

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5685581号  
(P5685581)

(45) 発行日 平成27年3月18日 (2015. 3. 18)

(24) 登録日 平成27年1月23日 (2015. 1. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/08 (2006. 01)

C O 7 D 401/08 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 27/02 (2006. 01)

A 6 1 P 27/02

請求項の数 10 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-506227 (P2012-506227)  
 (86) (22) 出願日 平成22年4月15日 (2010. 4. 15)  
 (65) 公表番号 特表2012-524110 (P2012-524110A)  
 (43) 公表日 平成24年10月11日 (2012. 10. 11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/031255  
 (87) 国際公開番号 W02010/121036  
 (87) 国際公開日 平成22年10月21日 (2010. 10. 21)  
 審査請求日 平成25年3月22日 (2013. 3. 22)  
 (31) 優先権主張番号 61/170, 225  
 (32) 優先日 平成21年4月17日 (2009. 4. 17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008  
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム  
 ローゼ・フエンノートシャツプ  
 JANSSEN PHARMACEUTI  
 CA NAAMLOZE VENNOOT  
 SCHAP  
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト  
 ウルンハウトセベーク30  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者 ツアン, スーチン  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940  
 3オードウボン・オスプリードライブ17  
 28

最終頁に続く

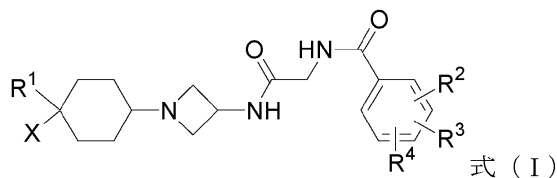
(54) 【発明の名称】 CCR2の4-アゼチジニル-1-ヘテロ原子結合シクロヘキサンアンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され  
 得る塩：

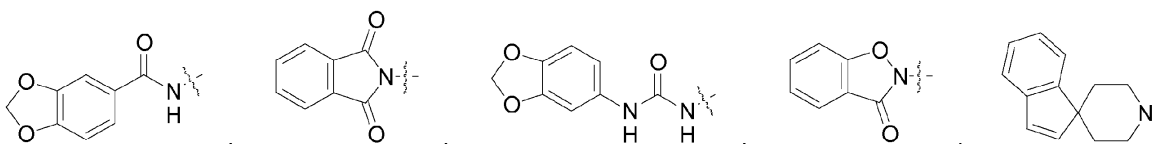
【化1】



式中、X は H、F、OH 又は NH<sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> は

【化2】



- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、 - O - ベンゾイソオキサゾリル、 - O - ベン  
 ゾチアゾリル、

- O - ベンゾオキサゾリル、- O - ベンゾフリル、- O - インドリル、- O - ベンゾイミダゾリル、- O - インダゾリル、- O - フリル、- O - イミダゾリル、- O - オキサゾリル、- O - イソオキサゾリル、- O - チオフェニル、- O - ベンゾチオフェニル、  
- O - チアゾリル、- O - イソチアゾリル、- O - ピリダジル、- O - ピラゾリル、- O - ピロリル、

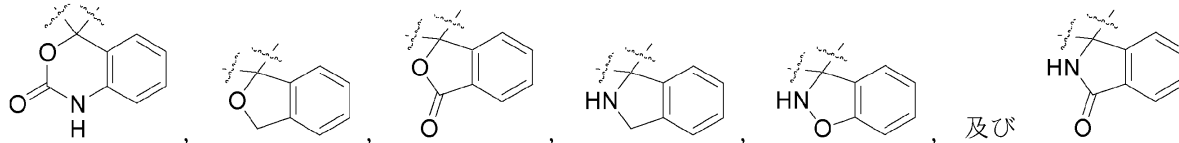
- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、  
- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、

ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、インドール - 1 - イル、ピリダゾ - 1 - イル、又はピロール - 1 - イルであり；

あるいは、 $R^1$ 及びXは、これらのどちらかが結合している炭素原子と一緒にあって、  
以下のものからなる群から選択される環を形成することができ；

10

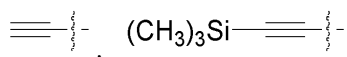
【化 3】



ここで、いずれかの $R^1$ 基は最大で2個のメチル基、又は次のものからなる群から選択された1個の置換基で置換されていてよく： $OC_{(1\sim4)}$ アルキル、 $OC_{(3\sim6)}$ シクロアルキル、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2Ph$ 、F、I、CN、Cl、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CN$ 、 $C_{(1\sim4)}$ アルキル、 $CH_2CF_3$ 、 $N(C_{(1\sim4)}アルキル)_2$ 、 $C_{(1\sim4)}アルキルOH$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、

20

【化 4】



$SCH_3$ 、 $S(O)CH_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、ピロリジニル、OH、 $NH_2$ 、 $NHCN$ 、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2C_{(1\sim4)}アルキル$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHC(O)CF_3$ 、 $NHC_{(1\sim4)}アルキル$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NHCO_2C_{(1\sim4)}アルキル$ 、 $NHCOCC_{(1\sim4)}アルキル$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHC_{(1\sim4)}アルキル$ 、及びBr；

30

$R^2$ は $C_{(1\sim4)}アルキル$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1\sim4)}アルキル)_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、CN、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_2H$ 、又は $OC_{(1\sim4)}アルキル$ であり；

$R^3$ はH、F、Cl、 $CF_3$ 、又は $OC_{(1\sim4)}アルキル$ であり；あるいは、 $R^2$ 及び $R^3$ はこれらが結合しているフェニルと一緒にあって、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル基、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフランニル基、又は2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシニル基を形成してもよく；

$R^4$ はH、 $OC_{(1\sim4)}アルキル$ 、又はFである。

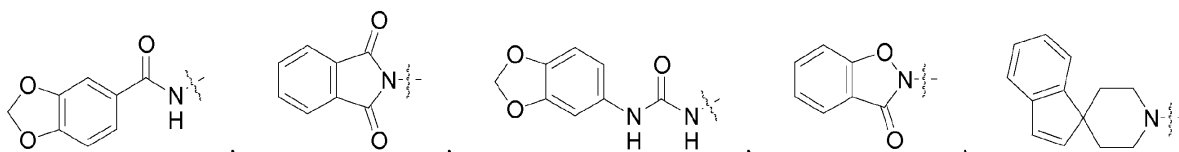
【請求項 2】

XがH、F又はOHであり；

40

$R^1$ が

【化 5】



- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、- O - ベンゾイソオキサゾリル、- O - ベンゾチアゾリル、

- O - ベンゾオキサゾリル、- O - ベンゾフリル、- O - インドリル、- O - ベンゾイ

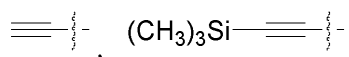
50

ミダゾリル、- O - インダゾリル、- O - フリル、- O - イミダゾリル、- O - オキサゾリル、- O - イソオキサゾリル、- O - チオフェニル、- O - ベンゾチオフェニル、  
- O - チアゾリル、- O - イソチアゾリル、- O - ピリダジル、- O - ピラゾリル、- O - ピロリル、

- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、  
- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、

ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、インドール - 1 - イル、ピリダゾ - 1 - イル、又はピロール - 1 - イルであり；前記 - O - ピリジルは場合により Br、F、Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OC<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は C<sub>(1~4)</sub> アルキルで置換され；前記イミダゾール - 1 - イルは場合により最大で 2 個の CH<sub>3</sub> 基で置換され；前記ピリドン - 1 - イル又は前記 - O - ピリミジルは場合により Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>(1~4)</sub> アルキル、F、I 又は OC<sub>(1~4)</sub> アルキルで置換され；前記ピリミドン - 1 - イルは場合により Br、F、I、Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OC<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は

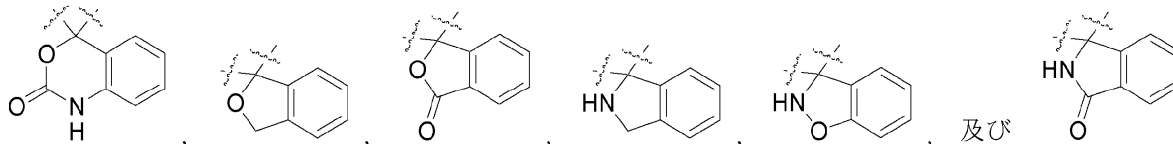
C<sub>(1~4)</sub> アルキルで置換され；前記ピラゾール - 1 - イルは場合により F、I、  
【化 6】



又は C<sub>(1~4)</sub> アルキルで置換され；

あるいは、R<sup>1</sup>及びXは、これらのどちらもが結合している炭素原子と一緒にあって、  
以下のものからなる群から選択される環を形成することができ；

【化 7】



R<sup>2</sup>は C<sub>(1~4)</sub> アルキル、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、N(C<sub>(1~4)</sub> アルキル)<sub>2</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、ピロリジニル、OCF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>H、又は OC<sub>(1~4)</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup>は H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、又は OC<sub>(1~4)</sub> アルキルであり；あるいは、R<sup>2</sup>及び R<sup>3</sup>が、  
これらが結合しているフェニルと一緒にあってベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル基を形成してもよく；

R<sup>4</sup>は H、OCH<sub>3</sub>又は F である、

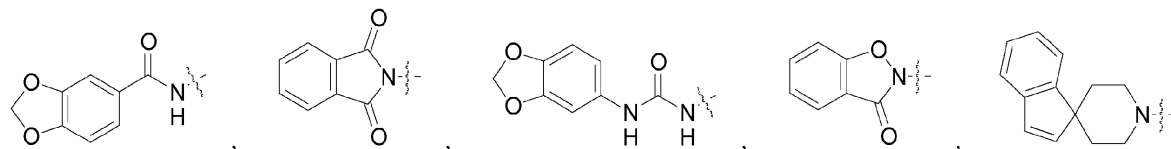
請求項 1 に記載の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され得る塩。

【請求項 3】

X は H 又は F であり；

R<sup>1</sup>は

【化 8】



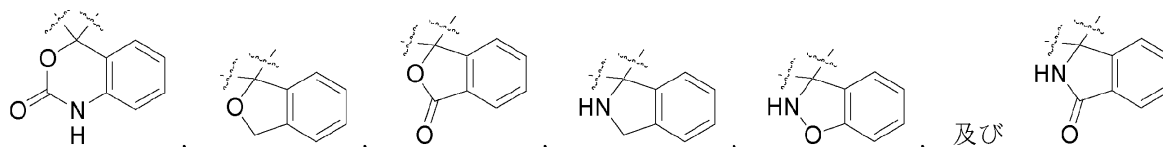
- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、- O - ベンゾイソオキサゾリル、- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、

- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、又はピラゾール - 1 - イルであり、前記 - O - ピリジルは場合により Br、F、I、Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OC

$$\equiv \text{---} \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \text{---}, (\text{CH}_3)_3\text{Si---} \equiv$$

10

【化 1 0】

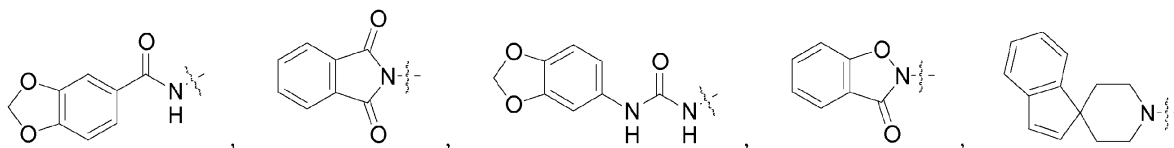


$R^4$  は H または F である.

【請求項4】

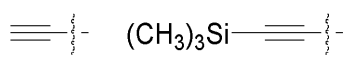
 $R^1$  は

30



40

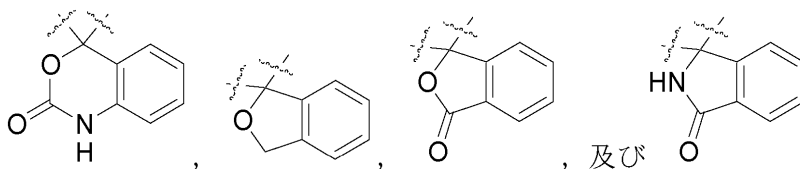
【化 1 2】



50

以下のものからなる群から選択される環を形成することができ：

【化 1 3】



$R^2$ はF、Br、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピリジニル、 $OCH_3$ であり；

$R^3$ はHであり；

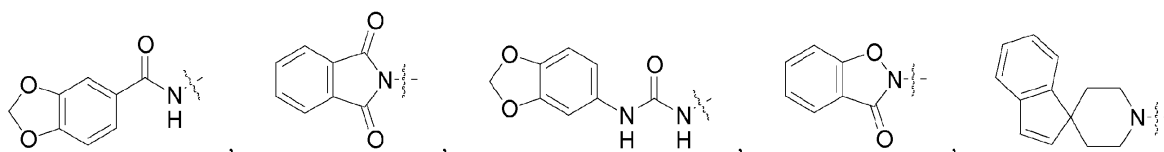
$R^4$ はHである、

請求項 3 に記載の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され得る塩。

【請求項 5】

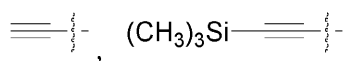
$R^1$ は

【化 1 4】



- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、- O - ベンゾイソオキサゾリル、- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、又はピラゾール - 1 - イルであり、前記 - O - ピリジルは場合により  $OCH_3$  又は  $CH_3$  で置換され；前記イミダゾール - 1 - イルは場合により最大で 2 個の  $CH_3$  基で置換され；前記ピリドン - 1 - イルは場合により Cl、OH、CN、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、F 又は  $OCH_3$  で置換され；前記ピリミドン - 1 - イル又は前記 - O - ピリミジルは場合により Br で置換され；及び前記ピラゾール - 1 - イルは場合により F、

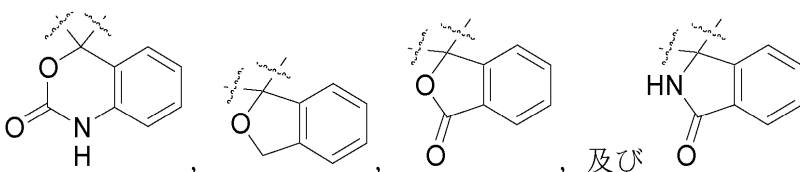
【化 1 5】



又は  $CH_3$  で置換され；

あるいは、 $R^1$  及び X は、これらのどちらかが結合している炭素原子と一緒にあって、以下のものからなる群から選択される環を形成することができ：

【化 1 6】



$R^2$ は  $CF_3$  である、

請求項 4 に記載の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され得る塩。

【請求項 6】

以下のものからなる群から選択された化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され得る塩：

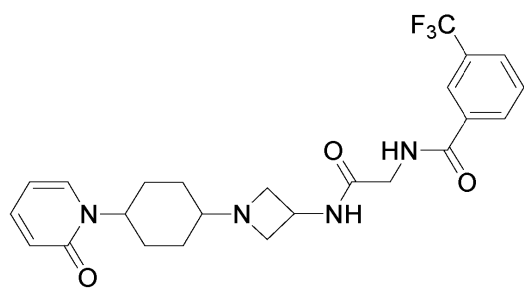
10

20

30

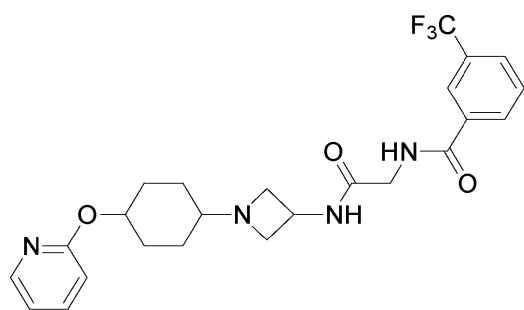
40

## 【化 17】



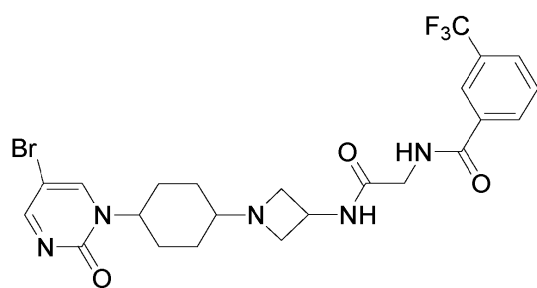
;

10



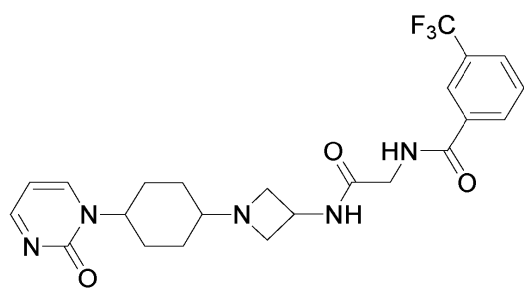
;

20



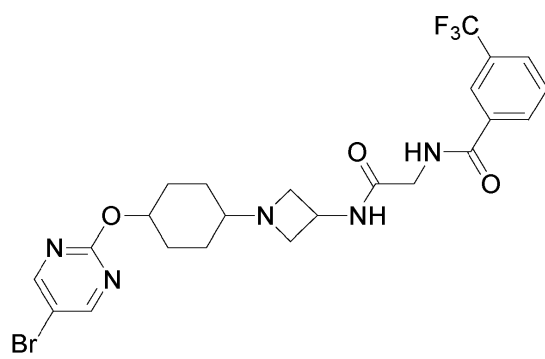
;

30



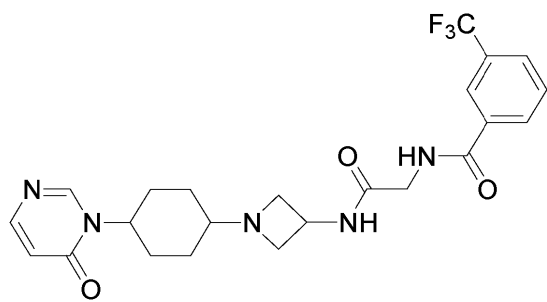
;

40



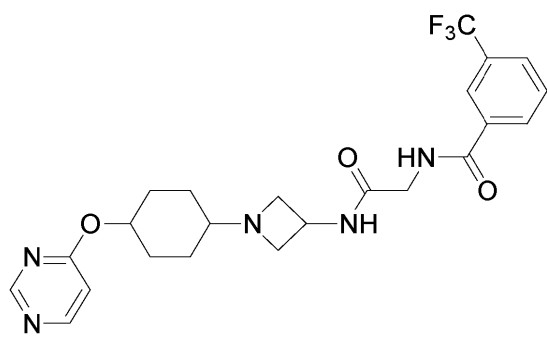
;

【化 1 8】



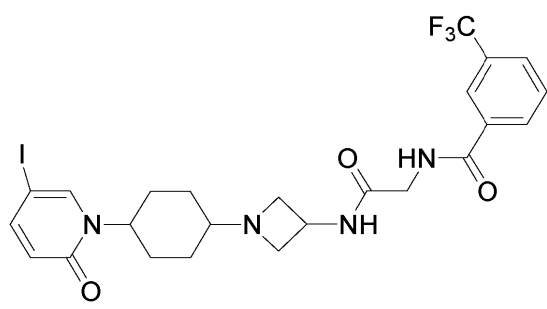
;

10



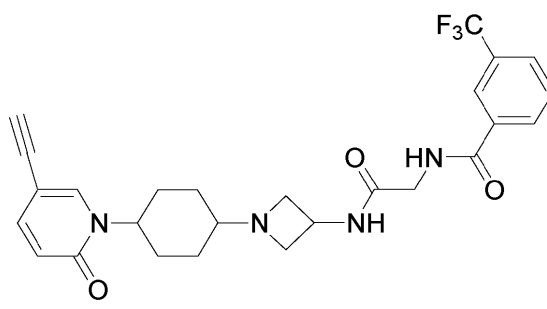
;

20



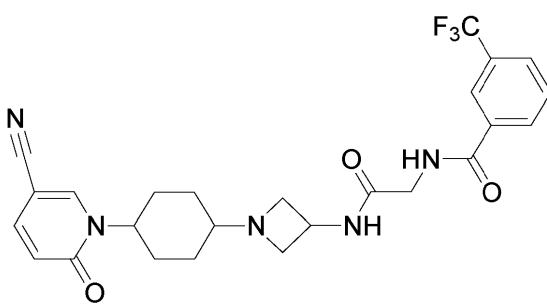
;

30



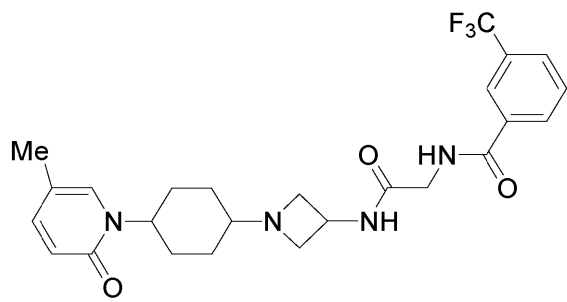
;

40



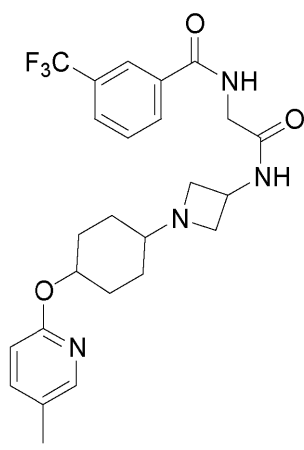
;

## 【化 1 9】



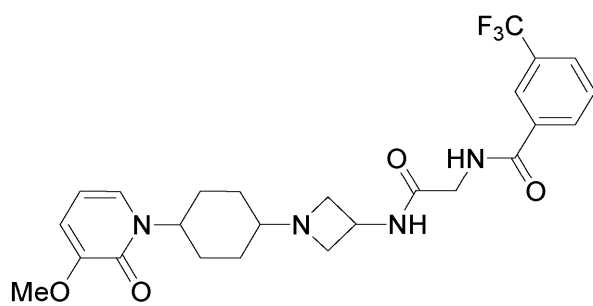
;

10



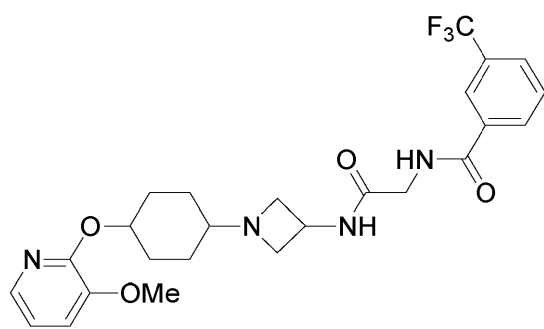
;

20



;

30

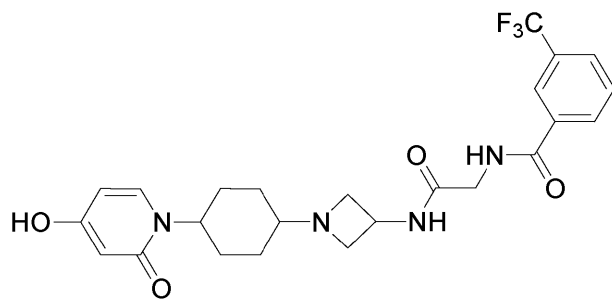


;

40

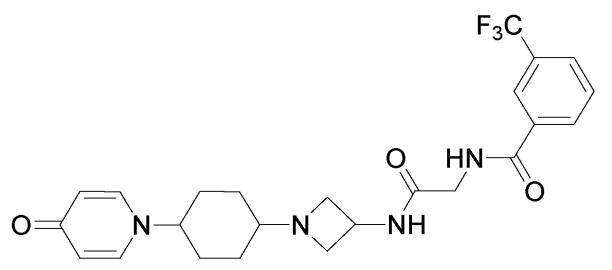


【化 20】

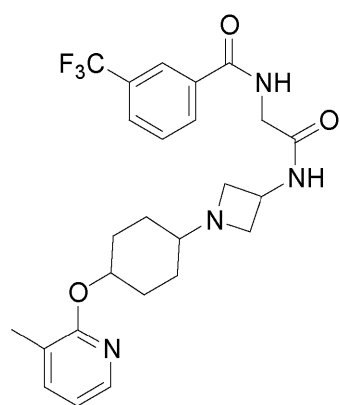


;

10

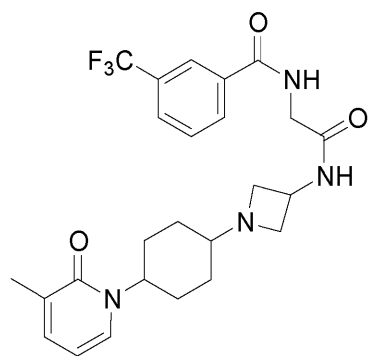


;



;

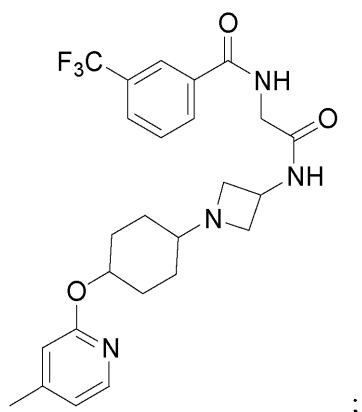
20



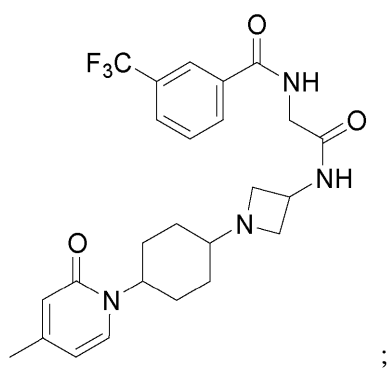
;

30

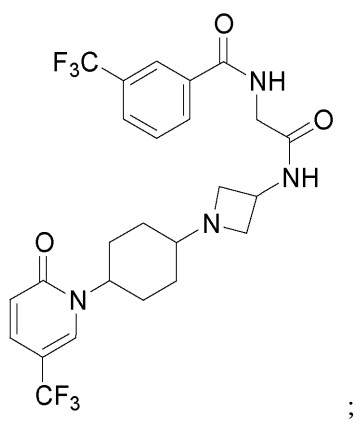
## 【化 2 1】



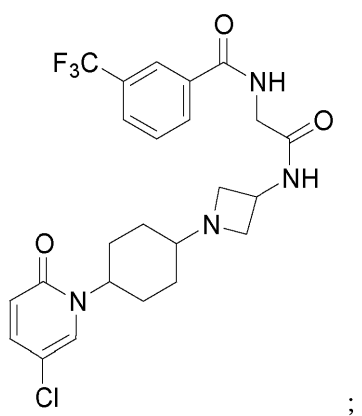
10



20

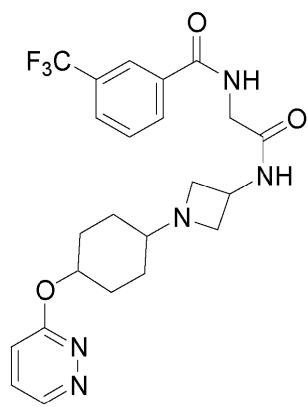


30

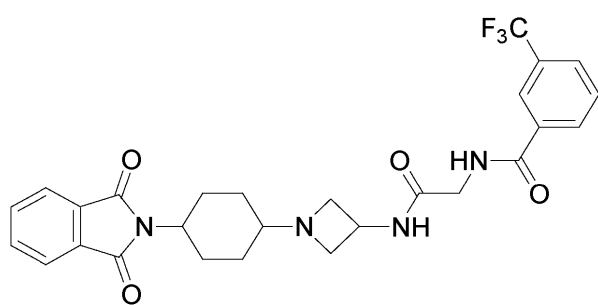


40

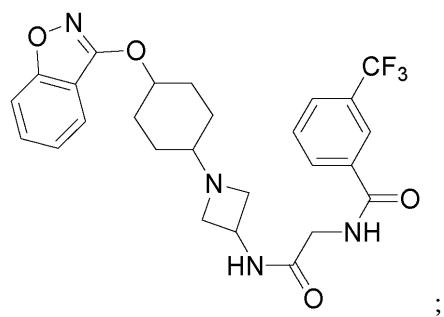
## 【化 2 2】



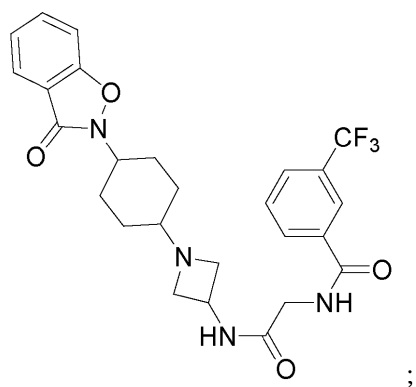
10



20

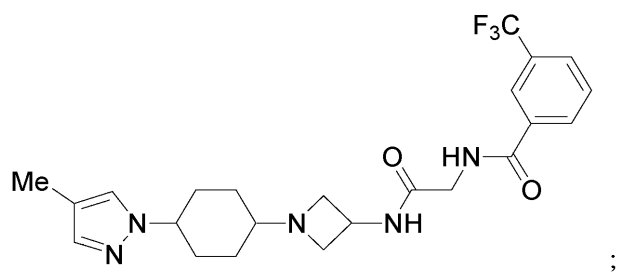


30

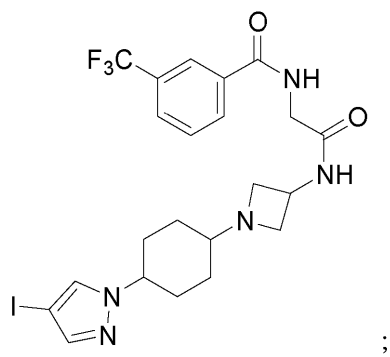


40

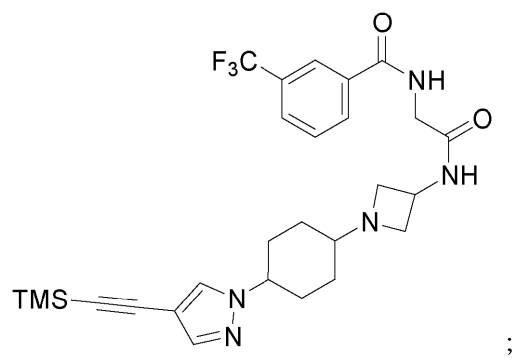
【化 2 3】



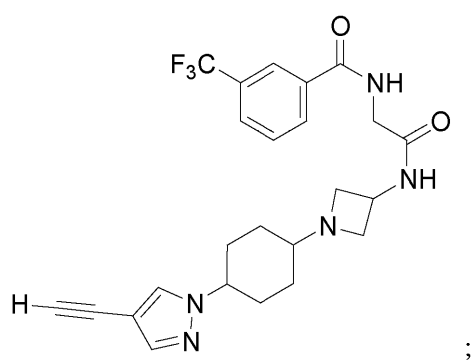
10



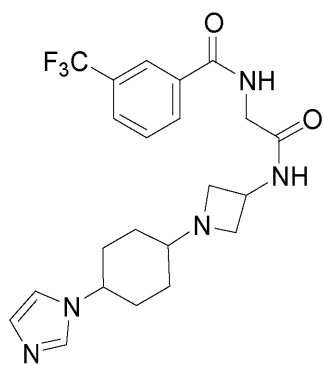
20



30

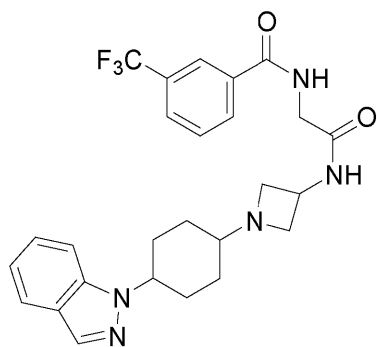


## 【化 2 4】



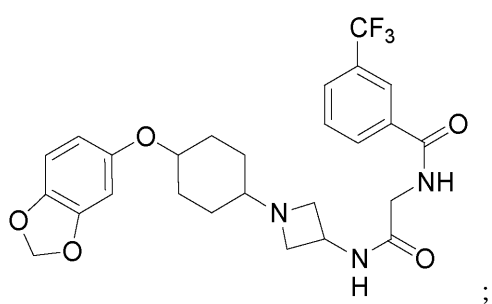
;

10



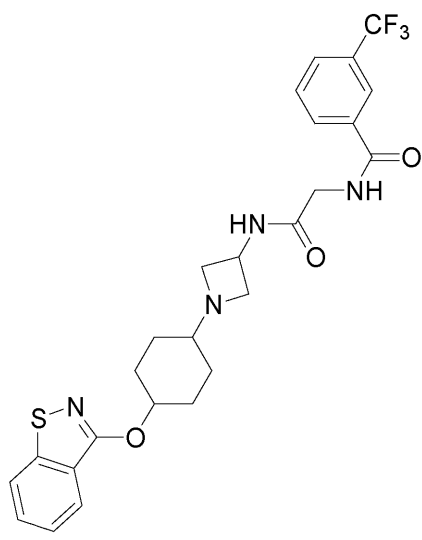
;

20



;

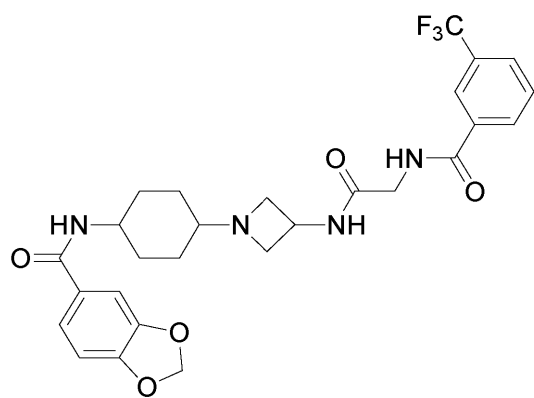
30



;

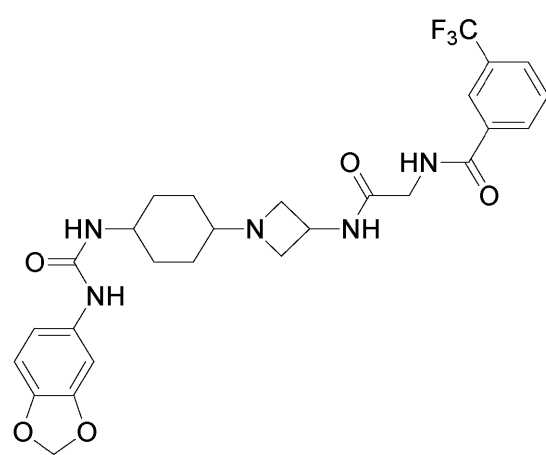
40

【化 2 5】



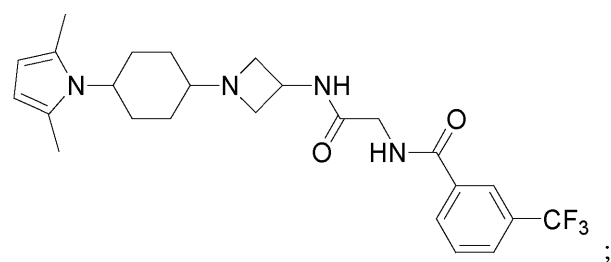
10

;



20

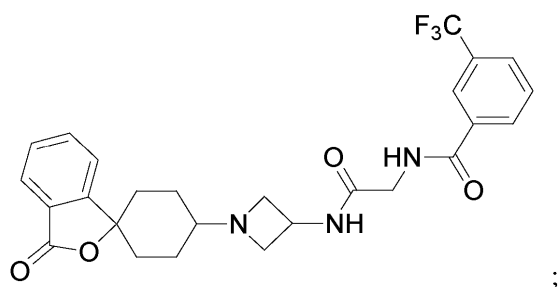
;



