cs_2CO_3 などの温和な塩基の存在下に、得られたアミン 54 を適切に置換されたアルキルブロマイドと反応させてスルフィド 55 を得る。

【 0 2 8 5 】

【 化 4 1 】

図式 19



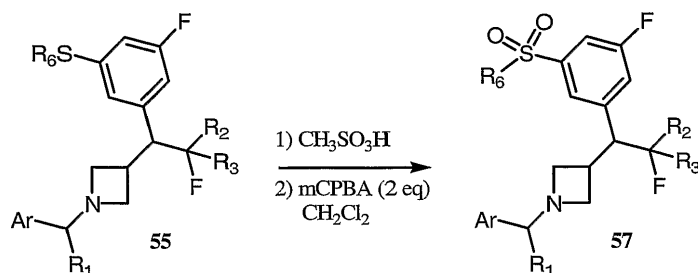
【 0 2 8 6 】

図式 19 では、化合物 55 のスルフィドを部分的に酸化して、スルホキシド 53 とする。酸化の前に、塩化メチレンなどの溶媒中、メタンスルホン酸などの強酸によって 56 のアミノ基をプロトン化しておかなければならない。プロトン化されたら、過ヨウ素酸などの酸化剤で、あるいは限られた量の 3 - クロロ過安息香酸などのより強力な酸化剤を加えることで、そのスルフィド酸化してスルホキシドとすることができる。

【 0 2 8 7 】

【化 4 2】

図式20



【0288】

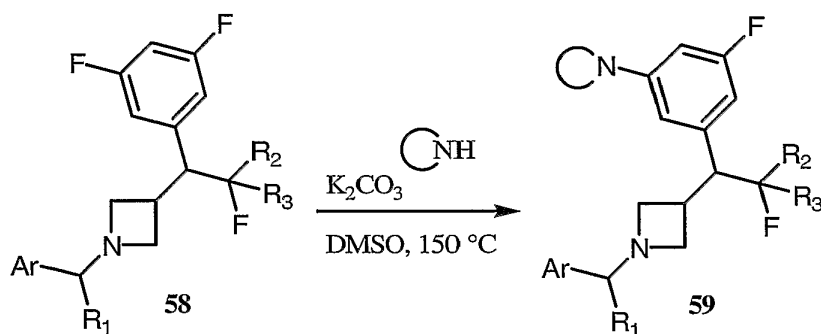
10

図式20では、化合物55のスルフィドを完全に酸化してスルホン57とする。酸化の前に、塩化メチレンなどの溶媒中、メタンスルホン酸などの強酸によって55のアミノ基をプロトン化しておかなければならない。プロトン化されたら、塩化メチレン中にて過剰の酸化剤3-クロロ過安息香酸でスルフィドを酸化して、スルホン57とすることができる。

【0289】

【化 4 3】

図式21



20

【0290】

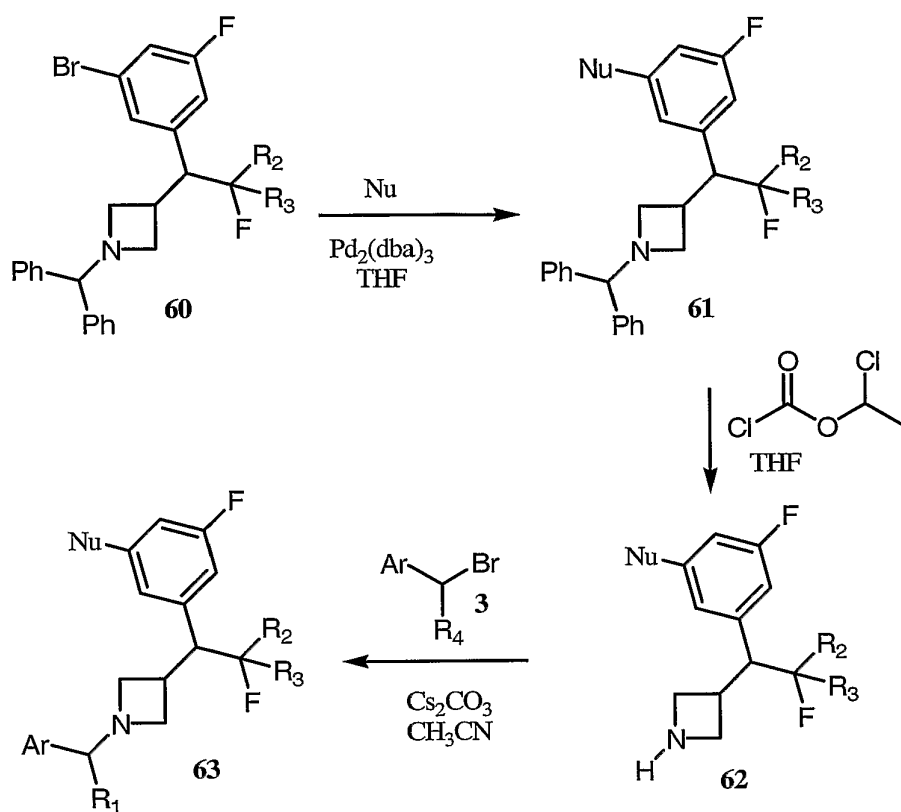
図式21では、イミダゾールまたは1,2,4-トリアゾールなどの含窒素複素環の窒素基を、ジメチルスルホキシドなどの極性非プロトン性溶媒中および炭酸カリウムなどの塩基存在下にて、高温で化合物58などの中間体の一方または両方のアールフルオリドを置き換えて、アミン59を得る。

30

【0291】

【化 4 4】

図式22



【 0 2 9 2 】

図式 22 では、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ などのパラジウム触媒の存在下に、化合物 60 のプロモ基を $\text{Zn}(\text{CN})_2$ または LEA TS などの求核剤によって選択的に置き換えることで、相当するアリアル - 置換類縁体 61 を得ることができる。テトラヒドロフランなどの溶媒中、クロルギ酸 1 - クロロエチルで処理することで、50 のベンズヒドリル基を脱離させ、 CH_3CN のような非プロトン性溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンまたは Cs_2CO_3 などの温和な塩基の存在下に、得られたアミン 62 を、適切に置換されたアルキルプロマイドと反応させて 63 を得る。

【 0 2 9 3 】

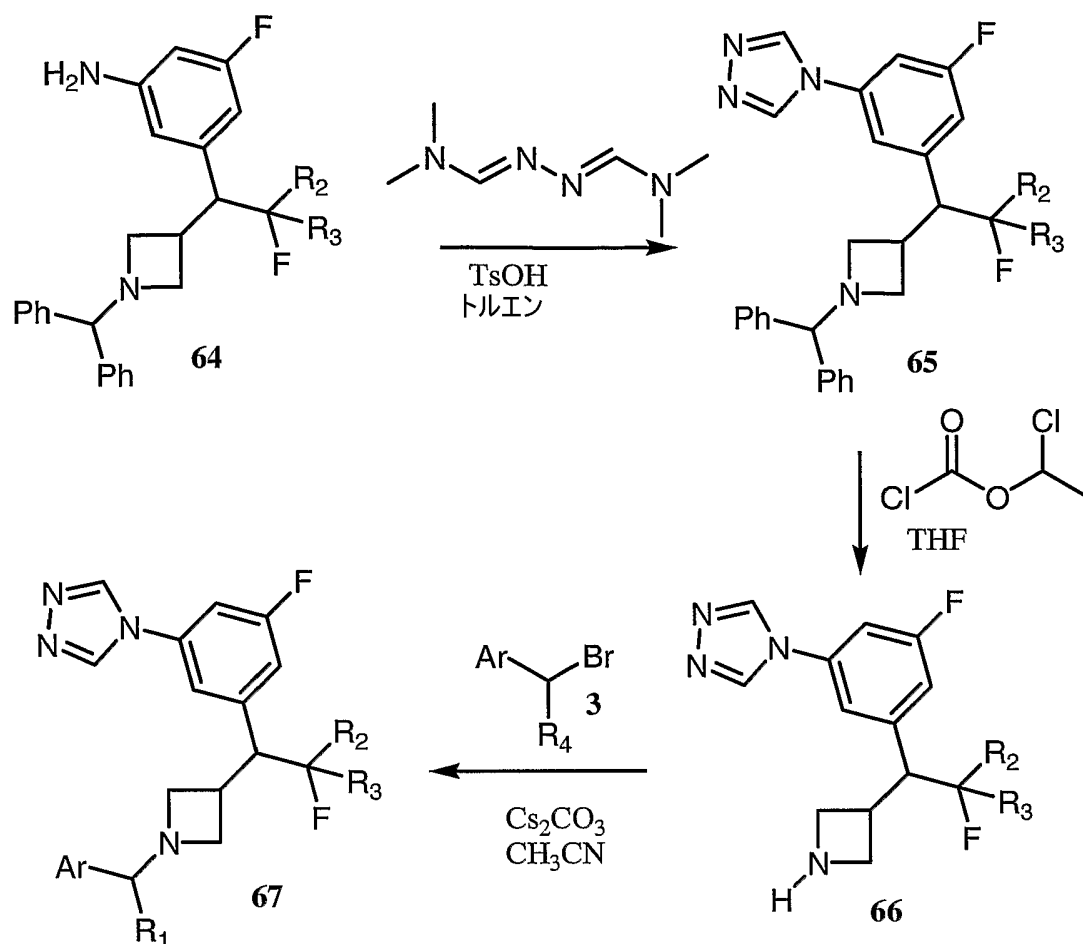
【 化 4 5 】

図式 23

10

20

30



【 0 2 9 4 】

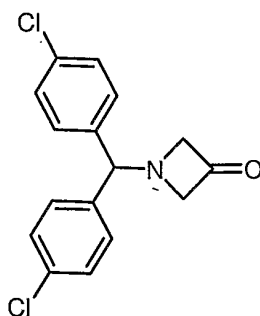
図式 2 3 では、トルエンなどの不活性溶媒中高温で、酸触媒の存在下に、N - [(1 E) - (ジメチルアミノ) メチレン] - N , N - ジメチルヒドラゾノホルムアミドなどの試薬で処理することで、化合物 6 4 (図式 2 2) のアミノ基を、1 , 3 , 4 - トリアゾール 6 5 などの複素環に変換することができる。テトラヒドロフランなどの溶媒中、クロルギ酸 1 - クロロエチルで処理することで、6 5 のベンズヒドリル基を脱離させ、CH₃CN 30

【 0 2 9 5 】

製造 1

【 0 2 9 6 】

【 化 4 6 】



【 0 2 9 7 】

1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オン

10

20

30

40

50

段階 1 : アゼチジン - 3 - オール

1 - ベンズヒドリルアゼタン - 3 - オール (1) 15 g (62.76 mmol) およびパラジウム / 活性炭 (10%) 3.5 g のメタノール (130 mL) 中混合物を水素ガスで約 0.34 MPa (50 psi) まで加圧し、室温で 48 時間振盪した。触媒除去後、溶液を濃縮してメタノールを除去した。残留物をヘキサン / エーテル (1 / 1) で洗浄して、標題化合物を得た。¹ NMR (CD₃OD) 2.09 (s, 1H)、3.94 (m, 2H)、4.28 (m, 2H)、4.75 (m, 1H)。

【0298】

段階 2 : 1 - [ブロモ (4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - クロロベンゼン

ビス (4 - クロロフェニル) メタノール 15.14 g (59.3 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、BBr₃ 溶液 (71.2 mmol, 1M CH₂Cl₂ 溶液) 71.2 mL をゆっくり加えた。溶液を 0 で 1 時間攪拌した。次に、水 60 mL を加えて反応停止し、反応混合物を塩化メチレン 200 mL に投入した。水層を塩化メチレンで抽出し (60 mL で 2 回)、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。¹ NMR (CDCl₃) 6.24 (s, 1H)、7.36 (d, 4H, J = 8.7 Hz)、7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz)。

10

【0299】

段階 3 : 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オール

1 - [ブロモ (4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - クロロベンゼン 22.30 g (70.5 mmol)、アゼチジン - 3 - オール (2) 5.67 g (77.6 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 18.4 mL (105.75 mmol) のアセトニトリル (250 mL) 中反応混合物を、1.5 時間高攪拌しながら室温から 91 とした。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残留物をヘキサン / 酢酸エチル / アンモニア (2M MeOH) = 100 / 30 / 0.5 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹ NMR (CDCl₃) 2.03 (br s, 1H)、2.81 (m, 2H)、3.55 (m, 2H)、4.34 (s, 1H)、4.50 (m, 1H)、7.29 (m, 4H)、7.34 (m, 4H)。

20

【0300】

段階 4 : 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オン

オキサリルクロライド 6.3 mL (71.42 mmol) の塩化メチレン (250 mL) 溶液に、DMSO 10.15 mL (142.84 mmol) を -78 でゆっくり加え、20 分間攪拌した。それに、1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オール 11 g (35.7 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を加え、混合物を -78 で 30 分間攪拌した。次にトリエチルアミン 24.7 mL (178.56 mmol) を -78 で加え、混合物を -78 で 1 時間攪拌してから昇温させて室温とした。溶液をエーテル 500 mL に投入し、NaHCO₃ 水溶液 50 mL で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。

30

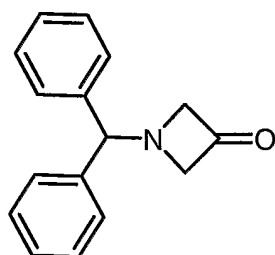
【0301】

製造 2

【0302】

40

【化 47】



【0303】

50

1 - [ビス(4-フェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オン

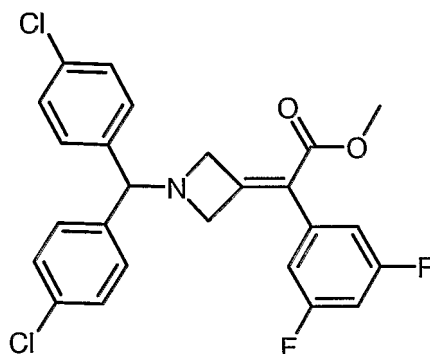
製造 1 段階 5 に記載の方法に従って、1 - [ビス - フェニルメチル]アゼチジン - 3 - オールから製造した。質量スペクトラム： $m/e = 238 (M + 1)$ 。

【0304】

製造 3

【0305】

【化48】



10

【0306】

1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} (3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル

20

段階 1：(3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル

3, 5 - ジフルオロフェニル酢酸 5.0 g (29.1 mmol) および HCl のジオキサン溶液 (4 M) 20 mL (80 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液を、6 時間加熱還流した。冷却後、溶液を濃縮し、残留物をエーテル / 酢酸エチル (1 / 1) 200 mL に投入した。有機層を水 20 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。

【0307】

段階 2：{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 3 - イル} (3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル

1.6 M ブチルリチウムのヘキサン溶液 2 mL および脱水 THF 2 mL の溶液を、室温下に冷却して -78 °C とした。それに、(3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル 0.626 g (3.2 mmol) の THF (4 mL) 溶液を加え、溶液を -78 °C で攪拌した。20 分後、1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オン 0.600 g (1.95 mmol) の THF (4 mL) 溶液を加え、溶液を -78 °C で攪拌した。1 時間後、反応液を、飽和 NH_4Cl 溶液 10 mL およびエーテル 20 mL を加えることで反応停止した。層を分離し、水層をエーテルで洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を、25 % エーテル - ヘキサンを用いてシリカゲル層で濾過して、標題化合物を得た； $^1NMR (CDCl_3)$ 2.91 (d, 1H, $J = 8.3 Hz$)、3.14 (d, 1H, $J = 8.0 Hz$)、3.17 (d, 2H, $J = 8.2 Hz$)、3.32 (d, 1H, $J = 7.8 Hz$)、3.74 (s, 3H)、4.03 (s, br, 1H)、4.42 (s, 1H)、4.42 (s, 1H)、6.76 (m, 1H)、6.689 (m, 2H)、7.33 (m, 4H)、7.38 (m, 4H)；質量スペクトラム： $m/e = 492 (M + 1^{35}Cl, ^{35}Cl)$ および 494 ($M + 1^{35}Cl, ^{37}Cl$)。

30

40

【0308】

段階 3：{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} (3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル

{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 3 - イル} (3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル 0.71 g (1.44 mmol)、無水メタンスルホン 0.295 g (1.73 mmol) およびピリジン 0.400 mL の塩化

50

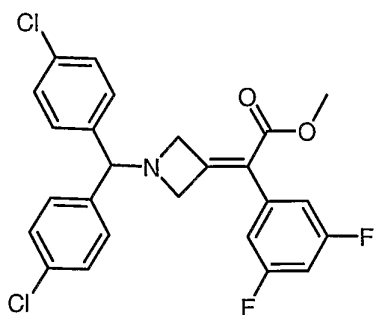
メチレン (5 m L) 溶液を、室温で終夜攪拌した。それに、ジアザビスクロウンデカン 0 . 4 0 0 m L を加え、溶液をそのまま室温で攪拌した。混合物を、エーテルと水との間で分配し、水層をエーテル 2 0 m L で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、合わせ、M g S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、2 0 % エーテル - ヘキサンを用いてシリカゲル層で濾過して、標題化合物を得た；¹ N M R (C D C l ₃) 3 . 6 7 (s , 3 H) 、 3 . 8 4 (m , 2 H) 、 4 . 2 5 (m , 2 H) 、 4 . 5 4 (s , 1 H) 、 6 . 7 6 (m , 1 H) 、 6 . 7 8 (m , 2 H) 、 7 . 3 3 (m , 4 H) 、 7 . 3 8 (m , 4 H) ；質量スペクトラム：m / e = 4 7 4 (M + 1 ^{3 5} C l 、 ^{3 5} C l) および 4 7 6 (M + 1 ^{3 5} C l 、 ^{3 7} C l) 。

【 0 3 0 9 】

製造 4

【 0 3 1 0 】

【 化 4 9 】



【 0 3 1 1 】

{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

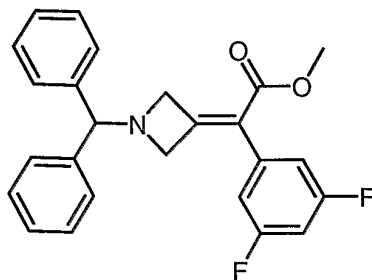
(3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 3 . 8 3 g (2 0 . 5 7 m m o l) の T H F (3 0 m L) 溶液に、ブチルリチウム溶液 (2 . 5 M ヘキサン溶液) 8 . 6 m L (2 1 . 5 1 m m o l) を加え、 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オン (7) 5 . 7 3 g (1 8 . 7 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液を加え、溶液を - 7 8 で 2 時間攪拌した。次に、4 - ジメチルアミノピリジン 2 . 2 8 g (1 8 . 6 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン 3 . 3 m L (1 8 . 7 m m o l) およびメタンスルホニルクロライド 3 . 0 m L (3 7 . 4 m m o l) を加え、溶液を 1 時間攪拌しながら、 - 7 8 から室温まで昇温させた。反応混合物を昇温させて 4 5 とし、さらに 2 . 5 時間攪拌した。混合物をに投入しエーテル 2 5 0 m L および N a H C O ₃ 水溶液 5 0 m L で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 5 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹ N M R (C D C l ₃) 3 . 6 7 (s , 3 H) 、 3 . 8 4 (m , 2 H) 、 4 . 2 5 (m , 2 H) 、 4 . 5 4 (s , 1 H) 、 6 . 7 6 (m , 1 H) 、 6 . 7 8 (m , 2 H) 、 7 . 3 3 (m , 3 H) 、 7 . 3 8 (m , 2 H) ；質量スペクトラム：m / e = 4 7 4 (M + 1 ^{3 5} C l 、 ^{3 5} C l) および 4 7 6 (M + 1 ^{3 5} C l 、 ^{3 7} C l) 。

【 0 3 1 2 】

製造 5

【 0 3 1 3 】

【化50】



【0314】

10

(3,5-ジフルオロフェニル)[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イリデン]酢酸メチル

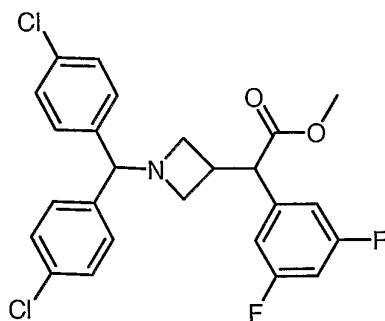
製造3段階1～3に記載の手順によって、1-[ビス(4-フェニル)メチル]アゼチジン-3-オン(製造2)から製造した。質量スペクトラム： $m/e = 406 (M+1)$ 。

【0315】

製造6

【0316】

【化51】



20

【0317】

{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}(3,5-ジフルオロフェニル)酢酸メチル

30

{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(3,5-ジフルオロフェニル)酢酸メチル 5.0 g (10.54 mmol) の MeOH (60 mL) および CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液に、 NaBH_4 798 mg (21.08 mmol) をゆっくり加えた。溶液を 0 で 5 時間攪拌し、エーテル 250 mL に投入し、 NaHCO_3 水溶液 50 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。 $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ 2.68 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、3.10～3.15 (m, 2H)、3.44 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.86 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H)、4.30 (s, 1H)、6.74 (m, 1H)、6.85 (m, 2H)、7.24～7.34 (m, 8H)；質量スペクトラム： $m/e = 476 (M+1)$ (^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 478 ($M+1$) (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

