

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5586632号  
(P5586632)

(45) 発行日 平成26年9月10日(2014.9.10)

(24) 登録日 平成26年8月1日(2014.8.1)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C07D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 413/14	
<b>A61P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/04	
<b>A61P 1/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/08	
<b>A61P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/00	101
<b>A61P 25/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/00	

請求項の数 15 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-548754 (P2011-548754)
(86) (22) 出願日	平成22年2月4日(2010.2.4)
(65) 公表番号	特表2012-516881 (P2012-516881A)
(43) 公表日	平成24年7月26日(2012.7.26)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2010/050183
(87) 国際公開番号	W02010/089510
(87) 国際公開日	平成22年8月12日(2010.8.12)
審査請求日	平成25年1月15日(2013.1.15)
(31) 優先権主張番号	0900493
(32) 優先日	平成21年2月5日(2009.2.5)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	504456798
	サノファイ
	フランス国、エフ-75008・パリ、リ
	ユ・ラ・ボエテイ・54
(74) 代理人	110001173
	特許業務法人川口国際特許事務所
(72) 発明者	アブアブデラ, アメッド
	フランス国、エフ-75013・パリ、ア
	ブニユ・ドウ・フランス・174、サノフ
	イーアベンテイス、デパルトマン・ブルベ
	気付

最終頁に続く

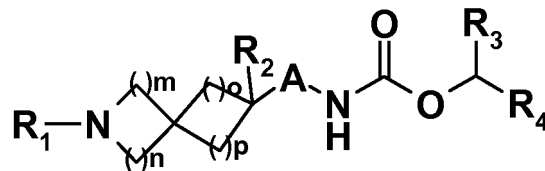
(54) 【発明の名称】 5員の複素環式化合物のアザスピラニル-アルキルカルバメートの誘導体、この調製およびこの治療的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

塩基もしくは酸付加塩の形態の、式(I)

【化1】



(I)

[式中、

R<sub>2</sub> は、水素またはフッ素原子またはヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシまたはNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>基を表し；

mおよびnは、互いに独立して、1または2に等しい整数を表し；

oは、1に等しい整数を表し；

pは、0または1に等しい整数を表し；

A は、共有結合または基  $C_{1-8}$  - アルキレンを表し；

$R_1$  は、1 個以上の基  $R_6$  および  $R_7$  で任意に置換されている基  $R_5$  を表し；

$R_5$  は、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニルおよびナフチリジニルから選択される基を表し；

$R_6$  は、ハロゲン原子またはシアノ、 $-CH_2CN$ 、ニトロ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ、 $C_{1-6}$  - チオアルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  - ハロチオアルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキレン、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキレン - O -、 $NR_8R_9$ 、 $NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2NR_8R_9$ 、 $COR_8$ 、 $CO_2R_8$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$  または  $-O-(C_{1-3}-アルキレン)-O-$  基を表し；

$R_7$  は、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、チエノピリジル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、オキサゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、フェニルオキシ、ベンジルオキシおよびピリミジンオキシから選択される基；または、互いに同一であっても異なってもよい 1 個以上の基  $R_6$  で置換されている可能性がある基  $R_7$  を表し；

$R_3$  は、水素またはフッ素原子、基  $C_{1-6}$  - アルキルまたはトリフルオロメチル基を表し；

$R_4$  は、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択される基を表し；

この基は、ハロゲン原子、基  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキレン、 $C_{1-6}$  - ハロアルコキシ、シアノ、 $NR_8R_9$ 、 $NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2NR_8R_9$ 、 $COR_8$ 、 $CO_2R_8$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $CON(R_8)(C_{1-3}-アルキレン-NR_{10}R_{11})$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $-O-(C_{1-3}-アルキレン)-O-$ 、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニルまたはピリミジニルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され；フェニル、フェニルオキシ、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニルおよびピリミジニル基は、ハロゲン原子およびシアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ、 $C_{1-6}$  - チオアルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  - ハロチオアルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキレン基から選択される 1 個以上の置換基で置換されている可能性がある；

$R_8$  および  $R_9$  は、互いに独立して、水素原子または基  $C_{1-6}$  - アルキルを表すか、またはこれらを担持する原子とともに、

$NR_8R_9$  の場合には、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン、オキサゼピンおよびピペラジン環から選択される環を形成し、この環は、基  $C_{1-6}$  - アルキルまたはベンジルで任意に置換され；

$NR_8COR_9$  の場合には、ラクタム環； $NR_8CO_2R_9$  の場合には、オキサゾリジノン、オキサジノンまたはオキサゼピノン環； $NR_8SO_2R_9$  の場合には、スルタム環； $NR_8SO_2NR_8R_9$  の場合には、二酸化チアゾリジンまたは二酸化チアジアジナン環を形成し；

10

20

30

40

50

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、互いに独立して、水素原子または基  $C_{1-6}$ -アルキルを表す。  
。]

に対応する化合物。

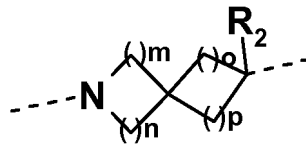
【請求項 2】

$R_2$  が、水素原子を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

基

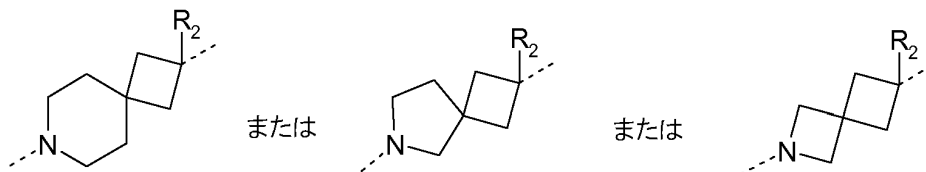
【化 2】



10

が

【化 3】



20

を表し、

$R_2$  が、請求項 1 に記載の式 (I) に定義されるとおりであることを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

A が、共有結合または基  $C_{1-8}$ -アルキレンを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

$R_1$  が、1 個以上の基  $R_6$  および/または  $R_7$  で任意に置換されている基  $R_5$  を表し、

$R_5$  が、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニルまたはキノリニル基を表し；

$R_6$  が、ハロゲン原子、基  $C_{1-6}$ -ハロアルキルまたは基  $C_{1-6}$ -アルキルを表し；

；

$R_7$  が、互いに同一であるか、異なっている 1 個以上の基  $R_6$  で置換されていてもよいフェニルを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

$R_3$  が、水素原子を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

40

【請求項 7】

$R_4$  が、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリルおよびイソオキサゾリルから選択される基を表し；

この基が、基  $C_{1-6}$ -アルキル、 $CONR_8R_9$ 、 $CON(R_8)(C_{1-3}$ -アルキレン- $NR_{10}R_{11})$  またはフェニルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され；フェニル基が、ハロゲン原子から選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され； $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  が、互いに独立して、水素原子または基  $C_{1-6}$ -アルキルを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態の、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

50



ート

3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル ] カルバメート

3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル ] カルバメート

3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イル } カルバメート

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

10

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 7 - [ 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピラジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

3 - ( 2 - ジメチルアミノエチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] - カルバメートおよびこの塩酸塩 ;

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 7 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

20

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 7 - [ 5 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 5 - イソブチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - クロロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

30

3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - クロロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イルメチル ] カルバメート

3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] - カルバメート

4 - カルバモイルオキサゾール - 2 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

40

5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

3 - エチル [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

5 - メチル [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イルメチル [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] - カルバメート

50

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 1 - イル ] カルバメート

3 - メチルカルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 1 - イル ] カルバメート

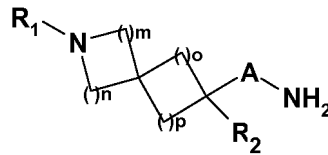
から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、  
一般式 ( I I )

10

【化 4】



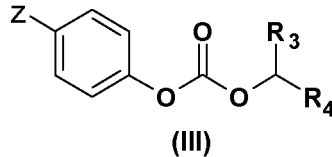
(II)

[ 式中、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、m、n、o および p が、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義されるとおりである。 ]

20

のアミンを、  
一般式 ( I I I )

【化 5】



(III)

[ 式中、Z は、水素原子またはニトロ基を表し、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義のとおりである。 ]

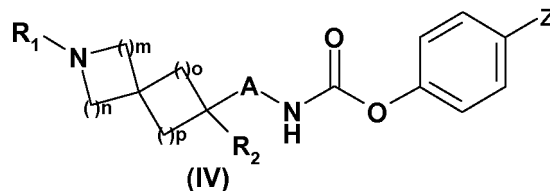
30

の炭酸塩と、室温と溶媒の還流温度の間の温度で、溶媒中、塩基の存在下で反応させること；

またはフェニルもしくは 4 - ニトロフェニルクロロホルマートと、0 と室温の間の温度で、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、

一般式 ( I V )

【化 6】



(IV)

40

[ 式中、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、m、n、o および p は、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義されるとおりであり、ならびに z は、水素原子またはニトロ基を表す。 ]

のカルバメート誘導体を得ること、

次いで、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、溶媒中、塩基の存在下、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義されるとおりである一般式 H O C H R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ( I I I a ) のアルコールの作用によって、このように得られた一般式 ( I V ) のカルバメート誘導体を、式 ( I ) の化合物に変換すること

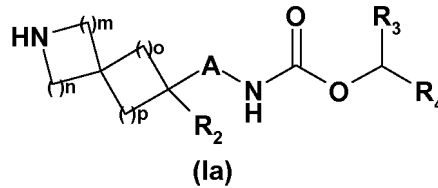
からなるステップを含む、方法。

50

## 【請求項 10】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、芳香族または複素芳香族求核置換条件を使用して、またはブッフバルト N - アリール化もしくは N - ヘテロアリール化条件を使用して、  
一般式 ( I a )

## 【化 7】



10

[ 式中、A、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、m、n、o および p が、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義されるとおりである。 ]

の化合物を、

一般式 ( V ) : R<sub>1</sub> - U<sub>1</sub> ( V )

[ 式中、R<sub>1</sub> が、請求項 1 に記載の式 ( I ) に定義されるとおりであり、ならびに U<sub>1</sub> が、ハロゲン原子または O - トリフラート基を表す。 ]

の化合物と反応させること、

からなるステップを含む、方法。

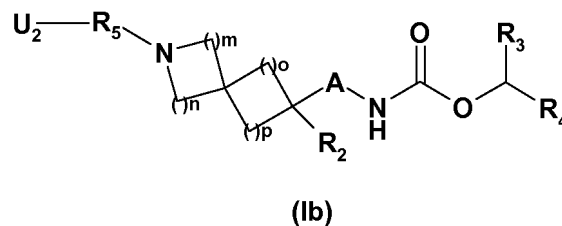
20

## 【請求項 11】

R<sub>1</sub> が、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>3</sub> - 7 - シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - 7 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 3 - アルキレン型の基 R<sub>6</sub> で、または請求項 1 に記載の式 ( I ) において定義される R<sub>7</sub> で置換された基 R<sub>5</sub> を表す、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、

一般式 ( I b )

## 【化 8】



30

[ 式中、A、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、n、o および p は、請求項 1 に記載の式 ( I ) において定義されるとおりであり、ならびに U<sub>2</sub> は、塩素、臭素もしくはヨウ素原子またはトリフラート基を表し、U<sub>2</sub> は、基 R<sub>6</sub> または R<sub>7</sub> を導入することが望ましい位置にある。 ]

の化合物について、

- アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールボロン酸を使用する S<sub>uzuki</sub> 型の反応によって、

40

- または Stille 型の反応に従って、

- または、Negishi 型の反応によってのいずれかで、

遷移金属によって触媒されるカップリング反応を実施することからなるステップを含む、方法。

## 【請求項 12】

医薬としてのこの使用のための、塩基または医薬的に許容される酸付加塩の形態の、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 13】

塩基または医薬的に許容される酸付加塩の形態の、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記

50

載の少なくとも1種の式(I)の化合物および、必要に応じて1種以上の医薬的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項14】

内因性カンナビノイドおよび/または酵素FAAHによって代謝される任意のその他の物質が関与している病態を予防または治療するための医薬の調製のための、塩基または医薬的に許容される酸付加塩の形態の、請求項1から8のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項15】

急性または慢性疼痛、回転性めまい、嘔吐、悪心、摂食障害、神経学的病変および精神医学的病変、急性または慢性神経変性性疾患、てんかん、睡眠障害、心血管疾患、腎虚血、癌、免疫系障害、アレルギー性疾患、寄生生物、ウイルスまたは細菌感染性疾患、炎症性疾患、骨粗鬆症、眼の愁訴、肺の愁訴、胃腸疾患または尿失禁を予防または治療するための医薬を調製するための、塩基または医薬的に許容される酸付加塩の形態の、請求項1から8のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、5員の複素環のアザスピラニルアルキルカルバメート誘導体、この調製およびこの治療的使用に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

酵素FAAH(脂肪酸アミド加水分解酵素)を阻害する生成物を見出し、開発することがさらに必要である。本発明の化合物は、この目的を満たす。これらの化合物は、医薬としてのこの使用を可能にする代謝特性および薬物動態特性ならびに安全指数を有すべきである。

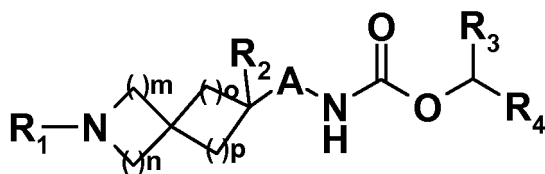
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の化合物は、一般式(I)：

【0004】

【化1】



(I)

[式中、

R<sub>2</sub>は、水素またはフッ素原子またはヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシまたはNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>基を表し；

m、n、oおよびpは、互いに独立して、0、1、2または3に等しい整数を表し；

Aは、共有結合または基C<sub>1-8</sub>-アルキレンを表し；

R<sub>1</sub>は、1個以上の基R<sub>6</sub>および/またはR<sub>7</sub>で任意に置換されている基R<sub>5</sub>を表し；

R<sub>5</sub>は、フェニル、ピリジル、ピラダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニルおよびナフチリジニルから選択される基を表し；

10

20

30

40

50



R<sub>6</sub> は、ハロゲン原子またはシアノ、-CH<sub>2</sub>CN、ニトロ、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-チオアルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub>-ハロチオアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキレン、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-O-、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、COR<sub>8</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>または-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキレン)-O-基を表し；

R<sub>7</sub> は、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピラダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、イミダゾ-ピリミジニル、チエノピリミジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、チエノピリジル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、オキサゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、フェニルオキシ、ベンジルオキシおよびピリミジンオキシから選択される基；または、互いに同一であっても異なってもよい1個以上の基R<sub>6</sub>で置換されている可能性がある基R<sub>7</sub>を表し；

R<sub>3</sub> は、水素またはフッ素原子、基C<sub>1-6</sub>-アルキルまたはトリフルオロメチル基を表し；

R<sub>4</sub> は、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択される基を表し；

この基は、ハロゲン原子、基C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキレン、C<sub>1-6</sub>-ハロアルコキシ、シアノ、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、COR<sub>8</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、CON(R<sub>8</sub>)(C<sub>1-3</sub>-アルキレン-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキレン)-O-、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ピリジル、ピラジニル、ピラダジニル、トリアジニルまたはピリミジニルから選択される1個以上の置換基で任意に置換され；フェニル、フェニルオキシ、ピリジル、ピラジニル、ピラダジニル、トリアジニルおよびピリミジニル基は、ハロゲン原子およびシアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-チオアルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub>-ハロチオアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキレン基から選択される1個以上の置換基で置換されている可能性がある；

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、互いに独立して、水素原子または基C<sub>1-6</sub>-アルキルを表すか、またはこれらを担持する原子とともに、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>の場合には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン、オキサゼピンおよびピペラジン環から選択される環を形成し、この環は、基C<sub>1-6</sub>-アルキルまたはベンジルで任意に置換され；

NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>の場合には、ラクタム環；NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>の場合には、オキサゾリジノン、オキサジノンまたはオキサゼピノン環；NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>の場合には、スルタム環；NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>の場合には、二酸化チアゾリジンまたは二酸化チアジアジナン環を形成し；

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、互いに独立して、水素原子または基C<sub>1-6</sub>-アルキルを表す。

に対応する。

【0005】

10

20

30

40

50

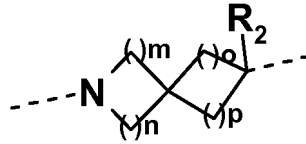
一般式 ( I ) の化合物の中でも、第 1 のサブグループの化合物は、 $R_2$  が、水素原子を表す化合物から形成される。

【 0 0 0 6 】

一般式 ( I ) の化合物の中でも、第 2 のサブグループの化合物は、基

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】

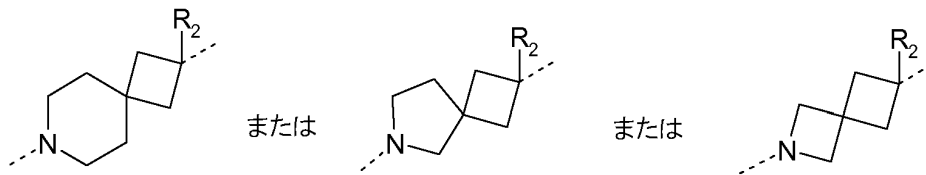


10

が、

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



20

を表し、

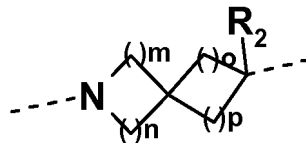
$R_2$  が、一般式 ( I ) に定義されるとおりである化合物から形成される。

【 0 0 0 9 】

一般式 ( I ) の化合物の中でも、第 3 のサブグループの化合物は、基

【 0 0 1 0 】

【 化 4 】

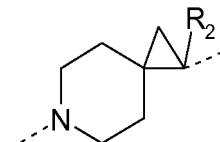


30

が、

【 0 0 1 1 】

【 化 5 】



を表し、

$R_2$  が、一般式 ( I ) に定義されるとおりである化合物から形成される。

【 0 0 1 2 】

一般式 ( I ) の化合物の中でも、第 4 のサブグループの化合物は、

A が、共有結合または基  $C_{1-8}$  - アルキレン、より詳しくは、メチレン基を表す化合物から形成される。

【 0 0 1 3 】

一般式 ( I ) の化合物の中でも、第 5 のサブグループの化合物は、

$R_1$  が、1 個以上の基  $R_6$  および / または  $R_7$  で任意に置換されている基  $R_5$  を表し ;

$R_5$  が、ピリジニル、ピラジニル、ピリジニルまたはキノリニル基を表し ;

