

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7624745号
(P7624745)

(45)発行日 令和7年1月31日(2025.1.31)

(24)登録日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	205/04 C S P
A 6 1 K	31/397(2006.01)	A 6 1 K	31/397
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4427(2006.01)	A 6 1 K	31/4427
請求項の数 15 (全126頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-529521(P2022-529521)	(73)特許権者	399047002
(86)(22)出願日	令和2年11月20日(2020.11.20)		ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ フ
(65)公表番号	特表2023-503091(P2023-503091		アウンダーション
	A)		アメリカ合衆国ユタ州8 4 1 0 8, ソル
(43)公表日	令和5年1月26日(2023.1.26)		ト レイク シティ, アラピーン ドライブ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/061587		6 1 5, スイート 3 1 0
(87)国際公開番号	WO2021/102314	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	令和3年5月27日(2021.5.27)		弁理士 山本 修
審査請求日	令和5年6月28日(2023.6.28)	(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	62/938,693		弁理士 宮前 徹
(32)優先日	令和1年11月21日(2019.11.21)	(74)代理人	100196508
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100133765
			弁理士 中田 尚志
		(72)発明者	セバハー, ポール・リチャード
			最終頁に続く

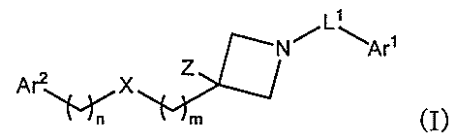
(54)【発明の名称】 T R P V 4 受容体リガンド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



[式中、

L¹は、－S(O₂)－であり；

Xは、Oであり；

mは、1であり；

nは、0であり；

Ar¹及びAr²は、各々独立して、6～10員環のアリール又は5～10員環のヘテロアリールから選択され；

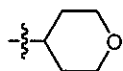
Zは、－CH₂OH、－C(O)OH、－NH₂、－NH C(O)CH₂NH₂、－CH₂NH₂、－CH₂NHCH₃、－CH₂NH(CH₂)₂OH、－CH₂NH(CH₂)₃OH、－CH₂NH(C₅H₉O)、－CH₂NH(CH₂)₂OCH₃、－CH₂NHC

$\text{H}_2(\text{C}_4\text{H}_7\text{O})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5\text{O})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4(\text{C}_5\text{H}_9\text{O})$ 、または $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^7$ であり、

ここで、

$(\text{C}_5\text{H}_9\text{O})$ は

【化2】

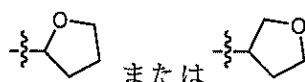


10

であり、

$(\text{C}_4\text{H}_7\text{O})$ は

【化3】



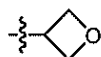
または

20

であり、

$(\text{C}_3\text{H}_5\text{O})$ は

【化4】



であり、

R^7 は、ヒドロキシシクロヘキシルまたはヒドロキシシクロブチルであり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロ環は、独立して、無置換である、又はシアノ、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、アミノ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、ハロアルキル、スルホニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、及び $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ から独立して選択される1若しくは複数の置換基で置換されている]

30

の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Ar^1 が、5員環ヘテロアリール、6員環アリール、又は6員環ヘテロアリールから選択され、

各アリール又はヘテロアリールは、無置換である、又はシアノ、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、ハロアルキル、スルホニル、及び $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシから独立して選択される1若しくは2つの置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項3】

40

前記ハロが、フルオロ又はクロロである、請求項1または2に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項4】

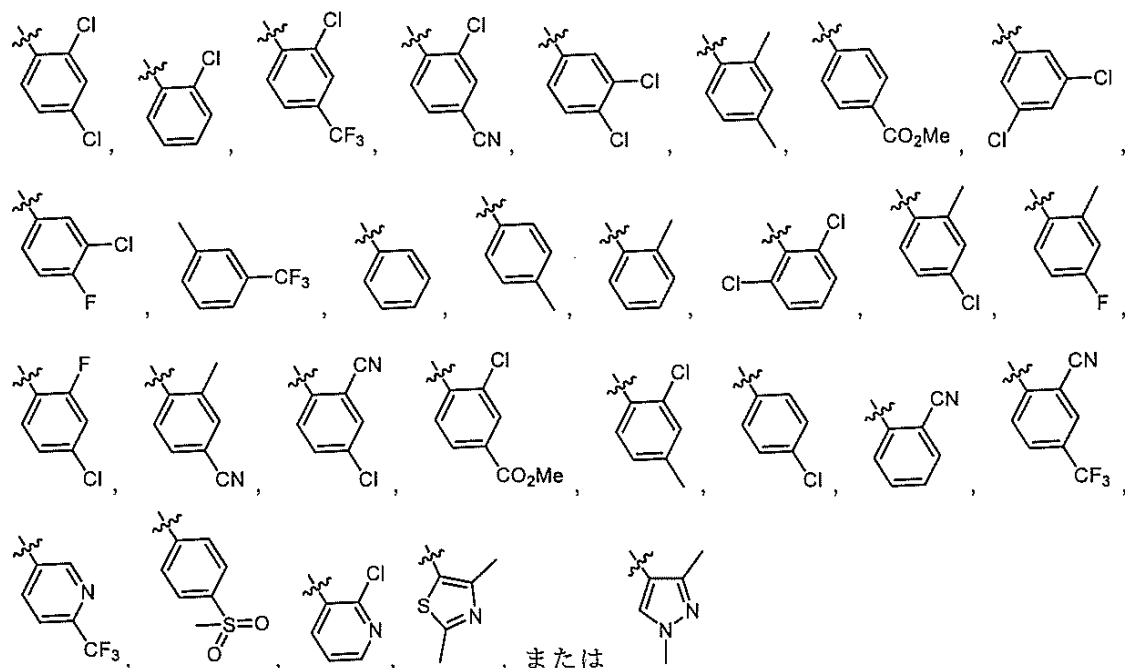
前記ハロアルキルが、トリフルオロメチルである、請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項5】

Ar^1 が、

50

【化 5】



10

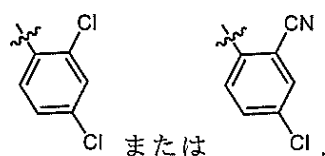
20

である、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項 6】

 $A r^{-1}$ が、

【化 6】



30

である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項 7】

Ar²が、5員環ヘテロアリール、6員環アリール、又は6員環ヘテロアリールから選択され、

各アリール又はヘテロアリールは、無置換である、又はシアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $-C(O)-NH_2$ から独立して選択される1若しくは2つの置換基で置換されている、請求項1乃至6のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項 8】

前記ハロが、フルオロ又はクロロである、請求項 7 に記載の化合物又はその医薬的塩。

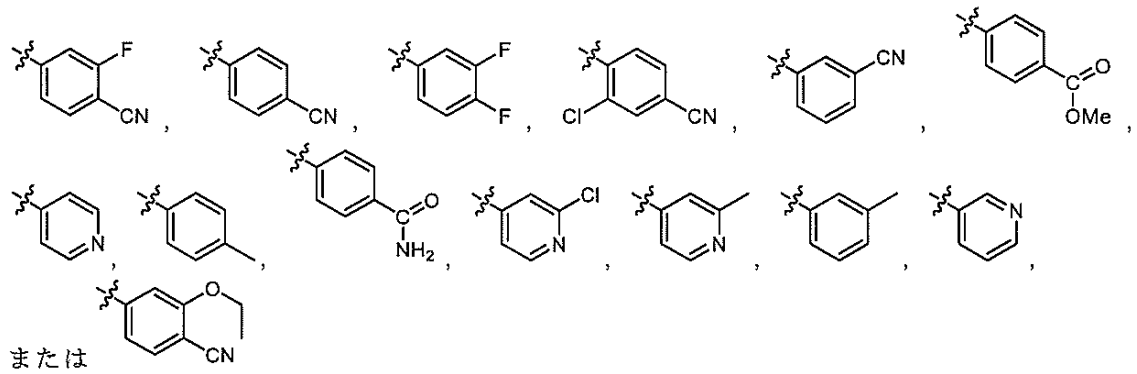
【請求項 9】

 $A r^2$ が、

40

50

【化 7】



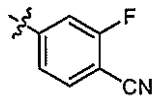
10

である、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項 10】

Ar^2 が、

【化 8】



20

である、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的塩。

【請求項 11】

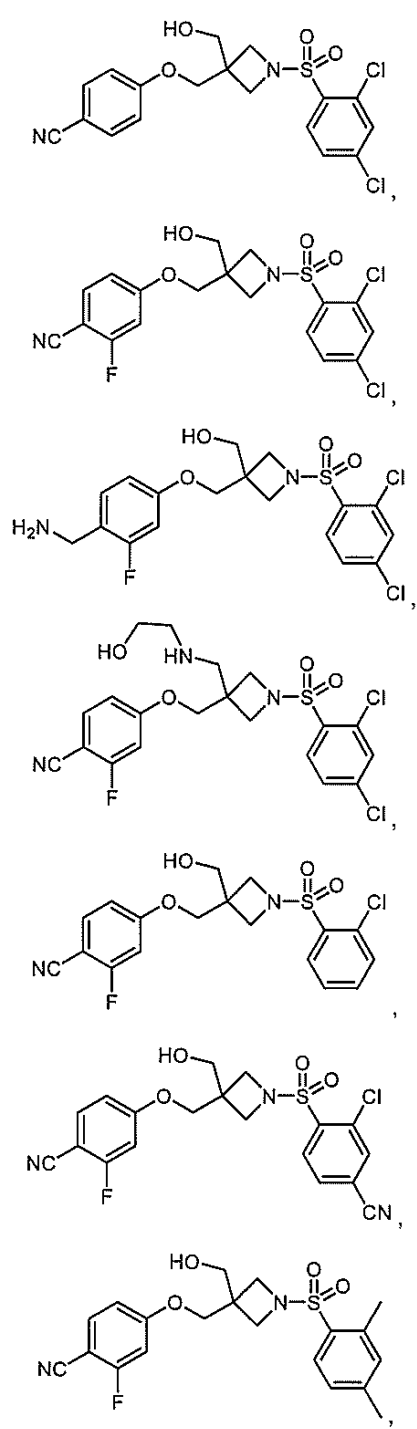
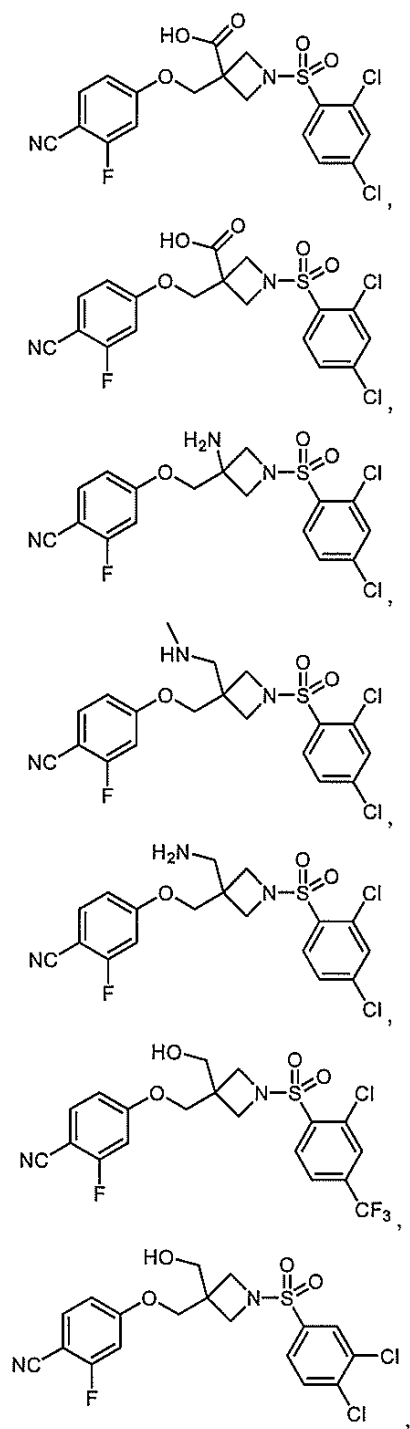
以下：

30

40

50

【化 9 - 1】



10

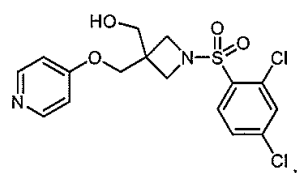
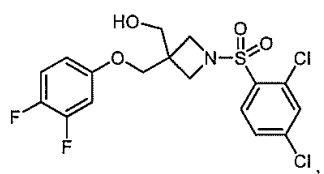
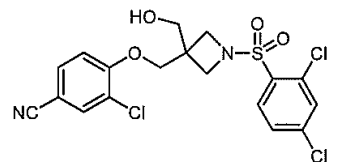
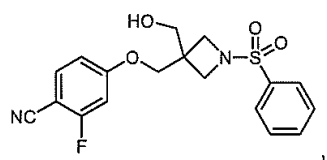
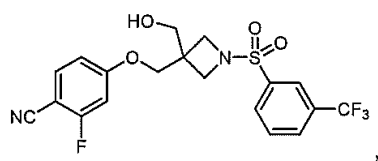
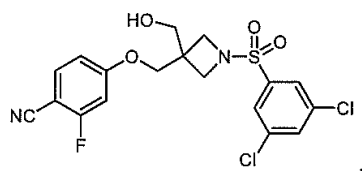
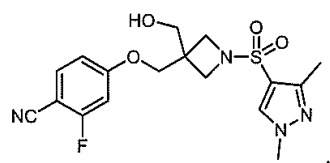
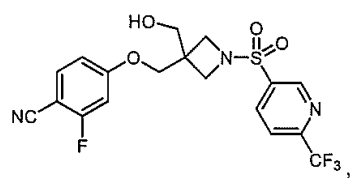
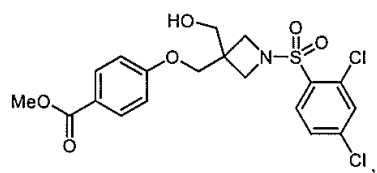
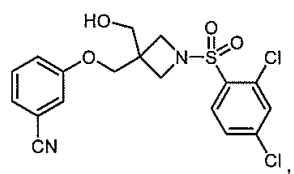
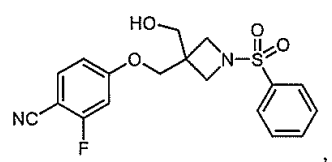
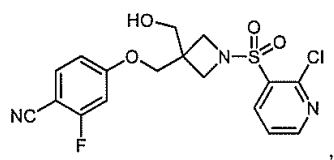
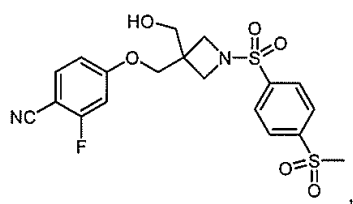
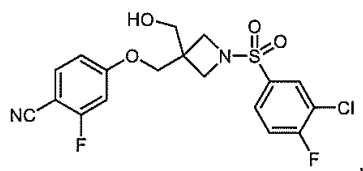
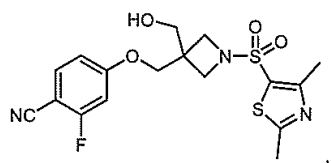
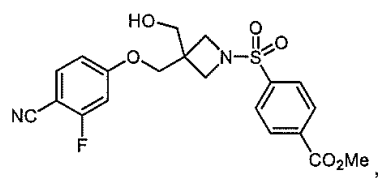
20

30

40

50

【化 9 - 2】



10

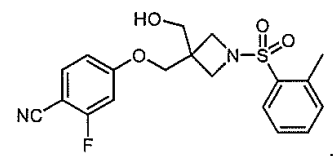
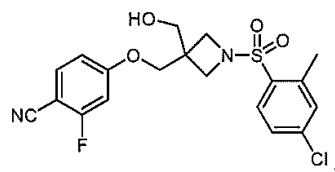
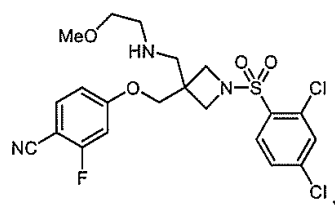
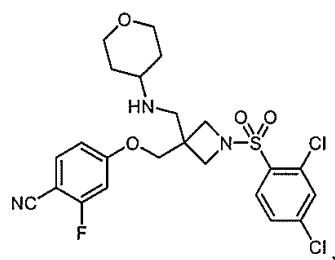
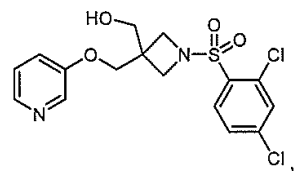
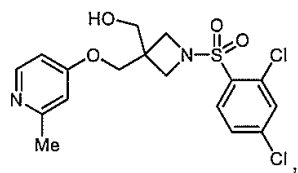
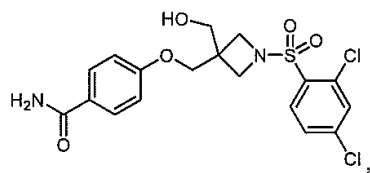
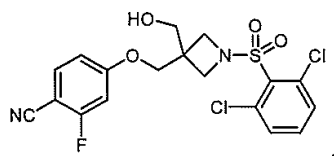
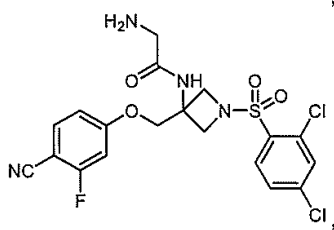
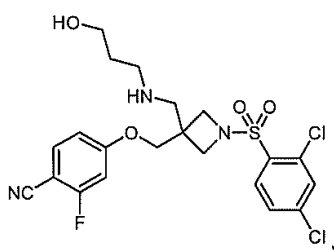
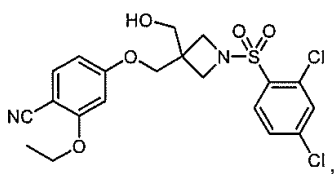
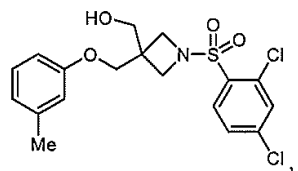
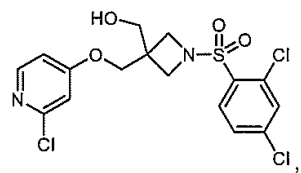
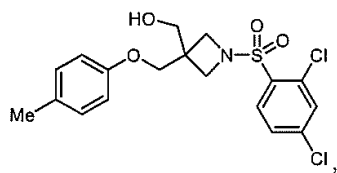
20

30

40

50

【化 9 - 3】



10

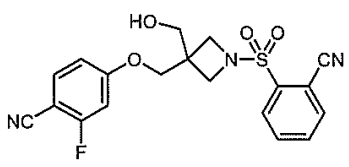
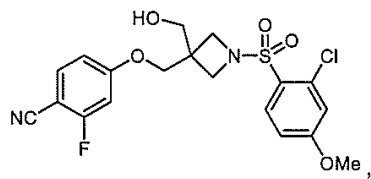
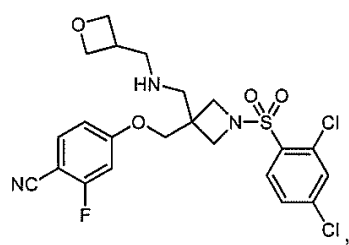
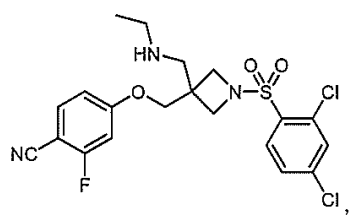
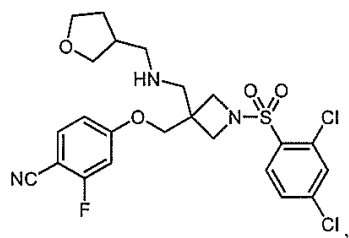
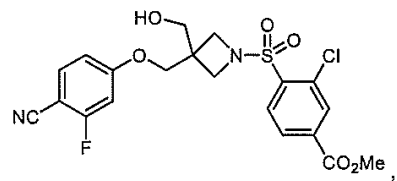
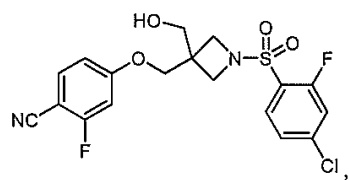
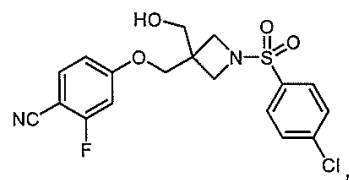
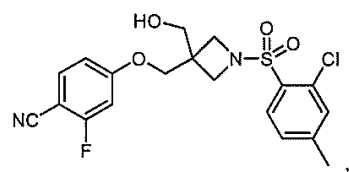
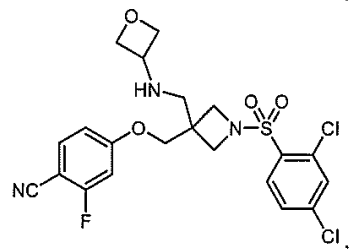
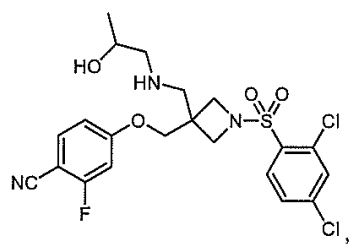
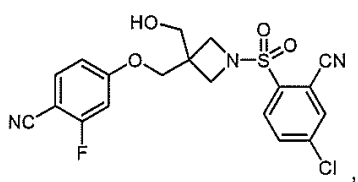
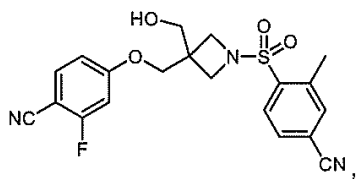
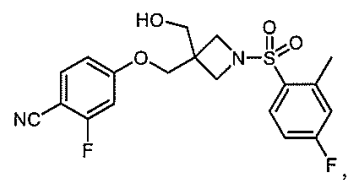
20

30

40

50

【化 9 - 4】



10

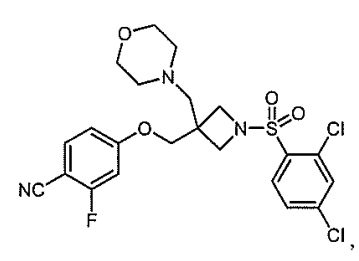
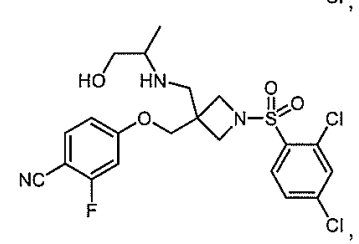
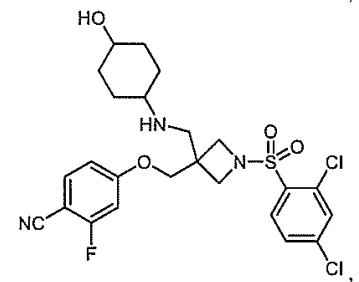
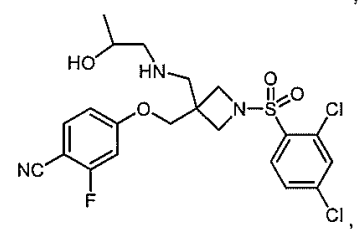
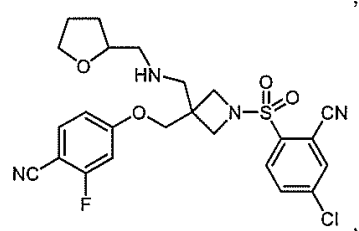
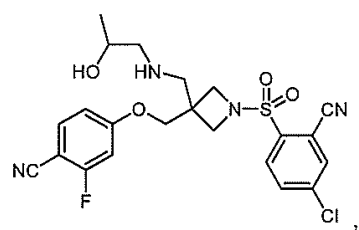
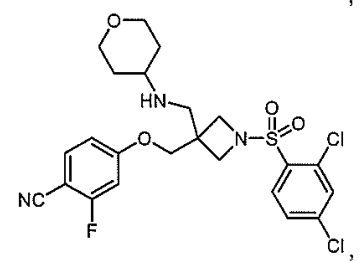
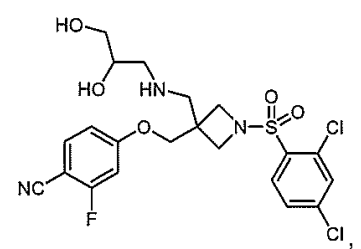
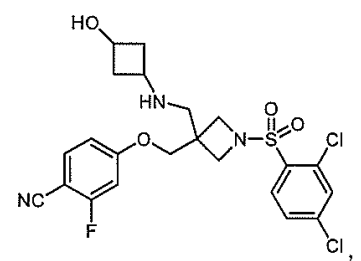
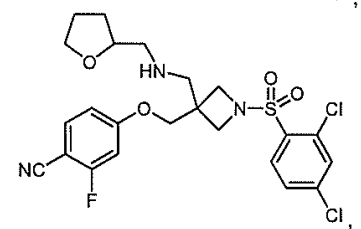
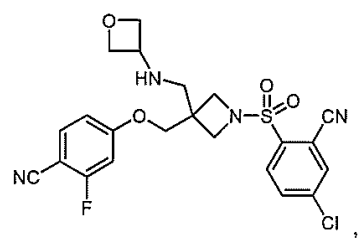
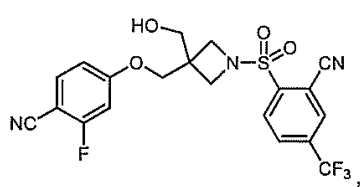
20