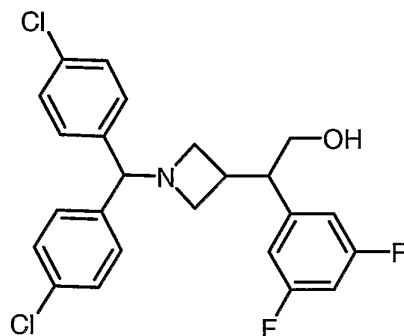
40

【0318】

製造7

【0319】

【化52】



10

【0320】

2-({1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}(3,5-ジフルオロフェニル)エタノール

{1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}(3,5-ジフルオロフェニル)酢酸メチル 1.47 g (3.09 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、LiAlH₄ 溶液 (1 M THF 溶液) 3.1 mL (3.1 mmol) を加えた。溶液を 0 で 10 分間攪拌した。次に、硫酸ナトリウム・10水和物 4 g を加えて反応停止し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。¹NMR (CDCl₃) 3.99 (s, 2H)、4.03 (s, 2H)、4.35 (s, 2H)、4.54 (s, 1H)、6.70~6.80 (m, 3H)、7.30~7.40 (m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 446 (M+1³⁵Cl、³⁵Cl) および 448 (M+1³⁵Cl、³⁷Cl)。

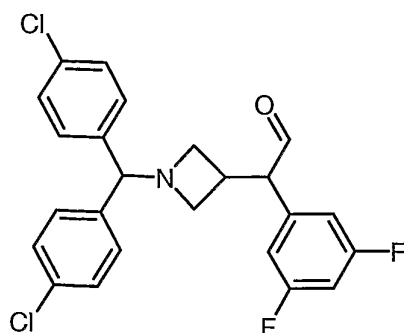
20

【0321】

製造8

【0322】

【化53】



30

【0323】

{1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}((3,5-ジフルオロフェニル)アセトアルデヒド

オキサリルクロライド 0.92 mL (10.5 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 溶液に、DMSO 1.49 mL (20.96 mmol) を -78 でゆっくり加え、20 分間攪拌した。次に、2-({1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}(3,5-ジフルオロフェニル)エタノール 2.35 g (5.24 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液を、上記の反応混合物に加えた。反応混合物を -78 で 30 分間攪拌した。次に、トリエチルアミン 3.62 mL (26.2 mmol) を -78 で加え、混合物を -78 から室温で 1 時間攪拌した。それをエーテル 200 mL に投入し、NaHCO₃ 水溶液 30 mL で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。¹NMR (CDCl₃) 2.74 (m, 1H)、2.94 (m, 1H)、3.01 (m, 1H)、3.19 (m, 1H)、3.48 (m, 1H)、3.85 (d, J = 10 Hz, 1H)、4.29 (s, 1H)、6.71~6.85 (m, 3

40

50

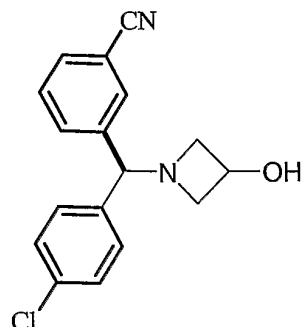
H)、7.24~7.33(m、8H)、9.66(s、1H)；質量スペクトラム： $m/e = 446$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 448 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【0324】

製造9

【0325】

【化54】



10

【0326】

3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

段階1：N - [(1 E) - 3 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) スルフィンアミド

20

(R) - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド 19.0 g (157 mmol) およびチタネートライソプロポキシド 89.0 g (314 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を室温で10分間攪拌した。次に、3 - ホルミルベンゾニトリル 21.6 g (165 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加え、溶液を室温で攪拌した。18時間後、ブライン 30 mL を加えることで反応停止し、溶液を15分間高攪拌した。混合物を、セライト層で濾過し、残留物を CH_2Cl_2 300 mL で洗浄した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、20%酢酸エチル - ヘキサンを用いてシリカゲル層で濾過して、標題化合物を得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 1.31 (s、9H)、7.65 (t、1H、 $J = 7.8\text{ Hz}$)、7.82 (d、1H、 $J = 7.8\text{ Hz}$)、8.07 (d、1H、 $J = 7.8\text{ Hz}$)、8.20 (s、1H)、8.62 (s、1H)；質量スペクトラム： $m/e = 235$ ($M + 1$)。

30

【0327】

段階2：N - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) - スルフィンアミド

N - [(1 E) - (3 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) スルホンアミド 20 g (85.4 mmol) のトルエン (1000 mL) およびエーテル (400 mL) 溶液を、ドライアイス - アセトン浴で冷却して - 60 とした。次に、1Mの4 - クロロフェニルマグネシウムブロマイドのエーテル溶液 170 mL を、温度が - 60 ~ - 50 に維持されるように加え、反応液を - 60 で6時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液 300 mL を加えることで反応停止し、層を分離した。有機層を飽和 NH_4Cl 溶液およびブライン 300 mL ずつで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、10%から30%酢酸エチル / ヘキサンを用いてシリカゲル層で濾過して、標題化合物を得て、分析キラルパック (ChiralPak) ADカラムによる測定で $de > 96\%$ であった。 ^1H - NMR (CDCl_3) 1.27 (s、9H)、3.76 (s、1H)、5.65 (d、1H、 $J = 2.3\text{ Hz}$)、7.24~7.7 (m、8H)。

40

【0328】

段階3：3 - [(S) - アミノ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル

N - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) - スルフィンアミド 850 mg (2.45 mmol) の CH_3OH

50

(20 mL) 溶液に、4 M HCl のジオキサン溶液 2.5 mL を加えた。溶液を室温で 45 分間攪拌し、エーテル 40 mL で希釈した。固体を濾過によって回収し、エーテル 40 mL および飽和 Na_2CO_3 溶液 25 mL の混合物に溶かした。水層を 3 : 1 エーテル - CH_2Cl_2 20 mL ずつで 2 回洗浄した。合わせた有機層を Na_2CO_3 で脱水し、濃縮して、標題化合物を油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.6 (s、2H、br)、5.24 (s、1H)、7.24 ~ 7.78 (m、8H)。

【0329】

段階 4 : 3 - [(S) - [(3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル

3 - [(S) - アミノ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 14.0 g (58 mmol) およびエピクロルヒドリン 10.8 g (120 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液を、暗所で 72 時間攪拌した。溶液を CH_2Cl_2 と水との間で分配し、層を分離した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。それを、精製せずに次の段階で用いた。335 (M + 1、 ^{35}Cl) ; 337 (M + 1、 ^{37}Cl)。

【0330】

段階 5 : 3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

3 - [(S) - [(3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 8.0 g (24.0 mmol) および Cs_2CO_3 11.7 g (36 mmol) の脱水 CH_3CN (50 mL) 溶液を、2 本の 80 mL マイクロ波管間に分けた。管をマイクロ波オーブン中に (冷却しながら)、160 °C で 8 時間照射した。サンプルを濾過し、固体を CH_3CN 20 mL と次に CH_2Cl_2 20 mL で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 300 mL と水 100 mL との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル 100 mL で洗浄した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、10% から 20% 酢酸エチル / CH_2Cl_2 を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を透明油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.6 (s、2H、br)、5.24 (s、1H)、7.24 ~ 7.78 (m、8H)、2.89 (m、2H)、3.54 (m、2H)、4.39 (s、1H)、4.52 (m、1H)、7.2 ~ 7.8 (m、8H)。

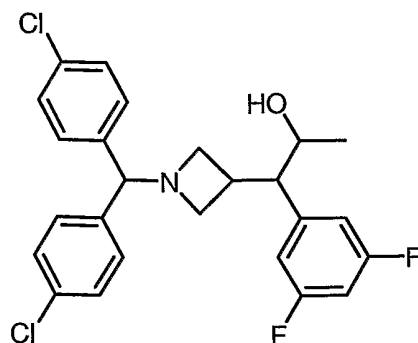
【実施例】

【0331】

実施例 1

【0332】

【化 55】



【0333】

{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オール

{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } (3, 5 - ジフ 50

ルオロフェニル)アセトアルデヒド790mg(1.77mmol)のTHF(20mL)溶液に、メチルマグネシウムクロライド溶液(3.0MTHF溶液)1.18mL(3.54mmol)を-78でゆっくり加え、1時間攪拌した。反応混合物を昇温させて0として1時間経過させ、硫酸ナトリウム・10水和物3gを加えて反応停止し、次に室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/アセトン=8:1を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹NMR(CDC1₃) 0.94(d、J=6.7Hz、3H)、3.44(d、J=6.5Hz、1H)、3.77(m、1H)、3.97(s、2H)、4.02(s、2H)、4.34(m、1H)、4.53(s、1H)、6.69(m、1H)、6.78(m、2H)、7.28(d、J=8.5Hz、4H)、7.38(d、J=8.5Hz、4H);質量スペクトラム:m/e=462(M+1³⁵C1、³⁵C1)および464(M+1³⁵C1、³⁷C1)。

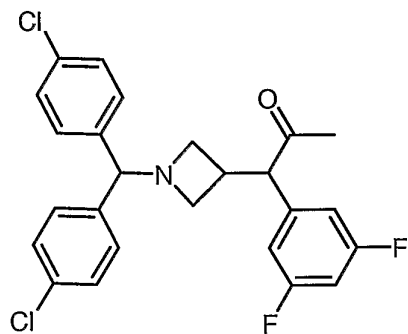
10

【0334】

実施例2

【0335】

【化56】



20

【0336】

1-{1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトン

オキサリルクロライド110μL(1.26mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液に、DMSO180μL(2.52mmol)を-78でゆっくり加え、次に20分間攪拌した。次に、1-{1-[bis(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-2-オール292mg(0.63mmol)の塩化メチレン(2mL)溶液を反応混合物に加え、次に-78で30分間攪拌した。次に、トリエチルアミン435μL(3.15mmol)を-78で加え、混合物を攪拌しながら-78から室温まで昇温させた。混合物をエーテル30mLに投入し、NaHCO₃水溶液5mLで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。NMR(CDC1₃) 2.09(s、3H)、2.65(m、1H)、2.78(m、1H)、3.08(m、2H)、3.45(m、1H)、3.90(d、J=10.5Hz、1H)、4.28(s、1H)、6.73~6.77(m、3H)、7.24~7.33(m、8H);質量スペクトラム:m/e=460(M+1³⁵C1、³⁵C1)および462(M+1³⁵C1、³⁷C1)。

30

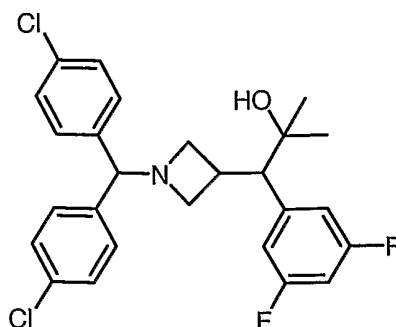
40

【0337】

実施例3

【0338】

【化 5 7】



10

【0339】

1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセトン 230 mg (0 . 5 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、メチルマグネシウムクロライド溶液 (3 . 0 M THF 溶液) 0 . 42 mL (1 . 25 mmol) を - 78 ° でゆっくり加え、1時間攪拌した。反応混合物を昇温させて 0 ° として1時間経過させてから、硫酸ナトリウム・10水和物 1 g を加えて反応停止し、室温で1時間攪拌した。反応停止した反応混合物を濾過し、有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/アセトン = 8 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ体の 1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを白色固体として得た。エナンチオマーをキラルカラム (ヘキサン/エチルアルコールを用いる OJ カラム) によって分離した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 06 (s , 3 H) , 1 . 15 (s , 3 H) , 2 . 29 (t , 1 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 2 . 74 (d , 1 H , $J = 10 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 82 (t , 1 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 10 ~ 3 . 16 (m , 2 H) , 3 . 62 (m , 1 H) , 4 . 20 (s , 1 H) , 6 . 67 ~ 6 . 73 (m , 3 H) , 7 . 21 ~ 7 . 33 (m , 8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 476$ ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 478 ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl) 。

20

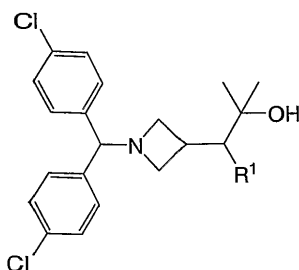
30

【0340】

実施例 4 ~ 7

適切に置換された酢酸アリールまたはヘテロアリールを原料とし、製造 4、6 ~ 8 および実施例 1 ~ 3 に記載の手順を用いて、下記の化合物を製造した。

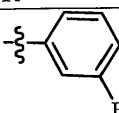
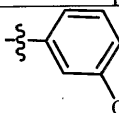
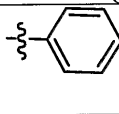
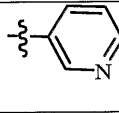
【化 5 8】



40

【0341】

【表 5】

実施例	名称	R ¹	質量スペクトラムm/e
4	1-[1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール		458 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 460 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
5	1-[1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール		474 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 476 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
6	1-[1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-メチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン-2-オール		518 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 520 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
7	1-[1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-メチル-1-ピリジン-3-イルプロパン-2-オール		441 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 443 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)

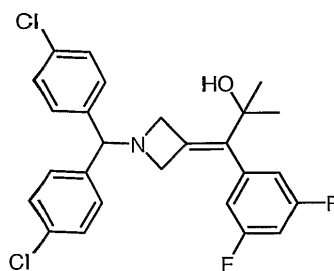
10

【0342】

実施例 8

【0343】

【化 58】



20

【0344】

1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル (製造 5) 1 . 1 5 g (2 . 4 3 m m o l) の脱水エチルエーテル (1 0 m L) 溶液を、窒素下に冷却して - 7 8 として。1 Mメチルリチウムのエーテル溶液 3 . 1 m L を滴下した。3 0 分後、追加の 1 Mメチルリチウムのエーテル溶液 3 . 1 m L を滴下し、溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。水を加えることで反応停止し、混合物をエーテルと水との間で分配した。水系抽出液をエーテルで洗浄し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサンおよび 5 : 4 : 1 ヘキサン - メチル t e r t - ブチルエーテル - アセトニトリルの 2 : 1 混合物を用いてウォーターズ (Waters) R C M カラム (5 ミクロンシリカゲル、2 0 m m × 1 0 c m) でのクロマトグラフィーによって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。¹ N M R (C D C l ₃) 1 . 3 5 (s , 3 H) 、 3 . 4 9 (m , 2 H) 、 4 . 0 9 (m , 2 H) 、 4 . 4 6 (s , 1 H) 、 6 . 6 8 (m , 1 H) 、 6 . 7 0 (m , 1 H) 、 7 . 2 6 (m , 4 H) 、 7 . 3 4 (m , 4 H) ; 質量スペクトラム : m / e = 4 7 4 (M + 1 ³⁵Cl、³⁵Cl) および 4 7 6 (M + 1 ³⁵Cl、³⁷Cl)

30

40

【0345】

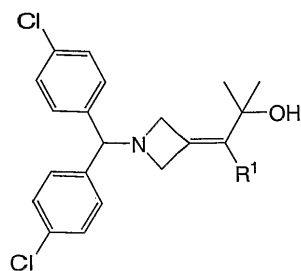
実施例 9

実施例 8 の方法による { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリジン } (3 - フルオロフェニル) アセテート (製造 4 でのもの) を原料として、下記のもの製造した。

【0346】

50

【化 5 8】



【 0 3 4 7 】

10

【表 6】

実施例	名称	R ¹	質量スペクトラムΔm/e
9	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール		456 (M+1 35Cl, 35Cl); 458 (M+1 35Cl, 37Cl)
10	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-1-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール		472 (M+1 35Cl, 35Cl); 474 (M+1 35Cl, 37Cl)
11	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール		456 (M+1 35Cl, 35Cl); 458 (M+1 35Cl, 37Cl)
12	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチル-1-ピリジン-3-イルプロパン-2-オール		439 (M+1 35Cl, 35Cl); 441 (M+1 35Cl, 37Cl)
13	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチル-1-チエン-3-イルプロパン-2-オール		444 (M+1 35Cl, 35Cl); 446 (M+1 35Cl, 37Cl)

20

14	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチル-1-チエン-2-イルプロパン-2-オール		444 (M+1 35Cl, 35Cl); 446 (M+1 35Cl, 37Cl)
15	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルプロパン-2-オール)		442 (M+1 35Cl, 35Cl); 444 (M+1 35Cl, 37Cl)
16	1-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-オール		506 (M+1 35Cl, 35Cl); 508 (M+1 35Cl, 37Cl)
17	3-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチルプロピルベンゾニトリル		463 (M+1 35Cl, 35Cl); 465 (M+1 35Cl, 37Cl)
18	5-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イリデン〕-2-メチルプロピルニコチノニトリル		464 (M+1 35Cl, 35Cl); 466 (M+1 35Cl, 37Cl)

30

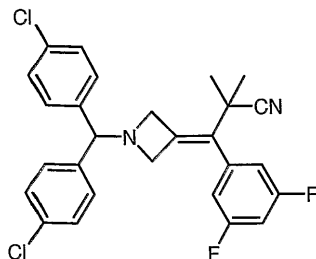
40

【 0 3 4 8 】

実施例 1 9

【 0 3 4 9 】

【化 59】



【0350】

10

3 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

段階1: 3 - { [メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

boc - アゼチジン - 3 - カルボン酸 980 mg (4.87 mmol)、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 951 mg (9.75 mmol)、HOBt 329 mg (2.435 mmol) および 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 1.87 g (9.75 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 2.54 mL (44.61 mmol) を 0 で加え、それを室温で6時間攪拌した。次に、反応混合物をエーテル 100 mL に投入し、NaHCO₃ 水溶液 20 mL で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。¹NMR (CDCl₃) 1.46 (s, 9H)、3.23 (s, 3H)、3.62 (m, 1H)、3.68 (s, 3H)、4.07 (m, 2H)、4.09 (m, 2H)。

20

【0351】

段階2: 3 - (3, 5 - ジフルオロベンゾイル)アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

3 - { [メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 1.19 g (4.87 mmol) の THF (15 mL) 溶液を、3, 5 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロマイド溶液 (0.5 M THF 溶液) 14.6 mL (7.31 mmol) に加えた。反応混合物を 0 で2時間攪拌し、エーテル 100 mL に投入し、水 10 mL で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹NMR (CDCl₃) 1.48 (s, 9H)、4.08 (m, 1H)、4.24 (m, 4H)、7.36 (m, 1H)、7.38 (m, 2H)。

30

【0352】

段階3: アゼチジン - 3 - イル (3, 5 - ジフルオロフェニル)メタノン

3 - (3, 5 - ジフルオロベンゾイル)アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 400 mg (1.35 mmol) の HCl / ジオキサン溶液 (4 M) (6 mL) および TFA (2.5 mL) 中の溶液を、50 で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をヘキサン/エーテル (1 / 1) で洗浄し、標題化合物を得た。質量スペクトラム: m / e = 199 (M + 1)。

40

【0353】

段階4: { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} (3, 5 - ジフルオロフェニル)メタノン

1 - [プロモ(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - クロロベンゼン (製造1段階2) 377 mg (1.19 mmol)、アゼチジン - 3 - イル (3, 5 - ジフルオロフェニル)メタノン 280 mg (1.19 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.49 mL (2.83 mmol) のアセトニトリル (8 mL) 中の反応混合物を、1.5時間にわたり室温から 91 で高攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残留

50

物を、ヘキサン/酢酸エチル = 9 / 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0354】

$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.37 (s, 2H)、3.58 (s, 2H)、4.05 (m, 1H)、4.38 (s, 1H)、7.02 (m, 1H)、7.28 ~ 7.39 7.34 (m, 10H)。質量スペクトラム：m/e = 432 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 435 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【0355】

段階5：3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

10

イソブチロニトリル 84 μL (0.928 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、ブチリチウム溶液 (2.5 M ヘキサン溶液) 370 μL (0.928 mmol) を加え、次に -55 ~ -40 で 50 分間攪拌した。次に、{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} (3, 5 - ジフルオロフェニル)メタノン (製造6でのもの) 334 mg (0.773 mmol) の THF 溶液を -78 で加え、溶液を -60 ~ -50 で 5 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液 2 mL を加えて反応停止し、反応混合物をエーテル 30 mL に投入し、 NaHCO_3 水溶液 5 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.24 (s, 3H)、1.34 (s, 3H)、2.58 (br, 1H)、3.12 (br, 1H)、3.40 (br, 2H)、3.60 (br, 1H)、4.26 (m, 1H)、4.43 (s, 1H)、6.76 (m, 1H)、7.06 (m, 2H)、7.25 ~ 7.34 (m, 8H) ; 質量スペクトラム：m/e = 501 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 503 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

20

【0356】

段階6：3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル 128 mg (0.255 mmol) およびオキシ塩化リン 3 mL のピリジン (5 mL) 中反応混合物を、48 時間加熱還流した。溶液を濃縮し、エーテル 30 mL に投入し、 NaHCO_3 水溶液 5 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。 $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.47 (s, 6H)、3.48 (s, 2H)、4.18 (s, 2H)、4.47 (s, 1H)、6.66 ~ 6.77 (m, 2H)、7.25 - 6 - 7.35 (m, 8H) ; 質量スペクトラム：m/e = 483 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 485 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

30

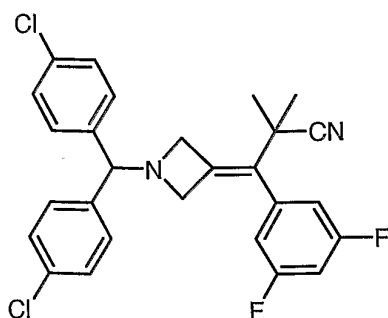
【0357】

実施例 20

40

【0358】

【化 60】



10

【0359】

3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

段階 1 : 2 - { 1 - {ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エタノール

{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} (3, 5 - ジフルオロフェニル)酢酸メチル 2.11 g (4.45 mmol) のヘキサン (40 mL) および CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液に、DIBAL-H 溶液 (1 M THF 溶液) 26.7 mL (26.7 mmol) を加え、次に -78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を昇温させて室温として 1.5 時間経過させ、硫酸ナトリウム・10 水和物 8 g を加えることで反応停止し、室温で 1 時間攪拌した。反応停止した反応液を濾過し、有機層を濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹ NMR (CDCl_3) 3.99 (s, 2H)、4.03 (s, 2H)、4.35 (s, 2H)、4.54 (s, 1H)、6.70 ~ 6.80 (m, 3H)、7.30 - 6 - 7.40 (m, 8H); 質量スペクトラム: $m/e = 446$ ($M + 1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 448 ($M + 1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)。 20