$R_6$  が、ハロゲン原子、より詳しくは、臭素、フッ素もしくは塩素原子、基  $C_{1-6}$  -

50

ハロアルキル、より詳しくは、トリフルオロメチルまたは基  $C_{1-6}$ -アルキル、より詳しくは、イソブチルを表し；

$R_7$  が、互いに同一であるか、異なっている 1 個以上の基  $R_6$  で置換されていてもよいフェニルを表す化合物から形成される。

【0014】

一般式 (I) の化合物の中でも、第 6 のサブグループの化合物は、

$R_1$  が、1 個以上の基  $R_6$  および / または  $R_7$  で任意に置換されている基  $R_5$  を表し；

$R_5$  が、ピリジルまたはキノリル基を表し；

$R_6$  が、ハロゲン原子、より詳しくは、臭素、フッ素もしくは塩素原子または基  $C_{1-6}$ -ハロアルキル、より詳しくは、トリフルオロメチルを表し；

$R_7$  が、互いに同一であるか、異なっている 1 個以上の基  $R_6$  で置換されていてもよいフェニルを表す化合物から形成される。

【0015】

一般式 (I) の化合物の中でも、第 7 のサブグループの化合物は、

$R_3$  が、水素原子を表す化合物から形成される。

【0016】

一般式 (I) の化合物の中でも、第 8 のサブグループの化合物は、

$R_4$  が、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリルおよびイソオキサゾリルから選択される基を表し；

この基は、基  $C_{1-6}$ -アルキル、 $CONR_8R_9$ 、 $CON(R_8)(C_{1-3}$ -アルキレン- $NR_{10}R_{11})$  またはフェニルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され；フェニル基は、ハロゲン原子から選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  が、互いに独立して、水素原子または基  $C_{1-6}$ -アルキル、より詳しくは、メチルを表す化合物から形成される。

【0017】

一般式 (I) の化合物の中でも、第 9 のサブグループの化合物は、

$R_4$  が、チアゾリル、オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選択される基を表し；

この基は、1 個以上の基  $CONR_8R_9$  で任意に置換され；

$R_8$  および  $R_9$  が、互いに独立して、水素原子または基  $C_{1-6}$ -アルキル、より詳しくは、メチルを表す化合物から形成される。

【0018】

一般式 (I) の化合物の中でも、第 10 のサブグループの化合物は、

$R_1$  および / または  $R_2$  および / または  $R_3$  および / または  $R_4$  および / または  $n$  および / または  $m$  および / または  $o$  および / または  $p$  および / または  $A$  がすべて、上記の基において定義される一般式 (I) の化合物によって形成される。

【0019】

一般式 (I) の化合物の中でも、以下の化合物を記載することができる (Autonom ソフトウェアによって作製された IUPAC 命名法)：

1. チアゾール-4-イルメチル [7-(6-フルオロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

2. 3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル [7-(6-フルオロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

3. 3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル [7-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

4. 3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル [7-(5-プロモピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

5. 3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル {7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル}カルバメート

10

20

30

40

50

6. 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] メチルカルバメート

7. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] メチルカルバメート

8. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 7 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

9. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

10. 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート

11. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート

12. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル ( 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチル } カルバメート ( 異性体 I )

13. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチル } カルバメート ( 異性体 II )

14. 4 - カルバモイルオキサゾール - 2 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

15. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 2 - ( 6 - フルオロ - キノリン - 2 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イル ] カルバメート

16. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 6 - フルオロ - キノリン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチル ] カルバメート ( 1 種の異性体 )

17. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート ( 異性体 I )

18. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート ( 異性体 II )

19. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - クロロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

20. 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イル } カルバメート

21. 3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル ] カルバメート ( 1 種の異性体 )

22. 3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル ] カルバメート ( 1 種の異性体 )

23. 3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イル } カルバメート

10

20

30

40

50

24.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

25.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル {7 - [6 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル} カルバメート

26.3 - (2 - ジメチルアミノエチルカルバモイル) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] - カルバメートおよびこの塩酸塩;

27.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル {7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル} カルバメート

28.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

29.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

30.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル {7 - [5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル} カルバメート

31.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (5 - イソブチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

32.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

33.3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イルメチル] カルバメート

34.3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

35.3 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] - カルバメート

36.4 - カルバモイルオキサゾール - 2 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

37.5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

38.3 - エチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

39.5 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル [7 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] - カルバメート

40.3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [6 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イル] カルバメート

41.3 - メチルカルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [6 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イル] カルバメート。

10

20

30

40

50

## 【0020】

一般式(I)の化合物は、1個以上の不斉炭素を含み得る。これらは、鏡像異性体またはジアステレオ異性体の形態で存在し得る。一般式(I)の化合物はまた、シスまたはトランス立体異性体の形態で存在し得る。これらの立体異性体、鏡像異性体およびジアステレオ異性体ならびにラセミ混合物を含めたこれらの混合物も、本発明の一部を形成する。

## 【0021】

式(I)の化合物は、塩基または酸付加塩の形態で存在し得る。このような付加塩は、本発明の一部を形成する。

## 【0022】

これらの塩は、医薬的に許容される酸を用いて調製されることが有利であるが、例えば、式(I)の化合物を精製または単離するために有用であるその他の酸の塩も、本発明の一部を形成する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0023】

本発明の関連では、以下の定義が当てはまる：

- tおよびzが、1から8の値をとり得る $C_{t-z}$ 、tからz個の炭素原子を含有する可能性がある炭素鎖、例えば、 $C_{1-3}$ は、1から3個の炭素原子を含有し得る炭素鎖であり；

- アルキル、直鎖または分岐、飽和脂肪族基；例えば、 $C_{1-6}$ -アルキル基は、1から6個の炭素原子の直鎖または分岐炭素鎖、より詳しくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチルまたはヘキシルを表し；

- アルキレン、直鎖または分岐、飽和二価アルキル基、例えば、 $C_{1-3}$ -アルキレン基は、1から3個の炭素原子の直鎖または分岐二価炭素鎖、より詳しくは、メチレン、エチレン、1-メチル-エチレンまたはプロピレンを表し；

- シクロアルキル、環状アルキル基、例えば、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル基は、3から7個の炭素原子の環状の炭素ベースの基、より詳しくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを表し；

- アルコキシ、直鎖または分岐、飽和脂肪族鎖を含有する基-O-アルキル；

- チオアルキル、直鎖または分岐、飽和脂肪族鎖を含有する基-S-アルキル；

- ハロアルキル、1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基；

- ハロアルコキシ、1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルコキシ基；

- ハロチオアルキル、1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているチオアルキル基；

- ハロゲン原子、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素。

## 【0024】

本発明の化合物は、以下のスキームによって例示される種々の方法に従って調製してよい。

## 【0025】

従って、第1の方法(スキーム1)は、室温と溶媒の還流温度の間の温度で、トルエンまたはジクロロエタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、A、 $R_1$ 、 $R_2$ 、m、n、oおよびpが、上記で定義される一般式(I)に定義されるとおりである一般式(II)のアミンを、zが水素原子またはニトロ基を表し、 $R_3$ および $R_4$ が、上記で定義される一般式(I)において定義されるとおりである一般式(III)の炭酸塩と反応させるステップからなる。

## 【0026】

10

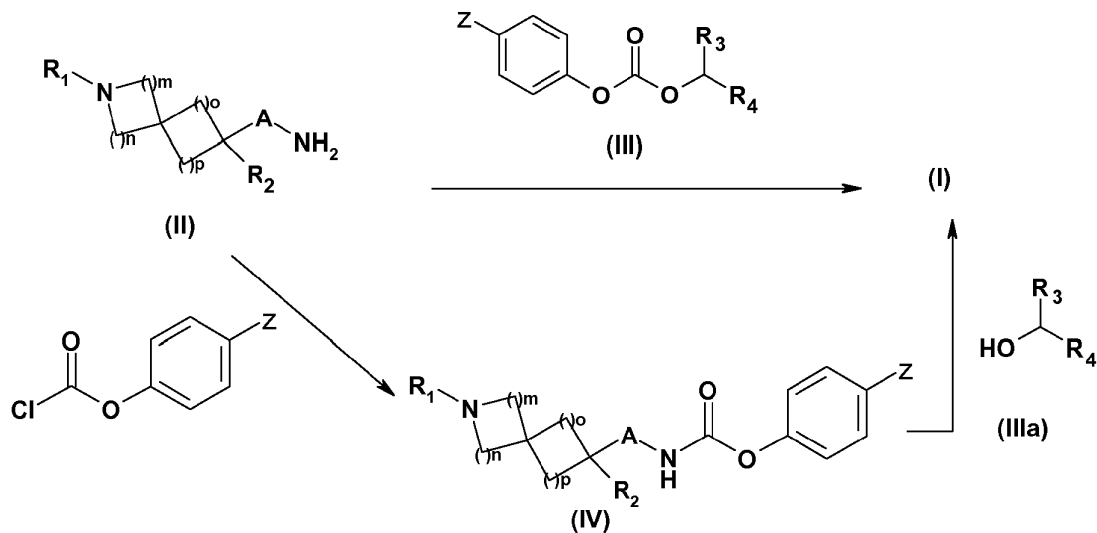
20

30

40

## 【化6】

## スキーム1



10

一般式(I)の化合物を得るための1つの変法(スキーム1)は、0 と室温の間の温度で、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、上記で定義される一般式(II)のアミンを、フェニルまたは4-ニトロフェニルクロロホルマートと反応させて、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、m、n、oおよびpが、上記で定義される一般式(I)に定義されるとおりであり、zが、水素原子またはニトロ基を表す一般式(IV)のカルバメート誘導体を得るステップからなる。このように得られた一般式(IV)のカルバメート誘導体を、次いで、室温と溶媒の還流温度の間の温度で、トルエンまたはジクロロエタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が、上記で定義される一般式(I)に定義されるとおりである一般式HOCHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>(IIIa)のアルコールの作用によって、一般式(I)の化合物に変換する。

20

30

## 【0027】

第2の方法(スキーム2-経路A)は、第1の段階で、一般式(II)のアミンを、一般式(III)の炭酸塩との反応の際に上記で記載された条件下で、A、R<sub>2</sub>、m、n、oおよびpが、上記で定義される一般式(I)に定義されるとおりであり、PGが、Boc(t-ブチルオキシカルボニル)、Cbz(ベンジルオキシカルボニル)、ベンジルまたはベンゾヒドリルなどの保護基を表す一般式(IIa)のアミンを、上記で定義される一般式(III)の炭酸と反応させて、スピラン窒素原子が保護基PGで保護されている式(Ia)の化合物に対応する一般式(Ic)の化合物を得るステップと、これに続く、A、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、m、n、oおよびpが、一般式(I)に定義されるとおりである一般式(Ia)の中間体を得るための、例えば、イソプロパノールまたはジオキサン中の、塩酸(5N)の溶液の存在下での脱保護反応とからなる。

40

## 【0028】

一般式(Ia)の中間体を得るための1つの変法(スキーム2-経路A変法)は、0 と室温の間の温度で、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、上記で定義される一般式(IIa)のアミンを、フェニルまたは4-ニトロフェニルクロロホルマートと反応させて、A、R<sub>2</sub>、m、n、oおよびpが、上記で定義される一般式(I)に定義されるとおりであり、PGが、上記で定義されるとおりであり、zが、水素原子またはニトロ基を表す一般式(IVa)のカルバメート誘導体を得るステップからなる。次いで、このように得られた一般式(IVa)のカルバメート誘導体を、室温と溶媒の還流温度の間の温度

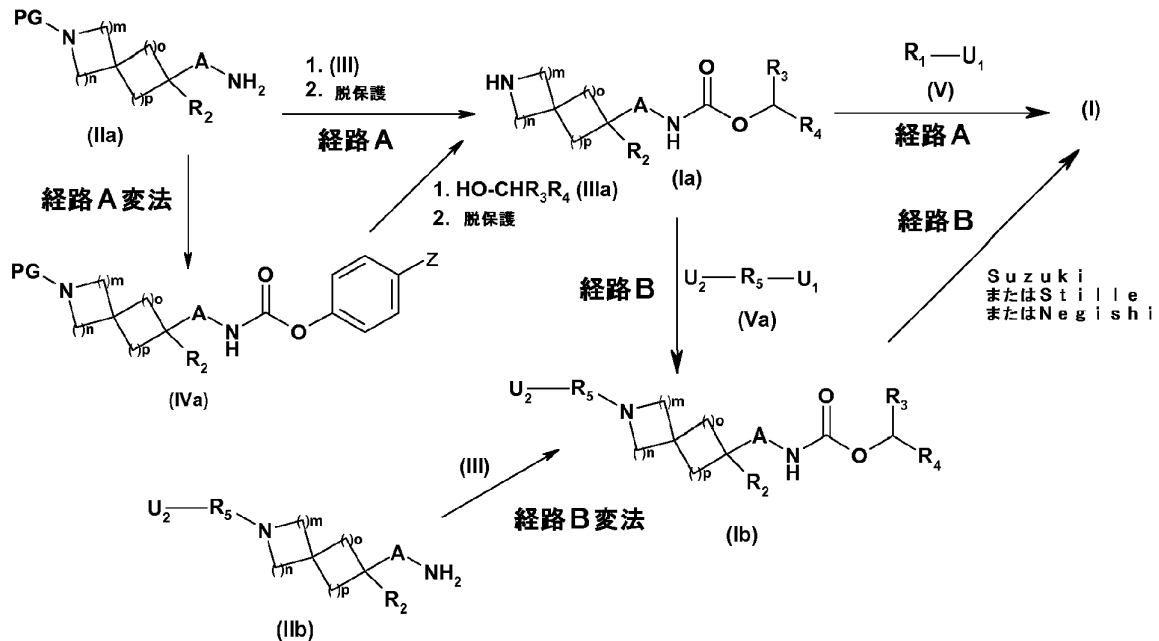
50

で、トルエンまたはジクロロエタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、上記で定義される一般式  $\text{HO-CHR}_3\text{R}_4$  (IIIa) のアルコールの作用によって、一般式 (Ia) の化合物に変換し、例えば、イソプロパノールまたはジオキサン中、塩酸 (5N) の溶液の存在下での脱保護反応を続ける。

【0029】

【化7】

### スキーム2



次いで、スキーム2、経路Aに従って、0 と溶媒の還流温度の間の温度で、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、芳香族または複素芳香族求核置換反応条件を使用して、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたはN,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いて、一般式 (Ia) の化合物を、 $\text{R}_1$  が一般式 (I) に定義されるとおりであり、 $\text{U}_1$  が、ハロゲン原子またはO-トリフラート基を表す一般式  $\text{R}_1\text{-U}_1$  (V) の誘導体と反応させることによって、一般式 (I) の化合物が、次いで得られる。この変換はまた、ブッフバルトN-アリール化またはN-ヘテロアリール化条件を使用して、例えば、パラジウムまたは銅触媒を用いて実施され得る。

【0030】

スキーム2、経路Bに従って、 $\text{R}_1$  が、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキルまたは $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル- $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン型の基 $\text{R}_6$ で、または上記で定義される一般式 (I) において定義される $\text{R}_7$ で特に置換された基 $\text{R}_5$ を表す一般式 (I) の化合物はまた：

例えば、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールボロン酸を使用するSuzuki型の反応によって、

または例えば、アリールもしくはヘテロアリールトリアルキルスズ誘導体を使用するStille型の反応に従って、

または、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールジネオパルを使用するNegishi型の反応によってのいずれかで、

A、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、m、n、oおよびpが一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $\text{U}_2$  が、塩素、臭素もしくはヨウ素原子またはトリフラート基を表し、 $\text{U}_2$  が、

10

20

30

40

50



基  $R_6$  または  $R_7$  を導入することが望ましい位置にある、一般式 (I b) の化合物で実施される、遷移金属、例えば、パラジウム (0) によって触媒されるカップリング反応に従って調製してもよい。

【0031】

次いで、スキーム 2 経路 B に従って、芳香族または複素芳香族求核置換反応または例えば、パラジウムもしくは銅触媒を使用するブッフバルト N - アリール化または N - ヘテロアリール化反応を使用して、上記で定義される一般式 (I a) のアミンを、 $R_5$ 、 $U_1$  および  $U_2$  が上記で定義されるとおりである一般式  $U_2 - R_5 - U_1$  (V a) の誘導体と反応させることによって、上記で定義される一般式 (I b) の中間体が事前に得られる。

【0032】

一般式 (I b) の中間体を得るための 1 つの変法 (スキーム 2 - 経路 B 変法) は、第 1 の段階において、一般式 (I I) のアミンの、一般式 (I I I) の炭酸塩との反応の際に上記の条件下で、 $A$ 、 $R_5$ 、 $R_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $o$  および  $p$  が、上記で定義される一般式 (I) に定義されるとおりであり、 $U_2$  が、上記で定義されるとおりである一般式 (I I b) のアミンを、上記で定義される一般式 (I I I) の炭酸塩と反応させて、 $A$ 、 $R_5$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $o$  および  $p$  が、一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $U_2$  が上記で定義のとおりである一般式 (I b) の中間体を得るステップからなる。

【0033】

本発明の別の主題は、上記の式 (I a) の化合物に関する。

【0034】

本発明の別の主題は、上記の式 (I c) の化合物に関する。

【0035】

本発明の別の主題は、上記の式 (I I) の化合物に関する。

【0036】

本発明の別の主題は、上記の式 (I V) の化合物に関する。

【0037】

一般式 (I I a)、(I I b)、(I I I)、(I I I a)、(V) および (V a) の化合物およびまた、その他の試薬は、市販されているか、または文献に記載されているか、またはこれに記載されているか、もしくは当業者に公知である方法に従って調製してもよい。

【0038】

特に、一般式 (I I I) の炭酸塩は、文献に記載されている任意の方法に従って、例えば、0 から室温の間の温度で、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミン、N - メチルモルホリンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、 $R_3$  および  $R_4$  が、上記の一般式 (I) に記載されるとおりである一般式  $HOCHR_3R_4$  (I I I a) のアルコールを、フェニルまたは 4 - ニトロフェニルクロロホルムと反応させることによって調製してもよい。

【0039】

以下の実施例は、本発明の幾つかの化合物の調製を例示する。これらの実施例は、制限するものではなく、単に、本発明を例示するのに役立つ。微量分析および IR、NMR および / または LC - MS (質量分析と接続される液体クロマトグラフィー) スペクトルによって、得られた化合物の構造および純度が確認される。

【0040】

LC - MS 法 (M + H) :