30

40

50

【化 9 - 5】



10

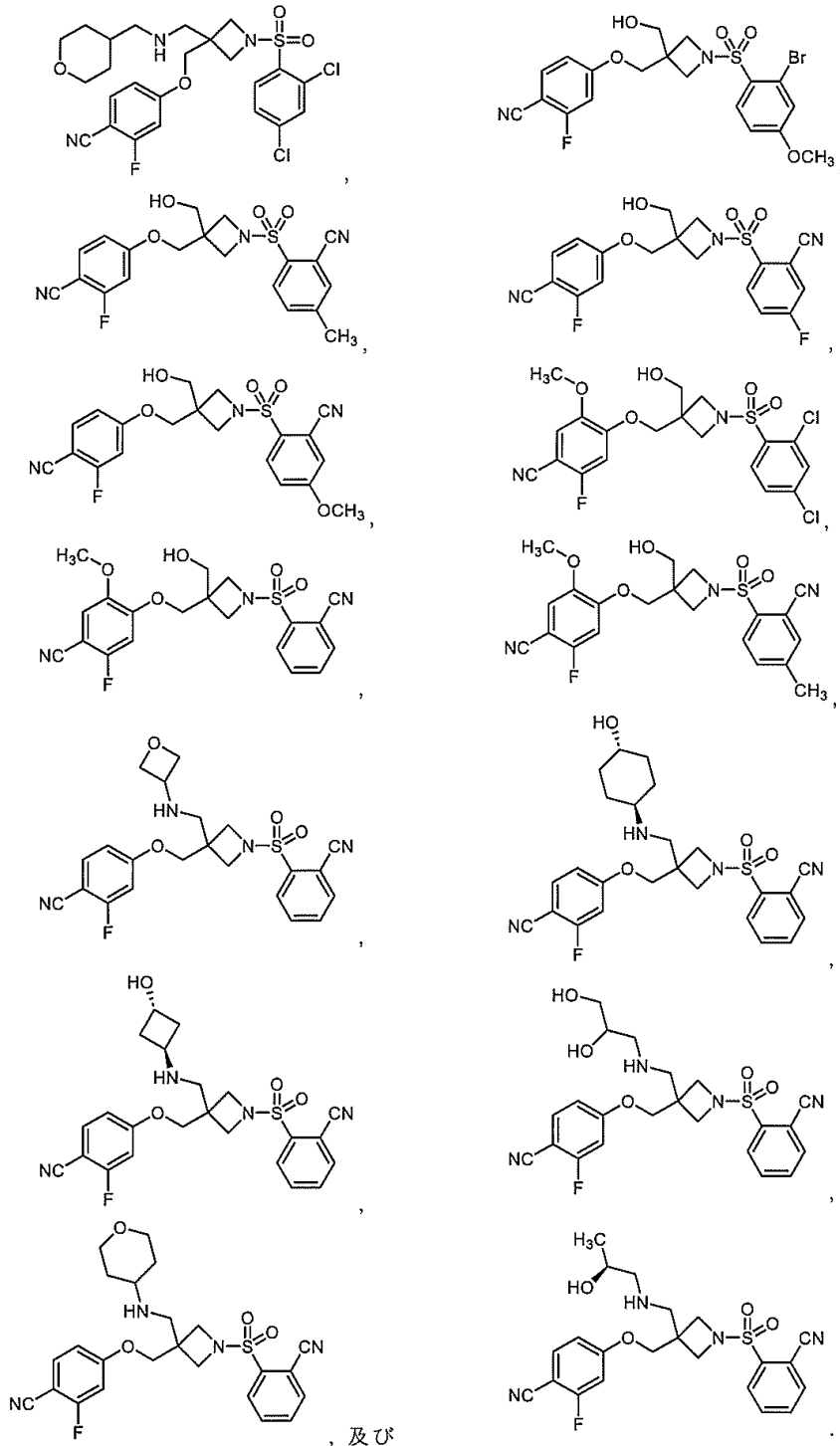
20

30

40

50

【化 9 - 6】



から成る群より選択される、請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

有効量の請求項 1 乃至 11 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

一過性受容体電位型カチオンチャネルサブファミリー V メンバー 4 (「TRPV4」) 受容体活性に伴う障害を治療するための、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記障害が、高眼圧である、請求項 1 3 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記障害が、アテローム性動脈硬化症、腸管浮腫に関連する障害、術後腹部浮腫、局所及び全身浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧、炎症、骨に関連する機能不全及びうつ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸促進症候群、急性肺損傷、肺線維症、副鼻腔炎／鼻炎、喘息、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得障害、心血管疾患、腎機能不全、変形性関節症、クローン病、大腸炎、下痢、腸の不規則性（過敏性／反応低下）、便失禁、過敏性腸症候群（IBS）、便秘、腸の疼痛及び痙攣、セリアック病、乳糖不耐症、又は鼓腸である、請求項 13 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全内容が参照により本明細書に援用される 2019 年 11 月 21 日に出版された米国特許仮出願第 62/938,693 号の優先権を主張するものである。

【0002】

本開示は、緑内障及び関連する疾患などの TRPV4 関連疾患及び／又は障害を治療するための化合物、組成物、及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

一過性受容体電位型カチオンチャネルサブファミリー V メンバー 4 (TRPV4) は、ヒトにおいて TRPV4 遺伝子によってコードされる OSM9 様一過性受容体電位型チャネル (OTRPC) サブファミリーのメンバーである。TRPV4 タンパク質は、 Ca^{2+} 透過性の非選択的カチオンチャネルであり、全身の浸透圧の制御に関与していると考えられている。TRPV4 はまた、繊毛の機械感覚チャネルとしても機能する。TRPV4 遺伝子の変異は、3 型短体幹症、先天性遠位型脊髄性筋萎縮症、肩甲胛骨型脊髄性筋萎縮症、及びシャルコー・マリー・トゥース病のサブタイプ 2C を含む障害と関連付けられてきた。

【0004】

繊毛の形成又は維持の異常は、網膜色素変性症、腎嚢胞、多指症、及び発育遅延を含む広範なヒト疾患の根底にあり、これらはまとめて、繊毛病と称される。両側白内障及び緑内障を有する男性に現れる希少な X 染色体劣性遺伝病であるロウの眼脳腎症候群（ロウ症候群）、さらには腎不全、筋緊張低下、及び精神遅滞と関連付けられている OCRL、イノシトールポリリン酸-5-ホスファターゼは、繊毛新生を調節している。OCLR 基質は、ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスホスファターゼ [PI(4,5)P₂] 及びホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 [PI(3,4,5)P₃] を含む。ロウ症候群患者からの線維芽細胞において、5-ホスファターゼ活性の低下が、さらには PI(4,5)P₂:PI(4)P の比の 2~3 倍の増加も示されている。

【0005】

圧力に対する機械感覚は、圧上昇及び緑内障の発症を含む多くの重要なヒト疾患の根底にある。腎臓上皮では、繊毛タンパク質であるポリシスチン (PC1/2) は、流量依存性のカルシウム流にとって重要であることが示されている。脳室の内面層において、脳脊髄液は、繊毛によって調節される。腎臓と同様に、眼は、体液の産生及び放出のホメオスタシス制御を敏感に行っている閉じられた臓器である。圧力の感覚異常は、房水の不均衡を招く恐れがあり、眼圧の上昇をもたらす得る。眼圧のレベルが低い場合は、網膜の構造の変化及び視力の低下をもたらす、眼圧が高まると、視神経を損傷し得る。緑内障は、眼圧の上昇を伴う視神経症であり、世界的に不可逆性の失明の主要な原因となっている。

【0006】

線維柱帯網 (TM) 細胞は、房水の大部分の排出を担っている。線維柱帯流出路の機能不全は、眼圧の上昇を引き起こし、それは、感受性の高い個人の場合、不可逆的な視力の

10

20

30

40

50

喪失に繋がる網膜神経節細胞の死をもたらす。眼の線維柱帯細胞は、圧力の変化に対して応答性である一次繊毛を有する。

【0007】

緑内障の病態において圧力上昇が中心的役割を担っていることと一致して、証明されている唯一の治療法は、圧力を下げることである。眼圧を下げるための治療薬を開発することが求められている。

【0008】

緑内障の独特な特徴は、網膜グリア細胞の炎症性活性化、並びに網膜神経節細胞（RGC）の変性及び喪失を反映する後眼部（網膜）における視神経症である。この疾患の発症に対する主たるリスク因子は、眼圧（IOP）の上昇であり、IOPへの依存性は、緑内障ケースの約30～70%に寄与している。「緑内障」は、損傷した網膜の後期の名称であるが、RGCは、圧力の急性の変化に対して極めて敏感であり、その結果、即時の興奮性の変化、時空間コントラスト感度の喪失、及び視力の低下がもたらされる。機能不全は、RGC樹状突起の退縮、菲薄化、及び複雑性の低下、シナプスの喪失、並びに軸索輸送の変化と相関する。圧力に誘発される細胞発火の変化及び樹状突起損傷は、神経栄養因子及びオルガネラの輸送（順方向／逆方向）の妨害によって悪化し、それは、持続した場合、視神経乳頭における著しい構造的リモデリングに寄与する可能性がある。圧力に誘発される損傷の妥当な多区画制御因子は、カルシウムイオンであり得、それは、Ca²⁺依存性プロテアーゼ、カスパーゼ、MAPキナーゼ、ERストレス、オートファジー、及びアポトーシスを通して、樹状突起、細胞体、及び軸索のリモデリングを駆動する。

【0009】

現時点で受け入れられている緑内障の治療法は、ほとんどIOPの低下に限られている。IOPの低下はまた、「正常な」IOP（8～15 mmHg）レベルである患者の視力喪失の進行も低減し得ることから、緑内障は、いずれのIOPレベルであっても、機械的ストレスに対するRGCの感受性を高める病理学的細胞メカノトランスダクションが関与する疾患と見られ得る（Krizaj, 2019）。残念なことに、最も一般的に用いられるIOP低下剤のラタノプロスト（プロスタグランジンF_{2α}類似体）は、二次的なぶどう膜強膜機構による房水排出を標的とするものであり、患者のかかなりの割合（25～50%）では、IOPを20%を超えて低下させることがなく、POAG患者の6%は、いかなるIOP薬物療法に対しても無応答性である、又は耐容性を示さない。したがって、魅力的な戦略としては、前眼部のIOPを発生させる機構、並びに網膜神経節細胞及びグリアの圧力感度の両方を標的することであろう。

【0010】

本発明は、網膜神経節細胞、ミューラグリア、及びミクログリアの圧力感度が、部分的に、TRPV4（一過性受容体電位型バニロイドアイソフォーム4）、すなわち様々な機械的ストレス要因（歪み、圧力、圧縮、せん断）、中程度の温度、及び多価不飽和脂肪酸によって活性化されるカルシウム透過性チャネルによって媒介されるという発見に基づいている。このチャネルが過剰に活性化されると、RGCの選択的な死（Ryskamp et al., Journal of Neuroscience 2011）及び反応性神経膠症（Ryskamp et al., Journal of Neuroscience 2014）が誘発され、一方このチャネルの阻害又は遺伝子破壊は、神経保護性である（Ryskamp et al., Scientific Reports 2016）。TRPV4アンタゴニストは、グリア（神経炎症の低減）及びRGC（神経変性の抑制）の両方の圧力感度を抑制することによって、高眼圧における神経保護効果を提供するのに有用であると考えられる。それらはまた、緑内障においてRGC樹状突起及び軸索を損傷し得る圧力依存性のカルシウム過負荷を相殺するとも考えられる。これらの化合物は、IOPも低下させることから（Ryskamp et al., Scientific Reports 2016）、本発明は、IOP低下を神経保護と組み合わせる治療戦力を提供する。さらに、グリア及び神経細胞の腫脹並びに網膜におけるサイトカイン放出を低減するTRPV4アンタゴニストの効果は（Jo et al., Journal of Neuroscience 2015; Matsumoto et al., Journal of Neuroscience 2018）、糖尿病性網膜症及び黄斑変性症などの疾患における過剰な腫脹及び／又は浮腫を治療するため

の神経保護戦略も提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【文献】 Ryskamp DA, Jo AO, Frye A, Macaulay N, Vazquez-Chona F, Thoreson WB and Krizaj D (2014) Swelling and eicosanoid metabolites differentially gate TRPV4 channels in retinal neurons and glia. *Journal of Neuroscience* 34(47):15689-15700. PMID: 25411497; PMC4236400

【文献】 Jo AO*, Ryskamp DA*, Phuong TTT, Verkman A, Yarishkin O, MacAulay N and Krizaj D (2015) Synergistic signaling of TRPV4 and AQP4 channels is required for cell volume and calcium homeostasis regulation in retinal Muller glia. *Journal of Neuroscience*, 35(39):13525-13537. PMID: 26424896. PMC4588615

10

【文献】 Ryskamp DA, Frye AM, Phuong TTT, Yarishkin O, Jo AO, Xu Y, Lakk M, Redmon S, Iuso A, Hageman G, Ambati B, Prestwich GD, Torrejon KY and Krizaj D (2016) TRPV4 regulates calcium homeostasis, cytoskeletal remodeling, conventional outflow and intraocular pressure in the mammalian eye. *Scientific Reports* 6:30583. PMID: 27510430. PMC4980693

【文献】 Matsumoto H, Sugio S, Krizaj D, Ishizaki Y and Shibasaki K (2018) Retinal detachment-induced Muller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers rod photoreceptor death. *Journal of Neuroscience* 38(41):8745-8758. PMID:30143574. PMC6181316

20

【文献】 Krizaj D (2019) What is glaucoma? *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Eds. H Kolb, E Fernandez, R Nelson. University of Utah Health Sciences, Salt Lake City. PMID31241881

【発明の概要】

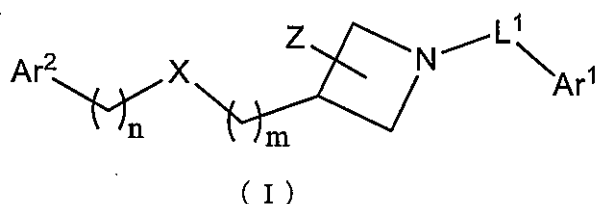
【0012】

1つの態様では、式(I)の化合物：

【0013】

【化1】

30



【0014】

又はその医薬的に許容される塩が開示され、式中：

L¹は、-C(O)-、-S(O₂)-、-S(O)-、又はC₁~C₄アルキレンであり；

40

Xは、O又はNR¹であり；

mは、0、1、2、3、又は4であり；

nは、0、1、2、3、又は4であり；

Ar¹及びAr²は、各々独立して、5~10員環のアリール又はヘテロアリールから選択され；

Zは、CHR²R³、COR⁴、又はNHR⁵であり；

R¹は、水素及びC₁~C₄アルキルから選択され；

R²、R³、R⁴、及びR⁵は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルコキシ-C₁~

50

C₆アルキル、ホスフェート、C₁～C₆アルキルホスフェート、C₄～C₈ヘテロシクリル、NR⁶R⁷、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁹、-S(O)₂R¹⁰、及び-O-S(O)₂R¹¹から成る群より選択され；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、各々独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₄～C₈シクロアルキル、C₄～C₈ヘテロシクリル、C₅～C₈アリール、C₅～C₈ヘテロアリール、C₁～C₆アルコキシ-C₁～C₆アルキル、C₅～C₈アリール-C₁～C₆アルキル、C₅～C₈ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、C₅～C₈ヘテロシクリル-C₁～C₆アルキル、アミノ-C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ-C₃～C₈シクロアルキル、シアノ-C₁～C₆アルキル、ヒドロキシスルホニル-C₁～C₆アルキル、ホスフェート-C₁～C₆アルキル、アルキルホスフェート-C₁～C₆アルキル、-COR¹²、及び-CR¹³R¹⁴C(O)R¹⁵から成る群より選択され；

R¹²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ-C₁～C₆アルキル、C₄～C₈ヘテロシクリル、ヒドロキシ-C₁～C₆アルキル、アミノ-C₄～C₈ヘテロシクリル、ホスフェート-C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆アルキルホスフェートから成る群より選択され；

R¹³及びR¹⁴は、各々独立して、水素、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ヘテロアルキルから成る群より選択され、又は所望に応じて、それらが結合している原子と一緒になって環を形成し；並びに

R¹⁵は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、又はアミノであり；

m及びnのうちの少なくとも一方はゼロではなく、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロ環は、独立して、無置換である、又はシアノ、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ-C₁～C₆アルキル、ハロアルキル、スルホニル、-C(O)-C₁～C₆アルコキシ、及び-C(O)-NH₂から独立して選択される1若しくは複数の置換基で置換されている。

【0015】

また、この化合物を含む医薬組成物、並びに高眼圧若しくは緑内障などの障害、又は他の付随するTRPV4関連の医学的障害及び／若しくは疾患の治療のための化合物及び組成物の使用方法も開示される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、2種類の濃度の局所用化合物11（0.01%及び0.1%）、0.5%のチモロール、及びコントロールPBSが、高眼圧のマイクロビーズ（MB）マウスモデルのIOPに対して有する効果を示すグラフである（N=3で個別に実験、実験コホートあたり7～10体のマウス）。エラーバー=±SEM。原発性開放隅角緑内障（POAG）のマウスモデルにおける高眼圧は、ポリスチレンマイクロビーズの前房注射で誘発した。アンタゴニストのストック溶液（10mM）をDMSOで調製し、PBSで<0.001%DMSOまで希釈して最終濃度とした。

【図2】図2は、マウスの眼のIOP上昇前コホートにおける累積データを示す棒グラフである（N≥3で個別に実験、実験コホートあたり7～10体のマウス）。左のパネル：IOPデータを、チモロール処理した眼のコホートのコントロール値に対する%としてプロットしている。中央のパネル：MB注射によって、すべての実験コホートでIOPが上昇した。右パネル：チモロール、化合物11、及び化合物52の局所投与、並びにHC067047の腹腔内注射により、MB-処理眼のIOPレベルが大きく低下した（**P<0.01；***P<0.001；二元配置ANOVA、続いてホルム-サイダック検定）。

【発明を実施するための形態】

【0017】

一過性受容体電位型カチオンチャネルサブファミリーVメンバー4（TRPV4）の受容体リガンド（例：アンタゴニスト）が、本明細書で開示される。この化合物は、式（I

）の構造を有し得る。式（I）の化合物は、他のTRPV受容体（例：TRPV3）と比較して、TRPV4に対する選択性を呈し得る。式（I）の化合物は、TRPV4活性を調節することによってTRPV4に伴う疾患及び障害を治療又は予防するために用いることができる。例えば、式（I）の化合物は、緑内障などの眼の疾患及び障害を治療又は予防するために用いられる。

【0018】

1. 定義

特に定めのない限り、本明細書で用いられるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾が生ずる場合、定義を含めて本文書が優先する。好ましい方法及び材料が以下で記載されるが、本明細書で述べるものに類似の又はそれと同等の方法及び材料が、本発明の実践又は試験に用いられてもよい。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全内容が参照により援用される。本明細書で開示される材料、方法、及び例は、単なる例示であり、限定することを意図するものではない。

【0019】

「含む (comprise(s))」、「含む (include(s))」、「有する (having)」、「有する (has)」、「あり得る (can)」、「含有する (contain(s))」、及びこれらの派生語は、本明細書で用いられる場合、追加の作用又は構造の可能性を排除しない非限定的な移行句、用語、又は単語であることを意図している。単数形の「1つの (a)」、「1つの (an)」、及び「その (the)」は、文脈からそれ以外が明らかに示されない限り、複数の参照も含む。

【0020】

量に関連して用いられる「約」の修飾語は、記載の値を含み、文脈によって示される意味を有する（例えば、特定の量の測定に付随する度合いの誤差を少なくとも含む）。修飾語「約」は、2つの終点の絶対値によって定められる範囲を開示するものとしても見なされるべきである。例えば、「約2～約4」の表現は、「2～4」の範囲も開示する。「約」の用語は、示された数のプラス又はマイナス10%を意味し得る。例えば、「約10%」は、9%～11%の範囲を示し得るものであり、「約1」は、0.9～1.1を意味し得る。四捨五入などの「約」の他の意味は、文脈から明らかであり得、したがって、例えば、「約1」は、0.5～1.4も意味し得る。

【0021】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でより詳細に記載される。本開示の目的のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.の内表紙にあるCASバージョンの元素周期律表に従って識別され、特定の官能基は、概して、それに記載されるように定義される。加えて、有機化学の一般的原理、さらには特定の官能部分及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されており、これら各々の全内容は、参照により本明細書に援用される。

【0022】

「アルコキシ」の用語は、本明細書で用いられる場合、酸素原子を介して親分子部分と結合している、本明細書で定められる通りのアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

【0023】

「アルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、1～10個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」又は「C₁～C₆-ア

10

20

30

40

50

ルキル」の用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素を意味する。「C₁～C₃-アルキル」の用語は、1～3個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素を意味する。アルキルの代表例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、及びn-デシルが挙げられる。

【0024】

「アルコキシアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りのアルキル基を介して親分子部分と結合している、本明細書で定められる通りのアルコキシ基を意味する。

10

【0025】

「アルキルアミノ」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのアルキル基が、本明細書で定められる通りのアミノ基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

【0026】

「アルキルホスフェート」の用語は、本明細書で用いられる場合、リン酸H₃PO₄のいずれか又はすべての水素が本明細書で定められる通りのアルキル基で置換されていてよいエステルを意味し、そのため、アルキルホスフェートは、一置換のR¹H₂PO₄、二置換のR¹R²H₂PO₄、又は三置換のR¹R²R³H₂PO₄であってよく、この場合、R¹、R²、及びR³は、同じ又は異なるアルキル基であってよい。

20

【0027】

「アルキルホスフェートアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りのアルキル基を介して親分子部分と結合している、本明細書で定められる通りのアルキルホスフェート基を意味する。

【0028】

「アミド」の用語は、本明細書で用いられる場合、-C(O)NR-又は-NRC(O)-を意味し、この場合、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルケニル、又はヘテロアルキルであってよい。

【0029】

「アミノ」の用語は、本明細書で用いられる場合、-NR_xR_yを意味し、この場合、R_x及びR_yは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルケニル、又はヘテロアルキルであってよい。アミノアルキル基又は他のいずれかの部分で、アミノが他の2つの部分と一緒に結合している場合は、アミノは、-NR_x-であってよく、この場合、R_xは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルケニル、又はヘテロアルキルであってよい。

30

【0030】

「アミノアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのアミノ基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

40

【0031】

「アミノヘテロシクリル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのアミノ基が、本明細書で定められる通りのヘテロ環基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

【0032】

「アリール」の用語は、本明細書で用いられる場合、フェニル基、又は二環式縮合環系を意味する。二環式縮合環系は、親分子部分と結合したフェニル基であって、本明細書で定められる通りのシクロアルキル基、フェニル基、本明細書で定められる通りのヘテロアリール基、又は本明細書で定められる通りのヘテロ環と縮合したフェニル基によって例示される。アリールの代表例としては、限定されるものではないが、インドリル、ナフチル

50

、フェニル、キノリニル、及びテトラヒドロキノリニルが挙げられる。

【0033】

「アリーラルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのアリール基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

【0034】

「シアノ」の用語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つの-CN基を意味する。

「シアノアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つの-CN基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