【0360】

段階 2 : 3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパンニトリル

2 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エタノール 51 mg (0.114 mmol)、無水メタンスルホン酸 24 mg (0.137 mmol)、シアン化ナトリウム 14 mg (0.285 mmol) およびピリジン 11 μL (0.137 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の反応混合物を、室温で 12 時間攪拌し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹ NMR (CDCl_3) 3.29 (s, 2H)、3.96 (s, 2H)、4.01 (s, 2H)、4.54 (s, 1H)、6.69 ~ 6.75 (m, 3H)、7.29 - 6 - 7.7.38 (m, 8H); 質量スペクトラム: $m/e = 455$ ($M + 1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 457 ($M + 1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)。 40

【0361】

段階 3 : 3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパンニトリル 62 mg (0.136 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (1 M THF 溶液) 0.41 mL (0.41 mmol) を加え、それを -78 で 20 分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル 30 μL (0.476 mmol) を加え、それをさらに 2 時間にわたり -78 で攪拌した。水 1 mL を加えることで反応混合物を反応停止し、反応混合物をエーテル 30 mL に投入し、 NaHCO_3 水溶液 5 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 50

で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1.47 (s、6H)、3.48 (s、2H)、4.18 (s、2H)、4.47 (s、1H)、6.66 ~ 6.77 (m、2H)、7.25 - 6 - 7.35 (m、8H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 483$ ($M+1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 485 ($M+1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

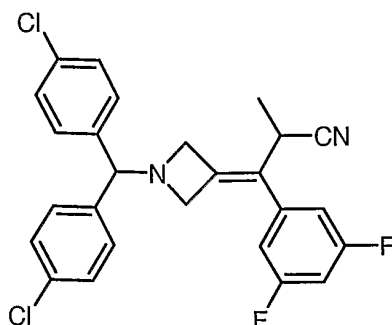
【0362】

実施例 2 1

【0363】

【化 6 1】

10



【0364】

3 - { 1 - [(ビス(4-クロロフェニル)メチル)アゼチジン - 3 - イリデン] - 3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

20

実施例 2 0 段階 2 からのカラムをさらに溶離することで、標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1.43 (d、3H、 $J = 7.3\text{ Hz}$)、3.54 (q、1H、 $J_1 = 15\text{ Hz}$ 、 $J_2 = 7\text{ Hz}$)、4.09 (m、2H)、4.52 (s、1H)、6.74 ~ 6.77 (m、3H)、7.29 ~ 7.40 (m、8H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 469$ ($M+1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 471 ($M+1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

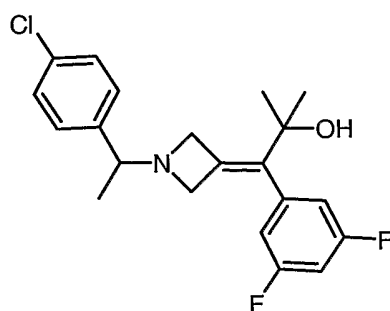
【0365】

実施例 2 2

【0366】

【化 6 2】

30



40

【0367】

1 - { 1 - [1 - (4-クロロフェニル)エチル]アゼチジン - 3 - イリデン} - 1 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

段階 1 : アゼチジン - 3 - イリデン (3,5-ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

(3,5-ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル 0.405 g (1 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液に、クロルギ酸 1 - クロロエチル 0.284 g (2 mmol) を加え、溶液を室温で攪拌した。1 時間後、溶液を濃縮し、残留物を 10 % エーテル - ヘキサン 2 mL で磨砕した。それを傾斜法で分離し、固体残留物をメタノールに溶かし、6 時間加熱還流した。溶液を濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た。質量スペクトラム : $m/e = 240$ ($M+1$)。

50

【0368】

段階2：{ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

アゼチジン - 3 - イリデン (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 1 4 2 g (0 . 5 m m o l)、4 - クロロアセトフェノン 0 . 1 4 2 g (1 m m o l) およびトリエチルアミン 0 . 1 5 m L (1 2 m m o l) のジクロロエタン (5 m L) 溶液を、室温で攪拌した。5分後、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 0 . 4 2 2 g (2 m m o l) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。飽和 KHCO_3 溶液を加えることで反応停止し、混合物をエーテル 1 0 m L と飽和 KHCO_3 溶液 2 m L との間で分配した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、 $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O} - \text{Et}_3\text{N}$ の勾配 (2 0 : 8 0 : 0 . 1 から 6 0 : 4 0 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8、1 9 m m x 1 0 m m) によって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム： $m/e = 378$ ($\text{M} + 1^{35}\text{Cl}$) および 3 8 0 ($\text{M} + 1^{37}\text{Cl}$)。

10

【0369】

段階3：1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

{ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 0 2 m g (0 . 5 3 m m o l) のエーテル (2 m L) 溶液を、窒素下に冷却して - 7 8 ° とした。それに、1 . 6 M メチルリチウムのエーテル溶液 0 . 8 m L を加え、溶液を - 7 8 ° で攪拌した。1時間後、水 1 m L を加えることで溶液を反応停止し、混合物をエーテル 1 0 m L と水 2 m L との間で分配した。水層を酢酸エチル 1 0 m L で2回洗浄し、合わせた有機抽出液を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、 $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O} - \text{Et}_3\text{N}$ の勾配 (2 0 : 8 0 : 0 . 1 から 6 0 : 4 0 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8、1 9 m m x 1 0 m m) によって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1 . 2 3 (s、3 H)、1 . 3 5 (s、3 H)、1 . 3 6 (s、3 H)、6 . 6 4 ~ 6 . 7 4 (m、3 H)、7 . 2 4 ~ 7 . 3 2 (m、4 H)；質量スペクトラム： $m/e = 378$ ($\text{M} + 1^{35}\text{Cl}$) および 3 8 0 ($\text{M} + 1^{37}\text{Cl}$)。

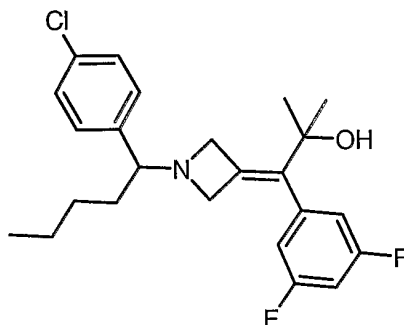
20

【0370】

実施例 2 3

【0371】

【化 6 3】



40

【0372】

1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) ペンチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

実施例 2 2 に記載の方法によって、アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチルおよび 1 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 1 - オンから製造した。質量スペクトラム： $m/e = 420$ ($\text{M} + 1^{35}\text{Cl}$) および 4 2 2 ($\text{M} + 1^{37}\text{Cl}$)。

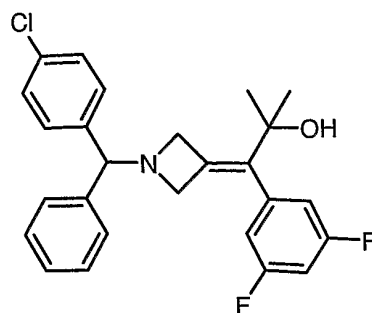
【0373】

50

実施例 2 4

【 0 3 7 4 】

【 化 6 4 】



10

【 0 3 7 5 】

1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

段階 1 : { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

1 - [ブロモ (フェニル) メチル] - 4 - クロロベンゼン 0 . 2 8 0 g (1 m m o l)、アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル (実施例 2 2 段階 1) 0 . 1 2 0 g (0 . 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン 0 . 1 2 m L (0 . 7 m m o l) のアセトニトリル (1 0 m L) 溶液を、40 で 1 8 時間加熱した。溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 2 0 m L に溶かした。その溶液を水 1 0 m L で洗浄し、水層を第 2 の酢酸エチル 2 0 m L で洗浄した。有機抽出液をブラインで洗浄し、混合し、濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶かし、アセトニトリル - 水 - トリエチルアミンの勾配 (3 0 : 7 0 : 1 から 6 0 : 4 0 : 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8 、 1 9 m m x 5 0 m m) によって精製して、標題化合物を得た。¹ NMR (C D C l ₃) 3 . 7 4 (s 、 3 H) 、 3 . 8 8 (m 、 2 H) 、 4 . 2 4 (m 、 2 H) 、 4 . 5 5 (s 、 1 H) 、 6 . 7 0 ~ 6 . 8 6 (m 、 3 H) 、 7 . 2 1 ~ 7 . 4 3 (m 、 9 H) ; 質量スペクトラム : m / e = 4 4 0 (M + 1 ^{3 5} C l) および 4 4 2 (M + 1 ^{3 7} C l) 。

20

30

【 0 3 7 6 】

段階 2 : 1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

{ 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 0 4 4 g (0 . 1 m m o l) の脱水エーテル (5 m L) 溶液を、窒素下に冷却して - 7 8 とした。それに、1 M メチルリチウム溶液 0 . 4 5 m L を加え、得られた溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。第 2 の 1 M メチルリチウム溶液 0 . 4 5 m L を加え、溶液を昇温させて - 6 0 とした。1 時間後、水 5 m L を加えることで反応停止し、層を分離した。水層を酢酸エチル 1 0 m L ずつで 3 回洗浄し、有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、CH₃CN - H₂O - Et₃N の勾配 (2 0 : 8 0 : 0 . 1 から 6 0 : 4 0 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8 、 1 9 m m x 1 0 m m) によって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。¹ NMR (C D C l ₃) 1 . 3 7 (s 、 6 H) 、 3 . 5 2 (m 、 2 H) 、 4 . 1 2 (m 、 2 H) 、 4 . 5 0 (s 、 1 H) 、 6 . 6 8 ~ 6 . 7 6 (m 、 3 H) 、 7 . 2 2 ~ 7 . 4 2 (m 、 9 H) ; 質量スペクトラム : m / e = 4 4 0 (M + 1 ^{3 5} C l) および 4 4 2 (M + 1 ^{3 7} C l) 。

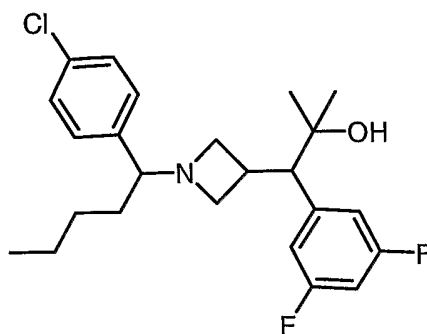
40

【 0 3 7 7 】

実施例 2 5

【 0 3 7 8 】

【化 6 5】



10

【0379】

1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) ベンチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

段階 1 : アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

(3 , 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル 0 . 4 0 6 g (1 m m o l) および 1 0 % P d / C 2 5 m g のメタノール (1 0 m L) および 1 M H C l / エーテル (1 m L) 中混合物を、約 0 . 2 8 M P a (4 0 p s i) H₂ 下にて 1 8 時間振盪した。混合物をセライトで濾過し、固体残留物をメタノール 3 0 m L で洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物およびジフェニルメタンの混合物を得た。それを分離せずに、次の段階にそのまま用いた。質量スペクトラム : m / e = 2 4 2 (M + 1) 。

20

【0380】

段階 2 : 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 0 1 5 g (0 . 0 5 4 m m o l)、1 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 1 - オン 0 . 0 2 0 g (0 . 1 0 1 m m o l) およびトリエチルアミン 0 . 0 1 5 m L (0 . 1 2 m m o l) のジクロロエタン (5 m L) 溶液を室温で攪拌した。5 分後、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 0 . 0 5 0 g (0 . 2 3 7 m m o l) を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。飽和 K₂CO₃ 溶液を加えることで反応停止し、混合物をエーテル 1 0 m L と飽和 K₂CO₃ 溶液 2 m L との間で分配した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、CH₃CN - H₂O - Et₃N の勾配 (2 0 : 8 0 : 0 . 1 から 6 0 : 4 0 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8、1 9 m m × 1 0 m m) によって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を異性体の混合物として得た。質量スペクトラム : m / e = 4 2 2 (M + 1 ^{3 5} C l および 4 2 4 (M + 1 ^{3 7} C l))。質量スペクトラム : m / e = 4 2 2 (M + 1 ^{3 5} C l および 4 2 4 (M + 1 ^{3 7} C l)) 。

30

【0381】

段階 3 : 1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

40

{ 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 0 2 0 g (0 . 0 4 5 m m o l) の脱水エーテル (5 m L) 溶液を、窒素下に冷却して - 7 8 ° とした。それに、1 M メチルリチウム溶液 0 . 1 m L を加え、溶液を - 7 8 ° で 3 0 分間攪拌した。第 2 の 1 M メチルリチウム溶液 0 . 1 m L を加え、溶液を昇温させて - 6 0 ° とした。1 時間後、水 5 m L を加えることで反応停止し、層を分離した。水層を、酢酸エチル 1 0 m L ずつで 3 回洗浄し、有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、CH₃CN - H₂O - Et₃N の勾配 (2 0 : 8 0 : 0 . 1 から 6 0 : 4 0 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ X t e r r a C 1 8、1 9 m m × 1 0 m m) によって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。¹ N M R (C D C l₃) 0 . 8 0 ~

50

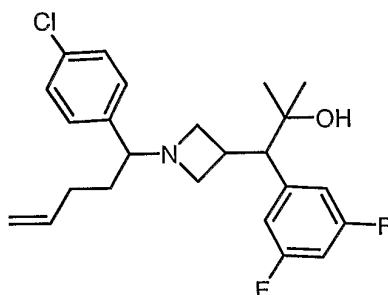
0.84 (m, 3H)、0.96 ~ 1.20 (m, 2H)、1.16 ~ 1.23 (m, 2H)、1.35 (s, 3H)、1.36 (s, 3H)、1.40 ~ 1.66 (m, 2H)、3.20 ~ 3.52 (m, 2H)、3.66 ~ 3.78 (m, 1H)、3.88 ~ 4.32 (m, 2H)、6.64 ~ 6.80 (m, 3H)、7.20 ~ 7.32 (m, 2H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 422$ ($M + 1^{35}Cl$) および 424 ($M + 1^{37}Cl$)。

【0382】

実施例 26

【0383】

【化66】



【0384】

1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) ペンチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 20

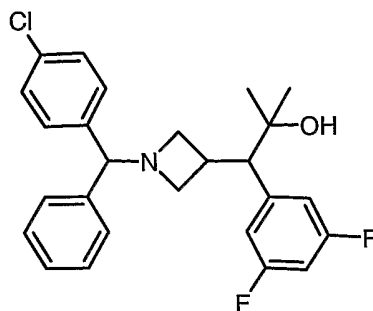
実施例 25 に記載の方法によって、アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチルおよび 1 - (4 - クロロフェニル) ペント - 4 - エン - 1 - オンから製造した。先の異性体 : $^1NMR (CDCl_3)$ 1.09 (s, 3H)、1.13 (s, 3H)、1.4 ~ 1.9 (m, 4H)、2.40 (m, 1H)、2.7 (m, 2H)、3.1 ~ 3.2 (m, 2H)、3.42 (m, 2H)、4.91 (m, 2H)、5.70 (m, 1H)、6.68 ~ 6.76 (m, 3H)、7.23 (d, 2H)、7.31 (d, 2H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 420$ ($M + 1^{35}Cl$) および 422 ($M + 1^{37}Cl$)。遅い異性体 : $^1NMR (CDCl_3)$ 1.15 (s, 3H)、1.19 (s, 3H)、1.5 ~ 1.9 (m, 4H)、2.14 (m, 1H)、2.7 (m, 1H)、2.9 ~ 3.2 (m, 4H)、3.9 (m, 1H)、4.91 (m, 2H)、5.75 (m, 1H)、6.66 ~ 6.75 (m, 3H)、7.18 (d, 2H)、7.26 (d, 2H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 420$ ($M + 1^{35}Cl$) および 422 ($M + 1^{37}Cl$)。 30

【0385】

実施例 27

【0386】

【化67】



【0387】

1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 50

段階 1 : { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル

1 - [プロモ (フェニル) メチル] - 4 - クロロベンゼン 0 . 0 4 2 g (0 . 1 5 m m o l)、アゼチジン - 3 - イル (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル (実施例 2 5 段階 1) 0 . 0 2 8 g (0 . 1 m m o l) および Cs_2CO_3 0 . 2 9 8 g (0 . 3 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 溶液を、45 で 1 8 時間加熱した。溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 5 m L に溶かした。その溶液を水 1 m L で洗浄し、水層を第 2 の酢酸エチル 3 m L で洗浄した。有機抽出液をブラインで洗浄し、合わせ、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサンおよび 5 : 4 : 1 ヘキサン - メチル *tert* - ブチル エーテル - アセトニトリルの 2 : 1 混合物を用いるウォーターズ RCM カラム (5 ミクロンシリカゲル、20 mm x 10 cm) でのクロマトグラフィーによって精製した。均一な分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。¹ NMR ($CDCl_3$) 2 . 6 5 ~ 2 . 6 9 (m、1 H)、2 . 8 8 ~ 2 . 9 3 (m、1 H)、3 . 0 5 ~ 3 . 1 6 (m、2 H)、3 . 4 1 ~ 3 . 4 6 (m、1 H)、3 . 6 7 (s、3 H)、3 . 8 1 ~ 3 . 8 6 (m、1 H)、4 . 3 0 (s、1 H)、6 . 6 9 ~ 6 . 7 4 (m、1 H)、6 . 8 0 ~ 6 . 8 5 (m、2 H)、7 . 1 9 ~ 7 . 3 7 (m、9 H)。質量スペクトラム : $m/e = 442$ ($M + 1^{35}Cl$) および 444 ($M + 1^{37}Cl$)。

【 0 3 8 8 】

段階 2 : 1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

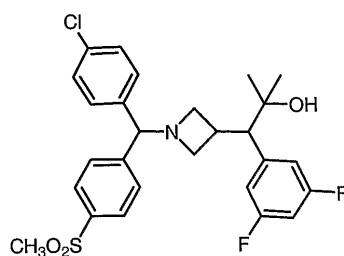
{ 1 - [(4 - クロロフェニル) (フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0 . 0 4 4 g (0 . 1 m m o l) の脱水エーテル (5 m L) 溶液を窒素下に冷却して - 7 8 とした。それに、1 M メチルリチウム溶液 0 . 4 5 m L を加え、溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。第 2 の 1 M メチルリチウム溶液 0 . 4 5 m L を加え、溶液を昇温させて - 6 0 とした。1 時間後、水 5 m L を加えることで反応停止し、層を分離した。水層を酢酸エチル 10 m L ずつで 3 回洗浄し、有機抽出液を合わせ、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、 $CH_3CN-H_2O-Et_3N$ の勾配 (20 : 80 : 0 . 1 から 60 : 40 : 0 . 1) を用いる逆相クロマトグラフィー (ウォーターズ Xterra C18、19 mm x 10 mm) によって精製した。均一分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。¹ NMR ($CDCl_3$) 1 . 3 7 (s、6 H)、3 . 5 2 (m、2 H)、4 . 1 2 (m、2 H)、4 . 5 0 (s、1 H)、6 . 6 8 ~ 6 . 7 6 (m、3 H)、7 . 2 2 ~ 7 . 4 2 (m、9 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 440$ ($M + 1^{35}Cl$) および 442 ($M + 1^{37}Cl$)。

【 0 3 8 9 】

実施例 2 8

【 0 3 9 0 】

【 化 6 8 】



【 0 3 9 1 】

1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

実施例 2 7 に記載の方法に従って、1 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンを用いて製造した。質量スペクトラム : $m/e = 518$

10

20

30

40

50

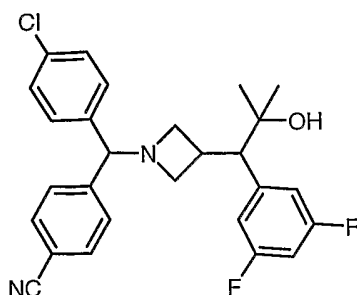
($M + 1^{35}C1$) および $520 (M + 1^{37}C1)$ 。

【0392】

実施例 29

【0393】

【化69】



10

【0394】

4 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

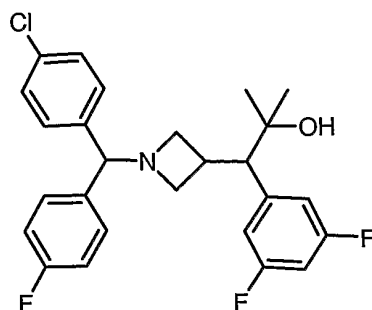
実施例 27 に記載の方法に従って製造した。質量スペクトラム： $m/e = 467 (M + 1^{35}C1)$ および $469 (M + 1^{37}C1)$ 。

【0395】

実施例 30

【0396】

【化70】



30

【0397】

1 - { 1 - [(4 - クロロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

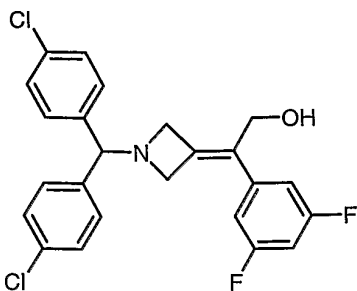
実施例 27 に記載の方法に従って製造した。質量スペクトラム： $m/e = 460 (M + 1^{35}C1)$ および $462 (M + 1^{37}C1)$ 。

【0398】

実施例 31

【0399】

【化71】



40

【0400】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 -

50

(3, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール

{ 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } (3, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 2.11 g (4.45 mmol) のヘキサン (40 mL) および CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液に、DIBAL - H 溶液 (1 M THF 溶液) 26.7 mL (26.7 mmol) を加え、次に -78 で 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を昇温させて室温として 1.5 時間経過させ、硫酸ナトリウム・10 水和物 8 g を加えて反応停止し、次に室温で 1 時間攪拌した。反応停止した反応混合物を濾過し、有機層を濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 ^1NMR (CDCl_3) 3.99 (s, 2H)、4.03 (s, 2H)、4.35 (s, 2H)、4.54 (s, 1H)、6.70 ~ 6.80 (m, 3H)、7.30 - 6.7.40 (m, 8H)。質量スペクトラム: $m/e = 446$ ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 448 ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl)。