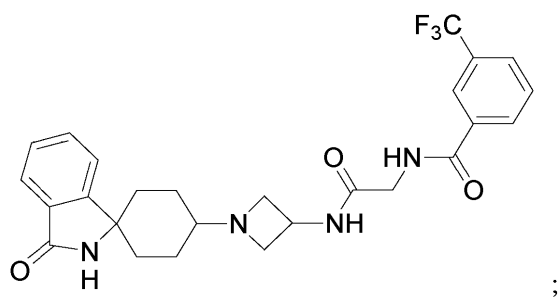
30

;

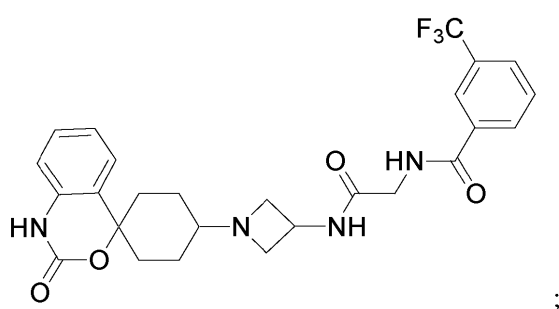
## 【化 2 6】



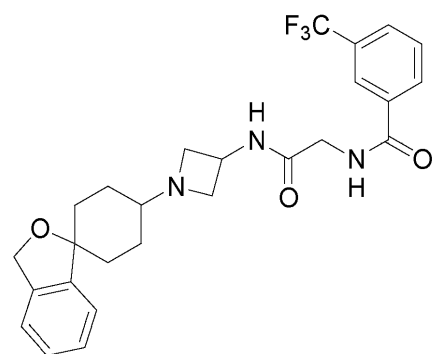
10



20



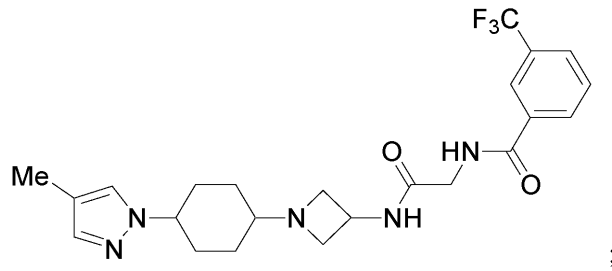
30



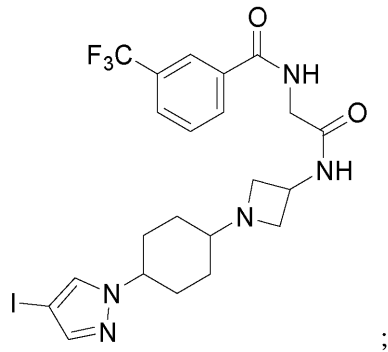
## 【請求項 7】

以下のものからなる群から選択された請求項 6 に記載の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは製薬上許容され得る塩：

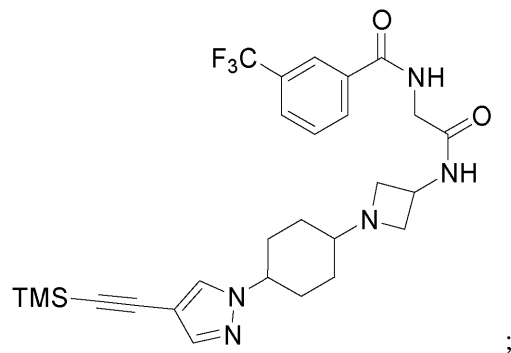
## 【化 2 7】



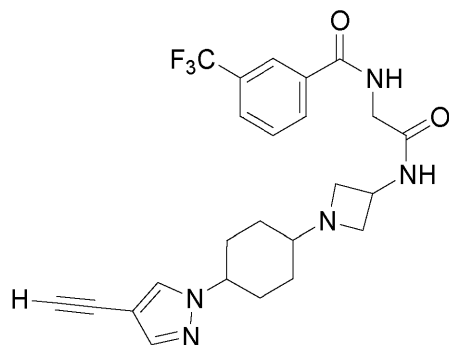
10



20



30



## 【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物及び製薬上許容され得る担体を含む、製薬学的組成物。

40

## 【請求項 9】

有効成分として請求項 1 に記載の化合物を含む、CCR2 介在性症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるための製薬学的製剤。

## 【請求項 10】

有効成分として請求項 1 に記載の化合物を含む、症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるための製薬学的製剤であって、前記症候群、障害又は疾患が、2 型糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性微小血管症、肥満症、喘息、並びにアレルギー性喘息からなる群から選択される、製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50



## 【 0 0 0 1 】

本発明は、走化性サイトカイン受容体 2 ( C C R 2 ) に対するアンタゴニストである置換されたジペリジン化合物、製薬学的組成物、及びこれらの使用方法を目的とする。より詳細には、C C R 2 アンタゴニストは、C C R 2 介在性の症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるのに有用な、置換されたピペリジルアクリルアミド化合物である。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

C C R 2 は受容体の G P C R ファミリーのメンバーである。G P C R ファミリーの受容体は全て既知のケモカイン受容体であり、単核球とメモリー T 細胞により発現される。C C R 2 シグナル伝達カスケードは、ホスホリパーゼ ( P L C 2 )、プロテインキナーゼ ( P K C )、及び脂質キナーゼ ( P I - 3 キナーゼ ) の活性化を伴う。

10

## 【 0 0 0 3 】

走化性サイトカイン ( すなわち、ケモカイン ) は、比較的小さなタンパク質 ( 8 ~ 1 0 k D ) であり、細胞の遊走を促進する。ケモカインファミリーは、第一の高度に保存されたシステインと第二の高度に保存されたシステインとの間のアミノ酸残基の数に基づいて 4 つのサブファミリーに分けられる。

## 【 0 0 0 4 】

単球走化性タンパク質 - 1 ( M C P - 1 ) は、C C ケモカインサブファミリー ( ここで、C C は隣接する第一及び第二システインを有するサブファミリーを表す ) のメンバーであり、細胞表面ケモカイン受容体 2 ( C C R 2 ) に結合する。M C P - 1 は強力な走化性因子であり、C C R 2 に結合後、炎症部位への単球とリンパ球の遊走 ( 走化性 ) を介在する。M C P - 1 はまた、心筋細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、軟骨細胞、平滑筋細胞、メサングウム細胞、肺胞細胞、T リンパ球、マクロファージ及びこれらに類する細胞により発現される。

20

## 【 0 0 0 5 】

単球が炎症組織に入り、マクロファージに分化した後、単球分化は、腫瘍壊死因子 ( T N F - )、インターロイキン - 1 ( I L - 1 )、I L - 8 ( C X C ケモカインサブファミリーのメンバー、ここで、C X C は第一システインと第二システインとの間の 1 つのアミノ酸残基)、I L - 1 2、アラキドン酸代謝産物 ( 例えば、P G E<sub>2</sub> 及び L T B<sub>4</sub> )、酸素由来のフリーラジカル、マトリックスメタロプロテアーゼ、及び補体成分等の複数の炎症誘発モジュレーターの二次供給源を提供する。

30

## 【 0 0 0 6 】

慢性炎症性疾患の動物モデル研究は、アンタゴニストによる M C P - 1 と C C R 2 の間の結合の障害が炎症反応を抑制することを立証している。M C P - 1 と C C R 2 との間の相互作用は、乾癬、ブドウ膜炎、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ ( R A )、多発性硬化症、クローン病、腎炎、臓器移植拒絶反応、肺線維症、腎不全、2 型糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性微小血管症、結核、サルコイドーシス、侵襲性ブドウ球菌感染症、白内障手術後の炎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、アレルギー性喘息、歯周病、歯周炎、歯肉炎、歯肉疾患、拡張型心筋症、心筋梗塞、心筋炎、慢性心不全、血管狭窄、再狭窄、再灌流障害、糸球体腎炎、固形腫瘍及び癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、ホジキン病、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌、及び胃癌等の炎症性疾患の病理に関与している ( R o l l i n s B J , M o n o c y t e c h e m o a t t r a c t a n t p r o t e i n 1 : a p o t e n t i a l r e g u l a t o r o f m o n o c y t e r e c r u i t m e n t i n i n f l a m m a t o r y d i s e a s e , M o l . M e d . T o d a y , 1 9 9 6 , 2 : 1 9 8 ; 及び Dawson J ら、T a r g e t i n g m o n o c y t e c h e m o a t t r a c t a n t p r o t e i n - 1 s i g n a l i n g i n d i s e a s e , E x p e r t O p i n . T h e r . T a r g e t s , 2

40

50

003 Feb. 7 (1): 35 ~ 48 参照)。

【0007】

単球の遊走は、MCP-1 アンタゴニスト (MCP-1 の抗体又は可溶性不活性フラグメントのいずれか) により阻害され、関節炎、喘息、及びブドウ膜炎の発生を阻害することが示されている。MCP-1 ノックアウト (KO) 及びCCR2 ノックアウトマウスはどちらも炎症病巣中への単球浸潤の有意な減少を示している。加えて、このようなKOマウスは、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE、ヒトMSモデル)、ゴキブリアレルギーに誘発される喘息、アテローム性動脈硬化症、及びブドウ膜炎の発生に耐性である。関節リウマチ及びクローン病患者は、MCP-1 発現及び浸潤マクロファージ数の減少に相関する投与濃度での、TNF-アンタゴニスト (例えば、モノクローナル抗体及び可溶性受容体) での処置時に好転している。

10

【0008】

MCP-1 は、季節性及び慢性アレルギー性鼻炎の病原に関連付けられており、チリダニアレルギーを有するほとんどの患者の鼻粘膜に見出されている。MCP-1 はまた、インビトロで好塩基球からのヒスタミン放出を誘導することが判明している。アレルギー状態の間、アレルギーとヒスタミンはどちらも、アレルギー性鼻炎を有するヒトの鼻粘膜においてMCP-1 及び他のケモカインの発現を引き起こす (すなわち、上方制御する) ことが分かっており、このような患者における正のフィードバックループの存在を示唆する。

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

MCP-1 に誘導され、単球及びリンパ球が炎症部位へ遊走することから生じるCCR2 介在性炎症症候群、障害又は疾患を、予防、処置及び寛解させるにあたって、小分子CCR2 アンタゴニストに対する必要性がいまだに存在している。

【0010】

引用した全ての文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【課題を解決するための手段】

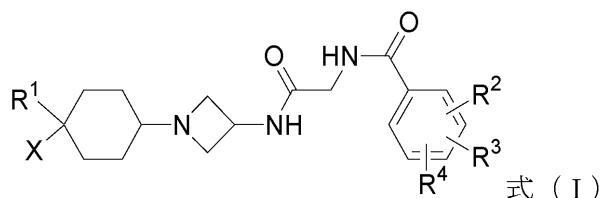
【0011】

本発明は、以下の式 (I) の化合物、並びにこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ及び製薬上許容され得る塩を包含する：

30

【0012】

【化1】



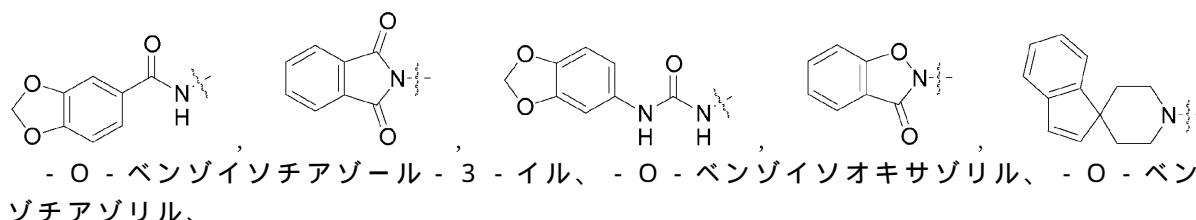
式中、

X は H、F、OH 又は NH<sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> は

【0013】

【化2】



50

- O - ベンゾオキサゾリル、 - O - ベンゾフリル、 - O - インドリル、 - O - ベンゾイミダゾリル、 - O - インダゾリル、 - O - フリル、 - O - イミダゾリル、 - O - オキサゾリル、 - O - イソオキサゾリル、 - O - チオフェニル、 - O - ベンゾチオフェニル、  
- O - チアゾリル、 - O - イソチアゾリル、 - O - ピリダジル、 - O - ピラゾリル、 - O - ピロリル、

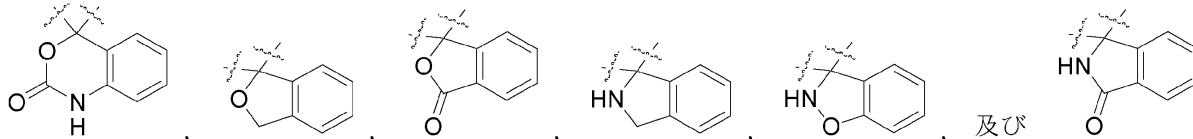
- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、 - O - ピリミジル、 インダゾール - 1 - イル、  
- O - ピリジル、 イミダゾール - 1 - イル、

ピリドン - 1 - イル、 ピリミドン - 1 - イル、 ピラゾール - 1 - イル、 インドール - 1 - イル、 ピリダゾ - 1 - イル、 又はピロール - 1 - イルであり；

あるいは、  $R^1$  及び  $X$  は、これらのどちらかが結合している炭素原子と一緒にあって、  
以下のものからなる群から選択される環を形成することができ；

【 0 0 1 4 】

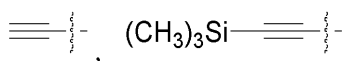
【 化 3 】



ここで、いずれかの  $R^1$  基は最大で 2 個のメチル基、又は次のものからなる群から選択された 1 個の置換基で置換されていてよく： $OC_{(1-4)}$  アルキル、 $OC_{(3-6)}$  シクロアルキル、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2Ph$ 、 $F$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $Cl$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CN$ 、 $C_{(1-4)}$  アルキル、 $CH_2CF_3$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ アルキル })_2$ 、 $C_{(1-4)}$  アルキル  $OH$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



$SCH_3$ 、 $S(O)CH_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、ピロリジニル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $NHCN$ 、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHC(O)CF_3$ 、 $NHC_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、及び  $Br$ ；

$R^2$  は  $C_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ アルキル })_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $CN$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CF_3$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_2H$ 、又は  $OC_{(1-4)} \text{ アルキル}$  であり；

$R^3$  は  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$ 、又は  $OC_{(1-4)} \text{ アルキル}$  であり；あるいは、 $R^2$  及び  $R^3$  はこれらが結合しているフェニルと一緒にあって、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル基、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリニル基、又は 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシニル基を形成してもよく；

$R^4$  は  $H$ 、 $OC_{(1-4)} \text{ アルキル}$ 、又は  $F$  である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 6 】

本発明は式 ( I ) の化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、及び製薬上許容され得る塩を包含する；

【 0 0 1 7 】

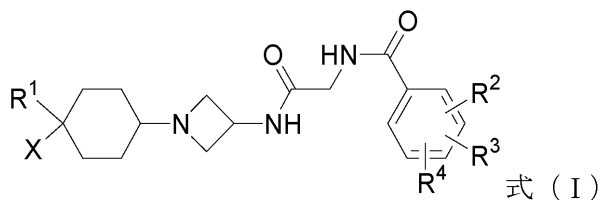
10

20

30

40

## 【化5】



式中、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は上記に定義された通りのものである。

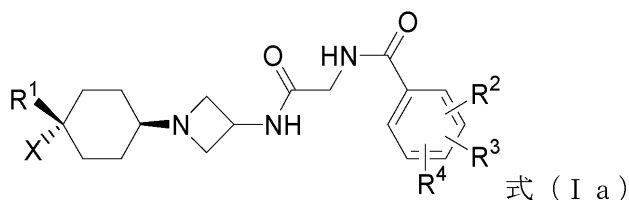
## 【0018】

本発明の他の実施形態は、式 (I a) の化合物を包含する：

10

## 【0019】

## 【化6】



式中、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、式 (I) について上記に定義された通りのものである。

20

## 【0020】

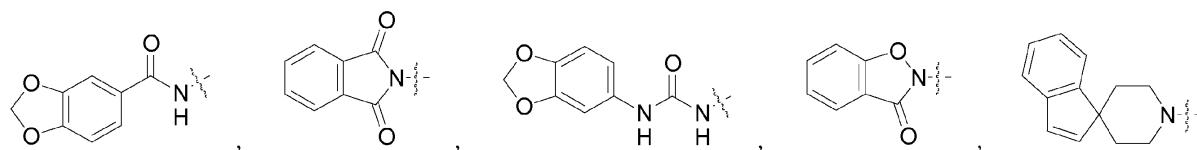
本発明の他の実施形態は、式 (I) 及び / 又は式 (I a) の化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、及び製薬上許容され得る塩を包含する：

式中、XはH、F又はOHであり；

$R^1$ は

## 【0021】

## 【化7】



30

- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、- O - ベンゾイソオキサゾリル、- O - ベンゾチアゾリル、- O - ベンゾオキサゾリル、- O - ベンゾフリル、- O - インドリル、- O - ベンゾイミダゾリル、- O - インダゾリル、- O - フリル、

- O - イミダゾリル、- O - オキサゾリル、- O - イソオキサゾリル、- O - チオフェニル、- O - ベンゾチオフェニル、- O - チアゾリル、- O - イソチアゾリル、- O - ピリダジル、- O - ピラゾリル、- O - ピロリル、- O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、インドール - 1 - イル、ピリダゾ - 1 - イル、又はピロール - 1 - イルであり；上記

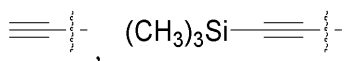
40

- O - ピリジルは場合により Br、F、Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OC<sub>(1~4)</sub>アルキル、又は

C<sub>(1~4)</sub>アルキルで置換され；上記イミダゾール - 1 - イルは場合により最大で2個のCH<sub>3</sub>基で置換され；上記ピリドン - 1 - イル又は上記 - O - ピリミジルは場合によりCl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>(1~4)</sub>アルキル、F、I又はOC<sub>(1~4)</sub>アルキルで置換され；上記ピリミドン - 1 - イルは場合によりBr、F、Cl、OH、CN、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OC<sub>(1~4)</sub>アルキル、又はC<sub>(1~4)</sub>アルキルで置換され；上記ピラゾール - 1 - イルは場合によりF、I、

## 【0022】

## 【化 8】

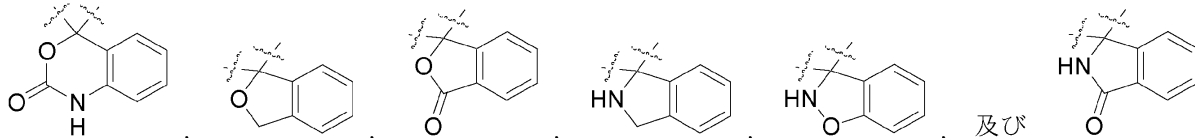


又は  $C_{(1 \sim 4)}$  アルキルで置換され；

あるいは、 $R^1$  及び  $X$  は、これらのどちらもが結合している炭素原子と一緒にあって、以下のものからなる群から選択される環を形成することができ；

## 【0023】

## 【化 9】



10

$R^2$  は  $C_{(1 \sim 4)}$  アルキル、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1 \sim 4)} \text{アルキル})_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $CN$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CF_3$ 、ピロリジニル、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_2H$ 、又は  $OC_{(1 \sim 4)}$  アルキルであり；

$R^3$  は  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$ 、又は  $OC_{(1 \sim 4)}$  アルキルであり；あるいは、 $R^2$  及び  $R^3$  が、これらが結合しているフェニルと一緒にあってベンゾ[1,3]ジオキソリル基を形成してもよく；

$R^4$  は  $H$ 、 $OCH_3$  又は  $F$  である。

## 【0024】

20

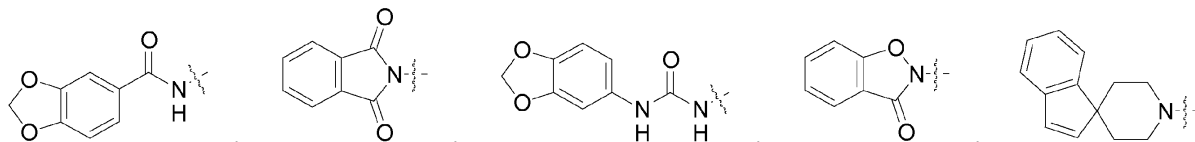
本発明の他の実施形態は、式 (I) 及び / 又は式 (Ia) の化合物、並びにこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ及び製薬上許容され得る塩を包含する；

式中、 $X$  は  $H$  又は  $F$  であり；

$R^1$  は

## 【0025】

## 【化 10】



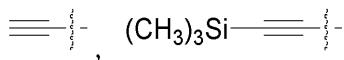
30

- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、- O - ベンゾイソオキサゾリル、- O - ベンゾ[1,3]ジオキソリル、- O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、- O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、又はピラゾール - 1 - イルであり、上記 - O - ピリジルは場合により  $Br$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OC_{(1 \sim 4)}$  アルキル、又は  $C_{(1 \sim 4)}$  アルキルで置換され；上記イミダゾール - 1 - イルは場合により最大で 2 個の  $CH_3$  基で置換され；上記ピリドン - 1 - イルは場合により  $Cl$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{(1 \sim 4)}$  アルキル、 $F$ 、又は  $OC_{(1 \sim 4)}$  アルキルで置換され；上記ピリミドン - 1 - イル又は上記 - O - ピリミジルは場合により  $Br$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OC_{(1 \sim 4)}$  アルキル、又は  $C_{(1 \sim 4)}$  アルキルで置換され；上記ピラゾール - 1 - イルは場合により  $F$ 、

40

## 【0026】

## 【化 11】

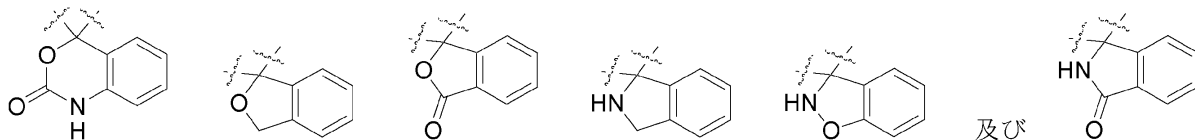


又は  $C_{(1 \sim 4)}$  アルキルで置換され；

あるいは、 $R^1$  及び  $X$  は、これらのどちらもが結合している炭素原子と一緒にあって、以下のものからなる群から選択される環を形成することができ；

## 【0027】

## 【化 1 2】



$R^2$ は $\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CF}_3$ 、ピリジニル、ピロリジニル、又は $\text{OCH}_3$ であり；

$R^3$ は $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CF}_3$ 、又は $\text{OCH}_3$ であり；あるいは、 $R^2$ 及び $R^3$ がこれらが結合しているフェニルと共にベンゾ[1,3]ジオキソリル基を形成し；

$R^4$ は $\text{H}$ 又は $\text{F}$ である。

10

## 【0028】

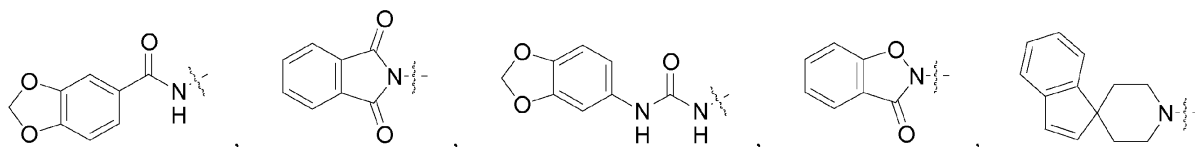
本発明の他の実施形態は、式(I)及び/又は式(Ia)の化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、及び製薬上許容され得る塩を包含し、

式中：XはHであり；

$R^1$ は

## 【0029】

## 【化 1 3】



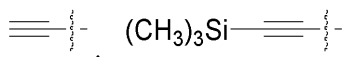
20

-O-ベンゾイソチアゾール-3-イル、-O-ベンゾイソオキサゾリル、-O-ベンゾ[1,3]ジオキソリル、-O-ピリミジル、インダゾール-1-イル、-O-ピリジル、イミダゾール-1-イル、ピリドン-1-イル、ピリミドン-1-イル、又はピラゾール-1-イルであり、上記-O-ピリジルは場合により $\text{OC}_{(1-4)}$ アルキル、又は $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルで置換され；上記イミダゾール-1-イルは場合により最大で2個の $\text{CH}_3$ 基で置換され；上記ピリドン-1-イルは場合により $\text{Cl}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $\text{F}$ 、又は $\text{OC}_{(1-4)}$ アルキルで置換され；上記ピリミドン-1-イル又は上記-O-ピリミジルは場合により $\text{Br}$ で置換され；及び上記ピラゾール-1-イルは場合により $\text{F}$ 、

30

## 【0030】

## 【化 1 4】

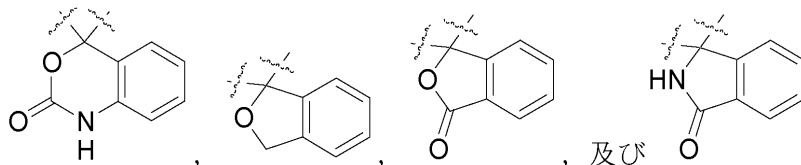


又は $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルで置換され；

あるいは、 $R^1$ 及びXは、これらのどちらもが結合している炭素原子と一緒にあって、以下のものからなる群から選択される環を形成することができ：

## 【0031】

## 【化 1 5】



40

$R^2$ は $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、ピロリジニル、ピリジニル、 $\text{OCH}_3$ であり；

$R^3$ は $\text{H}$ であり；

$R^4$ は $\text{H}$ である。

## 【0032】

本発明の他の実施形態は、式(I)及び/又は式(Ia)の化合物、並びにこれらの溶

50

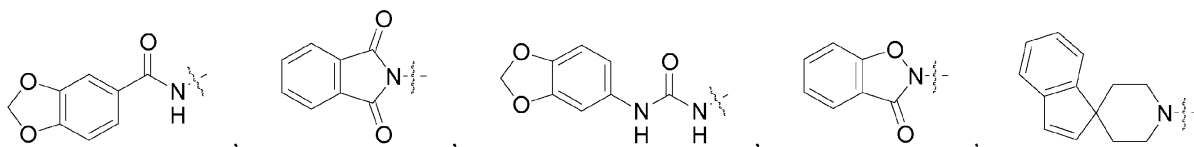
媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ及び製薬上許容され得る塩を包含する：

式中、XはHであり；

R<sup>1</sup>は

【0033】

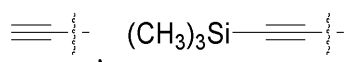
【化16】



- O - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル、 - O - ベンゾイソオキサゾリル、 - O - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、 - O - ピリミジル、インダゾール - 1 - イル、 - O - ピリジル、イミダゾール - 1 - イル、ピリドン - 1 - イル、ピリミドン - 1 - イル、又はピラゾール - 1 - イルであり、上記 - O - ピリジルは場合により  $\text{OCH}_3$  又は  $\text{CH}_3$  で置換され；上記イミダゾール - 1 - イルは場合により最大で 2 個の  $\text{CH}_3$  基で置換され；上記ピリドン - 1 - イルは場合により  $\text{Cl}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{F}$ 、又は  $\text{OCH}_3$  で置換され；上記ピリミドン - 1 - イル又は上記 - O - ピリミジルは場合により  $\text{Br}$  で置換され；及び上記ピラゾール - 1 - イルは場合により  $\text{F}$ 、

【0034】

【化17】

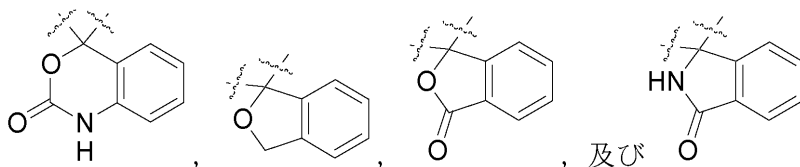


又は  $\text{CH}_3$  で置換され；

あるいは、R<sup>1</sup>及びXは、これらのどちらもが結合している炭素原子と一緒にあって、以下のものからなる群から選択される環を形成することができ：

【0035】

【化18】



R<sup>2</sup>は  $\text{CF}_3$  であり、

R<sup>3</sup>はHであり；

R<sup>4</sup>はHである。

【0036】

本発明の他の実施形態は、以下のものからなる群から選択された化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ、及び製薬上許容され得る塩である：

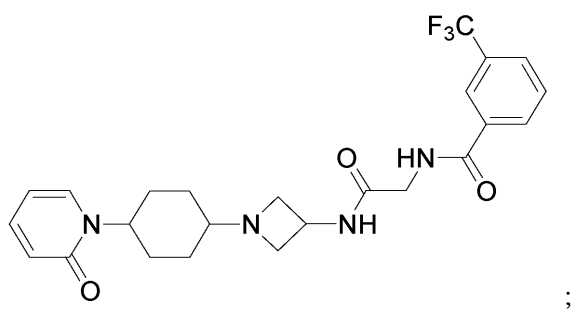
【0037】

10

20

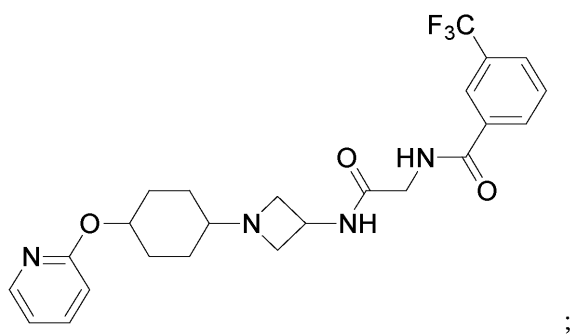
30

【化 1 9】



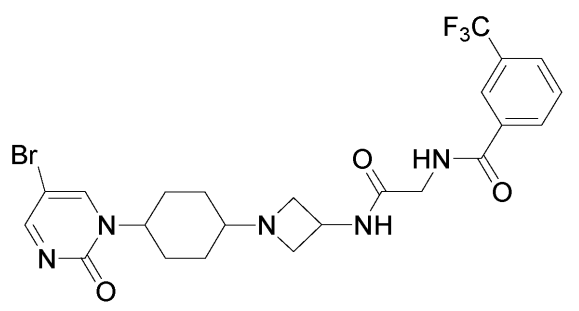
;

10



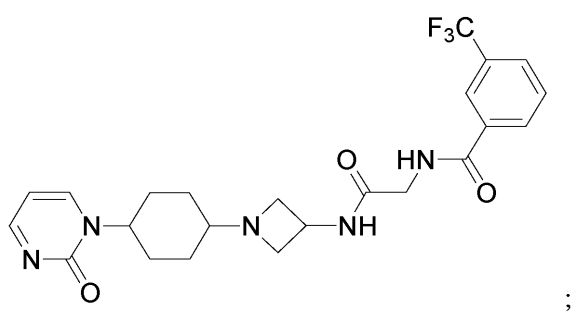
;

20



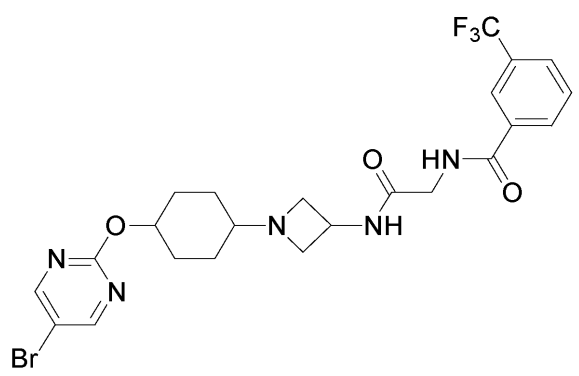
;

30



;

40

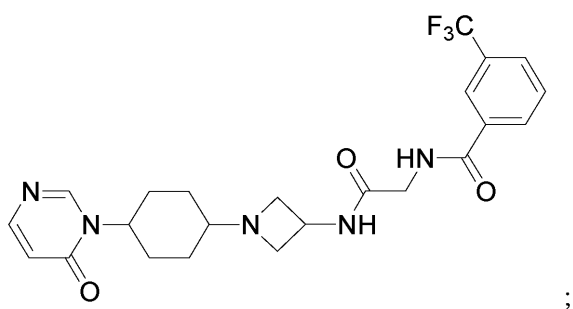


;

【 0 0 3 8 】

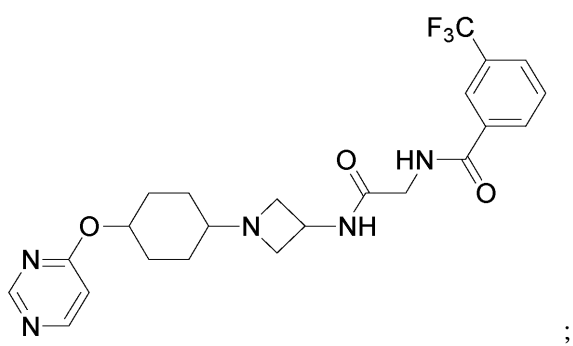


【化 2 0】



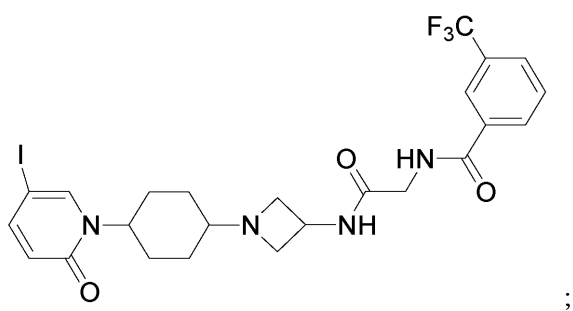
;

10



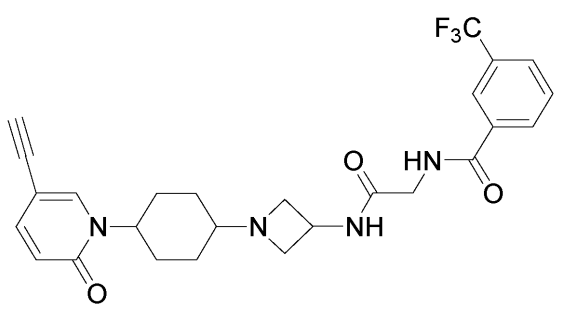
;

20



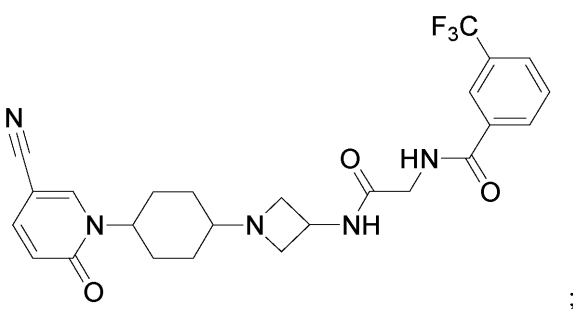
;

30



;

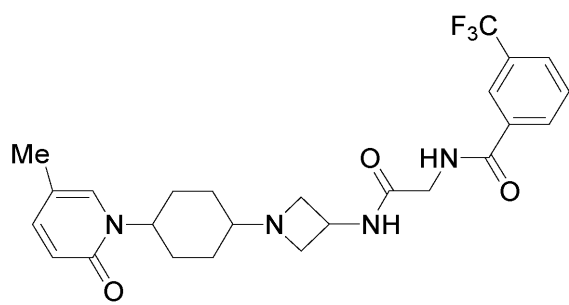
40



;