10

【0035】

「シクロアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、3～10個の炭素原子を有し、ヘテロ原子及び二重結合は有しない炭素環式環系を意味する。シクロアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルが挙げられる。「シクロアルキル」はまた、シクロアルキル基が親分子部分と結合し、本明細書で定められる通りのアリール基（例：フェニル基）、本明細書で定められる通りのヘテロアリール基、又は本明細書で定められる通りのヘテロ環と縮合している炭素環式環系も含む。そのようなシクロアルキル基の代表例としては、限定されるものではないが、2,3-ジヒドロ-1H-インデン（例：2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル（例：6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル）、及び5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル（例：5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル）が挙げられる。

20

【0036】

「フルオロアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、1、2、3、4、5、6、7、又は8個の水素原子がフッ素で置換されている、本明細書で定められる通りのアルキル基を意味する。フルオロアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、及び3,3,3-トリフルオロプロピルなどのトリフルオロプロピルが挙げられる。

30

【0037】

「ハロゲン」又は「ハロ」の用語は、本明細書で用いられる場合、Cl、Br、I、又はFを意味する。

「ハロアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、1、2、3、4、5、6、7、又は8個の水素原子がハロゲンで置換されている、本明細書で定められる通りのアルキル基を意味する。

【0038】

「ヘテロアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、炭素原子の1又は複数、S、O、P、及びNから選択されるヘテロ原子によって置換された、本明細書で定められる通りのアルキル基を意味する。ヘテロアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、アルキルエーテル、二級及び三級アルキルアミン、アミド、並びにアルキルスルフィドが挙げられる。

40

【0039】

「ヘテロアリール」の用語は、本明細書で用いられる場合、芳香族単環式環、又は芳香族二環式環系を意味する。芳香族単環式環は、N、O、及びSから成る群より独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例：O、S、及びNから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子）を有する5又は6員環である。5員環芳香族単環式環は、2つの二重結合を有し、6員環芳香族単環式環は、3つの二重結合を有する。二環式ヘ

50

テロアリール基は、親分子部分と結合した単環式ヘテロアリール環で、本明細書で定められる通りの単環式シクロアルキル基、本明細書で定められる通りの単環式アリール基、本明細書で定められる通りの単環式ヘテロアリール基、又は本明細書で定められる通りの単環式ヘテロ環と縮合した単環式ヘテロアリール環によって例示される。ヘテロアリールの代表例としては、限定されるものではないが、インドリル、ピリジニル（ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルを含む）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピロリル、ベンゾピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、プリニル、イソインドリル、キノキサリニル、インダゾリル、キナゾリニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、イソキノリニル、キノリニル、6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イルが挙げられる。

【0040】

「ヘテロアリールアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのヘテロアリール基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

【0041】

「ヘテロ環」又は「ヘテロ環式」の用語は、本明細書で用いられる場合、単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、又は三環式ヘテロ環を意味する。単環式ヘテロ環は、O、N、及びSから成る群より独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環である。3員環又は4員環は、ゼロ又は1つの二重結合、並びにO、N、及びSから成る群より選択される1個のヘテロ原子を有する。5員環は、ゼロ又は1つの二重結合、並びにO、N、及びSから成る群より選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する。6員環は、ゼロ、1、又は2つの二重結合、並びにO、N、及びSから成る群より選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する。7員環及び8員環は、ゼロ、1、2、又は3つの二重結合、並びにO、N、及びSから成る群より選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する。単環式ヘテロ環の代表例としては、限定されるものではないが、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、2-オキソ-3-ピペリジニル、2-オキソアゼパン-3-イル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、オキセパニル、オキソカニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、1, 2-チアジナニル、1, 3-チアジナニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられる。二環式ヘテロ環は、フェニル基と縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルキルと縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルケニルと縮合した単環式ヘテロ環、又は単環式ヘテロ環と縮合した単環式ヘテロ環、又はスピロヘテロ環基、又は環の隣接しない2個の原子が1、2、3、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって又は2、3、若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結している架橋単環式ヘテロ環系である。二環式ヘテロ環の代表例としては、限定されるものではないが、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロマニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロイソキノリン、2-アザスピロ

10

20

30

40

50

〔3.3〕ヘプタン-2-イル、2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル（2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプター-2-イルを含む）、アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサニル（3-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イルを含む）、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソインドリニル、オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。三環式ヘテロ環は、フェニル基と縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルキルと縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式シクロアルケニルと縮合した二環式ヘテロ環、又は単環式ヘテロ環と縮合した二環式ヘテロ環、又は二環式環の隣接しない2個の原子が1、2、3、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって又は2、3、若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結している二環式ヘテロ環によって例示される。三環式ヘテロ環の例としては、限定されるものではないが、オクタヒドロ-2,5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2,5-メタノシクロペンタ〔b〕フラン、ヘキサヒドロ-1H-1,4-メタノシクロペンタ〔c〕フラン、アザーアダマンタン（1-アザトリシクロ〔3.3.1.1³,7〕デカン）、及びオキサーアダマンタン（2-オキサトリシクロ〔3.3.1.1³,7〕デカン）が挙げられる。単環式、二環式、及び三環式ヘテロ環は、その環に含まれるいずれかの炭素原子又はいずれかの窒素原子を介して親分子部分と結合されており、無置換であっても又は置換されていてもよい。

10

〔0042〕

「ヘテロシクリルアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのヘテロ環が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

20

〔0043〕

「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」の用語は、本明細書で用いられる場合、-OH基を意味する。

「ヒドロキシアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つの-OH基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

〔0044〕

「ヒドロキシシクロアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つの-OH基が、本明細書で定められる通りのシクロアルキル基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

30

〔0045〕

ヒドロキシスルホニル

「ヒドロキシスルホニルアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書で定められる通りの少なくとも1つのヒドロキシスルホニル基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

〔0046〕

「ホスフェートアルキル」の用語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つのホスフェート基が、本明細書で定められる通りのアルキレン基を介して親分子部分と結合していることを意味する。

40

〔0047〕

「スルホニル」の用語は、本明細書で用いられる場合、-SO₂-基を意味する。

いくつかの場合では、ヒドロカルビル置換基（例：アルキル又はシクロアルキル）中の炭素原子の数は、接頭語「C_x~C_y-」によって示され、xは、置換基中の炭素原子の最小数であり、yは最大数である。したがって、例えば、「C₁~C₃-アルキル」とは、1乃至3個の炭素原子を有するアルキル置換基を意味する。

〔0048〕

「置換基」の用語は、アリール、ヘテロアリール、フェニル、又はピリジニル基上、その基のいずれかの原子において「置換されている」基を意味する。いずれの原子が置換さ

50

れていてもよい。

【0049】

「置換されている」の用語は、1又は複数の非水素置換基でさらに置換され得る基を意味する。置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、=O（オキソ）、=S（チオキソ）、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、及びアシルが挙げられる。例えば、ある基が「所望に応じて置換されている」として記載される場合（アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロ環、又はR基などの他の基）、それは、ハロゲン、=O（オキソ）、=S（チオキソ）、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、及びアシルから独立して選択される0、1、2、3、4、又は5つの置換基を有し得る。

【0050】

用語、

【0051】

【化2】

==

【0052】

は、単結合（-）又は二重結合（=）を意味する。

本明細書で記載される化合物において、その基及び置換基の選択は、その選択及び置換の結果として、安定な化合物が、例えば転位、環化、脱離などによる変換を自発的に起こすことのない化合物が得られるように、原子及び置換基の許容される価数に応じて成され得る。

【0053】

本明細書における数値範囲の列挙において、その間にある各数字が、同じ精度で明示的に考慮される。例えば、6～9の範囲の場合、6及び9に加えて7及び8の数字が考慮され、6.0～7.0の範囲の場合、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、及び7.0の数字が、明示的に考慮される。

【0054】

2. 化合物

1つの態様では、式（I）の化合物：

【0055】

10

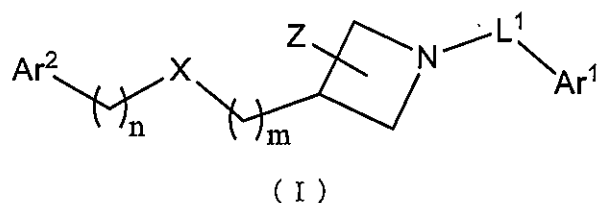
20

30

40

50

【化 3】



【 0 0 5 6 】

又はその医薬的に許容される塩が開示され、式中：

L^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、又は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；

X は、 O 又は NR^1 であり；

m は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；

n は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；

Ar^1 及び Ar^2 は、各々独立して、 $5 \sim 10$ 員環のアリール又はヘテロアリールから選択され；

Z は、 CHR^2R^3 、 COR^4 、又は NHR^5 であり；

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ホスフェート、 $C_1 \sim C_6$ アルキルホスフェート、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、 NR^6R^7 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、及び $-OS(O)_2R^{11}$ から成る群より選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_8$ アリール、 $C_5 \sim C_8$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_8$ アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_8$ ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_8$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シアノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシスルホニル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ホスフェート- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルキルホスフェート- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-COR^{12}$ 、及び $-CR^{13}R^{14}C(O)R^{15}$ から成る群より選択され；

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、ホスフェート- $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルホスフェートから成る群より選択され；

R^{13} 及び R^{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルから成る群より選択され、又は所望に応じて、それらが結合している原子と一緒になって環を形成し；並びに

R^{15} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又はアミノであり；

m 及び n のうちの少なくとも一方はゼロではなく、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロ環は、独立して、無置換である、又はシアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、スルホニル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $-C(O)-NH_2$ から独立して選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されている。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S(O_2)-$ である。

いくつかの実施形態では、 Ar^1 は、 5 員環アリール、 5 員環ヘテロアリール、 6 員環アリール、又は 6 員環ヘテロアリールから選択される。各アリール又はヘテロアリールは

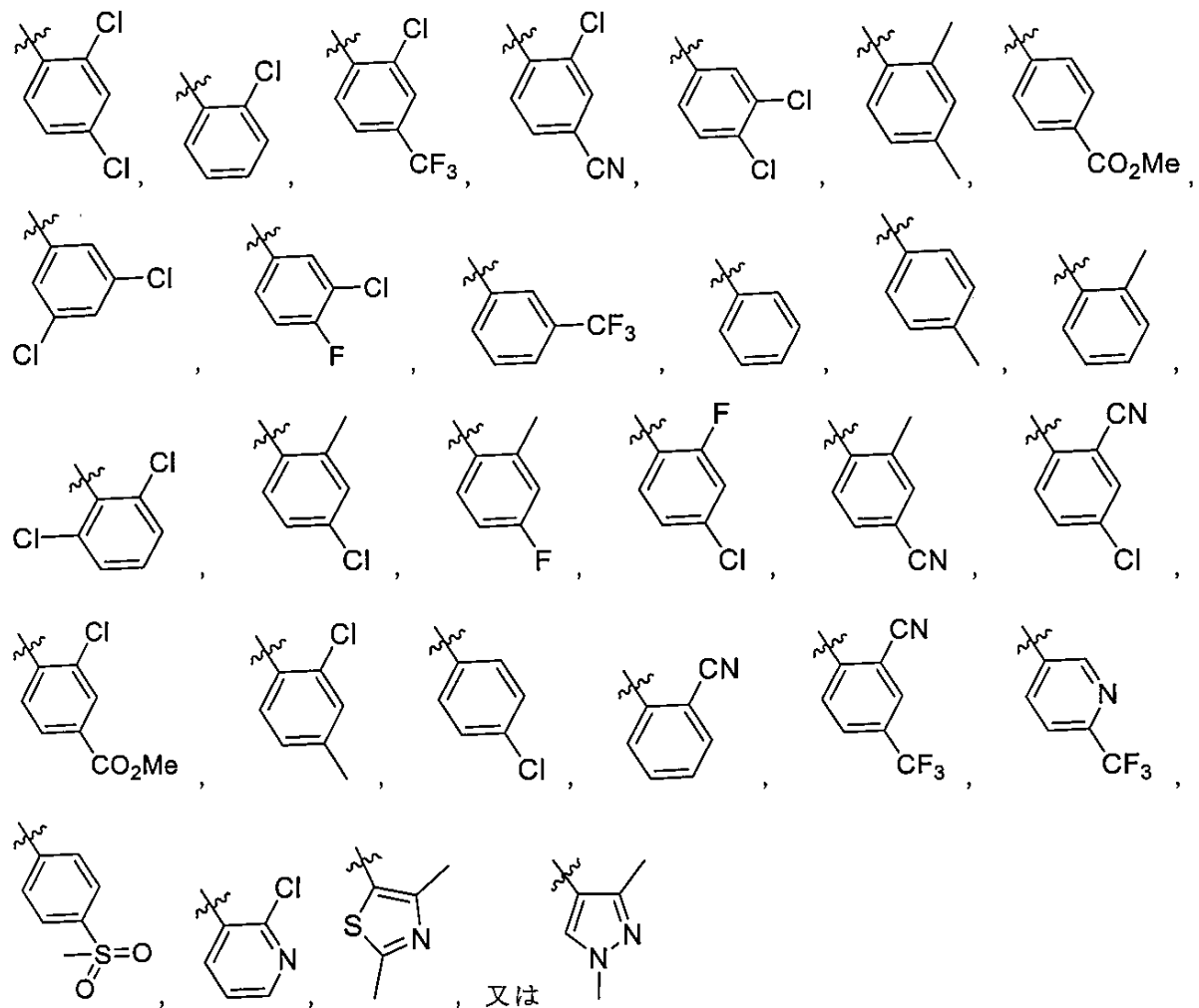
、無置換であってよく、又はシアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロアルキル、スルホニル、及び $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1若しくは2つの置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ハロは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。

【0058】

いくつかの実施形態では、 Ar^1 は、

【0059】

【化4】

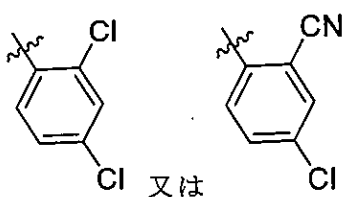


【0060】

である。例示的な実施形態では、 Ar^1 は、

【0061】

【化5】



【0062】

である。

いくつかの実施形態では、 Ar^2 は、5員環アリール、5員環ヘテロアリール、6員環

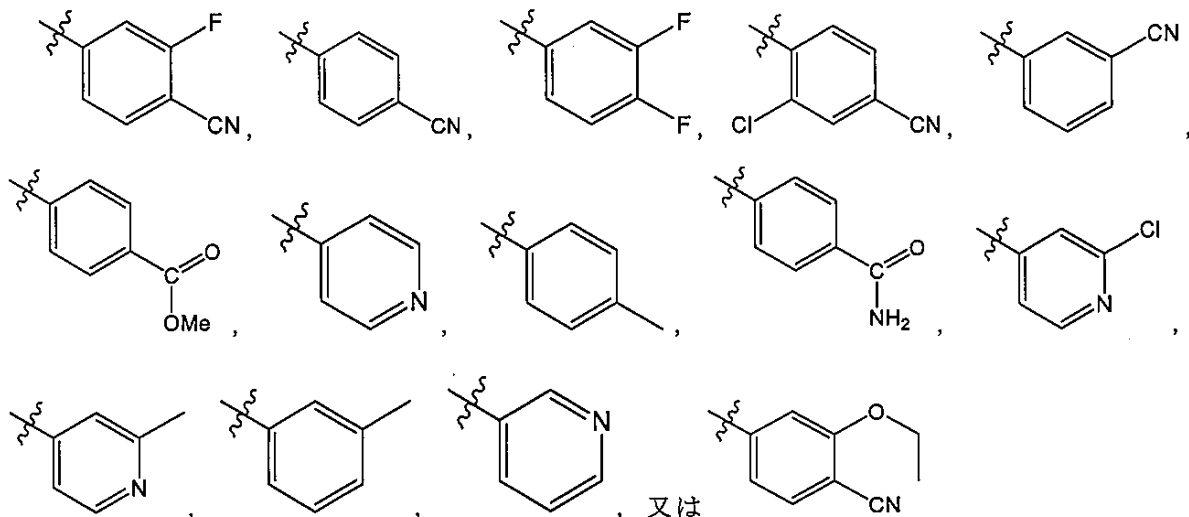
アリール、又は6員環ヘテロアリールから選択される。各アリール又はヘテロアリールは、無置換であってよく、又はシアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $-C(O)-NH_2$ から独立して選択される1若しくは2つの置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ハロは、フルオロ又はクロロである。

【0063】

いくつかの実施形態では、 Ar^2 は、

【0064】

【化6】

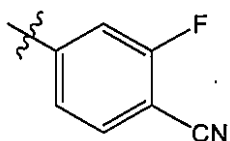


【0065】

である。例示的な実施形態では、 Ar^2 は、

【0066】

【化7】



【0067】

である。

いくつかの実施形態では、 Z は、 CHR^2R^3 、 COR^4 、又は NHR^5 であり； R^2 及び R^3 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、ホスフェート、 NR^6R^7 、 $-OC(O)R^8$ 、及び $-S(O)_2R^{10}$ から成る群より選択され； R^4 は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び NR^6R^7 から成る群より選択され；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^9$ 、及び $-S(O)_2R^{10}$ から成る群より選択され；

R^6 及び R^7 は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_8$ ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_8$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シアノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシスルホニル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルキルホスフェート- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-COR^{12}$ 、及び $-CHR^{13}C(O)R^{14}$ から成る群より選択され；

R^8 は、 $C_5 \sim C_8$ アリール又は $C_5 \sim C_8$ ヘテロアリールであり；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $-COR^{12}$ から成る群より選択され；
 R^{10} は、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アミノ- $C_4 \sim C_8$ ヘテロシクリル、ホスフェート- $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルホスフェートから成る群より選択され；
 R^{13} 及び R^{14} は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから成る群より選択され；並びに
 R^{15} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及びアミノから成る群より選択される。

10

【0068】

例示的な実施形態では、Z は、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 NH_2 、 $-NHC(O)CH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_3OH$ 、 $-CH_2NH(C_5H_9O)$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2(C_4H_7O)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2NH(C_3H_5O)$ 、又は $-CH_2NHCH_2(C_3H_5O)$ である。

【0069】

いくつかの実施形態では、X は O であり、n は 0 である。いくつかの実施形態では、m は 1 である。いくつかの実施形態では、X は O であり、m は 1 であり、n は 0 である。

20

いくつかの実施形態では、X は、 NR^1 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0070】

いくつかの実施形態では、X は NR^1 であり、m は 0 である。ある特定の実施形態では、X は NR^1 であり、m は 0 であり、n は 1 である。

いくつかの実施形態では、X は NR^1 であり、n は 0 である。ある特定の実施形態では、X は NR^1 であり、m は 1 であり、n は 0 である。

【0071】

以下から成る群より選択される化合物。

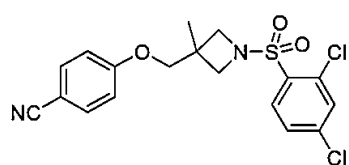
【0072】

30

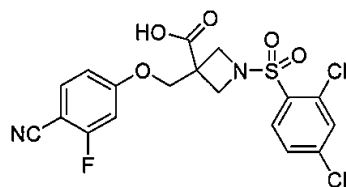
40

50

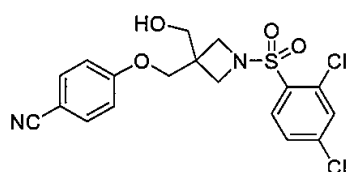
【化 8 - 1】



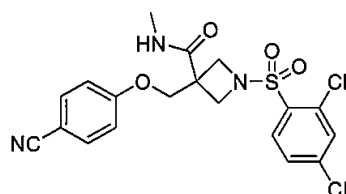
,



,

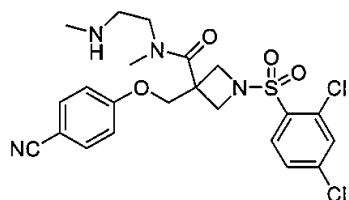


,

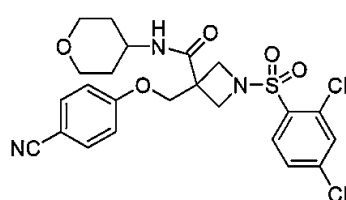


,

10

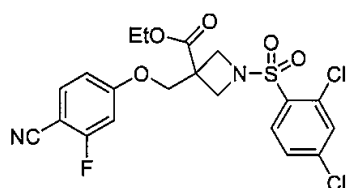


,

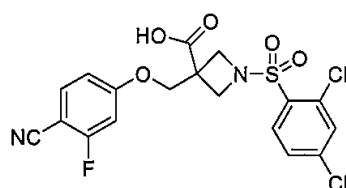


,

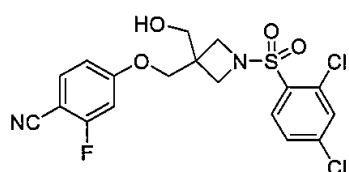
20



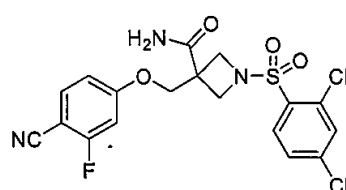
,



,

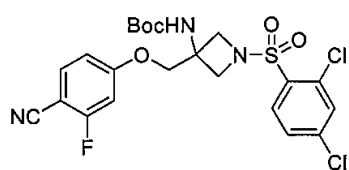


,

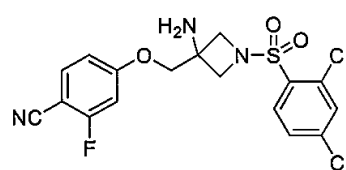


,

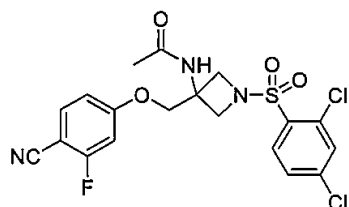
30



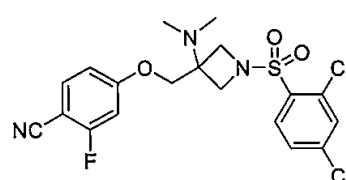
,



,



,

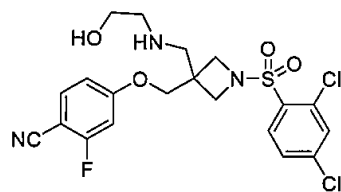
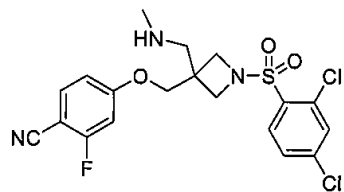
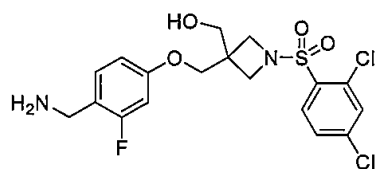
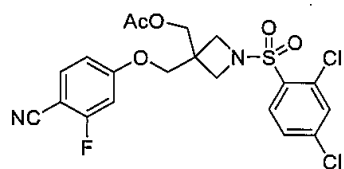


,

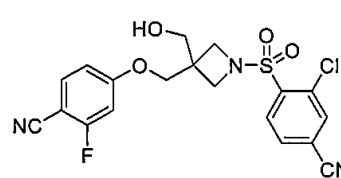
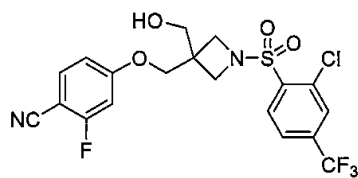
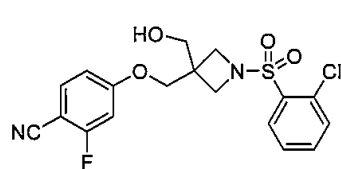
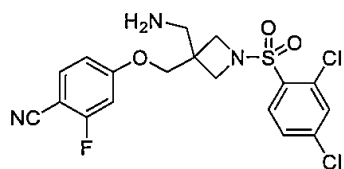
40