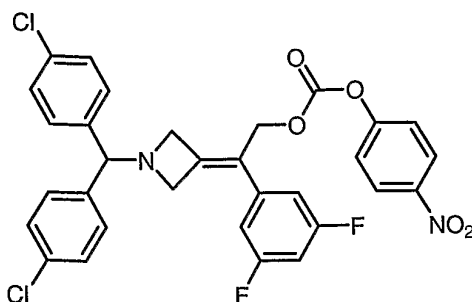
10

【0401】

実施例 3 2

【0402】

【化 7 2】



20

【0403】

炭酸 2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル 4 - ニトロフェニル

2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール (実施例 3 1) 320 mg (0.717 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン 175 mg (1.43 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、クロルギ酸 4 - ニトロフェニル 217 mg (1.076 mmol) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 12 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム: $m/e = 613$ ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 615 ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl)。

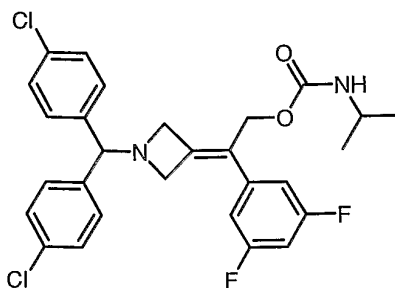
30

【0404】

実施例 3 3

【0405】

【化 7 3】



40

【0406】

2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 -

50

(3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルイソプロピルカーバメート

炭酸 2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル 4 - ニトロフェニル 45 mg (0 . 073 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、イソプロピルアミン 0 . 3 mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をを用いるシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1 によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

^1NMR (CDCl_3) 1 . 15 (d、6 H、 $J = 5 . 7 \text{ Hz}$)、3 . 90 (br s、1 H)、3 . 99 (s、2 H)、4 . 06 (s、2 H)、4 . 54 (s、1 H)、4 . 74 (s、2 H)、6 . 68 ~ 6 . 74 (m、3 H)、7 . 29 ~ 7 . 39 (m、8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 531$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 533 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl) 。

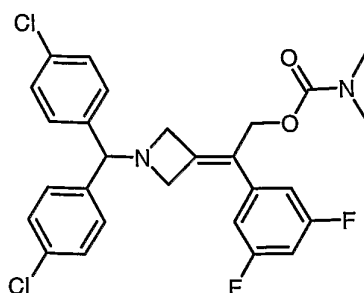
10

【 0 4 0 7 】

実施例 3 4

【 0 4 0 8 】

【 化 7 4 】



20

【 0 4 0 9 】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルジメチルカーバメート

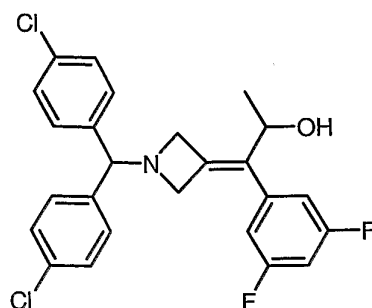
実施例 3 3 に記載の方法に従って、ジメチルアミンを用いて製造した。質量スペクトラム : $m/e = 517$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 519 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl) 。

【 0 4 1 0 】

実施例 3 5

【 0 4 1 1 】

【 化 7 5 】



40

【 0 4 1 2 】

1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オール

段階 1 : { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセトアルデヒド

オキサリルクロライド 0 . 59 mL (6 . 72 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、DMSO 0 . 95 mL (13 . 44 mmol) を - 78 でゆっくり加え、20 分間攪拌した。次に、2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン -

50

3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール 1 . 5 0 g (3 . 3 6 m m o l) の塩化メチレン (1 0 m L) 溶液を、上記の反応混合物に加え、それを - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。次に、トリエチルアミン 2 . 3 2 m L (1 6 . 8 m m o l) を - 7 8 で加え、混合物を攪拌しながら、反応混合物を - 7 8 から昇温させて室温とした。反応混合物をエーテル 1 5 0 m L に投入し、NaHCO₃ 水溶液 1 5 m L で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : m / e = 4 4 4 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 5} C 1) および 4 4 6 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 7} C 1)。

【 0 4 1 3 】

段階 2 : { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オール

10

{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセトアルデヒド 8 0 5 m g (1 . 8 1 m m o l) の (2 0 m L) T B 溶液に、メチルマグネシウムクロライド溶液 (3 . 0 M T H F 溶液) 1 . 3 3 m L (4 . 0 m m o l) を - 7 8 でゆっくり加え、1 時間攪拌した。反応混合物を昇温させて 0 として 1 時間経過させ、硫酸ナトリウム・1 0 水和物 3 g を加えて反応停止し、次に室温で 1 時間攪拌した。反応停止した反応混合物を濾過し、有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、を用いるシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン / アセトン = 8 : 1 によって精製して、{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オールを白色固体として得た。質量スペクトラム : m / e = 4 6 0 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 5} C 1) および 4 6 2 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 7} C 1)。

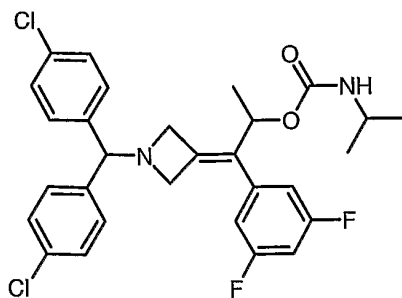
20

【 0 4 1 4 】

実施例 3 6

【 0 4 1 5 】

【 化 7 6 】



30

【 0 4 1 6 】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチルイソプロピルカーバメート

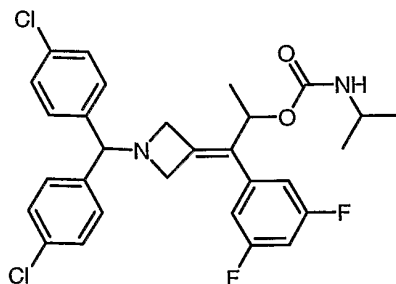
段階 1 : 炭酸 2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチル 4 - ニトロフェニル

実施例 3 5 の手順に従って製造した 1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オール 4 2 0 m g (0 . 9 1 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン 2 2 2 m g (1 . 8 2 m m o l) の塩化メチレン (1 0 m L) 溶液に、クロルギ酸 4 - ニトロフェニル 2 7 6 m g (1 . 3 7 m m o l) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 2 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : m / e = 6 2 7 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 5} C 1) および 6 2 9 (M + 1 ^{3 5} C 1、^{3 7} C 1)。

40

【 0 4 1 7 】

【化 7 7】



【0 4 1 8】

10

段階 2 : 2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチルイソプロピルカーバメート

炭酸 2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチル 4 - ニトロフェニル 45 mg (0.073 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、イソプロピルアミン 0.3 mL を加え、反応液を室温で 4 時間攪拌してから、濃縮し、残留物についてヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行って、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : $m/e = 545$ ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 547 ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl)。

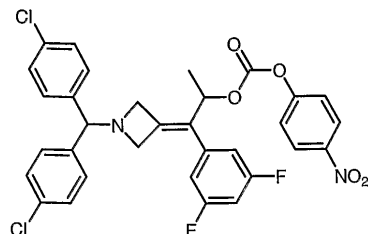
【0 4 1 9】

20

実施例 3 7

【0 4 2 0】

【化 7 7】



30

【0 4 2 1】

炭酸 2 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチル 4 - ニトロフェニル

1 - { 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパン - 2 - オール (実施例 3 5) 420 mg (0.91 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン 222 mg (1.82 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、クロルギ酸 4 - ニトロフェニル 276 mg (1.37 mmol) を加え、次に室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 12 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 627$ ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 629 ($M + 1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl)。

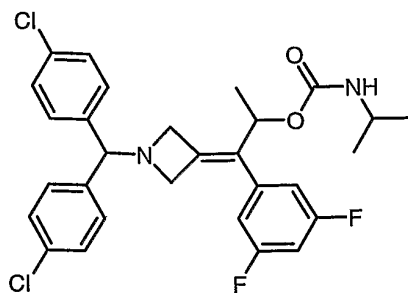
40

【0 4 2 2】

実施例 3 8

【0 4 2 3】

【化 7 8】



【0 4 2 4】

10

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチルイソプロピルカーバメート

炭酸 2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチル 4 - ニトロフェニル (実施例 3 7) 4 5 m g (0 . 0 7 3 m m o l) の塩化メチレン (3 m L) 溶液に、イソプロピルアミン 0 . 3 m L を加え、次に室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m / e = 545$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 547 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

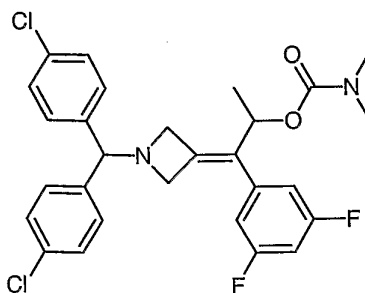
【0 4 2 5】

20

実施例 3 9

【0 4 2 6】

【化 7 9】



30

【0 4 2 7】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチルジメチルカーバメート

実施例 3 8 に記載の方法に従って、ジメチルアミンを用いて製造した。質量スペクトラム : $m / e = 531$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 533 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

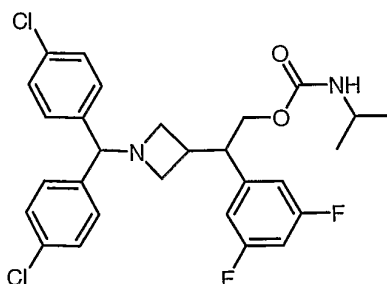
【0 4 2 8】

実施例 4 0

【0 4 2 9】

40

【化 8 0】



【0 4 3 0】

50

2 - ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルイソプロピルカーバメート

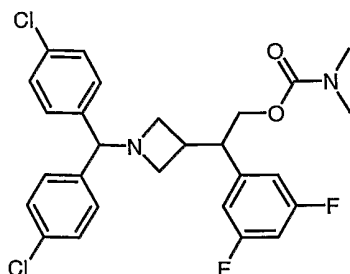
実施例 37 および 38 の手順によって、(3 , 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル (製造 5) から製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 533$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 535 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【 0 4 3 1 】

実施例 4 1

【 0 4 3 2 】

【 化 8 1 】



【 0 4 3 3 】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルジメチルカーバメート

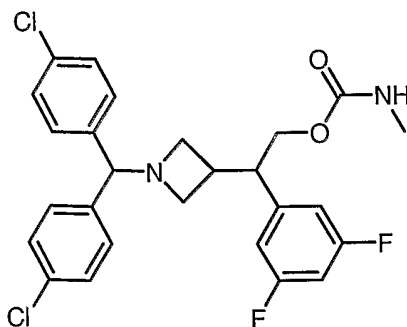
実施例 37 および 38 の手順によって、(3 , 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル (製造 5) およびジメチルアミンから製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 519$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 521 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【 0 4 3 4 】

実施例 4 2

【 0 4 3 5 】

【 化 8 2 】



【 0 4 3 6 】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルメチルカーバメート

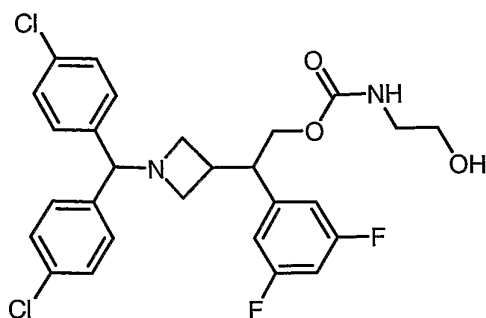
実施例 37 および 38 の手順によって、(3 , 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル (製造 5) およびメチルアミンから製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 505$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 507 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【 0 4 3 7 】

実施例 4 3

【 0 4 3 8 】

【化 8 3】



10

【 0 4 3 9 】

2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル 2 - ヒドロキシエチルカーバメート

実施例 3 7 および 3 8 での手順によって、(3 , 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イリデン] 酢酸メチル (製造 5) および 2 - アミノエタノールから製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 535$ ($M + 1$ $^{35}C1$ 、 $^{35}C1$) および 537 ($M + 1$ $^{35}C1$ 、 $^{37}C1$)。

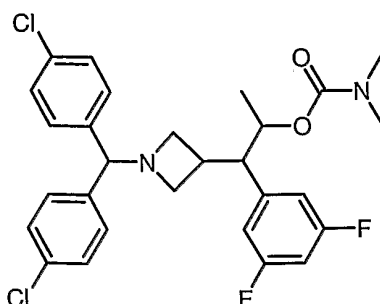
【 0 4 4 0 】

実施例 4 4

【 0 4 4 1 】

20

【化 8 4】



【 0 4 4 2 】

30

2 - { ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルエチルジメチルカーバメート

実施例 3 7 および 3 8 での手順によって、{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - オール (実施例 1) およびメチルアミンから製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 533$ ($M + 1$ $^{35}C1$ 、 $^{35}C1$) および 535 ($M + 1$ $^{35}C1$ 、 $^{37}C1$)。

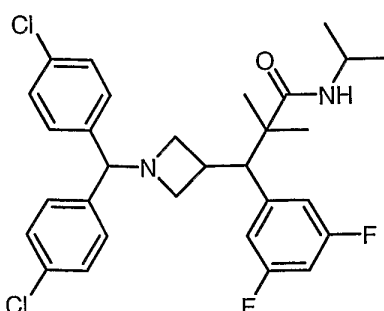
【 0 4 4 3 】

実施例 4 5

【 0 4 4 4 】

40

【化 8 5】



【 0 4 4 5 】

50

3 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - N - イソプロピル - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

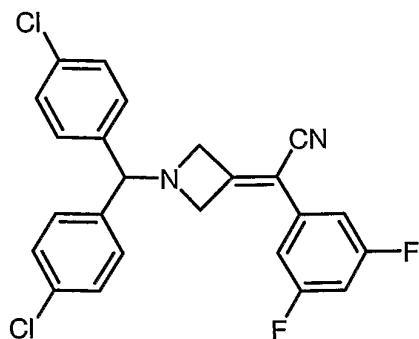
実施例 37 および 38 の手順によって、{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン-2-オール (実施例 1) から製造して、標題化合物を得た。質量スペクトラム： $m/e = 545$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 547 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【0446】

実施例 46

【0447】

【化86】



【0448】

{ 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (3, 5-ジフルオロフェニル)アセトニトリル

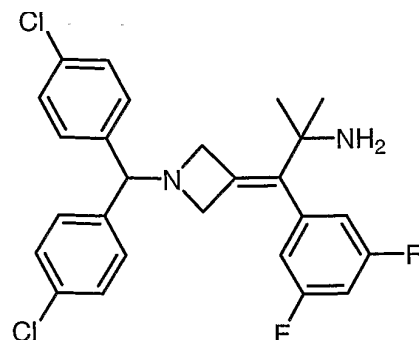
3, 5-ジフルオロフェニルアセトニトリル 540 mg (3.53 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、ブチルリチウム溶液 (2.5 M ヘキサン溶液) 1.41 mL (3.53 mmol) を加え、それを -78°C で 30 分間攪拌した。次に、1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オン (1) 985 mg (3.21 mmol) の THF 溶液を加え、それを -78°C で 3 時間攪拌した。次に、4-ジメチルアミノピリジン 510 mg (4.17 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン $840\text{ }\mu\text{L}$ (4.82 mmol) およびメタンスルホニルクロライド $558\text{ }\mu\text{L}$ (7.06 mmol) を加え、それを -78°C から室温まで終夜攪拌した。溶液をエーテル 80 mL に投入し、 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル = $9:1$ を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 3.84 (m、 2 H)、 4.25 (m、 2 H)、 4.54 (s、 1 H)、 6.76 (m、 1 H)、 6.78 (m、 2 H)、 7.33 (m、 3 H)、 7.38 (m、 2 H)；質量スペクトラム： $m/e = 430$ ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 432 ($M + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl)。

【0449】

実施例 47

【0450】

【化87】



【0451】

1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン

無水 CeCl_3 のサンプル 236 mg (0.96 mmol) を、 N_2 下にて $150 \sim 160^\circ\text{C}$ で 40 分間磁気攪拌しながら乾燥させた。次に、脱水 THF 6 mL を加え、懸濁液を 25°C で攪拌した。2 時間後、 1.6 M メチルリチウムの THF 溶液 $600 \mu\text{L}$ (0.96 mmol) を -78°C で加えた。30 分後、{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセトニトリル 201 mg (0.46 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加え、混合物を -78°C で 3 時間攪拌した。濃 NH_4OH (3 mL) を -60°C より低い温度で加え、混合物を室温とし、セライトで濾過した。固体を塩化メチレンで数回洗浄し、水層を塩化メチレンで 2 回抽出した。合わせた有機層を脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチル / 2 M NH_3 の MeOH 溶液 = $100 : 30 : 6$ を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1.28 (s、 6 H)、 3.14 (s、 2 H)、 3.95 (s、 2 H)、 4.66 (s、 1 H)、 6.56 (m、 2 H)、 6.77 (m、 1 H)、 $7.21 \sim 7.28$ (m、 8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 473$ ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{35}Cl) および 475 ($\text{M} + 1$ ^{35}Cl 、 ^{37}Cl) 。

10

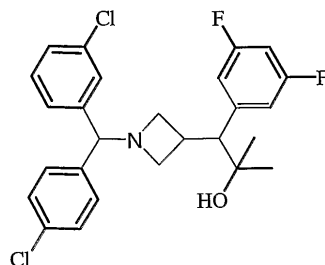
【 0 4 5 2 】

実施例 4 8

【 0 4 5 3 】

20

【 化 8 8 】



【 0 4 5 4 】

30

1 - { 1 - [(3 - クロロフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

微粉碎 CeCl_3 (Strem Chemical Co.) 0.985 g (4.0 mmol) の脱水 THF (10 mL) 溶液を室温で N_2 下にて攪拌した。1 時間後、溶液をドライアイス - アセトン浴で冷却して -78°C とし、 1.6 M メチルリチウムのエーテル溶液 2.5 mL を、固体が分散状態に維持されるような速度で滴下した。30 分後、{ 1 - [(3 - クロロフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル 0.485 g (1.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加え、溶液を -78°C で 1 時間攪拌した。メタノール 0.1 mL を加えることで反応停止し、エーテル 40 mL で希釈し、昇温させて -10°C とした。次に、セリウム塩がフラスコ表面に沈殿するまで、 NH_4Cl 水溶液を滴下した。上清を傾斜法で取り、固体を塩化メチレン 20 mL ずつ 2 回およびエーテル 20 mL ずつ 2 回で磨砕した。合わせた有機抽出液を飽和 NH_4Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物を 4 種類のジアステレオマーの混合物として得た。混合物を、それぞれ 1% 、次に 2% 、次に 4% 、次に 6% 酢酸エチル - ヘキサンの 3 カラム容量の段階的勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の 2 種類のジアステレオマーを得た。先に溶出するジアステレオマーのエナンチオマーを、 6% イソプロパノール / ヘプタンを用いる AD カラムキラルでのクロマトグラフィーによって分離した。先に溶出するジアステレオマー : ^1H NMR (CDCl_3) 1.07 (s、 3 H)、 1.14 (s、 3 H)、 2.28 (t、 1 H 、 $J = 7.5 \text{ Hz}$)、 2.74 (d、 1

40

50

H、J = 10.7 Hz)、2.82 (t、1H、J = 7.5 Hz)、3.10 ~ 3.16 (m、2H)、3.62 (m、1H)、4.20 (s、1H)、6.67 ~ 6.73 (m、3H)、7.21 ~ 7.33 (m、8H)；質量スペクトラム：m/e = 476 (M + 1³⁵Cl、³⁵Cl) および 478 (M + 1³⁵Cl、³⁷Cl)。遅く溶出するジアステレオマー：¹H NMR (CDCl₃) 1.06 (s、3H)、1.14 (s、3H)、2.29 (t、1H、J = 7.5 Hz)、2.75 (d、1H、J = 10.7 Hz)、2.82 (t、1H、J = 7.5 Hz)、3.10 ~ 3.16 (m、2H)、3.62 (m、1H)、4.22 (s、1H)、6.67 ~ 6.73 (m、3H)、7.21 ~ 7.33 (m、8H)；質量スペクトラム：m/e = 476 (M + 1³⁵Cl、³⁵Cl) および 478 (M + 1³⁵Cl、³⁷Cl)。

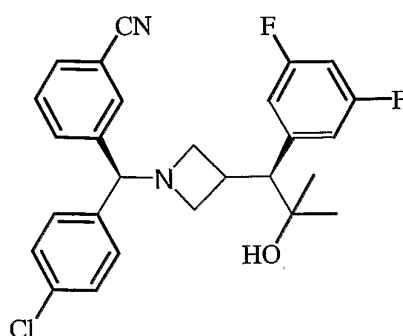
10

【0455】

実施例 49

【0456】

【化89】



20

【0457】

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンゾニトリル

段階 1：(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

CeCl₃ 67.03 g (272 mmol) の脱水THF (500 mL) 懸濁液を、2 L 三頸フラスコ中、N₂ 下に室温で攪拌した。30分後、混合物をドライアイス - アセトン浴で冷却して - 78 とし、1.6 M メチルリチウムのエーテル溶液 155 mL を高攪拌しながら滴下した。黄色 - 緑色混合物を、さらに30分間 - 78 で攪拌し、(3, 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] 酢酸メチル 28.75 g (70.6 mmol) の脱水THF (100 mL) 溶液を、温度を - 60 以下に維持するような速度で30分間かけて加えた。混合物を - 78 で1時間攪拌し、メタノール 20 mL およびエーテル 1000 mL を滴下することで過剰のカルバニオンを分解し、その間に溶液は - 40 まで昇温した。ほとんどの固体がフラスコ底部表面に沈殿してしまうまで、飽和NH₄Cl水溶液を加えることで反応停止した。液体層を2リットル分液漏斗中に傾斜法に入れ、固体を塩化メチレン 200 mL ずつで3回磨砕した。合わせた有機層を、NH₄Cl水溶液およびブライン 400 mL ずつで2回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して白色固体を得た。残留物を、5%イソプロパノール - ヘプタンを用いるキラルパックAD樹脂で精製した。先に溶出するエナンチオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。それは(+)エナンチオマーである。¹H NMR (CDCl₃) 1.07 (s、3H)、1.14 (s、3H)、2.28 (t、1H、J = 7.5 Hz)、2.74 (d、1H、J = 10.7 Hz)、2.82 (t、1H、J = 7.5 Hz)、3.10 ~ 3.16 (m、2H)、3.62 (m、1H)、4.20 (s、1H)、6.67 ~ 6.73 (m、3H)、7.21 ~ 7.45 (m、10H)；質量スペクトラム：m/e = 408。