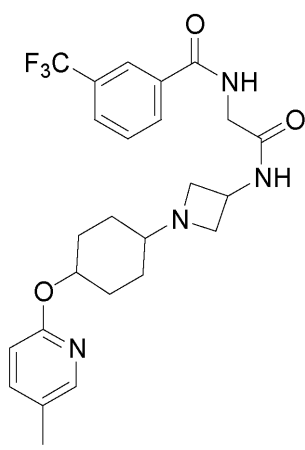
【 0 0 3 9】

【化 2 1】



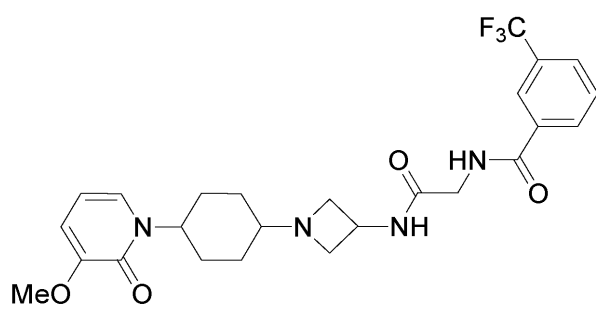
;

10



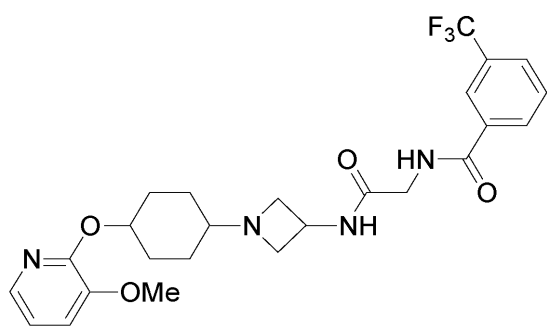
;

20



;

30

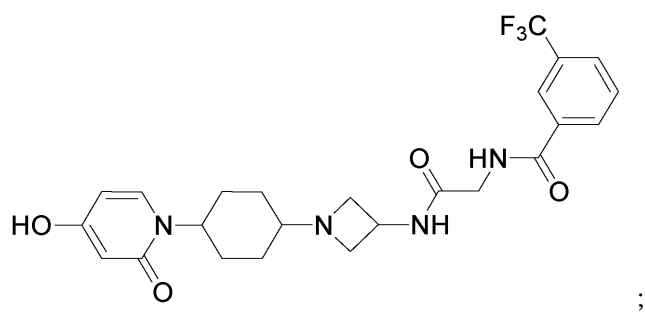


;

【 0 0 4 0 】

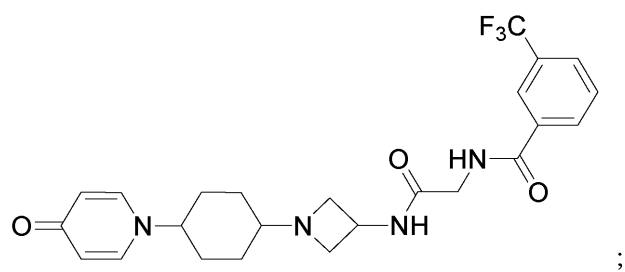
40

【化 2 2】

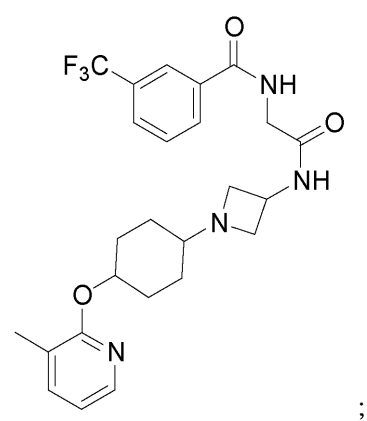


;

10

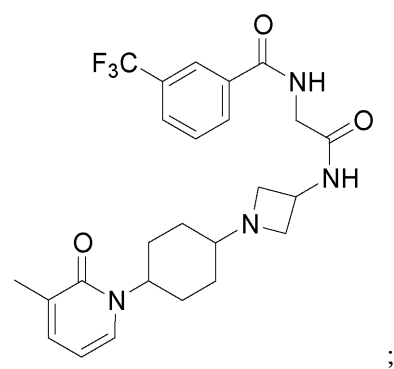


;



;

20

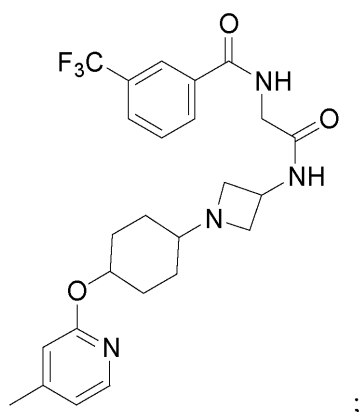


;

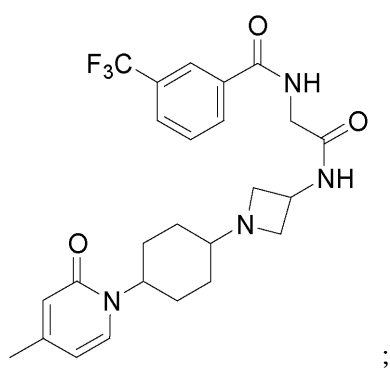
30

【 0 0 4 1】

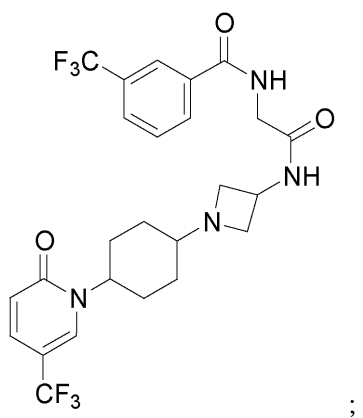
【化 2 3】



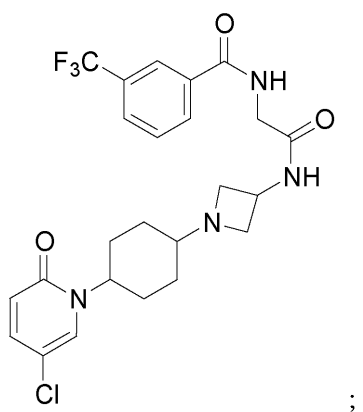
10



20



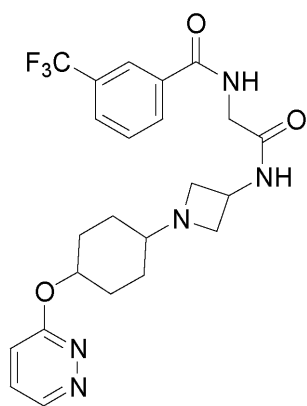
30



40

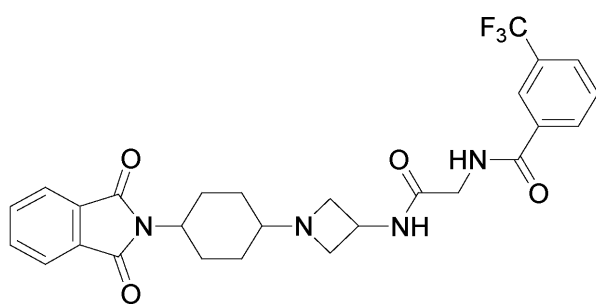
【 0 0 4 2 】

【化 2 4】



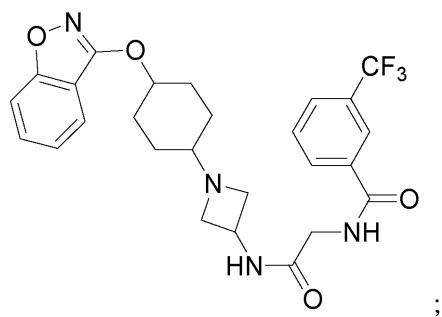
;

10



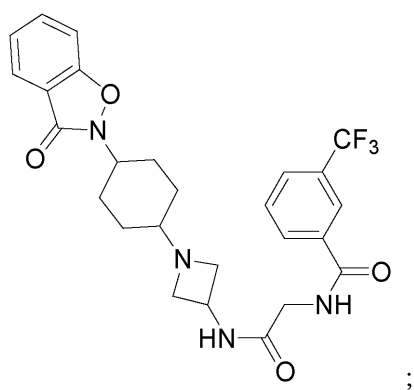
;

20



;

30

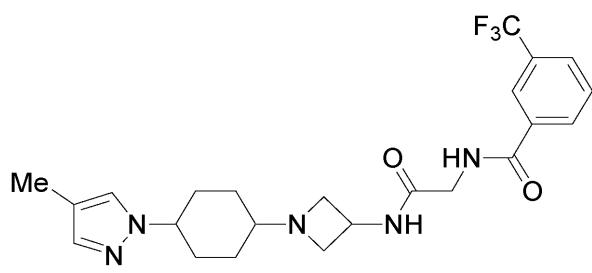


;

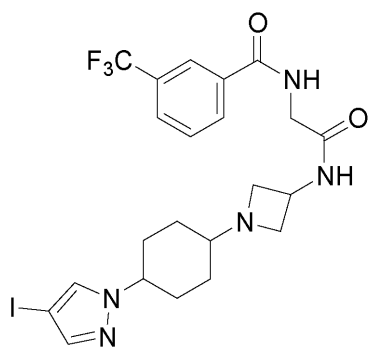
40

【 0 0 4 3】

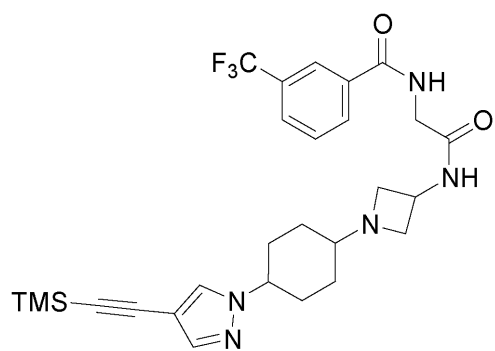
【化 2 5】



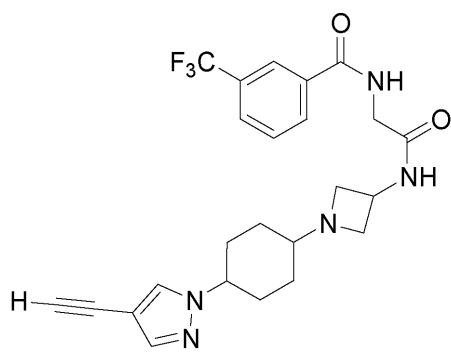
;



;



;



;

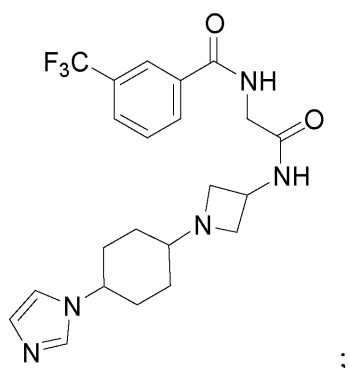
【 0 0 4 4 】

10

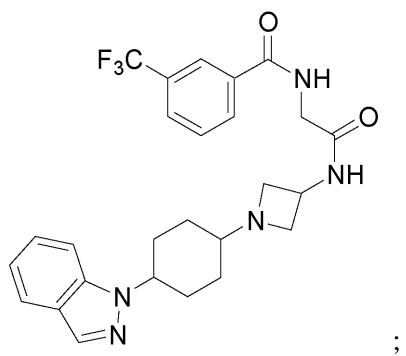
20

30

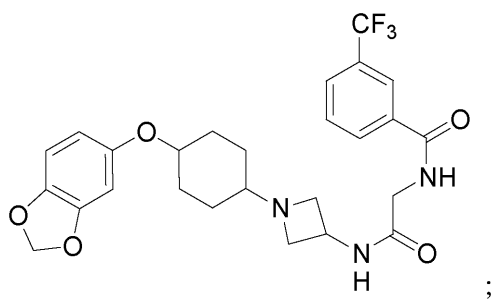
【化 2 6】



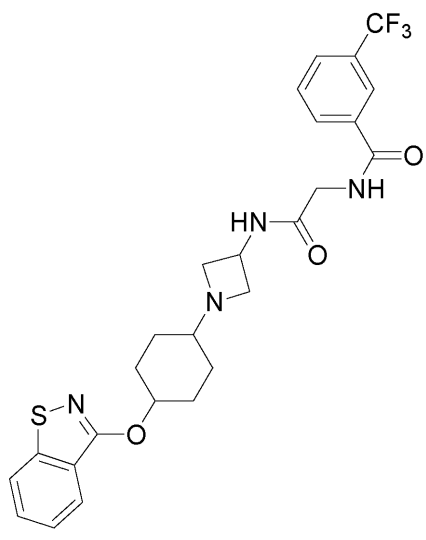
10



20



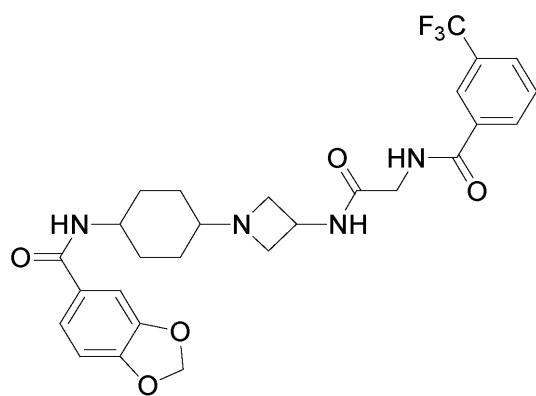
30



40

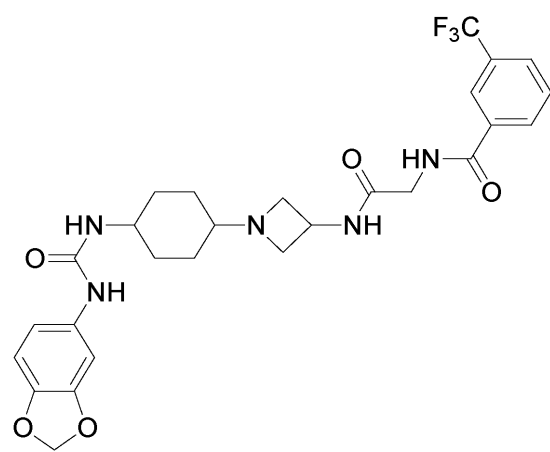
【 0 0 4 5】

【化 2 7】



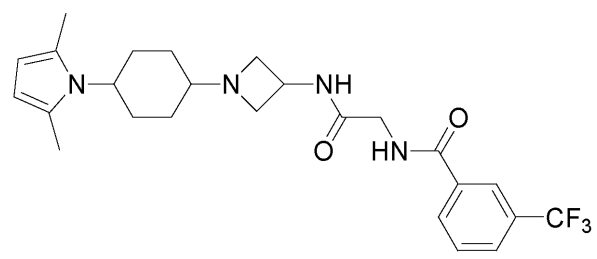
10

;



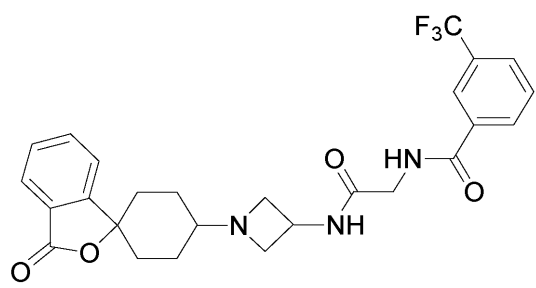
20

;



30

;



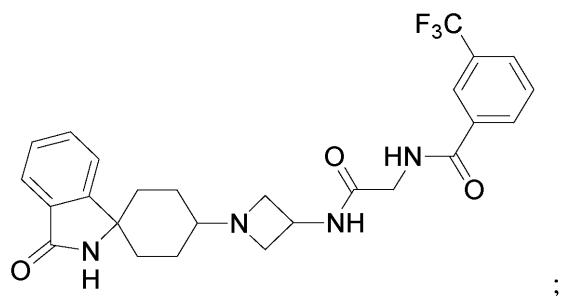
;

【 0 0 4 6 】

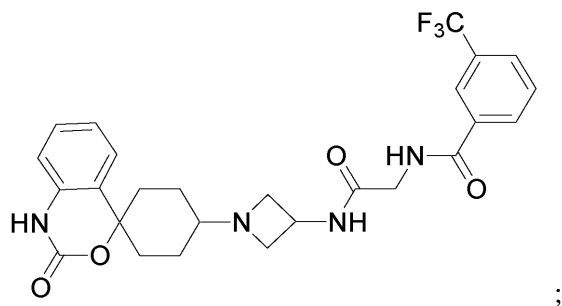
40



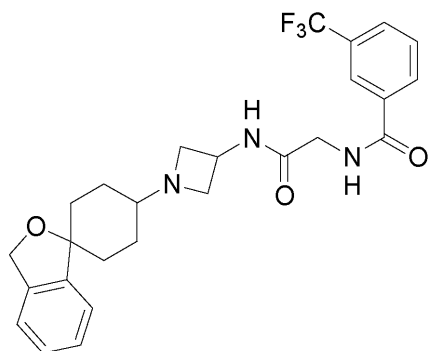
【化 2 8】



10



20



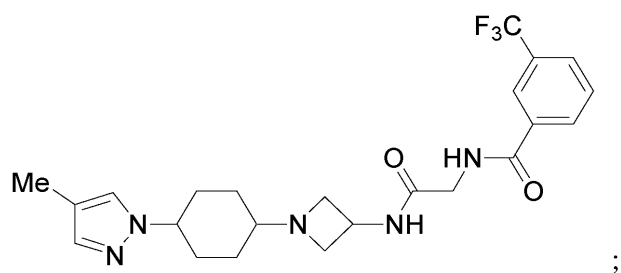
【 0 0 4 7 】

本発明の他の実施形態は、以下のものからなる群から選択された化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ、及び製薬上許容され得る塩である：

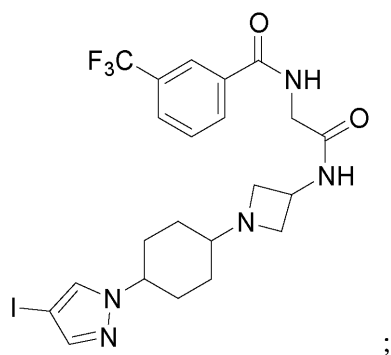
30

【 0 0 4 8 】

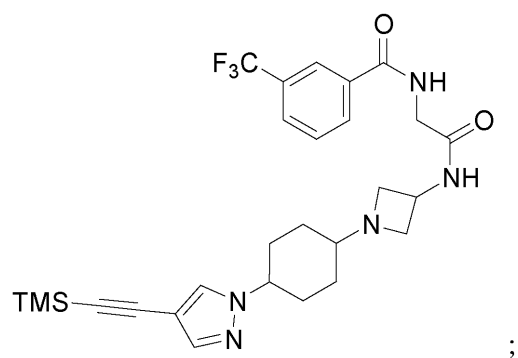
【化 2 9】



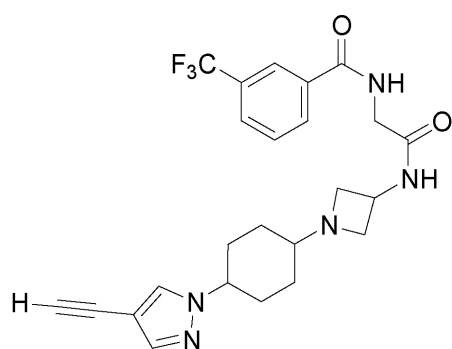
10



20



30



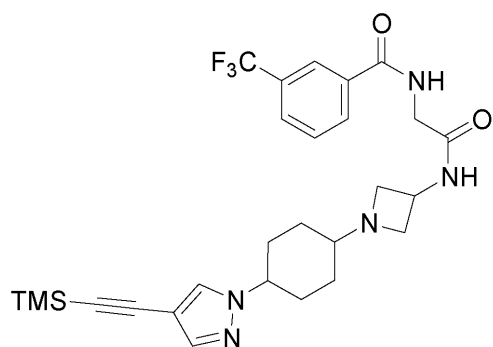
【 0 0 4 9】

本発明の他の実施形態は、次の化学構造：

40

【 0 0 5 0】

【化 3 0】



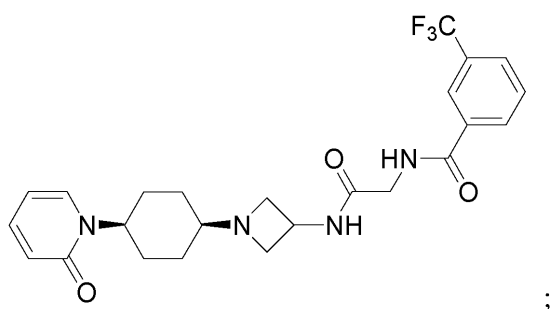
を有する化合物、並びにこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ及び製薬上許容され得る塩である。

【 0 0 5 1】

本発明の他の実施形態は、以下のものからなる群から選択された化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ、及び製薬上許容され得る塩である：

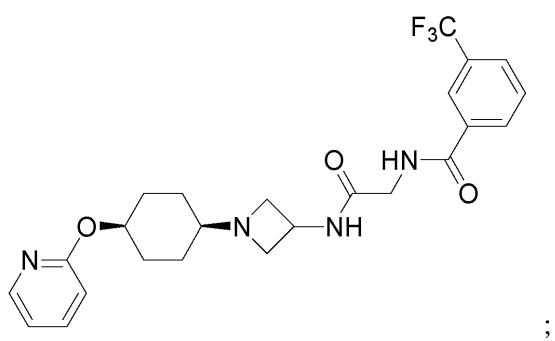
【 0 0 5 2】

【化 3 1】



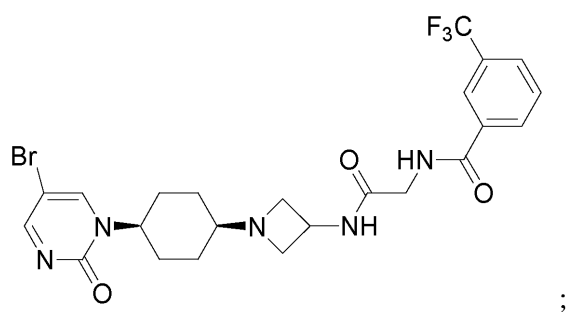
;

10



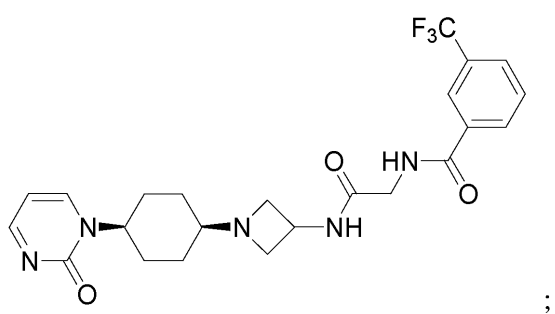
;

20



;

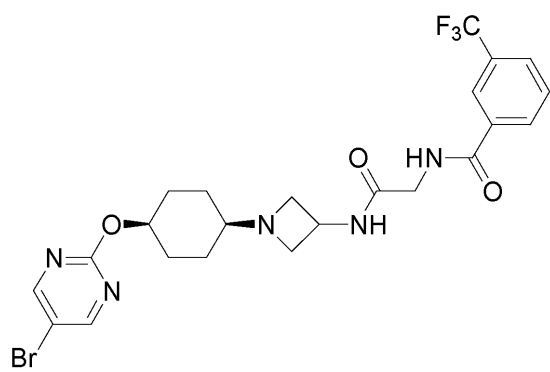
30



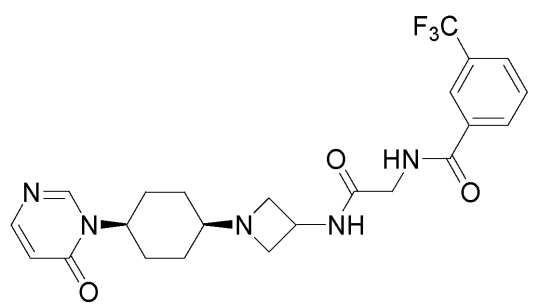
;

【 0 0 5 3 】

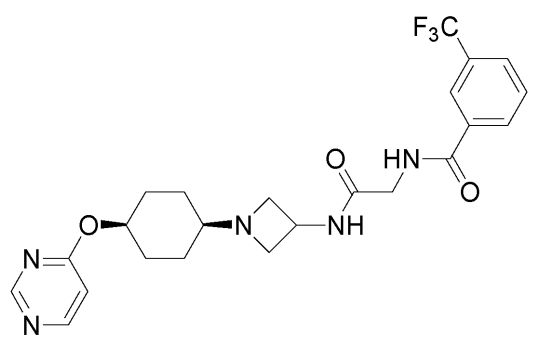
【化 3 2】



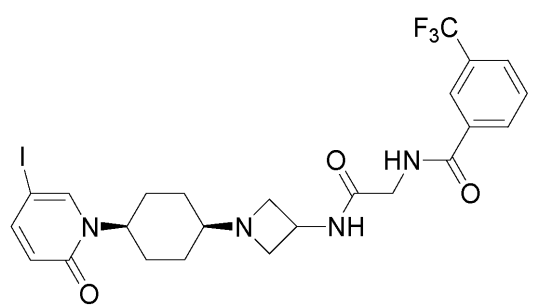
10



20

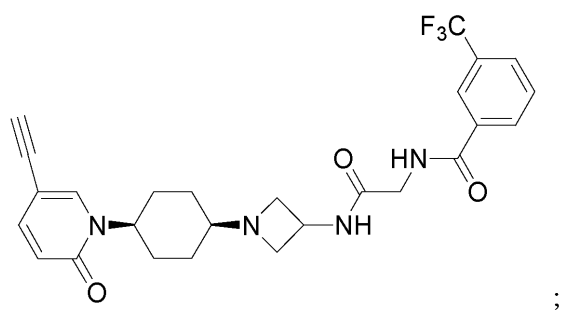


30



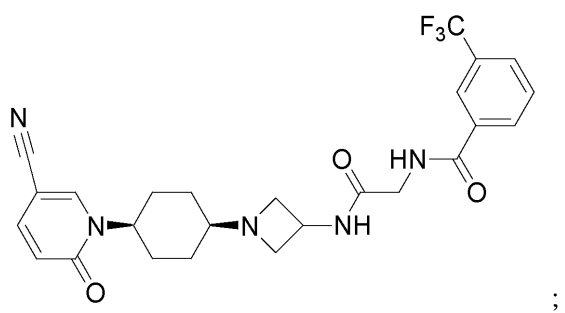
【 0 0 5 4 】

【化 3 3】



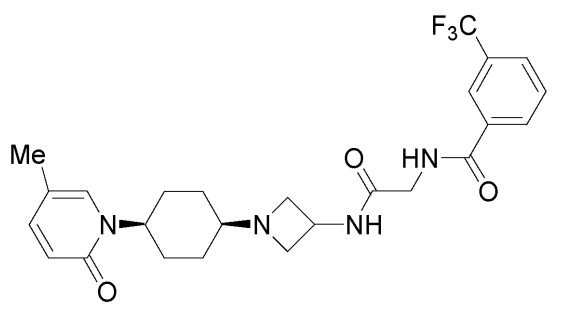
;

10

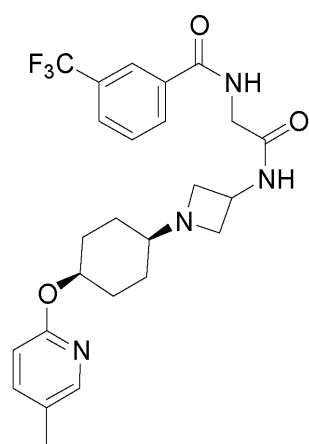


;

20



;



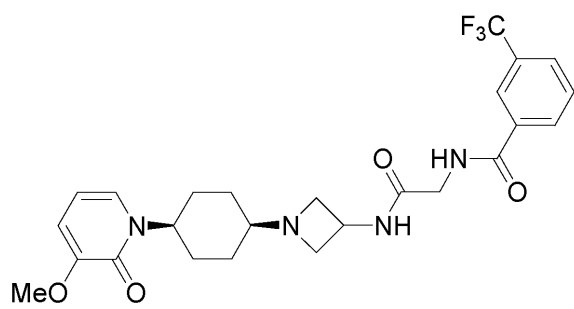
;

【 0 0 5 5 】

30

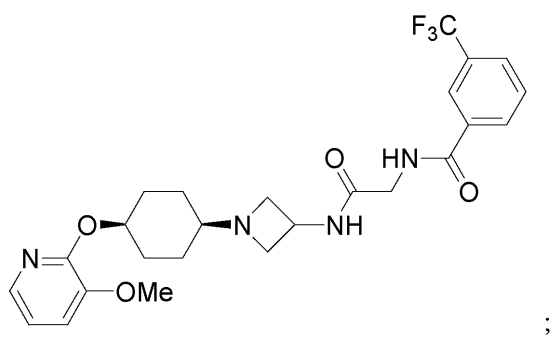
40

【化 3 4】



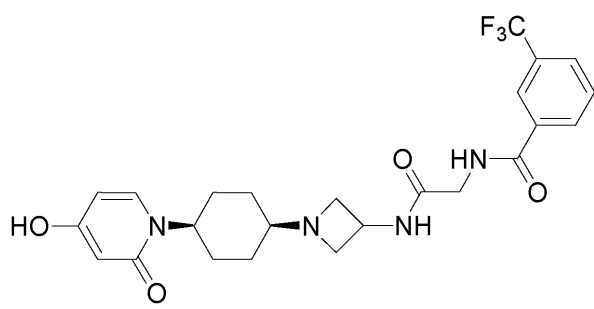
;

10



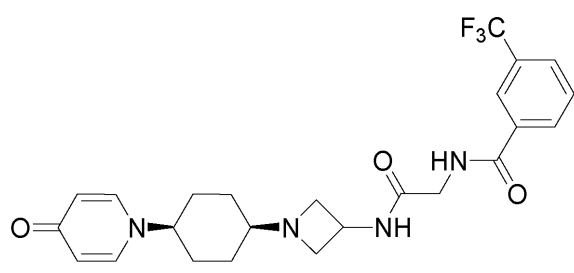
;

20



;

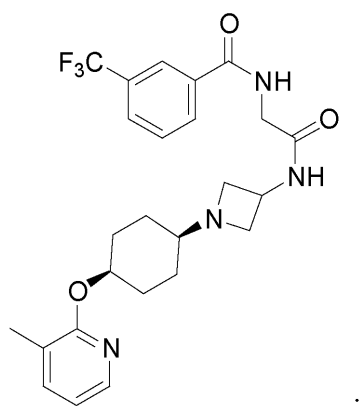
30



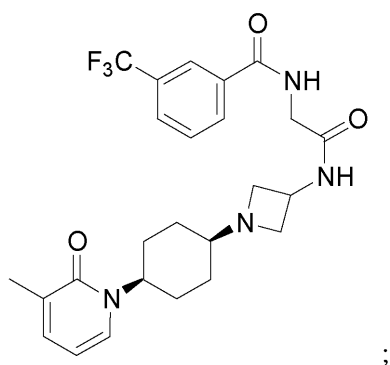
;

【 0 0 5 6 】

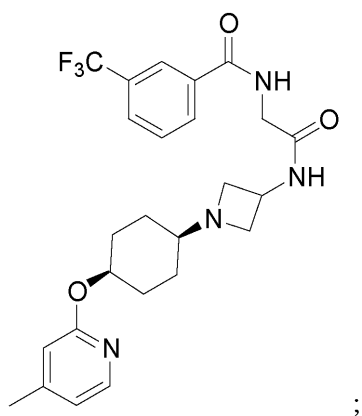
【化 3 5】



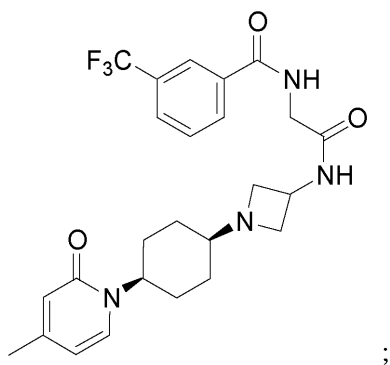
10



20



30

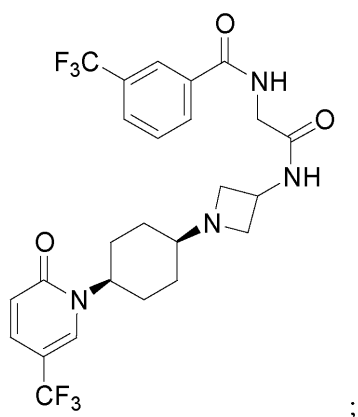


40

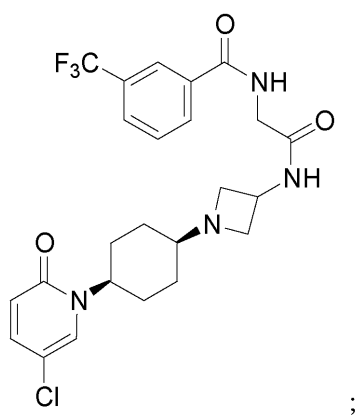
【 0 0 5 7 】



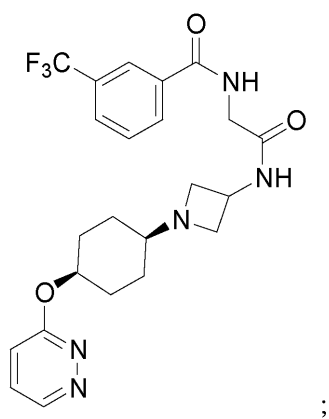
【化 3 6】



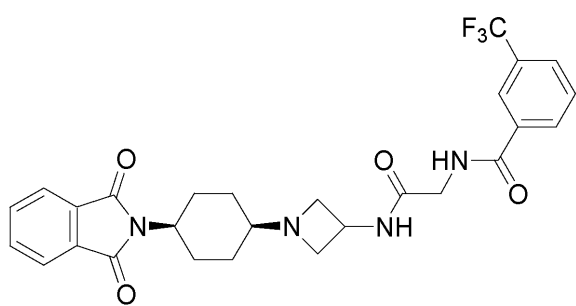
10



20



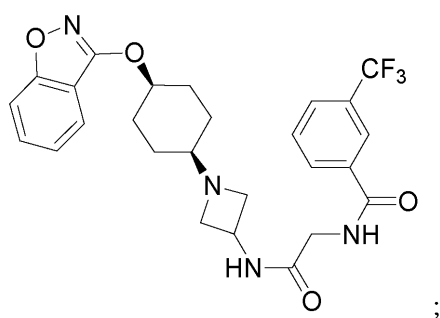
30



40

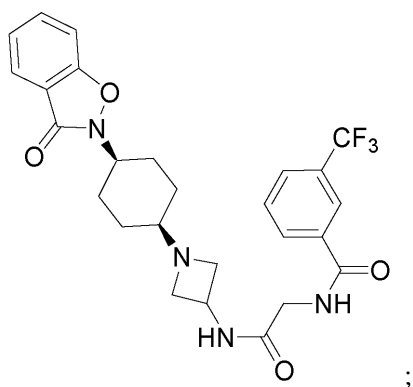
【 0 0 5 8 】

【化 3 7】



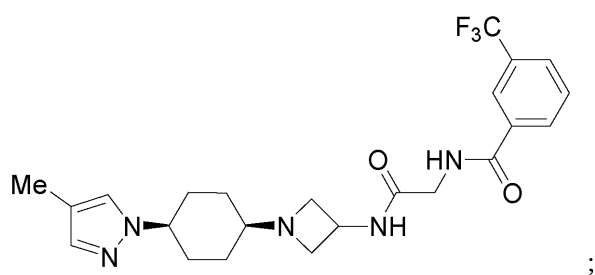
;