UPLC / TOF - 勾配 3 分 -  $H_2O$  / ACN / TFA T0 : 98% A - T1 . 6 から T2 . 1 分 : 100% B - T2 . 5 から T3 分 : 98% A 経路 A :  $H_2O$  + 0 . 05% TFA ; 経路 B : ACN + 0 . 035% TFA 流速 : 1 . 0 mL / 分 -  $T^\circ = 40$  - 注入  $2 \mu L$  Acquity BEH C18 (50 x 2 . 1 mm ; 1 . 7  $\mu m$ ) カラム ; 220 nm。

【0041】

10

20

30

40

50

m . p . ( ) は、摂氏温度での融点を表す。

【 0 0 4 2 】

R<sub>f</sub> は、T L C ( 薄層クロマトグラフィー ) 分析によって得られた保持時間を示す。

【 0 0 4 3 】

実施例標題中の括弧内に与えられた数は、本明細書中、以下の表の第 1 列のものに対応する。

【 0 0 4 4 】

I U P A C ( 国際純正応用化学連合 ) 命名法を使用して、以下の実施例において化合物を命名した。

【 実施例 1 】

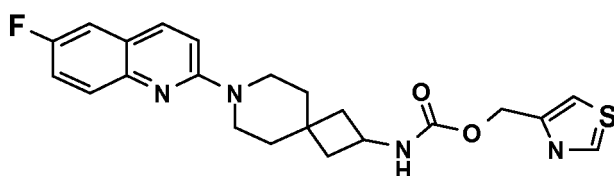
【 0 0 4 5 】

( 化合物 1 )

チアゾール - 4 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ - [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

【 0 0 4 6 】

【 化 8 】



1 . 1 . ベンジル ( チアゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシレート

5 mL のジクロロメタン中の、0 . 3 2 g ( 1 . 1 5 m m o l ) のベンジル 2 - アミノ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシレート ( W O 9 2 / 2 2 5 5 0 )、0 . 3 6 g ( 1 . 2 6 m m o l ) のチアゾール - 4 - イルメチル 4 - ニトロフェニルカルボナート ( W O 2 0 0 8 / 0 1 3 8 3 4 )、0 . 4 5 g ( 3 . 4 4 m m o l ) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 0 . 0 1 4 g ( 0 . 1 1 m m o l ) の N , N - ジメチルアミノピリジンを含有する溶液を、5 0 で 2 時間加熱する。

【 0 0 4 7 】

水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 N )、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄する。得られた相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。

【 0 0 4 8 】

溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタンおよびメタノールの 9 5 / 5 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。

【 0 0 4 9 】

このようにして、0 . 3 4 5 g の純粋な生成物、白色の粉末が得られる。

【 0 0 5 0 】

L C - M S : M + H = 4 1 6

m . p . ( ) : 9 1 - 9 3

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O ) ( p p m ) : 8 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 5 0 - 7 . 3 0 ( m , 6 H ) ; 5 . 3 0 ( s , 2 H ) ; 5 . 1 5 ( s , 2 H ) ; 4 . 9 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 4 . 1 5 ( m , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( m , 2 H ) ; 3 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 3 0 ( t , 2 H ) ; 1 . 7 0 - 1 . 4 0 ( m , 6 H ) 。

【 0 0 5 1 】

1 . 2 . チアゾール - 4 - イルメチル ( 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ) カルバメート

酢酸中の 5 . 7 N 臭化水素酸溶液 1 . 2 2 m L ( 6 . 9 8 m m o l ) を、1 m L の酢酸

10

20

30

40

50

中の、ステップ 1.1. で得たベンジル (チアゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシレート 0 . 2 9 g ( 0 . 7 0 mmol ) の溶液にゆっくりと加え、氷 / 水浴を用いて冷却する。室温で 1 時間、攪拌を続ける。

【 0 0 5 2 】

減圧下で蒸発させた後、残渣を水に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 ( 3 0 % ) を用いて塩基化する。得られた混合物をジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、次いで、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。0 . 1 3 8 g の生成物が無色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

【 0 0 5 3 】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  ( ppm ) : 8 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 3 0 ( s , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 8 0 ( m , 1 H ) ; 4 . 5 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 4 . 0 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 9 0 - 2 . 7 0 ( m , 3 H ) ; 2 . 4 0 - 2 . 1 0 ( m , 3 H ) ; 1 . 7 0 - 1 . 4 0 ( m , 6 H ) 。

【 0 0 5 4 】

1.3. チアゾール - 4 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

ステップ 1.2. で得たチアゾール - 4 - イルメチル ( 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ) カルバメート 0 . 1 3 5 g ( 0 . 4 8 mmol )、2 - ブロモ - 6 - フルオロキノリン 0 . 1 4 1 g ( 0 . 6 2 mmol ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 1 8 6 g ( 1 . 4 4 mmol ) を、密閉試験管において、1 . 5 mL のアセトニトリル中に入れる。次いで、混合物を 1 0 0 °C で 1 2 時間加熱する。反応媒体を、室温に放冷し、次いで、酢酸エチルに溶解し、水相を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび 2 8 % アンモニア水の 9 5 / 5 / 0 . 5 混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによって精製する。

【 0 0 5 5 】

このようにして、0 . 1 0 0 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

【 0 0 5 6 】

LC - MS : M + H = 4 2 7

m . p . ( ) : 1 0 7 - 1 0 9

$^1\text{H NMR (DMSO)}$  ( ppm ) : 8 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( d , 1 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 3 5 ( s , 1 H ) ; 7 . 3 0 - 7 . 1 5 ( m , 2 H ) ; 7 . 0 0 ( d , 1 H ) ; 5 . 3 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 9 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 4 . 2 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 7 0 - 3 . 5 0 ( m , 4 H ) ; 2 . 3 5 ( t , 2 H ) ; 1 . 8 0 - 1 . 6 0 ( m , 6 H ) 。

【実施例 2】

【 0 0 5 7 】

( 化合物 5 )

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル { 7 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

【 0 0 5 8 】

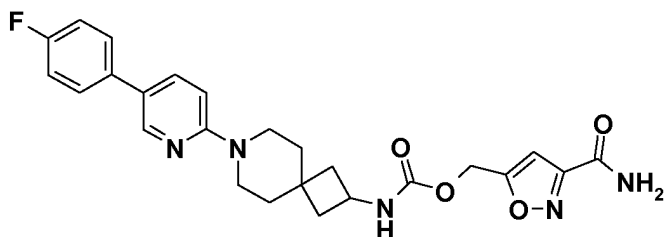
10

20

30

40

## 【化9】



2.1. tert-ブチル 2-アジド-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート 10

27 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の、5.90 g (18.47 mmol)のtert-ブチル 2-メタンスルホニルオキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート(WO2003/084948)および3.60 g (55.41 mmol)のアジ化ナトリウムの溶液を、12時間、不活性雰囲気下で還流する。

## 【0059】

反応媒体を、室温に放冷し、次いで、ジクロロメタンおよび水に溶解し、水相を分離し、ジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、4.78 gの生成物が橙色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。 20

## 【0060】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$  (ppm): 3.80 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 2.30 - 2.10 (m, 2H); 1.90 - 1.70 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.35 (s, 9H)。

## 【0061】

2.2. tert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

1.85 g (8.97 mmol)のリンドラー触媒( $\text{Pd/CaCO}_3$ )を、70 mLのエタノール中、ステップ2.1.で得たtert-ブチル 2-アジド-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート4.78 g (17.95 mmol)の溶液に加える。反応媒体を、Parrフラスコにおいて、水素雰囲気(20 psi)下、室温で5時間静置する。得られた混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を、次いで、減圧下で濃縮する。水およびジクロロメタンを加える。水相を分離し、次いで、ジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、3.62 gの生成物が油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。 30

## 【0062】

$^1\text{H NMR (DMSO)}$  (ppm): 3.40 (m, 1H); 3.30 - 3.10 (m, 4H); 2.25 - 2.15 (m, 2H); 1.70 (broad s, 2H); 1.50 - 1.35 (m, 6H); 1.30 (m, 9H)。 40

## 【0063】

2.3. tert-ブチル 2-(4-ニトロフェノキシカルボニルアミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

0.922 g (4.58 mmol)のクロロギ酸4-ニトロフェニルを、約0°Cに冷却した、40 mLのジクロロメタン中、ステップ2.2.で調製したtert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート1.00 g (4.16 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1.34 g (10.40 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン0.05 g (0.42 mmol)の溶液に少量ずつ加える。0°Cで3時間、次いで室温で3時間、攪拌を続ける。水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水 50

溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。このようにして、1.8 gの生成物が、非晶質の、ベージュ色の固体として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0064】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 8.20 (d, 2H); 7.30 (d, 2H); 5.30 (broad s, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.25 (m, 4H); 2.30 - 2.10 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.40 (s, 9H)。

## 【0065】

2.4. tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニル-アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート  
20 mLの1,2-ジクロロエタン中の、ステップ2.3.で調製したtert-ブチル 2-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルアミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート1.70 g (4.19 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1.08 g (8.39 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン0.033 g (0.27 mmol)および3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメタノール0.05 g (0.42 mmol)の溶液を、密閉試験管において、90 で12時間加熱する。反応媒体を室温に放冷し、水を加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、水酸化ナトリウム水溶液(1N)、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。得られた油状物質をエーテルから結晶化させ、このようにして得られた固体を濾別し、次いで、エーテルでよく洗い流す。真空下、約40 で乾燥させた後、0.910 gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

## 【0066】

LC-MS: M + H = 409

m.p. ( ): 123 - 125

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ ) (ppm): 8.15 (broad s, 1H); 7.80 (broad s, 1H); 7.70 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.30 - 3.10 (m, 4H); 2.10 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.50 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.30 (m, 2H)。

## 【0067】

2.5. 3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメチル (7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)カルバメートヒドロクロリド

ジオキサン中4N塩酸溶液8 mL (32 mmol)を、氷/水浴を用いて冷却した2 mLのジオキサン中、ステップ2.4.で得たtert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニル-アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート0.87 g (2.13 mmol)の溶液にゆっくりと加える。室温で12時間、攪拌を続ける。減圧下で蒸発させた後、0.77 gの生成物が塩酸塩形態で得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0068】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) (ppm): 6.80 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.10 (m, 4H); 2.20 (m, 2H); 1.80 (m, 6H)。

## 【0069】

2.6. 3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメチル [7-(5-プロモピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

5-プロモ-2-フルオロピリジン0.265 g (1.51 mmol)、ステップ2.5.で調製した3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメチル (7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)カルバメートヒドロクロリド0.40 g (1.16 mmol)

) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.60 g (4.64 mmol) を 3.5 mL のアセトニトリル中に入れ、密閉試験管中で静置する。2 mL の DMF を加え、次いで、混合物を 100 で 12 時間加熱する。反応混合物を室温に放冷し、次いで、ジクロロメタンおよび水に溶解する。水相を分離し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。得られた油状物質をジイソプロピルエーテル中で粉碎する。このようにして得られた固体を濾別し、次いで、エーテルでよく洗い流す。真空下、約 40 で乾燥させた後、0.195 g の純粋な生成物がベージュ色の粉末として得られる。

【0070】

LC - MS : M + H = 465

m . p . ( ) : 165 - 167

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.10 (s, 2H) ; 7.80 (s, 1H) ; 7.70 (d, 1H) ; 7.60 (d, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 6.75 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 2.20 (m, 2H) ; 1.75 (m, 2H) ; 1.65 - 1.45 (m, 4H)。

【0071】

2.7. 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル {7 - [5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ[3.5]ノナ - 2 - イル}カルバメート

テトラヒドロフランおよび水の 9 / 1 混合物 3 mL に懸濁した、ステップ 2.6. で得た 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナ - 2 - イル]カルバメート 0.160 g (0.34 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 0.058 g (0.41 mmol) および炭酸セシウム 0.349 g (1.03 mmol) を、不活性雰囲気下に静置する。次いで、0.028 g (0.03 mmol) の PdCl<sub>2</sub>dppf · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加える。次いで、混合物を約 75 で 12 時間加熱する。得られた混合物を室温に放冷し、セライト上での濾過によって塩を分離し、次いで、濾液を、ジクロロメタンおよび水に溶解する。水相を分離し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン/メタノールおよび 28% アンモニア水の 90 / 10 / 1 混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによって精製する。

【0072】

このようにして、0.084 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

【0073】

LC - MS : M + H = 480

m . p . ( ) : 216 - 218

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.40 (s, 1H) ; 8.20 (broad s, 1H) ; 7.90 - 7.70 (m, 3H) ; 7.60 (m, 2H) ; 7.25 (m, 2H) ; 6.90 (d, 1H) ; 6.75 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 2.20 (m, 2H) ; 1.75 (m, 2H) ; 1.65 - 1.45 (m, 4H)。

【実施例 3】

【0074】

(化合物 2)

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナ - 2 - イル]カルバメート

【0075】

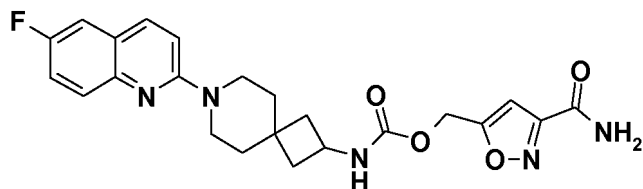
10

20

30

40

## 【化10】



実施例2（ステップ2.6.）に記載した手順に従って方法を行う。実施例2（ステップ2.5.）に記載した3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメチル（7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル）カルバメートヒドロクロリド0.20g（0.58mmol）、2-ブromo-6-フルオロキノリン0.170g（0.75mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.30g（2.32mmol）から出発して、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の90/10/1混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィー後に、0.05gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

10

## 【0076】

LC-MS : M + H = 455

m.p. ( ) : 226 - 228

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.15 (broad s, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 7.85 (broad s, 1H) ; 7.70 (d, 1H) ; 7.60 (m, 1H) ; 7.50 (m, 1H) ; 7.40 (m, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 6.70 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.10 (m, 1H) ; 3.70 - 3.50 (m, 4H) ; 2.35 (t, 2H) ; 1.80 (t, 2H) ; 1.70 - 1.40 (m, 4H)。

20

## 【実施例4】

## 【0077】

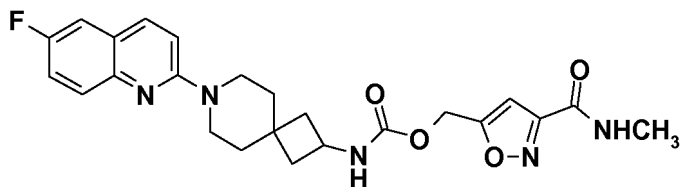
（化合物9）

3-（メチルカルバモイル）イソキサゾール-5-イルメチル [7-（6-フルオロキノリン-2-イル）-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

30

## 【0078】

## 【化11】



4.1. 3-（メチルカルバモイル）イソキサゾール-5-イルメチル 4-ニトロフェニル-カルボナート

40

クロロギ酸4-ニトロフェニル 2.58g（12.81mmol）を、約0℃に冷却した、15mLのジクロロメタン中、2.00g（12.81mmol）の3-（メチルカルバモイル）イソキサゾール-5-イルメタノール、1.52g（19.21mmol）のピリジンおよび0.157g（1.28mmol）のN,N-ジメチルアミノピリジンの溶液に少量ずつ加える。0℃で1時間、次いで室温で1時間、攪拌を続ける。このようにして生成した沈殿物を濾別し、次いで、ジイソプロピルエーテルでよく洗い流す。真空下、約60℃で乾燥させた後、2.60gの生成物が白色の粉末として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0079】

50

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.40 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.0 (s, 1H); 6.90 (broad s, 1H); 5.50 (s, 2H); 3.10 (d, 3H)。

【0080】

4.2. tert-ブチル 2-[3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメトキシ-カルボニルアミノ]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

実施例1、ステップ1.1に記載した手順に従って方法を行う。実施例2(ステップ2.2.)に記載したtert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート0.3g(1.25mmol)、ステップ4.1.で得た4-3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチルニトロフェニルカルボナート0.481g(1.50mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.403g(3.12mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン0.076g(0.62mmol)から出発して、エーテルを用いて沈澱させ濾過した後、0.364gの生成物が、非晶質の、ベージュ色の固体として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

【0081】

LC-MS: M+H = 423

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) (ppm): 8.80 (broad s, 1H); 7.80 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.30-3.10 (m, 4H); 2.80 (s, 3H); 2.10 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.50 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.30 (m, 2H)。

【0082】

4.3. 3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチル (7-アザスピロ-[3.5]ノナ-2-イル)カルバメートヒドロクロリド

実施例2、ステップ2.5に記載した手順に従って方法を行う。ステップ4.2.で得たtert-ブチル 2-[3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート0.364g(0.86mmol)およびジオキサン中4N塩酸溶液3.25mL(12.92mmol)から出発して、0.32gの生成物が塩酸塩形態で得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

【0083】

LC-MS: M+H = 359

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) (ppm): 8.80 (broad s, 2H); 7.80 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.00-2.85 (m, 4H); 2.75 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 1.70 (m, 4H); 1.60 (m, 2H)。

【0084】

4.4. 3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチル [7-(6-フルオロ-キノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

実施例1(ステップ1.3.)に記載した手順に従って方法を行う。ステップ4.3.で得た3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチル (7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)カルバメートヒドロクロリド0.163g(0.45mmol)、2-プロモ-6-フルオロキノリン0.133g(0.59mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.234g(1.82mmol)から出発して、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の92.5/7.5/0.75混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによる精製後、0.068gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 8 5 】

LC - MS : M + H = 4 6 8

m . p . ( ) : 1 9 3 - 1 9 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8 . 7 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 8 . 0 0 ( d , 1 H ) ; 7 . 8 5 ( d , 1 H ) ; 7 . 7 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 5 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 4 0 ( m , 1 H ) ; 6 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 1 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 7 0 - 3 . 5 0 ( m , 4 H ) ; 2 . 8 0 ( s , 3 H ) ; 2 . 2 0 ( t , 2 H ) ; 1 . 7 0 ( t , 2 H ) ; 1 . 7 0 - 1 . 5 0 ( m , 4 H )

## 【 実施例 5 】

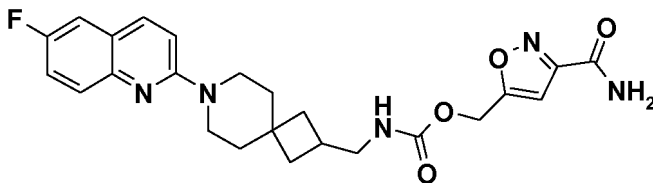
## 【 0 0 8 6 】

(化合物 6)