【0073】

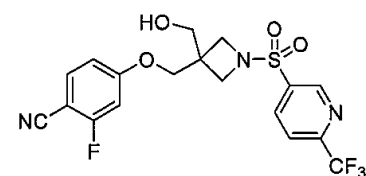
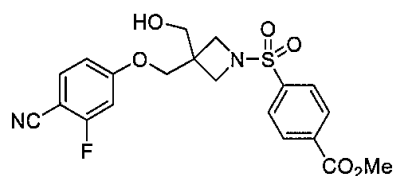
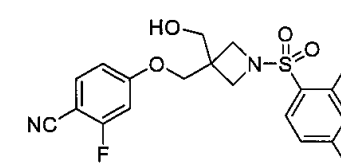
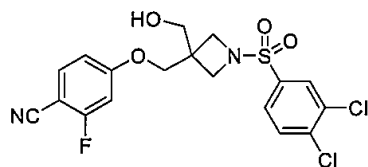
【化 8 - 2】



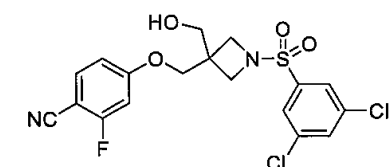
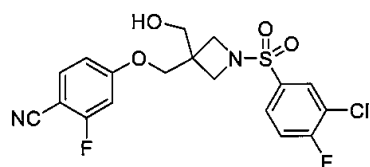
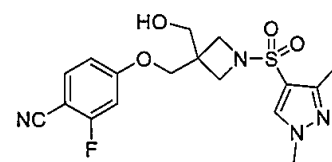
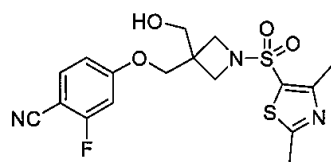
10



20



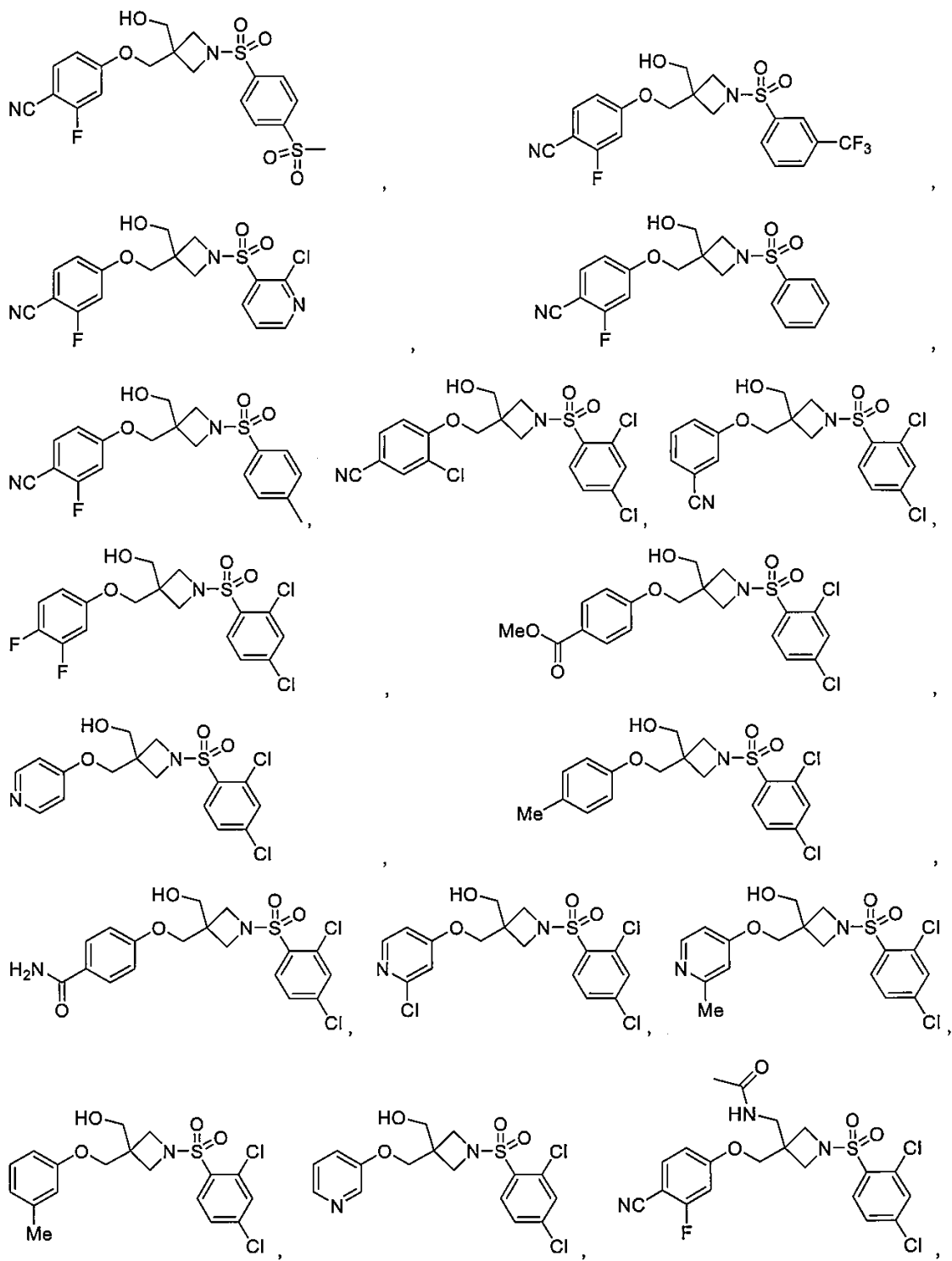
30



40

【 0 0 7 4】

【化 8 - 3】



【 0 0 7 5 】

10

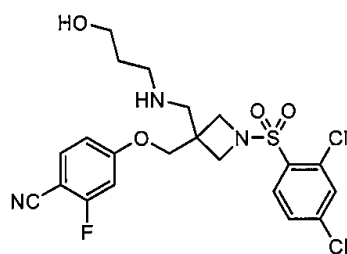
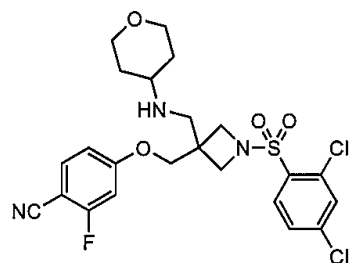
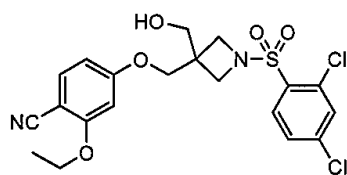
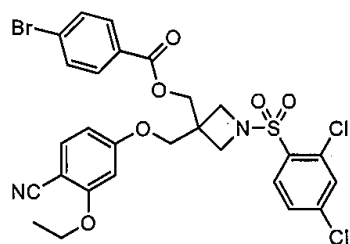
20

30

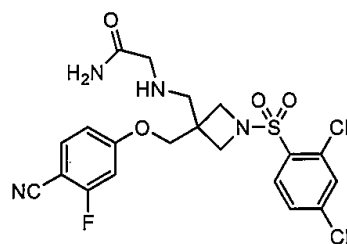
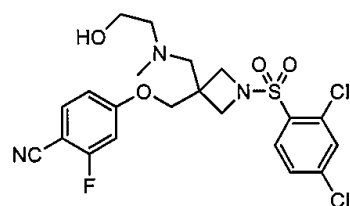
40

50

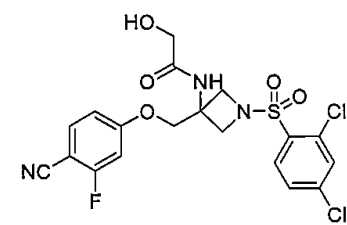
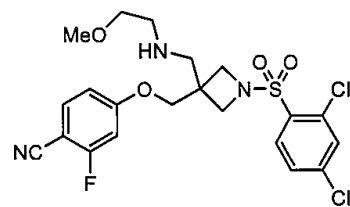
【化 8 - 4】



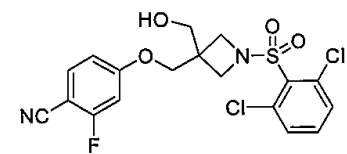
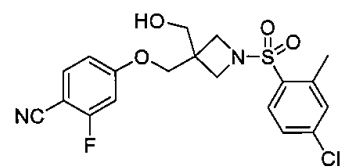
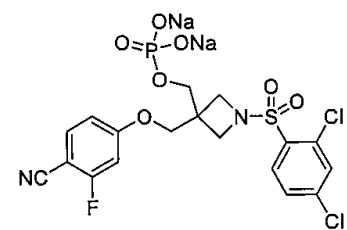
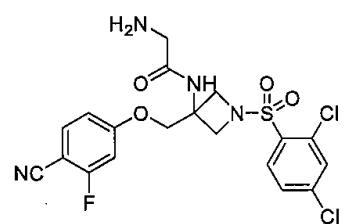
10



20



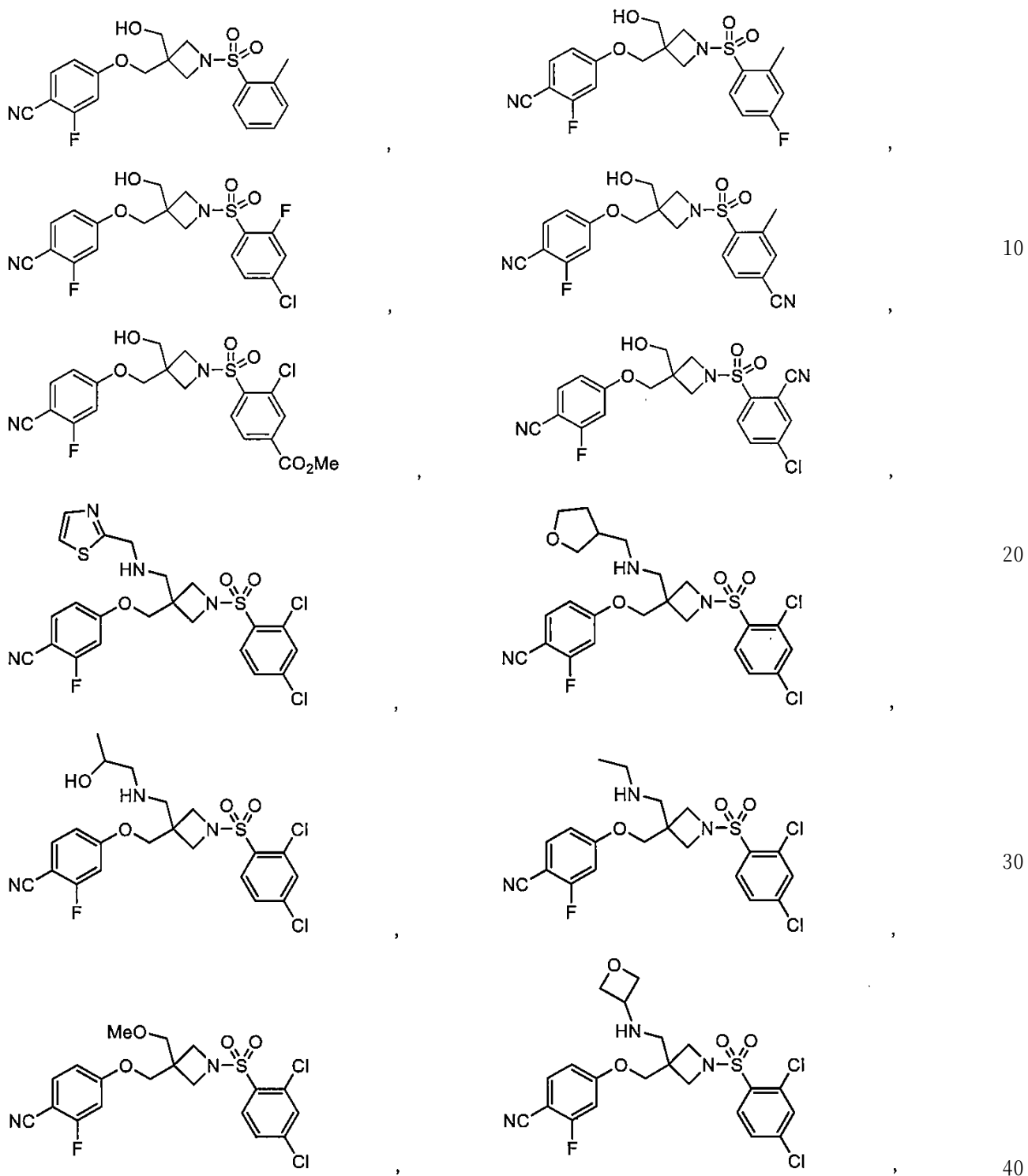
30



40

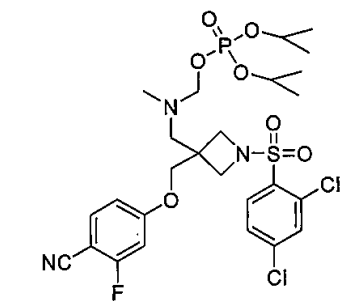
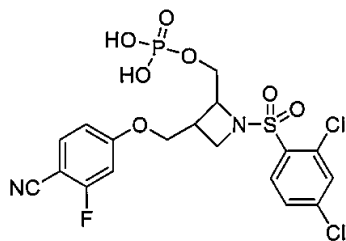
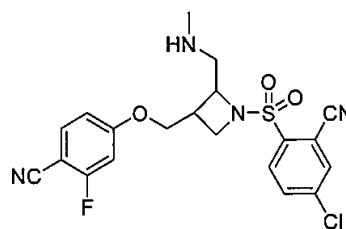
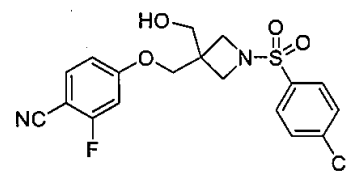
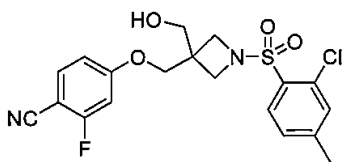
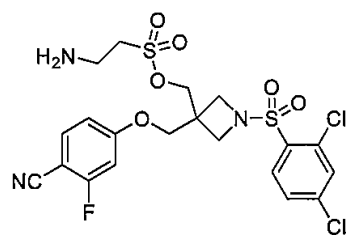
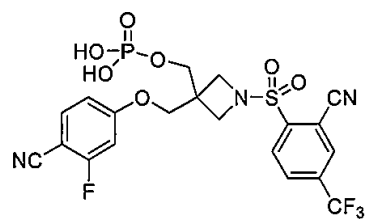
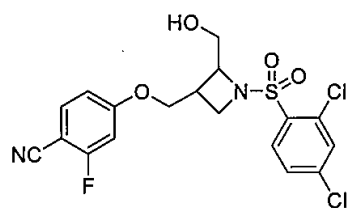
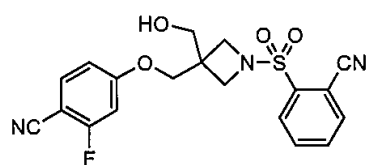
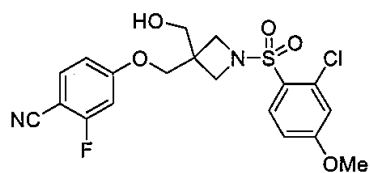
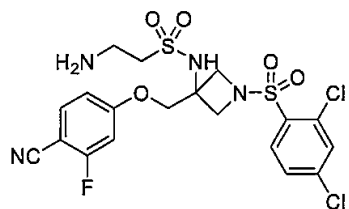
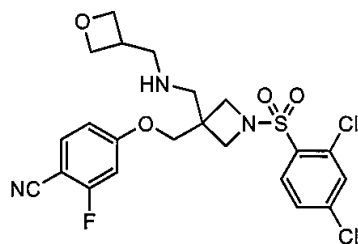
【 0 0 7 6】

【化 8 - 5】



【 0 0 7 7 】

【化 8 - 6】



10

20

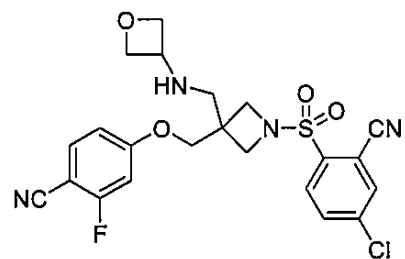
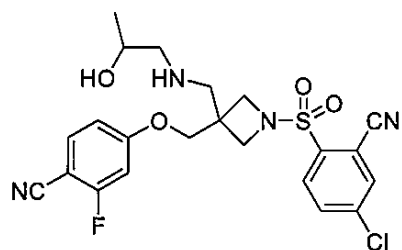
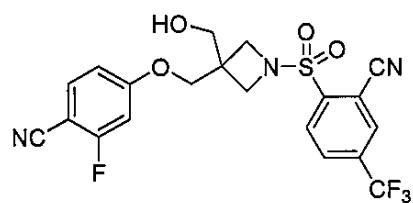
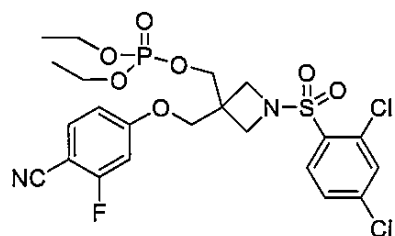
30

40

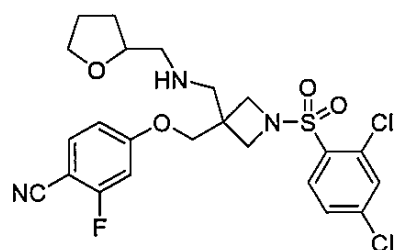
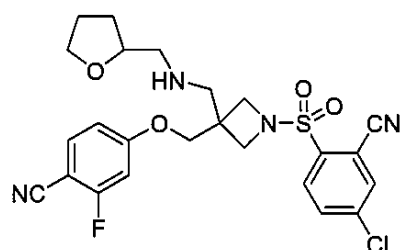
【0078】

50

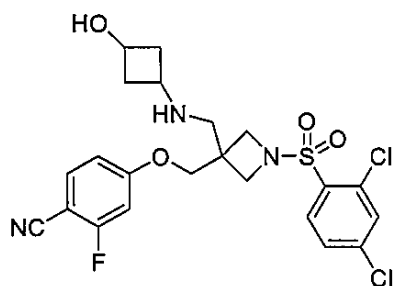
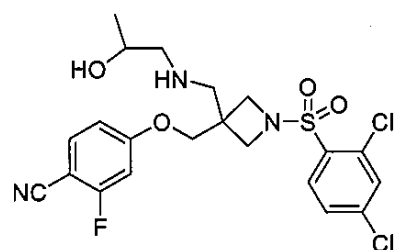
【化 8 - 7】



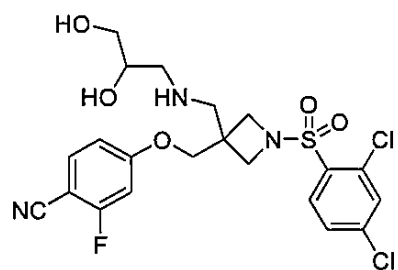
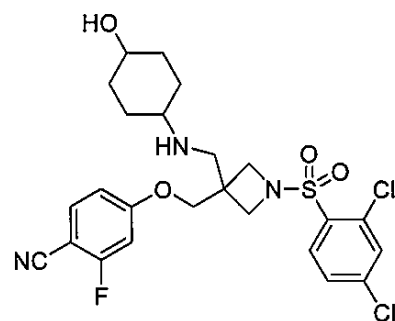
10