30

40

【0458】

50

段階 2 : (S) - 1 - アゼチジン - 3 - イル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

500 mL パールフラスコを N_2 でパージし、10% Pd / C 1.2 g およびメタノール 20 mL を入れた。それに、(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 4.1 g (10.1 mmol) の溶液を加え、混合物を約 0.28 MPa (40 psi) H_2 下で 24 時間振盪した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状残留物を、20% 酢酸エチル - ヘキサンで充填したシリカゲルカラムに乗せ、カラムを 5 カラム容量の 20% 酢酸エチル - ヘキサン、次に塩化メチレン、10% メタノール / 塩化メチレン、そして最後に 60 : 40 : 10 塩化メチレン - メタノール - 水酸化アンモニウムで洗浄した。均一な分画を濃縮して標題化合物を得た。それはそれ以上精製せずに、次の段階にそのまま用いた。質量スペクトラム : $m/e = 244 (M+1)$ 。

【 0 4 5 9 】

段階 3 : 3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

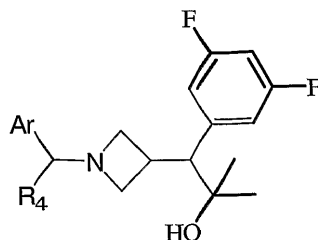
段階 3 からの粗アミンおよび Cs_2CO_3 6.51 g (20 mmol) の脱水アセトニトリル (30 mL) 溶液を、小型ディーン - スタークトラップを取り付けたフラスコ中にて室温で攪拌した。15 分後、3 - [ブロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 4.6 g (15 mmol) を加え、混合物を 60 ° で加熱した。18 時間後、溶液をセライトで濾過し、残留物をアセトニトリルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物を 5% から 20% 酢酸エチル - ヘキサンの段階的勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。先に溶出する生成物ジアステレオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。 $^1NMR (CDCl_3)$ 1.07 (s, 3 H)、1.14 (s, 3 H)、2.28 (t, 1 H, $J = 7.5 Hz$)、2.74 (d, 1 H, $J = 10.7 Hz$)、2.82 (t, 1 H, $J = 7.5 Hz$)、3.10 ~ 3.16 (m, 2 H)、3.62 (m, 1 H)、4.29 (s, 1 H)、6.67 ~ 6.73 (m, 3 H)、7.21 ~ 7.4 (m, 8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 469 (M+1, ^{35}Cl)$ および 471 ($M+1, ^{37}Cl$)。

【 0 4 6 0 】

実施例 50 ~ 69

実施例 48 および 49 に記載の手順に従って、相当するエステルから下記の実施例化合物を製造した。

【 化 89 】



【 0 4 6 1 】

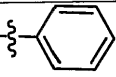
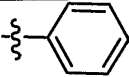
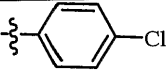
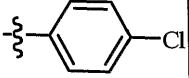
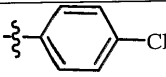
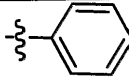
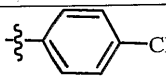
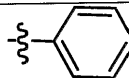
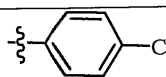
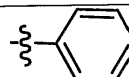
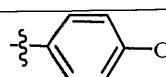
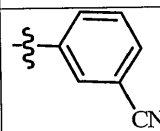
10

20

30

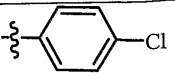
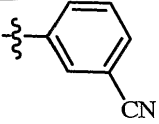
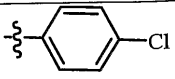
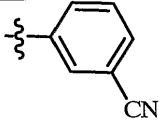
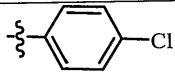
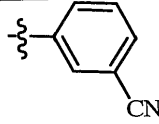
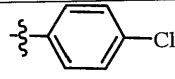
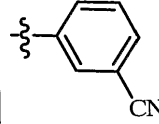
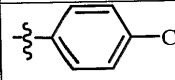
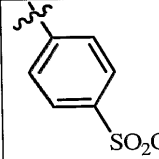
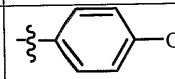
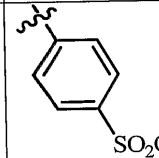
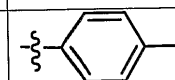
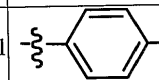
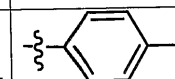
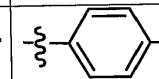
40

【表 7】

実施例	名称	Ar	R4	質量スペクトラ $\Delta m/e$
50	1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-メチルプロパン-2-オール			408 (M+1)
51	1-[1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			476 (M+1 35Cl, 35Cl); 478 (M+1 35Cl, 37Cl)
52	1-[1-[(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			472 (M+1 35Cl); 474 (M+1, 37Cl)
53	(1S)-1-[1-[(R)-(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			472 (M+1 35Cl); 474 (M+1, 37Cl)
54	(1R)-1-[1-[(S)-(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			472 (M+1 35Cl); 474 (M+1, 37Cl)
55	フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル]メチル)ベンゾニトリル			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)

10


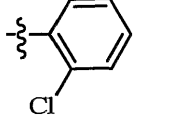

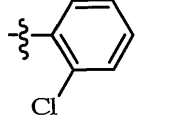
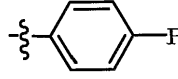
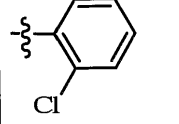
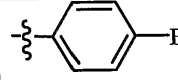
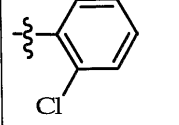
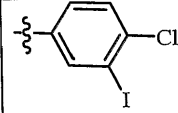
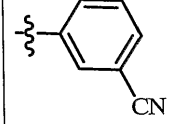
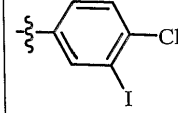
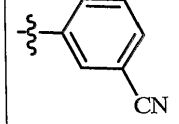
20

56	3-((R)-(4-クロロフェニル){3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
57	3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
58	3-((R)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
59	3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
60	(1RS)-1-(1-[(SR)-(4-クロロフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル]アゼチジン-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			520 (M+1 35Cl); 522 (M+11, 37Cl)
61	(1RS)-1-(1-[(RS)-(4-クロロフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル]アゼチジン-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			520 (M+1 35Cl); 522 (M+11, 37Cl)
62	1-{1-[(4-クロロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)
63	1-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			444 (M+1)

10

20

30

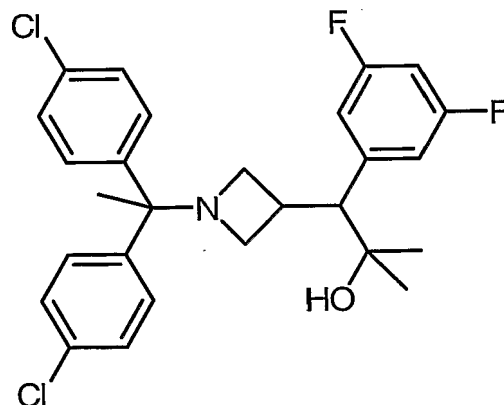
64	(1SR)-1-[1-[(SR)-(2-クロロフェニル)(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			476 (M+1 35Cl, 35Cl); 478 (M+1 35Cl, 37Cl)
65	(1RS)-1-[1-[(SR)-(2-クロロフェニル)(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			476 (M+1 35Cl, 35Cl); 478 (M+1 35Cl, 37Cl)
66	(1SR)-1-[1-[(SR)-(2-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)
67	(1RS)-1-[1-[(SR)-(2-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)
68	3-((R)-(4-クロロ-3-ヨードフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			593(M+1, 35Cl); 595 (M+1, 37Cl)
69	3-((S)-(4-クロロ-3-ヨードフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			593(M+1, 35Cl); 595 (M+1, 37Cl)

【 0 4 6 2 】

実施例 7 0

【 0 4 6 3 】

【 化 9 0 】



【 0 4 6 4 】

1 - { 1 - [1 , 1 - ビス (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

実施例 4 8 に記載の手順を用い、{ 1 - [1 , 1 - ビス (4 - クロロフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチルから製造した。質量スペクトラム : $m/e = 490 (M+1 \text{ } ^3\text{ } ^5\text{ Cl } , \text{ } ^3\text{ } ^5\text{ Cl }) ; 492 (M+1 \text{ } ^3\text{ } ^5\text{ Cl } , \text{ } ^3\text{ } ^7\text{ Cl })$ 。

【 0 4 6 5 】

実施例 7 1

【 0 4 6 6 】

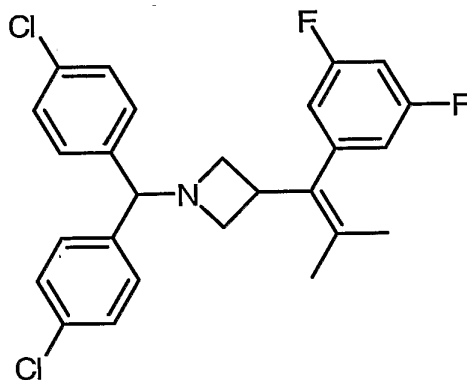
10

20

30

40

【化 9 1】



10

【0467】

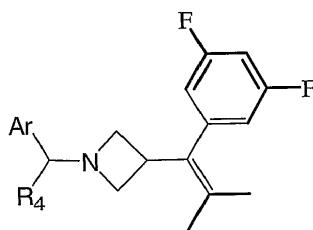
1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロブ - 1 - エン - 1 - イル] アゼチジン

1 - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 47 mg (0.099 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に、DAST (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) 52 μL (0.395 mmol) を加え、溶液を -78 で 2 時間攪拌した。次に、その反応混合物に、エーテル 10 mL および NaHCO_3 水溶液 3 mL を加えた。2 N NaOH で pH を 8 ~ 9 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.51 (s, 3H)、1.71 (s, 3H)、2.60 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H)、3.36 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H)、3.70 (m, 1H)、4.06 (s, 1H)、6.56 (m, 2H)、6.73 (m, 1H)、7.24 (m, 8H); 質量スペクトラム: $m/e = 458$ ($M+1$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) および 460 ($M+1$, ^{35}Cl , ^{37}Cl)。 20

【0468】

実施例 72 ~ 73

【化 9 2】



30

【0469】

【表 8】

実施例	名称	Ar	R4	質量スペクトラム m/e
72	3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロブ-1-エン-1-イル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジン			390 (M+1)
73	3-((4-クロロフェニル){3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロブ-1-エン-1-イル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			449 (M+1, ^{35}Cl); 451 (M+1, ^{37}Cl)

40

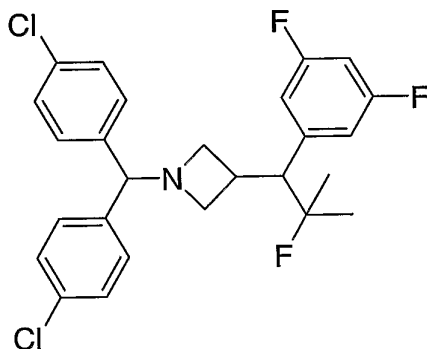
50

【 0 4 7 0 】

実施例 7 4

【 0 4 7 1 】

【 化 9 2 】



10

【 0 4 7 2 】

1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - [(1S) - 1 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン

1 - {1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 1 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 175 mg (0.368 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、フッ化水素 - ピリジン 1 mL を加え、反応液を 42 で 9 時間攪拌した。次に、反応混合物を 5 N NaOH 7 mL、 NaHCO_3 水溶液 7 mL および CH_2Cl_2 30 mL に投入した。2 N NaOH で pH を 8 ~ 9 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、10%メチルtert-ブチルエーテル-ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.25 (t, $J = 2.2\text{ Hz}$, 6 H)、2.33 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1 H)、2.83 ~ 2.89 (m, 2 H)、3.09 ~ 3.11 (m, 2 H)、3.60 (m, 1 H)、4.20 (s, 1 H)、6.68 ~ 6.71 (m, 3 H)、7.21 ~ 7.33 (m, 8 H)。

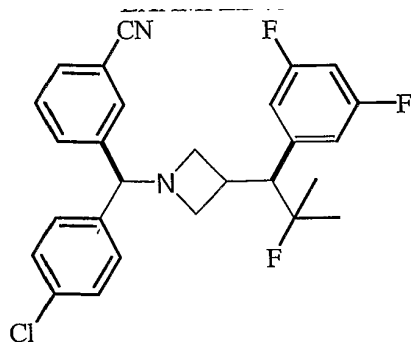
20

【 0 4 7 3 】

実施例 7 5

【 0 4 7 4 】

【 化 9 3 】



40

【 0 4 7 5 】

3 - ((S) - (4-クロロフェニル) {3 - [(1S) - 1 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル}メチル)ベンゾニトリル

3 - ((S) - (4-クロロフェニル) {3 - [(1S) - 1 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル}メチル)ベンゾニトリル 186 mg (0.368 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、フッ化水素 - ピリジン 1 mL を加え、それを 42 で 9 時間攪拌した。次に、反応混合物を 5 N NaOH 7 mL、 NaHCO_3 水溶液 7 mL および CH_2Cl_2 30 mL に投入し

50

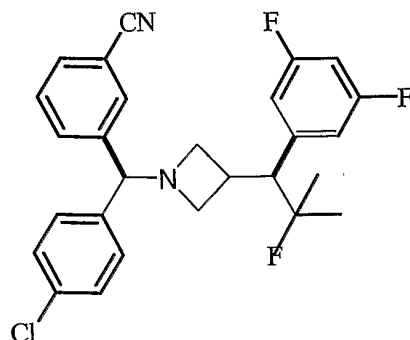
た。2 N NaOHでpHを8~9に調節した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(30 mLで3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、10%メチルtert-ブチルエーテル-ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹NMR(CDC l₃) 1.25(t、J=2.2 Hz、6 H)、2.33(t、J=6.5 Hz、1 H)、2.83~2.89(m、2 H)、3.09~3.11(m、2 H)、3.60(m、1 H)、4.24(s、1 H)、6.68~6.71(m、3 H)、7.21~7.8(m、8 H)；質量スペクトラム：m/e=478(M+1³⁵Cl、³⁵Cl)および480(M+1³⁵Cl、³⁷Cl)。

【0476】

実施例76

【0477】

【化94】



【0478】

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

段階1：(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

CeCl₃ 67.03 g (272 mmol) の脱水THF (500 mL) 懸濁液を、N₂ 下に室温で、2リットル三頸フラスコ中で攪拌した。30分後、混合物をドライアイス-アセトン浴で冷却して-78とし、1.6 Mメチルリチウムのエーテル溶液155 mLを高攪拌しながら滴下した。黄色-緑色混合物を-78でさらに30分間攪拌し、(3, 5 - ジフルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] 酢酸メチル 28.75 g (70.6 mmol) の脱水THF (100 mL) 溶液を、温度が-60以下に維持されるような速度で30分間かけて加えた。混合物を-78で1時間攪拌し、メタノール20 mLおよびエーテル1000 mLを滴下することで過剰のカルバニオンを分解し、その間に溶液は-40まで昇温した。ほとんどの固体がフラスコ底部表面に沈殿してしまうまで、飽和NH₄Cl水溶液を加えることで反応停止した。液体層を2リットル分液漏斗中に傾斜法に入れ、固体を塩化メチレン200 mLずつで3回磨砕した。合わせた有機層を、NH₄Cl水溶液およびブライン400 mLずつで2回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して白色固体を得た。残留物を、5%イソプロパノール-ヘプタンを用いるキラルパックAD樹脂で精製した。先に溶出するエナンチオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。それは(+)エナンチオマーである。¹H NMR(CDC l₃) 1.07(s、3 H)、1.14(s、3 H)、2.28(t、1 H、J=7.5 Hz)、2.74(d、1 H、J=10.7 Hz)、2.82(t、1 H、J=7.5 Hz)、3.10~3.16(m、2 H)、3.62(m、1 H)、4.20(s、1 H)、6.67~6.73(m、3 H)、7.21~7.45(m、10 H)；質量スペクトラム：m/e=408。

【0479】

段階 2 : 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 -
メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン

(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 5 . 5 g (13 . 5 mmol) の CH_2Cl_2 (25 mL) 溶液に、フッ化水素 - ピリジン 15 mL を加え、得られた 2 相混合物を 42 で 15 時間攪拌した。次に、反応混合物を、5 N NaOH 100 mL、 NaHCO_3 水溶液 20 mL、 CH_2Cl_2 150 mL および氷 100 mL に投入した。2 N NaOH で pH を 8 ~ 9 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した (150 mL で 3 回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、10 % メチル tert - ブチルエーテル - ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによ

10

って精製して、標題化合物を白色固体として得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1 . 25 (t、 $J = 2.2\text{ Hz}$ 、6 H)、2 . 33 (t、 $J = 6.5\text{ Hz}$ 、1 H)、2 . 83 ~ 2 . 89 (m、2 H)、3 . 09 ~ 3 . 11 (m、2 H)、3 . 60 (m、1 H)、4 . 30 (s、1 H)、6 . 68 ~ 6 . 71 (m、3 H)、7 . 21 ~ 7 . 8 (m、10 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 410$ ($M + 1$)。

【 0480 】

段階 3 : 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 -
メチルプロピル] アゼチジン

500 mL パールフラスコを N_2 でパージし、10 % Pd / C 1 . 2 g およびメタノール 20 mL を入れた。それに、3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン 4 . 1 g (10 . 1 mmol) の溶液を加え、混合物を約 0 . 28 MPa (40 psi) H_2 下で 24 時間振盪した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状残留物を、20 % 酢酸エチル - ヘキサンで充填したシリカゲルカラムに乗せ、カラムを 5 カラム容量の 20 % 酢酸エチル - ヘキサン、次に塩化メチレン、10 % メタノール / 塩化メチレン、そして最後に 80 : 20 : 2 塩化メチレン - メタノール - 水酸化アンモニウムで洗浄した。均一な分画を濃縮して標題化合物を得た。それはそれ以上精製せずに、次の段階にそのまま用いた。質量スペクトラム : $m/e = 244$ ($M + 1$)。

20

【 0481 】

段階 4 : 3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジ
フルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチ
ル) ベンゾニトリル

30

段階 3 からの粗アミンおよび Cs_2CO_3 6 . 51 g (20 mmol) の脱水アセトニトリル (30 mL) 溶液を、小型ディーン - スタークトラップを取り付けたフラスコ中にて室温で攪拌した。15 分後、3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 4 . 6 g (15 mmol) を加え、混合物を 60 で加熱した。18 時間後、溶液をセライトで濾過し、残留物をアセトニトリルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物を 5 % から 20 % 酢酸エチル - ヘキサンの段階的勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。先に溶出する生成物ジアステレオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。 ^1NMR (CDCl_3) 1 . 25 (t、 $J = 2.2\text{ Hz}$ 、6 H)、2 . 33 (t、 $J = 6.5\text{ Hz}$ 、1 H)、2 . 83 ~ 2 . 89 (m、2 H)、3 . 09 ~ 3 . 11 (m、2 H)、3 . 60 (m、1 H)、4 . 24 (s、1 H)、6 . 68 ~ 6 . 71 (m、3 H)、7 . 21 ~ 7 . 8 (m、8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 469$ ($M + 1$ 、 ^{35}Cl) および 471 ($M + 1$ 、 ^{37}Cl)。

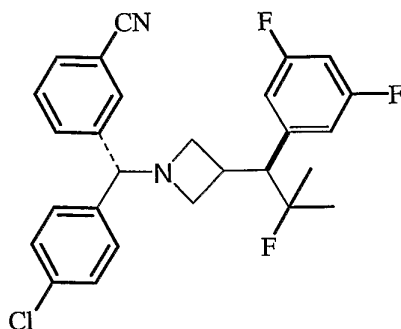
40

【 0482 】

実施例 77

【 0483 】

【化 9 5】



10

【 0 4 8 4 】

3 - ((R) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

実施例 7 6 段階 4 のフラッシュカラムをさらに溶離することで、標題化合物を白色固体として得た。¹ NMR (CDCl₃) 1.25 (t, J = 2.2 Hz, 6H)、2.33 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、2.83 ~ 2.89 (m, 2H)、3.09 ~ 3.11 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、4.20 (s, 1H)、6.68 ~ 6.71 (m, 3H)、7.21 ~ 7.8 (m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 469 (M + 1, ³⁵Cl) および 471 (M + 1, ³⁷Cl)。