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] メチルカルバメート

## 【 0 0 8 7 】

## 【 化 1 2 】



5 . 1 . tert - ブチル 2 - ( アミノメチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート

エタノール中 1 N 水酸化ナトリウム溶液 1 0 mL 中の、 1 . 4 0 g ( 5 . 5 9 mmol ) の tert - ブチル 2 - シアノ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート ( Chem . Pharm . Bull . ; 5 2 ( 6 ) , 6 7 5 - 6 8 7 , 2 0 0 4 ) の溶液に、 0 . 1 6 4 g ( 2 . 8 0 mmol ) のラネーニッケルを、次いで、加える。反応媒体を、 Parr フラスコにおいて、水素雰囲気 ( 6 0 p s i ) 下、室温で 2 時間静置する。得られた混合物を、ブフナー漏斗を通して濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮する。ジクロロメタンを加え、水相を分離し、ジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、 1 . 2 1 2 g の生成物が、無色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【 0 0 8 8 】

LC - MS : M + H = 2 5 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 3 . 3 0 - 3 . 1 0 ( m , 4 H ) ; 2 . 5 0 ( d , 2 H ) ; 2 . 1 0 ( m , 1 H ) ; 1 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 4 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 3 0 ( m , 1 3 H ) 。

## 【 0 0 8 9 】

5 . 2 . tert - ブチル 2 - [ ( 4 - ニトロフェノキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート

実施例 2 ( ステップ 2 . 3 . ) に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 5 . 1 . で調製した tert - ブチル 2 - アミノメチル - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート 1 . 1 0 g ( 4 . 3 2 mmol ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン 1 . 4 0 g ( 1 0 . 8 1 mmol ) 、 N , N - ジメチルアミノピリジン 0 . 0 5 3 g ( 0 . 4 3 mmol ) およびクロロギ酸 4 - ニトロフェニル 0 . 9 5 9 g ( 4 . 7 6 mmol ) から出発して、 1 . 8 g の生成物が黄色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0090】

5.3. tert-ブチル 2 - [ ( 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメトキシカルボニル - アミノ ) メチル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート

実施例 2 ( ステップ 2 . 4 . ) に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 5 . 2 . で調製した tert-ブチル 2 - [ ( 4 - ニトロフェノキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート 0 . 5 0 g ( 1 . 1 9 m m o l )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 3 3 7 g ( 2 . 3 8 m m o l )、N, N - ジメチルアミノピリジン 0 . 0 7 3 g ( 0 . 6 0 m m o l ) および 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメタノール 0 . 1 6 9 g ( 1 . 1 9 m m o l ) から出発して、0 . 5 0 g の生成物が油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

10

## 【0091】

5.4. 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル ( 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イルメチル ) カルバメートヒドロクロリド

実施例 2、ステップ 2 . 5 に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 5 . 3 . で得た tert-ブチル 2 - [ ( 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート 0 . 5 0 g ( 1 . 1 8 m m o l ) およびジオキサン中 4 N 塩酸溶液 2 . 9 6 m L ( 1 1 . 8 3 m m o l ) から出発して、0 . 3 0 9 g の生成物が塩酸塩形態で得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

20

## 【0092】

LC - MS : M + H = 3 5 9

m . p . ( ) : 1 2 0 - 1 2 2

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 1 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 7 . 5 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 6 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 1 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 9 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 4 0 ( m , 1 H ) ; 1 . 9 0 ( t , 2 H ) ; 1 . 7 5 ( m , 2 H ) ; 1 . 6 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 5 0 ( t , 3 H ) 。

30

## 【0093】

5.5. 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] メチルカルバメート

実施例 1 ( ステップ 1 . 3 . ) に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 5 . 4 . に記載した 3 - カルバモイルイソオキサゾール - 5 - イルメチル ( 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イルメチル ) カルバメートヒドロクロリド 0 . 1 6 7 g ( 0 . 4 7 m m o l )、2 - プロモ - 6 - フルオロキノリン 0 . 1 3 7 g ( 0 . 6 0 m m o l ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 1 8 0 g ( 1 . 4 0 m m o l ) から出発して、ジクロロメタン、メタノールおよび 28% アンモニア水の 90 / 10 / 1 混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによる精製後、0 . 0 5 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

40

## 【0094】

LC - MS : M + H = 4 6 8

m . p . ( ) : 1 9 0 - 1 9 2

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 1 5 ( b r o a d s , 1 H ) ; 8 . 0 ( d , 1 H ) ; 7 . 8 5 ( b r o a d s , 1 H ) ; 7 . 6 0 - 7 . 3 5 ( m , 4 H ) ; 7 . 2 5 ( d , 1 H ) ; 6 . 7 5 ( s , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 7 0 ( t , 2 H ) ; 3 . 6 0 ( t , 2 H ) ; 3 . 1 0 ( t , 2 H ) ; 2 . 4 0 ( m , 1 H ) ; 1 . 9 0 ( t , 2 H ) ; 1 . 7 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 6 0 ( m , 4 H ) 。

## 【実施例 6】

50

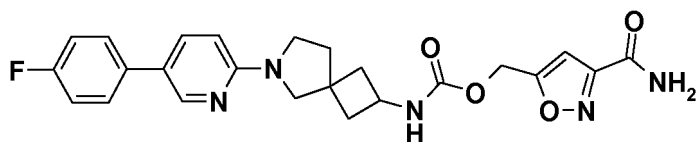
## 【 0 0 9 5 】

(化合物 1 0)

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート ( 異性体の混合物 )

## 【 0 0 9 6 】

【 化 1 3 】



10

6 . 1 . tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート

0 . 8 9 g ( 2 3 . 5 7 m m o l ) の水素化ホウ素ナトリウムを、0 で、4 0 m L のメタノールで希釈した 3 . 5 4 g ( 1 5 . 7 1 m m o l ) の tert - ブチル 2 - オキソ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート ( W O 9 8 / 0 6 7 2 0 ) の溶液に少量ずつ加える。反応混合物を室温で 1 時間 3 0 分攪拌する。溶媒を蒸発除去した後、水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジエチルエーテルで数回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、3 . 1 0 g の生成物が褐色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

20

## 【 0 0 9 7 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O ) ( p p m ) : 4 . 7 ( t , 1 H ) ; 4 . 1 ( m , 1 H ) ; 3 . 2 ( m , 4 H ) ; 2 . 2 ( m , 2 H ) ; 1 . 8 ( m , 4 H ) ; 1 . 4 ( s , 9 H ) 。

## 【 0 0 9 8 】

6 . 2 . tert - ブチル 2 - メタンスルホニルオキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート

0 . 7 6 m L ( 5 . 4 9 m m o l ) のトリエチルアミン、次いで 0 . 4 3 m L ( 5 . 4 9 m m o l ) の塩化メシルを、4 5 m L のジクロロメタン中の、ステップ 6 . 1 . で得た tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] - オクタン - 6 - カルボキシラート 1 . 5 2 g ( 4 . 9 9 m m o l ) の溶液に加える。反応媒体を室温で 1 時間 3 0 分攪拌する。溶媒を蒸発除去した後、水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、1 . 9 0 g の生成物が褐色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

30

## 【 0 0 9 9 】

6 . 3 . tert - ブチル 2 - アジド - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート

40

5 m L の N , N - ジメチルホルムアミド中の、ステップ 6 . 2 . で調製した tert - ブチル 2 - メタンスルホニルオキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート 0 . 4 6 g ( 1 . 5 1 m m o l ) およびアジ化ナトリウム 0 . 1 9 g ( 3 . 0 1 m m o l ) の溶液を、1 2 時間、不活性雰囲気下で還流する。反応媒体を室温に放冷し、次いで、酢酸エチルおよび水に溶解する。水相を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、橙色の油状物質として 0 . 3 8 0 g の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【 0 1 0 0 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O ) ( p p m ) : 4 . 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 4 ( m , 4 H ) ;

50

2.4 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.5 (s, 9H)。

【0101】

6.4. tert-ブチル 2-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート

1.50 g (7.27 mmol) のリンドラー触媒 (PdCaCO<sub>3</sub>) を、60 mL のエタノール中、ステップ 6.3. で得た tert-ブチル 2-アジド-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート 3.67 g (14.54 mmol) の溶液に加える。反応媒体を、Parr フラスコにおいて、20 psi の水素雰囲気下、室温で 5 時間静置する。得られた混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を、次いで、減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび 28% アンモニア水の 95/5/0.5 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。

10

【0102】

このようにして、1.57 g の純粋な生成物が褐色の油状物質として得られる。

【0103】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 3.35 (m, 1H); 3.25 - 3.10 (m, 4H); 2.2 (m, 2H); 1.80 (t, 2H); 1.6 (m, 2H); 1.4 (s, 9H)。

【0104】

6.5. tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニル-アミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート

20

5 mL の 1, 2-ジクロロエタンに溶解した 0.304 g (1.51 mmol) のクロロギ酸 4-ニトロフェニルの溶液を、約 0 °C に冷却した、10 mL の 1, 2-ジクロロエタン中の、エチル 5-ヒドロキシメチルイソキサゾール-3-カルボキシラート 0.284 g (1.66 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.39 g (3.02 mmol) を含有する溶液に滴下する。0 °C で 1 時間、次いで室温で 1 時間、攪拌を続ける。N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.39 g (3.02 mmol)、次いで、ステップ 6.4. で調製した tert-ブチル 2-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート 0.34 g (1.51 mmol) を加える。反応媒体を 70 °C で 4 時間攪拌する。これを室温に放冷する。水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、水酸化ナトリウム水溶液 (1 N)、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。このようにして、0.44 g の純粋な生成物が橙色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

30

【0105】

LC-MS: M + H = 424

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 7.80 (broad s, 1H); 6.90 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.40 (q, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.40 - 3.10 (m, 4H); 2.30 (m, 2H); 2.00 - 1.70 (m, 4H); 1.40 (s, 9H); 1.30 (t, 3H)。

40

【0106】

6.6. エチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)-イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート

0.88 mL (10.39 mmol) のトリフルオロ酢酸溶液を、氷/水浴を用いて冷却した、10 mL のジクロロメタン中の、ステップ 6.5. で得た tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート 0.44 g (1.04 mmol) の溶液にゆっくりと加える。室温で 4 時間、攪拌を続ける。減圧下で蒸発させた後、0.45 g のトリフルオロアセタート形態の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに

50

、下のステップ6.8.に使用する。

【0107】

6.7. 2-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン

2.51 g (14.29 mmol)の4-フルオロフェニルボロン酸、0.825 g (0.71 mmol)のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>および50 mLの1 M炭酸ナトリウム溶液を、トルエンおよびエタノールの4/1混合物140 mL中の、5-プロモ-2-フルオロピリジン2.0 g (14.29 mmol)の溶液に加える。混合物を90 で2時間攪拌する。

【0108】

得られた混合物を室温に放冷する。これを酢酸エチルで数回抽出する。次いで、有機相を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させる。2.3 gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

10

【0109】

m.p.( ): 98 - 100

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.55 (m, 1H)、8.28 (dd, 1H)、7.78 (m, 2H)、7.54 (m, 2H)、7.28 (dd, 1H)。

【0110】

6.8. エチル 5-{6-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル}-イソオキサゾール-3-カルボキシラート

20

実施例1(ステップ1.3.)に記載した手順に従って方法を行う。ステップ6.6.に記載したエチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)イソオキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート0.45 g (1.04 mmol)、ステップ6.7.で調製した2-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン0.198 g (1.04 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.40 g (3.12 mmol)から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの96/4混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによる精製後、0.10 gの純粋な生成物が蠟状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

【0111】

30

6.9. 3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル {6-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イル}カルバメート

密閉試験管において、1.3 mL (9.10 mmol)の、メタノール中アンモニア溶液(7 M)中の、ステップ6.8.で調製したエチル 5-{6-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル}イソオキサゾール-3-カルボキシラート0.045 g (0.09 mmol)の溶液を、70 で2時間攪拌する。

【0112】

混合物を、室温に放冷し、次いで、蒸発乾固させる。得られた残渣を熱メタノールから結晶化させる。このようにして生成した沈殿物を濾別し、次いで、エーテルでよく洗い流す。真空下、約40 で乾燥させた後、0.01 gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

40

【0113】

m.p.( ): 216 - 218

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.40 (s, 1H); 8.20 (broad s, 1H); 7.80 (broad s, 3H); 7.60 (s, 2H); 7.30 (s, 2H); 6.80 (s, 1H); 6.50 (t, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.50 - 3.30 (m, 4H); 2.30 (m, 2H); 2.00 (m, 4H)。

50

## 【実施例 7】

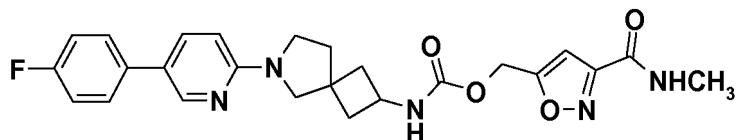
## 【0114】

(化合物 11)

3 - (メチルカルバモイル) イソキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート (異性体の混合物)

## 【0115】

## 【化 14】



10

実施例 6 (ステップ 6 . 9 . ) に記載した手順に従って方法を行う。実施例 6 (ステップ 6 . 8 . ) に記載したエチル 5 - { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルカルバモイルオキシメチル } イソキサゾール - 3 - カルボキシラート 0 . 0 4 5 g ( 0 . 0 9 m m o l ) およびエタノール中メチルアミン溶液 ( 8 M ) 1 . 1 4 m L から出発して、酢酸エチルを用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによる精製後、0 . 0 0 9 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

20

## 【0116】

m . p . ( ) : 1 8 4 - 1 8 6

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 7 0 ( s , 1 H ) ; 8 . 4 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 6 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 6 . 5 0 ( t , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 1 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 5 0 - 3 . 3 0 ( m , 4 H ) ; 2 . 8 0 ( s , 3 H ) ; 2 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 4 H ) 。

## 【実施例 8】

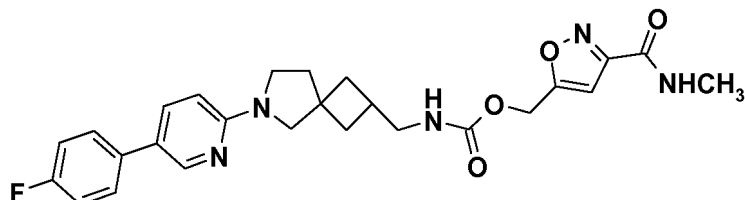
## 【0117】

(化合物 12)

3 - (メチルカルバモイル) イソキサゾール - 5 - イルメチル 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチルカルバメート (異性体 I)

## 【0118】

## 【化 15】



40

8 . 1 . tert - ブチル 2 - シアノ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート : 異性体 1 a および 1 b

3 . 0 5 g ( 6 2 . 2 1 m m o l ) のシアン化ナトリウムを、20 mL の無水ジメチルスルホキシド中の、実施例 6 (ステップ 6 . 2 . ) で調製した tert - ブチル 2 - メタンスルホニルオキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート 1 . 9 0 g ( 6 . 2 2 m m o l ) の溶液に加える。次いで、反応混合物を、130 で 12 時間攪拌する。

## 【0119】

50

反応媒体を、室温に加温させ、次いで、エーテルに溶解し、水相を分離し、エーテルで2回抽出し、合わせた有機相を、次いで、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、酢酸エチルおよびシクロヘキサンの5/95混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、0.27gの異性体1aが白色の結晶として得られ、0.20gの異性体1bが黄色の油状物質として得られる。

## 【0120】

異性体1a

m.p.( ): 62 - 64

$R_f = 0.49$  (50/50 酢酸エチル/シクロヘキサン)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) (ppm): 3.4 (m, 1H); 3.1 (m, 4H); 2.5 (m, 4H); 2.3 (t, 2H); 1.4 (s, 9H)。

10

## 【0121】

異性体1b

$R_f = 0.42$  (50/50 酢酸エチル/シクロヘキサン)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) (ppm): 3.4 (m, 1H); 3.3 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 2.5 (s, 4H); 1.9 (m, 2H); 1.4 (s, 9H)。

## 【0122】

8.2. tert-ブチル 2-アミノメチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート：異性体2a

20

ラネーニッケルを触媒量で、10mLの、エタノール中1N水酸化ナトリウム溶液中、ステップ8.1.で得たtert-ブチル 2-シアノ-6-アザスピロ[3.4]-オクタン-6-カルボキシラート(異性体1a) 0.27g (1.14mmol)の溶液に加える。反応媒体を、Parrフラスコにおいて、水素雰囲気(4バール)下、室温で5時間静置する。

## 【0123】

得られた混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮する。ジクロロメタンを加え、水相を分離し、ジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、0.24gの生成物が黄色の油状物質として得られ、これをさらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

30

## 【0124】

異性体2a

LC-MS: M+H = 241

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) (ppm): 3.2 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.6 (m, 2H); 1.4 (s, 9H)。

## 【0125】

8.3. tert-ブチル 2-{[3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメトキシ-カルボニルアミノ]メチル}-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート

40

実施例1.ステップ1.1に記載した手順に従って方法を行う。実施例8(ステップ8.2.)に記載したtert-ブチル 2-アミノメチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体2a) 0.22g (0.92mmol)、ステップ4.1.で得た3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチル 4-ニトロフェニルカルボナート 0.294g (0.92mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.236g (1.83mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン 0.011g (0.09mmol)から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの98/2混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、0.310gの純粋な生成物が非晶質固体として得られる。

50

## 【 0 1 2 6 】

LC - MS : M + H = 4 2 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8 . 8 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 7 . 5 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 6 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 2 5 ( m , 2 H ) ; 3 . 1 5 ( m , 2 H ) ; 3 . 1 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 8 0 ( s , 3 H ) ; 2 . 4 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 0 0 - 1 . 8 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 7 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 4 0 ( s , 9 H ) 3 . 1 5 ( m , 2 H ) 。

## 【 0 1 2 7 】

8 . 4 . 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル (6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチル)カルバメートトリフルオロアセタート

10

実施例 6、ステップ 6 . 6 に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 8 . 3 . で得た tert - ブチル 2 - { [ 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ]メチル} - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート 0 . 3 1 g ( 0 . 7 3 m m o l ) およびトリフルオロ酢酸溶液 0 . 6 2 m L ( 7 . 3 4 m m o l ) から出発して、0 . 3 2 g のトリフルオロアセタート形態の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、下のステップ 8 . 5 . に使用する。