10



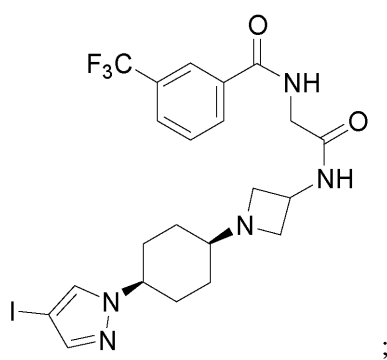
;

20



;

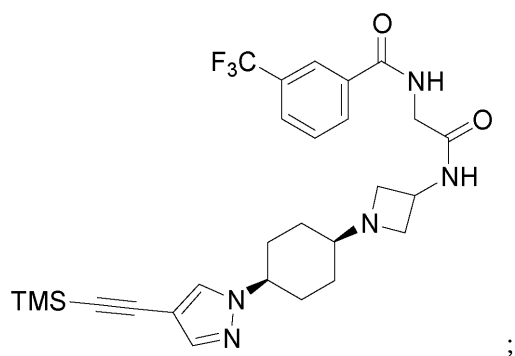
30



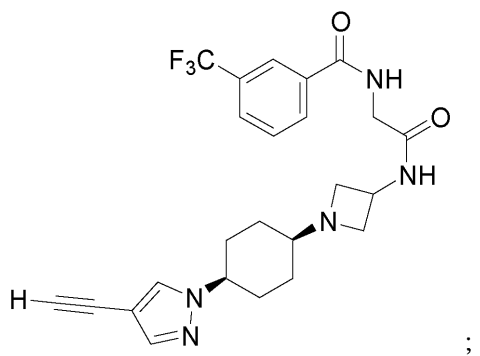
;

【 0 0 5 9】

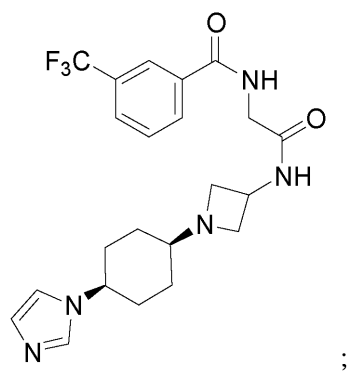
【化 3 8】



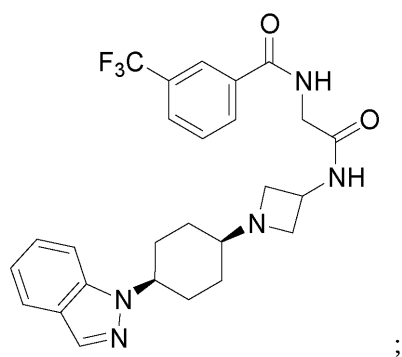
10



20



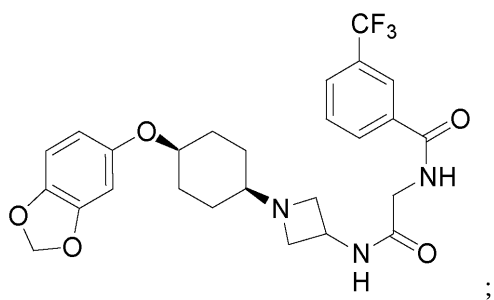
30



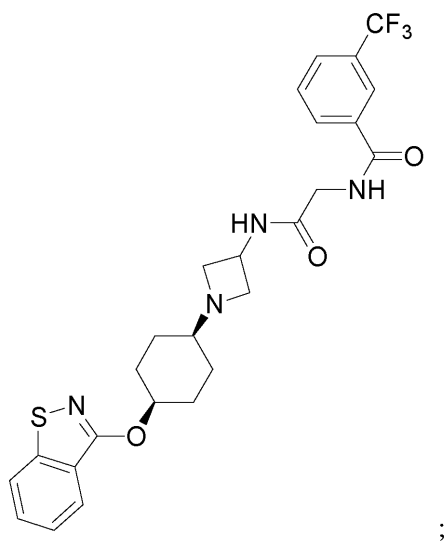
40

【 0 0 6 0 】

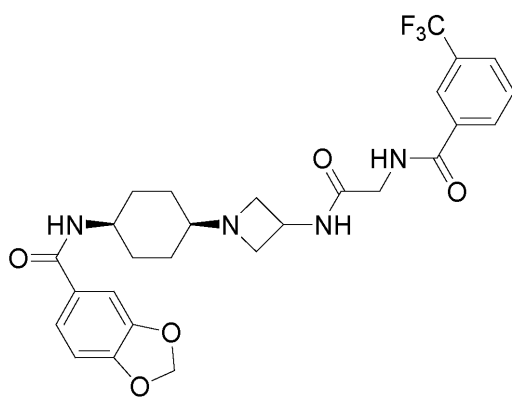
【化 3 9】



10



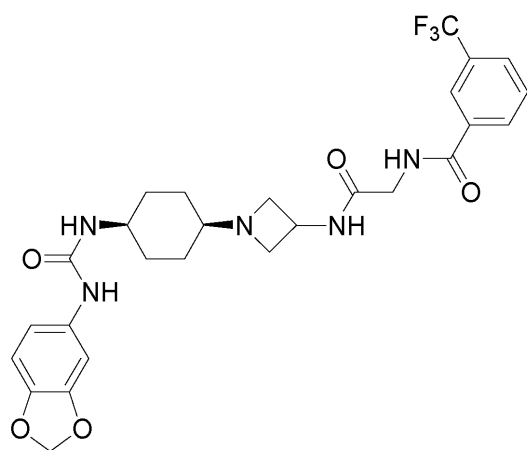
20



30

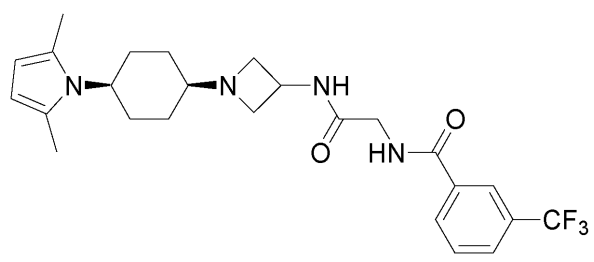
【 0 0 6 1 】

【化 4 0】



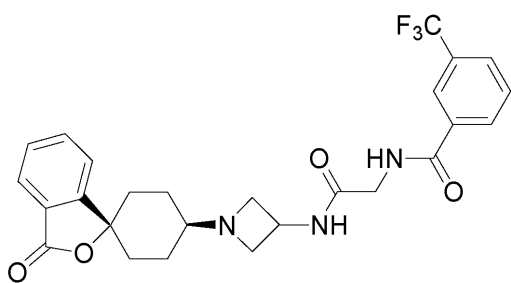
10

;



20

;

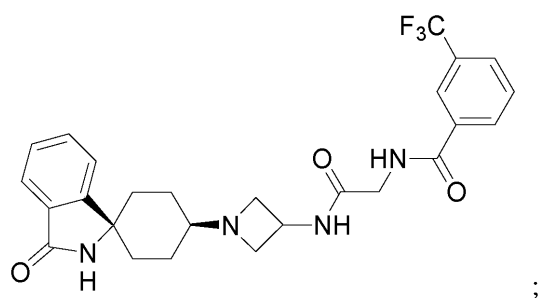


;

【 0 0 6 2】

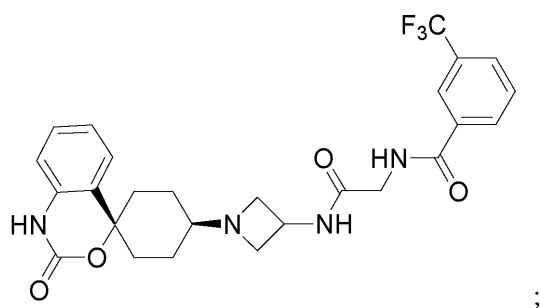
30

## 【化 4 1】



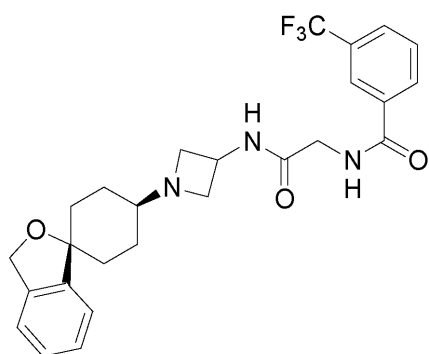
;

10



;

20



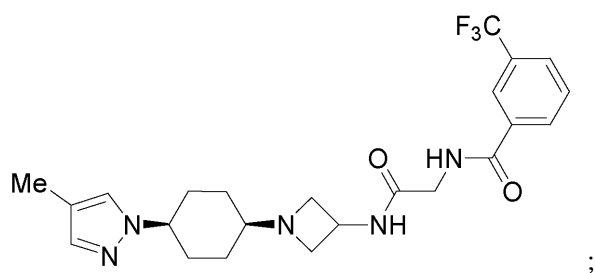
## 【0063】

本発明の他の実施形態は、以下のものからなる群から選択された化合物である、化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ、及び製薬上許容され得る塩である：

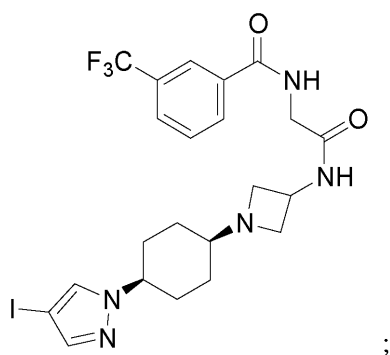
30

## 【0064】

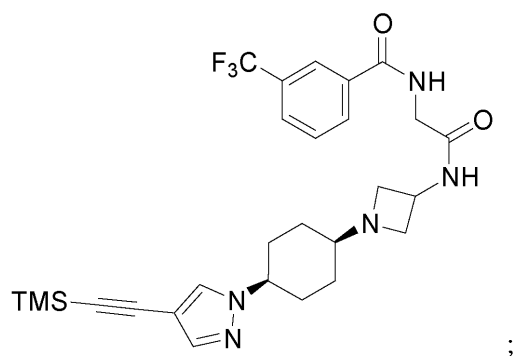
## 【化 4 2】



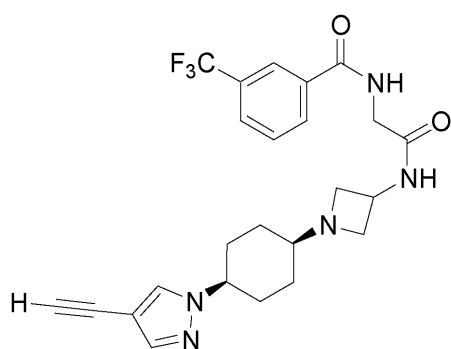
10



20



30



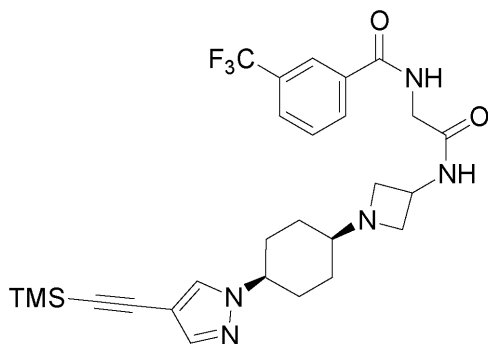
## 【 0 0 6 5】

本発明の他の実施形態は、次の化学構造：

40

## 【 0 0 6 6】

## 【化 4 3】



を有する化合物、並びにその溶媒和物、水和物、互変異性体、プロドラッグ、及び製薬上許容され得る塩である。

## 【 0 0 6 7 】

本発明の他の実施形態は、式 ( I ) の化合物及び / 又は式 ( I a ) の化合物並びに製薬上許容され得る担体を含む、製薬学的組成物である。

## 【 0 0 6 8 】

本発明の別の実施形態は、本明細書の実施例セクションに列挙された化合物及び製薬上許容され得る担体を含む、製薬学的組成物である。

## 【 0 0 6 9 】

本発明はまた、必要としている患者に、治療上の有効量の式 ( I ) 及び / 又は ( I a ) の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、CCR2 介在性の症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるための方法を提供する。本発明の一実施形態において、CCR2 介在性症候群、障害又は疾患は、炎症症候群、障害又は疾患である。

## 【 0 0 7 0 】

本発明はまた、必要としている患者に治療上の有効量の式 ( I ) 及び / 又は ( I a ) の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、CCR2 介在性の炎症症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるための方法を提供する。この症候群、障害又は疾患は、MCP-1 発現の上昇若しくは MCP-1 過剰発現に関連し、又は MCP-1 発現の上昇若しくは MCP-1 過剰発現に関連する症候群、障害又は疾患に伴う、炎症状態である。

## 【 0 0 7 1 】

本発明は、必要としている患者に有効量の式 ( I ) 及び / 又は式 ( I a ) の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、症候群、障害又は疾患を、予防する、処置する又は寛解させる方法を提供し、ここで、上記症候群、障害又は疾患は：慢性閉塞性肺疾患 ( COPD )、眼疾患、ブドウ膜炎、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、クローン病患者、潰瘍性大腸炎、腎炎、臓器移植拒絶反応、肺線維症、腎不全、2 型糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性腎症、肥満症、摂食障害 ( weight disorders )、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性微小血管症、結核症、慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、侵襲性ブドウ球菌感染症 ( invasive staphylococia )、白内障手術後の炎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、喘息、アレルギー性喘息、歯周病、歯周炎 ( periodontitis )、歯肉炎、歯肉疾患、拡張型心筋症、心筋梗塞、心筋炎、慢性心不全、血管狭窄、再狭窄、再灌流障害、糸球体腎炎、固形腫瘍及び癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、ホジキン病、並びに膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌及び胃癌からなる群から選択される。

## 【 0 0 7 2 】

一実施形態において、本発明は、必要としている患者に治療上の有効量の式 ( I ) 及び / 又は ( I a ) の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、症候群、障害又は疾患を処置し又は寛解させるための方法を提供し、この症候群、障害又

10

20

30

40

50



は疾患は：眼疾患、リウマチ様関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、アレルギー喘息、及び歯周病からなる群から選択される。

【 0 0 7 3 】

本発明はまた、有効量の少なくとも 1 つの式 ( I ) 及び / 又は ( I a ) の化合物を投与することによって、哺乳動物の C C R 2 活性を阻害する方法にも関する。

【 0 0 7 4 】

他の実施形態では、本発明は、実施例 1 ~ 実施例 4 1 のいずれかの実施例のプロセスにより作製された生成物に関する。

【 0 0 7 5 】

他の実施形態では、本発明は、実施例 # 1 ~ 4 1 のいずれかの、より極性の低い異性体である化合物に関する。

【 0 0 7 6 】

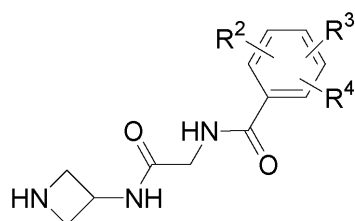
他の実施形態では、本発明は、実施例 # 2 9 の、より極性の低い異性体である化合物に関する。

【 0 0 7 7 】

他の実施形態では、本発明は、還元剤の存在下で式 ( V ) の化合物

【 0 0 7 8 】

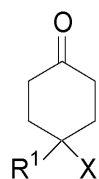
【 化 4 4 】



を式 ( V I ) の化合物

【 0 0 7 9 】

【 化 4 5 】



と反応させて、式 ( I ) の化合物を得ることを含む、式 ( I ) の化合物を調製するためのプロセスに関する。

【 0 0 8 0 】

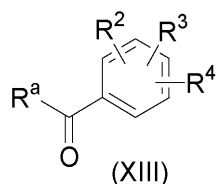
他の実施形態では、本発明は上記プロセスにより製造される生成物に関する。

【 0 0 8 1 】

他の実施形態では、本発明は、H O B t / E D C I 又は E t <sub>3</sub> N の存在下で、式 ( X I I ) の化合物

【 0 0 8 2 】

【 化 4 6 】



を式 ( X I I ) の化合物

【 0 0 8 3 】

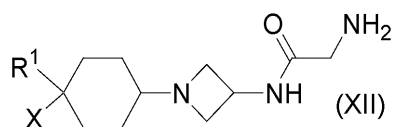
10

20

30

40

## 【化 4 7】



と反応させて、式 ( I ) の化合物を得ることを含む、式 ( I ) の化合物を調製するためのプロセスに関し、式中、 $R_a$ はOH又はClである。

## 【 0 0 8 4 】

他の実施形態では、本発明は、上記プロセスにより製造される生成物に関する。

## 【 0 0 8 5 】

他の実施形態では、本発明は、喘息の処置に使用するCCR2の小分子アンタゴニストを評価するためのhCCR2ノックインマウスの使用に関する。

## 【 0 0 8 6 】

他の実施形態では、本発明は、肥満の処置に使用するCCR2の小分子アンタゴニストを評価するためのhCCR2ノックインマウスの使用に関する。

## 【 0 0 8 7 】

他の実施形態では、本発明は、実施例46に記載のようにCCR2の小分子アンタゴニストを評価するためのhCCR2ノックインマウスの使用に関する。

## 【 0 0 8 8 】

他の実施形態では、本発明は、実施例47に記載のようにCCR2の小分子アンタゴニストを評価するためのhCCR2ノックインマウスの使用に関する。

## 【 0 0 8 9 】

他の実施形態では、本発明は、実施例48に記載のようにCCR2の小分子アンタゴニストを評価するためのhCCR2ノックインマウスの使用に関する。

## 【 0 0 9 0 】

## 定義

用語「アルキル」は、特に指示がない限り、12個以下の炭素原子、好ましくは6個以下の炭素原子からなる直鎖及び分岐鎖両方のラジカルを指し、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル及びドデシルが挙げられる。

## 【 0 0 9 1 】

用語「 $C_{(a-b)}$ 」( $a$ 及び $b$ は炭素原子の指定された数を示す整数である)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はシクロアルキルラジカルを指すか、又はアルキルが $a \sim b$ 個の炭素原子を包括的に有する接頭語根として示されるラジカルのアルキル部分を指す。例えば、 $C_{(1-4)}$ は1、2、3又は4個の炭素原子を有するラジカルを表わす。

## 【 0 0 9 2 】

用語「シクロアルキル」は単環炭素原子から1つの水素原子を除去することにより得られる、飽和又は部分的に不飽和である、単環式又は多環式炭化水素環系ラジカルを意味する。一般的なシクロアルキルラジカルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。更なる例としては、 $C_{(3-8)}$ シクロアルキル、 $C_{(5-8)}$ シクロアルキル、 $C_{(3-12)}$ シクロアルキル、 $C_{(3-20)}$ シクロアルキル、デカヒドロナフタレニル、及び2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデニルが挙げられる。

## 【 0 0 9 3 】

用語「ヘテロシクリル」は、飽和された又は部分的に不飽和の単環式シクロアルキル環ラジカルを指し、ここで、1~3個の環炭素原子は、N、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されている。このヘテロ原子は、いずれかの許容される酸化状態で存在し得

10

20

30

40

50

る。ラジカルは、炭素原子又は窒素原子からの水素原子の除去により生じ得る。一般的なヘテロシクリルラジカルとしては、限定するものではないが、2H-ピロリル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサニル、2-イミダゾリニル(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリルとも呼ばれる)、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、テトラゾリル、ピペリジニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニルなどが挙げられる。

【0094】

用語「複素環式芳香族」又は「ヘテロアリール」は、N、O、又はSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む5員若しくは7員の単環式、又は8員若しくは10員の二環式芳香環系を指し、このとき窒素及び硫黄原子は、許容されるいずれかの酸化状態で存在し得る。例としては、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、チアゾリル及びチエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0095】

用語「ヘテロ原子」は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子(ここで、窒素及び硫黄原子は、いずれかの許容された酸化状態で存在することができる)を指す。

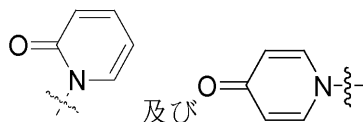
【0096】

用語「ピリドン-1-イル」は官能基

20

【0097】

【化48】



を指す。

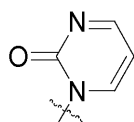
【0098】

用語「ピリミドン-1-イル」は官能基

【0099】

30

【化49】



を指す。

【0100】

用語「オキソ」は官能基

【0101】

【化50】

40



を指す。

【0102】

薬剤での使用に関し、本発明の化合物の塩は、非毒性の「製薬上許容され得る塩」を指す。FDA認可された製薬上許容され得る塩形態(Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201~217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1)としては、製薬上許容できる酸性/アニオン性の又は塩基性/カチオン性の塩が挙げられる。

【0103】

50

本明細書を通して、化合物はシリカゲルカラムで分離されるものとして記載されているが、分取薄層クロマトグラフィー、又は高圧若しくは低圧液体クロマトグラフィーも使用することができる。シリカゲル型の分離媒体を通して化合物を溶出する際、最も極性の低い化合物が、より極性の高い化合物の前に溶出することが一般に認められている。したがって、用語「より極性の低い異性体」は、シリカゲル型の分離媒体から先に溶出する異性体を指す。

## 【 0 1 0 4 】

略語

本明細書及び本願を通して、以下の略後が使用される。

## 【 0 1 0 5 】

10

## 【表 1】

BOC又はBoc	tert-ブチルオキシカルボニル
Bu	ブチル
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
EDCI	1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
Et	エチル
EtOAc	酸エチル
DIEA	イソプロピルエチルアミン
DPPA	フェニルホスホリルアジド
HOBT	ドロキシベンゾトリアゾール
IPA	イソプロピルアルコール
Me	メチル
Ms	メシラート
M. S.	分子ふるい
OAc	アセテート
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン
iPr	イソプロピル
PyBrop	プロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート
RT又はrt	室温
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
Ts	トシラート

20

30

## 【 0 1 0 6 】

製薬上許容され得る酸性 / アニオン性の塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジドが挙げられるが、これらに限定されない。有機又は無機の酸としては、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、シュウ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸又はトリフルオロ酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【 0 1 0 7 】

50

製薬上許容され得る塩基性／陽イオンの塩としては、アルミニウム、2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1, 3 - ジオール（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、トロメタン又は「T R I S」としても知られる）、アンモニア、ベンザチン、t - ブチルアミン、カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、クロロプロカイン、コリン、重炭酸コリン、塩化コリン、シクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、L i O M e、L - リジン、マグネシウム、メグルミン、N H<sub>3</sub>、N H<sub>4</sub> O H、N - メチル - D - グルカミン、ピペリジン、カリウム、カリウム - t - ブトキシド、水酸化カリウム（水溶液）、プロカイン、キニーネ、ナトリウム、炭酸ナトリウム、2 - エチルヘキサン酸ナトリウム（S E H）、水酸化ナトリウム又はトリエタノールアミン（T E A）又は亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0108】

##### 使用方法

本発明は、必要としている患者に有効量の式（I）及び／又は（I a）の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、C C R 2 介在性の症候群、障害又は疾患を予防する、処置する又は寛解させるための方法を目的とする。

#### 【0109】

式（I）及び／又は（I a）の化合物が有用である症候群、障害又は疾患の例としては、眼疾患、ブドウ膜炎、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、クローン病患者、潰瘍性大腸炎、腎炎、臓器移植拒絶反応、肺線維症、腎不全、1型糖尿病、2型糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性微小血管症、体重過多、肥満症、肥満症に関連するインスリン抵抗性、結核症、慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、侵襲性ブドウ球菌感染症、白内障手術後の炎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、喘息、アレルギー性喘息、歯周病、歯周炎、歯肉炎、歯肉疾患、拡張型心筋症、心筋梗塞、心筋炎、慢性心不全、血管狭窄、再狭窄、再灌流障害、糸球体腎炎、固形腫瘍及び癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、ホジキン病、並びに膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌、又は胃癌が挙げられる。

20

#### 【0110】

本発明の方法に関して用語「投与」は、式（I）及び／又は（I a）の化合物、又はその形成物、組成物若しくは薬剤を使用することにより、本明細書に記載のような症候群、障害又は疾患を、治療学的又は予防学的に予防する、処置する又は寛解させるための方法を意味する。このような方法は、有効量の上記化合物、化合物形成物、組成物若しくは薬剤を、一連の治療の異なる時点で又は組み合わせ形式で同時に、投与することを含む。本発明の方法は、既知の治療学的処置レジメンを全て包含するものとして理解されるものである。

30

#### 【0111】

用語「患者」は、処置、観察又は実験の対象である動物、典型的には哺乳動物、典型的にはヒトであってよい患者を指す。本発明の一態様では、患者はM C P - 1 発現の上昇若しくはM C P - 1 の過剰発現に関連した症候群、障害若しくは疾患を発症する危険性を有し（若しくは発症し易く）、又はM C P - 1 発現の上昇若しくはM C P - 1 の過剰発現に関連した症候群、障害若しくは疾患に伴う炎症状態を有する患者である。

40

#### 【0112】

用語「治療上の有効量」は、研究者、獣医、医者、又は他の臨床医が探求している、組織系、動物又はヒトに、生物学的又は医学的反応（症候群、障害又は疾患の症状を予防する、処置する又は寛解させることを含む）を引き出す活性化化合物又は製薬学的薬剤の量を意味する。

#### 【0113】

用語「ブドウ膜炎」は、通常、眼に関与するいずれかの炎症性疾患を指す。ブドウ膜炎は、炎症が存在する眼の部位に基づいて異なるサブタイプに臨床学的に分類することができる（百分率は、これらの分類区分に該当することが知られる患者についてのものである

50

）：前部（５１％）、中間部（１３％）、後部（２０％）又は全て（１６％）、並びに疾患の過程により、急性（１６％）、反復性（２６％）又は慢性（５８％）。前部ブドウ膜炎を有するもの（・１９％）は、積極的な処置にもかかわらず、単眼視力喪失（９％）、両眼視力喪失（２％）、又は単眼若しくは両眼視力損傷（８％）といった回復不能な視覚障害を最終的に生じる。ブドウ膜炎の殆どのケースは原因が不明であるが、既知の原因には、感染（例えばトキソプラズマ症、サイトメガロウイルスなど）、又は全身性炎症及び／若しくは自己免疫疾患（例えば若年性ＲＡ、ＨＬＡ－Ｂ２７関連の脊椎関節症、サルコイドーシスなど）の要素としての発症が含まれる。（ＨＬＡ－Ｂ２７：ヒト白血球抗原Ｂ＊２７－染色体６上の主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）内のＢローカスによりコードされ、Ｔ細胞に微生物抗原を提示するクラスⅠ表面抗原。ＨＬＡ－Ｂ２７は、血清反応陰性脊椎関節炎と呼ばれる特定の自己免疫疾患のセットに強く関連する。）

10

#### 【０１１４】

ＣＣＲ２阻害剤として用いられる場合、本発明の化合物は、約０．５ｍｇ～約１０ｇ、好ましくは約０．５ｍｇ～約５ｇの範囲の用量内において、１日の摂取量を１回で又は分割して有効な量で投与してよい。投与量は、投与経路、レシピエントの健康状態、体重及び年齢、処置頻度並びに平行した非関連処置の存在等の要因の影響を受ける。

#### 【０１１５】

本発明の化合物又はその製薬学的組成物の治療上の有効量が、所望の効果に応じて変化することをもたまた当業者には明らかである。したがって、投与される最適用量は、当業者によって容易に決定することができ、かつ使用される具体的な化合物、投与方法、調製物の強度及び病状の進行とともに変化する。加えて、患者の年齢、体重、食事、及び投与時間を含む、処置されている具体的な患者に関連する要因は、投与量を適切な治療濃度に調節する必要性をもたらす。したがって、上記投与量は平均的な場合の代表例である。当然ながら、より多い又はより少ない投与量の範囲が有効となる、個々の例が存在し得、このようなものも本発明の範囲内である。

20

#### 【０１１６】

式（Ⅰ）及び／又は（Ⅰａ）の化合物は、いずれかの既知の製薬上許容され得る担体を含む製薬学的組成物中に処方してよい。代表的な担体としては、いずれかの好適な溶剤、分散媒、コーティング材、抗菌及び抗カビ剤並びに等張剤が挙げられるが、これらに限定されない。形成物の構成成分であることもできる代表的な賦形剤としては、充填剤、結合剤、崩壊剤及び潤滑剤が挙げられる。

30

#### 【０１１７】

式（Ⅰ）及び／又は（Ⅰａ）の化合物の製薬上許容され得る塩としては、無機又は有機の、酸又は塩基から形成される、従来の非毒性塩又は四級アンモニウム塩が挙げられる。このような酸添加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、ドデシル硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩及び酒石酸塩が挙げられる。塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミノ塩などの有機塩基を備えた塩並びにアルギニンなどのアミノ酸を備えた塩が挙げられる。更に、塩基性窒素含有基は、例えば、ハロゲン化アルキルによって四級化されてよい。

40

#### 【０１１８】

本発明の製薬学的組成物は、それらの使用目的を達成するいずれかの手段によって投与してよい。例としては、非経口の、皮下の、静脈内の、筋肉内の、腹腔内の、経皮的な、口又は目を經由しての投与が挙げられる。あるいは又は同時に、投与は経口経路によってよい。非経口の投与のための好適な処方としては、水溶性形態の活性化合物（例えば、水溶性塩）の水溶液、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロース水溶液、等張性炭水化物溶液及びシクロデキストリン包接錯体が挙げられる。

#### 【０１１９】

50

本発明はまた、製薬上許容され得る担体を本発明の化合物のいずれかとともに混合することからなる製薬学的組成物の製造方法も包含する。加えて、本発明は、製薬上許容され得る担体を本発明の化合物のいずれかと混合することによって製造される製薬学的組成物を含む。本明細書で使用するとき、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じるいずれかの生成物を包含することを意図する。

【0120】

多形体及び溶媒和物

更に、本発明の化合物は、1種以上の多形体又は非晶質結晶性形態を有してよく、これらの形態も本発明の範囲に含まれるものとする。加えて、化合物は、例えば水（すなわち、水和物）又は一般有機溶媒とともに溶媒和物を形成してよい。本明細書で使用するとき、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と1種以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、イオン結合及び共有結合の度合いが変化することを伴う。特定の場合には、溶媒和物は、例えば1種以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子内に組み込まれた場合に、単離することができる。用語「溶媒和物」は、溶液相及び分離可能な溶媒和物の両方を包含することを意図する。好適な溶媒和物の非限定例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。

10

【0121】

本発明は、本発明の化合物の多形体及び溶媒和物をその範囲内に包含することを意図する。それゆえに、本発明の処置方法における用語「投与」は、本発明の化合物、若しくは具体的に開示したものではなくとも、明らかに本発明の範囲内に含まれるであろう多形体又はその溶媒和物を用いて、本明細書に記述する症候群、障害又は疾患を処置、改善又は予防する手段を包含する。

20

【0122】

他の実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、実施例あるいは式（I）及び／又は式（II）に記載されるような化合物に関する。

【0123】

他の実施形態では、本発明は、CCR2活性の上昇に関連する又は不適切なCCR2活性に関連する疾患を処置する薬剤を調製するための、実施例に記載されるような式（I）及び／又は式（Ia）の化合物の使用に関する。

30

【0124】

本発明はその範囲に、本発明の化合物のプロドラッグを含む。概して、そのようなプロドラッグは、必要な化合物へとインビボで容易に変換され得る化合物の機能的誘導体である。すなわち、本発明の処置法では、用語「投与」は、具体的に開示された化合物を用いた、又は具体的に開示されなくともよいが、患者に投与された後にインビボで特定の化合物に変換される化合物を用いた、記載する種々の障害の処置を包含するものとする。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製に関する従来の手順は、例えば、「Design of Prodrugs」（Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）に記載されている。

【0125】

本発明の化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらはしかるべきエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2つ以上のキラル中心を有する場合、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。全てのそのような異性体及びその混合物が本発明の範囲に包含される。

40

【0126】

本発明による化合物の調製方法により立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来技術により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々の鏡像異性体をエナンチオ選択的合成、又は分割のいずれかにより調製することができる。化合物は、例えば標準的な技術、例えば（-）-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸及び／又は（+）-ジ-p-トルオイル-L-酒石

50

酸などの光学的に活性な酸と共に塩を形成することによりジアステレオマー対を形成した後、分別結晶化及び遊離塩基の再生を行ってそれらの構成要素である鏡像異性体に分割することができる。化合物は、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成と、その後のクロマトグラフ分離及びキラル補助基の除去により分割することもできる。あるいは、キラルHPLCカラムを使用して化合物を分割してもよい。

# 【 0 1 2 7 】

本発明の化合物を調製する方法のいずれかを行っている間に、関係する分子のいずれかが有する感受性又は反応性基を保護する必要がある、及び/又はその方が望ましい場合がある。感受性基又は反応性基の保護は、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記載されるもののような、従来の保護基によって達成することができる。保護基は、続く都合のよい段階で、当技術分野にて公知の方法を用いて除去されてよい。

# 【 0 1 2 8 】

## 一般的な反応スキーム

本発明の代表的な化合物は、以下に記載する一般的合成方法に従って合成することができる。式(I)の化合物は、当業者に既知の方法により調製することができる。以下の反応スキームは、本発明の代表的な実施例であるということのみを意味し、すなわち本発明の限定であることは全く意味しない。

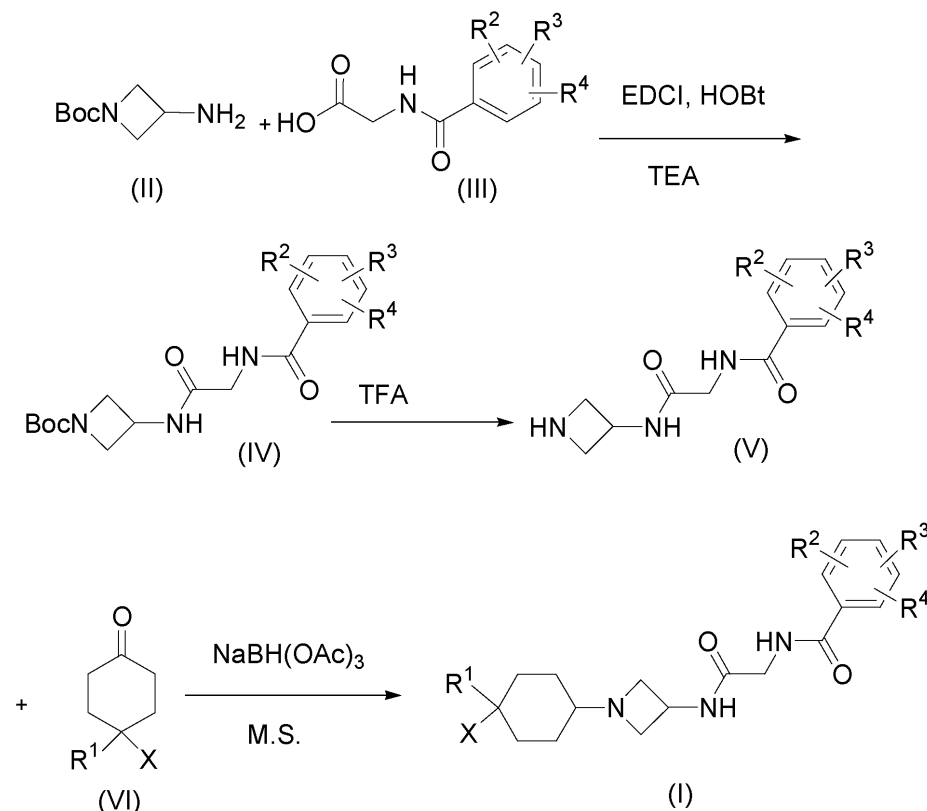
# 【 0 1 2 9 】

式(I)の化合物は、スキーム1に概説されるプロセスに従って調製することができる。

# 【 0 1 3 0 】

## 【化51】

スキーム1



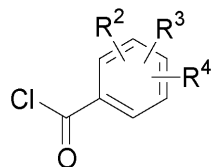
# 【 0 1 3 1 】



スキーム 1 は、式 ( I ) の化合物に至る合成経路を示す。市販のアゼチジン ( I I ) を、THF、ジクロロメタン又は 1, 2 - ジクロロエタンなどの有機溶媒中、EDCI / HOBT、PyBrop又はDCCなどのカップリング試薬の存在下で、約 0 ~ 約 25 の範囲内の温度にて酸 ( I I I ) と反応させ、対応するアミド ( I V ) を得る。このスキームにおいて、酸 ( I I I ) は、Ingersoll, A. W. et. al., Organic Syntheses 1932, XII, 40 ~ 2 により記載された手順に従い、塩化ベンゾイルの代わりに市販の