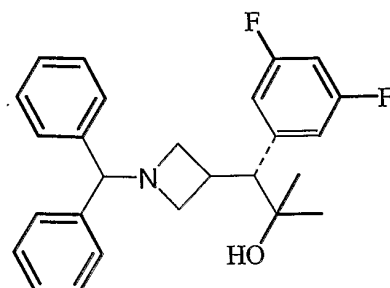
20

【 0 4 8 5 】

実施例 7 8

【 0 4 8 6 】

【化 9 6】



30

【 0 4 8 7 】

(1 R) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

実施例 7 6 段階 1 の AD カラムをさらに溶離することで、(-) エナンチオマーである標題化合物を得た。¹ NMR (CDCl₃) 1.25 (t, J = 2.2 Hz, 6H)、2.33 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、2.83 ~ 2.89 (m, 2H)、3.09 ~ 3.11 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、4.20 (s, 1H)、6.68 ~ 6.71 (m, 3H)、7.21 ~ 7.8 (m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 408 (M + 1)。

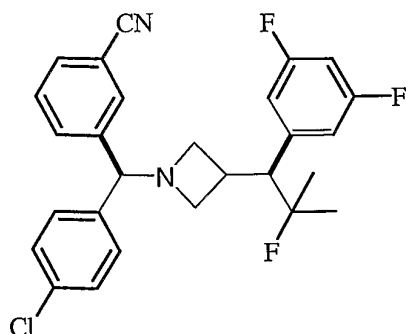
40

【 0 4 8 8 】

実施例 7 9

【 0 4 8 9 】

【化 97】



10

【0490】

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イルメチル } ベンゾニトリル

段階 1 : 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン

3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン (実施例 7 6 段階 2) のサンプル 2 . 25 g (5 . 5 mmol) を THF 15 mL に溶かし、クロルギ酸 1 - クロロエチル 1 . 1 mL (10 mmol) を加えた。溶液を室温で攪拌した。2 時間後、溶液を減圧下に濃縮し、残留物を高真空下にて 1 時間乾燥させた。残留物をメタノール 20 mL に溶かし、6 時間加熱還流した。溶液を濃縮し、残留物をエーテル 100 mL と 1 : 1 飽和 Na_2CO_3 溶液 - 1 M NaOH 50 mL との間で分配した。水層をエーテル 100 mL ずつで 3 回洗浄し、合わせた有機抽出液を NaHCO_3 、次にブラインで洗浄し、濃縮した。得られた油状残留物を、20 % 酢酸エチル - ヘキサンで充填したシリカゲルカラムに乗せ、カラムを 5 カラム容量の 20 % 酢酸エチル - ヘキサン、次に塩化メチレン、そして 10 % メタノール / 塩化メチレン、最後に 80 : 20 : 2 塩化メチレン - メタノール - 水酸化アンモニウムで洗浄した。均一分画を濃縮し、標題化合物を得た。それをそれ以上精製ずに、次の段階でそのまま用いた。質量スペクトラム : $m/e = 244 (M+1)$ 。

20

【0491】

段階 2 : 3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル } ベンゾニトリル

30

段階 1 からの粗アミンおよび Cs_2CO_3 3 . 4 g (1 . 1 mmol) の脱水アセトニトリル (10 mL) 溶液を、小型ディーン - スタークトラップを取り付けたフラスコ中にて室温で攪拌した。15 分後、3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 2 . 3 g (7 . 5 mmol) を加え、混合物を 60 ° で加熱した。18 時間後、溶液をセライトで濾過し、残留物をアセトニトリルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物を 5 % から 20 % 酢酸エチル - ヘキサンの段階的勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。先に溶出する生成物ジアステレオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。 $^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1 . 25 (t、 $J = 22 \text{ Hz}$ 、6 H)、2 . 33 (t、 $J = 6 . 5 \text{ Hz}$ 、1 H)、2 . 83 ~ 2 . 89 (m、2 H)、3 . 09 ~ 3 . 11 (m、2 H)、3 . 60 (m、1 H)、4 . 24 (s、1 H)、6 . 68 ~ 6 . 71 (m、3 H)、7 . 21 ~ 7 . 8 (m、8 H) ; 質量スペクトラム : $m/e = 469 (M+1)$ 、 ^{35}Cl) および 471 ($M+1$ 、 ^{37}Cl)。

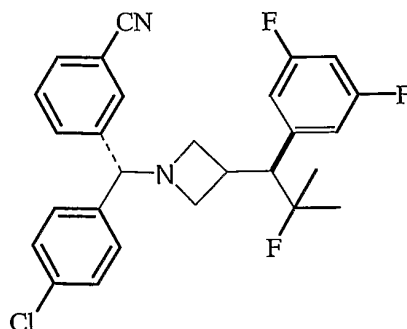
40

【0492】

実施例 80

【0493】

【化 98】



10

【0494】

3 - ((R) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

実施例 79 段階 4 からのカラムをさらに溶離することで、標題化合物およびさらに遅く溶出する生成物ジアステレオマーを得た。¹ NMR (CDCl₃) 1.25 (t、J = 22 Hz、6 H)、2.33 (t、J = 6.5 Hz、1 H)、2.83 ~ 2.89 (m、2 H)、3.09 ~ 3.11 (m、2 H)、3.60 (m、1 H)、4.20 (s、1 H)、6.68 ~ 6.71 (m、3 H)、7.21 ~ 7.8 (m、8 H)；質量スペクトラム：m/e = 469 (M + 1、³⁵Cl) および 471 (M + 1、³⁷Cl)。

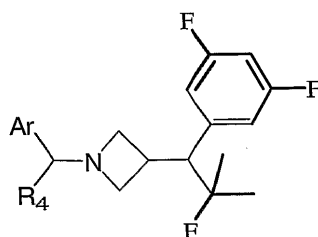
20

【0495】

実施例 81 ~ 108

【0496】

【化 99】



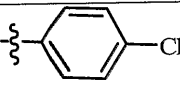
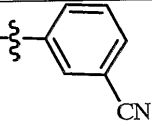
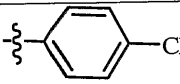
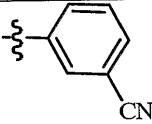
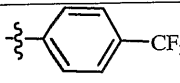
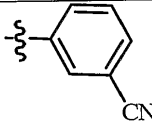
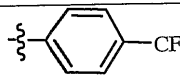
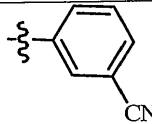
30

【0497】

実施例 72、73、74 および 77 に記載の方法を用いて、下記の類縁体を製造した。

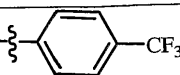
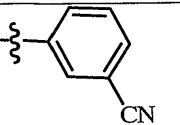
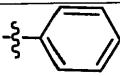
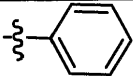
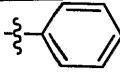
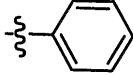
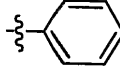
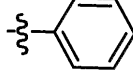
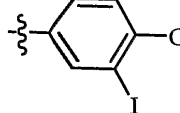
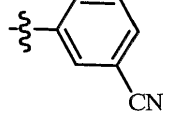

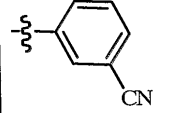

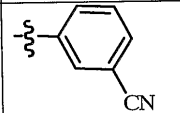
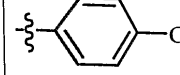
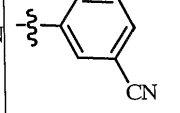
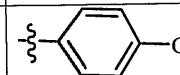
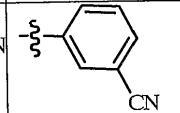
【0498】

【表 9】

実施例	名称	Ar	R4	質量スペクトラ $\Delta m/e$
81	3-((R)-4-クロロフェニル){3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル}ベンゾニトリル			469 (M+1, ³⁵ Cl) and 471 (M+1, ³⁷ Cl)
82	3-((S)-4-クロロフェニル){3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル}ベンゾニトリル			469 (M+1, ³⁵ Cl) and 471 (M+1, ³⁷ Cl)
83	3-{{3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ベンゾニトリル			502 (M+1)
84	3-{{(R)-[3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル][4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ベンゾニトリル			502 (M+1)

10

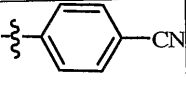
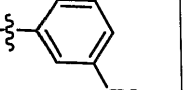
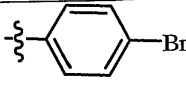
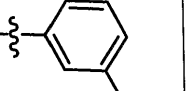
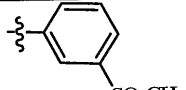
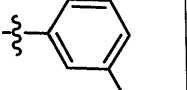
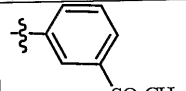
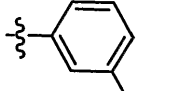
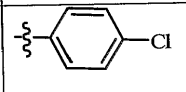
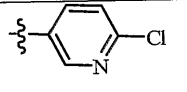
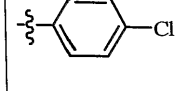
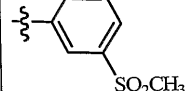
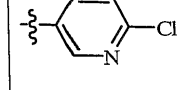
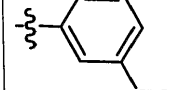
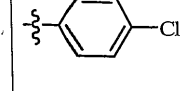
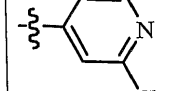
20

85	3-{(S)-[3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル]}[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンゾニトリル			502 (M+1)
86	3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジン			410 (M+1)
87	3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジン			410 (M+1)
88	3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジン			410 (M+1)
89	3-((R)-(4-クロロ-3-ヨードフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			595 (M+1)
90	3-((4-シアノフェニル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			460 (M+1)
91	3-((S)-(4-シアノフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			460 (M+1)
92	3-((R)-(4-シアノフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			460 (M+1)
93	3-((S)-(4-シアノフェニル){3-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			460 (M+1)

10

20

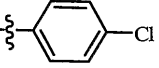
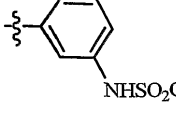
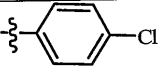
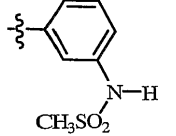

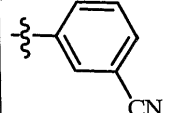

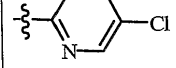

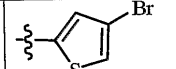
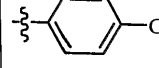
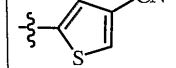
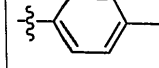
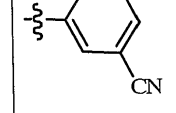
30

94	3-((R)-(4-シアノフェニル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			460 (M+1)
95	4-((3-ブロモフェニル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			513 (M+1, ⁷⁹ Br), 515 (M+1, ⁸¹ Br)
96	3-((S)-{3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}[3-(メチルスルホニル)フェニル]メチル)ベンゾニトリル			513 (M+1)
97	3-((S)-{3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}[3-(メチルスルホニル)フェニル]メチル)ベンゾニトリル			513 (M+1)
98	2-クロロ-5-((4-クロロフェニル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ピリジン			479 (M+1, ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 481 (M+1, ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
99	1-((4-クロロフェニル){3-(メチルスルホニル)フェニル}メチル)-3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン			522 (M+1, ³⁵ Cl) and 524 (M+1, ³⁷ Cl)
100	3-((6-クロロピリジン-3-イル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル			470 (M+1, ³⁵ Cl) and 472 (M+1, ³⁷ Cl)
101	4-((4-クロロフェニル){3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)-2-メチルピリジン			479 (M+1, ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 481 (M+1, ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)

10

20

30

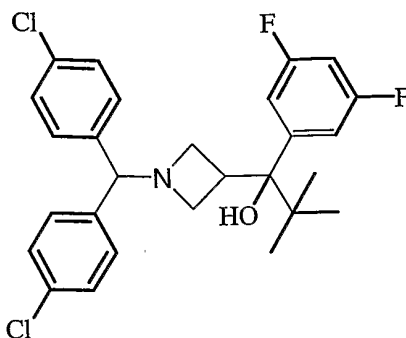
102	N-[3-((4-クロロフェニル){3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]メタンスルホンアミド			537 (M+1, ³⁵ Cl) and 539 (M+1, ³⁷ Cl)
103	N-[3-((4-クロロフェニル){3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]メタンスルホンアミド			551 (M+1, ³⁵ Cl) and 551 (M+1, ³⁷ Cl)
104	3-[[3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル](4-フルオロフェニル)メチル]ベンゾニトリル			453 (M+1)
105	5-クロロ-2-((4-クロロフェニル){3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ピリジン			479 (M+1, 35Cl, 35Cl); 481 (M+1, 35Cl, 37Cl)
106	1-[(4-ブromo-2-チエニル)(4-クロロフェニル)メチル]-3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン			528 (M+1, 79Br), 530 (M+1, 81Br)
107	5-((4-クロロフェニル){3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)チオフェン-3-カルボニトリル			528 (M+1, 35Cl, 79Br), 530 (M+1, 35Cl, 81Br) and 37 Cl, 79Br, 532 (M+1, 37Cl, 81Br)
108	3-[[3-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル](4-メチルフェニル)メチル]ベンゾニトリル			449 (M+1)

【 0 4 9 9 】

実施例 1 0 9

【 0 5 0 0 】

【 化 1 0 0 】



【 0 5 0 1 】

1 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール
 { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } (3 , 5 - ジフ

10

20

30

40

50

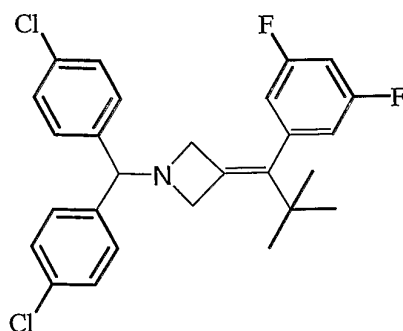
ルオロフェニル)メタノン(実施例19段階4)120mg(0.278mmol)のTHF(3mL)溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライド(2M THF溶液)0.35mL(0.69mmol)を加え、-78℃で1時間攪拌した。次に、その反応混合物に、エーテル30mLおよびNaHCO₃水溶液7mLの5mLを加えた。2N NaOHでpHを8~9に調節した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(30mLで3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) 0.88(s, 9H)、2.46(t, J=7.2Hz, 1H)、2.97(s, 1H)、3.05(t, J=7.6Hz, 1H)、3.31~3.39(m, 2H)、3.42(m, 1H)、4.25(s, 1H)、6.56(m, 2H)、6.68(m, 1H)、7.24~7.36(m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 490(M+1³⁵Cl、³⁵Cl)および492(M+1³⁵Cl、³⁷Cl)。

【0502】

実施例110

【0503】

【化101】



【0504】

1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピリデン]アゼチジン

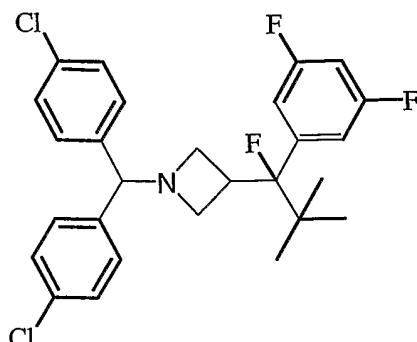
1-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(2)80mg(0.163mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、DAST 86μL(0.653mmol)を加え、それを-78℃で1時間、そして室温で終夜攪拌した。次に、追加のDAST 86μL(0.653mmol)を再度加え、それを38~45℃で3時間攪拌した。その反応混合物に、CH₂Cl₂20mLおよびNaHCO₃水溶液10mLを加えた。2N NaOHでpHを8~9に調節した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(20mLで3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) 1.06(s, 9H)、3.37(s, 2H)、4.05(s, 2H)、4.44(s, 1H)、6.55(d, J=8Hz, 2H)、6.67(m, 1H)、7.25(d, J=6.6Hz, 4H)、7.33(d, J=7Hz, 4H); 質量スペクトラム: m/e = 472(M+1³⁵Cl、³⁵Cl)および474(M+1³⁵Cl、³⁷Cl)。

【0505】

実施例111

【0506】

【化 1 0 2】



10

【0507】

1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン

実施例 110 のカラムをさらに溶離して、標題化合物を白色固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 0.895 (s, 9H)、2.39 (m, 1H)、2.99 (m, 2H)、3.38 (m, 2H)、4.24 (s, 1H)、6.68 (m, 2H)、6.93 (m, 2H)、7.20 ~ 7.35 (m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 492 (M + 1³⁵Cl、³⁵Cl) および 494 (M + 1³⁵Cl、³⁵Cl)。

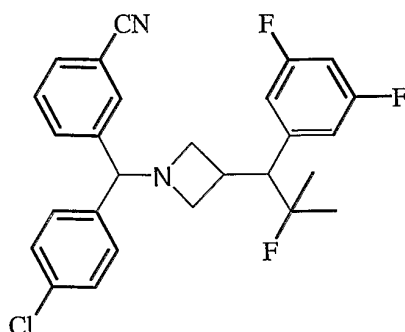
【0508】

実施例 112

20

【0509】

【化 1 0 3】



30

【0510】

1 - {1 - [(3 - クロロフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル} - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

1 - {1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1) 175 mg (0.368 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に、フッ化水素 - ピリジン 1 mL を加えた。反応液を 42 ° で 9 時間攪拌した。反応混合物を、5 N NaOH 7 mL、NaHCO₃ 水溶液 7 mL および CH₂Cl₂ 30 mL に投入した。2 N NaOH で pH を 8 ~ 9 に調節した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/メチル tert - ブチルエーテルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹NMR (CDCl₃) 1.25 (t, J = 2.2 Hz, 6H)、2.33 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、2.83 ~ 2.89 (m, 2H)、3.09 ~ 3.11 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、4.20 (s, 1H)、6.68 ~ 6.71 (m, 3H)、7.21 ~ 7.33 (m, 8H); 質量スペクトラム: m/e = 478 (M + 1³⁵Cl、³⁵Cl) および 480 (M + 1³⁵Cl、³⁷Cl)。

40

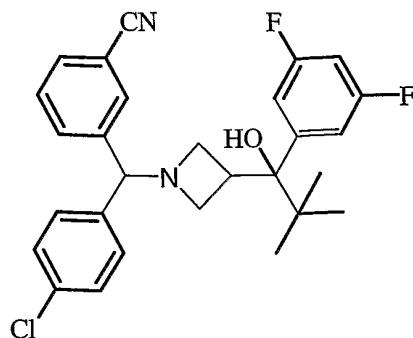
【0511】

実施例 113

50

【 0 5 1 2 】

【 化 1 0 4 】



10

【 0 5 1 3 】

3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - イルメチル } ベンゾニトリル

段階 1 : 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

3 - (3 , 5 - ジフルオロベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル 3 . 0 7 g (1 0 . 3 4 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液に、 *tert* - ブチルマグネシウムクロライド 3 6 . 1 9 m L (3 6 . 1 9 m m o l) を加え、 - 7 8 で 3 . 5 時間攪拌した。その溶液に、 N H ₄ C l 水溶液 8 m L を加え、溶液を濾過して固体を除去した。濾液をエーテルで洗浄した。合わせた有機層を濃縮して溶媒を除去し、残留物を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹ H - N M R (C D C l ₃) 0 . 8 9 7 (s , 9 H) 、 1 . 4 2 5 (s , 9 H) 、 2 . 2 3 4 (b r , 1 H) 、 3 . 2 5 (m , 1 H) 、 3 . 5 5 (m , 1 H) 、 3 . 7 1 (t , J = 8 . 9 H z , 1 H) 、 3 . 9 7 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 1 7 (m , 1 H) 、 6 . 5 3 ~ 6 . 7 4 (m , 3 H) 。

20

【 0 5 1 4 】

段階 2 : 1 - アゼチジン - 3 - イル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール

3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2) 2 1 0 m g (0 . 5 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液に、 T F A 1 . 5 m L を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。それを濃縮し、エーテルで洗浄し、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : m / e = 2 5 6 (M + 1) 。

30

【 0 5 1 5 】

段階 3 : 3 - ((4 - クロロフェニル) - { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

3 - [ブロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 1 3 5 m g (0 . 4 4 m m o l) 、 1 - アゼチジン - 3 - イル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (3) 1 0 5 m g (0 . 3 6 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 2 3 0 μ L (1 . 3 2 m m o l) のアセトニトリル (6 m L) 中反応混合物を 3 時間還流させた。次に、それを濃縮し、残留物をヘキサン / エーテル 5 m L に溶かした。 1 N H C l / エーテル 1 m L を上記の溶液に加えて、塩を形成した。それを濾過し、ヘキサン / エーテルで洗浄した。残留物を塩基で中和し、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の一方のラセミ体ジアステレオマーを得た。質量スペクトラム : m / e = 4 8 1 (M + 1 ^{3 5} C l) および 4 8 3 (M + 1 ^{3 7} C l) 。カラムをさらに溶離することで、標題化合物の他方のラセミ体ジアステレオマーを得た。質量スペクトラム : m / e = 4 8 1 (M + 1

40

50

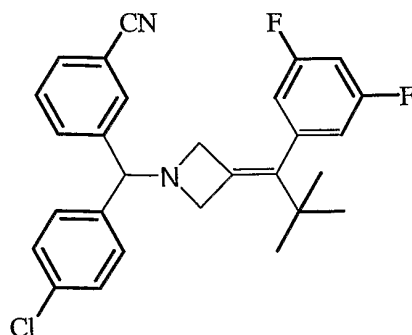
^{35}Cl) および $483 (\text{M} + 1 \quad ^{37}\text{Cl})$ 。

【0516】

実施例 114

【0517】

【化105】



10

【0518】

3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

段階 1 : 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2) 1 . 72 g (4 . 84 mmol) の CH_2Cl_2 (25 mL) 溶液に、DAST 5 . 76 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。それを CH_2Cl_2 50 mL、 NaHCO_3 水溶液 25 mL および 6 N NaOH 15 mL に投入した。それを、2 N NaOH で pH 8 ~ 9 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (2) を白色固体として得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 1 . 10 (s、9 H)、1 . 45 (s、9 H)、4 . 05 (t、J = 2 . 8 Hz、2 H)、4 . 73 (t、J = 2 . 8 Hz、2 H)、6 . 60 (d、J = 8 Hz、2 H)、6 . 74 (m、1 H)。