## 【 0 1 2 8 】

8 . 5 . 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチルカルバメート (異性体 I)

20

実施例 1 (ステップ 1 . 3 . ) に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 8 . 4 . に記載した 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル (6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチル)カルバメートトリフルオロアセタート 0 . 3 2 g ( 0 . 7 3 m m o l )、ステップ 6 . 7 . で調製した 2 - フルオロ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル)ピリジン 0 . 1 6 g ( 0 . 8 8 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 3 8 g ( 2 . 9 2 m m o l ) から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールおよびアンモニア水の 9 8 / 2 / 0 . 2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、0 . 0 7 g の純粋な生成物が白色の固体として得られる。

## 【 0 1 2 9 】

m . p . ( ) : 1 7 1 - 1 7 3

LC - MS : M + H = 4 9 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8 . 7 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 8 . 4 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 5 0 ( m , 1 H ) ; 7 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 6 . 8 0 ( s , 1 H ) ; 6 . 5 0 ( d , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 5 0 ( m , 2 H ) ; 3 . 3 5 ( m , 2 H ) ; 3 . 1 0 ( t , 2 H ) 2 . 8 0 ( s , 3 H ) ; 2 . 4 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 8 0 ( m , 2 H ) 。

30

## 【 実施例 9 】

## 【 0 1 3 0 】

(化合物 1 3 )

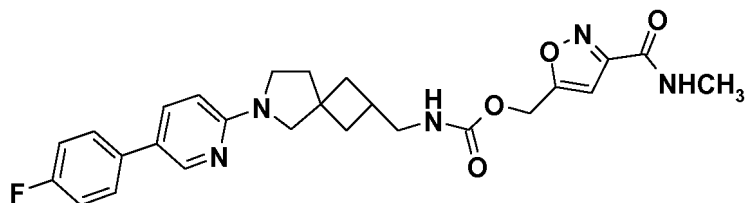
3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルメチルカルバメート (異性体 II)

40

## 【 0 1 3 1 】



## 【化16】



9.1. tert-ブチル 2-アミノメチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート：異性体 2 b

10

実施例 8 (ステップ 8.2.) に記載した手順に従って方法を行う。実施例 8 (ステップ 8.1.) に記載した tert-ブチル 2-シアノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート、(異性体、1 b) 0.20 g (0.85 mmol) および触媒量のラネーニッケルから出発して、黄色の油状物質として 0.22 g の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0132】

異性体 2 b

LC-MS : M + H = 241

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 3.2 (m, 2H) ; 3.1 (m, 2H) ; 2.5 (m, 2H) ; 2.2 (m, 1H) ; 1.9 (m, 4H) ; 1.7 (m, 2H) ; 1.4 (s, 9H)。

20

## 【0133】

9.2. tert-ブチル 2-[(3-(メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イルメトキシ-カルボニルアミノ)メチル]-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート

実施例 1、ステップ 1.1 に記載した手順に従って方法を行う。実施例 9 (ステップ 9.1.) に記載した tert-ブチル 2-アミノメチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート (異性体 2 b) 0.24 g (1.00 mmol)、ステップ 4.1. で得た 3-(メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イルメチル 4-ニトロフェニルカルボナート 0.321 g (1.00 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.258 g (2.00 mmol) および N,N-ジメチルアミノピリジン 0.012 g (0.10 mmol) から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの 98/2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、非晶質固体として 0.320 g の純粋な生成物が得られる。

30

## 【0134】

LC-MS : M + H = 423

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.80 (broad s, 1H) ; 7.50 (broad s, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 3.25 (m, 2H) ; 3.15 (m, 2H) ; 3.10 (m, 2H) ; 2.80 (s, 3H) ; 2.40 (m, 1H) ; 2.00 - 1.80 (m, 4H) ; 1.70 (m, 2H) ; 1.40 (s, 9H) 3.15 (m, 2H)。

40

## 【0135】

9.3. 3-(メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イルメチル (6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルメチル)カルバメートトリフルオロアセタート

実施例 6、ステップ 6.6 に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 9.2. で得た tert-ブチル 2-[(3-(メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート 0.32 g (0.76 mmol) およびトリフルオロ酢酸溶液 0.64 mL (7.57 mmol) から出発して、トリフルオロアセタート形態で 0.33 g の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、下のステップ 9.4. に使用する。

50

## 【0136】

9.4. 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル 6 - [ 5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - アザスピロ[3.4]オクタ - 2 - イルメチルカルバメート (異性体II)

実施例1 (ステップ1.3.)に記載した手順に従って方法を行う。ステップ9.3.に記載した3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル (6 - アザスピロ[3.4]オクタ - 2 - イルメチル)カルバメートトリフルオロアセタート0.33g (0.76mmol)、ステップ6.7.で調製した2 - フルオロ - 5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン0.174g (0.91mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.393g (3.04mmol)から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの98/2混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、0.10gの純粋な生成物が白色の固体として得られる。

10

## 【0137】

m.p. ( ): 180 - 182

LC - MS : M + H = 494

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.70 (broad s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 7.80 (m, 1H) ; 7.60 (m, 2H) ; 7.50 (m, 1H) ; 7.30 (m, 2H) ; 6.80 (s, 1H) ; 6.50 (d, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 3.50 (s, 2H) ; 3.40 (m, 2H) ; 3.10 (t, 2H) ; 2.80 (s, 3H) ; 2.40 (m, 1H) ; 2.10 (t, 2H) ; 1.90 (t, 2H) ; 1.80 (t, 2H)。

20

## 【実施例10】

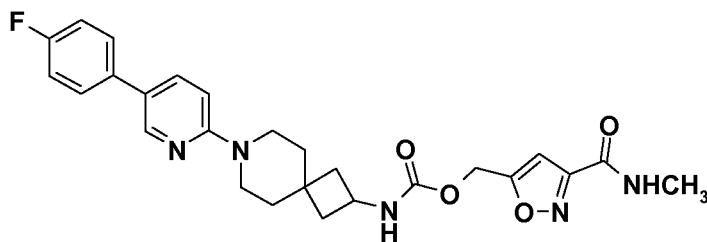
## 【0138】

(化合物8)

3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル 7 - [ 5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ[3.5]ノナ - 2 - イルカルバメート

## 【0139】

## 【化17】



30

10.1. 7 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - オール

40

5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン0.24g (1.35mmol)、7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - オールヒドロクロリド (JP2003246780)0.20g (1.13mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.51g (3.94mmol)を、3mLのアセトニトリル中に入れ密閉試験管中に静置する。1mLのDMFを加え、次いで、混合物を95 で12時間加熱する。反応混合物を、室温に放冷し、次いで、酢酸エチルおよび水に溶解する。水相を分離し、合わせた有機相を、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の95/5/0.5混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、0.138gの純粋な生成物が無色のゴムとして得られる。

50

## 【0140】

LC-MS: M + H = 298

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.10 (s, 1H); 7.50 (d, 1H); 6.50 (d, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.30 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.50 (m, 4H)。

## 【0141】

10.2. 7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール

実施例2(ステップ2.7.)に記載した手順に従って方法を行う。テトラヒドロフランおよび水の9/1混合物3mL中に懸濁した、ステップ10.1.で得た7-(5-プロモピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール0.138g(0.46mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸0.078g(0.56mmol)、炭酸セシウム0.454g(1.39mmol)から出発。次いで、0.038g(0.05mmol)のPdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加える。このようにして、0.101gの純粋な生成物が灰色の粉末として得られる。

10

## 【0142】

m.p.( ): 139-141

LC-MS: M + H = 313

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.30 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.60 (d, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.30 (m, 4H); 2.30 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.50 (m, 4H)。

20

## 【0143】

10.3. 7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルメタンスルホナート

実施例6(ステップ6.2.)に記載した手順に従って方法を行う。トリエチルアミン3.25mL(23.34mmol)、次いで、塩化メシル0.91mL(11.67mmol)を、2.5mLのジクロロメタン中の、ステップ10.2.で得た7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール2.43g(7.78mmol)の溶液に加える。3.03gの生成物が黄色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

30

## 【0144】

10.4. 2-アジド-7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ-[3.5]ノナン

実施例6(ステップ6.3.)に記載した手順に従って方法を行う。N,N-ジメチルホルムアミド28mL中の、ステップ10.3.で調製した7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルメタンスルホナート7.66g(19.62mmol)およびアジ化ナトリウム3.83g(58.85mmol)から出発。溶媒を蒸発除去した後、6.60gの生成物が褐色の油状物質として得られる。

40

## 【0145】

10.5. 7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルアミン

実施例6(ステップ6.4.)に記載した手順に従って方法を行う。28mLのエタノール中の、ステップ10.4.で得た2-アジド-7-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン6.60g(19.56mmol)から出発して、0.81g(3.91mmol)のリンドラ-触媒(PdCaCO<sub>3</sub>)を加える。このようにして、3.89gの純粋な生成物が黄色の粉末として得られる。

## 【0146】

m.p.( ): 120-122

50

LC - MS : M + H = 312

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 8.45 (s, 1H) ; 7.70 (m, 1H) ; 7.50 (m, 2H) ; 7.20 (m, 2H) ; 6.80 (d, 1H) ; 3.70 - 3.40 (m, 5H) ; 2.35 (m, 4H) ; 1.80 - 1.50 (m, 6H)。

【0147】

10.6. 3 - (メチルカルバモイル) イソオキサゾール - 5 - イルメチル 7 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イルカルバメート

実施例 1、ステップ 1.1 に記載した手順に従って方法を行う。前述のステップ (ステップ 10.5.) に記載した 7 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イルアミン 1.08 g (3.47 mmol)、ステップ 4.1. で得た 3 - (メチルカルバモイル) イソオキサゾール - 5 - イルメチル 4 - ニトロフェニルカルボナート 1.34 g (4.16 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 1.12 g (8.67 mmol) および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.212 g (1.73 mmol) から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの 98/2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後に、0.847 g の純粋な生成物が白色の固体として得られる。

【0148】

m.p. ( ) : 219 - 221

LC - MS : M + H = 493

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.70 (broad s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 7.90 - 7.70 (m, 2H) ; 7.65 (m, 2H) ; 7.25 (m, 2H) ; 6.90 (d, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 2.80 (s, 3H) ; 2.20 (m, 2H) ; 1.75 (m, 2H) ; 1.65 - 1.45 (m, 4H)。

【実施例 11】

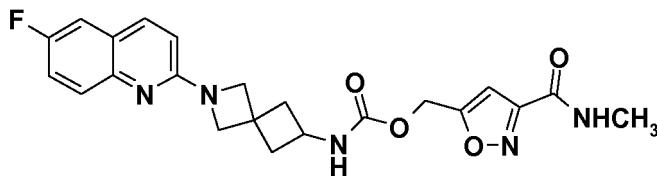
【0149】

(化合物 15)

3 - (メチルカルバモイル) イソオキサゾール - 5 - イルメチル 2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イルカルバメート

【0150】

【化 18】



11.1. tert - ブチル 5,5 - ジクロロ - 6 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシラート

70 mL のジメトキシエタンに溶解した塩化トリクロロアセチル 28.42 mL (254.65 mmol) を、0 で、200 mL のエーテル中に懸濁した、tert - ブチル 3 - メチレンアゼチジン - 1 - カルボキシラート (WO 2008 / 124 085) 7.98 g (47.16 mol) のおよび亜鉛 - 銅アマルガム 36.48 g (282.94 mmol) を含有する混合物に滴下する。反応媒体を室温で 12 時間攪拌する。次いで、混合物を炭酸ナトリウム溶液中に 0 で少量ずつ注ぐ。得られた溶液を、セライトを通して濾過し、水およびエーテルでよく洗い流す。次いで、水相を分離し、エーテルで数回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を

10

20

30

40

50

蒸発除去した後、褐色の油状物質として得られた生成物を、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0151】

11.2. tert-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

15.13 g (0.283 mmol) の塩化アンモニウムを、250 mL のメタノール中、前述のステップで得た tert-ブチル 5,5-ジクロロ-6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート 13.21 g (47.15 mmol) を含有する溶液に加える。反応媒体を氷/水浴を用いて冷却し、30.83 g (0.471 mmol) の亜鉛を加える。室温で12時間攪拌した後、セライトを濾別し、メタノールで洗い流す。濾液を蒸発乾固させる。得られた残渣を、水に溶解し、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの90/10混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、1.78 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

10

## 【0152】

m.p. ( ): 117 - 119

LC-MS : M + H = 212

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 4.05 (s, 4H) ; 3.30 (s, 4H) ; 1.40 (s, 9H)。

20

## 【0153】

11.3. tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

実施例6、ステップ6.1に記載した手順に従って方法を行う。17 mL のメタノールに溶解した、ステップ11.2.で得た tert-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート 1.40 g (6.63 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 0.376 g (9.94 mmol) から出発。溶媒を蒸発除去し石油エーテルおよびジイソプロピルエーテルの70/30混合物から結晶化させた後、1.18 g の予想される生成物が白色の粉末として得られる。

## 【0154】

m.p. ( ): 131 - 133

LC-MS : M + H = 214

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 5.00 (s, 1H) ; 3.95 (m, 1H) ; 3.75 (d, 4H) ; 2.40 (m, 2H) ; 1.90 (m, 2H) ; 1.40 (s, 9H)。

30

## 【0155】

11.4. tert-ブチル 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート 6-メタンスルホナート

実施例6、ステップ6.2に記載した手順に従って方法を行う。40 mL のジクロロメタンに溶解した、ステップ11.3.で得た tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート 0.97 g (4.55 mmol)、トリエチルアミン 0.70 mL (5.00 mmol) および塩化メシル 0.39 mL (5.00 mmol) から出発して、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物の90/10から70/30勾配を用いて溶出するシリカゲルのカラムでの精製後、0.790 g の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

40

## 【0156】

11.5. tert-ブチル 6-アジド-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

実施例2、ステップ2.1に記載した手順に従って方法を行う。8 mL のN,N-ジメチルホルムアミド中の、ステップ11.4.で得た tert-ブチル 2-アザスピロ[

50

3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート6-メタンスルホナート0.780g(2.68mmol)およびアジ化ナトリウム0.350g(5.35mmol)から出発して、0.63gの生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

【0157】

11.6. tert-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

実施例6(ステップ6.4.)に記載した手順に従って方法を行う。11mLのエタノール中の、ステップ11.5.で得たtert-ブチル 6-アジド-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート0.638g(2.68mmol)から出発して、0.276g(1.34mmol)のリンドラー触媒(PdCaCO<sub>3</sub>)を加える。ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の98/2/0.2混合物を用いて溶出するシリカゲルのカラムでの精製後、0.330gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

10

【0158】

m.p.( ): 50 - 53

LC-MS: M+H = 213

<sup>1</sup>H NMR(DMSO+D<sub>2</sub>O)(ppm): 3.80(s, 2H); 3.70(s, 2H); 3.10(m, 1H); 2.30(t, 2H); 1.75(t, 2H); 1.40(s, 9H)。

20

【0159】

11.7. tert-ブチル 6-(3-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イルメトキシ-カルボニルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

0.341g(2.64mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.265g(1.32mmol)のクロロギ酸4-ニトロフェニルを、10mLのジクロロエタン中、0.226g(1.32mmol)のエチル 5-ヒドロキシメチルイソキサゾール-3-カルボキシラートの溶液に加える。室温で2時間、攪拌を続け、次いで、4mLのジクロロエタンに溶解したステップ11.6.で得たtert-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート0.280g(1.32mmol)を加える。室温で4時間、攪拌を続ける。水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、水酸化ナトリウム水溶液(1N)、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄する。得られた相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタンおよびメタノールの98/2混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、0.42gの純粋な生成物が非晶質固体として得られる。

30

【0160】

LC-MS: M+H = 410

<sup>1</sup>H NMR(DMSO)(ppm): 7.70(d, 1H); 6.90(s, 1H); 5.20(s, 2H); 4.40(m, 3H); 3.85(m, 2H); 3.75(s, 2H); 2.40(t, 2H); 2.10(t, 2H); 1.40-1.20(m, 12H)。

40

【0161】

11.8. エチル 5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルカルバモイルオキシメチル)-イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート

実施例6、ステップ6.6に記載した手順に従って方法を行う。ステップ11.7.で得たtert-ブチル 6-(3-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート0.42g(1.03mmol)およびトリフルオロ酢酸溶液0.86mL(10.26m

50

mol) から出発して、0.43 g のトリフルオロアセタート形態の生成物が得られ、これを、さらなる精製を行わずに、下のステップ 11.9. に使用する。

【0162】

11.9. エチル 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イルカルバモイルオキシメチル ] イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート

実施例 2 (ステップ 2.6.) に記載した手順に従って方法を行う。ステップ 11.8. で得たエチル 5 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イルカルバモイル - オキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - カルボキシラートトリフルオロアセタート 0.43 g ( 1.03 mmol )、2 - クロロ - 6 - フルオロ - キノリン 0.187 g ( 1.03 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.399 g ( 3.09 mmol ) から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの 98 / 2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィー後に、0.15 g のベージュ色の固体形態の純粋な生成物が得られる。

10

【0163】

LC - MS : M + H = 455

m . p . ( ) : 107 - 109

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 05 ( d , 1 H ) ; 7 . 80 ( d , 1 H ) ; 7 . 60 ( m , 1 H ) ; 7 . 50 ( m , 1 H ) ; 7 . 40 ( m , 1 H ) ; 6 . 90 ( s , 1 H ) ; 6 . 70 ( d , 1 H ) ; 5 . 25 ( s , 2 H ) ; 4 . 40 ( q , 2 H ) ; 4 . 10 ( s , 2 H ) ; 4 . 00 ( s , 2 H ) ; 3 . 90 ( m , 1 H ) ; 2 . 50 ( t , 2 H ) ; 2 . 20 ( t , 2 H ) ; 1 . 35 ( t , 3 H ) 。

20

【0164】

11.10. 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル 2 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イルカルバメート

密閉試験管において、エタノール中メチルアミン溶液 ( 8 M ) 4.13 mL ( 28.01 mmol ) 中、ステップ 11.9. で調製したエチル 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 6 - イルカルバモイルオキシメチル ] イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート 0.130 g ( 0.28 mmol ) の溶液を、室温で 5 時間攪拌する。混合物を蒸発乾固させる。得られた残渣を、熱エーテルから結晶化させる。このようにして生成した沈殿物を濾別し、エーテルでよく洗い流す。真空下、約 60 ° で乾燥させた後、0.05 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