20



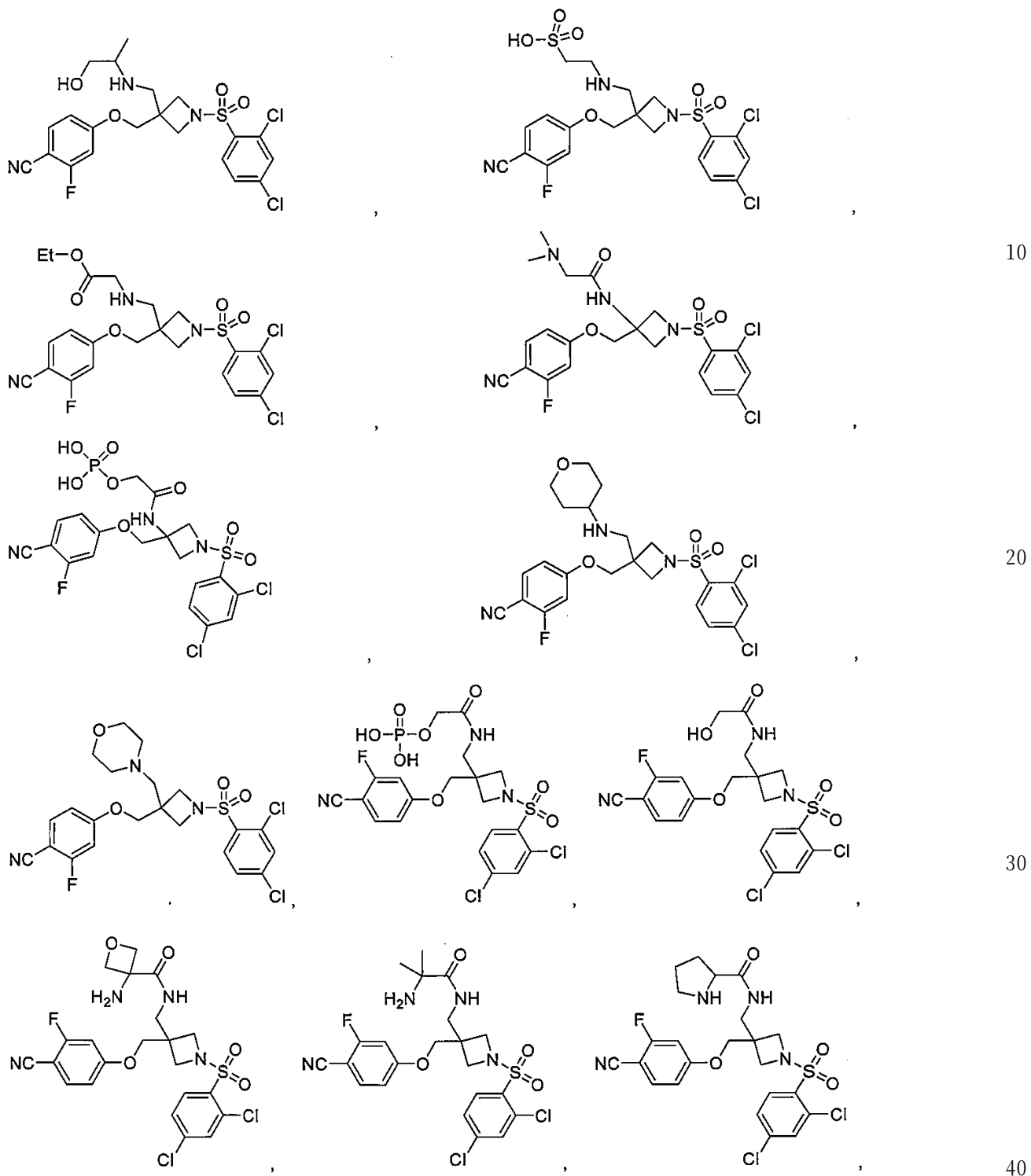
30



40

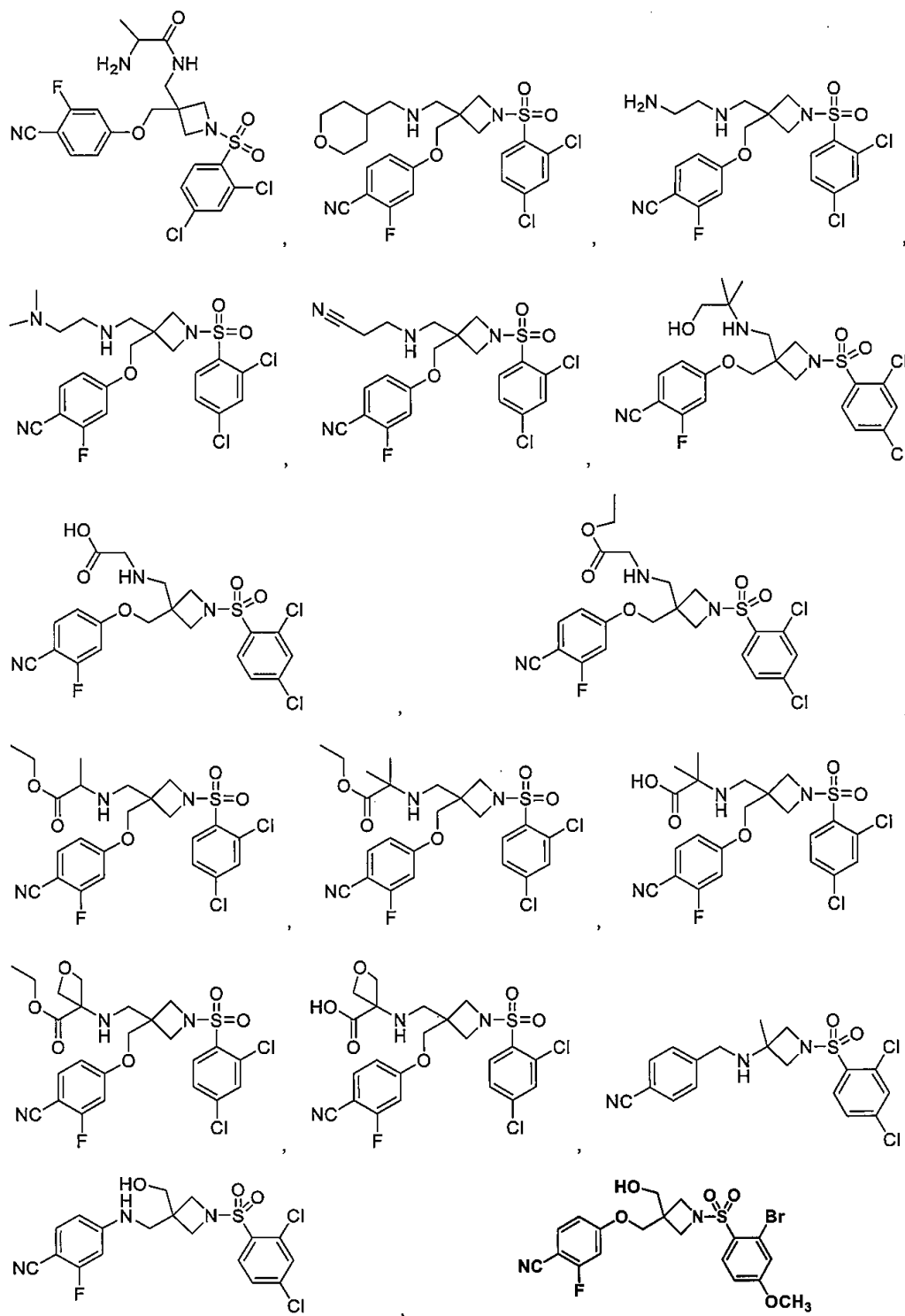
【 0 0 7 9】

【化 8 - 8】



【 0 0 8 0】

【化 8 - 9】



【 0 0 8 1】

10

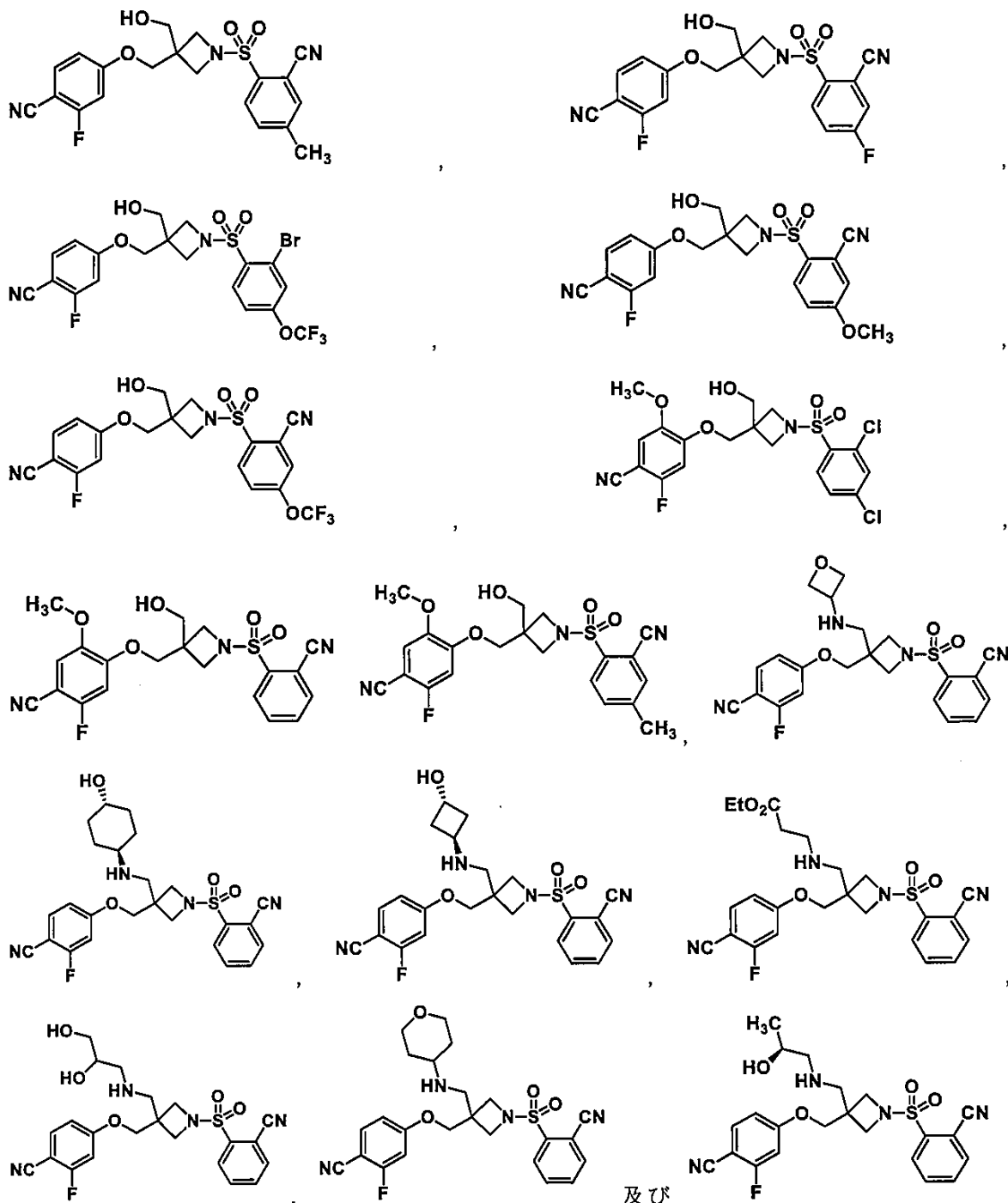
20

30

40

50

【化 8 - 1 0】



【 0 0 8 2】

化合物は、不斉中心又はキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の立体配置に応じて、「R」又は「S」である。本明細書で用いられる「R」及び「S」の用語は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30にあるSection E, Fundamental StereochemistryのIUPAC 1974 Recommendationsに定義される通りの立体配置である。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を考慮するものであり、これらは、本発明の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体は、エナンチオマー及びジアステレオマー、並びにエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物を含む。化合物の個々の立体異性体は、不斉又はキラル中心を含有する市販の出発物質から合成によって調製されてよく、又はラセミ混合物の調製に続く当業者に公知の分割法によって調製されてもよい。これらの分割法は、(1) Furniss, Hannaford, Smith, an

d Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載のように、キラル補助物質にエナンチオマー混合物を結合させ、得られたジアステレオマー混合物を再結晶若しくはクロマトグラフィによって分離し、所望に応じて、補助物質から光学的に純粋な生成物を遊離させること、又は（２）光学的エナンチオマー混合物を、キラルクロマトグラフィカラム上で直接分離すること、又は（３）分別再結晶法、によって例示される。

【0083】

化合物が、互変異性体、さらには幾何異性体も有し得ること、及びこれらも本開示の実施形態を構成することは理解されたい。

本開示はまた、同位体標識化合物も含み、それは、式（Ⅰ）で示される化合物と同一であるが、但し、１又は複数の原子が、自然界に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されている。本発明の化合物に含まれるのに適する同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素であり、限定されるものではないが、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl などである。重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性の結果として、ある特定の治療的利点をもたらすことができ、例えば、生体内半減期の延長又は必要用量の低減であり、したがって、ある状況においては好ましい可能性がある。化合物には、受容体の分布を特定するための医学的画像診断及び陽電子放射断層撮影（PET）の研究のために、陽電子放射性同位体が組み込まれてもよい。式（Ⅰ）の化合物に組み込むことができる適切な陽電子放射性同位体は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、及び ^{18}F である。式（Ⅰ）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術によって、又は非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた、添付の実施例に記載のプロセスに類似のプロセスによって、調製されてよい。

【0084】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物において、いずれの水素原子が重水素であってもよい。

開示される化合物は、TRPV4のアンタゴニストとして作用又は機能することができる。ある特定の実施形態では、開示される化合物は、約0.1 nM～約50 μM、約0.1 nM～約10 μM、約0.1 nM～約1 μM、約0.1 nM～約100 nM、又は約0.1 nM～約50 nMの範囲内のIC₅₀でTRPV4を阻害することができる。ある特定の実施形態では、開示される化合物は、50 μM未満、49 μM未満、48 μM未満、47 μM未満、46 μM未満、45 μM未満、44 μM未満、43 μM未満、42 μM未満、41 μM未満、40 μM未満、39 μM未満、38 μM未満、37 μM未満、36 μM未満、35 μM未満、34 μM未満、33 μM未満、32 μM未満、31 μM未満、30 μM未満、29 μM未満、28 μM未満、27 μM未満、26 μM未満、25 μM未満、24 μM未満、23 μM未満、22 μM未満、21 μM未満、20 μM未満、19 μM未満、18 μM未満、17 μM未満、16 μM未満、15 μM未満、14 μM未満、13 μM未満、12 μM未満、11 μM未満、10 μM未満、9 μM未満、8 μM未満、7 μM未満、6 μM未満、5 μM未満、4 μM未満、3 μM未満、2 μM未満、1 μM未満、950 nM未満、900 nM未満、850 nM未満、800 nM未満、750 nM未満、700 nM未満、650 nM未満、600 nM未満、550 nM未満、500 nM未満、450 nM未満、400 nM未満、350 nM未満、300 nM未満、250 nM未満、200 nM未満、150 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、又は1 nM未満のIC₅₀でTRPV4を阻害することができる。

【0085】

開示される化合物は、TRPV3などの他のTRPVと比較して、TRPV4の選択的調節剤であり得る。

開示される化合物は、医薬的に許容される塩として存在し得る。「医薬的に許容される

塩」の用語は、水又は油に対して可溶性又は分散性であり、過度な毒性、刺激性、及びアレルギー反応を起こすことなく障害の治療に適し、合理的なベネフィット／リスク比に相応し、その意図する用途において有効である化合物の塩又は双性イオンを意味する。塩は、化合物の最終的な単離及び精製の過程で調製されてよく、又は化合物のアミノ基を適切な酸と反応させることによって別個に調製されてもよい。例えば、化合物は、メタノール及び水などであるがこれらに限定されない適切な溶媒に溶解され、塩酸などの少なくとも1当量の酸で処理され得る。得られた塩は、析出して、ろ過によって単離され、減圧乾燥されてもよい。別の選択肢として、溶媒及び過剰な酸が減圧除去されることで、塩が得られてもよい。代表的な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、カンファール酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩 (trichloroacetate)、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。化合物のアミノ基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリステル、ステアリルなどの塩化、臭化、及びヨウ化アルキルによって四級化されていてもよい。

【0086】

塩基付加塩は、カルボキシル基と、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、若しくはアルミニウムなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は炭酸水素塩、又は有機一級、二級、若しくは三級アミンなどの適切な塩基との反応によって、開示される化合物の最終的な単離及び精製の過程で調製されてよい。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン及びN,N'-ジベンジリエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンから誘導されるものなどの四級アミン塩を調製することができる。

【0087】

化合物及び中間体は、有機合成の分野の当業者に公知である方法によって単離及び精製されてよい。化合物を単離及び精製するための従来の方法の例としては、限定されるものではないが、例えば“Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry,” 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載のように、シリカゲル、アルミナ、若しくはアルキルシラン基で誘導体化されたシリカなどの固体担体でのクロマトグラフィ、所望に応じて活性炭素で前処理した後の高温若しくは低温での再結晶、薄層クロマトグラフィ、様々な圧力での蒸留、真空下での昇華、及び研和が挙げられ得る。

【0088】

開示される化合物は、少なくとも1つの塩基性窒素有してよく、それによって、化合物を酸で処理して所望される塩を形成することができる。例えば、化合物を室温以上で酸と反応させて、所望される塩を得ることができ、塩は、析出させて、冷却後にろ過によって回収される。この反応に適する酸の例としては、限定されるものではないが、酒石酸、乳酸、コハク酸、さらにはマンデル酸、アトロ乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、酢酸、プロピオン酸、サリチル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、クエン酸、ヒドロキシ酪酸、カンファースルホン酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸などが挙げられる。

【0089】

各個別の工程における反応条件及び反応時間は、用いられる特定の反応体及び用いられる反応体に存在する置換基に応じて様々であり得る。具体的な手順は実施例のセクションに記載する。反応物のワークアップは、例えば残渣から溶媒を除去することを例とする従来の方法で行われてよく、結晶化、蒸留、抽出、研和、及びクロマトグラフィなどであるがこれらに限定されない本技術分野で一般的に公知の方法に従って、さらに精製されてもよい。別段の記載のない限り、出発物質及び試薬は、市販のものである、又は化学文献に記載の方法を用いて市販の物質から当業者によって調製されてよい。出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学技術、既知の構造的に類似する化合物の合成に類似の技術、又は上述のスキーム若しくは合成例のセクションに記載の手順に類似の技術から選択される手順によって調製されてよい。

10

【0090】

反応条件、試薬、及び合成経路の順序の適切な操作、反応条件と適合することのできないいずれかの化学官能基の保護、並びに方法の反応手順の適切な時点での脱保護を含む通常の手順の実験は、本発明の範囲に含まれる。適切な保護基、並びにそのような適切な保護基を用いた異なる置換基の保護及び脱保護のための方法は、当業者に周知であり、その例は、全内容が参照により本明細書に援用されるPGM Wuts and TW Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (4thed.), John Wiley & Sons, NY (2006)と題するGreeneによる著作に見出すことができる。本発明の化合物の合成は、上記及び特定の例で述べた合成スキームに記載の方法に類似する方法によって達成することができる。

20

【0091】

開示される化合物の光学活性な形態が必要とされる場合、それは、光学活性な出発物質（例えば、適切な反応工程の不斉誘導によって調製される）を用いて本明細書で述べる手順のうちの1つを実施することによって、又は標準的な手順（クロマトグラフィによる分離、再結晶、又は酵素分割など）を用いた化合物若しくは中間体の立体異性体混合物の分割によって得ることができる。

【0092】

同様に、化合物の純粋な幾何異性体が必要とされる場合、それは、出発物質として純粋な幾何異性体を用いて上記手順のうちの1つを実施することによって、又はクロマトグラフィによる分離などの標準的な手順を用いた化合物若しくは中間体の幾何異性体混合物の分割によって得ることができる。

30

【0093】

記載される合成スキーム及び具体例が、例示的なものであり、添付の特許請求の範囲で定められる通りの本発明の範囲を限定するものとして読まれるべきではないことは理解することができる。合成方法及び具体例のすべての別の選択肢、改変、及び均等物は、請求項の範囲に含まれる。

【0094】

3. 医薬組成物

開示される化合物は、対象（ヒト又は非ヒトであってよい患者など）への投与に適する医薬組成物中に組み込むことができる。

40

【0095】

医薬組成物は、「治療有効量」又は「予防有効量」の剤を含み得る。「治療有効量」とは、必要な用量及び期間で、所望される治療結果を実現するのに有効な量を意味する。組成物の治療有効量は、当業者によって決定されてよく、個人の疾患状態、年齢、性別、及び体重、並びにその個人に所望される反応を引き起こす組成物の能力などの因子に応じて様々であり得る。治療有効量はまた、本発明の化合物（例：式（I）の化合物）のいかなる毒性又は有害な影響に対しても、治療上の有益な効果の方が上回っている量でもある。「予防有効量」とは、必要な用量及び期間で、所望される予防結果を実現するのに有効な量を意味する。典型的には、予防用量は、疾患の前段階又は疾患の初期段階で用いられることから、予防有効量は、治療有効量よりも少なくなる。

50

【0096】

例えば、式（I）の化合物の治療有効量は、約1mg/kg～約1000mg/kg、約5mg/kg～約950mg/kg、約10mg/kg～約900mg/kg、約15mg/kg～約850mg/kg、約20mg/kg～約800mg/kg、約25mg/kg～約750mg/kg、約30mg/kg～約700mg/kg、約35mg/kg～約650mg/kg、約40mg/kg～約600mg/kg、約45mg/kg～約550mg/kg、約50mg/kg～約500mg/kg、約55mg/kg～約450mg/kg、約60mg/kg～約400mg/kg、約65mg/kg～約350mg/kg、約70mg/kg～約300mg/kg、約75mg/kg～約250mg/kg、約80mg/kg～約200mg/kg、約85mg/kg～約150mg/kg、及び約90mg/kg～約100mg/kgであってよい。

10

【0097】

医薬組成物は、医薬的に許容されるキャリアを含んでよい。「医薬的に許容されるキャリア」の用語は、本明細書で用いられる場合、無毒性で不活性の固体、半固体、若しくは液体充填剤、希釈剤、カプセル化剤、又はいずれかの種類の製剤補助剤を意味する。医薬的に許容されるキャリアとして作用することができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどであるがこれらに限定されない糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどであるがこれらに限定されないデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどであるがこれらに限定されないセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックスなどであるがこれらに限定されない賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などであるがこれらに限定されない油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどであるがこれらに限定されないエステル；カンテン；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどであるがこれらに限定されない緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、並びにリン酸緩衝液、さらにはラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどであるがこれらに限定されない他の無毒性適合性滑沢剤であり、さらには着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料剤、保存剤、及び抗酸化剤も、製剤者の判断に応じて組成物中に存在してよい。

20

30

【0098】

したがって、化合物及びその生理学的に許容される塩は、例えば固体投与、局所用油系製剤での点眼液、注射、吸入（口又は鼻のいずれかを通して）、インプラント、又は経口、頬側、非経口、若しくは直腸内による投与用に製剤されてよい。技術及び製剤は、一般に、“Remington's Pharmaceutical Sciences,” (Meade Publishing Co., Easton, Pa.)に見出され得る。治療組成物は、典型的には、無菌で、製造及び保存の条件下で安定でなければならない。

【0099】

開示される化合物が投与される経路及び組成物の形態が、用いられるべきキャリアの種類を決定することになる。組成物は、例えば全身投与（例：経口、直腸内、経鼻、舌下、頬側、インプラント、又は非経口）、又は局所投与（例：経皮、経肺、経鼻、経耳、眼内、リポソーム送達システム、又はイオン泳動）に適する様々な形態であってよい。

40

【0100】

全身投与のためのキャリアとしては、典型的には、希釈剤、滑沢剤、バインダー、崩壊剤、着色剤、香味剤、甘味剤、抗酸化剤、保存剤、流動促進剤、溶媒、懸濁剤、湿潤剤、界面活性剤、これらの組み合わせなどのうちの少なくとも1つを含む。すべてのキャリアは、組成物中に所望に応じて存在してよいものである。

【0101】

適切な希釈剤としては、グルコース、ラクトース、デキストロース、及びスクロースなどの糖類；プロピレングリコールなどのジオール；炭酸カルシウム；炭酸ナトリウム；グ

50

リセリンなどの糖アルコール；マンニトール；及びソルビトールが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の希釈剤の量は、典型的には、約50%～約90%である。

【0102】

適切な滑沢剤としては、シリカ、タルク、ステアリン酸並びにそのマグネシウム塩及びカルシウム塩、硫酸カルシウム；並びにポリエチレングリコール、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びテオブロマ油などの植物油などの液体滑沢剤が挙げられる。全身用又は局所用組成物中の滑沢剤の量は、典型的には、約5%～約10%である。

【0103】

適切なバインダーとしては、ポリビニルピロリドン；ケイ酸マグネシウムアルミニウム；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；ゼラチン；トラガカント；並びにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース及びその誘導体が挙げられる。全身用組成物中のバインダーの量は、典型的には、約5%～約50%である。

10

【0104】

適切な崩壊剤としては、カンテン、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスボビドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、及びイオン交換樹脂が挙げられる。全身用又は局所用組成物中の崩壊剤の量は、典型的には、約0.1%～約10%である。

20

【0105】

適切な着色剤としては、FD&C染料などの着色剤が挙げられる。用いられる場合、全身用又は局所用組成物中の着色剤の量は、典型的には、約0.005%～約0.1%である。

【0106】

適切な香味剤としては、メントール、ペパーミント、及びフルーツ香味剤が挙げられる。全身用又は局所用組成物中の香味剤の量は、典型的には、約0.1%～約1.0%である。

【0107】

適切な甘味剤としては、アスパルテーム及びサッカリンが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の甘味剤の量は、典型的には、約0.001%～約1%である。

30

適切な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシアニソール（「BHA」）、ブチル化ヒドロキシトルエン（「BHT」）、及びビタミンEが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の抗酸化剤の量は、典型的には、約0.1%～約5%である。

【0108】

適切な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の保存剤の量は、典型的には、約0.01%～約5%である。

【0109】

適切な流動促進剤としては、二酸化ケイ素が挙げられる。全身用又は局所用組成物中の流動促進剤の量は、典型的には、約1%～約5%である。

40

適切な溶媒としては、水、等張生理食塩水、オレイン酸エチル、グリセリン、ヒドロキシ化ヒマシ油、エタノールなどのアルコール、及びリン酸緩衝液が挙げられる。全身用又は局所用組成物中の溶媒の量は、典型的には、約0%～約100%である。

【0110】

適切な懸濁剤としては、AVICEL RC-591（FMC Corporation of Philadelphia, PA）及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の懸濁剤の量は、典型的には、約1%～約8%である。

【0111】

適切な界面活性剤としては、レシチン、Polysorbate 80、及びラウリル

50

硫酸ナトリウム、並びにWilmington, DelawareのAtlas Powder CompanyからのTWEENS（登録商標）が挙げられる。適切な界面活性剤としては、C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; 及びMcCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239に開示されているものが挙げられる。全身用又は局所用組成物中の界面活性剤の量は、典型的には、約0.1%～約5%である。

【0112】

全身用組成物中の成分の量は、調製される全身用組成物の種類に応じて様々であってよいが、一般に、全身用組成物は、0.01%～50%の活性化合物（例：式（I）の化合物）及び50%～99.99%の1又は複数のキャリアを含む。非経口投与用の組成物は、典型的には、0.1%～10%の活性剤、並びに90%～99.9%の希釈剤及び溶媒を含むキャリア、を含む。

10

【0113】

経口投与用の組成物は、様々な剤形を有してよい。例えば、固体形態としては、錠剤、カプセル、顆粒、及びバルク粉末が挙げられる。これらの経口剤形は、安全で有効な量の活性剤を、通常は少なくとも約5%、より特には約25%～約50%の活性剤を含む。経口投与組成物は、約50%～約95%のキャリア、より特には約50%～約75%のキャリアを含む。

【0114】

錠剤は、圧縮錠剤、湿製錠剤、腸溶コーティング錠剤、糖コーティング錠剤、膜コーティング錠剤、又は多重圧縮錠剤であってよい。錠剤は、典型的には、活性成分、並びに希釈剤、滑沢剤、バインダー、崩壊剤、着色剤、香味剤、甘味剤、流動促進剤、及びこれらの組み合わせから選択される構成要素を含むキャリアを含む。具体的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、及びセルロースが挙げられる。具体的なバインダーとしては、デンプン、ゼラチン、及びスクロースが挙げられる。具体的な崩壊剤としては、アルギン酸及びクロスカルメロースが挙げられる。具体的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びタルクが挙げられる。具体的な着色剤は、FD&C染料であり、これは、外観のために添加され得る。咀嚼錠は、好ましくは、アスパルテーム及びサッカリンなどの甘味剤、又はメントール、ペパーミント、フルーツ香味剤、若しくはこれらの組み合わせなどの香味剤を含有する。

20

30

【0115】

カプセル（インプラント、徐放性及び持効性製剤を含む）は、典型的には、活性化合物（例：式（I）の化合物）、及び上記で開示される1又は複数の希釈剤を含むキャリアを、ゼラチンを含むカプセル中に含む。顆粒は、典型的には、開示される化合物、及び好ましくは流動特性を改善するための二酸化ケイ素などの流動促進剤を含む。インプラントは、生分解性の種類のものであっても、又は非生分解性の種類のものであってもよい。