【 0 1 3 2 】

【 化 5 2 】



10

を用いて調製されている。

【 0 1 3 3 】

アミド ( I V ) を、ジエチルエーテル、THF、ジクロロメタン又はジオキサンなどの有機溶媒中で、1 N HCl、1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>又はトリフルオロ酢酸等の酸により約 0 ~ 約 25 の範囲内の温度にて処理して、アミン ( V ) を得る。

【 0 1 3 4 】

20

アミン ( V ) を、トリエチルアミン、ジエチルプロピルアミン又は N - メチルモルホリンなどの有機塩基中、NaBH<sub>4</sub>、NaBH(CN)<sub>3</sub>又はNaBH(OAc)<sub>3</sub>などの還元剤の存在下で、分子ふるいを用い又は用いずに、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン又はTHFなどの有機溶媒中で、0 ~ 約 25 の範囲内の温度にて、好適に置換されたケトン ( V I ) と反応させて、対応するアゼチジン ( I ) を得る。

【 0 1 3 5 】

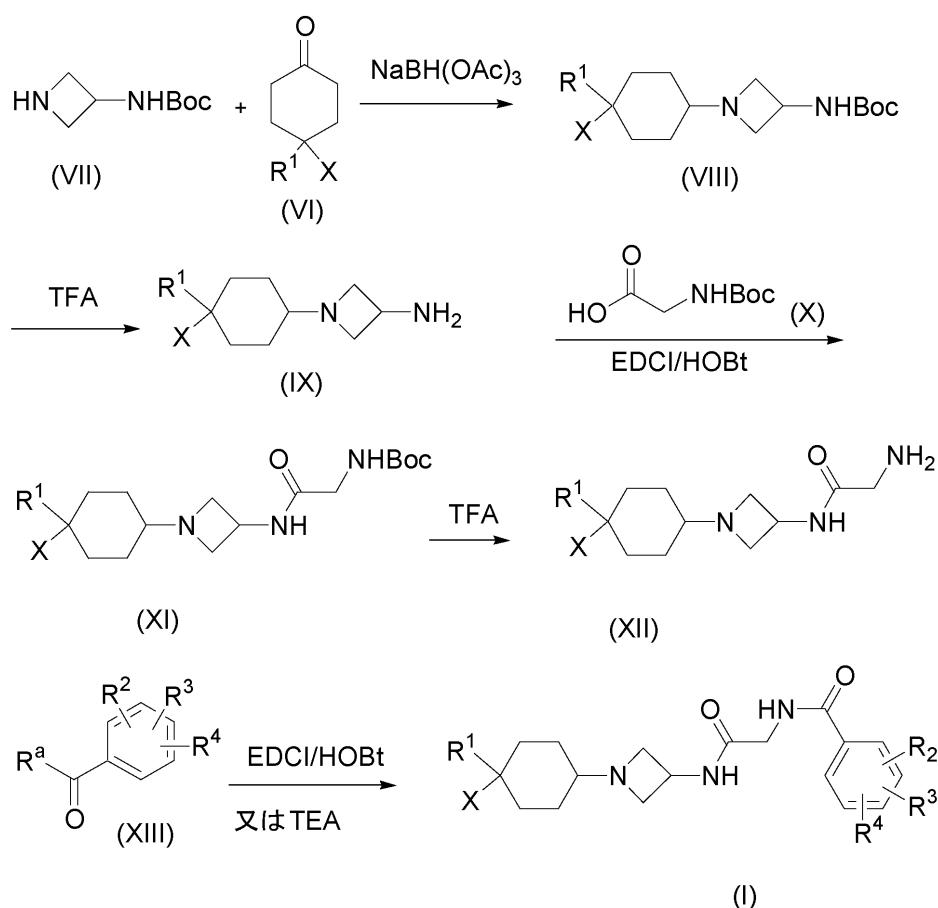
あるいは、式 ( I ) の化合物は、スキーム 2 に概説されるプロセスに従って調製することができる。

【 0 1 3 6 】

30

## 【化 5 3】

スキーム 2



式中、 $\text{R}^a$ はOH又はClである

## 【0137】

市販されているアゼチジン(VII)を、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又はTHFなどの有機溶媒中で、分子ふるいを用い又は用いずに、トリエチルアミン、ジエチルプロピルアミン又はN-メチルモルホリンなどの有機塩基中で、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの還元剤の存在下で、0～約25の範囲内の温度にて、好適に置換されたケトン(VI)と反応させて、対応するアゼチジン(VII)を得る。

## 【0138】

アゼチジン(VII)を、ジエチルエーテル、THF、ジクロロメタン又はジオキサンなどの有機溶媒中で、約0～約25の範囲内の温度にて、1N HCl、1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 又はトリフルオロ酢酸で処理して、対応するアミン(IX)を得る。

## 【0139】

アミン(IX)を、THF、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中で、EDCI/HOBt、PyBrop又はDCCなどのカップリング剤の存在下で、約0～約25の範囲内の温度にて酸(X)と反応させて、対応するアゼチジン(XI)を得る。

## 【0140】

アゼチジン(XI)を、ジエチルエーテル、THF又はジオキサンなどの有機溶媒中で、約0～約25の範囲内の温度にて1N HCl又は $\text{H}_2\text{SO}_4$ 又はトリフルオロ酢酸で処理して、対応するアミン(XII)を得る。

## 【0141】

アミン(XII)を酸(XIII)と反応させる。 $\text{R}^a$ がOHの場合、反応は、THF

10

20

30

40

50

、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中で、EDCI/HOBt、PyBrop又はDCCなどのカップリング剤の存在下で、約0～約25の範囲内の温度にて行われる。R<sup>a</sup>がClの場合、反応は、THF、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中で、トリエチルアミン、ジエチルプロピルアミン又はN-チルモルホリンなどの有機塩基の存在下で、約0～約25の範囲内の温度にて行われて、対応するアゼチジン(I)を得る。

【0142】

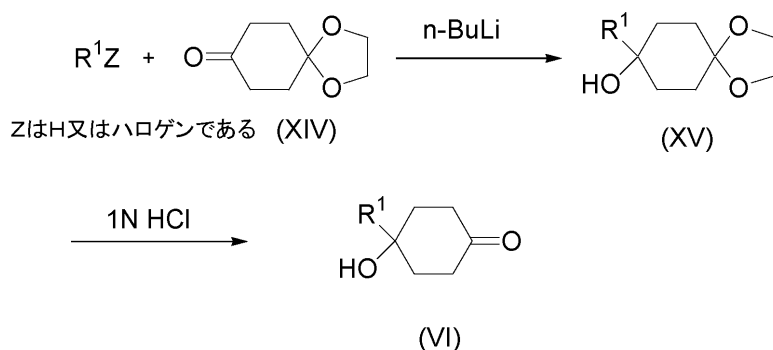
式(I)の化合物は、ケトン(VI)から誘導され得る。(VI)の調製は、スキーム3に概略される。

【0143】

10

【化54】

スキーム3



20

【0144】

市販のハロゲン化アリール又はアリールアルカンR<sup>1</sup>Z(式中、R<sup>1</sup>は式(I)に定義された通りである)を、エーテル、THF又はジオキサンなどの有機溶媒中で、n-BuLi、i-PrMgBr又はi-PrMgClなどの有機金属剤の存在下で、約-78～約0の範囲内の温度にて市販のケトン(XIV)と反応させて、対応するケタール(XV)を得る。

【0145】

ケタール(XV)を、アセトン、アセトニトリル又はTHF等の有機溶媒中で、約0～約25の範囲内の温度にて、1N HCl又は1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>などの酸で処理して、対応するケトン(VI)を得る。

30

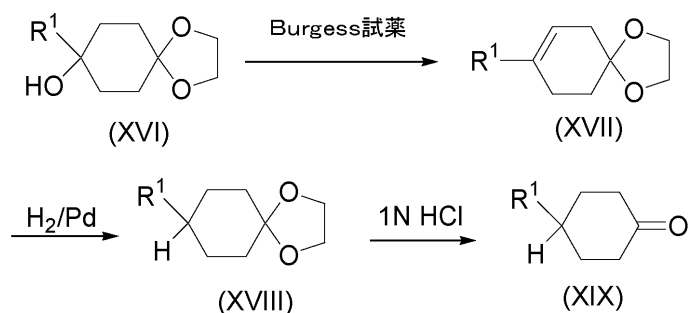
【0146】

式(I)の化合物は、ケトン(XIX)から誘導され得る。(XIX)の調製は、スキーム4に概略される。

【0147】

【化55】

スキーム4



40

【0148】

ケタール(XVI)を、エーテル、THF又はジオキサンなどの有機溶媒中で、約0～約25の範囲内の温度にて、Burgess試薬などの脱水剤で処理して、対応する

50

アルケン (X V I I) を生成させる。

【 0 1 4 9 】

アルケン (X V I I) を、5 ~ 10 % P d / C により触媒される 3 4 . 5 ~ 3 4 4 . 7 k P a ( 5 ~ 5 0 p s i ) の圧力で、約 2 5 ~ 約 5 0 の範囲内の温度にて、メタノールなどの有機溶媒中で水素ガスで処理して、対応するアルカン (X V I I I) を生成させる。

【 0 1 5 0 】

アルカン (X V I I I) を、アセトン、アセトニトリル又は T H F などの有機溶媒中で、約 0 ~ 約 2 5 の範囲内の温度にて、1 N の H C l 又は 1 N の H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で処理して、対応するケトン (X I X) を得る。

10

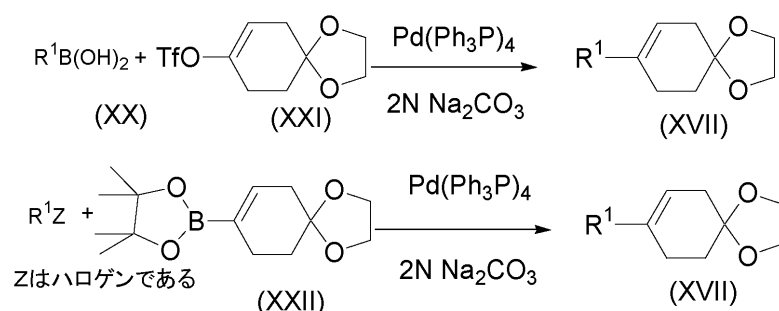
【 0 1 5 1 】

あるいは、スキーム 5 に概説されるプロセスに従って化合物 (X V I I) を調製することもできる。

【 0 1 5 2 】

【 化 5 6 】

スキーム 5



20

【 0 1 5 3 】

市販のアリールボロン酸 (X X) (式中、R<sup>1</sup>は式 ( I ) に定義される通りである) を、Pearson, W. et. al., J. Org. Chem. 2004, 69, 9109 ~ 9122 に記載の方法に従って調製したビニルトリフラート (X X I) と、トルエン、ジオキサン又は T H F などの有機溶媒中で、P d ( P h<sub>3</sub> P )<sub>4</sub>、P d C l<sub>2</sub> ( P h<sub>3</sub> P )<sub>2</sub> 又は P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) などの触媒、及び 2 N の N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 又は K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> などの塩基の存在下で、約 8 0 ~ 約 1 2 0 の範囲内の温度にて反応させて、対応するアルケン (X V I I) を生成させる。

30

【 0 1 5 4 】

あるいは、市販のアリール又はヘテロアリールハロゲン化物 R<sup>1</sup> Z を、Birch, A. M. et. al., の国際公開第 2 0 0 6 0 6 4 1 8 9 号に従って調製したビニルボロン酸エステル (X X I I) と、トルエン、ジオキサン又は T H F などの有機溶媒中で、P d ( P h<sub>3</sub> P )<sub>4</sub>、P d C l<sub>2</sub> ( P h<sub>3</sub> P )<sub>2</sub> 又は P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) などの触媒、及び 2 N の N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 又は K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> などの塩基の存在下で、約 8 0 ~ 約 1 2 0 の範囲内の温度にて反応させて、対応するアルケン (X V I I) を生成させる。

40

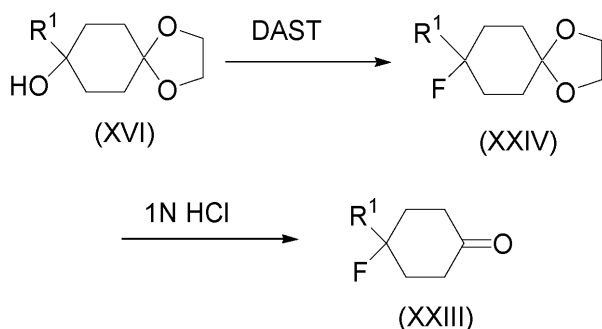
【 0 1 5 5 】

式 ( I ) の化合物は、ケトン (X I I I) から誘導され得る。ケトンはスキーム 6 に概説されるプロセスに従って調製され得る。

【 0 1 5 6 】

## 【化 5 7】

スキーム 6



10

## 【 0 1 5 7】

ケタール (XVI) を、ジクロロメタン、THF 又はジオキサンなどの有機溶媒中で、約 -78 ~ 約 0 の範囲内の温度にて DAST 又はトリフルオロスルホニルフッ化物などのフッ素化剤で処理して、対応するフッ化物 (XXIV) を得る。

## 【 0 1 5 8】

フッ化物 (XXIV) を、アセトン、アセトニトリル又は THF などの有機溶媒中で、約 0 ~ 約 25 の範囲内の温度にて 1N の HCl 又は 1N の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> などの酸で処理して、対応するケトン (XXIII) を得る。

## 【 0 1 5 9】

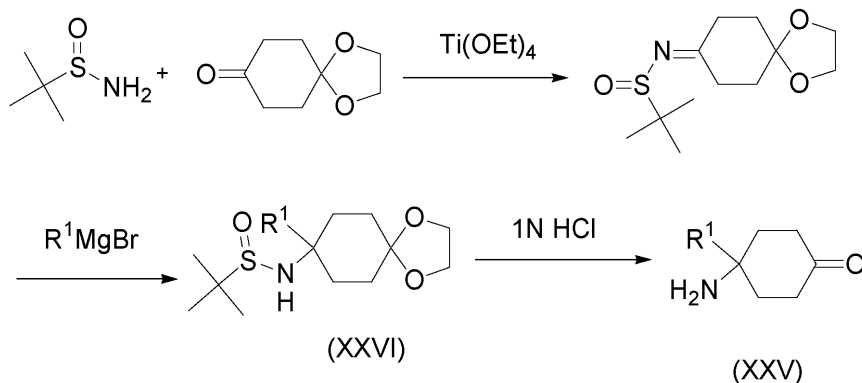
式 (I) の化合物は、ケトン (XXIII) から誘導され得る。ケトン (XXIII) はスキーム 7 に概説されるプロセスに従って調製され得る。

20

## 【 0 1 6 0】

## 【化 5 8】

スキーム 7



30

## 【 0 1 6 1】

市販の 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸アミドを、ジクロロメタン、THF 又はジオキサンなどの有機溶媒中で、Ti(OEt)<sub>4</sub> 又は CuSO<sub>4</sub> などのカップリング剤の存在下で、約 25 ~ 約 80 の範囲内の温度にて、市販の 1,4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカン - 8 - オンと反応させて、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 (1,4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イリデン) - アミドを生成させる。

40

## 【 0 1 6 2】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 (1,4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イリデン) - アミドを、エーテル、THF 又はジオキサンなどの有機溶媒中で、約 -78 ~ 約 25 の範囲内の温度にて R<sup>1</sup>MgBr 又は R<sup>1</sup>Li などの有機金属剤で処理して、対応するスルホンアミド (XXVI) を生成させる。

## 【 0 1 6 3】

スルフィンアミド (XXVI) を、アセトン、アセトニトリル又は THF などの有機溶媒中で、約 0 ~ 約 25 の範囲内の温度にて 1N の HCl 又は 1N の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> などの酸

50

で処理して、対応するケトン (X X V) を生成させる。

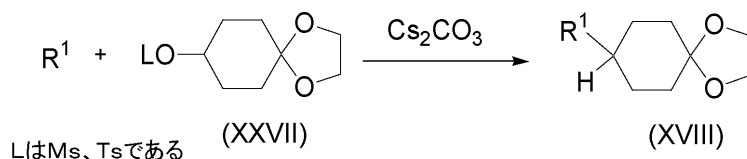
【 0 1 6 4 】

$R^1$  が N 又は O を介してシクロヘキシル環に結合している式 ( I ) の化合物が、スキーム 8 に概説されるプロセスに従って調製できる。

【 0 1 6 5 】

【 化 5 9 】

スキーム 8



10

【 0 1 6 6 】

市販の OH 又は NH 置換されている  $R^1$  を、DMF 又は THF などの有機溶媒中で、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$  又は NaH などの無機塩基の存在下で、約 25 ~ 約 80 の温度にてアルキルトシラート又はアルキルメシラート (X X V I I) と反応させて、対応するケタール (X V I I I) を生成させる。

【 0 1 6 7 】

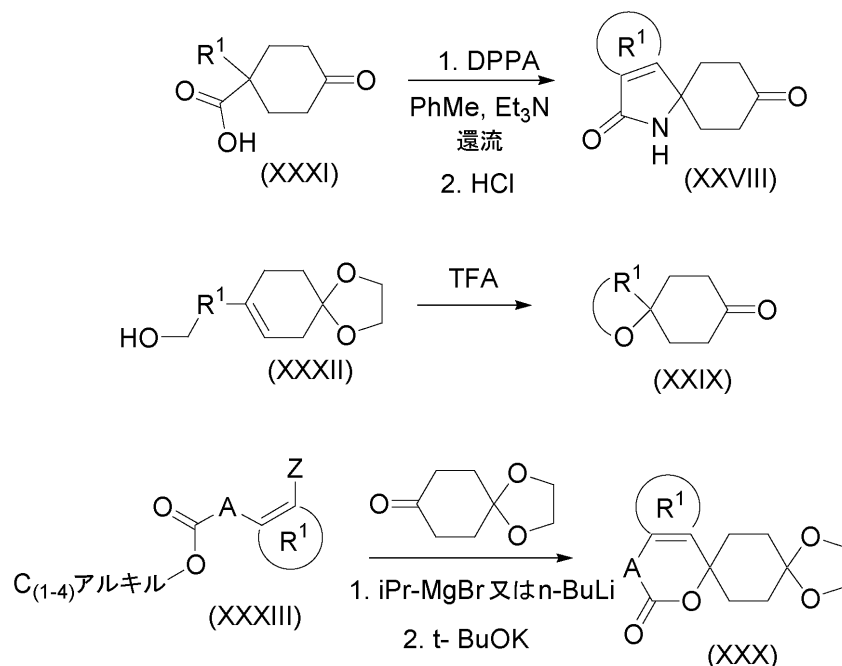
$R^1$  及び X が 5 又は 6 員環を形成する式 ( I ) の化合物は、化合物 (X X V I I I)、(X X I X) 又は (X X X) から調製することもできる。 $R^1$  及び X が 5 又は 6 員環を形成する式 (X X V I I I)、(X X I X) 及び (X X X) の化合物は、スキーム 9 に概説されるプロセスに従って調製することもできる。

20

【 0 1 6 8 】

【 化 6 0 】

スキーム 9



30

40

式中:

Aは直接結合又はNである;

ZはBr又はIである;

DPPAはジフェニルリン酸アジドである

【 0 1 6 9 】

式 (X X X I) の化合物を、トルエンなどの溶媒中で、高温にて、ジフェニルホスホリルアジド、トリエチルアミンなどの塩基と反応させ、次いで H C l などの酸により処理す

50

ることで、スピロケトン (X X V I I I) を評価することもできる。このスキームにおいて、R<sup>1</sup>はフェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールである。

#### 【0170】

他のアプローチでは、式 (X X X I I) のケタールを、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの有機溶媒中で、約 0 ~ 約 25 の範囲の温度にて、濃 T F A、H C l、6 N の H<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>又はメチルスルホン酸などの強酸で処理することで、対応するケトン (X X X I X) を生成させる。このスキームにおいて、R<sup>1</sup>はアリールであるか又は C H<sub>2</sub>O H で置換されたヘテロアリールである。

#### 【0171】

最後に、式 X X X の化合物を評価するために、オルト置換されたエステル又はカルバミン酸エステルを有するアリール及びヘテロアリールハロゲン化物を、- 78 ~ 約 0 の温度にて、市販の 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オン、並びに n - ブチルリチウム又はイソプロピルマグネシウムブロミドなどのメタレーション剤 (metallating agent) と反応させ、続いてカリウム t e r t - ブトキシドなどの塩基で処理する。アリール及びヘテロアリールブロミドは、温度を - 78 に近づけると一般的に n - ブチルリチウムと対になって付加される一方で、アリール及びヘテロアリールヨードは、0 により近い温度にて、より一般的にはイソプロピルマグネシウムブロミドと反応することを、当業者は認識するであろう。

#### 【実施例】

#### 【0172】

本発明の代表的な化合物は、本明細書に記載の一般的合成方法に従って合成することができる。式 (I) の化合物は、当業者に既知の方法により調製することができる。以下の実施例は、本発明の代表的な実施例であるということのみを意味し、本発明の限定であることは全く意味しない。

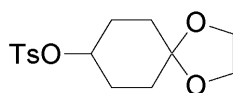
#### 【0173】

実施例 1 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : トルエン - 4 - スルホン酸 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルエステル

#### 【0174】

#### 【化 6 1】



#### 【0175】

1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オール ( K a y s e r , M a r g a r e t M . ; C l o u t h i e r , C h r i s t o p h e r M . J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y ( 2 0 0 6 ) , 7 1 ( 2 2 ) , 8 4 2 4 ~ 8 4 3 0 の手順に従って調製, 11 g, 70 mmol) の D C M ( 100 mL ) 溶液を、0 10 にてゆっくりと T E A ( 11 mL, 77 mmol ) により、次いで T s C l ( A l d r i c h , 13.3 g, 70 mmol ) により処理した。反応物を 2 時間かけて室温に加温した。溶液を D C M と水との間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して白色の固体を得、次いでヘキサン及び酢酸エチル ( 10 % 酢酸エチル ~ 100 % 酢酸エチル ) を使用して、C o m b i F l a s h ( 登録商標 ) システム ( T e l e d y n e I s c o , I n c , L i n c o l n , N E ) 上のシリカゲルカラムによりこの固体を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

#### 【0176】

<sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7.80 ( d , J = 5.5 H z , 2 H ) , 7.28 ( d , J = 5.5 H z , 2 H ) , 4.61 ( m , 1 H ) , 3.90 ( m , 4 H

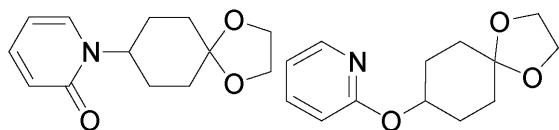
), 1.85 (m, 6H), 1.55 (m, 2H)。

【0177】

工程B: 1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ピリジン

【0178】

【化62】



10

【0179】

トルエン-4-スルホン酸1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルエステル(前述の工程で調製したもの, 3.25g, 10.3mmol)及び1H-ピリジン-2-オン(Aldrich, 975mg, 10.3mmol)のDMF(10mL)溶液を、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (Aldrich, 3.36g, 10.3mmol)の存在下で3時間にわたって80℃に加熱し、次いで冷却した。固体を濾別し、減圧下で溶媒を除去した。残留物を酢酸エチルと水の間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでヘキサン及び酢酸エチル(10%酢酸エチル~100%酢酸エチル)を使用して、CombiFlash(登録商標)システム(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)上のシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物として、より極性の低い分画では2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ピリジンの白色の固体を、より極性の高い分画では1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-2-オンの白色の固体を得た。

20

【0180】

1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48(t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29(t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.20(t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.99(m, 1H), 4.01(s, 4H), 1.90(m, 8H)。

30

【0181】

2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ピリジン

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 6.80(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.69(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 5.20(m, 1H), 3.95(s, 4H), 2.01(m, 6H), 1.75(m, 2H)。

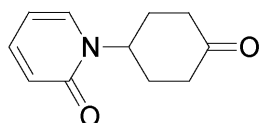
【0182】

工程C: 1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-1H-ピリジン-2-オン

40

【0183】

【化63】



【0184】

1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-2-オン(前述の工程で調製したもの, 約300mg, 1.28mmol)のアセトン(10mL)溶液を、室温で4時間にわたって1NのHCl(2mL)で処理した。反応物を飽

50



和重炭酸ナトリウムで後処理し、pHを中性に調整した。溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルと水の間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た。

【0185】

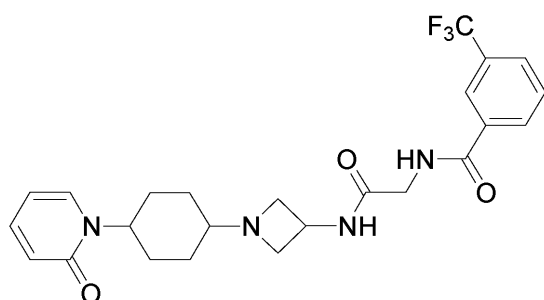
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.35 (m, 2H), 6.60 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.20 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.41 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.01 (m, 2H)。

【0186】

工程D: N-( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキシ - 2H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0187】

【化64】



【0188】

1 - ( 4 - オキシ - シクロヘキシル ) - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの, 150 mg, 0.79 mmol ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド HCl 塩 ( 実施例2の工程Cで調製したもの, 400 mg, 1.18 mmol ) の DCM ( 10 mL ) 溶液を10分にわたって TEA ( 340  $\mu\text{L}$ , 2.40 mmol ) で処理し、更に室温にて4時間にわたって NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( Aldrich, 510 mg, 2.40 mmol ) で処理した。飽和重炭酸ナトリウムを加えて、反応をクエンチした。有機層を分離し、水性層をクロロホルム / IPA 「カクテル」 ( 約3 : 1, 体積 / 体積 ) で3回抽出した。組み合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、次いで溶離液として酢酸エチル及び7Nの $\text{NH}_3$  / MeOH ( 純粋な酢酸エチル ~ 5% の7Nの $\text{NH}_3$  / MeOH / 酢酸エチル ) を使用して、Combiflash ( 登録商標 ) システムにより粗生成物を精製し、2種の表題化合物 ( より極性の低い異性体及びより極性の高い異性体 ) を白色の固体として得た。

【0189】

1a: シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.25 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.52 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.42 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (s, br, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

【0190】

1b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.27 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (t,  $J =$

6.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

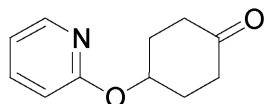
【0191】

実施例2：N - ( { 1 - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド  
工程A：4 - ( ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

【0192】

10

【化65】



【0193】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、2 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ピリジン ( 実施例1の工程Bで調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0194】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

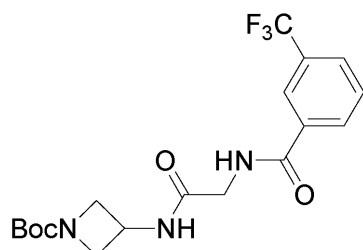
20

【0195】

工程B：3 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0196】

【化66】



30

【0197】

3 - アミノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( AstaTech, 1.2 g, 6.97 mmol ) 及び ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - 酢酸 ( Bionet Building Blocks, 1.57 g, 6.36 mmol ) を、室温にて4時間にわたってEDCI ( Aldrich, 1.57 g, 6.36 mmol ) / HOBT ( Aldrich, 1.22 g, 6.36 mmol ) / DCM ( 10 mL ) により処理した。反応溶液をDCMと水との間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油を得、ヘキサン及び酢酸エチル ( 10% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチル ) を使用して、CombiFlash ( 登録商標 ) システムのシリカゲルカラムにより黄色の油を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

40

【0198】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

50

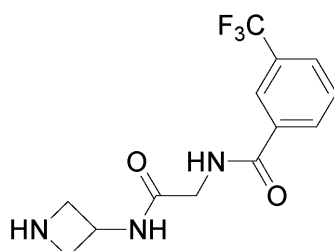
4.18 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.82 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0199】

工程C：N-(アゼチジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド遊離塩基，HCl及びTFA塩

【0200】

【化67】



10

【0201】

前述の工程で調製した3-[2-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-アセチルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.5g, 18.7mmol)を、室温にて4NのHCl/ジオキサン(5mL)/MeOH(20mL)に溶解させた。反応物を更に4時間にわたって撹拌した。溶媒を除去し、残留物を乾燥させて、表題化合物をHCl塩(黄色の発泡体)として得た。

20

【0202】

3-[2-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-アセチルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.10g, 5.24mmol)を、1:1比のTFAとDCMの混合溶液(10mL)に室温にて溶解させた。反応物を更に2時間にわたって撹拌した。溶媒を除去し、残留物を乾燥させて、表題化合物を過剰なTFAを含有しているTFA塩(無色の油)として得た。

【0203】

MeOH中の塩を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で一晩処理することにより、遊離塩基を得た。固体を濾過し、残留物を乾燥させて、分析的特性評価のための表題化合物を得た。概してHCl又はTFA塩を更なる反応について使用した。

30

【0204】

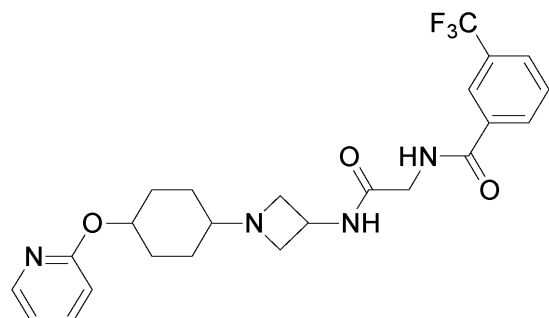
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.10(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55(m, 2H), 4.78(m, 1H), 4.15(d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.95(t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.52(t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H)。

【0205】

工程D：N-(1-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル)-メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【0206】

【化68】



40

【0207】

50

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキサノン (工程 A で調製したもの) 及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (前述の工程で調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0208】

2 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.25 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.02 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.25 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

10

【0209】

2 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.28 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.68 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

20

【0210】

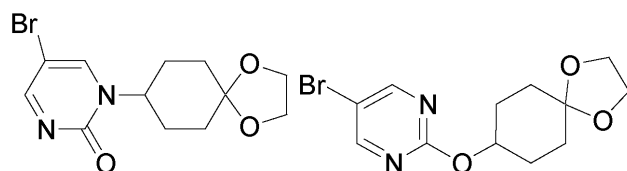
実施例 3 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 5 - ブロモ - 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル) - 1 H - ピリミジン - 2 - オン及び 5 - ブロモ - 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ) - ピリミジン

30

【0211】

【化 6 9】



【0212】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、5 - ブロモ - 1 H - ピリミジン - 2 - オン (Aldrich) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

40

【0213】

5 - ブロモ - 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル) - 1 H - ピリミジン - 2 - オン

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H)。

【0214】

5 - ブロモ - 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ) - ピリミジン

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.55 (s, 2H), 5.30 (m, 50

50

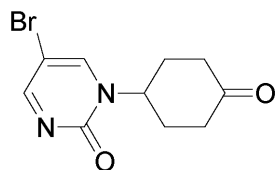
1 H), 2.05 (m, 4 H), 1.90 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H)。

【0215】

工程B: 5 - ブロモ - 1 - (4 - オキソ - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミジン - 2 - オン

【0216】

【化70】



10

【0217】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、5 - ブロモ - 1 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ[4.5]デカ - 8 - イル) - 1 H - ピリミジン - 2 - オン(前述の工程で調製したもの)を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0218】

ESI - MS (m/z): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の質量計算値, 271; 実測値: 272 (M + H)。

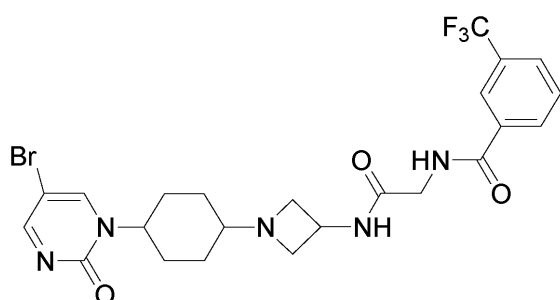
【0219】

工程C: N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20

【0220】

【化71】



30

【0221】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、5 - ブロモ - 1 - (4 - オキソ - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミジン - 2 - オン(前述の工程で調製したもの)及びN - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド(実施例2の工程Cで調製したもの)を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0222】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) 8.15 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.59 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.54 (m, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.96 (m, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.52 (m, 2 H), 1.40 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H)。

40

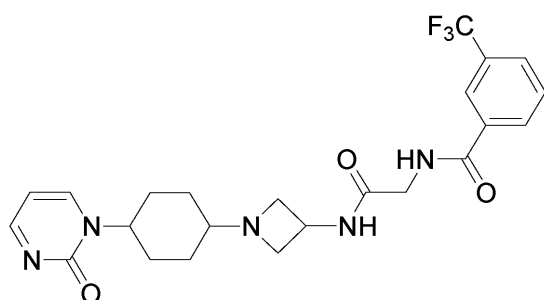
【0223】

実施例4: N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

50

【 0 2 2 4 】

【 化 7 2 】



10

【 0 2 2 5 】

完全水素モード (full hydrogen mode) 下で、10% の Pd / C カートリッジを使用して、室温にて N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - プロモ - 2 - オキシ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 3 の工程 C で調製したもの、約 150 mg, 0.27 mmol) / MeOH (20 mL) に、H - Cube (登録商標) (連続フロー型の水素化リアクター) (ThalesNano, Budapest, Hungary) を通過させた。得られた溶液を、溶離液として酢酸エチル及び 7 N の NH<sub>3</sub> / MeOH (純粋な酢酸エチル ~ 5% の 7 N の NH<sub>3</sub> / MeOH / 酢酸エチル) を使用して、Combiflash (登録商標) システムのシリカゲルカラムにより濃縮、精製し、表題化合物を白色

20

【 0 2 2 6 】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に対する質量計算値, 477 ; 実測値 : 478 ( M + H ) 。

【 0 2 2 7 】

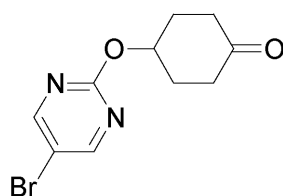
実施例 5 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 4 - ( 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

【 0 2 2 8 】

30

【 化 7 3 】



【 0 2 2 9 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、5 - プロモ - 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ピリミジン (実施例 3 の工程 A で調製したもの) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

40

【 0 2 3 0 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 5 2 ( s , 2 H ) , 5 . 3 8 ( m , 1 H ) , 2 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 4 5 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 ( m , 2 H ) , 2 . 2 0 ( m , 2 H ) 。