30

【0165】

m . p . ( ) : 167 - 169

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 70 ( broad s , 1 H ) ; 8 . 05 ( d , 1 H ) ; 7 . 80 ( d , 1 H ) ; 7 . 60 ( m , 1 H ) ; 7 . 50 ( m , 1 H ) ; 7 . 40 ( m , 1 H ) ; 6 . 80 ( s , 1 H ) ; 6 . 75 ( d , 1 H ) ; 5 . 25 ( s , 2 H ) ; 4 . 15 ( s , 2 H ) ; 4 . 05 ( s , 2 H ) ; 3 . 95 ( m , 1 H ) ; 2 . 80 ( s , 3 H ) ; 2 . 50 ( t , 2 H ) ; 2 . 20 ( t , 2 H ) 。

40

【実施例 12】

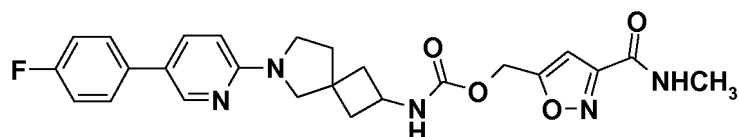
【0166】

( 化合物 17 )

3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート ( 異性体 I )

【0167】

## 【化19】



12.1 tert-ブチル 2-メタンスルホニルオキシ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体1および1')。

## 【0168】

実施例6(ステップ6.2.)に記載した方法によって調製したtert-ブチル 2-メタンスルホニルオキシ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラートの異性体1および1'を、100/0から80/20シクロヘキサン/酢酸エチル混合物を用いて溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって分離する。このようにして、1.69gの白色の固体形態の異性体1、および1.62gの白色の固体形態の異性体1'が得られる。

## 【0169】

異性体1

m.p.( ): 76 - 78

LC-MS: M+H = 306

Rf = 0.35 (50/50 酢酸エチル/シクロヘキサン)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 5.08 (m, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.15 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.40 (s, 9H)。

## 【0170】

異性体1'

m.p.( ): 79 - 82

LC-MS: M+H = 306

Rf = 0.29 (50/50 酢酸エチル/シクロヘキサン)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 5.00 (m, 1H); 3.22 (m, 4H); 3.12 (s, 3H); 2.36 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.35 (s, 9H)。

## 【0171】

12.2 tert-ブチル 2-アジド-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体2')

実施例6(ステップ6.3.)に記載した手順に従って方法を行う。実施例12(ステップ12.1.)に記載したtert-ブチル 2-メタンスルホニルオキシ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体1') 1.62g (5.30 mmol)およびアジ化ナトリウム0.68g (10.61 mmol)から出発して、本生成物が黄色の油状物質として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

## 【0172】

12.3 tert-ブチル 2-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体3')

実施例6(ステップ6.4.)に記載した手順に従って方法を行う。1.33g (5.30 mmol)のtert-ブチル 2-アジド-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体2')および0.54g (2.65 mmol)のリンドラ-触媒(PdCaCO<sub>3</sub>)から出発して、0.70gの生成物が油状物質として得られる。

## 【0173】

LC-MS: M+H = 227



$^1\text{H}$  NMR (DMSO + D<sub>2</sub>O) (ppm): 3.24 (m, 1H); 3.15 (m, 4H); 2.12 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (s, 9H)。

## 【0174】

12.4 tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート (異性体4')

実施例4(ステップ4.2)に記載した手順に従って方法を行う。0.70g(3.09mmol)のtert-ブチル 2-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体3')および1.04g(3.09mmol)のエチル 5-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシラートから出発して、1.10gの生成物がゴムとして得られる。

10

## 【0175】

LC-MS: M+H=424

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) (ppm): 7.80 (bd, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.35 (q, 2H); 3.98 (m, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.30 (t, 3H)。

## 【0176】

12.5. エチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)-イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート(異性体5')

20

実施例6(ステップ6.6.)に記載した手順に従って方法を行う。1.10g(2.60mmol)のtert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート(異性体4')および2.19mL(25.98mmol)のトリフルオロ酢酸から出発して、本生成物が得られ、これを、次のステップに使用する。

## 【0177】

12.6 エチル 5-[6-(5-プロモピリジン-2-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル]-イソキサゾール-3-カルボキシラート(異性体6')

30

実施例2(ステップ2.6.)に記載した手順に従って方法を行う。ステップ12.5.で得たエチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート(異性体5')0.43g(1.03mmol)および2-フルオロ-5-プロモピリジン0.45g(2.60mmol)から出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの97/3混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィー後、0.68gの純粋な生成物が油状物質として得られる。

## 【0178】

12.7 エチル 5-{6-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル}-イソキサゾール-3-カルボキシラート(異性体7')

40

実施例2(ステップ2.7.)に記載した手順に従って方法を行う。エチル 5-[6-(5-プロモピリジン-2-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル]イソキサゾール-3-カルボキシラート(異性体6')0.68g(1.42mmol)および4-フルオロフェニルボロン酸0.23g(1.70mmol)、炭酸セシウム1.38g(4.26mmol)およびPdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>0.11g(0.14mmol)から出発して、0.32gの白色の固体が得られる。

## 【0179】

50

m . p . ( ) = 1 6 4 - 1 6 6

LC - MS : M + H = 4 9 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8 . 4 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 2 ( m , 2 H ) ; 7 . 2 2 ( t , 2 H ) ; 6 . 8 9 ( s , 1 H ) ; 6 . 5 0 ( d , 1 H ) ; 5 . 2 1 ( s , 2 H ) ; 4 . 3 5 ( q , 2 H ) ; 4 . 0 5 ( m , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 4 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 3 0 ( t , 3 H ) 。

【 0 1 8 0 】

1 2 . 8 3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート (異性体 I)

10

実施例 6 (ステップ 6 . 9 . ) に記載した手順に従って方法を行う。室温にて、0 . 3 g ( 0 . 6 1 m m o l ) のエチル 5 - { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルカルバモイルオキシメチル } イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート (異性体 7 ' ) および 1 5 m L のテトラヒドロフラン中メチルアミン溶液 ( 1 M ) から出発して、0 . 2 1 g の生成物が白色の固体として得られる。

【 0 1 8 1 】

LC - MS : M + H = 4 8 0

m . p . ( ) : 2 0 3 - 2 0 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8 . 7 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 8 . 4 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 1 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 2 ( m , 2 H ) ; 7 . 2 5 ( t , 2 H ) ; 6 . 7 8 ( s , 1 H ) ; 6 . 5 0 ( d , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 0 8 ( m , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 4 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 7 8 ( s , 3 H ) ; 2 . 3 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 9 9 ( m , 4 H ) 。

20

【 実施例 1 3 】

【 0 1 8 2 】

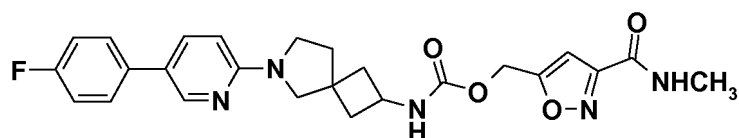
(化合物 1 8 )

3 - (メチルカルバモイル)イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート (異性体 I I)

30

【 0 1 8 3 】

【 化 2 0 】



1 3 . 1 t e r t - ブチル 2 - アジド - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート (異性体 2 )

40

実施例 6 (ステップ 6 . 3 . ) に記載した手順に従って方法を行う。実施例 1 2 (ステップ 1 2 . 1 . ) に記載した t e r t - ブチル 2 - メタンシルホニルオキシ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート (異性体 1 ) 2 . 4 9 g ( 8 . 1 5 m m o l ) およびアジ化ナトリウム 1 . 0 7 g ( 1 6 . 3 1 m m o l ) から出発して、本生成物が得られ、これを、次のステップに使用する。

【 0 1 8 4 】

1 3 . 2 t e r t - ブチル 2 - アミノ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシラート (異性体 3 )

実施例 6 (ステップ 6 . 4 . ) に記載した手順に従って方法を行う。2 . 0 5 g ( 8 . 1 5 m m o l ) の t e r t - ブチル 2 - アジド - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン -

50

6 - カルボキシラート (異性体 2) および 0.84 g (4.08 mmol) のリンドラー触媒 (PdCaCO<sub>3</sub>) から出発して、1.11 g の生成物が黄色の油状物質として得られる。

【0185】

LC-MS: M+H = 227

<sup>1</sup>H NMR (DMSO+D<sub>2</sub>O) (ppm): 3.25 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.40 (s, 9H)。

【0186】

13.3 tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート (異性体 4)

10

実施例 4 (ステップ 4.2) に記載した手順に従って方法を行う。1.11 g (4.90 mmol) の tert-ブチル 2-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート (異性体 3) および 1.64 g (4.90 mmol) のエチル 5-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシラートから出発して、1.65 g の生成物がゴムとして得られる。

【0187】

LC-MS: M+H = 424

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 7.75 (broad t, 1H); 6.90 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.35 (q, 2H); 3.99 (m, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 1.92 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.32 (t, 3H)。

20

【0188】

13.4 エチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート (異性体 5)

実施例 6 (ステップ 6.6.) に記載した手順に従って方法を行う。1.65 g (3.90 mmol) の tert-ブチル 2-(3-カルバモイルイソキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシラート (異性体 4) および 3.28 mL (38.96 mmol) のトリフルオロ酢酸から出発して、本生成物が得られ、これを、次のステップに使用する。

30

【0189】

13.5 エチル 5-[6-(5-プロモピリジン-2-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル]イソキサゾール-3-カルボキシラート (異性体 6)

実施例 2 (ステップ 2.6.) に記載した手順に従って方法を行う。1.7 g (3.90 mmol) のエチル 5-(6-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イルカルバモイルオキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシラートトリフルオロアセタート (異性体 5) および 0.68 g (3.90 mmol) の 2-フルオロ-5-プロモピリジンから出発して、ジクロロメタンおよびメタノールの 98/2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィー後に、1.00 g の純粋な生成物がゴムとして得られる。

40

【0190】

LC-MS: M+H = 479

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.11 (s, 1H); 7.80 (broad d, 1H); 7.60 (d, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.40 (d, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.39 (q, 2H); 4.01 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.01 (m, 4H); 1.30 (t, 3H)。

【0191】

50

13.6 エチル 5 - { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルカルバモイルオキシメチル } イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート ( 異性体 7 )

実施例 2 ( ステップ 2 . 7 . ) に記載した手順に従って方法を行う。1 . 0 0 g ( 2 . 0 9 m m o l ) のエチル 5 - [ 6 - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルカルバモイルオキシメチル ] イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート ( 異性体 6 ) および 0 . 2 9 g ( 2 . 0 9 m m o l ) の 4 - フルオロフェニルボロン酸、2 . 0 3 g ( 6 . 2 6 m m o l ) の炭酸セシウムおよび 0 . 1 7 g ( 0 . 2 1 m m o l ) の  $PdCl_2 \cdot dppf \cdot CH_2Cl_2$  から出発して、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの 9 0 / 1 0 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィー後、0 . 5 0 g のゴムが得られる。

10

【 0 1 9 2 】

LC - MS : M + H = 4 9 5

$^1H$  NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 3 9 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 2 2 ( t , 2 H ) ; 6 . 9 0 ( s , 1 H ) ; 6 . 5 0 ( d , 1 H ) ; 5 . 2 0 ( s , 2 H ) ; 4 . 3 8 ( q , 2 H ) ; 4 . 0 6 ( m , 1 H ) ; 3 . 4 5 ( m , 2 H ) ; 3 . 3 8 ( m , 2 H ) ; 2 . 2 8 ( m , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 3 2 ( t , 3 H ) 。

【 0 1 9 3 】

13.7 3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イル } カルバメート ( 異性体 II )

20

実施例 6 ( ステップ 6 . 9 . ) に記載した手順に従って方法を行う。室温にて、0 . 5 0 g ( 1 . 0 1 m m o l ) のエチル 5 - { 6 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 2 - イルカルバモイルオキシメチル } イソオキサゾール - 3 - カルボキシラート ( 異性体 7 ) および 2 5 m L のテトラヒドロフラン中メチルアミン溶液 ( 1 M ) から出発して、0 . 3 2 g の生成物が白色の固体として得られる。

【 0 1 9 4 】

m . p . ( ) : 1 9 4 - 1 9 6

30

LC - MS : M + H = 4 8 0

$^1H$  NMR ( DMSO ) ( ppm ) : 8 . 7 0 ( b r o a d s , 1 H ) ; 8 . 3 8 ( s , 1 H ) ; 7 . 8 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 0 ( m , 2 H ) ; 7 . 2 3 ( t , 2 H ) ; 6 . 7 8 ( s , 1 H ) ; 6 . 4 8 ( d , 1 H ) ; 5 . 1 8 ( s , 2 H ) ; 4 . 0 8 ( m , 1 H ) ; 3 . 4 5 ( m , 2 H ) ; 3 . 4 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 7 8 ( d , 3 H ) ; 2 . 2 5 ( m , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 4 H ) 。

【 実施例 1 4 】

【 0 1 9 5 】

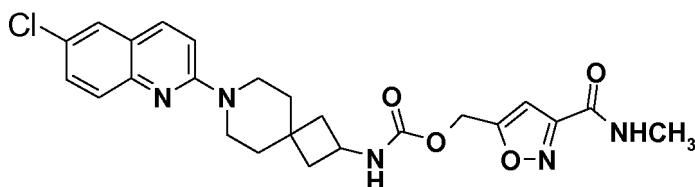
( 化合物 1 9 )

3 - ( メチルカルバモイル ) イソオキサゾール - 5 - イルメチル [ 7 - ( 6 - クロロキノリン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

40

【 0 1 9 6 】

【 化 2 1 】



50

14.1 tert-ブチル 2-ヒドロキシミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

塩酸ヒドロキシルアミン 0.58 g (8.36 mmol) および炭酸カリウム 1.15 g (8.36 mmol) を、60 mL のエタノール中の、tert-ブチル 2-オキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート (US 6 498 159) 1.00 g (4.18 mmol) の溶液に加え、次いで、混合物を室温で12時間、攪拌したままにする。溶媒を減圧下で蒸発除去した後、残渣をジクロロメタンおよび水に溶解し、水相を分離し、ジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の99/1/0.1混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマト

10

【0197】

LC-MS: M + H = 255

m.p. ( ): 117 - 119

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 3.30 (m, 4H); 2.60 (d, 4H); 1.55 (m, 4H); 1.40 (s, 9H)。

【0198】

14.2 tert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

20

32 mL の、メタノール中7Nアンモニア溶液中、前述のステップで得た tert-ブチル 2-ヒドロキシミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート 0.50 g (1.97 mmol) の溶液に、0.11 g (1.97 mmol) のラネーニッケルを、次いで、加える。反応媒体を、Parr フラスコにおいて、水素雰囲気 (20 psi) 下、室温で2時間30分静置する。得られた混合物を、プフナー漏斗を通して濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮する。残渣をジクロロメタンおよび水に溶解し、水相を分離し、ジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の90/10/1混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、0

30

【0199】

LC-MS: M + H = 241

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 3.40 (m, 1H); 3.30 - 3.10 (m, 4H); 2.25 - 2.15 (m, 2H); 1.70 (broad s, 2H); 1.50 - 1.35 (m, 6H); 1.30 (m, 9H)。

【0200】

14.3 tert-ブチル 2-エトキシカルボニルアミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート

4.96 g (45.77 mmol) のクロロギ酸エチルを、約0°C に冷却した、300 mL の1,2-ジクロロエタン中、前述のステップで得た tert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート 10.00 g (41.61 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 13.44 g (104.02 mmol) およびN,N-ジメチルアミノピリジン 0.51 g (4.16 mmol) を含有する溶液に加える。0°C で1時間、次いで室温で12時間、攪拌を続ける。水を反応媒体に加え、水相を分離し、ジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の99/1/0.1混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、8.728 g の純粋な生成物が褐色の油状物質として得られる。

40

50

## 【0201】

LC-MS: M + H = 313

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 4.80 (broad s, 1H); 4.10 (m, 3H); 3.30 (m, 4H); 2.30 (m, 2H); 1.60 (m, 6H); 1.50 (s, 9H); 1.25 (t, 3H)。

## 【0202】

14.4 エチル (7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)カルバメートヒドロクロリド

実施例2 (ステップ2.5.)に記載した手順に従って方法を行う。前述のステップで得た tert-ブチル 2-エトキシカルボニルアミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート 8.63 g (27.62 mmol) およびジオキサン中4N塩酸溶液 27.62 mL (110.50 mmol) から出発して、焼結漏斗を通して濾過しエーテルで洗浄した後、塩酸塩形態で 5.18 g の生成物が得られる。

10

## 【0203】

LC-MS: M + H = 249

m.p. ( ): 238 - 240

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.80 (broad s, 1H); 7.40 (d, 1H); 3.90 (m, 3H); 2.80 (m, 4H); 2.10 (m, 2H); 1.60 (m, 6H); 1.25 (t, 3H)。

## 【0204】

14.5 エチル [7-(6-クロロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

2 mL の DMSO 中の、前述のステップで得た、塩基形態で使用するエチル (7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-カルバメート 0.166 g (0.78 mmol)、2-クロロ-6-クロロキノリン 0.155 g (0.78 mmol) および炭酸カリウム 0.113 g (0.82 mmol) を、密閉試験管中に静置する。次いで、混合物を 130 °C で 12 時間加熱する。反応混合物を、室温に放冷し、次いで、ジクロロメタンおよび水に溶解する。水相を分離し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび 28% アンモニア水の 98/2/0.2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、0.151 g の純粋な生成物が粉末として得られる。

20

30

## 【0205】

LC-MS: M + H = 374

m.p. ( ): 137 - 139

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.80 (d, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 4.80 (broad s, 1H); 4.20 (m, 3H); 3.70 (m, 4H); 2.50 (m, 2H); 1.90 - 1.60 (m, 6H); 1.30 (t, 3H)。

40

## 【0206】

14.6 7-(6-クロロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルアミン

0.726 g (12.95 mmol) の水酸化カリウムを、室温で、3.25 mL のエタノール/水 (1/1) 中の、ステップ 12.5. で得たエチル [7-(6-クロロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]-カルバメート 0.242 g (0.65 mmol) の溶液に加える。次いで、混合物を 110 °C で 12 時間加熱する。0.363 g (6.47 mmol) の水酸化カリウムを加え、混合物を 3 時間、攪拌したままにする。得られた混合物を、室温に放冷し、次いで、減圧下で濃縮する。残渣をジクロロメタンおよび 1N 塩酸溶液に溶解する。酸性水相を、ジクロロメタンで洗浄し