【0116】

経口用組成物のためのキャリア中の構成要素の選択は、味、コスト、及び保存安定性などの二次的な考慮事項に依存し、これらは、本発明の目的において重大なものではない。

40

固体組成物は、従来の方によって、典型的には、pH依存性又は時間依存性のコーティングでコーティングされてよく、それによって、開示される化合物は、所望される投与場所に近い胃腸管内で、又は所望される作用を拡張するために様々な場所及び時間で放出される。コーティングは、典型的には、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、EUDRAGIT（登録商標）コーティング（Essen, GermanyのEvonik Industriesから入手可能）から成る群より選択される1又は複数の成分を含む。

【0117】

経口投与用の組成物は、液体の形態を有してよい。例えば、適切な液体の形態としては、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液、非発泡性顆

50

粒から再構成された懸濁液、発泡性顆粒から再構成された発泡性調合剤、エリキシル、チンキ、シロップなどが挙げられる。液体経口投与組成物は、典型的には、開示される化合物、並びにキャリア、すなわち希釈剤、着色剤、香味剤、甘味剤、保存剤、溶媒、懸濁剤、及び界面活性剤から選択されるキャリアを含む。経口液体組成物は、好ましくは、着色剤、香味剤、及び甘味剤から選択される1又は複数の構成要素を含む。

【0118】

目的の化合物の全身送達を達成するために有用である他の組成物としては、舌下、頬側、及び経鼻剤形が挙げられる。そのような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトール、及びマンニトールを含む希釈剤などの可溶性充填剤の1又は複数、並びにアラビアガム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのバインダーを含む。そのような組成物は、さらに、滑沢剤、着色剤、香味剤、甘味剤、抗酸化剤、及び流動促進剤を含んでよい。

10

【0119】

開示される化合物は、局所投与されてもよい。皮膚に局所的に投与することができる局所用組成物は、固体、溶液、オイル、クリーム、軟膏、ジェル、ローション、シャンプー、リーブオン及びリンスアウトヘアコンディショナー、乳剤、クレンザー、保湿剤、スプレー、スキンパッチなどを含むいかなる形態であってもよい。局所用組成物は、開示される化合物（例：式（I）の化合物）及びキャリアを含む。局所用組成物のキャリアは、好ましくは、化合物が皮膚に浸透することを補助する。キャリアは、さらに、1又は複数の所望に応じて存在してよい成分を含んでよい。

20

【0120】

開示される化合物と合わせて用いられるキャリアの量は、化合物の単位用量あたりに投与するための組成物の実用的な量を提供するのに十分な量である。本発明の方法で有用な剤形を製造するための技術及び組成物は、以下の参考文献に記載されている：Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); 及びAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976)。

【0121】

キャリアは、単一の構成要素、又は2つ以上の構成要素の組み合わせを含む。局所用組成物の場合、キャリアは、局所用キャリアを含む。適切な局所用キャリアとしては、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、一価アルコール、対称アルコール、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンA及びEオイル、鉱油、プロピレングリコール、プロピオン酸PPG-2ミリスチル、ジメチルイソソルビド、ヒマシ油、これらの組み合わせなどから選択される1又は複数の構成要素が挙げられる。より特には、皮膚投与用キャリアとしては、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、及び水が挙げられ、さらにより特には、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、一価アルコール、及び対称アルコールが挙げられる。

30

【0122】

局所用組成物のキャリアは、さらに、軟化剤、噴射剤、溶媒、保水剤、増粘剤、粉末、香料、顔料、及び保存剤から選択される1又は複数の構成要素を含んでよく、これらはすべて所望に応じて含まれてよいものである。

40

【0123】

適切な軟化剤としては、ステアリルアルコール、モノリシノール酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、プロパン-1, 2-ジオール、ブタン-1, 3-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジ-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココナッツ油、アラキス油

50

、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、及びこれらの組み合わせが挙げられる。皮膚のための特定の軟化剤としては、ステアリンアルコール及びポリジメチルシロキサンが挙げられる。皮膚用の局所組成物中の軟化剤の量は、典型的には、約 5 %～約 95 %である。

【0124】

適切な噴射剤としては、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、亜酸化窒素、及びこれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の噴射剤軟化剤の量は、典型的には、約 0 %～約 95 %である。

10

【0125】

適切な溶媒としては、水、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の溶媒としては、エチルアルコール及びホモトピックアルコール (homotopic alcohol) が挙げられる。局所用組成物中の溶媒の量は、典型的には、約 0 %～約 95 %である。

【0126】

適切な保水剤としては、グリセリン、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の保水剤としては、グリセリンが挙げられる。局所用組成物中の保水剤の量は、典型的には、0 %～95 %である。

20

【0127】

局所用組成物中の増粘剤の量は、典型的には、約 0 %～約 95 %である。

適切な粉末としては、ベーターシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、チョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ガム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリアルアンモニウムスメクタイト、化学修飾ケイ酸マグネシウムアルミニウム、有機修飾モンモリロナイトクレイ、水和ケイ酸アルミニウム、ヒュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチレングリコールモノステアレート、及びこれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の粉末の量は、典型的には、0 %～95 %である。

30

【0128】

局所用組成物中の香料の量は、典型的には、約 0 %～約 0.5 %、特に約 0.001 %～約 0.1 %である。

適切な pH 調節添加剤としては、局所用医薬組成物の pH を調節するのに充分な量の HCl 又は NaOH が挙げられる。

【0129】

4. 治療方法

開示される化合物は、TRPV4 関連の医学的障害及び／又は疾患の治療方法に用いられ得る。治療方法は、そのような治療を必要とする対象に、治療有効量の式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む組成物を投与することを含み得る。

40

【0130】

化合物は、多様で様々な生物学的プロセスに対して TRPV4 を調節するために、それを必要とする対処に投与することができる。

化合物は、ヒト及び動物における TRPV4 機能不全に関連するある特定の疾患及び障害を治療並びに予防するために有用であり得る。そのような疾患及び障害の治療又は予防は、本開示の化合物又は組成物を、単独で又は治療計画の一部としての別の活性剤と組み合わせ、それを必要とする対象に投与することにより、対象中の TRPV4 を調節することによって行うことができる。

50

【0131】

併用療法の場合、他の薬物は、一般的に用いられる経路及び量で、したがって、開示される化合物と同時に又は順次に投与されてよい。開示される化合物が1又は複数の他の薬物と同時に用いられる場合、そのような薬物及び開示される化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、併用療法は、重なり合ったスケジュールで実施されてもよい。また、1又は複数の活性構成要素及び開示される化合物の組み合わせが、いずれかを単独の剤とする場合よりも有効であり得ることも想定される。

【0132】

化合物は、非増殖性及び増殖性糖尿病性網膜症及び未熟児網膜症を含む網膜症、緑内障、黄斑変性症、加齢黄斑変性（ウェット型及びドライ型）、網膜色素変性症、シュタルガルト病、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、高眼圧、並びにサイトメガロウイルスによるものを含む網膜感染症などの眼疾患のような、TPRV4の機能不全を伴う疾患又は障害の治療又は予防に有用であり得る。疾患は、慢性であってよく、又は急性であってよい。本明細書で開示される化合物及び医薬組成物は、例えばIED、飛行中のG力の増加、及び機械的外傷によって生ずる爆風による眼損傷を予防するためにも用いられ得る。一実施形態では、本明細書で開示される化合物及び医薬組成物は、緑内障の治療又は予防に用いられ得る。

【0133】

脊椎動物の網膜は、全身血圧、CSFからの静水圧、及び固有のIOPに曝されており、1又は複数の圧力感受性TRP及び／又はピエゾチャネルを含有する可能性がある。IOP又は全身圧力の病理学的な上昇は、緑内障、RGCのアポトーシス性の喪失、視神経の変性、及び進行性の視野喪失を特徴とする一連の遺伝性視神経症、などの多くの病状における主要なリスク因子である。緑内障の細胞病態生理学は、よく理解されておらず、その理由は、部分的には、機械的な刺激（ ΔIOP ）を細胞のシグナル伝達と結び付ける機構が依然として特徴付けられていないからである。

【0134】

本明細書で開示される化合物及び組成物は、眼疾患以外でTPRV4チャネルのアンタゴニストが有益であり得る疾患及び障害の治療又は予防に有用であり得る。例えば、式（I）の化合物は、膀胱の障害、心不全、肺水腫、アテローム性動脈硬化症、腸管浮腫に関連する障害、術後腹部浮腫、局所及び全身浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧、炎症、骨に関連する機能不全及びうっ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸促迫症候群、急性肺損傷、肺線維症、副鼻腔炎／鼻炎、喘息、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得障害、心血管疾患、腎機能不全、変形性関節症、クローン病、大腸炎、下痢、腸の不規則性（過敏性／反応低下）、便失禁、過敏性腸症候群（IBS）、便秘、腸の疼痛及び痙攣、セリアック病、乳糖不耐症、又は鼓腸の治療及び／又は予防に有用であり得る。

【0135】

また、TPRV4受容体の調節が有益であると予測される、対象における1又は複数の障害の治療方法も提供され、その方法は、対象に、少なくとも1つの開示される化合物、少なくとも1つの開示される医薬組成物、及び／又は少なくとも1つの開示される製品を、対象における障害を治療するのに有効である用量及び量で投与する工程を含む。

【0136】

本開示は、アテローム性動脈硬化症、腸管浮腫に関連する障害、体液貯留、敗血症、高血圧、炎症、骨に関連する機能不全及びうっ血性心不全、肺障害、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得障害、心血管疾患、腎機能不全、変形性関節症、腸の不規則性（過敏性／反応低下）などのTPRV4受容体の調節が治療効果を有すると予測される、患者（好ましくはヒト）における疾患又は障害を治療するための、1又は複数の開示される化合物又は製品を投与することによる記載の化学組成物の使用に関する。

【0137】

また、哺乳類における障害の、少なくとも1つの開示される化合物、組成物、又は医薬をその哺乳類に投与する工程を含む方法も提供される。

化合物は、さらに、本明細書に記載の疾患、障害、及び病状の予防、治療、制御、寛解、又はリスクの低減のための方法にも有用である。化合物は、さらに、他の剤と組み合わせて、上述の疾患、障害、及び病状の予防、治療、制御、寛解、又はリスクの低減のための方法にも有用である。

【0138】

加えて、様々な眼の外傷が、眼に対する長期的な変性の影響を有する可能性がある。例えば、爆発の近くにいる対象は、眼に対する爆発の圧縮衝撃によって、その後に変性病状を発症し得る。いくつかのケースでは、そのような損傷は、直ちには生じない場合があるが、時間と共に発症し得る。そのような眼の外傷のための治療は、そのような外傷後にTRPV4アンタゴニストを眼に送達して、付随する長期的な影響を緩和、軽減、又は除去することを含み得る。

10

【0139】

さらに、いくつかのケースでは、RGCのアポトーシスは、変性成分を有する眼の病状に関連し得る。いくつかの態様では、TRPV4受容体に対するアンタゴニストは、少なくともRGCに対する神経保護効果を有し得ることから、そのような病状の損傷効果を治療又は緩和し得る。TRPV4アンタゴニストによる眼の治療は、IOPの上昇を起こしている対象、さらにはIOPを呈していない又はIOPの上昇が緩やかである対象にも有益であり得ることには留意されたい。

【0140】

1つの態様では、TRPV4アンタゴニストは、生体外及び生体内条件下で、圧力に誘発される Ca^{2+} 過負荷に対する保護を提供することができる。そのようなアンタゴニストは、前眼房のIOPを低下させるものであり、このことは、それが、前眼部の線維柱帯網での体液の産生／吸収を制御し、圧力に誘発されるRGCのアポトーシスを阻止することを示唆している。

20

【0141】

TRPV4イオンチャネルが、カルシウム流の調節に関与し、IOPの慢性的な上昇の過程で発生する網膜のリモデリングに関連付けられることは公知である（本明細書に援用されるRyskamp et al, J. Neuroscience 2011, 31(19), 7089-7101）。ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、過剰なTRPV4活性化をアンタゴナイズし得る。前眼部での体液産生を調節することによるIOPの制御は、眼疾患、特に緑内障の治療に用いることができる。

30

【0142】

5. キット

1つの態様では、本開示は、少なくとも1つの開示される化合物又はその医薬的に許容される塩、及び所望に応じて以下のうちの1又は複数：

- (a) TRPV4活性を調節することが知られている少なくとも1つの剤；
- (b) TRPV4活性に関連する障害を治療することが知られている少なくとも1つの剤；
- (c) TRPV4活性に関連する障害を治療するための説明書；又は
- (d) 眼療法と関連して化合物を投与するための説明書、

を含むキットを提供する。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの開示される化合物及び少なくとも1つの剤は、共製剤されている。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの開示される化合物及び少なくとも1つの剤は、共包装されている。キットは、他の成分と共包装、共製剤、及び／若しくは共送達される化合物並びに／又は製品も含み得る。例えば、薬物製造業者、薬物再販売業者、医師、調合店（compounding shop）、又は薬剤師は、開示される化合物及び／又は製品、並びに患者に送達するための別の成分を含むキットを提供し得る。

【0144】

開示されるキットは、開示される使用方法と関連して用いられ得ること。

キットは、キットの使用が哺乳類（特にヒト）における医学的状態に対する治療を提供

50

する情報、説明書、又はその両方を含有し得る。情報及び説明書は、文章、絵、又はその両方などの形態であってよい。加えて又は別の選択肢として、キットは、化合物、組成物、又はその両方；及び哺乳類（例：ヒト）における医学的状态を治療又は予防する有益性を好ましくは有する化合物又は組成物の投与の方法に関する情報、説明書、又はその両方を含んでよい。

【0145】

本発明の化合物及び方法は、実例であることを意図するものであり、本発明の範囲に対する限定であることを意図するものではない以下の例を参照することによって、より良く理解される。

【実施例】

【0146】

6. 例

以下の例は、本開示の部分的な範囲及び特定の実施形態としての例示として提供されるものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。略語及び化学記号は、特に断りのない限り、通常で従来の意味を有する。特に断りのない限り、本明細書で述べる化合物は、本明細書で開示されるスキーム及び他の方法を用いて調製、単離、及び特性評価されたものであり、又はそれを用いて調製されてもよい。

【0147】

市販されている、文献に記載されている、又は当業者であれば容易に得ることができる出発物質の調製については記載してない。当業者であれば、化合物がそれまでの例又は中間体と同様に調製されたと記載されている場合、反応時間、試薬の当量数、及び温度が、各特定の反応のために改変され得ること、並びに異なるワークアップ又は精製技術を用いることが必要であり得る又は所望され得ることは理解される。

【0148】

以下の略号が用いられ得る：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）、トリフルオロ酢酸（TFA）、ジクロロメタン（DCM）、トリエチルアミン（Et₃N）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEEA）、酢酸エチル（EtOAc）、トリフェニルホスフィン（PPh₃）、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（HATU）、エタノール（EtOH）、リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムヒドリド（LiAlH（O-*t*-Bu）₃）、ボランジメチルスルフィド錯体（BH₃・SMe₂）、N，N-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、アセトニトリル（CH₃CN）、ジエチルエーテル（Et₂O）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N，N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（NaBH（OAc）₃）、酢酸（AcOH）、1，2-ジクロロエタン（DCE）、酢酸ナトリウム（NaOAc）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（NaBH₃CN）、tert-ブチルジメチルシリルクロリド（TBS-Cl）、及びテトラブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）。

【0149】

一般的方法。無水条件を必要とするすべての反応は、オープン乾燥又はフレイムドライしたガラス器具中で行った。市販の試薬は、受け取ったままの状態で使用し、それ以外の物質は、状況に応じてPurification of Laboratory Chemicalsのプロトコルに従って精製した。ジクロロメタン、N，N'-ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、及びテトラヒドロフランは、窒素で脱気し、溶媒精製システム（Innovative Technologies Pure Solv）に通した。乾燥1，4-ジオキサンは、Acros Seal（商標）ボトルでAcros Organicsから購入した。トリエチルアミン及びN，N-ジイソプロピルエチルアミンは、4 Åモレキュラーシーブ上で保存した、又は使用前に4 Åモレキュラーシーブ上で蒸留した。マイクロ波反応は、CEM Discover System Model 908005で行った。反応は、TLCでモニタリングし、デュアル短波長／長波長UVランプで可視化し、KMnO₄又は1

10

20

30

40

50

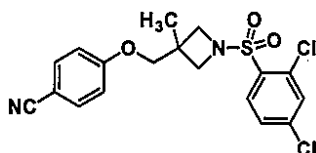
2-ホスホモリブデン酸のいずれかのエタノール性溶液で染色した。フラッシュクロマトグラフィは、EM ScienceからのMerckシリカゲルKieselgel 60 (230~400メッシュ)上で、示したHPLCグレード溶媒を用いて、又は自動中圧カラムクロマトグラフィシステム (Teledyne ISCO CombiFlash (登録商標) RF75又はCombiFlash Rf+)を用いて行った。逆相HPLCは、Waters HPLC Semi Prep 150Bシステム上、Sunfire C18 Prep Column又はAtlantis T3 Prep Columnを用いて行った。LCMSデータは、Thermo Scientific (商標) Ultimate (商標) 3000 UHPLC上、214又は254nmのいずれかでモニタリングする蛍光検出器を備えた電気化学的検出器を用いて収集した。LC/MS/MSデータは、ThermoFinnigan TSQ Quantum上、Genesis Lightn C18、4 μ M 50mmカラム (ID 2.1mm)を用いて、ポジティブ又はネガティブモードで収集した。移動相は、ポジティブイオンモードの場合はアセトニトリル (0.1%ギ酸) 及び水 (0.1%ギ酸) から、ネガティブイオンモードの場合はメタノール (5mM炭酸水素アンモニウム) 及び水 (5mM炭酸水素アンモニウム) から構成した。¹H NMRスペクトルは、500MHz、400MHz、及び300MHzで記録し、¹³Cは、125MHzで記録した。プロトン共鳴は、重水素化溶媒ピーク：CDCl₃の場合は7.27ppm、CD₃ODの場合は3.31ppm (中心線シグナル)、DMSO-d₆の場合は2.50、及びD₂Oの場合は4.79、に対して報告し、以下のフォーマットを用いた：ケミカルシフト (δ) [多重度 (s シングレット、br s ブロードシングレット、d ダブルレット、t トリプレット、q カルテット、m マルチプレット)]。炭素共鳴は、対応する溶媒ピーク：CDCl₃の場合は77.23ppm及びCD₃ODの場合は49.15ppm、の中心線シグナルに対して、百万分率単位のケミカルシフト (δ) として報告した。

【0150】

例1-化合物1

【0151】

【化9】

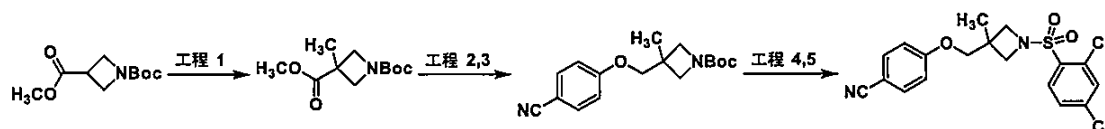


【0152】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンズニトリルは、スキーム1に従って調製した。

【0153】

【化10】



試薬：工程1) LiHMDS、CH₃I、THF、-78℃～室温；2) LiBH₄、THF、CH₃OH；3) DIAD、PPh₃、4-ヒドロキシベンズニトリル、THF；4) TFA、DCM；5) 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM

【0154】

工程1. 1-(tert-ブチル)3-メチル3-メチルアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート。LiHMDSの溶液 (THF中1.0M、11.3mL) を、三口フラスコ中の乾燥THF (30mL) へN₂下で添加し、この混合物を-78℃に冷却した。乾燥

THF (20 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 3-メチルアゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート (2.00 g、9.29 mmol) の溶液を滴下し、この混合物を、-78℃で20分間攪拌した。乾燥THF (8 mL) 中のヨウ化メチル (0.75 mL、12.05 mmol) の溶液を滴下し、この混合物を、3日間攪拌しながら室温まで戻した。半飽和NH₄Cl (200 mL) で反応停止し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を鹹水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (1.07 g) を薄黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.21 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

10

【0155】

工程2. tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート. LiBH₄ (208 mg、9.54 mmol) を、乾燥THF (40 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 3-メチル 3-メチルアゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート (1.07 g、4.67 mmol) の溶液に添加し、この混合物をN₂下室温で19時間攪拌した。CH₃OH (10 mL) を、追加分のLiBH₄ (510 mg、23.39 mmol) と共にこの反応混合物に添加し、室温で25時間攪拌を続けた。3回目のLiBH₄ (510 mg、23.39 mmol) を添加し、この混合物をさらに25時間攪拌した。半飽和NH₄Cl (100 mL) で反応停止し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。抽出物を鹹水 (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (800 mg) を無色半固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 (d, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.54 (d, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 3H)。

20

【0156】

工程3. tert-ブチル 3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート. 純DIAD (0.17 mL、0.86 mmol) を、乾燥THF (5 mL) 中の tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (103 mg、0.512 mmol)、4-ヒドロキシベンゾニトリル (70 mg、0.588 mmol)、及びPPh₃ (230 mg、0.877 mmol) の溶液に滴下し、この混合物をN₂下室温で18時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×25 mL) 及び鹹水 (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (234 mg) を約60%の純度で得た。

30

【0157】

工程4. 4-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリル. 乾燥DCM (7 mL) 中の tert-ブチル 3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (約60%の純度、234 mg、0.46 mmol) 及びTFA (1.5 mL) の混合物を、N₂下室温で24時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣を、1M HCl (15 mL) 及びDCM (15 mL) に分配した。水層を追加分のDCM (15 mL) で洗浄し、1M NaOH (20 mL) で塩基性とし (約pH12)、DCM (3×15 mL) で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の化合物 (60 mg) を無色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54-7.63 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.38 (s, 3H)。

40

【0158】

工程5. 4-((1-((2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-メチルアゼ

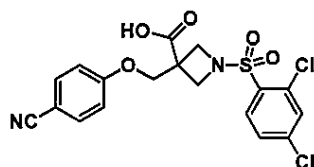
50

チジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリル。固体の2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(80mg、0.33mmol)を、乾燥DCM(3mL)中の4-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリル(60mg、0.30mmol)及びEt₃N(85μL、0.61mmol)の溶液に添加し、この混合物をN₂下室温で18時間撹拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(106mg)をフォームとして得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98(d, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 6.88-6.94(m, 2H), 4.02(d, 2H), 3.95(s, 2H), 3.79(d, 2H), 1.41(s, 3H)。LCMS [M+H]⁺ 410.9, 412.9。
【0159】

例2-化合物2

【0160】

【化11】

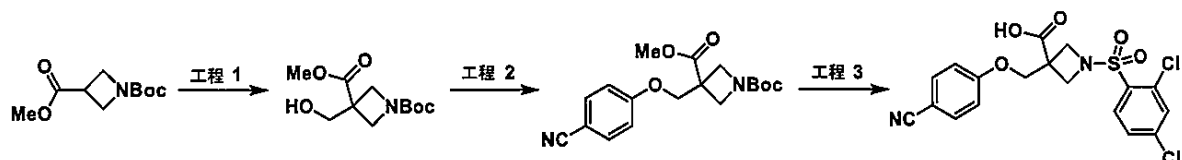


【0161】

3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸は、スキーム2に従って調製した。

【0162】

【化12】



試薬：工程1) LHMDs、パラホルムアルデヒド、THF、-78℃～室温；2) DIAD、PPh₃、4-ヒドロキシベンゾニトリル、THF；3) TFA、DCM；2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、NaOH、H₂O、DCM

【0163】

工程1. 1-(tert-ブチル)3-メチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート。滴下漏斗を取り付けた250mLの乾燥三口フラスコを、N₂雰囲気下に置き、乾燥THF(60mL)を投入した。これを-78℃まで冷却し、LHMDs(THF中の1.0M、11.8mL、11.8mmol)を添加した。乾燥THF(25mL)中の1-(tert-ブチル)3-メチルアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(2.10g、9.75mmol)の溶液を滴下し、この混合物を、N₂下、-78℃で1.5時間撹拌した。N₂下の別のフラスコ中で、パラホルムアルデヒド(3.56g、118.7mmol)をヒートガンで加熱し、発生したホルムアルデヒドガスを反応混合物中にバブリングした。反応物を、18時間撹拌しながら室温に戻した。反応混合物を、半飽和NH₄Cl(200mL)で反応停止し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機分を鹹水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(268mg)を薄黄色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.15(d, 2H), 4.04(d, 2H), 3.91-3.98(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.27-2.36(m, 1H), 1.