20

30

【0519】

段階 2 : 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン

3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 210 mg (0 . 623 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、TFA 1 . 5 mL を加え、そして室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エーテルで洗浄し、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : $m/e = 238 (\text{M} + 1)$ 。

【0520】

段階 3 : 3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

40

3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 99 mg (0 . 32 mmol)、3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン 80 mg (0 . 216 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 113 μL (0 . 65 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中混合物を、3 時間加熱還流した。次に、反応液を濃縮し、残留物をヘキサン / エーテル 5 mL に溶かした。1 N HCl / エーテル溶液 1 mL を上記溶液に加えて、塩を形成した。混合物を濾過し、固体をヘキサン / エーテルで洗浄した。残留物を NaOH で中和し、遊離塩基を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 1 . 07 (s、9 H)、3 . 37 (m、

50

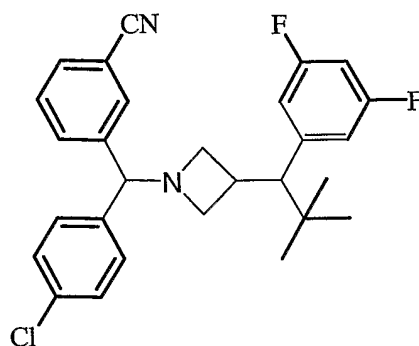
2 H)、4.06 (m、2 H)、4.50 (s、1 H)、6.58 (d、J = 8 Hz、2 H)、6.74 (m、1 H)、7.28 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、7.34 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、7.39 (t、J = 7.7 Hz、1 H)、7.50 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.72 (s、1 H)；質量スペクトラム：m/e = 463 (M + 1³⁵Cl) および 465 (M + 1³⁷Cl)。

【0521】

実施例 115

【0522】

【化106】



【0523】

3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

段階 1 : 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピリデン] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 720 mg (2.14 mmol) およびパラジウム / 活性炭 (10 %) 600 mg の酢酸エチル (6 mL) および MeOH (5 mL) 中混合物を、室温にて 72 時間にわたり水素ガスで約 0.34 MPa (50 psi) まで加圧した。溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 0.88 (s、9 H)、1.43 (s、9 H)、2.69 (d、J = 11 Hz、1 H)、3.09 ~ 3.18 (m、2 H)、3.71 (t、J = 8.2 Hz、1 H)、3.81 (m、1 H)、4.12 (t、J = 8.5 Hz、1 H)、6.49 (br、1 H)、6.69 (m、2 H)。

【0524】

段階 2 : 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン

3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 360 mg (1.06 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液に、TFA 1.5 mL を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。それを濃縮し、エーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム：m/e = 240 (M + 1)。

【0525】

段階 3 : 3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 263 mg (0.86 mmol)、3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] アゼチジン 213 mg (0.574 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 300 μL (1.72 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 中混合物を、3 時間加熱還流した。次に、溶液を濃縮し、残留物をヘキサン / エーテル 5 mL に溶かした。1 N H

10

20

30

40

50

C 1 / エーテル 1 . 5 m L を上記溶液に加えて、塩を形成した。それを濾過し、ヘキサン / エーテルで洗浄した。残留物を塩基で中和し、ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の一方のラセミ体ジアステレオマーを得た。質量スペクトラム： $m/e = 465 (M + 1^{35}C1)$ および $467 (M + 1^{37}C1)$ 。カラムをさらに溶離することで、標題化合物の他方のラセミ体ジアステレオマーを得た。質量スペクトラム： $m/e = 465 (M + 1^{35}C1)$ および $467 (M + 1^{37}C1)$ 。

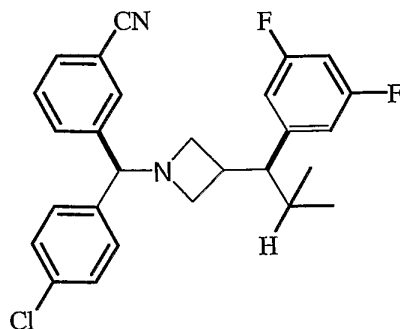
【0526】

実施例 116

【0527】

10

【化107】



20

【0528】

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

段階 1 : (1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトン

1 . 5 % イソプロパノール - ヘプタン溶離液を用いるキラルパックODカラムでのクロマトグラフィーによって、ラセミ体の 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトン (実施例 2 に記載の方法に従って製造) を、その 2 つの成分エナンチオマーに分離した。遅く溶出する方のエナンチオマーは (+) (S) ジアステレオマーであった。その取得物を、そのまま次の段階で用いた。

30

【0529】

段階 2 : 3 - [(1 R) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル - 2 - エン - 1 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン

メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド 1 . 08 g (3 mmol) の脱水 THF 懸濁液を、 N_2 下にて冷却して - 78 ° とした。それに、1 . 6 M ブチリリチウムのヘキサン溶液 1 . 4 mL を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトン 0 . 285 g (0 . 73 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加え、溶液を - 78 ° で 2 時間攪拌してから、昇温させて - 10 ° とした。飽和 NH_4Cl 水溶液 10 mL を加えることで反応停止し、エーテル 25 mL で希釈した。層を分離し、水層をエーテル 20 mL ずつで 3 回で洗浄し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物を透明油状物として得た。質量スペクトラム： $m/e = 390 (M + 1)$ 。

40

【0530】

段階 3 : 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル] アゼチジン

3 - [(1 R) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル - 2 - エン - 1 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン 250 mg (0 . 64 mmol) お

50

よび 10% Pd / C 50 mg のメタノール (10 mL) および 1 M HCl / エーテル (2 mL) 中混合物を、約 0.28 MPa (40 psi) H_2 下で振盪した。8 時間後、溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をヘキサンで磨砕してジフェニルメタンを除去し、残留物を回収して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム：m / e = 226 (M + 1)。

【 0 5 3 1 】

段階 4 : 3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

段階 3 からの 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロピル] アゼチジン塩酸塩 106 mg (0.5 mmol) および Cs_2CO_3 0.650 g (2 mmol) の脱水アセトニトリル (5 mL) 中混合物を、小型ディーン - スタークトラップを取り付けたフラスコ中にて室温で攪拌した。15 分後、3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 0.306 g (1 mmol) を加え、混合物を 60

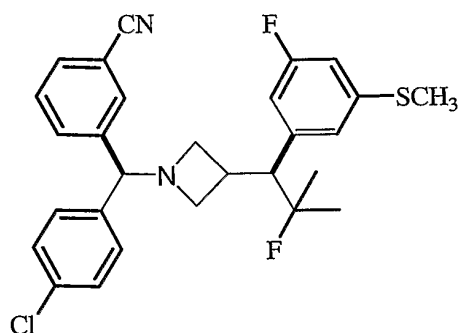
で加熱した。18 時間後、溶液を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶液を濾過し、濾液を濃縮して油状物を得た。残留物を、4% イソプロパノール - ヘプタンを用いるキラルパック AD カラムでのクロマトグラフィーによって精製して、2 種類のエナンチオマーを得た。遅く溶出する生成物ジアステレオマーを含む分画を集め、濃縮して、標題化合物を得た。質量スペクトラム：m / e = 451 (M + 1、 ^{35}Cl) および 453 (M + 1、 ^{37}Cl)。

【 0 5 3 2 】

実施例 117

【 0 5 3 3 】

【 化 108 】



【 0 5 3 4 】

3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

段階 1 : 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン

3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン 0.408 mg (1.0 mmol) および $NaSCH_3$ 90 mg (1.3 mmol) の脱水 DMF (2 mL) 中混合物を、 N_2 で脱気した。15 分後、溶液を N_2 下に 110 で加熱した。20 分後、溶液を冷却し、エーテル 100 mL と 1 M NaOH 10 mL との間で分配し、水層をエーテル 50 mL ずつで 2 回洗浄した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濃縮した。残留物を、10% 酢酸エチル - ヘキサンを用いてシリカゲルで濾過して、標題化合物を得た。質量スペクトラム：m / e = 438 (M + 1)。

【 0 5 3 5 】

段階 2 : 3 - { (1 S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フ

エニル} - 2 - メチルプロピル} アゼチジン

実施例 79 段階 1 に記載の方法に従ってクロルギ酸 1 - クロロエチル 0.3 mL と脱水 THF (5 mL) 中で反応させることで、3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン 0.431 g (0.95 mmol) のベンズヒドリル基を脱離させて、標題化合物を得た。質量スペクトラム: $m/e = 272 (M + 1)$ 。

【0536】

段階 3: 3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - {(1S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - メチルプロピル} アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

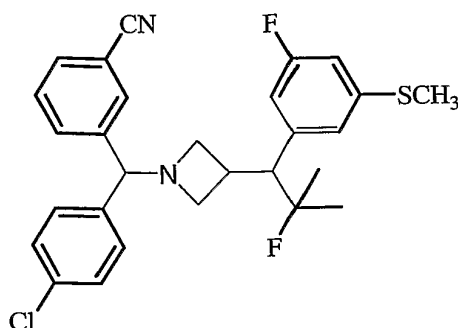
3 - {(1S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - メチルプロピル} アゼチジンのサンプル 0.233 mg (0.86 mmol) を、実施例 79 段階 2 に記載の方法に従って、3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 263 mg (0.86 mmol) および Cs_2CO_3 0.975 mg (3 mmol) でアルキル化して、標題化合物を得た。質量スペクトラム: $m/e = 497 (M + 1, ^{35}\text{Cl})$; $499 (M + 1, ^{37}\text{Cl})$ 。

【0537】

実施例 118

【0538】

【化109】



【0539】

3 - [(R) - (4 - クロロフェニル) (3 - {(1S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - メチルプロピル} アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

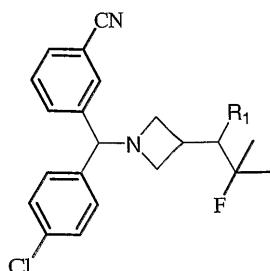
実施例 117 段階 3 からのカラムをさらに溶離することで、標題化合物を得た。質量スペクトラム: $m/e = 497 (M + 1)$ 。

【0540】

実施例 119 ~ 120

【0541】

【化110】



【0542】

段階 1 で、ナトリウム塩に代えてチオールのカリウム塩を用いた以外は、実施例 117 に記載の方法に従って下記の実施例化合物を製造した。

【 0 5 4 3 】

【 表 1 0 】

実施例	名称	R1	質量スペクトラムm/e
119	3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-1-[3-(エチルチオ)-5-フルオロフェニル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル		511 (M+1, ³⁵ Cl); 513 (M+1, ³⁷ Cl)
120	3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(イソプロピルチオ)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル		525 (M+1, ³⁵ Cl); 527 (M+1, ³⁷ Cl)

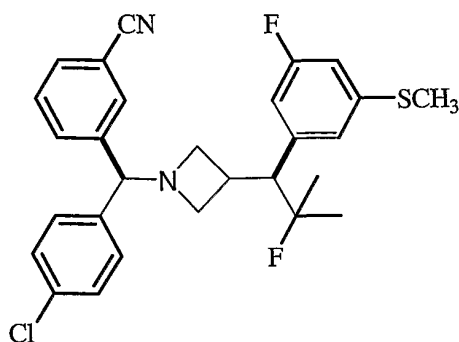
10

【 0 5 4 4 】

実施例 1 2 1

【 0 5 4 5 】

【 化 1 1 1 】



20

【 0 5 4 6 】

h 3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イ

30

ル) メチル] ベンゾニトリル 80 mg (0 . 16 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、1 M メタンスルホン酸の塩化メチレン溶液 0 . 2 mL を加えた。溶液を 5 分間攪拌し、3 - クロロ過安息香酸 (70 %) 95 mg (0 . 36 mmol) を加え、溶液を室温で攪拌した。30 分後、溶液をエーテル 25 mL で希釈し、有機層を 1 M NaOH 10 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をエーテルで順次逆抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、15 mL 漏斗カラムおよび 20 % 酢酸エチル - ヘキサンを用いてシリカゲルで濾過して、標題化合物を得た。質量スペク

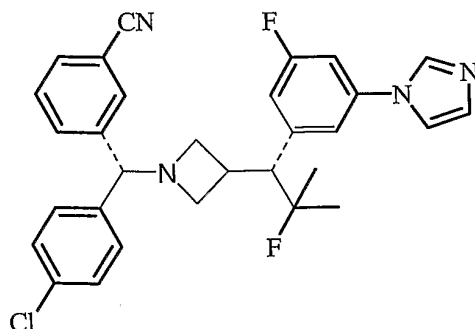
40

【 0 5 4 7 】

実施例 1 2 2

【 0 5 4 8 】

【化 1 1 2】



10

【0549】

3 - [(R) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 R) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - メチルプロピルアゼチジン - 1 - イル) メチル } ベンゾニトリル

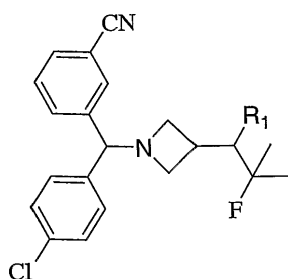
3 - ((R) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 R) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル 90 mg (0 . 192 mmol)、イミダゾール 17 mg (0 . 25 mmol) および K_2CO_3 40 mg (0 . 288 mmol) の DMSO (1 . 5 mL) 中混合物を、マイクロ波下に 150 で攪拌した (冷却しながら)。4 時間後、混合物をエーテル 30 mL および水 5 mL に投入した。層を分離し、水層をエーテル 10 mL ずつで 3 回洗
20
浄し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、25% アセトン - ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 517$ ($M + 1$ 、 ^{35}Cl) ; 519 ($M + 1$ 、 ^{37}Cl)。

【0550】

実施例 123 ~ 125

実施例 122 に記載の手順に従い、適切な塩基 (例 : 1 , 2 , 4 - トリアゾール、イミダゾールまたはアゼチジン) を用いて、3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリルから下記の実施例化合物を製造した。
30

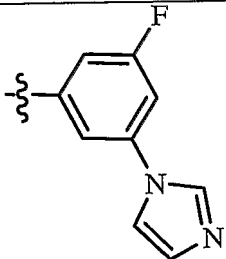
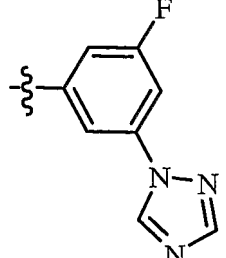
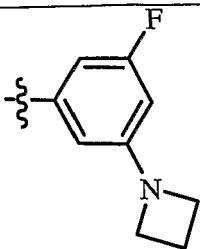
【化 1 1 2】



【0551】

40

【表 1 1】

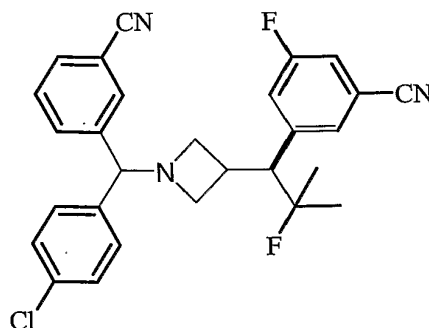
実施例	名称	R1	質量スペクトラム m/e
123	3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル		517 (M+1, 35Cl); 519 (M+1, 37Cl)
124	3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル		518 (M+1, 35Cl); 520 (M+1, 37Cl)
125	3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-アゼチジン-1-イル-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}(4-クロロフェニル)メチル]ベンゾニトリル		506 (M+1, 35Cl); 509 (M+1, 37Cl)

【0552】

実施例 1 2 6

【0553】

【化 1 1 3】



【0554】

3 - ((1 S) - 1 - { 1 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

段階 1 : (2 R) - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) [1 - (ジフェニルメチル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 3 - イル] 酢酸エチル

ブチリチウムに代えてリチウムヘキサメチルジシラミドを用いてケテンアセタールを形成した以外は、製造 3 段階 2 に記載の手順によって、3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル酢酸エチルおよび 1 - [ビス - フェニルメチル] アゼチジン - 3 - オン (製造 2) から

10

20

30

40

50

標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 498$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 500 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0555】

段階2：(3-プロモ-5-フルオロフェニル) [1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イリデン] 酢酸エチル

製造5に記載の手順に従って、(2R)-(3-プロモ-5-フルオロフェニル) [1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル] 酢酸エチルから標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 480$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 482 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0556】

段階3：(3-プロモ-5-フルオロフェニル) [1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル] 酢酸エチル

共溶媒としてTHFを用いた以外は、製造6に記載の手順に従って、(3-プロモ-5-フルオロフェニル) [1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イリデン] 酢酸エチルから標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 482$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 484 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0557】

段階4：1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

実施例49段階1に記載の手順に従って、(3-プロモ-5-フルオロフェニル) [1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル] 酢酸エチルから標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 468$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 470 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0558】

段階5：(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

実施例49段階1に記載の方法に従って、3%イソプロパノール-ヘプタンを用いるキラルバックADカラムでのクロマトグラフィーによって、段階4の生成物のエナンチオマーを分離した。質量スペクトラム： $m/e = 468$ ($M+1$)。

【0559】

段階6：3-[(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジン

実施例76段階2に記載の手順に従って、(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-メチルプロパン-2-オールから標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 470$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 472 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0560】

段階7：3-[(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン

実施例79段階1に記載の手順に従って、3-[(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-1-(ジフェニルメチル)アゼチジンから標題化合物を製造した。質量スペクトラム： $m/e = 304$ ($M+1$ 、 ^{79}Br)、 306 ($M+1$ 、 ^{81}Br)。

【0561】

段階8：3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}(4-クロロフェニル)メチル]ベンゾニトリル

Cs_2CO_3 に代えてジイソプロピルエチルアミンを用いた以外は実施例79段階2に記載の手順に従って、3-[(1S)-1-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジンから標題化合物を製造した。質量スペクト

10

20

30

40

50

ラム： $m/e = 529$ ($M+1$ 、 ^{35}Cl 、 ^{79}Br)、 531 ($M+1$ 、 ^{35}Cl 、 ^{81}Br および ^{37}Cl 、 ^{79}Br)、 576 ($M+1$ 、 ^{35}Cl 、 ^{81}Br)。

【0562】

段階9：3 - ((1S) - 1 - {1 - [(S) - (4 - クロロフェニル)(3 - シアノフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

3 - [(S) - {3 - [(1S) - 1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル} (4 - クロロフェニル)メチル]ベンゾニトリル 143 mg (0.27 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 0.026 mg (0.216 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 5 mg (0.005 mmol) および 1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 8 mg (0.014 mmol) の脱水DMF (2.5 mL) 懸濁液を、室温で1時間脱気した。次に、溶液を140 で17時間加熱した。溶液を高減圧下に濃縮し、エーテル 20 mL 、酢酸エチル 20 mL および水 10 mL の間で分配した。層を分離し、水層を1:1エーテル - 酢酸エチル 20 mL ずつで2回洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、20%酢酸エチル - ヘキサンを用いる分取TLCによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム： $m/e = 476$ ($M+1$ 、 ^{35}Cl)、 478 ($M+1$ 、 ^{37}Cl)。

10

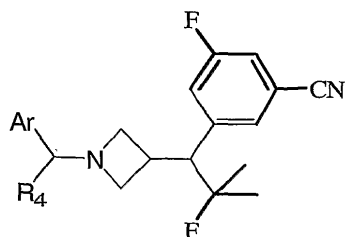
【0563】

実施例127 ~ 143

20

【0564】

【化114】



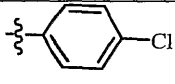
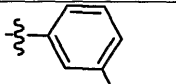
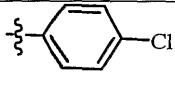
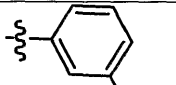
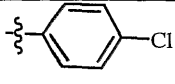
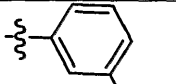
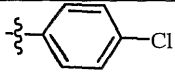
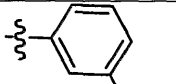
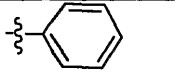
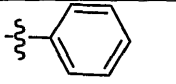
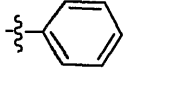
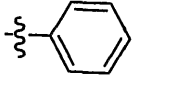
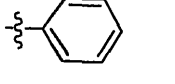
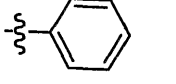
30

【0565】

実施例126に記載の手順に従って、下記の化合物を製造した。

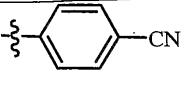
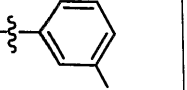
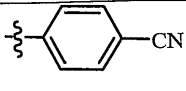
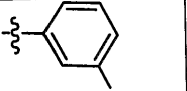
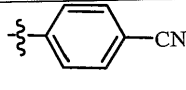
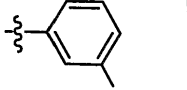
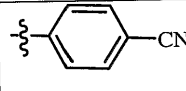
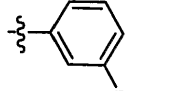
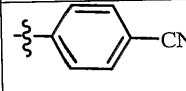
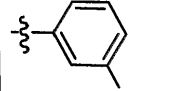
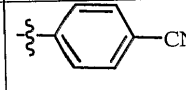
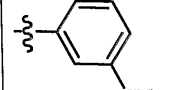
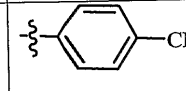
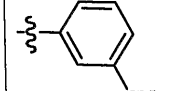
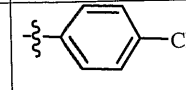
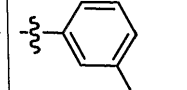
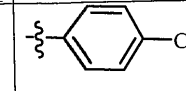
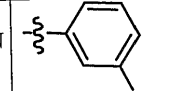
【0566】

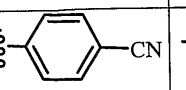
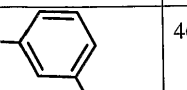
【表 12】