50

、次いで、1 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性化し、これを、ジクロロメタンで数回抽出する。次いで、合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。このようにして、0.188 gの予想される生成物が油状物質として得られる。

【0207】

LC-MS: M+H = 302

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.00 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.30 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 1.50 - 1.30 (m, 6H)。

【0208】

14.7 3-(メチルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イルメチル [7-(6-クロロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

実施例1、ステップ1.1に記載した手順に従って方法を行う。6 mLの1-2ジクロロエタン中の、前述のステップ(ステップ12.6.)に記載した7-(6-クロロキノリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルアミン0.181 g (0.60 mmol)、ステップ4.1.で得た3-メチルカルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル 4-ニトロフェニルカルボナート0.231 g (0.72 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.194 g (1.50 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン0.037 g (0.30 mmol)から出発して、エーテルから結晶化させた後、生成物を、焼結漏斗で濾別し、エーテルで洗い流し、真空下、約70 で乾燥させる。このようにして、0.220 gの純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

【0209】

LC-MS: M+H = 484

m.p. ( ): 194 - 196

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 8.70 (broad s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.75 - 3.55 (m, 4H); 2.80 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.70 - 1.50 (m, 4H)。

【実施例15】

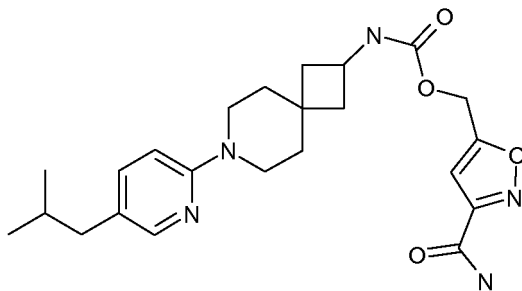
【0210】

(化合物31)

3-カルバモイルイソオキサゾール-5-イルメチル [7-(5-イソブチルピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

【0211】

【化22】



15.1 エチル [7-(5-プロモピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル]カルバメート

2 mLのジメチルスルホキシド中の、ステップ14.4.(実施例14)で得たエチル(7-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-カルバメートヒドロクロリド0.60

g ( 2 . 4 1 m m o l )、2, 5 - ジブプロモピリジン 0 . 5 7 g ( 2 . 4 1 m m o l ) および炭酸カリウム 0 . 7 0 g ( 5 . 0 7 m m o l ) を、密閉試験管中に静置する。次いで、混合物を 1 3 0 で 1 5 時間加熱する。反応媒体を室温に放冷し、次いで、飽和塩化ナトリウム溶液に溶解し、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび 2 8 % アンモニア水の 1 0 0 / 0 / 0 から 9 9 / 1 / 0 . 1 混合物を用いて溶出する分取プレートでのクロマトグラフィーによって精製する。

## 【 0 2 1 2 】

このようにして、0 . 7 5 g の純粋な生成物が粉末として得られる。

## 【 0 2 1 3 】

m . p . ( ) : 1 1 3 - 1 1 5

## 【 0 2 1 4 】

1 5 . 2 エチル { 7 - [ 5 - ( 2 - メチル - プロペニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート

実施例 2 ( ステップ 2 . 7 . ) に記載した方法によって方法を行う。テトラヒドロフランおよび水の 9 / 1 混合物 9 m L 中に懸濁した、前述のステップで調製したエチル [ 7 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] - カルバメート 0 . 5 0 g ( 1 . 3 6 m m o l )、ピナコール 2 - メチル - 1 - プロペニルボロナート ( 市販品 ) 0 . 3 3 m L ( 1 . 6 3 m m o l ) および炭酸セシウム 1 . 3 3 g ( 4 . 0 7 m m o l ) ならびに P d C l <sub>2</sub> d p p f . C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 0 . 1 1 g ( 0 . 1 4 m m o l ) から出発して、ジクロロメタン、メタノールおよび 2 8 % アンモニア水の 1 0 0 / 0 / 0 から 9 9 / 1 / 0 . 1 混合物を用いて溶出するシリカゲルのカラムで精製した後、0 . 3 9 g の予想される生成物が蠟状物質として得られる。

## 【 0 2 1 5 】

1 5 . 3 エチル [ 7 - ( 5 - イソブチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] カルバメート

0 . 0 5 g ( 0 . 4 5 m m o l ) のパラジウム炭を、1 5 m L のメタノール中の、前述のステップで得たエチル { 7 - [ 5 - ( 2 - メチル - プロペニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル } カルバメート 0 . 3 7 g ( 1 . 0 8 m m o l ) の溶液に加える。反応媒体を、P a r r フラスコにおいて、水素雰囲気下 ( 1 0 p s i )、室温で 2 時間静置する。得られた混合物を、ブフナー漏斗を通して濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮する。このようにして、0 . 3 7 g の予想される生成物が黄色の蠟状物質として得られる。

## 【 0 2 1 6 】

1 5 . 4 7 - ( 5 - イソブチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イルアミン

1 . 2 1 g ( 2 1 . 6 5 m m o l ) の水酸化カリウムを、室温で、5 m L のエタノール / 水 ( 1 / 1 ) 中の、エチル [ 7 - ( 5 - イソブチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナ - 2 - イル ] - カルバメート 0 . 3 7 g ( 1 . 0 8 m m o l ) の溶液に加える。次いで、混合物を 1 1 0 で 1 5 時間加熱する。得られた混合物を、室温に放冷し、次いで、減圧下で濃縮する。反応媒体を飽和塩化ナトリウム溶液およびジクロロメタンに溶解し、水相を分離し、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水する。減圧下で蒸発させジクロロメタン、メタノールおよび 2 8 % アンモニア水の 1 0 0 / 0 / 0 から 9 6 / 4 / 0 . 4 混合物を用いて溶出するシリカゲルのカラムで精製した後、0 . 2 7 g の予想される生成物が蠟状物質として得られる。

## 【 0 2 1 7 】

L C - M S : M + H = 2 7 4

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 8 . 0 0 ( s , 1 H ) ; 7 . 3 0 ( d , 1 H ) ; 6 . 6 0 ( d , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( m , 3 H ) ; 3 . 4 0 ( m , 2 H ) ; 2 . 3 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 8 0 ( m , 1 H ) ; 1 . 7 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 5 0 ( m , 4 H ) ;

10

20

30

40

50



0.90 (d, 6H)。

【0218】

15.5 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル 4 - ニトロフェニルカルボナート

2.84 g (14.07 mmol) のクロロギ酸 4 - ニトロフェニルを、約 0 °C に冷却した、15 mL のジクロロメタン中の、3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル 2.00 g (14.07 mmol)、ピリジン 1.71 mL (21.11 mmol) および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.17 g (1.41 mmol) の溶液に少量ずつ加える。媒体を 0 °C で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌する。生成した沈殿物を濾別し、次いで、ジイソプロピルエーテルでよく洗い流す。真空下、約 60 °C で乾燥させた後、3.12 g の予想される生成物が白色の固体として得られ、これを、さらなる精製を行わずに、次のステップに使用する。

10

【0219】

m.p. (°C) : 143 - 145

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) (ppm) : 8.40 (d, 2H) ; 8.25 (broad s, 1H) ; 7.90 (broad s, 1H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.0 (s, 1H) ; 5.50 (s, 2H)。

【0220】

15.6 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [7 - (5 - イソブチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イル] カルバメート

20

実施例 1、ステップ 1.1 に記載した手順に従って方法を行う。9 mL の 1, 2 - ジクロロエタン中の、ステップ 15.4 で得た 7 - (5 - イソブチルピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 2 - イルアミン 0.26 g (0.95 mmol)、ステップ 15.5 で得た 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル 4 - ニトロフェニルカルボナート 0.35 g (1.15 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.42 mL (2.39 mmol) および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.06 g (0.48 mmol) から出発して、0.35 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

【0221】

m.p. (°C) : 178 - 180

LC - MS : M + H = 442

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.15 (m, 1H) ; 7.90 (m, 1H) ; 7.85 (m, 1H) ; 7.75 (m, 1H) ; 7.30 (m, 1H) ; 6.75 (m, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.40 (m, 2H) ; 3.35 (m, 2H) ; 2.30 (m, 2H) ; 2.20 (m, 2H) ; 1.75 (m, 3H) ; 1.55 (m, 4H) ; 0.85 (s, 6H)。

30

【実施例 16】

【0222】

(化合物 40)

3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [6 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イル] カルバメート

40

16.1 tert - ブチル 1 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 - アザスピロ [2.5] - オクタン - 6 - カルボキシラート

6 - tert - ブチル 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1, 6 - ジカルボキシラート (市販品) 5.00 g (19.58 mmol) を 11 mL のトルエンに溶解し、次いで、2.99 mL (21.54 mmol) のトリエチルアミンおよび 4.66 mL (21.54 mmol) のジフェニルホスホン酸アジドを、0 °C、アルゴン下に加える。混合物を、室温に加温させ、1 時間 30 分、110 °C で攪拌する。次いで、ベンジルアルコール (2.23 mL ; 21.54 mmol) を加え、混合物を 110 °C で 15 時間攪拌する

50

## 【0223】

室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、次いで、混合物をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で逐次洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水する。減圧下で蒸発させジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の100/0/0から98/2/0.2混合物を用いて溶出するシリカゲルのカラムで精製した後、5.50gの予想される生成物が油状物質として得られる。

## 【0224】

LC-MS: M + H = 361

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 7.40 (m, 5H); 5.10 (s, 2H); 3.45 - 3.20 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.30 (m, 3H); 1.20 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.45 (m, 1H)。

10

## 【0225】

16.2 ベンジル (6-アザスピロ[2.5]オクタ-1-イル)カルバメート  
実施例2(ステップ2.5.)に記載した手順に従って方法を行う。前述のステップで得たtert-ブチル 1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート5.50g(15.28mmol)およびジオキサンの4N塩酸溶液15.28mL(61.10mmol)から出発して、塩基抽出後に、3.56gの生成物が淡黄色の粉末として得られる。

20

## 【0226】

LC-MS: M + H = 261

m.p. ( ): 223 - 225

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm): 7.40 (m, 6H); 5.10 (s, 2H); 3.00 (m, 3H); 2.40 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); 1.40 (m, 3H); 1.70 - 1.40 (m, 2H)。

## 【0227】

16.3 ベンジル [6-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタ-1-イル]カルバメート

30

17mLのアセトニトリルおよび3mLのジメチルホルムアミド中の、前述のステップで得たベンジル (6-アザスピロ[2.5]オクタ-1-イル)カルバメート0.60g(2.30mmol)、2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン0.36mL(3.00mmol)およびジイソプロピルエチルメイン(diisopropylethylamine)0.80mL(4.61mmol)を、丸底フラスコ中に静置する。次いで、混合物を95で15時間加熱する。反応混合物を、室温に放冷し、次いで、ジクロロメタンおよび水に溶解する。水相を分離し、ジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾液を減圧下で濃縮する。溶媒を蒸発除去した後、得られた残渣を、ジクロロメタン、メタノールおよび28%アンモニア水の100/0/0から99/1/0.1混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、0.88gの生成物が油状物質として得られる。

40

## 【0228】

LC-MS: M + H = 407

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.70 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.40 (m, 4H); 7.20 (m, 1H); 7.00 (d, 1H); 5.10 (s, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 1.50 (m, 2H); 1.30 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.50 (m, 1H)

## 【0229】

50

16.46 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イルアミン

実施例 2 (ステップ 2.5.) に記載した手順に従って方法を行う。前述のステップで得たベンジル [6 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イル] カルバメート 0.86 g (2.13 mmol) および酢酸中 35% 臭化水素酸溶液 3.74 mL (21.33 mmol) から出発して、塩基抽出およびジエチルエーテルでの取込み後、0.32 g の生成物が白色の粉末として得られる。

【0230】

m . p . ( ) : 243 - 245

LC - MS : M + H = 273

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.70 (d, 1H) ; 8.15 (broad s, 2H) ; 7.00 (d, 1H) ; 4.10 (m, 1H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.70 (m, 2H) ; 2.50 (m, 1H) ; 1.70 (m, 2H) ; 1.50 (m, 1H) ; 1.35 (m, 1H) ; 1.90 (m, 1H) ; 1.80 (m, 1H)。

【0231】

16.53 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル [6 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イル] カルバメート

実施例 1、ステップ 1.1 に記載した手順に従って方法を行う。5 mL の 1, 2 - ジクロロエタン中の、ステップ 16.4 で得た 6 - (4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ - 1 - イルアミン 0.15 g (0.55 mmol)、ステップ 15.5 で得た 3 - カルバモイルイソキサゾール - 5 - イルメチル 4 - ニトロフェニルカルボナート 0.20 g (0.66 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.24 mL (1.38 mmol) および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.03 g (0.28 mmol) から出発して、ジクロロメタン、メタノールおよび 28% アンモニア水の 100/0/0 から 98/2/0.2 混合物を用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製後、0.15 g の純粋な生成物が白色の粉末として得られる。

【0232】

m . p . ( ) : 183 - 185

LC - MS : M + H = 441

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (ppm) : 8.70 (d, 1H) ; 8.15 (broad s, 1H) ; 7.85 (broad s, 1H) ; 7.70 (broad s, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 3.90 (m, 2H) ; 3.75 (m, 2H) ; 2.50 (m, 1H) ; 1.40 (m, 3H) ; 1.30 (m, 1H) ; 1.70 (m, 1H) ; 1.50 (m, 1H)

【0233】

以下の表 1 は、本発明の幾つかの化合物の化学構造および物理的特性を例示する。この表では：

- すべての化合物は、遊離塩基の形態である；

- 化合物 10 および 11 は、異性体の混合物である。化合物 12 は、異性体 I の形態にあるが、化合物 13 は、異性体 II の形態にある。化合物 17 は、異性体 I の形態にあるが、化合物 18 は異性体 II の形態にある。化合物 16、21 および 22 は、異性体の形態にある。これらの異性体は、鎖 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N - に対して鎖 - A - NH - の位置異性体に対応する。

【0234】

- 「m . p . ( )」の列は、摂氏温度 ( ) での生成物の融点を与える。

【0235】

- 化合物 26 は、塩の形態にある。

10

20

30

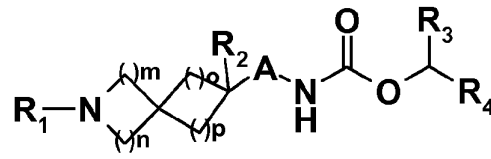
40

50

【 0 2 3 6 】

【 表 1 】

表 1

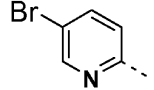
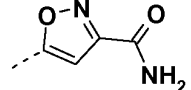
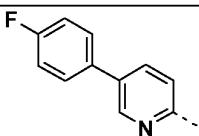
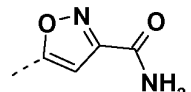
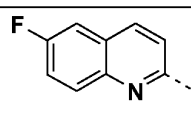
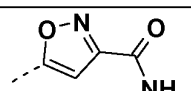
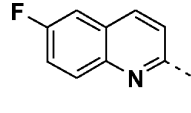
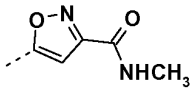
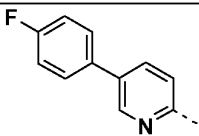
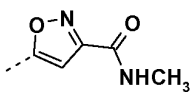
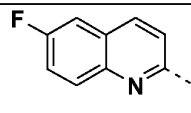
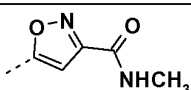
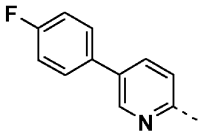
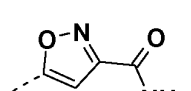
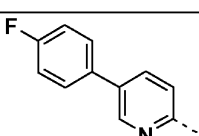
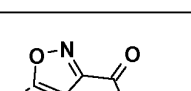
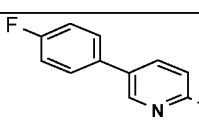
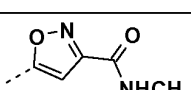
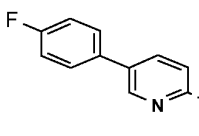
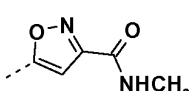


(I)

10

番号	R <sub>1</sub>	m	n	o	p	A	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	m.p.(°C)
1.		2	2	1	1	結合	H	H		107- 109°C
2.		2	2	1	1	結合	H	H		226- 228°C
3.		2	2	1	1	結合	H	H		167- 169°C

20

番号	R <sub>1</sub>	m	n	o	p	A	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	m.p.(°C)
4.		2	2	1	1	結合	H	H		165- 167°C
5.		2	2	1	1	結合	H	H		216- 218°C
6.		2	2	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H		190- 192°C
7.		2	2	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H		134- 136°C
8.		2	2	1	1	結合	H	H		219- 221°C
9.		2	2	1	1	結合	H	H		193- 195°C
10.		2	1	1	1	結合	H	H		216- 218°C
11.		2	1	1	1	結合	H	H		184- 186°C
12.		2	1	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H	 異性体 I	171- 173°C
13.		2	1	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H	 異性体 II	180- 182°C

10

20

30

40

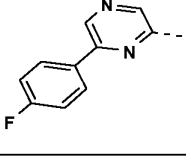
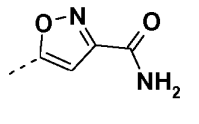