44 (s, 9H)。

【0164】

工程2. 1-(tert-ブチル)3-メチル3-((4-シアノフェノキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. 純DIAD (0.32 mL, 1.63 mmol) を、乾燥THF (10 mL) 中の1-(tert-ブチル)3-メチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (268 mg, 1.09 mmol)、4-ヒドロキシベンゾニトリル (144 mg, 1.21 mmol)、及びPPh₃ (430 mg, 1.64 mmol) の溶液に滴下し、この混合物を、N₂下、室温で27時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×50 mL) 及び鹼水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL) 中に取り、K₂CO₃水溶液 (3×50 mL) 及び鹼水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物を、副生成物DIADが混合した無色油 (444 mg、約50%の純度) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40–1.48 (m, 9H)。

【0165】

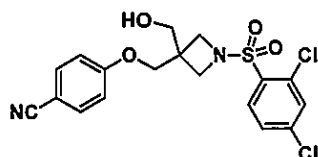
工程3. 3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸. 1-(tert-ブチル)3-メチル3-((4-シアノフェノキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (444 mg、純度50%、0.64 mmol)、TFA (2 mL)、及びDCM (10 mL) の混合物を、N₂下、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣を、1 M HCl (25 mL) 中に取り、DCM (2×25 mL) で抽出した。水層を1 M NaOH (35 mL) で塩基性とし、DCM (3×25 mL) で抽出した。水層を真空濃縮して、総体積を約20 mLとした(多くの無機塩の析出を伴う)。固体NaOH (49 mg、1.23 mmol)、DCM (10 mL)、及び水を、攪拌が充分に行われるように添加した。固体の2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (324 mg、1.32 mmol) を一度に添加し、この二相混合物を、N₂下、室温で7日間激しく攪拌した。1 M HCl水溶液 (10 mL) を添加し、この反応混合物、すべての塩が溶解するまでH₂Oで希釈し、DCM (3×25 mL) で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製した(DCM/CH₃OH/AcOH)。生成物画分を真空濃縮し、トルエン/CH₃OH及びEt₂Oを添加し、続いて真空除去して、表題の化合物 (82 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.06 (d, 2H)。LCMS [M+H]⁺ 441.0, 443.0。

【0166】

例3-化合物3

【0167】

【化13】

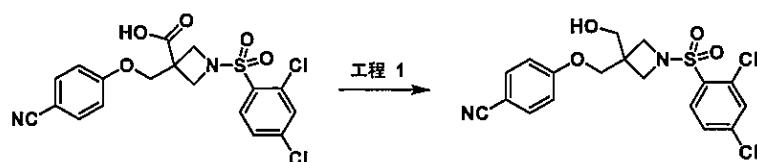


【0168】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、スキーム3に従って調製した。

【0169】

【化14】

試薬：工程1) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 THF

【0170】

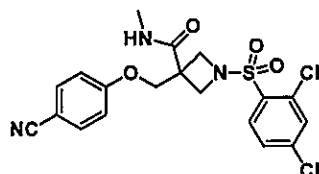
工程1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の溶液(THF 中1.0M、0.22mL、0.22mmol)を、乾燥 THF (2mL)中の3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸(32mg、0.07mmol)に、 N_2 下、 0°C で滴下した。この混合物を、19時間攪拌しながら室温に戻した。反応混合物を、半飽和 NH_4Cl (5mL)で反応停止し、 EtOAc (2×10mL)で抽出した。有機分を鹼水(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/ EtOAc)、表題の化合物(8.9mg)を粘稠な無色油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.56(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 6.93(d, 2H), 4.16(s, 2H), 3.96–4.01(m, 2H), 3.92–3.96(m, 2H), 3.91(s, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.0, 429.0。

【0171】

例4-化合物4

【0172】

【化15】

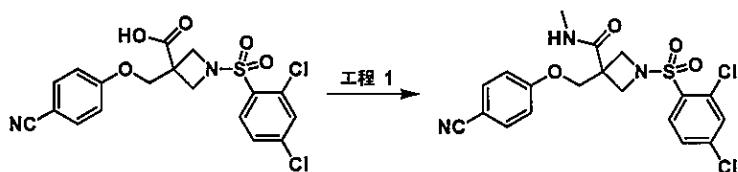


【0173】

3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-N-メチルアゼチジン-3-カルボキシアミドは、スキーム4に従って調製した。

【0174】

【化16】

試薬：工程1) HATU 、 CH_3NH_2 、 DIPEA 、 DMF

【0175】

工程1. DIPEA (18 μL 、0.10mmol)及びメチルアミン(THF 中2.0M、0.08mL、0.160mmol)の混合物を、乾燥 DMF (0.5mL)中の3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸(14.7mg、0.033mmol)及び HATU

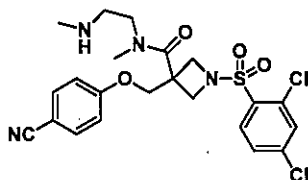
(18.0 mg、0.047 mmol) の混合物に添加し、この反応混合物を、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (2 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×2 mL) 及び 鹹水 (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (7.2 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.14 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 2.88 (d, 3H). LCMS [M+H]⁺ 453.9, 456.0。

【0176】

例5－化合物5

【0177】

【化17】



【0178】

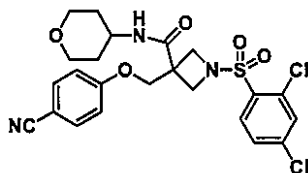
3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アゼチジン-3-カルボキシアミドは、スキーム4と同様にして調製した。¹H NMR (回転異性体の混合物, 500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.53 及び 4.47 (d, 2H), 4.44 及び 4.37 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.96 及び 2.92 (s, 3H), 2.69-2.81 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 511.0, 513.0。

【0179】

例6－化合物6

【0180】

【化18】



【0181】

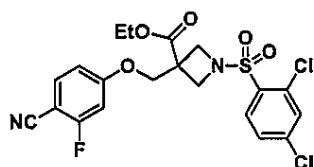
3-((4-シアノフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキシアミドは、スキーム4と同様にして調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 523.9, 526.0。

【0182】

例 7 - 化合物 7

【0183】

【化19】

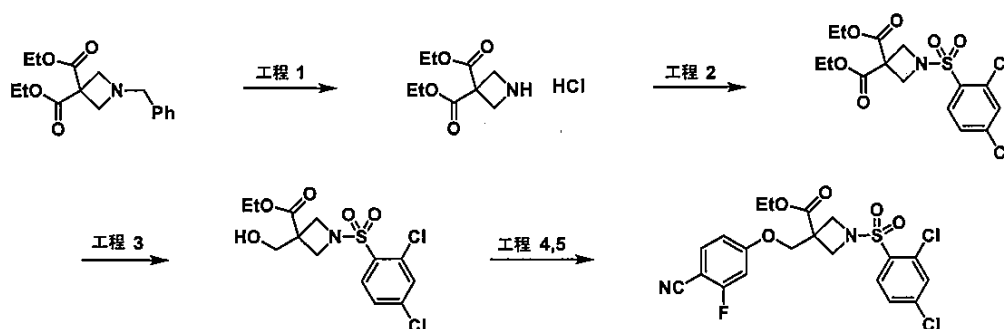


【0184】

エチル 3 - ((4 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) メチル) - 1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン - 3 - カルボキシレートは、スキーム 5 に従って調製した。

【0185】

【化20】



試薬：工程 1) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 、 HCl 、 EtOH ；2) 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、 Et_3N 、 DCM ；3) $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ 、 THF ；4) メタンスルホニルクロリド、 Et_3N 、 DCM ；5) 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル、 K_2CO_3 、 CH_3CN 、 Δ

【0186】

工程 1. ジエチルアゼチジン - 3, 3 - ジカルボキシレート塩酸塩. EtOH (200 mL) 中の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (カーボン担持 20 重量%、約 50% の水、1.548 g)、ジエチル 1 - ベンジルアゼチジン - 3, 3 - ジカルボキシレート (Syn. Commun. 2003, 33, 3347-3353 に従って調製、7.613 g、26.12 mmol)、及び HCl (ジオキサン中 4.0 M、7.20 mL、28.80 mmol) の混合物を、 H_2 雰囲気下で 18 時間攪拌した。この混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、 CH_3OH でリンスし、ろ液を真空濃縮して、表題の化合物 (6.209 g) を淡黄色油として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.06 (br s, 1H), 4.49 (br s, 4H), 4.31 (q, 4H), 1.26 - 1.35 (m, 6H)。

【0187】

工程 2. ジエチル 1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン - 3, 3 - ジカルボキシレート. 純 Et_3N (11.5 mL、82.50 mmol) 及び 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (8.15 g、33.2 mmol) を、乾燥 DCM (250 mL) 中のジエチルアゼチジン - 3, 3 - ジカルボキシレート塩酸塩 (6.209 g、26.12 mmol) の溶液に添加し、この混合物を、 N_2 下、室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (500 mL) に注ぎ入れ、 DCM (2 x 500 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン / EtOAc)、表題の化合物 (8.80 g) を無色油として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (

dd, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.25 (q, 4H), 1.27 (t, 6H).
【0188】

工程3. エチル1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-カルボキシレート. LiAlH(Ot-Bu)₃ (THF中1.0M、45.5mL、45.5mmol)を、乾燥THF(200mL)中のジエチル1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3,3-ジカルボキシレート(8.8g、21.45mmol)の溶液に、滴下漏斗を介し、N₂下の0℃で滴下した。この混合物を、22時間攪拌しながら室温に戻した。この反応混合物を、EtOAc(500mL)で希釈し、1M HCl(2×500mL)及び鹹水(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(5.88g)を白色結晶固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93-8.00 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 1.26-1.32 (m, 3H)。

10

【0189】

工程4. エチル1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-3-カルボキシレート. 純メタンスルホニルクロリド(1.40mL、18.08mmol)を、乾燥DCM(200mL)中のエチル1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-カルボキシレート(5.88g、15.97mmol)及びEt₃N(3.4mL、24.4mmol)の溶液に滴下し、この混合物を、N₂下、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(500mL)に注ぎ入れ、DCM(2×500mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の化合物(6.67g)を橙色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.00 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

20

【0190】

工程5. エチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシレート. 乾燥CH₃CN(50mL)中のエチル1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-3-カルボキシレート(5.33g、11.94mmol)、2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(1.96g、14.33mmol)、及びK₂CO₃(3.30g、23.87mmol)の混合物を、N₂下、80℃で20時間攪拌した。この反応混合物を、冷却し、EtOAc(500mL)で希釈し、2M K₂CO₃(2×400mL)及び鹹水(2×400mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の化合物を粘稠な無色油(5.59g、11.47mmol)として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.27 (t, 3H). LCMS [M+H]⁺ 487, 488。

30

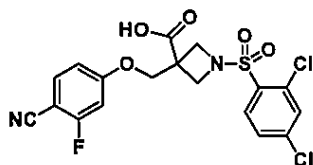
40

【0191】

例8-化合物8

【0192】

【化 2 1】



【0 1 9 3】

3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸は、スキーム6に従って調製した。

【0 1 9 4】

【化 2 2】



試薬：工程1) 4M NaOH水溶液、THF

【0 1 9 5】

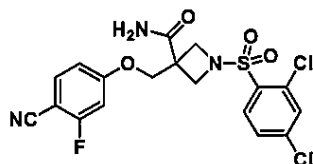
工程1. 4M NaOH水溶液(5.30mL、21.2mmol)を、THF(20mL)中のエチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシレート(1.02g、2.09mmol)の溶液に添加し、この混合物を、N₂下、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を、真空濃縮してTHFを除去し、1M HCl(50mL)で酸性化し、水(50mL)で希釈し、固体NaClで飽和させ、DCM(3×100mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の化合物(910mg)を白色フォームとして得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.75(dd, 1H), 4.47(d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.13(d, 2H). LCMS [M+H]⁺ 459, 461。

【0 1 9 6】

例9-化合物9

【0 1 9 7】

【化 2 3】



【0 1 9 8】

3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシアミドは、スキーム7に従って調製した。

【0 1 9 9】

10

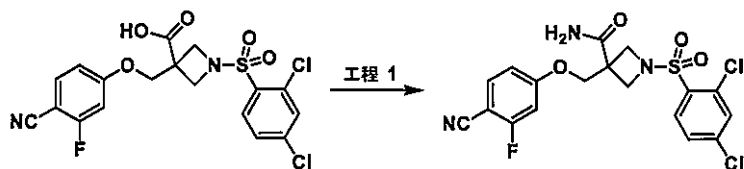
20

30

40

50

【化24】



試薬：工程1) HATU、NH₃、DIPEA、DMF

【0200】

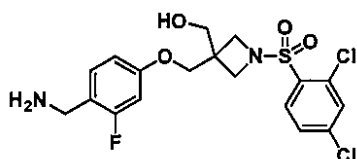
工程1. 純DIPEA (32 μ L、0.184 mmol) を、N₂下、乾燥DMF (2 mL) 中の3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (27.0 mg、0.059 mmol) 及びHATU (28.5 mg、0.075 mmol) の溶液に添加し、この混合物を、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、アンモニアガスを5分間にわたってバブリングし、混合物を室温で19時間撹拌した。この反応混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×10 mL) 及び鹼水 (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (5.0 mg) を黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.18 (br s, br s, 1H), 5.60 (br s, br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.16 (d, 2H). LCMS [M+H]⁺ 458.0, 460.0。

【0201】

例10-化合物10

【0202】

【化25】



【0203】

(3-((4-(アミノメチル)-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、スキーム8に従って調製した。

【0204】

【化26】



試薬：工程1) BH₃・THF、THF

【0205】

工程1. BH₃・THFの溶液 (THF中1.0 M、1.65 mL) を、乾燥THF (5 mL) 中の3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (248 mg、0.54

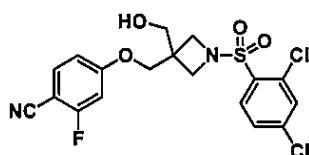
mmol) に、 N_2 下、 $0^\circ C$ で滴下した。この混合物を、21 時間攪拌しながら室温に戻した。この反応混合物を、1 M HCl (10 mL) で反応停止し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (35 mL) で中和し、 $EtOAc$ (2×35 mL) で抽出した。有機分を鹹水 (35 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して ($EtOAc$ / ヘキサン、続いて DCM / CH_3OH / NH_4OH)、表題の化合物 (111 mg) を白色フォームとして得た。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.55–6.61 (m, 2H), 5.06 (t, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.76–3.82 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.98 (br s, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 449。

【0206】

例 11 – 化合物 11

【0207】

【化 27】



【0208】

4 – ((1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) – 3 – (ヒドロキシメチル) アゼチジン – 3 – イル) メトキシ) – 2 – フルオロベンゾニトリルは、スキーム 9 に従って調製した。

【0209】

【化 28】



試薬：工程 1) $BH_3 \cdot SMe_2$ (THF 中 1.0 M)、THF

【0210】

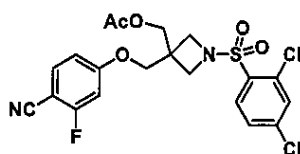
工程 1. $BH_3 \cdot SMe_2$ の溶液 (0.30 mL, 3.16 mmol) を、乾燥 THF (20 mL) 中の 3 – ((4 – シアノ – 3 – フルオロフェノキシ) メチル) – 1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン – 3 – カルボン酸 (971 mg, 2.12 mmol) に、 N_2 下、 $0^\circ C$ で滴下した。この混合物を、20 時間攪拌しながら室温に戻した。この反応混合物を、1 M $NaOH$ (15 mL) で反応停止し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、 $EtOAc$ (2×75 mL) で抽出した。有機分を鹹水 (75 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン / $EtOAc$)、表題の化合物を粘稠な無色油として得た (760 mg, 1.71 mmol)。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95–3.99 (m, 2H), 3.92–3.95 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 1.75 (t, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 445, 447. LC/MS/MS $[M-H]^-$ 442.7。

【0211】

例 12 – 化合物 12

【0212】

【化29】



【0213】

(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルアセテートは、スキーム10に従って調製した。

【0214】

【化30】



試薬：工程1) 無水酢酸、Et₃N、DMAP、DCM

【0215】

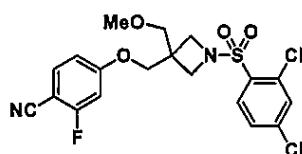
工程1. 触媒DMAPを、乾燥DCM(0.5mL)中の4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル(19.7mg、0.044mmol)、Et₃N(12μL、0.088mmol)、及び無水酢酸(10μL、0.088mmol)の溶液に添加し、この混合物を、室温で6時間攪拌した。この反応混合物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物(20.1mg)を粘稠な無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 6.76(dd, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.32(s, 2H), 4.12(s, 2H), 4.01(d, 2H), 3.96(d, 2H), 2.07(s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 487, 489。

【0216】

例13-化合物13

【0217】

【化31】



【0218】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-フルオロベンゾニトリルは、スキーム11に従って調製した。

【0219】

10

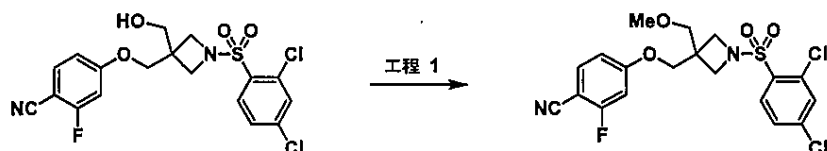
20

30

40

50

【化 3 2】



試薬：工程 1) NaH 、 CH_3I 、 THF

【0220】

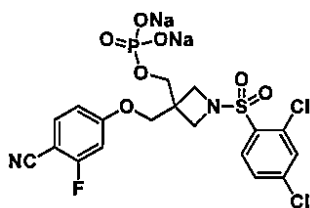
工程 1. スターラーバーを入れたオーブン乾燥したフラスコに、 NaH (9.2 mg、0.383 mmol) を添加し、フラスコにキャップをして N_2 雰囲気下に置き、乾燥 THF (0.5 mL) を添加した。乾燥 THF (0.5 mL) 中の 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンズニトリル (53.2 mg、0.119 mmol) の溶液を滴下し、続いて乾燥 THF (0.5 mL) 中の CH_3I の溶液 (16.0 μL 、0.257 mmol) を添加し、この混合物を、室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 $\times$ 10 mL) 及び鹼水 (2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/ EtOAc)、表題の化合物 (17.2 mg) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.56–7.59 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.88–3.92 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.34 (s, 3H)。

【0221】

例 14-化合物 14

【0222】

【化 3 3】

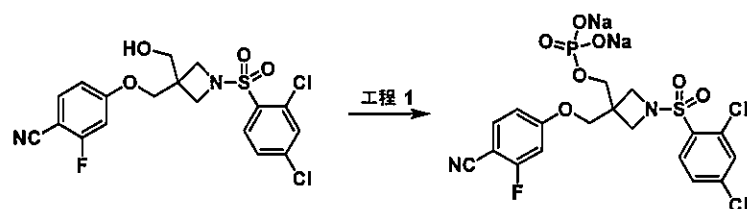


【0223】

ナトリウム (3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルホスフェートは、スキーム 12 に従って調製した。

【0224】

【化 3 4】



試薬：工程 1) オキシ塩化リン (V)、 Et_3N 、 THF

【0225】

工程 1. 純オキシ塩化リン (V) ($30 \mu\text{L}$ 、 0.32 mmol) を、乾燥 THF (2.0 mL) 中の 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル (89 mg 、 0.20 mmol) 及び Et_3N ($56 \mu\text{L}$ 、 0.40 mmol) の溶液に滴下し、この混合物を、室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を、 1 M NaOH (5 mL) で反応停止し、 H_2O (10 mL) で希釈し、 EtOAc ($2 \times 15 \text{ mL}$) で洗浄した。水層を 6 M HCl で pH 1 まで酸性化し、DCM ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、リン酸エステル (83 mg 、 0.16 mmol) を得た。残渣を、 CH_3OH 及び THF に溶解し、 0.1 M NaHCO_3 水溶液 (3.2 mL) を添加した。この混合物を濃縮乾固し、残渣を乾燥 CH_3OH から 2 回濃縮して、表題の化合物を白色固体として得た (85 mg 、 0.15 mmol)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CD_3OD) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.01–4.08 (m, 4H), 3.91 (d, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 524.9, 526.9$. LC/MS/MS $[\text{M}-\text{H}]^- 522.8$.

10

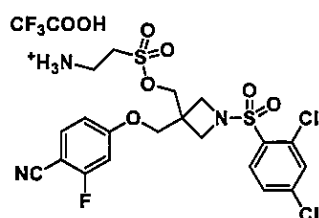
【0226】

例 15-化合物 15

【0227】

【化 35】

20



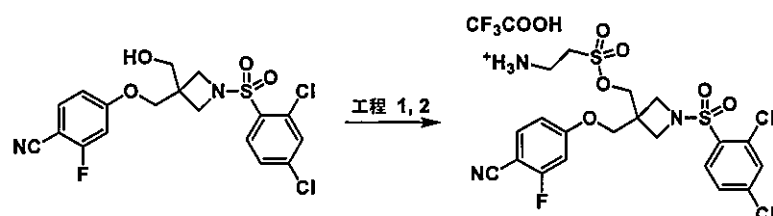
【0228】

(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル 2-アミノエタン-1-スルホネートトリフルオロ酢酸塩は、スキーム 13 に従って調製した。

30

【0229】

【化 36】



試薬：工程 1) N-ボクタウリンクロリド、 Et_3N 、DCM 2) TFA、DCM

40

【0230】

工程 1. (3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エタン-1-スルホネート. 乾燥 DCM (1 mL) 中の 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル (34 mg 、 0.077 mmol) 及び Et_3N ($22 \mu\text{L}$ 、 0.16 mmol) の溶液を、Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2013, 32, 599 に従って調製した N-ボクタウリン塩酸塩 (24 mg 、 0.10 mmol) の乾燥 DCM (0.5 mL) 中の混合物に添加し、この

50

混合物を、室温で3日間攪拌した。この反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィで直接精製して(EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物(29mg)を無色油として得た。

【0231】

工程2. (3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル2-アミノエタン-1-スルホネートトリフルオロ酢酸塩. 純TFA(0.1mL)を、乾燥DCM(1mL)中の(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エタン-1-スルホネート(29mg、0.044mmol)の溶液に添加し、この混合物を、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を、濃縮乾固し、ジオキサンから2回及びEt₂Oから2回濃縮乾固して、表題の化合物(30mg)を粘性の黄色油として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.91-8.06(m, 5H), 7.85(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.06(dd, 1H), 6.88(dd, 1H), 4.50(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.89-3.98(m, 4H), 3.69(t, 2H), 3.15-3.24(m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 552.0, 554.1.