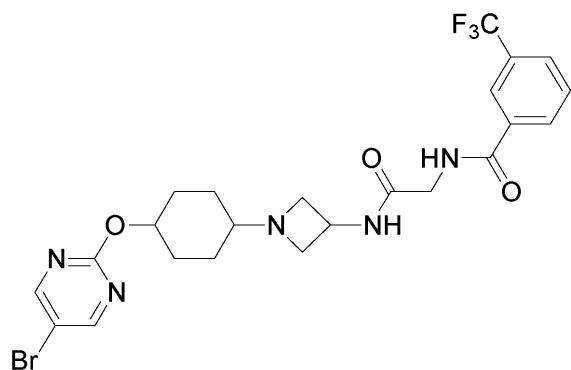
【 0 2 3 1 】

工程 B : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【 0 2 3 2 】

50

## 【化 7 4】



10

## 【0 2 3 3】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 2 3 4】

5 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $d_4$  - MeOH ) 8.45 ( s, 2 H ), 8.15 ( s, 1 H ), 8.05 ( d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H ), 7.72 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 7.55 ( t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 5.05 ( m, 1 H ), 4.35 ( m, 1 H ), 3.92 ( s, 2 H ), 3.54 ( m,  $J = 7.0$  Hz, 2 H ), 2.96 ( m,  $J = 7.0$  Hz, 2 H ), 2.15 ( m, 1 H ), 2.05 ( m, 1 H ), 1.80 ( m, 1 H ), 1.52 ( m, 2 H ), 1.40 ( m, 2 H ), 1.10 ( m, 2 H )。

20

## 【0 2 3 5】

5 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $d_4$  - MeOH ) 8.58 ( s, 1 H ), 8.20 ( s, 1 H ), 8.06 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 7.77 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 7.60 ( t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 5.10 ( m, 1 H ), 4.36 ( m, 1 H ), 4.05 ( s, 2 H ), 3.68 ( t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H ), 3.05 ( t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H ), 2.20 ( m, 1 H ), 2.10 ( m, 2 H ), 1.70 ( m, 4 H ), 1.55 ( m, 2 H )。

30

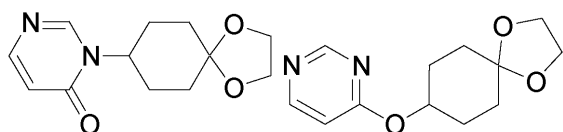
## 【0 2 3 6】

実施例 6 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 3 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン及び 4 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ピリミジン

## 【0 2 3 7】

## 【化 7 5】



40

## 【0 2 3 8】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、3 H - ピリミジン - 4 - オン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 2 3 9】

3 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 H - ピリミジン - 4

50

- オン

ESI-MS ( $m/z$ ):  $C_{12}H_{16}N_2O_3$  に対する質量計算値, 236; 実測値: 237 ( $M+H$ )。

【0240】

4 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イルオキシ) - ピリミジン

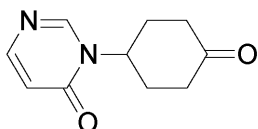
ESI-MS ( $m/z$ ):  $C_{12}H_{16}N_2O_3$  に対する質量計算値, 236; 実測値: 237 ( $M+H$ )。

【0241】

工程 B: 3 - (4 - オキソ - シクロヘキシル) - 3H - ピリミジン - 4 - オン

【0242】

【化76】



【0243】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、3 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イル) - 3H - ピリミジン - 4 - オン (前述の工程で調製したもの) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0244】

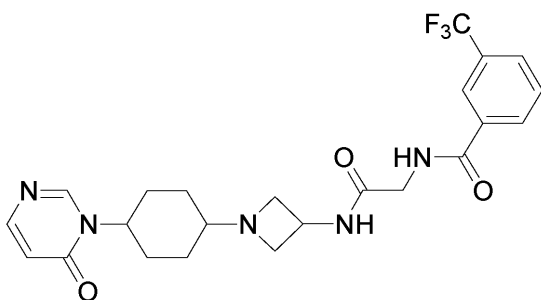
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.15 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)。

【0245】

工程 C: N - ( { 1 - [ 4 - ( 6 - オキソ - 6H - ピリミジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0246】

【化77】



【0247】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、3 - (4 - オキソ - シクロヘキシル) - 3H - ピリミジン - 4 - オン (前述の工程で調製したもの) 及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 2 の工程 C で調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0248】

6a: シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.35 (s, br, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.9

10

20

30

40

50



0 (m, 4H), 1.30 (m, 2H)。

【0249】

6b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ ) 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.45 (d,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.68 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.02 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)。

10

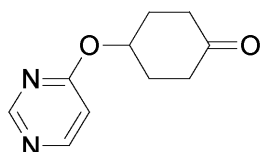
【0250】

実施例7: N-( { 1-[4-(ピリミジン-4-イルオキシ)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

工程A: 4-(ピリミジン-4-イルオキシ)-シクロヘキサノン

【0251】

【化78】



20

【0252】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、4-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ピリミジン(実施例6の工程Aで調製したもの)を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0253】

ESI-MS (m/z):  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  に対する質量計算値, 192; 実測値: 193 (M+H)。

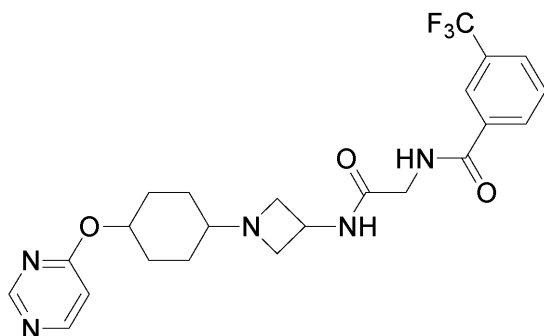
30

【0254】

工程B: N-( { 1-[4-(ピリミジン-4-イルオキシ)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【0255】

【化79】



40

【0256】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、4-(ピリミジン-4-イルオキシ)-シクロヘキサノン(前述の工程で調製したもの)及びN-(アゼチジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(実施例2の工程Cで調製したもの)を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0257】

50

7 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH) 8.55 (s, 1H), 8.38 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.30 (m,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

【0258】

7 b : より極性の高い分画

10

ESI-MS (m/z) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  に対する質量計算値, 477 ; 実測値 : 478 (M+H)。

【0259】

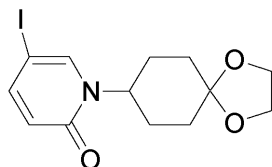
実施例 8 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - ヨード - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 5 - ヨード - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0260】

【化80】

20



【0261】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、5 - ヨード - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0262】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.05 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 4H)。

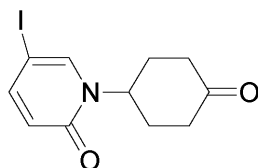
30

【0263】

工程 B : 5 - ヨード - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0264】

【化81】



40

【0265】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 5 - ヨード - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0266】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.05 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.98 (m, 1H)

50

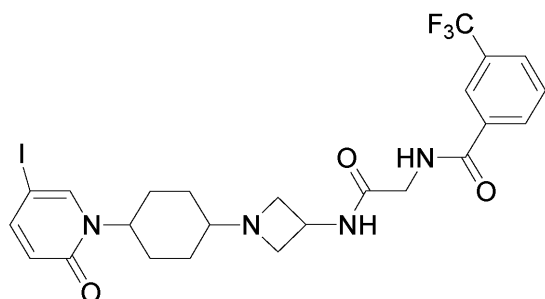
), 4.51 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。

【0267】

工程C: N-( { 1-[4-(5-ヨード-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【0268】

【化82】



【0269】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、5-ヨード-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-1H-ピリジン-2-オン(前述の工程で調製したもの)及びN-(アゼチジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(実施例2の工程Cで調製したもの)を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0270】

8a: シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.75 (m, 4H)。

【0271】

8b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。

【0272】

実施例9: N-( { 1-[4-(5-エチニル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【0273】

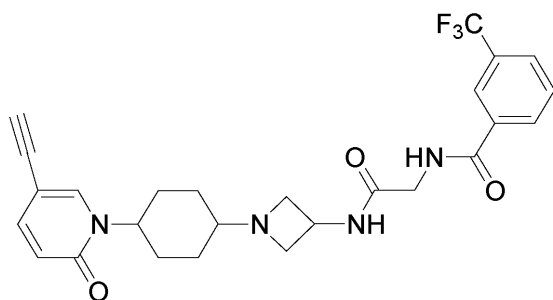
10

20

30

40

## 【化 8 3】



## 【0274】

アルゴン下、室温にて、N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - ヨード - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 8 の工程 C で調製したもの , 450 mg , 0.75 mmol )、エチニル - トリメチル - シラン ( Fluka , 100 mg , 1.02 mmol )、Pd ( Ph<sub>3</sub>P )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( Aldrich , 0.02 mmol )、CuI ( Aldrich , 0.02 mmol ) 及び TEA ( 1 mL ) を THF ( 6 mL ) に混合した。反応物を一晩撹拌した。固体を濾別し、残留物を水とクロロホルム / IPA「カクテル」( 約 3 : 1 , 体積 / 体積 ) の間で分画した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを室温にて 30 分にわたって TB AF ( Aldrich , THF 中 1.0 N , 2 mL ) で処理した。溶媒を除去し、次いで溶離液として酢酸エチル及び 7 N の NH<sub>3</sub> / MeOH 溶液 ( 純粋な酢酸エチル ~ 5 % の 7 N の NH<sub>3</sub> / MeOH / 酢酸エチル ) を使用して Combi Flash ( 登録商標 ) システムにより残留物を精製し、表題化合物を黄色の固体として得た。

## 【0275】

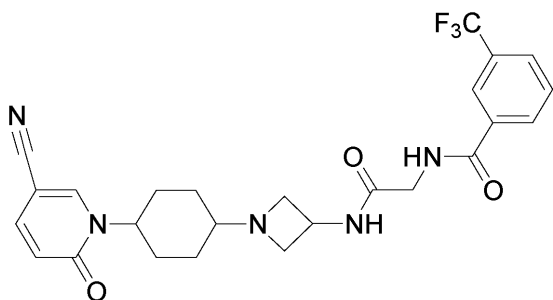
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 8.15 ( s , 1 H ) , 8.04 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 7.78 ( d , J = 5.8 Hz , 1 H ) , 7.65 ( t , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 7.35 ( m , 1 H ) , 7.30 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 6.90 ( m , 1 H ) , 6.45 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 4.82 ( m , 1 H ) , 4.50 ( m , 1 H ) , 4.18 ( d , J = 4.2 Hz , 2 H ) , 3.95 ( m , 1 H ) , 3.65 ( t , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 2.90 ( d , J = 6.5 Hz , 2 H ) , 2.35 ( m , 1 H ) , 1.95 ( m , 4 H ) , 1.60 ( m , 4 H )。

## 【0276】

実施例 10 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - シアノ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【0277】

## 【化 8 4】



## 【0278】

マイクロ波を照射することで、密閉した試験管内の N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - ヨード - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 8 の工程 C で調製したもの , 300 mg , 0.5 mmol ) / CuCN ( Aldrich , 1 mmol

)/DMF(4mL)溶液を、30分にわたって180℃に加熱した。固体を濾別し、残留物を水とクロロホルム/IPA「カクテル」(約3:1, v/v)の間で分画した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、次いで溶離液として酢酸エチル及び7NのNH<sub>3</sub>/MeOH(純粋な酢酸エチル~5%の7NのNH<sub>3</sub>/MeOH/酢酸エチル)を使用して、CombiFlash(登録商標)システムにより粗生成物を精製し、表題化合物を黄色の固体として得た。

【0279】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) 8.22(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.08(d, J=6.1Hz, 1H), 7.81(d, J=6.0Hz, 1H), 7.65(t, J=6.5Hz, 1H), 7.42(dd, J=6.5, 4.5 Hz, 1H), 6.42(dd, J=6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.95(s, 2H), 4.10(t, J=6.0Hz, 2H), 3.62(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.20(m, 2H)。

10

【0280】

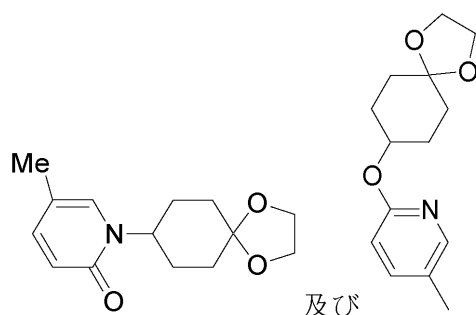
実施例11: N-( { 1-[4-(5-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

工程A: 1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-5-メチル-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-5-メチル-ピリジン

20

【0281】

【化85】



30

【0282】

実施例1の工程Bに記載の手順を用いて、5-メチル-1H-ピリジン-2-オン(Alldrich)から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0283】

1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-5-メチル-1H-ピリジン-2-オン

ESI-MS(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>に対する質量計算値, 249; 実測値: 250(M+H)。

40

【0284】

2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-5-メチル-ピリジン

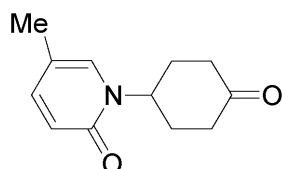
ESI-MS(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>の質量計算値: 249; 実測値: 250(M+H)。

【0285】

工程B: 5-メチル-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-1H-ピリジン-2-オン

【0286】

## 【化 8 6】



## 【0 2 8 7】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 5 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

10

## 【0 2 8 8】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 5 8 ( d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 4 0 ( s , 1 H ) , 6 . 3 5 ( d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 5 . 2 5 ( m , 1 H ) , 3 . 3 3 ( m , 1 H ) , 2 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 2 . 1 5 ( m , 4 H ) 。

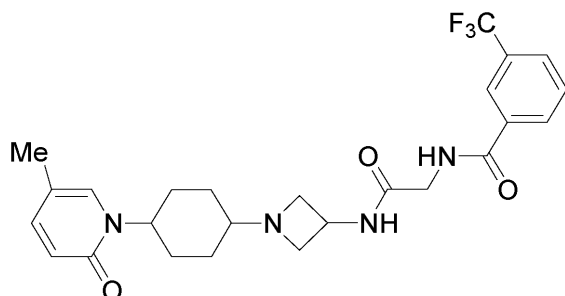
## 【0 2 8 9】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - メチル - 2 - オキシ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【0 2 9 0】

20

## 【化 8 7】



## 【0 2 9 1】

30

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、5 - メチル - 1 - ( 4 - オキシ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 2 9 2】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $d_4$  - MeOH ) 8 . 2 5 ( s , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 8 8 ( d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 7 5 ( t ,  $J = 6 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 3 5 ( s , 1 H ) , 6 . 3 2 ( d ,  $J = 5 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 9 8 ( m , 1 H ) , 4 . 8 0 ( m , 1 H ) , 4 . 5 2 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 3 8 ( m , 2 H ) , 4 . 0 1 ( s , 2 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 0 ( m , 2 H ) 。

40

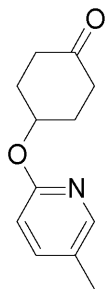
## 【0 2 9 3】

実施例 1 2 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 4 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

## 【0 2 9 4】

## 【化 8 8】



## 【0 2 9 5】

10

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 5 - メチル - ピリジン ( 実施例 1 1 の工程 A で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 2 9 6】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N O<sub>2</sub> に対する質量計算値 : 2 0 5 . 1 1 ; 実測値 : 2 0 6 . 6 ( M + H ) 。

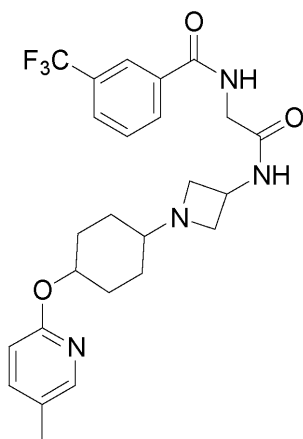
## 【0 2 9 7】

工程 B : N - ( { 1 - [ 4 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20

## 【0 2 9 8】

## 【化 8 9】



30

## 【0 2 9 9】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 3 0 0】

40

1 2 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

<sup>1</sup>H NMR ( クロロホルム - d ) : 8 . 1 2 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 3 9 ~ 7 . 4 9 ( m , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 5 9 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 5 . 0 6 ~ 5 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 5 5 ( d , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 1 8 ( d , J = 4 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 6 3 ( t , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 8 4 ( b r s . , 2 H ) , 2 . 5 1 ( b r s , 1 H ) , 2 . 2 2 ( s , 3 H ) , 1 . 9 5 ~ 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 1 ~ 1 . 6 4 ( m , 6 H ) 。

## 【0 3 0 1】

1 2 b : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

50

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.10 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.34 ~ 7.41 (m, 1H), 6.97 (br. s., 1H), 6.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.31 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.81 ~ 4.98 (m, 1H), 4.41 ~ 4.66 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.89 ~ 3.10 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 1.81 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.36 ~ 1.49 (m, 2H)。

【0302】

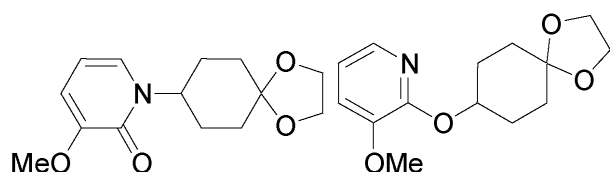
10

実施例13: N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程A: 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン及び 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 3 - メトキシ - ピリジン

【0303】

【化90】



20

【0304】

実施例1の工程Bに記載の手順を用いて、3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0305】

1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン:

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.01 ( d ,  $J = 5.6$  Hz , 1 H ) , 6.56 ( d ,  $J = 5.8$  Hz , 1 H ) , 6.10 ( t ,  $J = 6.0$  Hz , 1 H ) , 5.08 ( m , 1 H ) , 3.98 ( s , 4 H ) , 3.82 ( s , 3 H ) , 1.90 ( m , 8 H ) 。

30

【0306】

2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 3 - メトキシ - ピリジン:

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.69 ( d ,  $J = 6.0$  Hz , 1 H ) , 7.03 ( d ,  $J = 6.2$  Hz , 1 H ) , 6.78 ( t ,  $J = 6.4$  Hz , 1 H ) , 5.23 ( m , 1 H ) , 3.95 ( m , 4 H ) , 3.80 ( s , 3 H ) , 2.05 ( m , 4 H ) , 1.90 ( m , 2 H ) , 1.72 ( m , 2 H ) 。

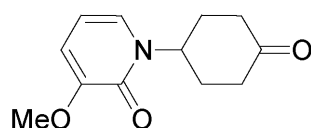
40

【0307】

工程B: 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0308】

【化91】



【0309】

50



実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 1 0 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 6 . 9 0 ( d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 6 2 ( d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 2 0 ( t ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 5 . 4 5 ( m , 1 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 0 2 ( m , 2 H ) 。

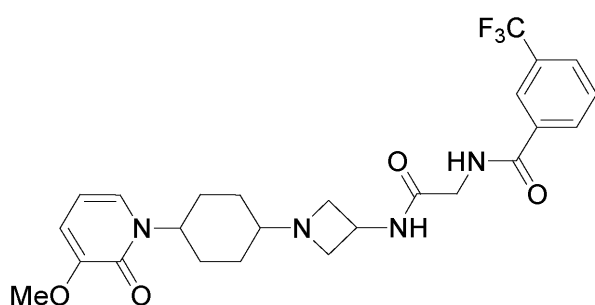
【 0 3 1 1 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - 2 - オキサ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフル

10

【 0 3 1 2 】

【 化 9 2 】



20

【 0 3 1 3 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、3 - メトキシ - 1 - ( 4 - オキサ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 1 4 】

1 3 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 2 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 8 ( d ,  $J = 5 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 4 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 6 0 ( d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 1 5 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 5 . 0 5 ( m , 1 H ) , 4 . 5 1 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( d ,  $J = 4 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 6 8 ( t ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 1 5 ( s , br , 2 H ) , 2 . 5 1 ( m , 1 H ) , 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 0 ( m , 2 H ) , 1 . 6 0 ( m , 4 H ) 。

【 0 3 1 5 】

1 3 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 2 1 ( s , 1 H ) , 8 . 1 0 ( d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 8 0 ( d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 0 ( t ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 7 5 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 2 1 ( t ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 9 0 ( m , 1 H ) , 4 . 5 5 ( m , 1 H ) , 4 . 1 0 ( d ,  $J = 4 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 7 0 ( t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 9 5 ( t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 5 0 ( m , 1 H ) , 2 . 0 0 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 8 ( m , 2 H ) 。

【 0 3 1 6 】

実施例 1 4 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シク

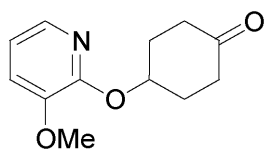
50

ロヘキシル] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル} - メチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A: 4 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキサノン

【0317】

【化93】



【0318】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イルオキシ) - 3 - メトキシ - ピリジン (実施例 13 の工程 A で調製したもの) を脱保護することで、白色の固体として表題化合物を調製した。

【0319】

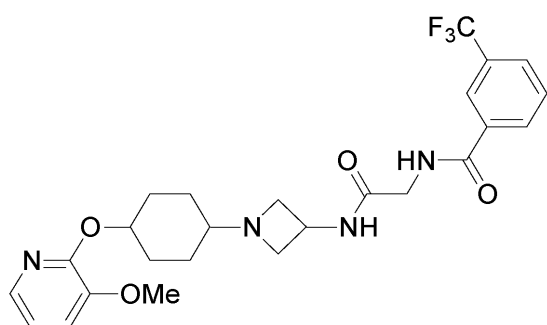
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.70 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (m, 4H)。

【0320】

工程 B: N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0321】

【化94】



【0322】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキサノン (前述の工程で調製したもの) 及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 2 の工程 C で調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0323】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 5.25 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.05 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)。

【0324】

実施例 15: N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - ト

10

20

30

40

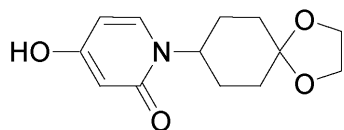
50

リフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 2 5 】

【 化 9 5 】



【 0 3 2 6 】

10

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 2 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 2 5 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 5 . 9 8 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 5 . 8 8 ( s , 1 H ) , 4 . 3 5 ( m , 1 H ) , 3 . 9 8 ( s , 4 H ) , 1 . 9 0 ( m , 6 H ) , 1 . 6 7 ( m , 2 H ) 。

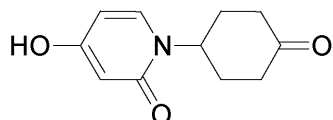
【 0 3 2 8 】

工程 B : 4 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 2 9 】

20

【 化 9 6 】



【 0 3 3 0 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 3 1 】

30

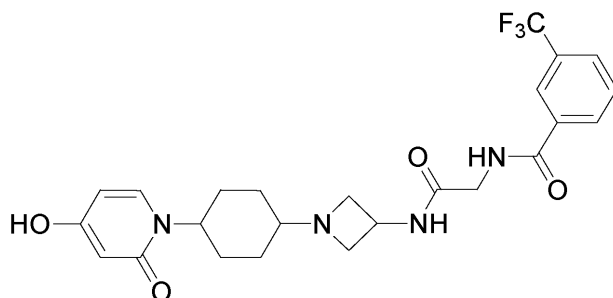
ESI - MS (  $m/z$  ) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  に対する質量計算値 , 207 ; 実測値 : 208 (  $M + H$  ) 。

【 0 3 3 2 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【 0 3 3 3 】

【 化 9 7 】



40

【 0 3 3 4 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例

50

2の工程Cで調製したもの)を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0335】

15a: シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 8.21 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.65 (s, br, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。

10

【0336】

15b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_4$ -MeOH) 9.12 (s, br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 6.06 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

20

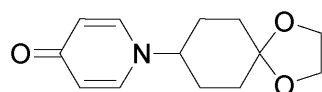
【0337】

実施例16: N-( { 1-[4-(4-オキソ-4H-ピリジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル } -メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

工程A: 1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-4-オン

【0338】

【化98】



30

【0339】

実施例1の工程Bに記載の手順を用いて、塩基としてt-BuOK (Aldrich)を使用して、ピリジン-4-オールから表題化合物を白色の固体として調製した。

【0340】

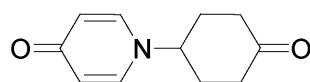
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.78 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 5.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.65 (m, 2H)。

【0341】

工程B: 1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-1H-ピリジン-4-オン

【0342】

【化99】



【0343】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-1H-ピリジン-4-オン(前述の工程で調製したもの)を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

50

## 【 0 3 4 4 】

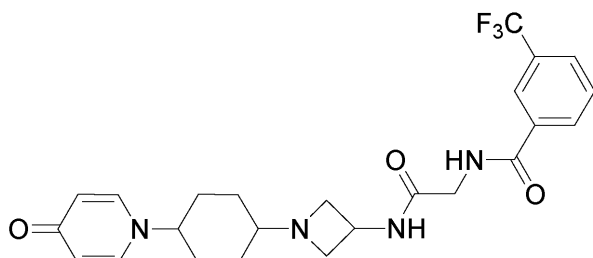
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N O<sub>2</sub>に対する質量計算値 , 1 9 1 ; 実測値 : 1 9 2 ( M + H ) 。

## 【 0 3 4 5 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 3 4 6 】

## 【 化 1 0 0 】



10

## 【 0 3 4 7 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 4 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

20

## 【 0 3 4 8 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , d<sub>4</sub> - M e O H ) 8 . 2 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( d , J = 6 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 7 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 5 ( t , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 5 . 7 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 4 . 6 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 5 9 d , J = 3 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 8 5 ( t , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 5 0 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 7 0 ( m , 1 H ) , 2 . 3 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 ( m , 2 H ) , 1 . 8 0 ( m , 4 H ) , 1 . 6 5 ( m , 2 H ) 。

## 【 0 3 4 9 】

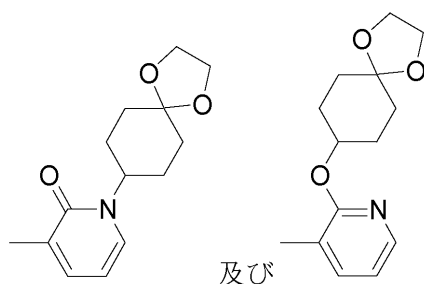
実施例 1 7 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

30

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン及び 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 3 - メチル - ピリジン

## 【 0 3 5 0 】

## 【 化 1 0 1 】



40

## 【 0 3 5 1 】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、2 - ヒドロキシ - 3 - メチルピリジン ( A l d r i c h ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 3 5 2 】

50

1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>に対する質量計算値 : 249 . 14 ; 実測値 : 250 . 1 ( M + H ) 。

【 0 3 5 3 】

2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 3 - メチル - ピリジン

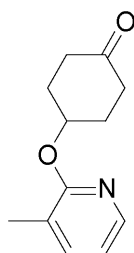
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>に対する質量計算値 : 249 . 14 ; 実測値 : 250 . 1 ( M + H ) 。

【 0 3 5 4 】

工程 B : 4 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

【 0 3 5 5 】

【 化 1 0 2 】



【 0 3 5 6 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 3 - メチル - ピリジン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 5 7 】

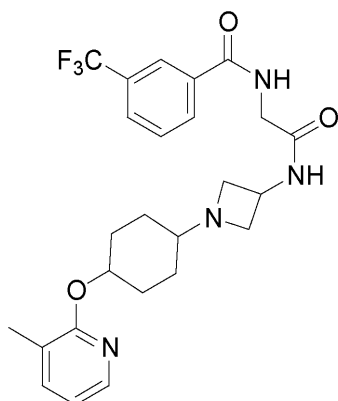
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>に対する質量計算値 : 205 . 11 ; 実測値 : 206 . 6 ( M + H ) 。

【 0 3 5 8 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【 0 3 5 9 】

【 化 1 0 3 】



【 0 3 6 0 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 6 1 】

10

20

30

40

50

17a: シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム-d) : 8.12 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.56 ~ 7.67 (m, 1H), 7.40 ~ 7.49 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.06 ~ 6.21 (m, 1H), 4.91 (dd,  $J = 15.8, 8.7$  Hz, 1H), 4.50 ~ 4.65 (m, 1H), 4.14 ~ 4.23 (m, 2H), 3.62 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 ~ 1.92 (m, 2H), 1.75 (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 1.52 ~ 1.64 (m, 4H)

【0362】

10

17b: シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.23 (br. s., 1H), 8.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 4.47 (t,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.00 ~ 4.17 (m, 2H), 2.17 ~ 2.26 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.71 ~ 1.89 (m, 2H), 1.61 (br. s., 2H), 1.48 ~ 1.58 (m, 4H)。

【0363】

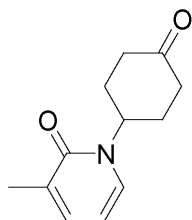
実施例18: N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20

工程A: 3 - メチル - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0364】

【化104】



30

【0365】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、1 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 実施例17の工程Aで調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0366】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム-d) : 2.66 (td,  $J = 10.0, 5.3$  Hz, 2H), 2.37 ~ 2.47 (m, 2H), 2.26 ~ 2.35 (m, 2H), 2.08 ~ 2.19 (m, 2H)。

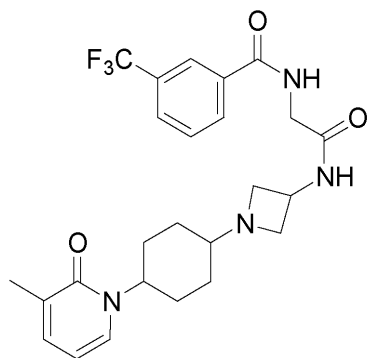
40

【0367】

工程B: N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0368】

## 【化 105】



10

## 【0369】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、3 - メチル - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0370】

18 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

$^1\text{H}$  NMR ( MeOH ) : 8 . 24 ( s , 1 H ) , 8 . 16 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 84 ~ 8 . 02 ( m , 1 H ) , 7 . 63 ~ 7 . 80 ( m , 1 H ) , 7 . 41 ~ 7 . 56 ( m , 1 H ) , 6 . 81 ( dd , J = 7 . 2 , 5 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 24 ( br . s . , 1 H ) , 4 . 50 ( s , 1 H ) , 4 . 06 ( br . s . , 2 H ) , 3 . 64 ~ 3 . 77 ( m , 2 H ) , 3 . 05 ( dd , J = 8 . 7 , 7 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 31 ( s , 1 H ) , 2 . 21 ( s , 3 H ) , 1 . 98 ~ 2 . 11 ( m , 2 H ) , 1 . 63 ( d , J = 10 . 6 Hz , 4 H ) , 1 . 49 ( br . s . , 2 H ) 。

20

## 【0371】

18 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

$^1\text{H}$  NMR ( MeOH ) : 8 . 24 ( br . s . , 1 H ) , 8 . 16 ( d , J = 7 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 83 ~ 7 . 97 ( m , 2 H ) , 7 . 71 ( t , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 47 ( d , J = 7 . 1 Hz , 1 H ) , 6 . 73 ~ 6 . 89 ( m , 1 H ) , 4 . 96 ( t , J = 10 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 49 ( t , J = 7 . 1 Hz , 1 H ) , 4 . 06 ( br . s . , 2 H ) , 3 . 70 ( t , J = 7 . 7 Hz , 2 H ) , 3 . 07 ( t , J = 7 . 7 Hz , 2 H ) , 2 . 41 ( s , 3 H ) , 2 . 17 ~ 2 . 27 ( m , 2 H ) , 1 . 91 ( d , J = 14 . 1 Hz , 2 H ) , 1 . 34 ~ 1 . 54 ( m , 2 H ) , 1 . 12 ~ 1 . 30 ( m , 2 H ) 。

30

## 【0372】

実施例 19 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

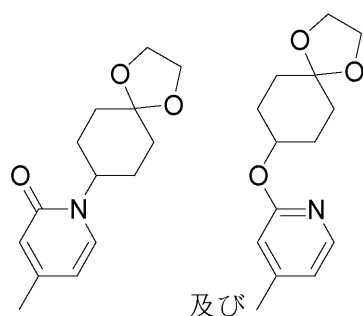
40

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン及び 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 4 - メチル - ピリジン

## 【0373】



## 【化 1 0 6】



10

## 【 0 3 7 4】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、2 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン ( A l d r i c h ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 3 7 5】

1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> に対する質量計算値 : 251 . 15 ; 実測値 : 252 . 1 ( M + H ) 。

## 【 0 3 7 6】

2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 4 - メチル - ピリジン

20

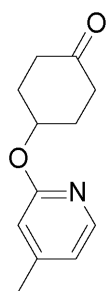
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> に対する質量計算値 : 249 . 14 ; 実測値 : 250 . 1 ( M + H ) 。

## 【 0 3 7 7】

工程 B : 4 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

## 【 0 3 7 8】

## 【化 1 0 7】



30

## 【 0 3 7 9】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - 4 - メチル - ピリジン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 3 8 0】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> に対する質量計算値 : 205 . 11 ; 実測値 : 206 . 6 ( M + H ) 。

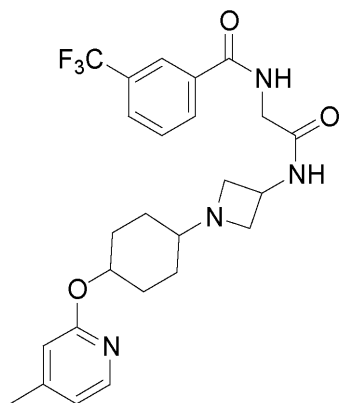
40

## 【 0 3 8 1】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 3 8 2】

## 【化 108】



10

## 【0383】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0384】

$^1\text{H}$  NMR ( クロロホルム - d ) : 8 . 13 ( s , 1 H ) , 8 . 03 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 95 ~ 8 . 00 ( m , 1 H ) , 7 . 77 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 71 ( d , J = 3 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 52 ~ 7 . 58 ( m , 1 H ) , 6 . 65 ( t , J = 4 . 8 Hz , 1 H ) , 4 . 95 ( br s , 1 H ) , 4 . 47 ~ 4 . 66 ( m , 1 H ) , 4 . 16 ~ 4 . 26 ( m , 2 H ) , 3 . 64 ( t , J = 6 . 7 Hz , 2 H ) , 2 . 85 ~ 3 . 04 ( m , 2 H ) , 2 . 27 ( s , 3 H ) , 2 . 04 ~ 2 . 18 ( m , 1 H ) , 1 . 99 ( d , J = 13 . 1 Hz , 2 H ) , 1 . 79 ( d , J = 12 . 9 Hz , 2 H ) , 1 . 42 ~ 1 . 63 ( m , 4 H ) 。

20

## 【0385】

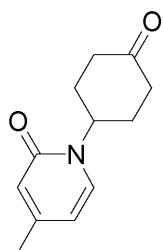
実施例 20 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

30

工程 A : 4 - メチル - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0386】

## 【化 109】



40

## 【0387】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 実施例 19 の工程 A で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0388】

$^1\text{H}$  NMR ( クロロホルム - d ) : 7 . 20 ( d , J = 7 . 1 Hz , 1 H ) , 6 . 50 ( s , 1 H ) , 6 . 15 ( d , J = 6 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 40 ( t , J = 12 . 4 Hz , 1 H ) , 2 . 63 ( dd , J = 14 . 1 , 5 . 6 Hz , 2 H ) , 2 . 49 ~ 2 . 58 ( m , 2 H ) , 2 . 24 ( br s , 2 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 97 (

50

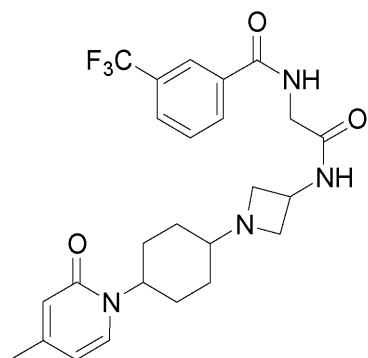
d, J = 15.2 Hz, 2H)。

【0389】

工程B：N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0390】

【化110】



10

【0391】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、4 - メチル - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例2の工程Cで調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