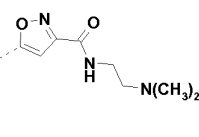
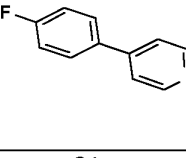
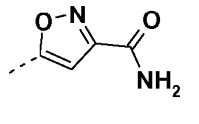
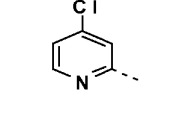
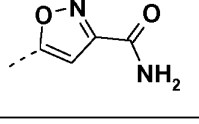
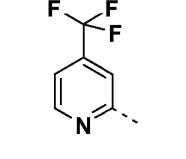
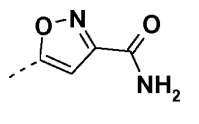
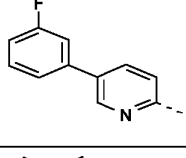
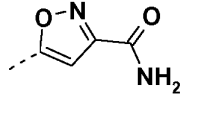
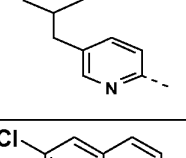
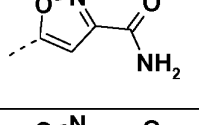
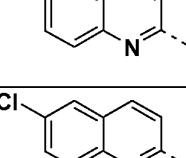
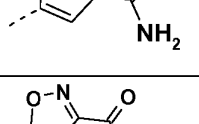
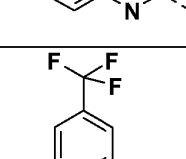
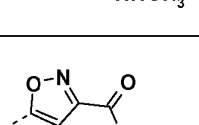
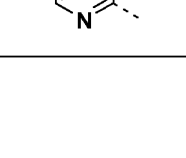
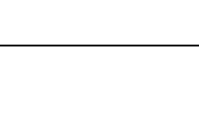
番号	R <sub>1</sub>	m	n	o	p	A	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	m.p.(°C)
14.		2	2	1	1	結合	H	H		188- 190°C
15.		1	1	1	1	結合	H	H		167- 169°C
16.		2	1	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H		102- 104°C
17.		2	1	1	1	結合	H	H	 異性体 I	203- 205°C
18.		2	1	1	1	結合	H	H	 異性体 II	194- 196°C
19.		2	2	1	1	結合	H	H		194- 196°C
20.		1	1	1	1	結合	H	H		239- 241°C
21.		2	1	1	1	結合	H	H		175- 177°C
22.		2	1	1	1	結合	H	H		167- 170°C
23.		1	1	1	1	結合	H	H		218- 220°C
24.		2	2	1	1	結合	H	H		153- 155°C

10

20

30

40

番号	R <sub>1</sub>	m	n	o	p	A	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	m.p.(°C)
25.		2	2	1	1	結合	H	H		145- 147°C
26.		2	2	1	1	結合	H	H		147- 150°C
27.		2	2	1	1	結合	H	H		162- 164°C
28.		2	2	1	1	結合	H	H		164- 166°C
29.		2	2	1	1	結合	H	H		162- 164°C
30.		2	2	1	1	結合	H	H		214- 216°C
31.		2	2	1	1	結合	H	H		178- 180°C
32.		2	2	1	1	結合	H	H		216- 218°C
33.		2	2	1	1	CH <sub>2</sub>	H	H		179- 181°C
34.		2	2	1	1	結合	H	H		116- 118°C

10

20

30

40

番号	R <sub>1</sub>	m	n	o	p	A	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	m.p.(°C)
35.		2	2	1	1	結合	H	H		103,5- 105,5°C
36.		2	2	1	1	結合	H	H		153,5- 155,5°C
37.		2	2	1	1	結合	H	H		115,6- 117,6°C
38.		2	2	1	1	結合	H	H		87,6- 89,6°C
39.		2	2	1	1	結合	H	H		66-68°C
40.		2	2	1	0	結合	H	H		183-185
41.		2	2	1	0	結合	H	H		165-167

10

20

30

以下の表 2 は、表 1 の化合物の <sup>1</sup>H NMR 分析の結果を与える。

【 0 2 3 7 】



【表 2】

表 2

番号	NMR <sup>1</sup> H (DMSO または CDCl <sub>3</sub> 400MHZ)δ (ppm)	
1	8,80 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,30-7,15 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 5,30 (s, 2H) ; 4,90 (large s, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80-1,60 (m, 6H).	
2	8,15 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (large s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H).	10
3	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,90 (large s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H).	
4	8,10 (s, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,70 (d, 1H); 7,60 (d, 1H) ; 6,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).	20
5	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,75(s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).	
6	8,15 (large s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (large s, 1H); 7,60-7,35 (m, 4H); 7,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 3,70 (t, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,60 (m, 4H).	
7	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,70 (t, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H).	30
8	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,90-7,70 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,80(s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).	
9	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,80(s, 3H) ; 2,20 (t, 2H) ; 1,70 (t, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H).	40
10	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,80 (large s, 3H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,30 (s, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50 -3,30 (m, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 ( m, 4H).	

番号	NMR <sup>1</sup> H (DMSOまたは CDCl <sub>3</sub> 400MHZ) δ (ppm)
11	8,70 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50-3,30 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).
12	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H).
13	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,10 (t, 2H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H).
14	8,60 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,70 (large s, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (m, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H).
15	8,70 (large s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,15 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,95 (m, 1H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,50 (t, 2H) ; 2,20 (t, 2H).
16	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,02 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H).
17	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,81 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 1,99 (m, 4H).
18	8,70 (large s, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,23 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,48 (d, 1H) ; 5,18 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (d, 3H) ; 2,25 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).
19	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,75-3,55 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H).
20	8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,40 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 2H) ; 3,90 (m, 3H) ; 2,50 (m, 2H) ; 2,15 (m, 2H)

10

20

30

40

番号	NMR <sup>1</sup> H (DMSOまたは CDCl <sub>3</sub> 400MHZ) δ (ppm)
21	8,70 (s large, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80 (d1, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).
22	8,70 (s large, 1H); 8,30 (m, 1H); 7,80 (d1, 1H); 6,80 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).
23	8,70 (m, 1H); 8,40 (s,1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H).
24	8,70 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (s large, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
25	8,40 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,10 (m, 3H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (d1, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,60 (m, 2H).
26	10,10 (s large, 1H); 9,00 (m, 1H); 8,60 (m, 1H); 7,70 (s large, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,35 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
27	8,15 (m, 2H); 7,85 (m, 3H); 7,75 (d1, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
28	8,15 (s large, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (s large, 1H); 7,75 (d1, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
29	8,30 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (d1, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).

10

20

30

40

番号	NMR <sup>1</sup> H (DMSO または CDCl <sub>3</sub> 400MHZ) δ (ppm)
30	8,50 (s, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,65 (dl, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
31	8,15 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 4H); 0,85 (d, 6H).
32	8,15 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,55 (m, 2H).
33	8,70 (m, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
34	8,70 (s large, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,75 (dl, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
35	8,30 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,95 (dl, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,40 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).
36	8,60 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,80 (dl, 1H); 7,60 (s large, 1H); 7,50 (s large, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
37	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,55 (m, 4H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).
38	8,30 (d, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,75 (q, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).
39	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).

10

20

30

40

番号	NMR <sup>1</sup> H (DMSO または CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ (ppm)
40	8,70 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,70 (s large, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)
41	8,70 (m, 2H); 7,70 (s large, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

10

以下の表3は、表1の化合物のLC-MS分析の結果を与える。

【0238】

LC-MS法(M+H):

UPLC/TOF-勾配3分-H<sub>2</sub>O/ACN/TFA T0:98%A-T1.6からT2.1分:100% B-T2.5からT3分:98% A経路A:H<sub>2</sub>O+0.05% TFA;経路B:ACN+0.035% TFA流速:1.0mL/分-T°=40-注入2μL-Acquity BEH C18;(50\*2.1mm;1.7μm

20

【0239】

【表3】

表3

番号	LC-MS 質量	保持時間(分)	観察されたイオン
1	427	0,78	MH+
2	454	0,74	MH+
3	454	0,95	MH+
4	464	0,82	MH+
5	480	0,84	MH+
6	468	0,78	MH+
7	482	0,80	MH+
8	494	0,87	MH+
9	468	0,76	MH+
10	466	0,80	MH+
11	480	0,83	MH+
12	494	0,88	MH+
13	494	0,88	MH+
14	454	0,71	MH+
15	440	0,73	MH+
16	468	0,77	MH+

30

40

17	480	0,83	MH+
18	480	0,83	MH+
19	484	0,83	MH+
20	452	0,86	MH+
21	464	0,77	MH+
22	454	0,83	MH+
23	466	0,89	MH+
24	455	1,24	MH+
25	481	1,15	MH+
26	526	1,11	MH+
27	480	0,92	MH+
28	420	0,76	MH+
29	454	0,95	MH+
30	480	0,92	MH+
31	442	0,91	MH+
32	470	0,87	MH+
33	498	0,97	MH+
34	468	1,16	MH+
35	506	1,24	MH+
36	454	0,85	MH+
37	501	1,25	MH+
38	440	1,06	MH+
39	426	0,97	MH+
40	441	1,11	MH+
41	455	1,18	MH+

10

20

30

## 【 0 2 4 0 】

本発明の化合物は、酵素 F A A H ( 脂肪酸アミド加水分解酵素 ) に対するこの阻害効果を調べるために薬理試験を受けた。

## 【 0 2 4 1 】

阻害活性は、F A A H を用いるアナンドアミド [ エタノールアミン 1 - <sup>3</sup> H ] の加水分解の生成物を測定することに基づく放射酵素試験で実証された ( L i f e S c i e n c e s ( 1 9 9 5 年 ) , 5 6 , 1 9 9 9 から 2 0 0 5 頁および J o u r n a l o f B i o c h e m i c a l a n d B i o p h y s i c a l M e t h o d s ( 2 0 0 4 年 ) , 6 0 ( 2 ) , 1 7 1 から 1 7 7 頁 ) 。 従って、マウス脳 ( 小脳を除く。 ) を採取し、 - 8 0 で保存した。膜ホモジネートは、反応バッファー ( 1 0 m M T r i s - H C l 、 p H = 8 、 1 5 0 m M N a C l および 1 m M エチレンジアミン四酢酸 ( E D T A ) ) 中で P r e c e l l y s ( 登録商標 ) 機器を使用して組織をホモジネートすることによって即時調製する。酵素反応は、最終容積 7 0 μ L 中、9 6 ウェル M u l t i s c r e e n 濾過プレートで実施する。酵素反応ならびに化合物およびアナンドアミド [ エタノールアミン 1 - <sup>3</sup> H ] の希釈には、脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン ( B S A 、 1 m g / m l ) を補給した反応バッファーを使用する。B S A ( 4 3 μ L / ウェル ) を含有する反応バッファー、種々の濃度の希釈された試験化合物 ( 1 % D M S O を含有する 7 μ L / ウェル ) および膜調製物 ( 1 0 μ L / ウェル、即ち、試験あたり 2 0 0 μ g の組織 ) を、ウエ

40

50

ルに連続的に加える。25 で化合物を、酵素とともに20分間ブレインキュベーションした後、コールドアナンドアミドで希釈したアナンドアミド[エタノールアミン-<sup>3</sup>H] (15から20 Ci/mmolの比活性) (10 μL/ウェル、最終濃度10 μM、試験あたり0.01 μCi)を添加することによって、反応を開始する。25 で20分間インキュベートした後、1.5 M NaClバッファーおよび0.5 M HCl (50 μL/ウェル)で調製した活性炭の5 M溶液を添加することによって酵素反応を停止する。混合物を10分間攪拌し、次いで、エタノールアミン[<sup>3</sup>H]を含有する水相を、真空下で濾過によって回収し、液体シンチレーションによってカウントする。

#### 【0242】

これらの条件下で、本発明の最も活性な化合物は、0.001から1 μMの間のIC<sub>50</sub>値 (FAAHの対照酵素活性の50%を阻害する濃度)を有する;例えば、化合物4、6、8、10、12、19、25、31および40は、それぞれ0.0082、0.00025、0.00072、0.0023、0.00085、0.0018、0.0017、0.0043および0.0005 μMのIC<sub>50</sub>値を有する。

10

#### 【0243】

従って、本発明による化合物は、酵素FAAHに対して阻害活性を有すると思われる。

#### 【0244】

本発明の化合物の*in vivo*活性は、鎮痛の試験において評価した。

#### 【0245】

従って、25から30gの体重の雄のOF1マウスへの、PBQ (フェニルベンゾキン、5%エタノールを含有する0.9%塩化ナトリウム溶液中2 mg/kg)の腹膜内(i.p.)投与は、平均30ねじれでの腹部伸張または注射後5から15分の期間内の収縮を引き起こす。試験化合物は、PBQの投与の60分または120分前に、Tween 80で0.5%で懸濁して、経口(p.o.)または腹膜内に(i.p.)投与する。これらの条件下で、最も強力である本発明の化合物は、1から30 mg/kg間の用量範囲にわたって、PBQを用いて誘導される伸張の数を35%から80%低減する。

20

#### 【0246】

例えば、表1の化合物5は、30 mg/kg p.o.の用量で、120分で、PBQを用いて誘導される伸張の数を50%低減する。

#### 【0247】

酵素FAAH (Chemistry and Physics of Lipids, (2000年), 108, 107から121頁)は、N-アラキドノイルエタノールアミン(アナンドアミド)、N-パルミトイル-エタノールアミン、N-オレオイルエタノールアミン、オレアミドまたは2-アラキドノイルグリセロールなどの種々の脂肪酸のアミドおよびエステルの内因性誘導体の加水分解を触媒する。これらの誘導体は、とりわけ、カンナビノイドおよびバニロイド受容体と相互作用することによって種々の薬理活性を発揮する。

30

#### 【0248】

本発明の化合物は、この分解経路を遮断し、これらの内因性物質の組織含量を高める。この点について、これらは、内因性カンナビノイドおよび/または酵素FAAHによって代謝される任意のその他の物質が関与している病態の予防および治療において使用してもよい。例えば、以下の疾患および愁訴:疼痛、特に、神経原性型の急性または慢性疼痛:片頭痛、ヘルペスウイルスと関連している形態をはじめとする神経因性疼痛および糖尿病および化学療法、炎症性疾患と関連している急性または慢性疼痛:関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、血管炎、クローン病、過敏性腸炎、急性または慢性末梢性疼痛、回転性めまい、嘔吐、悪心、特に、化学療法後悪心、摂食障害、特に、拒食症および多様な性質の悪液質、神経学的病変および精神医学的病変:振戦、ジスキネジア (dyskinesia)、ジストニア、痙縮、強迫行動 (compulsive and obsessive behaviour)、トゥレット症候群、すべての形態のうつ病および任意の性質または起源の不安症、気分障害、精神病、急性および慢性神経変性疾

40

50

患：パーキンソン病、アルツハイマー病、老年認知症、ハンチントン舞踏病、脳虚血ならびに頭蓋および髄質外傷と関連している病変、てんかん、睡眠時無呼吸をはじめとする睡眠障害、心血管疾患、特に、高血圧、不整脈、動脈硬化症、心臓発作、心虚血、腎虚血、癌：良性皮膚腫瘍、乳頭腫および脳腫瘍、前立腺腫瘍、脳腫瘍（神経膠芽腫（glioblastomas）、髄上皮腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、胚起源の腫瘍、星状細胞腫、星状芽細胞腫、上衣腫（ependyomas）、乏突起神経膠腫、神経叢腫瘍、神経上皮腫、松果体腫瘍、上衣芽腫、悪性髄膜腫、肉腫類（sarcomatoses）、悪性黒色腫、シュワン腫（schwannomas）、免疫系障害、特に、自己免疫疾患：乾癬、エリテマトーデス、結合組織疾患、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、移植片拒絶、形質細胞系に影響を及ぼす疾患、アレルギー性疾患：即時性または遅延性過敏症、アレルギー性リウマチまたはアレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、寄生生物、ウイルスまたは細菌感染性疾患：AIDS、髄膜炎、炎症性疾患、特に、関節疾患：関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、血管炎、クローン病、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、眼の愁訴：高眼圧症、緑内障、肺の愁訴：呼吸経路疾患、気管支痙攣、咳、喘息、慢性気管支炎、呼吸経路の慢性閉塞、肺気腫、胃腸疾患：過敏性腸症候群、腸の炎症性障害、潰瘍、下痢、尿失禁および膀胱の炎症を言及できる。

【0249】

上記の病態を治療するための医薬品の調製のための塩基の形態の本発明による化合物または医薬的に許容される酸付加塩、水和物または溶媒和物の使用は、本発明の不可欠な部分を形成する。

【0250】

本発明の主題はまた、式（I）の化合物または酸付加塩または式（I）の化合物の医薬的に許容される水和物または溶媒和物を含む医薬品である。これらの医薬品は、特に、上記の病態の治療において、この治療的用途がある。

【0251】

この態様の別のものによれば、本発明は、有効成分（active principal）として、少なくとも1種の本発明による化合物を含有する医薬組成物に関する。これらの医薬化合物は、本発明による化合物または前記化合物の医薬的に許容される酸付加塩、水和物または溶媒和物の有効な用量と、必要に応じて1種以上の医薬的に許容される賦形剤とを含有する。

【0252】

前記賦形剤は、当業者に公知である通常の賦形剤から、医薬形態および所望の投与形態に従って選択される。

【0253】

経口、舌下、皮下、筋肉内の、静脈内、局所（topical）、局所（local）、くも膜下腔内、鼻腔内、経皮、肺、眼または直腸投与のための本発明の医薬組成物では、上記の式（I）の有効成分またはこの可能性のある酸付加塩、溶媒和物または水和物は、上記の障害または疾患の予防または治療のためにヒトおよび動物に、標準的な医薬賦形剤との混合物として単位投与形で投与され得る。

【0254】

適当な単位投与形は、錠剤、ソフトまたはハードゲルカプセル、散剤、顆粒剤、チューインガムおよび経口溶液または懸濁液、舌下、頬側などの経口形態、器官内、眼内および吸入による投与のための鼻腔内投与形態、皮下、筋肉内または静脈内投与形態および直腸または経膈投与形態を含む。局所投与には、本発明による化合物は、クリーム、軟膏またはローションで使用してもよい。

【0255】

例として、錠剤の形態の本発明による化合物の単位投与形態は、以下の成分を含み得る：

本発明による化合物

50.0mg

10

20

30

40

50



マンニトール	223.75 mg
クロスカルメロースナトリウム	6.0 mg
コーンスターチ	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

前記単位形態は、提示形態に応じて、体重1kgあたり0.01から20mgの有効成分の連日投与を可能にするよう投薬される。

【0256】

より高用量または低用量が適している特定の場合があり得、このような用量も、本発明の一部を形成する。通常のプラクティスに従って、各患者に適している用量は、投与様式ならびに前記患者の体重および反応に従って医師によって決定される。

10

【0257】

この態様の別のものによれば、本発明はまた、本発明による化合物、前記化合物のこの医薬的に許容される酸付加塩または溶媒和物または水和物の有効な用量を投与することを含む、上記の病態を治療する方法に関する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	33/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	A 6 1 P	13/00
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	C 0 7 D	417/14 C S P
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
		A 6 1 K	31/497

- (72)発明者 シュルズ, ナタリー  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付
- (72)発明者 ファイヨル, オード  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付
- (72)発明者 ロチード, アリスティア  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付
- (72)発明者 サデイ, ムラ  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付
- (72)発明者 バツシュ, ジュリアン  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付
- (72)発明者 イエシユ, ファイリツプ  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、デパルトマン・ブルベ気付

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表2006 - 511484 ( J P , A )  
特表2006 - 525293 ( J P , A )  
特表2005 - 539045 ( J P , A )

国際公開第2008/076754(WO, A1)  
特表2012-507500(JP, A)  
特表2011-528704(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)