実施例	名称	Ar	R4	質量スペクトラ $\Delta m/e$
127	3-(1-[1-[(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル			476 (M+1, ^{35}Cl), 478 (M+1, ^{37}Cl).
128	3-((1R)-1-[1-[(R)-(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル			476 (M+1, ^{35}Cl), 478 (M+1, ^{37}Cl).
129	3-((1R)-1-[1-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル			476 (M+1, ^{35}Cl), 478 (M+1, ^{37}Cl).
130	3-((1S)-1-[1-[(R)-(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル			476 (M+1, ^{35}Cl), 478 (M+1, ^{37}Cl).
131	3-[1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル			417 (M+1)
132	3-[(1S)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル			417 (M+1)
133	3-[(1R)-1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル			417 (M+1)

10

20

134	3-((1-([3-プロモフェニル] (4-シアノフェニル)メチル]アゼチジ ン-3-イル)-2-フルオロ-2- メチルプロピル)-5-フルオロベンゾ ニトリル			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
135	3-((1S)-1-([1-[(S)-(3- プロモフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
136	3-((1R)-1-([1-[(R)-(3- プロモフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
137	3-((1S)-1-([1-[(R)-(3- プロモフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
138	3-((1R)-1-([1-[(S)-(3- プロモフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
139	3-((1-([1-([3-シアノフェニル] (4-シアノフェニル)メチル]アゼチジ ン-3-イル)-2-フルオロ-2- メチルプロピル)-5-フルオロベンゾ ニトリル			467 (M+1)
140	3-((1S)-1-([1-[(S)-(3- シアノフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			467 (M+1)
141	3-((1RS)-1-([1-[(R)-(3- シアノフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2- フルオロ-2-メチルプロピル)-5- フルオロベンゾニトリル			467 (M+1)
142	3-((1R)-1-([1-[(S)-(3- シアノフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)			467 (M+1)

	-5-フルオロベンゾニトリル			
143	3-((1S)-1-([1-[(R)-(3- シアノフェニル](4-シアノフェニル) メチル]アゼチジン-3-イル]-2-フ ルオロ-2-メチルプロピル)-5-フ ルオロベンゾニトリル			467 (M+1)

【 0 5 6 7 】

実施例 1 4 4

【 0 5 6 8 】

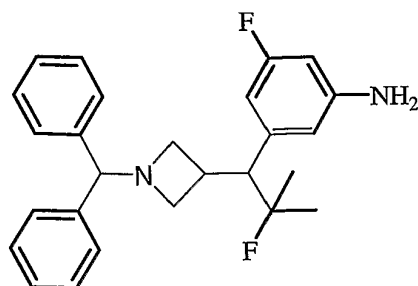
10

20

30

40

【化 1 1 5】



【0569】

10

(3 - { 1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル } - 5 - フルオロフェニル)アミン

3 - [1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン 105 mg (0 . 24 mmol)、1 , 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 2 mg (0 . 005 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 2 . 2 mg (0 . 0024 mmol) の脱水 THF (2 mL) 中混合物を 3 回脱気した。次に、1 M LHMDS の THF 溶液 0 . 36 mL を加え、溶液を 65 で 15 時間攪拌した。溶液が室温まで冷却された後、1 M HCl 1 mL を加え、溶液を室温で攪拌した。5 分後、1 M NaOH で溶液の pH を 7 . 5 に調節し、層を分離した。水層を 1 : 1 エーテル - 酢酸エチル 20 mL で洗浄し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : m / e = 407 (M + 1)。

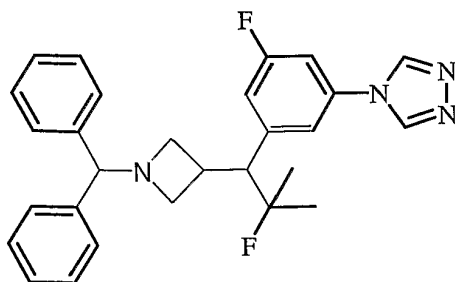
20

【0570】

実施例 145

【0571】

【化 1 1 6】



30

【0572】

4 - (3 - { 1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル } - 5 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

(3 - { 1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル } - 5 - フルオロフェニル)アミン 0 . 364 g (0 . 897 mmol)、N - [(1 E) - (ジメチルアミノ)メチレン] - N , N - ジメチルヒドラゾノホルムアミド 574 mg (4 . 04 mmol) および p - トルエンスルホン酸・1水和物 136 mg (0 . 72 mmol) の 6 mL 中溶液を、36 時間加熱還流した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物をエーテルに溶かした。エーテル層を飽和 NaHCO₃ 溶液 20 mL ずつと 2 回振盪し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ - EtOAc - NH₃ (2 M MeOH 溶液) 200 : 50 : 4 を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : m / e = 459 (M + 1)。

40

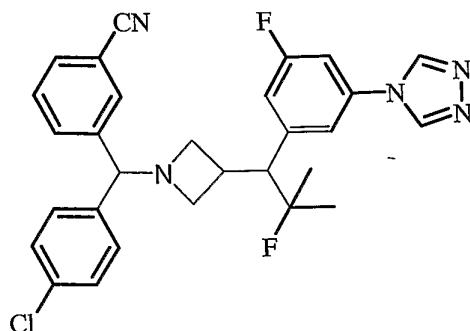
【0573】

実施例 146

【0574】

50

【化 1 1 7】



10

【 0 5 7 5】

3 - [(4 - クロロフェニル) (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

段階 1 : 4 - [3 - (1 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロフェニル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール塩酸塩

4 - (3 - { 1 - [1 - (ジフェニルメチル) アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル } - 5 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール 190 mg (0 . 4 1 mmol) および 10 % Pd / C 180 mg の (6 mL) CH₃OH および 1 M HCl / エーテル (0 . 83 mL) 中混合物を、約 0 . 28 MPa (40 psi) H₂ 下で振盪した。24 時間後、混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残留物を 2 : 1 ヘキサン - エーテル 50 mL ずつで 3 回磨砕し、濾過して、標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトラム : m / e = 293 (M + 1) 。

20

【 0 5 7 6】

段階 2 : 3 - [(4 - クロロフェニル) (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

4 - [3 - (1 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロフェニル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール塩酸塩のサンプル 135 mg (0 . 41 mmol)、3 - [プロモ (4 - クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル 211 mg (0 . 62 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 181 μ L (1 . 025 mmol) の脱水 CH₃CN (5 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。溶液を濃縮し、残留物を CH₂Cl₂ 20 mL および NaHCO₃ 5 mL に溶かした。層を分離し、有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ - EtOAc - NH₃ (2 M MeOH 溶液) 200 : 50 : 4 を用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を 4 種類のジアステレオマーの混合物として得た。質量スペクトラム : m / e = 518 (M + 1) 。

30

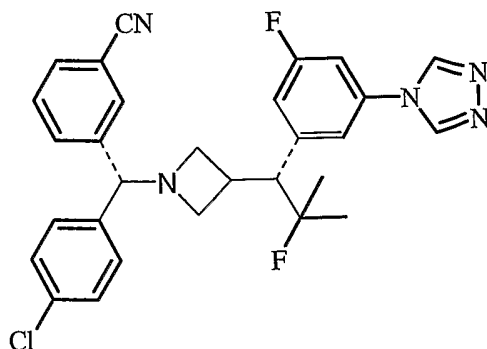
【 0 5 7 7】

実施例 1 4 7

【 0 5 7 8】

【化 1 1 8】

40



50

【 0 5 7 9 】

3 - [(R) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 R) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

20 % イソプロパノール - ヘプタンを用い、キラルパック A K カラムで、実施例 1 4 6 段階 3 からの生成物を精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム : $m/e = 518$ ($M + 1$)。

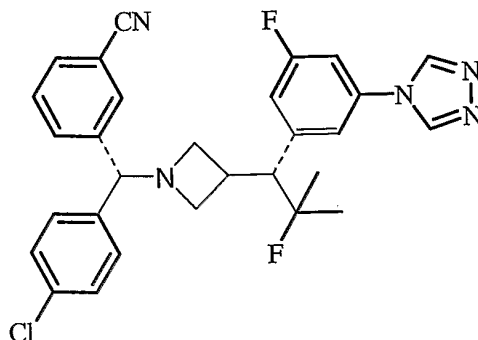
【 0 5 8 0 】

実施例 1 4 8

【 0 5 8 1 】

10

【 化 1 1 9 】



20

【 0 5 8 2 】

3 - [(S R) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 R S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

実施例 1 4 7 におけるキラルパック A K カラムを 20 % イソプロパノール - ヘプタンでさらに溶離することで、標題化合物をエナンチオマーの混合物として得た。質量スペクトラム : $m/e = 518$ ($M + 1$)。

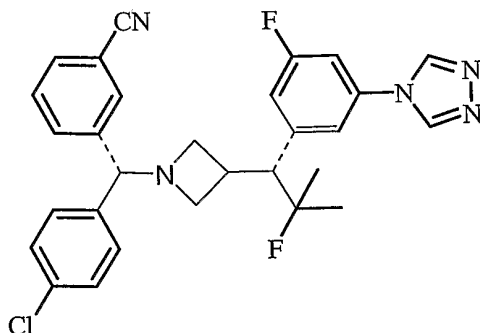
【 0 5 8 3 】

実施例 1 4 9

30

【 0 5 8 4 】

【 化 1 2 0 】



40

【 0 5 8 5 】

3 - [(R) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 R) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

実施例 1 4 8 でのキラルパック A K カラムを 20 % イソプロパノール - ヘプタンでさらに溶離することで、標題化合物を単一のエナンチオマーとして得た。質量スペクトラム : $m/e = 518$ ($M + 1$)。

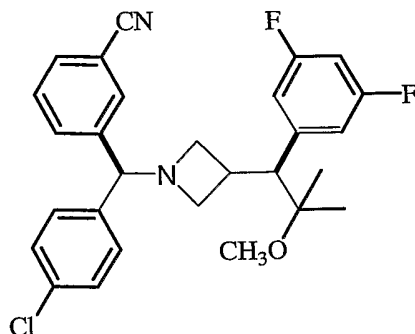
【 0 5 8 6 】

50

実施例 150

【0587】

【化121】



10

【0588】

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル

3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル 46.6 mg (0.1 mmol) の THF 溶液を冷却して - 78 °C とした。それに、1 M NaHMDs の THF 溶液 0.3 mL を加えた。10 分後、ヨウ化メチル 20 μL を加え、溶液を昇温させて室温とした。溶液を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、10% 酢酸エチル - ヘキサンを用いてシリカゲルで濾過して、標題化合物を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 1.07 (s, 3 H)、1.14 (s, 3 H)、2.28 (t, 1 H, J = 7.5 Hz)、2.74 (d, 1 H, J = 10.7 Hz)、2.82 (t, 1 H, J = 7.5 Hz)、3.10 ~ 3.16 (m, 2 H)、3.19 (s, 1 H)、3.62 (m, 1 H)、4.29 (s, 1 H)、6.67 ~ 6.73 (m, 3 H)、7.21 ~ 7.4 (m, 8 H) ; 質量スペクトラム : m / e = 481 (M + 1, ³⁵Cl) および 483 (M + 1, ³⁷Cl) 。

20

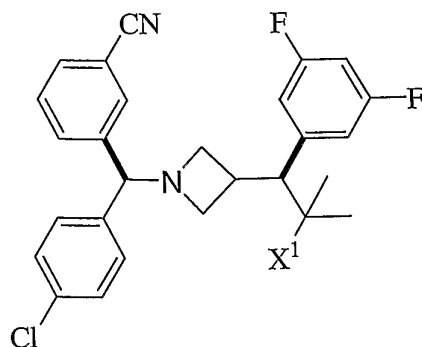
30

【0589】

実施例 151 ~ 153

【0590】

【化122】



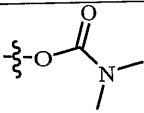
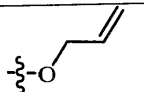
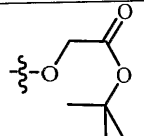
40

【0591】

実施例 150 に記載の手順を用い、3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリルから下記の実施例化合物を製造した。

【0592】

【表 13】

実施例	名称	X ¹	質量スペクトラムm/e
151	(2S)-2-{1-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチルジメチルカーバメート		538 (M+1, 35Cl); 540 (M+1, 37Cl)
152	3-[(S)-{3-[(1S)-2-(アリロキシ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}(4-クロロフェニル)メチル]ベンゾニトリル		507 (M+1, 35Cl); 509 (M+1, 37Cl)
153	[(2S)-2-{1-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,1-ジメチルエトキシ]酢酸tert-ブチル		581 (M+1, 35Cl); 583 (M+1, 37Cl)

10

【0593】

生物実施例 1

カンナビノイド受容体 - 1 (CB1) 結合アッセイ

結合アフィニティ測定は、チャイニーズ・ハムスター卵巣 (CHO) 細胞で発現された組換えヒト CB1 受容体に基づいたものである (Felder et al., Mol. Pharmacol. 48: 43-450, 1995)。総アッセイ容量は 250 μ L (CB1 受容体膜溶液 240 μ L + 被験化合物溶液 5 μ L + [³H]CP-55940 溶液 5 μ L) である。[³H]CP-55940 の最終濃度は 0.6 nM である。結合緩衝液は、50 mM Tris-HCl、pH 7.4、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.5 mg/mL 脂肪酸を含まないウシ血清アルブミンおよびプロテアーゼ阻害薬 (カタログ番号 P8340、シグマ (Sigma) 社から) を含む。結合反応を開始するため、放射性リガンド溶液 5 μ L を加え、混合物を振盪器で緩やかに振盪しながら 30 分で 5 時間インキュベートする。96 ウェルハーベスタを用い、0.05% ポリエチレンイミンに予め浸漬しておいた GF/C フィルターで濾過することで結合を停止させる。結合した放射能標識を、シンチレーションカウンタを用いて定量する。各種化合物についての見かけの結合アフィニティを、IC₅₀ 値から計算する (DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989)。

20

30

【0594】

CB2 受容体についての結合アッセイも、同様に CHO 細胞で発現した組換えヒト CB2 受容体を用いて行う。

【0595】

本発明の CB1 拮抗薬 / 逆作働薬化合物は、CB1 結合アッセイで、1 μ M 未満の IC₅₀ を有する。選択的 CB1 拮抗薬 / 逆作働薬化合物は、CB1 アッセイの場合と比べて CB2 結合アッセイで 100 倍の IC₅₀ 値を有しており、通常は CB2 結合アッセイで 1 μ M より大きい IC₅₀ を有する。

【0596】

生物実施例 2

カンナビノイド受容体 - 1 (CB1) 機能活性アッセイ

CB1 受容体の機能活性は、CHO 細胞で発現された組換えヒト CB1 受容体に基づいたものである (Felder et al., Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995)。被験化合物の作働薬活性または逆作働薬活性を測定するため、CB1-CHO 細胞懸濁液 50 μ L を、96 ウェルプレートで被験化合物および 0.34 mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンおよび 5.1 μ M のフォルスコリンを含むアッセイ緩衝液 70 μ L と混合する。アッセイ緩衝液は、5 mM MgCl₂、1 mM グルタミン、10 mM HEPES および 1 mg/mL ウシ血清アルブミンを補給したアールの平衡塩類溶液からなる。混合物を室温で 30 分間インキュベートし、30 μ L / ウェルの 0.5 M HCl を加えることで停止

40

50

する。総細胞内 c A M P レベルを、ニューイングランド・ニュークレア・フラッシュプレート (New England Nuclear Flashplate) および c A M P ラジオイムノアッセイキットを用いて定量する。

【 0 5 9 7 】

被験化合物の拮抗薬活性を測定するため、反応混合物には 0 . 5 n M の作働薬 C P 5 5 9 4 0 も含有させ、C P 5 5 9 4 0 効果の逆転を定量する。別法として、C P 5 5 9 4 0 についての一連の用量 - 応答曲線を、各用量 - 応答曲線において被験化合物濃度を上昇させながら得る。

【 0 5 9 8 】

C B 2 受容体についての機能アッセイを、C H O 細胞で発現した組換えヒト C B 2 受容体を用いて同様にを行う。 10

【 0 5 9 9 】

本発明の C B 1 拮抗薬 / 逆作働薬化合物は、C B 1 機能アッセイで 1 μ M 未満の E C ₅₀ を有しており、選択的 C B 1 拮抗薬 / 逆作働薬は C B 2 機能アッセイで 1 μ M を超える E C ₅₀ を有する。

【 0 6 0 0 】

生物実施例 3

ラットまたはマウスでの急性飼料摂取試験 : 一般的手順

これらの試験では、成体のラットまたはマウスを用いる。動物施設条件 (湿度および温度を制御し、24 時間中 12 時間の明期) に少なくとも 2 日間馴致させた後、齧歯類ケージから飼料を取り出す。実験化合物またはその媒体を、経口投与、腹腔内投与、皮下投与または静脈投与してから、既知量の飼料をケージに戻す。投与と飼料提供の間の至適な時間間隔は、前記化合物の脳内濃度が最も高くなる時点を基準にした化合物の半減期に基づいたものとする。数回の時間間隔で、飼料残留を測定する。各時間間隔内での体重 1 g 当たりの摂取飼料グラム数として飼料摂取量を計算し、前記化合物の食欲抑制効果を媒体の効果と比較する。これらの実験では、多くの系統のマウスもしくはラットならびにいくつかの種類の標準的な齧歯類飼料を用いることができる。 20

【 0 6 0 1 】

生物実施例 4

ラットまたはマウスでの慢性体重低下試験 : 一般的手順

これらの試験では、成体のラットまたはマウスを用いる。離乳の時点または離乳から間もなく、対照飼料より脂肪およびショ糖の割合が高い飼料のみ摂取できるようにすることで、ラットまたはマウスを肥満状態とする。一般に使用されるラット系統には、チャールズ・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories) で繁殖させたスプレーグ・ドローリーなどがある。いくつかのマウス系統を用いることが可能であるが、c 5 7 B 1 / 6 マウスが、他の系統より肥満および高インシュリン血症になりやすい。肥満を誘発するのに用いられる一般的な飼料には、研究用飼料 (Research Diet) D 1 2 2 6 6 B (32 % 脂肪) または D 1 2 4 5 1 (45 % 脂肪) およびバイオサーブ (BioServ) S 3 2 8 2 (60 % 脂肪) などがある。対照ラットと比較して、有意に重くなり、体脂肪率が高くなるまで (多くの場合、9 週間)、齧歯類に飼料を摂取させる。その齧歯類には、経口、腹腔内、皮下または静脈のいずれかで、実験化合物またはその媒体の注射 (1 ~ 4 回 / 日) または連続注入による投与を行う。飼料摂取量および体重を、1 日 1 回以上の頻度で測定する。各時間間隔内での体重 1 g 当たりの摂取飼料グラム数として飼料摂取量を計算し、前記化合物の食欲抑制効果および体重低下効果を媒体の効果と比較する。 40

【 0 6 0 2 】

生物実施例 5

尾懸垂試験

尾懸垂試験は、マウス (Steru et al., 1987)、ラット (Izumi et al., 1997) およびアレチネズミ (Varty et al., 2003) での化合物の抗鬱薬様効果のスクリーニングを行うのに広く用いられている。それは、動物を標準的な持続的嫌悪状態に曝した場合に無力感 50

が生じるという原理に基づくものである。すなわち、動物を尾で吊り下げた場合に、その動物が、いくつかの逃避指向的行動を示し、その合間で不動の期間があって、時間が経過すると完全に不動状態となる。三環系化合物、モノアミン取り込み遮断薬またはセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの非常に広い範囲の抗鬱剤を予め投与しておく、試験と通じて不動の期間が有意に減少するが、不安緩解剤や抗精神病薬ではそれは起こらない（Wong et al., 2000; Oxenkrug 1999）。

【0603】

被験者

温度（22）および湿度（30～70％）を一定に維持したコロニー室で雄マウスを飼育し、飼料（ハーラン・テクラド（Harlan Teklad）飼料#7012、5％脂肪；3.75 kcal/g）および飲料水は自由に摂取させる。挙動実験に関しては、マウスを逆明/暗周期（21：00に点灯し、09：00に消灯）下で群飼育し（10匹/ケージ）、試験は10：00～14：00で行う。

10

【0604】

薬剤

式（1）の化合物を、1％Tween 80 - 生理食塩水溶液に溶かし、溶解度を上げるためにDMSOを加えても良い。化合物を、0.1 mLの容量で腹腔内投与する。

【0605】

尾懸垂試験

精密直線負荷セルに接続された尾ハンガーのある自動尾懸垂装置（TSE Systems, Bad Homburg, Germany）を用いる。マウスの尾1 cmを尾ハンガーに挿入し、非刺激性粘着テープで固定する。マウスを、テーブル天板から35 cmの高さに6分間にわたって尾で懸垂させる。その間、負荷セルがマウスの動きを記録し、そのデータを中央コンピュータに送り、そこで期間内での不動率を記録し、合計不動期間を計算する。合計不動期間を、処置に関する一元配置分散分析（ANOVA）で従属変数として用いる。

20

【0606】

本発明の特定の実施形態を参照しながら本発明について記述および説明したが、当業者には本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて、各種の変更、修正および置き換えが可能であることは明らかであろう。例えば、上記で示した本発明の化合物における適応症に関して治療を受ける哺乳動物の応答性の変動の結果として、上記の本明細書に記載の特定の用量以外の有効な用量が適用可能となる場合がある。同様に、観察される具体的な薬理応答は、選択される特定の活性化合物または医薬担体の有無、ならびに使用される製剤の種類および投与形態に応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動または相違は、本発明の目的および実務に従って想到されるものである。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によって定義され、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるものである。

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/695	(2006.01)	A 6 1 K 31/695	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ベーカー, ロバート・ケイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 パオ, チャンミン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 ミヤオ, シューウー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 ルプレヒト, キヤサリーン・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 6 4 6 3 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D205/04 CSP

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)