20

【0392】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d ) : 8.15 ( s , 1 H ) , 8.05 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.78 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.59 ( d , J = 15.4 Hz , 1 H ) , 7.48 ( d , J = 7.1 Hz , 1 H ) , 7.37 ( t , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 6.05 ( dd , J = 7.2 , 1.9 Hz , 1 H ) , 4.89 ( t , J = 12.3 Hz , 1 H ) , 4.57 ~ 4.74 ( m , 1 H ) , 4.18 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) , 3.70 ( d , J = 15.2 Hz , 2 H ) , 3.17 ( br. s. , 2 H ) , 2.53 ( br. s. , 1 H ) , 2.16 ( s , 3 H ) , 1.89 ( d , J = 11.6 Hz , 2 H ) , 1.73 ~ 1.84 ( m , 2 H ) , 1.53 ~ 1.68 ( m , 4 H ) 。

30

【0393】

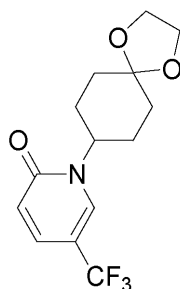
実施例21：N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程A：1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0394】

【化111】

40



【0395】

実施例1の工程Bに記載の手順を用いて、2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルピ

50

リジン (A l d r i c h) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 3 9 6 】

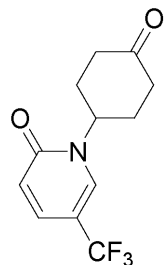
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N O<sub>3</sub>の質量計算値 : 3 0 3 . 1 1 ; 実測値 : 3 0 4 ( M + H )。

【 0 3 9 7 】

工程 B : 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 9 8 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 3 9 9 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護

20

することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 0 0 】

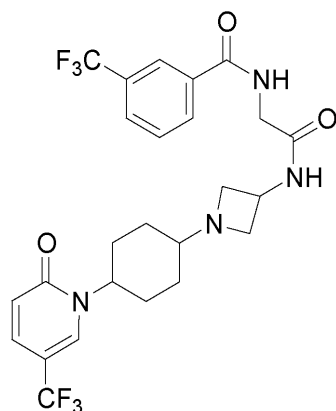
<sup>1</sup>H NMR ( M e O H ) : 7 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d , J = 9 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 7 7 ~ 3 . 9 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 0 ( d , J = 1 4 . 1 H z , 2 H ) , 1 . 5 9 ( t , J = 9 . 5 H z , 6 H )。

【 0 4 0 1 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【 0 4 0 2 】

【 化 1 1 3 】



40

【 0 4 0 3 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 0 4 】

2 1 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

50

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J = 9.6, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.89 ~ 5.01 (m, 1H), 4.57 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.07 (s, 2H), 3.70 ~ 3.86 (m, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.52 (br. s., 1H), 1.83 ~ 1.98 (m, 4H), 1.67 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 2H)。

【0405】

21b: シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.64 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.89 ~ 5.01 (m, 1H), 4.45 ~ 4.56 (m, 1H), 3.62 ~ 3.74 (m, 2H), 2.96 ~ 3.15 (m, 2H), 2.25 ~ 2.35 (m, 1H), 2.06 (d,  $J = 15.7\text{ Hz}$ , 2H), 1.89 ~ 1.94 (m, 2H), 1.75 ~ 1.87 (m, 2H), 1.61 ~ 1.73 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , 2H)。

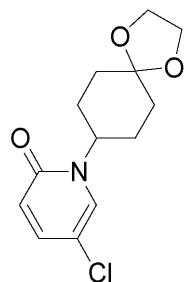
【0406】

実施例 22: N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A: 5 - クロロ - 1 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イル ) - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0407】

【化 114】



【0408】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、2 - ヒドロキシ - 5 - クロロピリジン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0409】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.39 (d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.24 (dd,  $J = 9.6, 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.89 ~ 5.04 (m, 4H), 1.75 ~ 1.94 (m, 8H)。

【0410】

工程 B: 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 5 - クロロ (chlorol) - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0411】

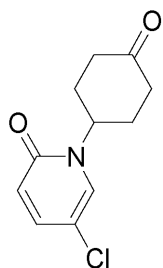
10

20

30

40

## 【化 1 1 5】



## 【0 4 1 2】

10

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、5 - クロロ - 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 4 1 3】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>ClNO<sub>3</sub>の質量計算値 : 225 . 11 ; 実測値 : 226 . 1 ( M + H ) 。

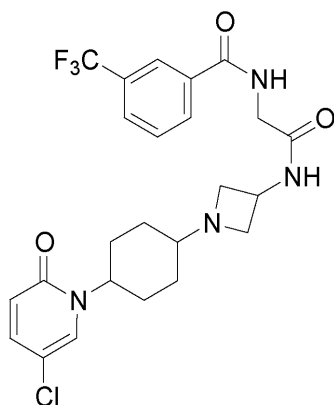
## 【0 4 1 4】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 5 - クロロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20

## 【0 4 1 5】

## 【化 1 1 6】



30

## 【0 4 1 6】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 4 1 7】

40

2 2 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

<sup>1</sup>H NMR ( クロロホルム - d ) : 8 . 13 ( s , 1 H ) , 8 . 02 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 79 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 57 ~ 7 . 69 ( m , 1 H ) , 7 . 45 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 37 ( t , J = 4 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 95 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 73 ~ 4 . 93 ( m , 1 H ) , 4 . 50 ~ 4 . 63 ( m , 1 H ) , 4 . 20 ( d , J = 4 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 64 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 87 ( t , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 33 ( b r . s . , 1 H ) , 1 . 70 ~ 1 . 80 ( m , 4 H ) , 1 . 46 ~ 1 . 63 ( m , 4 H ) 。

## 【0 4 1 8】

2 2 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

50

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム -  $d$ ) : 8.13 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.75 ~ 4.89 (m, 1H), 4.50 ~ 4.65 (m, 1H), 4.21 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.81 ~ 2.88 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 1.69 ~ 1.93 (m, 4H), 1.47 ~ 1.63 (m, 4H)。

【0419】

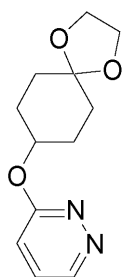
実施例 23 : N - ( { 1 - [ 4 - ( ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

10

工程 A : 3 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ピリダジン

【0420】

【化117】



20

【0421】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、ピリダジン - 3 - オール ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0422】

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 7.90 ~ 8.04 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 9.3, 3.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.88 ~ 5.04 (m, 1H), 3.97 (br. s., 4H), 2.04 ~ 2.21 (m, 2H), 1.77 ~ 1.93 (m, 6H)。

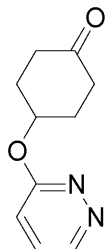
30

【0423】

工程 B : 4 - ( ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン

【0424】

【化118】



40

【0425】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、3 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ピリダジン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0426】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム -  $d$ ) : 7.83 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.15 ~ 7.27 (m, 1H), 6.97 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.88 ~ 5.04 (m, 1H), 2.49 ~ 2.69 (m, 4H), 2.11 ~ 2.35 (m, 4H)

50

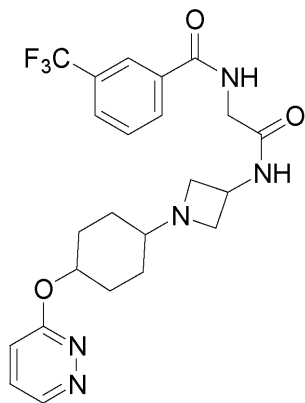
。

## 【 0 4 2 7 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 4 2 8 】

## 【 化 1 1 9 】



10

## 【 0 4 2 9 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイル

20

ルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 4 3 0 】

<sup>1</sup>H NMR ( MeOH ) : 8 . 1 7 ( s , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 8 5 ~ 7 . 9 4 ( m , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 ( dd , J = 9 . 3 , 3 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( dd , J = 9 . 5 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 8 1 ~ 5 . 0 4 ( m , 1 H ) , 4 . 4 3 ~ 4 . 5 6 ( m , 2 H ) , 3 . 4 2 ( br s , 2 H ) , 2 . 9 4 ( t , J = 6 . 7 H z , 2 H ) , 2 . 3 5 ( br . s . , 1 H ) , 2 . 0 3 ~ 2 . 2 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 2 ~ 1 . 8 9 ( m , 2 H ) , 1 . 4 8 ~ 1 . 6 7 ( m , 4 H ) 。

30

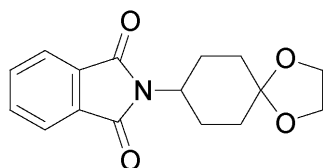
## 【 0 4 3 1 】

実施例 2 4 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

## 【 0 4 3 2 】

## 【 化 1 2 0 】



40

## 【 0 4 3 3 】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、塩基として NaH を使用して、イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 4 3 4 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 8 8 ( d , J = 6 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 6 5 ( d , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 4 H ) , 3 . 8 0 ( m , 1 H ) , 1 . 9 0 ( m , 4 H ) , 1 . 6 6 ( m , 4 H ) 。

50

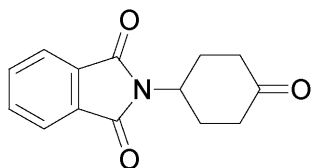


【 0 4 3 5 】

工程 B : 2 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

【 0 4 3 6 】

【 化 1 2 1 】



【 0 4 3 7 】

10

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 3 8 】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> に対する質量計算値 , 2 4 3 ; 実測値 : 2 4 4 ( M + H ) 。

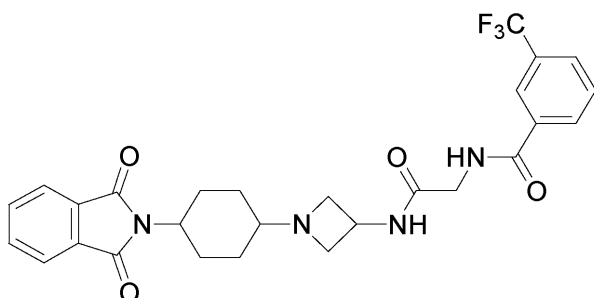
【 0 4 3 9 】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20

【 0 4 4 0 】

【 化 1 2 2 】



30

【 0 4 4 1 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、2 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 4 2 】

2 4 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d , J = 6 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 0 ( m , 3 H ) , 7 . 6 9 ( m , 1 H ) , 7 . 5 5 ( t , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( m , 1 H ) , 6 . 8 2 ( d , J = 6 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 5 5 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( s , 2 H ) , 4 . 1 0 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 ( m , 2 H ) , 2 . 9 8 ( t , J = 5 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 0 1 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 6 ( m , 4 H ) 。

40

【 0 4 4 3 】

2 4 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( m , 2 H ) , 7 . 7 5 ( m , 3 H ) , 7 . 6 0 ( d , J = 5 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 ( t , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 2 8 ( m , 2 H ) , 4 . 6 2 ( s , b r , 1 H ) , 4 . 5 1 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( s , 2 H ) , 4 . 1 0 ( m , 1 H ) , 3 . 5 5 ( t , J =

50

6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (m, 6H)。

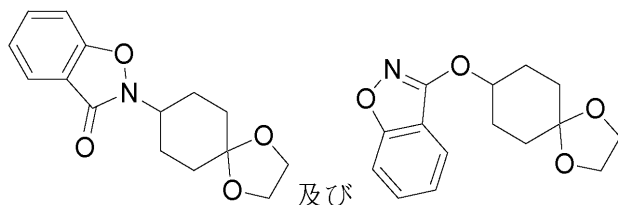
【0444】

実施例25：N-({1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルオキシ)-シクロヘキシル]-アゼチジン-3-イルカルバモイル}-メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

工程A：2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-オン及び3-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ベンゾ[d]イソキサゾール

【0445】

【化123】



【0446】

実施例1の工程Bに記載の手順を用いて、ベンゾイソキサゾール-3-オール(Aldrich)から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0447】

2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-オン

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム-d) : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 ~ 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H)。

【0448】

3-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ベンゾ[d]イソキサゾール

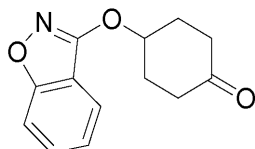
$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム-d) : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 ~ 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H)。

【0449】

工程B：4-(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルオキシ)-シクロヘキサノン

【0450】

【化124】



【0451】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、3-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-ベンゾ[d]イソキサゾール(前述の工程で調製したもの)

を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0452】

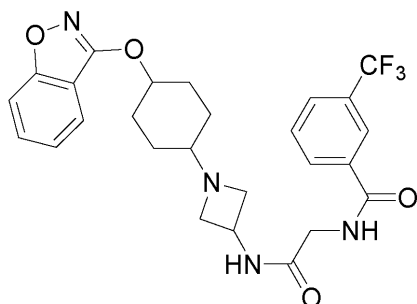
$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.67 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.51 ~ 7.59 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.21 ~ 7.36 (m, 1H), 5.14 ~ 5.40 (m, 1H), 2.59 ~ 2.77 (m, 2H), 2.41 ~ 2.55 (m, 4H), 2.27 ~ 2.35 (m, 2H)。

【0453】

工程C: N - ( { 1 - [ 4 - ( ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0454】

【化125】



【0455】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、4 - ( ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例2の工程Cで調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0456】

25a: シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.14 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.47 ~ 7.69 (m, 1H), 7.35 ~ 7.47 (m, 2H), 7.19 ~ 7.30 (m, 1H), 4.98 ~ 5.11 (m, 1H), 4.44 ~ 4.65 (m, 1H), 4.21 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H), 3.67 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.95 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H), 2.21 (dd,  $J = 13.6, 4.8 \text{ Hz}$ , 2H), 2.09 (td,  $J = 8.4, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 1.63 ~ 1.75 (m, 2H), 1.46 ~ 1.62 (m, 4H)

【0457】

25b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.18 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 ~ 7.69 (m, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.68 ~ 4.87 (m, 1H), 4.48 (quin,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.01 ~ 3.10 (m, 2H), 2.36 (d,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.17 (t,  $J = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.89 (d,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.47 ~ 1.65 (m, 4H), 1.13 ~ 1.24 (m, 2H)。

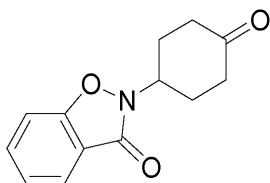
【0458】

実施例26: N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 3 H - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 2 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 2 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - オン

【 0 4 5 9 】

【 化 1 2 6 】



【 0 4 6 0 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - オン ( 実施例 2 5 の工程 A で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 6 1 】

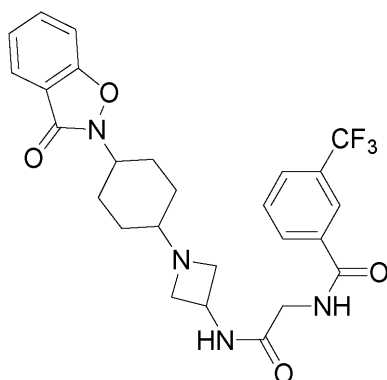
$^1\text{H}$  NMR ( クロロホルム - d ) : 7 . 8 5 ( d ,  $J = 9 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 4 2 ~ 7 . 5 1 ( m , 1 H ) , 7 . 2 7 ( d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 8 9 ~ 5 . 0 1 ( m , 1 H ) , 2 . 5 5 ~ 2 . 6 1 ( m , 4 H ) , 2 . 2 1 ~ 2 . 3 7 ( m , 4 H ) 。

【 0 4 6 2 】

工程 B : N - ( { 1 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 3 H - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 2 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【 0 4 6 3 】

【 化 1 2 7 】



【 0 4 6 4 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【 0 4 6 5 】

2 6 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( クロロホルム - d ) : 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 8 . 0 3 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 8 2 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 4 7 ~ 7 . 6 9 ( m , 3 H ) , 7 . 1 4 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 5 3 ~ 4 . 7 0 ( m , 1 H ) , 4 . 4 1 ~ 4 . 5 3 ( m , 1 H ) , 4 . 2 1 ( d ,  $J = 4 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 6 5 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 8 9 ( t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 2 7 ~ 2 . 3 7 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 ~ 2 . 2 6 ( m , 2 H ) , 1 . 7 4 ( d ,  $J = 1 3 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 1 . 6 4 ( d ,  $J = 1 2 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 1 . 4 7 ~ 1 . 5 8 ( m , 2 H ) 。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 6 6 】

26b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム-d) : 8.08 ~ 8.21 (m, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 ~ 7.90 (m, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.30 ~ 7.39 (m, 2H), 7.19 ~ 7.30 (m, 2H), 4.53 ~ 4.70 (m, 1H), 4.41 ~ 4.53 (m, 2H), 4.13 ~ 4.22 (m, 2H), 3.53 ~ 3.75 (m, 2H), 2.98 ~ 3.12 (m, 1H), 1.95 ~ 2.12 (m, 2H), 1.76 ~ 1.93 (m, 2H), 1.16 ~ 1.32 (m, 2H), 0.87 ~ 1.09 (m, 2H)。

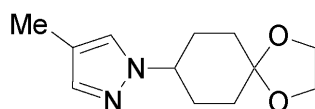
## 【 0 4 6 7 】

実施例 27: N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A: 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール

## 【 0 4 6 8 】

## 【 化 1 2 8 】



## 【 0 4 6 9 】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、3 - メチル - ピラゾール ( Aldrich ) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 4 7 0 】

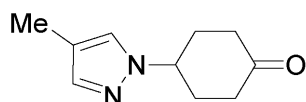
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

## 【 0 4 7 1 】

工程 B: 4 - ( 4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキサノン

## 【 0 4 7 2 】

## 【 化 1 2 9 】



## 【 0 4 7 3 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 4 7 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。

## 【 0 4 7 5 】

工程 C: N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 4 7 6 】

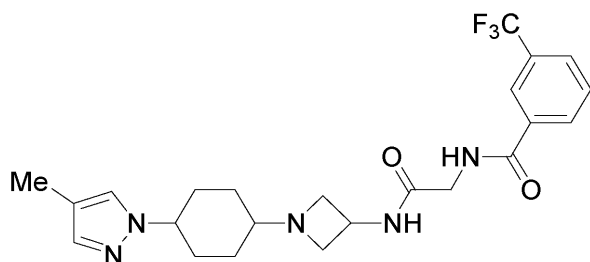
10

20

30

40

## 【化 1 3 0】



## 【 0 4 7 7 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( 4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル )  
- シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカル  
バモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製し  
たもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

10

## 【 0 4 7 8 】

2 7 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d ,  
J = 6 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 8 0 ( t , J = 6 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 2 8 ( s , 1 H  
) , 7 . 2 1 ( s , 1 H ) , 7 . 1 8 ( m , 1 H ) , 6 . 7 2 ( d , J = 6 . 5 Hz , 1  
H ) , 4 . 5 2 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( s , 2 H ) , 4 . 0 5 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2  
( t , J = 6 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 9 8 ( t , J = 6 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 3 0 ( m  
, 1 H ) , 2 . 1 2 ( m , 1 H ) , 1 . 9 1 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 .  
5 6 ( m , 2 H ) 。

20

## 【 0 4 7 9 】

2 7 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( d ,  
J = 6 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 6 0 ( t , J =  
5 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( s , 2 H ) , 6 . 8 2 ( d , J  
= 4 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 6 5 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( m , 2 H ) , 4 . 0 2 ( m ,  
1 H ) , 3 . 6 5 ( t , J = 6 . 5 Hz , 2 H ) , 3 . 0 2 ( t , J = 6 . 5 Hz , 2 H  
) , 2 . 3 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 0 ( m , 2 H ) , 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 0 ( m , 2 H ) , 1 . 2 5 ( m , 2 H ) 。

30

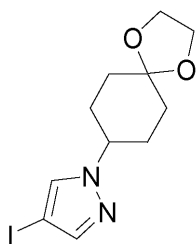
## 【 0 4 8 0 】

実施例 2 8 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - ヨード - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキ  
シル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベ  
ンズアミド

工程 A : 4 - ヨード - 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) -  
1 H - ピラゾール

## 【 0 4 8 1 】

## 【化 1 3 1】



40

## 【 0 4 8 2 】

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、4 - ヨード - ピラゾール ( Aldrich )  
から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 4 8 3 】

50

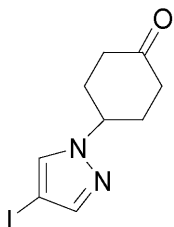
$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.49 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 2H), 4.22 (s, 1H), 3.90 ~ 4.00 (m, 4H), 1.98 ~ 2.20 (m, 4H), 1.82 ~ 1.95 (m, 2H), 1.73 (dd,  $J = 13.1, 4.5 \text{ Hz}$ , 2H)。

【0484】

工程B: 4 - (4 - ヨード - ピラゾール - 1 - イル) - シクロヘキサノン

【0485】

【化132】



10

【0486】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、4 - ヨード - 1 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ[4.5]デカ - 8 - イル) - 1H - ピラゾール (前述の工程で調製したもの) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0487】

20

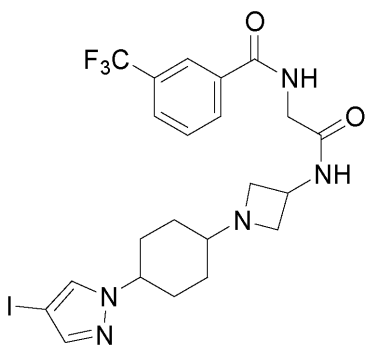
$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.53 (d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H), 4.61 (tt,  $J = 10.1, 4.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.47 ~ 2.65 (m, 4H), 2.37 ~ 2.46 (m, 2H), 2.20 ~ 2.35 (m, 2H)。

【0488】

工程C: N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - ヨード - ピラゾール - 1 - イル) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0489】

【化133】



30

【0490】

実施例1の工程Dに記載の手順を用いて、4 - (4 - ヨード - ピラゾール - 1 - イル) - シクロヘキサノン (前述の工程で調製したもの) 及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例2の工程Cで調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

40

【0491】

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.21 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 ~ 7.75 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.45 (quin,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.15 ~ 4.29 (m, 1H), 3.88 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2H), 3.64 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.96 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.32 ~ 2.43 (m, 1H), 2.02 ~ 2.28 (m, 2H), 1.75 ~ 1.88 (m

50

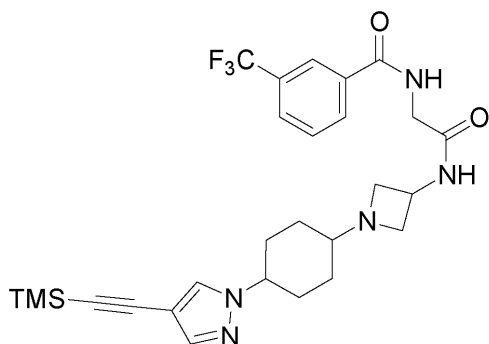
, 2 H), 1.45 ~ 1.74 (m, 4 H)。

【0492】

実施例 29 : 3 - トリフルオロメチル - N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - トリメチルシラニル  
エチニル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモ  
イル } - メチル ) - ベンズアミド

【0493】

【化134】



10

【0494】

N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - ヨード - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼ  
チジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 20  
実施例 28 で調製したもの, 120 mg, 0.20 mmol)、TMS - アセチレン (F  
luka, 20 mg, 0.40 mmol)、Pd (Cl<sub>2</sub>) dppf (Aldrich,  
16 mg, 0.02 mmol)、CuI (Aldrich, 3.8 mg, 0.02 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (56  $\mu$ L, 0.40 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、一晩 80  
に加熱した。反応物をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサ  
ンと NH<sub>3</sub> / MeOH) により精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

【0495】

29a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

<sup>1</sup>H NMR (MeOH) : 8.03 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.61 ~ 7.73 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 ~ 7.44 (m, 1 H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.95 ~ 4.05 (m, 1 H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.14 ~ 2.25 (m, 1 H), 1.90 ~ 2.06 (m, 2 H), 1.58 ~ 1.69 (m, 2 H), 1.33 ~ 1.53 (m, 4 H), -0.01 (s, 9 H)。

30

【0496】

29b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

<sup>1</sup>H NMR (MeOH) : 8.04 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 3.75 (d, J = 14.7 Hz, 2 H), 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.29 ~ 3.40 (m, 2 H), 2.26 (s, 1 H), 1.82 (s, 1 H), 1.75 (br. s., 2 H), 1.54 ~ 1.66 (m, 2 H), 1.51 (br. s., 2 H), 1.42 (d, J = 14.4 Hz, 2 H), 0.00 (s, 9 H)。

40

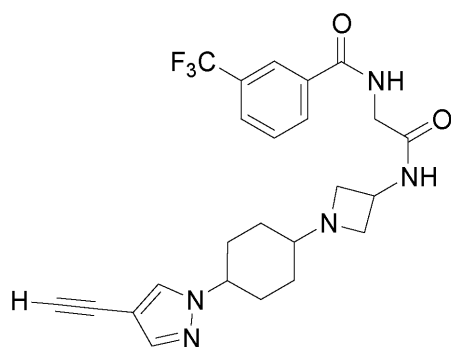
【0497】

実施例 30 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - エチニル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘ  
キシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル -  
ベンズアミド

【0498】



## 【化 1 3 5】



10

## 【 0 4 9 9 】

3 - トリフルオロメチル - N - ( { 1 - [ 4 - ( 4 - トリメチルシラニルエチニル - ピラゾール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - ベンズアミド ( 実施例 29 で調製したもの , 52.5 mg , 0.09 mmol ) の THF ( 4 mL ) 溶液に TBAF ( Aldrich , 47 mg , 0.18 mmol ) を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した後、カラムクロマトグラフィー ( 0 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサンと 7 N の NH<sub>3</sub> / MeOH ) により精製することで、表題化合物を白色の固体として得た。

## 【 0 5 0 0 】

30 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

20

<sup>1</sup>H NMR ( MeOH ) : 8.24 ( br. s. , 1 H ) , 8.16 ( d , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 7.81 ~ 7.95 ( m , 1 H ) , 7.71 ( t , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 7.48 ~ 7.64 ( m , 2 H ) , 4.47 ( t , J = 6.8 Hz , 1 H ) , 4.20 ( t , J = 8.3 Hz , 2 H ) , 3.66 ( t , J = 6.8 Hz , 2 H ) , 3.32 ( br. s. , 1 H ) , 2.97 ( t , J = 6.8 Hz , 2 H ) , 2.51 ( br. s. , 1 H ) , 2.38 ( br. s. , 1 H ) , 2.20 ( d , J = 10.4 Hz , 2 H ) , 1.79 ~ 1.88 ( m , 2 H ) , 1.53 ~ 1.75 ( m , 4 H ) 。

## 【 0 5 0 1 】

30 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

30

<sup>1</sup>H NMR ( MeOH ) : 8.14 ( s , 1 H ) , 8.06 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.88 ( s , 1 H ) , 7.77 ( d , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 7.60 ( t , J = 8.1 Hz , 1 H ) , 7.49 ( s , 1 H ) , 4.19 ~ 4.29 ( m , 1 H ) , 3.54 ~ 3.67 ( m , 2 H ) , 3.43 ( d , J = 10.4 Hz , 2 H ) , 3.31 ( br. s. , 1 H ) , 3.24 ~ 3.28 ( m , 2 H ) , 2.55 ( br. s. , 1 H ) , 2.34 ~ 2.46 ( m , 2 H ) , 1.84 ~ 1.96 ( m , 2 H ) , 1.66 ~ 1.78 ( m , 2 H ) , 1.40 ~ 1.64 ( m , 2 H ) 。

## 【 0 5 0 2 】

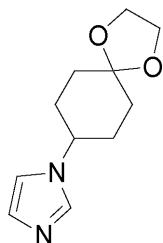
実施例 31 : N - { [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

40

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 1 H - イミダゾール

## 【 0 5 0 3 】

## 【化 1 3 6】



## 【0 5 0 4】

還流凝縮器に取り付けたフラスコ内で、0 の、イミダゾール (A l d r i c h , 1 0 . 0 g , 1 4 . 6 m m o l ) の D M F ( 2 0 m L ) 溶液に N a H ( A l d r i c h , 鉍油中 6 0 % , 3 0 0 m g ) を添加し、反応物を室温に加温した後、1 0 0 で一晩加熱した。反応物を冷却し、氷上に注ぎ、E t O A c で抽出し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー ( 0 ~ 5 0 % の酢酸エチル / ヘキサン溶液と N H <sub>3</sub> / M e O H ) により精製することで、表題化合物を黄色の油として得た。

10

## 【0 5 0 5】

<sup>1</sup>H N M R ( M e O H ) : 7 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 2 1 ( s , 1 H ) , 6 . 9 9 ( s , 1 H ) , 3 . 9 8 ( d , J = 6 . 1 H z , 4 H ) , 2 . 0 0 ~ 2 . 1 4 ( m , 4 H ) , 1 . 8 7 ( d , J = 1 4 . 1 H z , 2 H ) , 1 . 6 9 ~ 1 . 8 2 ( m , 2 H ) 。

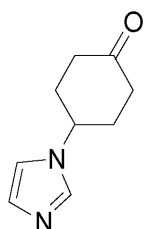
20

## 【0 5 0 6】

工程 B : 4 - イミダゾール - 1 - イル - シクロヘキサノン

## 【0 5 0 7】

## 【化 1 3 7】



30

## 【0 5 0 8】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 1 H - イミダゾール ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 5 0 9】

<sup>1</sup>H N M R ( M e O H ) : 8 . 8 7 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 7 . 4 5 ( s , 1 H ) , 2 . 3 8 ( d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 0 2 ( b r . s . , 2 H ) , 1 . 9 5 ( b r . s . , 2 H ) , 1 . 7 6 ~ 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 ~ 1 . 7 4 ( m , 2 H )

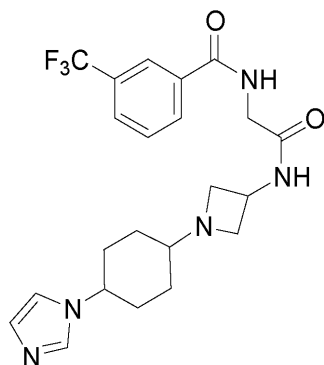
40

## 【0 5 1 0】

工程 C : N - { [ 1 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【0 5 1 1】

## 【化 1 3 8】



10

## 【 0 5 1 2】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - イミダゾール - 1 - イル - シクロヘキサノン（前述の工程で調製したもの）及び N - （アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル） - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド（実施例 2 の工程 C で調製したもの）を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 5 1 3】

3 1 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66 ~ 7.78 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.05 ~ 2.22 (m, 2H), 1.70 ~ 1.84 (m, 4H), 1.51 ~ 1.67 (m, 2H)。

20

## 【 0 5 1 4】

3 1 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (MeOH) : 8.24 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.83 ~ 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.88 (br s, 12H), 4.56 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.12 ~ 3.26 (m, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.05 ~ 2.24 (m, 2H), 1.81 ~ 1.91 (m, 4H), 1.78 (br s, 2H), 1.54 ~ 1.74 (m, 2H)。

30

## 【 0 5 1 5】

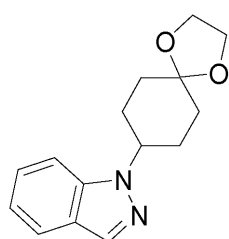
実施例 3 2 : N - { [ 1 - ( 4 - インダゾール - 1 - イル - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 1 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 1 H - インダゾール

## 【 0 5 1 6】

40

## 【化 1 3 9】



## 【 0 5 1 7】

実施例 3 1 の工程 A に記載の手順を用いて、インダン ( Aldrich ) から、表題化

50

合物を白色の固体として調製した。

【0518】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.99 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.44 ~ 7.52 (m, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.92 ~ 4.05 (m, 4H), 2.32 ~ 2.53 (m, 2H), 2.01 ~ 2.17 (m, 2H), 1.91 ~ 2.01 (m, 2H), 1.70 ~ 1.89 (m, 2H)。

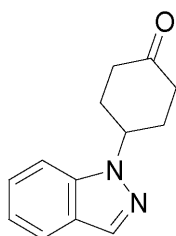
【0519】

工程 B : 4 - インダゾール - 1 - イル - シクロヘキサノン

10

【0520】

【化140】



【0521】

20

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、1 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イル) - 1H - インダゾール (前述の工程で調製したもの) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0522】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.02 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45 ~ 7.54 (m, 1H), 7.37 ~ 7.44 (m, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.92 (dt,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.66 ~ 2.78 (m, 2H), 2.50 ~ 2.64 (m, 4H), 2.31 ~ 2.44 (m, 2H)。

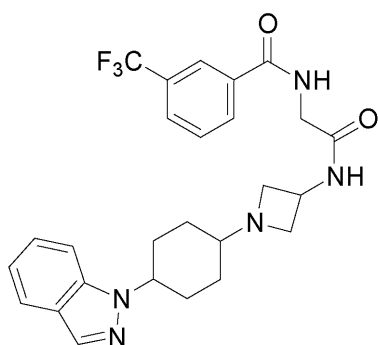
【0523】

30

工程 C : N - { [ 1 - (4 - インダゾール - 1 - イル - シクロヘキシル) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

【0524】

【化141】



40

【0525】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - インダゾール - 1 - イル - シクロヘキサノン (前述の工程で調製したもの) 及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 2 の工程 C で調製したもの) を還元のアミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0526】

32a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

50

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.13 (s, 1H), 7.96 ~ 8.07 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 ~ 7.63 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.31 ~ 7.41 (m, 1H), 7.06 ~ 7.16 (m, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.36 ~ 4.49 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.89 ~ 3.07 (m, 2H), 2.32 ~ 2.52 (m, 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.74 (d,  $J = 13.1\text{ Hz}$ , 2H), 1.55 (t,  $J = 13.4\text{ Hz}$ , 2H)。

【0527】

32b: シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.12 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 ~ 7.83 (m, 2H), 7.56 ~ 7.65 (m, 1H), 7.41 ~ 7.49 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 ~ 7.19 (m, 1H), 6.57 ~ 6.72 (m, 1H), 4.51 ~ 4.61 (m, 1H), 4.38 ~ 4.49 (m, 1H), 4.19 (d,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.85 ~ 3.07 (m, 2H), 2.32 ~ 2.53 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , 2H), 1.76 (br. s., 2H), 1.57 (t,  $J = 14.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.20 ~ 1.43 (m, 2H)。

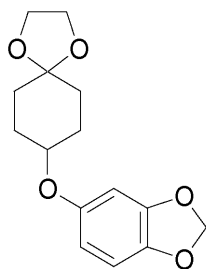
【0528】

実施例33: N - ( { 1 - [ 4 - (ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程A: 5 - ( 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4.5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール

【0529】

【化142】



【0530】

実施例31の工程Aに記載の手順を用いて、セサモール (Aldrich) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

【0531】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 6.53 ~ 6.68 (m, 1H), 6.40 (dd,  $J = 7.5, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.16 ~ 6.31 (m, 1H), 5.57 ~ 5.69 (m, 2H), 5.52 (d,  $J = 11.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 4H), 2.10 ~ 2.26 (m, 4H), 1.81 (d,  $J = 3.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.67 (t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H)。

【0532】

工程B: 4 - (ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - シクロヘキサノン

【0533】

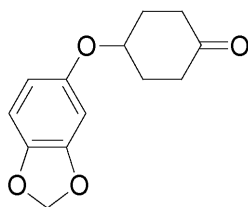
10

20

30

40

## 【化 1 4 3】



## 【 0 5 3 4】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、5 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール ( 前述の工程で調製したもの ) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

10

## 【 0 5 3 5】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> に対する質量計算値 : 234 . 09 ; 実測値 : 235 . 01 ( M + H ) 。

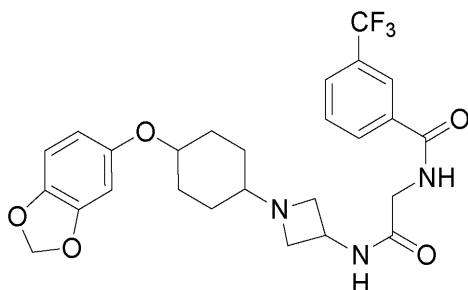
## 【 0 5 3 6】

工程 C : N - ( { 1 - [ 4 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 5 3 7】

## 【化 1 4 4】

20



## 【 0 5 3 8】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

30

## 【 0 5 3 9】

<sup>1</sup>H NMR ( MeOH ) : 8 . 24 ( s , 1 H ) , 8 . 16 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 88 ( d , J = 8 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 64 ~ 7 . 77 ( m , 2 H ) , 6 . 52 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 37 ( t , J = 8 . 3 Hz , 1 H ) , 5 . 88 ( s , 2 H ) , 4 . 48 ( t , J = 7 . 1 Hz , 1 H ) , 4 . 05 ( b r s , 2 H ) , 3 . 68 ( t , J = 7 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 90 ~ 3 . 11 ( m , 2 H ) , 2 . 51 ( b r s , 1 H ) , 2 . 19 ( d , J = 10 . 6 Hz , 2 H ) , 2 . 10 ( d , J = 13 . 1 Hz , 2 H ) , 2 . 00 ( d , J = 12 . 9 Hz , 2 H ) , 1 . 87 ( d , J = 10 . 9 Hz , 2 H ) 。

40

## 【 0 5 4 0】

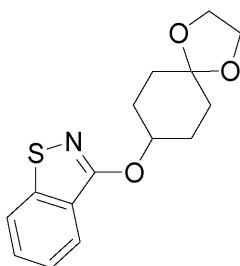
実施例 3 4 : N - ( { 1 - [ 4 - ( ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : 3 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イルオキシ ) - ベンゾ [ d ] イソチアゾール

## 【 0 5 4 1】

50

## 【化 1 4 5】



## 【 0 5 4 2】

10

実施例 1 の工程 B に記載の手順を用いて、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン (A l d r i c h) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 5 4 3】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.88 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.30 ~ 7.39 (m, 1H), 5.29 (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.79 ~ 4.04 (m, 4H), 2.04 ~ 2.15 (m, 4H), 1.91 ~ 2.02 (m, 2H), 1.66 ~ 1.77 (m, 2H)。

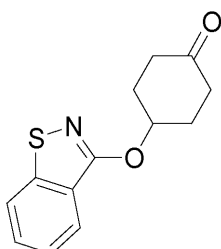
## 【 0 5 4 4】

工程 B: 4 - (ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イルオキシ) - シクロヘキサノン

20

## 【 0 5 4 5】

## 【化 1 4 6】



## 【 0 5 4 6】

30

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、3 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イルオキシ) - ベンゾ [d] イソチアゾール (前述の工程で調製したもの) を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 5 4 7】

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 7.92 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.53 (td,  $J = 7.6, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 5.53 ~ 5.62 (m,  $J = 5.6, 3.1, 3.1, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.52 ~ 2.77 (m, 2H), 2.34 ~ 2.51 (m, 4H), 2.21 ~ 2.34 (m, 2H)。

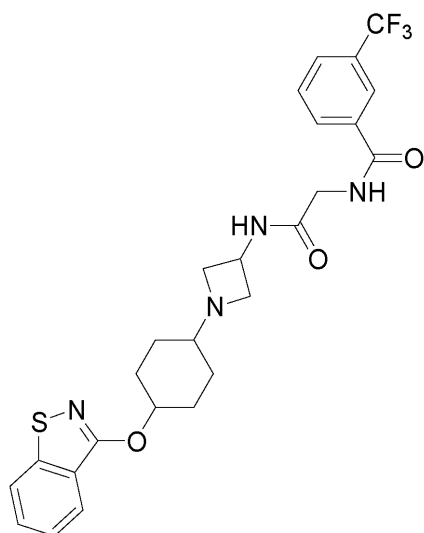
## 【 0 5 4 8】

40

工程 C: N - ( { 1 - [ 4 - (ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イルオキシ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 5 4 9】

## 【化 1 4 7】



10

## 【 0 5 5 0】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、4 - ( ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イルオキシ ) - シクロヘキサノン ( 前述の工程で調製したもの ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

20

## 【 0 5 5 1】

3 4 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( MeOH ) : 8 . 2 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ~ 7 . 8 5 ( m , 3 H ) , 7 . 6 6 ( t , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 ~ 7 . 5 8 ( m , 1 H ) , 7 . 3 2 ~ 7 . 4 3 ( m , 1 H ) , 4 . 6 6 ( b r s . , 1 H ) , 4 . 4 2 ~ 4 . 5 7 ( m , 2 H ) , 4 . 0 8 - 4 . 0 1 ( m , 2 H ) , 3 . 6 4 ~ 3 . 8 1 ( m , 2 H ) , 3 . 0 8 ~ 3 . 2 4 ( m , 1 H ) , 2 . 2 7 ( d , J = 8 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 1 8 ( d , J = 1 4 . 1 H z , 2 H ) , 1 . 8 8 ( d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H ) , 1 . 6 4 ( b r . s . , 2 H ) , 1 . 4 5 ~ 1 . 5 8 ( m , 2 H ) 。

30

## 【 0 5 5 2】

3 4 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR ( MeOH ) : 8 . 2 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 7 7 ~ 7 . 8 6 ( m , 3 H ) , 7 . 6 6 ( t , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 ~ 7 . 5 7 ( m , 1 H ) , 7 . 3 7 ( t d , J = 7 . 5 , 4 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 4 1 ~ 4 . 6 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 ( b r s . , 1 H ) , 3 . 6 8 ~ 3 . 8 1 ( m , 2 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 7 ( d , J = 3 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 1 8 ( d , J = 1 0 . 9 H z , 1 H ) , 1 . 8 8 ( d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H ) , 1 . 5 9 ~ 1 . 7 3 ( m , 2 H ) , 1 . 4 5 ~ 1 . 5 9 ( m , 2 H ) , 1 . 1 3 ~ 1 . 2 6 ( m , 2 H ) 。

40

## 【 0 5 5 3】

実施例 3 5 : ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - カルボン酸 ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アゼチジン - 1 - イル } - シクロヘキシル ) - アミド

工程 A : { 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アゼチジン - 1 - イル } - シクロヘキシル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【 0 5 5 4】



CC1(C)CC(C(F)(F)F)C(C1)C(=O)NCC(=O)N2CC(C2)C3CCCCC3NC(=O)C(F)(F)F

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( A s t a ) 及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

10

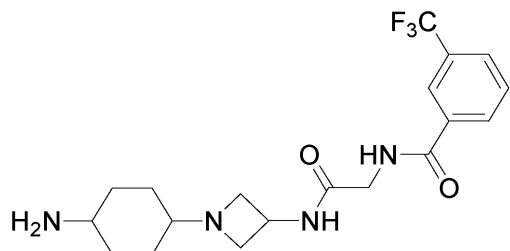
## シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, br, 1H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.72 (s, br, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

20

工程 B : N - { [ 1 - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド T F A 塩

## 【化 1 4 9】



30

{ 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アゼチジン - 1 - イル } - シクロヘキシル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( より極性の低い異性体 , 前述の工程で調製したもの , 5 . 6 g , 1 1 . 2 m m o l ) の D C M 1 0 m L 及び T F A ( 1 0 m L ) 溶液を、室温にて 4 時間にわたって攪拌した。溶媒を除去し、残留物を減圧下で乾燥させ、表題化合物を無色の油として得た。

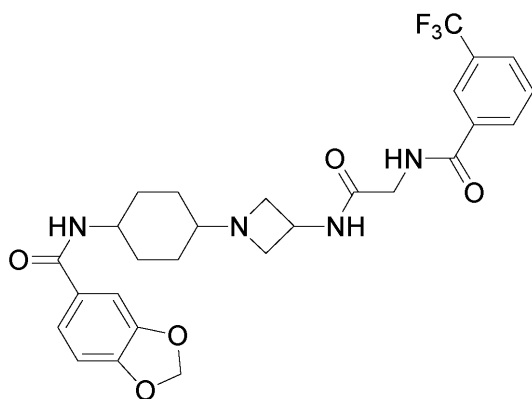
ESI-MS (m/z) : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> に対する質量計算値, 398 ; 実測値 : 399 (M + H)。

40

工程 C : ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - カルボン酸 ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アゼチジン - 1 - イル } - シクロヘキシル ) - アミド

【 0 5 6 2 】

## 【化 1 5 0】



10

## 【 0 5 6 3】

ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニルクロリド(Aldrich, 74 mg, 0.404 mmol)を、N-{[1-(4-アミノ-シクロヘキシル)-アゼチジン-3-イルカルバモイル]-メチル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドTFA塩(前述の工程で調製したもの, 200 mg, 0.404 mmol)及びTEA(170  $\mu$ L, 1.21 mmol)のDCM(5 mL)溶液に0 にて添加した。反応物を更に2時間にわたって攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。次いで反応物をDCMと水との間で分画した。有機層を分離し、水性層をクロロホルム/IPA「カクテル」(約3:1, 体積/体積)で3回抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、次いで溶離液として酢酸エチル及び7NのNH<sub>3</sub>/MeOH(純粋な酢酸エチル~5%の7NのNH<sub>3</sub>/MeOH/酢酸エチル)を使用して、Combiflash(登録商標)システムにより粗生成物を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

20

## 【 0 5 6 4】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) 8.11(s, 1H), 8.05(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.82(d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 4.35(m, 1H), 3.95(s, 2H), 3.84(m, 1H), 3.68(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.55(m, 6H)。

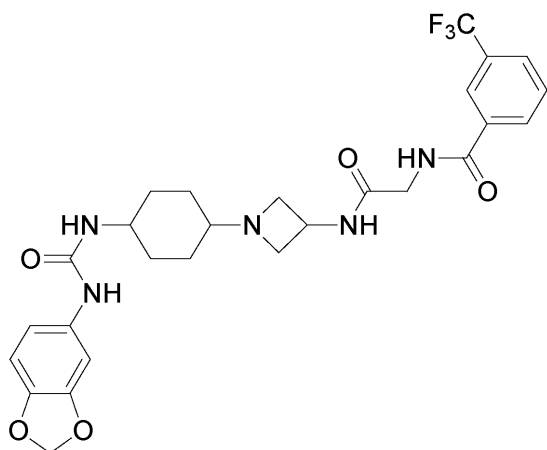
30

## 【 0 5 6 5】

実施例36: N-( { 1 - [ 4 - ( 3 - ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ウレイド) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 5 6 6】

## 【化 1 5 1】



10

## 【 0 5 6 7】

5 - イソシアナト - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール ( Aldrich , 50 mg , 0 . 302 mmol ) を、N - { [ 1 - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド TFA 塩 ( 150 mg , 0 . 302 mmol ) 及び TEA ( 127  $\mu$  L , 0 . 906 mmol ) の DMF ( 3 mL ) に室温にて添加した。反応物を一晩攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。次いで反応物を DCM と水との間で分画した。有機層を分離し、水性層をクロロホルム / IPA 「カクテル」 ( 約 3 : 1 , 体積 / 体積 ) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、次いで溶離液として酢酸エチル及び 7 N の  $\text{NH}_3$  / MeOH ( 純粋な酢酸エチル ~ 5 % の 7 N の  $\text{NH}_3$  / MeOH / 酢酸エチル ) を使用して、Combiflash ( 登録商標 ) システムにより粗生成物を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

20

## 【 0 5 6 8】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $d_4$  - MeOH ) 8 . 11 ( s , 1 H ) , 8 . 05 ( d ,  $J$  = 6 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 80 ( d ,  $J$  = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 62 ( t ,  $J$  = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 95 ( s , 1 H ) , 6 . 63 ( d ,  $J$  = 6 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 45 ( d ,  $J$  = 6 . 5 Hz , 1 H ) , 5 . 80 ( s , 2 H ) , 4 . 35 ( m , 1 H ) , 3 . 98 ( s , 2 H ) , 3 . 65 ( m , 1 H ) , 3 . 60 ( t ,  $J$  = 7 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 95 ( t ,  $J$  = 7 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 15 ( m , 1 H ) , 1 . 60 ( m , 2 H ) , 1 . 45 ( m , 4 H ) , 1 . 22 ( m , 2 H ) 。

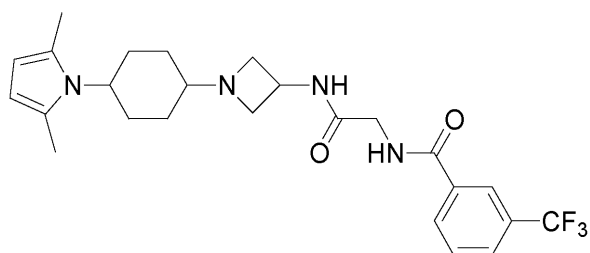
30

## 【 0 5 6 9】

実施例 37 : N - ( { 1 - [ 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - シクロヘキシル ] - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

## 【 0 5 7 0】

## 【化 1 5 2】



40

## 【 0 5 7 1】

N - { [ 1 - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 35 の工程 B で調製したもの , 0 . 24 g , 0 . 4 mmol ) のメタノール ( 2 mL ) 溶液に D

50

IEA (Aldrich, 0.21 mL, 1.2 mmol) 及びアセトニルアセトン (Aldrich, 0.06 mL, 0.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、揮発性有機物を蒸発させて除去した。残留物を水に溶解させ、EtOAc で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過及び蒸発により粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc) により精製することで、白色の固体としてシス異性体を得た。

【0572】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.13 (1H, s), 8.00 ~ 8.02 (1H, d), 7.79 ~ 7.81 (1H, d), 7.58 ~ 7.62 (1H, t), 2.23 ~ 7.27 (1H, m), 6.72 ~ 6.74 (1H, d), 5.73 (2H, s), 4.53 ~ 4.58 (1H, m), 4.17 ~ 4.18 (2H, d), 3.84 ~ 3.90 (1H, m), 3.61 ~ 3.65 (2H, m), 2.81 ~ 2.85 (2H, m), 2.25 ~ 2.35 (8H, m), 1.37 ~ 1.77 (6H, m). LC/MS: 477.2 [M+H].

10

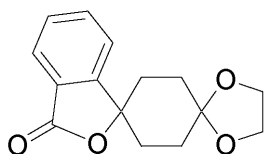
【0573】

実施例 38:

工程 A:

【0574】

【化153】



20

【0575】

イソ-プロピル-マグネシウムブロミド (Aldrich, THF 中 2.0 M, 10 mL, 20 mmol) を、2-ヨード-安息香酸メチルエステル (Aldrich, 5.00 g, 19.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、0 にてゆっくりと滴加した。添加後に、反応物を更に 30 分にわたって攪拌した。0 にて、反応混合物に 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン (Aldrich, 3.00 g, 19.2 mmol) の THF (10 mL) 溶液を添加した。反応物を更に 2 時間にわたって攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液でクエンチし、室温に加温した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水の間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色固体を得、次いでヘキサン及び酢酸エチル (10% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチル) を使用して、Combiflash (登録商標) システムのシリカゲルカラムによりこの固体を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

30

【0576】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.01 (m, 4H).

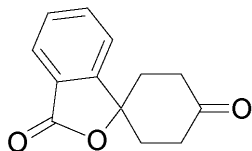
40

【0577】

工程 B:

【0578】

【化154】



50

## 【 0 5 7 9 】

実施例 1 の工程 C に記載の手順を用いて、実施例 3 8 の工程 A の生成物を脱保護することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 5 8 0 】

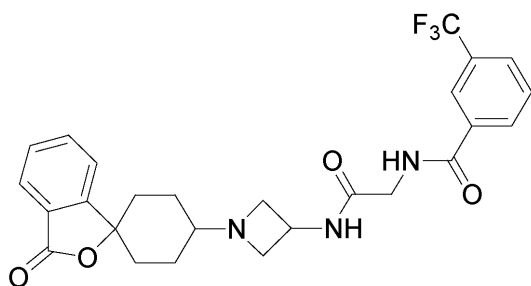
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.95 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.70 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.55 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.41 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.98 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H)。

## 【 0 5 8 1 】

工程 C :

## 【 0 5 8 2 】

## 【 化 1 5 5 】



## 【 0 5 8 3 】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、実施例 3 8 の工程 B で調製したケトン及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 2 の工程 C で調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【 0 5 8 4 】

3 8 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ ) 8.21 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.87 (m, 2 H), 7.65 (m, 3 H), 7.55 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.85 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.15 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.25 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H)。

## 【 0 5 8 5 】

3 8 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ ) 8.25 (s, 1 H), 8.18 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.70 (m, 3 H), 7.60 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.58 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.80 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.20 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.01 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H)。

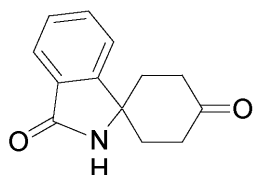
## 【 0 5 8 6 】

実施例 3 9 :

工程 A :

## 【 0 5 8 7 】

## 【化 1 5 6】



## 【0 5 8 8】

4 - オキソ - 1 - フェニル - シクロヘキサンカルボン酸 (A l d r i c h , 2 . 0 0 g , 9 . 1 7 m m o l ) を、還流条件下で4時間にわたってD P P A (A l d r i c h , 1 8 . 3 m m o l ) / T E A ( 2 . 5 6 m L , 1 8 . 3 m m o l ) / トルエン ( 1 0 m L ) で処理した。反応物を室温に冷却した後、1 N の H C l 水溶液 ( 約 5 m L ) 及び T H F ( 5 m L ) を添加し、反応物を一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムと D C M の間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色固体を得、次いでヘキサン及び酢酸エチル ( 1 0 % 酢酸エチル ~ 1 0 0 % 酢酸エチル ) を使用して、C o m b i F l a s h ( 登録商標 ) システムのシリカゲルカラムによりこの固体を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

10

## 【0 5 8 9】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 3 0 ( m , 4 H ) , 6 . 5 6 ( s , b r , 1 H ) , 2 . 9 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 0 ( m , 2 H ) , 2 . 6 4 ( m , 2 H ) , 2 . 4 5 ( m , 2 H ) 。

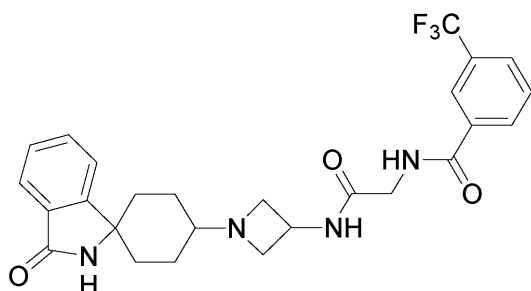
20

## 【0 5 9 0】

工程 B :

## 【0 5 9 1】

## 【化 1 5 7】



30

## 【0 5 9 2】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、実施例 3 9 の工程 A のケトン及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

## 【0 5 9 3】

3 9 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体 ,

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 8 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 7 5 ( m , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d ,  $J = 6 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 5 ( t ,  $J = 6 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( t ,  $J = 6 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 4 5 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( d ,  $J = 4 . 2 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 4 9 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 2 5 ( d d ,  $J = 9 . 5 , 3 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 4 5 ( m , 2 H ) , 2 . 3 5 ( s , b r , 1 H ) , 2 . 3 0 ( d d ,  $J = 9 . 0 , 3 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 5 ( m , 2 H ) 。

40

## 【0 5 9 4】

3 9 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $d_4$  - M e O H ) 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 (

50

d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

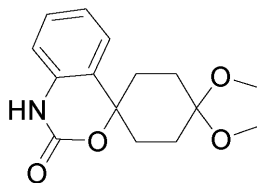
【0595】

実施例40：

工程A：

【0596】

【化158】



【0597】

(2-ブロモ-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(Aldrich, 5.00g, 18.5mmol)のTHF(25mL)溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5N, 19mL, 46mmol)を-78℃にてゆっくりと滴加した。添加後に、反応物を更に30分にわたって攪拌した。-78℃にて、反応混合物に1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(Aldrich, 2.89g, 18.5mmol)のTHF(10mL)溶液を添加した。反応物を更に2時間にわたって攪拌し、室温に加熱した。固体t-BuOK(Aldrich, 約4g, 37mmol)を添加し、反応物を一晩攪拌した。次いで反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチした。減圧下で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水の間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色固体を得、次いでヘキサン及び酢酸エチル(10%酢酸エチル~100%酢酸エチル)を使用して、CombiFlash(登録商標)システムのシリカゲルカラムによりこの固体を精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

【0598】

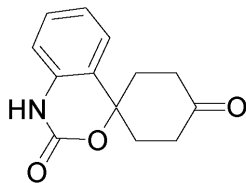
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.45(s, br, 1H), 7.25(dt, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 7.20(d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.05(dt, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 6.90(d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98(m, 4H), 2.20(m, 6H), 1.67(d, J = 6.5 Hz, 2H)。

【0599】

工程B：

【0600】

【化159】



【0601】

実施例1の工程Cに記載の手順を用いて、前述の工程で調製したアセタールを脱保護することで、生成化合物を白色の固体として調製した。

【0602】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.51(s, br, 1H), 7.25

10

20

30

40

50

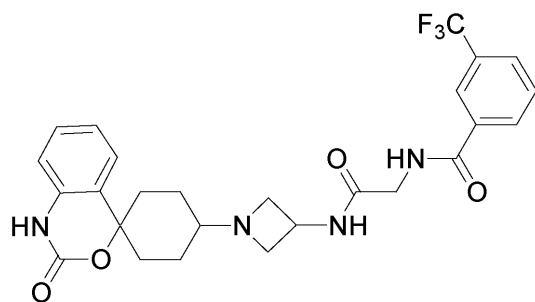
(d t, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.05 (d t, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H)。

【0603】

工程 C :

【0604】

【化160】



10

【0605】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、工程 B のケトン及び N - (アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (実施例 2 の工程 C で調製したもの) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

20

【0606】

40 a : シリカゲルカラムからの、より極性の低いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.95 (s, br, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.30 ~ 2.15 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

30

【0607】

40 b : シリカゲルカラムからの、より極性の高いフラクション

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.90 (s, br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 6H)。

40

【0608】

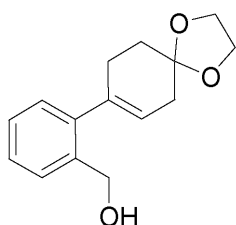
実施例 41 : N - [ (1 - 3' H - スピロ [シクロヘキサ - 1, 1' - イソベンゾフラン] - 4 - イル - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A : [2 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカ - 7 - エン - 8 - イル) - フェニル] - メタノール

【0609】



## 【化 1 6 1】



## 【 0 6 1 0】

実施例 38 の工程 A に記載の手順を用いて、(2-ヨード-フェニル)-メタノール (Aldrich) から、表題化合物を白色の固体として調製した。

10

## 【 0 6 1 1】

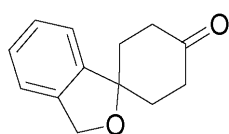
E S I - M S ( m / z ) : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> の質量計算値 : 246.13 ; 実測値 : 247.0 ( M + H )。

## 【 0 6 1 2】

工程 B : 3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-イソベンゾフラン]-4-オン

## 【 0 6 1 3】

## 【化 1 6 2】



20

## 【 0 6 1 4】

[2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-フェニル]-メタノール (1 g, 4.06 mmol, 前述の工程で調製したもの) の D C M (2 mL) 溶液に T F A (8 mL) を添加し、室温にて 2 時間にわたって攪拌した後、減圧下で溶媒を除去することで、表題化合物を得た。

## 【 0 6 1 5】

E S I - M S ( m / z ) : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> の質量計算値 : 202.02 ; 実測値 : 202.2 ( M + H )。

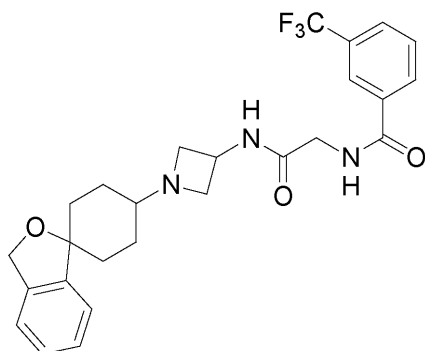
## 【 0 6 1 6】

工程 C : N - [ ( 1 - 3 ' H - スピロ [ シクロヘキサ - 1 , 1 ' - イソベンゾフラン ] - 4 - イル - アゼチジン - 3 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

30

## 【 0 6 1 7】

## 【化 1 6 3】



40

## 【 0 6 1 8】

実施例 1 の工程 D に記載の手順を用いて、工程 B のケトン及び N - ( アゼチジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 実施例 2 の工程 C で調製したもの ) を還元的アミノ化することで、表題化合物を白色の固体として調製した。

50

## 【0619】

41a：シリカゲルカラムからの、より極性の低い異性体

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.08 ~ 8.19 (m, 1H), 7.97 ~ 8.07 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.55 ~ 7.66 (m, 1H), 7.26 ~ 7.38 (m, 3H), 7.15 ~ 7.22 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.51 ~ 4.66 (m, 1H), 4.15 ~ 4.20 (m, 2H), 3.59 ~ 3.73 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.90 ~ 2.03 (m, 1H), 1.82 (t,  $J = 10.1\text{ Hz}$ , 2H), 1.51 ~ 1.64 (m, 4H), 1.43 (s, 2H)。

## 【0620】

41b：シリカゲルカラムからの、より極性の高い異性体

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - d) : 8.14 (br s., 1H), 7.96 ~ 8.08 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.63 ~ 7.74 (m, 1H), 7.48 ~ 7.60 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.15 ~ 7.22 (m, 2H), 5.02 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.48 ~ 4.60 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.57 ~ 3.74 (m, 2H), 2.83 ~ 3.02 (m, 2H), 1.89 ~ 2.04 (m, 1H), 1.82 (d,  $J = 11.9\text{ Hz}$ , 2H), 1.70 (d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.49 ~ 1.62 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H)。

## 【0621】

実施例42：インビトロでの生物学的データ

本発明の化合物を、種々の代表的な生物試験にかけた。

## 【0622】

これらの試験結果は、非限定的な方式で本発明を示すことが意図されている。

## 【0623】

THP-1細胞におけるMCP-1受容体結合アッセイ

ヒト単球細胞系統THP-1細胞をAmerican Type Culture Collection (Manassas, Va., USA) から得た。37 °C の加湿5% CO<sub>2</sub> 雰囲気中で10% ウシ胎児血清を添加したRPMI-1640 (RPMI: Roswell Park Memorial Institute Medium - 細胞培養用増殖培地) でTHP-1細胞を増殖させた。細胞密度を $0.5 \times 10^6$  細胞数/mLの間に維持した。

## 【0624】

96ウェルプレートを用い、様々な濃度の、未標識のMCP-1 (R & D Systems (Minneapolis, Minn.)) 又は試験化合物のいずれかの存在下で、THP-1細胞を0.5 nMの $^{125}\text{I}$ で標識されたMCP-1 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. (Boston, Mass.)) と共に30 °C にて2時間にわたって培養した。次に、細胞をフィルタープレート上に採取し、20  $\mu\text{L}$  のMicroscint 20をそれぞれのウェルに加えた。プレートをTop Count NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. (Boston, Mass.)) で計数した。全ての値からブランク値 (緩衝液のみの値) を減算し、薬剤処理値を分散媒処理値と比較した。1  $\mu\text{M}$  の冷却MCP-1を非特異性結合に使用した。

## 【0625】

表1は、本発明の試験化合物のために得られた、CCR2へのMCP-1の結合の阻害に関するIC<sub>50</sub>値を列挙する。特定の化合物についてIC<sub>50</sub>値が得られなかった場合、阻害率は25  $\mu\text{M}$  の試験濃度において提供される。

## 【0626】

表1

10

20

30

40

50

M C P - 1 結合阻害時の I C<sub>50</sub> ( μ M )

【 0 6 2 7 】

【 表 2 】

表 1

実施例	CCR2結合(nM)
1a	130
2a	230
3	2, 200
4	5, 900
5a	24, 000
6a	380
7a	2, 700
8a	430
9	1, 600
10	1, 000
11	280
12a	820
13a	100
14	280
15a	5, 400
16	7, 100
17a	2, 860
18a	330
19	66
20	110
21a	6, 500
22a	1, 100
23	410
24a	680
25a	340
26a	95
27a	170
28	110
29a	21
30a	88
31a	340
32a	510
33	410
34a	290
35	430
36	1, 500
37	9, 000
38a	920
39a	1, 500
40a	2, 200
41a	80

10

20

30

40

【 0 6 2 8 】

実施例 4 3 : 動物

C 5 7 B L / 6 マウスに注入した標的 1 2 9 S v / E v b r d 胚幹細胞クローンを使用して、マウス C C R 2 ノックアウト / ヒト C C R 2 ノックインマウスを作成した。h C C R 2 転写産物の発現を、ホモ接合 h C C R 2 ノックインマウスからの脾臓及び血液の全 R N A 上で行われた定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により確認した。トランスジェニックマウスを、1 2 時間の明 / 1 2 時間の暗のサイクルが維持される、特定病原フリーの、温度制御された施設に収容した。マウスは、水及び食物に対する自由なアクセスを有した。実験手順は、動物愛護に関する制度基準に従って実行され、動物使用施設の動物愛護及び使用委員会により承認された。

50

## 【0629】

## 実施例44：マウスのインビボでの細胞遊走アッセイ

動物にビヒクル又はCCR2アンタゴニストを3、10及び30mg/kg bidにて経口投与する。動物に麻酔及び開腹手術を行う。小腸の遠位ループ（長さ5cm）を湿性滅菌ガーゼ上に穏やかに移す。合成ヒトMCP-1（1mg/100ml無菌PBS）又はPBS単独を、露出させたループの漿膜上に一滴ずつ投与する。縫合糸結び目を腸間膜内に配置して、処置範囲の終点をマークする。24時間後、動物を屠殺し、腸の分節と隣接領域とを除去する。組織を腸間膜の縁に沿って開放し、ピンで平坦に留め、粘膜を除去する。残りの筋肉層を100%EtOH中で短時間固定した後、Hanker-Yates試薬を使用して染色し、ミエロペルオキシダーゼ含有免疫細胞を検出する。10mpk、P.O. bidにおいて、ビヒクル処置動物と比較して細胞遊走阻害率が30%に達した場合、この化合物は有効であると見なされる。

10

## 【0630】

## 実施例45：マウスにおけるチオグリコレート誘発による腹膜炎

動物にビヒクル又はCCR2アンタゴニストを3、10、30及び100mg/kg bid経口投与する。1時間後、動物に無菌チオグリコレート（25mL/kg、ip、Sigma）を腹腔内注射して腹膜炎を誘発させる。動物をビヒクル又はCCR2アンタゴニストで1日2回経口処置する。72時間の時点で、腹腔腔を10mLの無菌生理食塩水で洗浄する。顕微鏡を用い腹膜洗浄液中の全細胞の計数を行い、Giemsa染色（Hema Tek 2000）後、サイトスピン分析を用いて細胞識別を行う。CCR2アンタゴニスト処置マウスの白血球数の変化をビヒクル処置マウスに対して比較することにより、チオグリコレート-誘発腹膜炎の阻害率を計算する。

20

## 【0631】

## 実施例46：MCP-1誘発によるマウス気道への単球のリクルートメント

動物を、ビヒクル又はCCR2アンタゴニスト（3、10、及び30mg/kg bid）で経口処置する。1時間後、動物に無菌生理食塩水中の4µgのMCP-1を鼻腔内投与する。動物をビヒクル又はCCR2アンタゴニストで1日2回経口処置する。48時間後、マウスを麻酔溶液（Sleepaway-ペントバルビタールナトリウム）の腹腔内注射により安楽死させる。3mMのEDTAを含有する1.4mLの氷冷PBSを使用して、全気管支肺胞洗浄（BAL）を行う。顕微鏡を使用してBAL洗浄液中の全細胞の計数を行い、Giemsa染色（Hema Tek 2000）後、サイトスピン分析を用いて細胞識別を行う。ビヒクル処置マウスに対して、化合物処置マウスの全白血球カウント数（単球/マクロファージ及びリンパ球を含む）の変化を比較することにより、阻害率を計算する。阻害率が30%に達した場合、化合物は有効と見なされる。

30

## 【0632】

## 実施例47：マウスにおいて高脂肪飼料により誘発された肥満及びインスリン抵抗性

脂質からおよそ60%のカロリーを引き出す高脂肪飼料（D-12492、Research Diets Inc.）により、7週齢のマウスを10～24週間にわたり肥満を誘発する。7週齢までの間、マウスにはカロリーの5%が脂肪として提供される標準的なペレット試料を与える。肥満動物を、体重及び体脂肪量によりランダム化した。マウスを、ビヒクル又はCCR2アンタゴニスト（3、10、及び30mg/kg bid）により経口処置する。体重及び食物摂取並びに空腹時血糖値をモニターした。体質量（Body mass）をNMR分析装置（Burker MiniSpec）により測定した。3時間断食させたマウスにてインスリン負荷試験を行う。組み換えヒトインスリン（1.5U/kg）の腹腔内ボラス注射後、Glucometerを使用して、注射の前及び注射から15、30、45、60、90及び120分後に血中ブドウ糖濃度を測定する。一晚（17時間）の断食後にブドウ糖負荷試験を行う。水に溶解させたブドウ糖（1g/kg）の経口投与後、血中ブドウ糖濃度を、投与前及び投与から15、30、60、90、120分後に測定する。エネルギー消費分析を、完全実験動物監視システムにより監視した。ビヒクル又はCCR2アンタゴニストによる40日間の処置後、マウスをCO<sub>2</sub>により窒

40

50

息させて屠殺する。化合物処置マウスとビヒクル処置マウスの体重変化を比較することにより、体重減少率を計算する。

【0633】

実施例48：アレルギー性喘息のマウスモデル

0日目及び5日目に、100 µLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中の1 mgのImject(登録商標)に吸収させた10 µgの鶏卵アルブミン(OVA)を腹腔内注射することにより、マウスを感作する。対照動物にはPBSを腹腔内投与した。12、16及び20日目に、超音波ネブライザーによる0.5% OVAエアロゾルの10分間の吸入によりOVA免疫化動物を曝露した。対照動物を同様にPBSにより曝露した。OVA感作マウスには、ビヒクル(0.5% Methocel)又はCCR2アンタゴニストを9~20日目に1日2回、21日目に1日1回、すなわち屠殺の2時間前に、3、10、30 mg/kgにて経口的に与える。デキサメタゾン(5 mg/kg)及びモンテルカスト(1 mg/kg)を1日1回経口的に与える。21日目の、CCR2化合物の最終投与から2時間後に、エアロゾル化メタコリンに対する気管支反応生成物を、Buxco全身プレチスモグラフを使用して測定する。21日目にマウスを屠殺する。気管支肺胞洗浄液を収集し(1 mL)、全細胞を計数する。Giemsa染色(Hema Tek 2000)後、好酸球、リンパ球、単球及び好中球の数をサイトスピン分析を用いて測定する。化合物処置マウスをビヒクル処置マウスと比較することにより、全BAL白血球カウント(及び好酸球カウント)の阻害率を計算する。阻害率が30%に達した場合、化合物は有効と見なされる。

10

20

【0634】

前述の明細書は、例示を目的として提供される実施例と共に、本発明の原理を教示するが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内に含まれるすべての通常の変形、改作及び/又は修正を包含することが理解されるであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
C 0 7 D 403/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 403/08	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/536 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/536	
	C 0 7 D 403/04	

(72)発明者 ハフナゲル, ヘザー・ラエ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19343 グレンムーア・グレンマナーレーン64

(72)発明者 スイ, ツイーファ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19477スプリングハウス・ウエルシュアンドマツキーンローズ

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2006-516145(JP, A)  
特表2008-509185(JP, A)  
国際公開第2009/076512(WO, A1)  
特表2012-511582(JP, A)  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18(6), p.1869-1873

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)