10

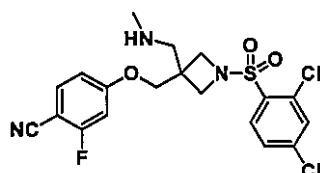
【0232】

例16-化合物16

【0233】

【化37】

20



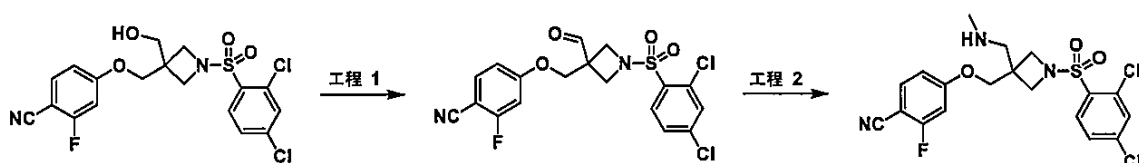
【0234】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、スキーム14に従って調製した。

30

【0235】

【化38】



試薬: 工程1) Et₃N、塩化オキサリル、DMSO、DCM; -78°C 2) CH₃NH₂、NaBH(OAc)₃、AcOH、DCE

【0236】

40

工程1. 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル. 乾燥DCM(3mL)中のDMSO(0.560mL、7.887mmol)の溶液を、乾燥DCM(3mL)中の塩化オキサリル(0.350mL、4.027mmol)の溶液へ、N₂下、-78°Cで滴下した。この混合物を10分間攪拌し、乾燥DCM(10mL)中の4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル(760mg、1.707mmol)を滴下した。この混合物を、-78°Cで30分間攪拌し、Et₃N(1.30mL、9.326mmol)を滴下した。この混合物を、22時間攪拌しながら室温に戻した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(100mL)に注ぎ入れ、DCM(3×50

50

mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の粗化合物 (681.1 mg) を黄色油として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.87–9.93 (m, 1H), 7.96–8.00 (m, 1H), 7.51–7.60 (m, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 6.76–6.80 (m, 1H), 6.72–6.76 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15–4.20 (m, 2H)。

【0237】

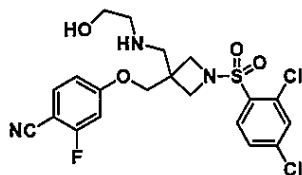
工程 2.4 – ((1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) – 3 – ((メチルアミノ) メチル) アゼチジン – 3 – イル) メトキシ) – 2 – フルオロベンゾニトリル塩酸塩。固体 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (310 mg, 1.46 mmol) を、乾燥 DCE (5 mL) 中の 4 – ((1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) – 3 – ホルミルアゼチジン – 3 – イル) メトキシ) – 2 – フルオロベンゾニトリル (258 mg, 0.58 mmol)、メチルアミン (THF 中 2.0 M, 0.73 mL, 1.46 mmol)、及び酢酸 (2 滴) の溶液に添加し、この混合物を、室温で 22 時間攪拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製した (ヘキサン / EtOAc / CH_3OH)。HCl の溶液 (ジオキサン中 4.0 M) を精製した物質に添加し、濃縮した。固体を CH_3OH / Et_2O で研和し、析出物を真空ろ過で回収して、表題の化合物 (106 mg) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.79 (br s, br s, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.87 (d, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.58 (br s, br s, 3H)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458, 460。

【0238】

例 17 – 化合物 17

【0239】

【化 39】



【0240】

4 – ((1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) – 3 – ((2 – ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) アゼチジン – 3 – イル) メトキシ) – 2 – フルオロベンゾニトリルは、4 – ((1 – ((2, 4 – ジクロロフェニル) スルホニル) – 3 – ホルミルアゼチジン – 3 – イル) メトキシ) – 2 – フルオロベンゾニトリル及びエタノールアミンから、スキーム 14 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.89–3.97 (m, 4H), 3.62–3.67 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.77–2.83 (m, 2H)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488, 490。

【0241】

例 18 – 化合物 18

【0242】

10

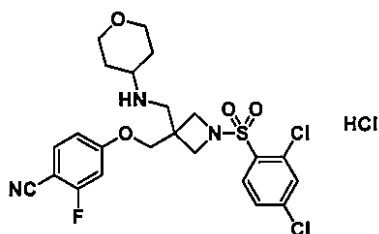
20

30

40

50

【化 40】



【0243】

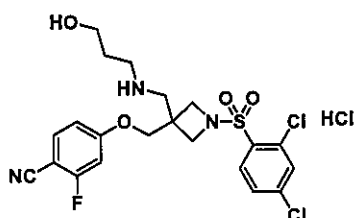
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び4-アミノテトラヒドロピランから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 4H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.30 (d, 2H). LCMS [M+H]⁺ 528, 530.

【0244】

例19-化合物19

【0245】

【化 41】



【0246】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び3-アミノ-1-プロパノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 4H), 3.73-3.78 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.70 (quin, 2H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504.

【0247】

例20-化合物20

【0248】

10

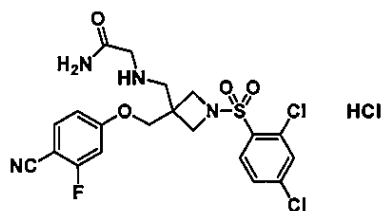
20

30

40

50

【化 4 2】



【0 2 4 9】

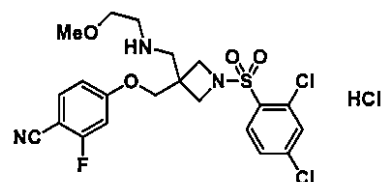
2-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)アセタミド塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びグリシニアミド塩酸塩から、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.41-5.49 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.97 (s, 2H). LCMS [M+H]⁺ 501, 503.

【0 2 5 0】

例21-化合物21

【0 2 5 1】

【化 4 3】



【0 2 5 2】

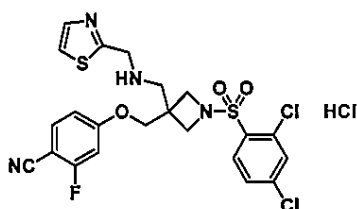
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び2-メトキシエチルアミンから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.87 (d, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.76 (t, 2H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504.

【0 2 5 3】

例22-化合物22

【0 2 5 4】

【化 4 4】



【0255】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((チアゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びチアゾール-2-イルメタナミンから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.04 (s, 2H). LCMS [M+H]⁺ 541, 543。

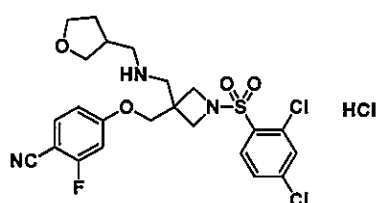
10

【0256】

例23-化合物23

【0257】

【化45】



20

【0258】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(テトラヒドロフラン-3-イル)メタナミンから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (遊離塩基) (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (d, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.61-6.71 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.80-3.89 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 2.86 (q, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.47 (dd, 1H). LCMS [M+H]⁺ 528, 530。

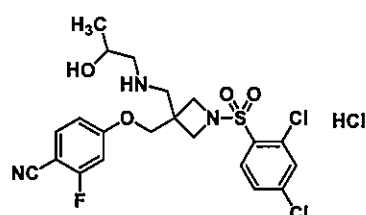
30

【0259】

例24-化合物24

【0260】

【化46】



40

【0261】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び1-アミノ

50

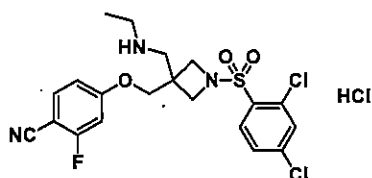
－２－プロパノールから、スキーム１４と同様の方法で調製した。 ^1H NMR（遊離塩基）（５００MHz， CDCl_3 ） δ ppm ７．９１（d，１H），７．４３－７．５３（m，２H），７．３２（dd，１H），６．６２－６．７２（m，２H），４．０７（s，２H），３．８３－３．９０（m，４H），３．６７－３．７５（m，１H），２．８５－２．９７（m，２H），２．６６（dd，１H），２．３９（dd，１H），１．０８（d，３H）。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ５０２，５０４。

【０２６２】

例２５－化合物２５

【０２６３】

【化４７】



【０２６４】

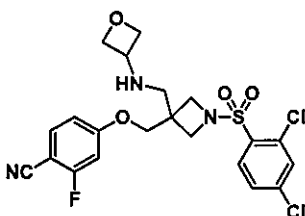
４－（（１－（（２，４－ジクロロフェニル）スルホニル）－３－（（エチルアミノ）メチル）アゼチジン－３－イル）メトキシ）－２－フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、４－（（１－（（２，４－ジクロロフェニル）スルホニル）－３－ホルミルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－２－フルオロベンゾニトリル及びエチルアミン（THF中２．０M）から、スキーム１４と同様の方法で調製した。 ^1H NMR（遊離塩基）（５００MHz， CDCl_3 ） δ ppm ７．９７（d，１H），７．５０－７．５９（m，２H），７．３９（dd，１H），６．６９－６．７８（m，２H），４．１２（s，２H），３．９２－３．９６（m，２H），３．８６－３．９０（m，２H），２．９３（s，２H），２．６４（q，２H），１．０６（t，３H）。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ４７２，４７４。

【０２６５】

例２６－化合物２６

【０２６６】

【化４８】



【０２６７】

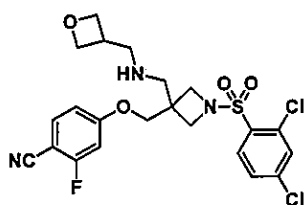
４－（（１－（（２，４－ジクロロフェニル）スルホニル）－３－（（オキセタン－３－イルアミノ）メチル）アゼチジン－３－イル）メトキシ）－２－フルオロベンゾニトリルは、４－（（１－（（２，４－ジクロロフェニル）スルホニル）－３－ホルミルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－２－フルオロベンゾニトリル及びオキセタン－３－アミンから、スキーム１４と同様の方法で調製した。 ^1H NMR（５００MHz， CDCl_3 ） δ ppm ７．９７（d，１H），７．５２－７．５８（m，２H），７．３９（dd，１H），６．７５（dd，１H），６．７１（dd，１H），４．８０（t，２H），４．３７（t，２H），４．１２－４．１５（m，２H），３．８５－３．９６（m，５H），２．９０（s，２H）。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ５００，５０２。

【０２６８】

例２７－化合物２７

【0269】

【化49】



【0270】

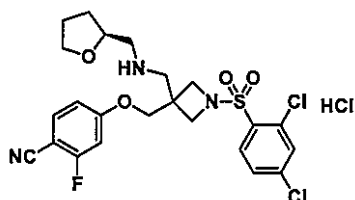
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び3-オキセタンメタナミンから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.76 (dd, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.85-3.94 (m, 4H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 4H). LCMS [M+H]⁺ 514, 516。

【0271】

例28-化合物28

【0272】

【化50】



【0273】

(S)-4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(S)-テトラヒドロフルフリルアミンから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.67 (dd, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 528, 530。

【0274】

例29-化合物29

【0275】

10

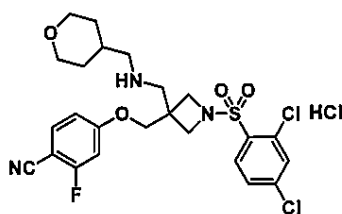
20

30

40

50

【化 5 1】



【0 2 7 6】

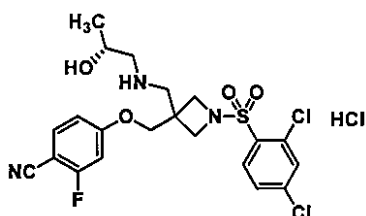
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び4-アミノメチルテトラヒドロピランから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01-8.82 (m, 2H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.26 (td, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 542, 544.

【0 2 7 7】

例30-化合物30

【0 2 7 8】

【化 5 2】



【0 2 7 9】

(R)-4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95-8.78 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.50-5.29 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-3.97 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.11 (d, 3H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504.

【0 2 8 0】

例31-化合物31

【0 2 8 1】

10

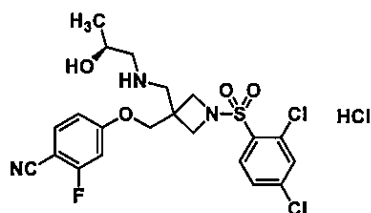
20

30

40

50

【化 5 3】



【0282】

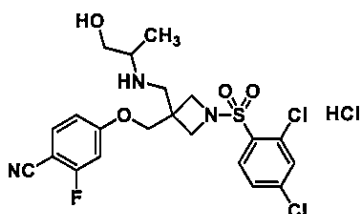
(S)-4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96-8.78 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.11 (d, 3H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504。

【0283】

例32-化合物32

【0284】

【化 5 4】



【0285】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(+/-)アラニノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90-8.65 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 1.23 (d, 3H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504。

【0286】

例33-化合物33

【0287】

10

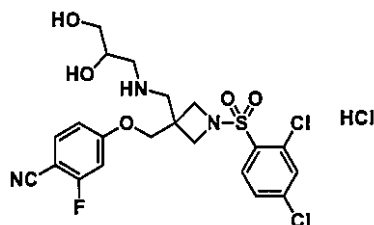
20

30

40

50

【化 5 5】



【 0 2 8 8】

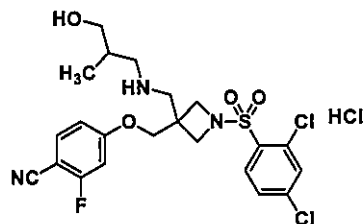
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び3-アミノ-1,2-プロパンジオールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.05-8.00 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 518, 520。

【 0 2 8 9】

例 3 4-化合物 3 4

【 0 2 9 0】

【化 5 6】



【 0 2 9 1】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び3-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.98-4.11 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 1H), 0.93 (d, 3H). LCMS [M+H]⁺ 516, 518。

【 0 2 9 2】

例 3 5-化合物 3 5

【 0 2 9 3】

10

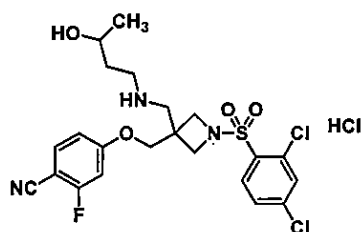
20

30

40

50

【化 5 7】



【0 2 9 4】

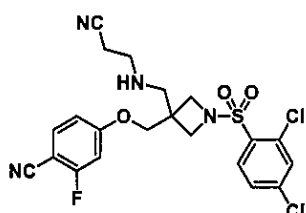
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((3-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び4-アミノ-2-ブタノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 6.98 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 4H), 3.95 (s, 1H), 3.44-3.57 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 1.84 (d, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.18-1.24 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺ 516, 518.

【0 2 9 5】

例 3 6 - 化合物 3 6

【0 2 9 6】

【化 5 8】



【0 2 9 7】

4-((3-((2-シアノエチル)アミノ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び3-アミノプロピオニトリルから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96-7.99 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.85-3.96 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 497, 499.

【0 2 9 8】

例 3 7 - 化合物 3 7

【0 2 9 9】

10

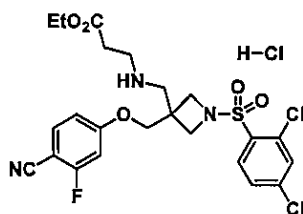
20

30

40

50

【化 5 9】



【0300】

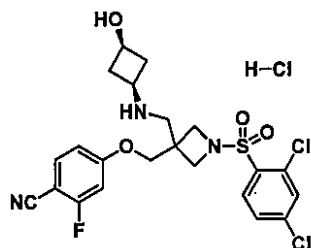
エチル 3 - ((3 - ((4 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) メチル) - 1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) アミノ) プロパノエート塩酸塩は、4 - ((1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 3 - ホルミルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル、及び β - アラニンエチルエステル塩酸塩、及び AcOH の代わりに NaOAc から、スキーム 14 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO- d_6) δ ppm 8 . 9 1 - 9 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 9 4 - 8 . 0 4 (m , 2 H) , 7 . 8 7 (t , 1 H) , 7 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 0 0 (d , 1 H) , 6 . 8 6 (d , 1 H) , 4 . 2 5 (s , 2 H) , 4 . 0 8 (q , 2 H) , 4 . 0 1 (d , 2 H) , 3 . 8 8 (d , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 1 3 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 2 . 7 7 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 1 . 1 5 - 1 . 2 6 (m , 3 H) . LCMS [M+H] $^+$ 544 . 0 , 546 . 1 .

【0301】

例 38 - 化合物 38

【0302】

【化 6 0】



【0303】

4 - ((1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 3 - (((c i s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4 - ((1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 3 - ホルミルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル、及び c i s - 3 - アミノシクロブタノール塩酸塩、及び NaOAc から、スキーム 14 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz , CD $_3$ OD) δ ppm 8 . 0 2 (d , 1 H) , 7 . 7 7 (d , 1 H) , 7 . 7 1 (d d , 1 H) , 7 . 5 6 (d d , 1 H) , 6 . 9 8 (d d , 1 H) , 6 . 9 3 (d d , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 2 H) , 4 . 0 7 - 4 . 1 4 (m , 1 H) , 3 . 9 8 - 4 . 0 6 (m , 4 H) , 3 . 3 3 - 3 . 4 3 (m , 3 H) , 2 . 6 7 - 2 . 7 8 (m , 2 H) , 2 . 0 1 - 2 . 1 4 (m , 2 H) . LCMS [M+H] $^+$ 514 . 1 , 516 . 2 .

【0304】

例 39 - 化合物 39

【0305】

10

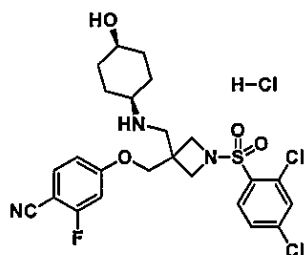
20

30

40

50

【化 6 1】



【0306】

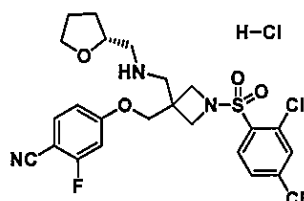
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((cis)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル、及びcis-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩、及びNaOAcから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.05-4.09 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.13-3.23 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 542.1, 544.1。

【0307】

例40-化合物40

【0308】

【化 6 2】



【0309】

(R)-4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル、及び[(2R)-オキサラン-2-イル]メタナミン塩酸塩、及びNaOAcから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆+K₂CO₃) δ ppm 7.96-8.00 (m, 2H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.77-3.84 (m, 4H), 3.64-3.77 (m, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 1.68-1.88 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 528.1, 530.1。

【0310】

例41-化合物41

【0311】

10

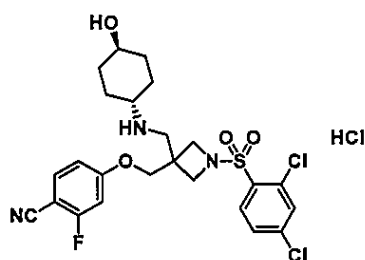
20

30

40

50

【化 6 3】

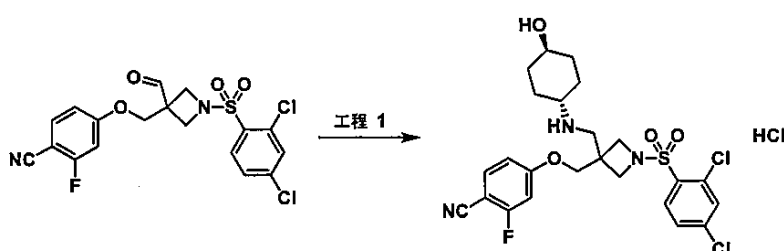


【0312】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((trans)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、スキーム15に従って調製した。

【0313】

【化 6 4】



試薬：工程1) NaBH_3CN 、trans-4-アミノシクロヘキサノール、 CH_3OH

【0314】

工程1. trans-4-アミノシクロヘキサノール (18.3 mg、0.159 mmol) を、 CH_3OH (1 mL) 中の4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル (50.1 mg、0.113 mmol) の溶液に添加し、完全に溶解するまで撹拌した。 NaBH_3CN (12.8 mg、0.204 mmol) を添加し、この混合物を、室温で18時間撹拌した。この反応混合物を、2 M K_2CO_3 (15 mL) に注ぎ入れ、DCM (3×10 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc/ CH_3OH)、表題の化合物 (21.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.81–8.71 (m, 2H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.73–3.69 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.48–3.44 (m, 1H), 2.09–2.00 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 2H), 1.21–1.10 (m, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542, 544

例42-化合物42

【0315】

10

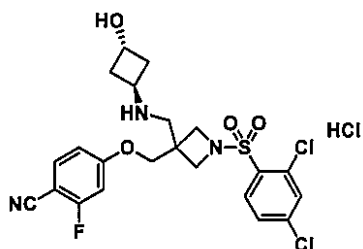
20

30

40

50

【化 6 5】



【0 3 1 6】

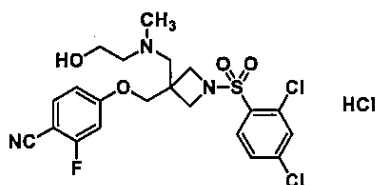
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-ホルミルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びtrans-3-アミノシクロブタン-1-オールから、スキーム15と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.01-4.08 (m, 4H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.47-2.56 (m, 2H), 2.35 (br s, 2H). LCMS [M+H]⁺ 514, 516.

【0 3 1 7】

例 4 3-化合物 4 3

【0 3 1 8】

【化 6 6】

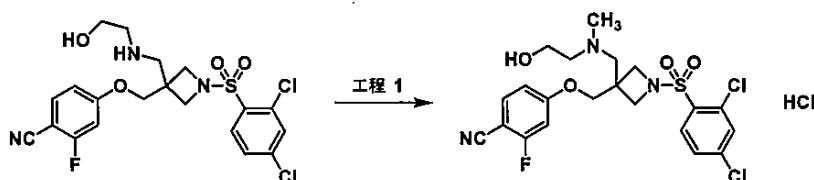


【0 3 1 9】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、スキーム16に従って調製した。

【0 3 2 0】

【化 6 7】



試薬：工程1) NaBH(OAc)₃、37重量%のホルムアルデヒド、AcOH、DCE

【0 3 2 1】

工程1. 固体NaBH(OAc)₃ (16.9 mg、0.0798 mmol)を、乾燥DCE (1 mL)中の4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル (15 mg、0.031 mmol)、ホルムアルデヒド (H₂

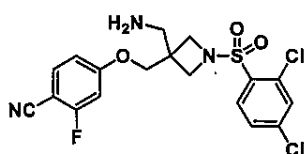
O中の37重量%、16 μ L、0.16 mmol)、及び酢酸(1滴)の溶液に添加し、混合物を、室温で16時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)に注ぎ入れ、DCM(3×10 mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、真空濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc/CH₃OH)、表題の化合物(7.7 mg)を粘稠な無色油として得た。¹H NMR(遊離塩基)(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.38(dd, 1H), 6.77(dd, 1H), 6.73(dd, 1H), 4.20(s, 2H), 3.98(d, 2H), 3.90(d, 2H), 3.56(t, 2H), 2.79(s, 2H), 2.52–2.58(m, 2H), 2.22(s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 502, 504

10

例44—化合物44

【0322】

【化68】



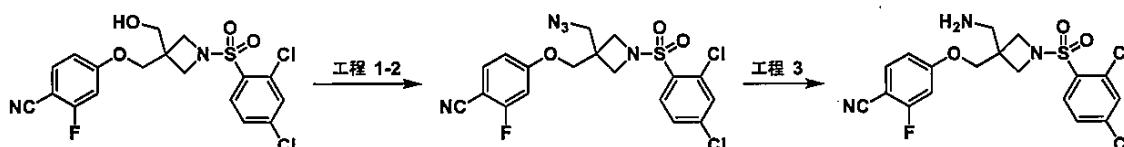
【0323】

20

4-((3-(アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、スキーム17に従って調製した。

【0324】

【化69】



試薬：工程1) メタンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM；2) NaN₃、DMF；3) Zn、NH₄Cl、CH₃OH

30

【0325】

工程1. (3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート. 純メタンスルホニルクロリド(0.16 mL、2.06 mmol)を、乾燥DCM(20 mL)中の4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル(760 mg、1.71 mmol)及びEt₃N(0.36 mL、2.58 mmol)の溶液に滴下し、この混合物を、N₂下、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)に注ぎ入れ、DCM(2×100 mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物(909 mg)をオフホワイト色フォームとして得た。

40

【0326】

工程2. 4-((3-(アジドメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル. 乾燥DMF(5 mL)中の(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(909 mg、1.71 mmol)及びNaN₃(566 mg、8.71 mmol)の混合物を、50℃で16時間撹拌した。この反応混合物を、冷却し、EtOAc(75 mL

50

）で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）及び鹹水（ 50 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物（ 755 mg ）をほぼ無色の油として得た。 ^1H NMR（ 500 MHz ， CDCl_3 ） δ ppm 7.97 （d， 1H ）， 7.52 – 7.60 （m， 2H ）， 7.36 – 7.42 （m， 1H ）， 6.68 – 6.80 （m， 2H ）， 4.08 – 4.12 （m， 2H ）， 3.94 – 3.99 （m， 2H ）， 3.88 – 3.93 （m， 2H ）， 3.74 （s， 2H ）。

【0327】

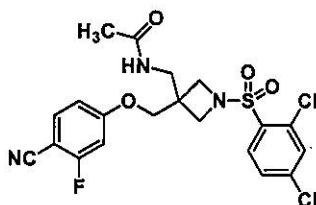
工程3.4-（（3-（アミノメチル）-1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-フルオロベンゾニトリル・ CH_3OH （ 20 mL ）中の4-（（3-（アジドメチル）-1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-フルオロベンゾニトリル（ 755 mg 、 1.61 mmol ）、 NH_4Cl （ 437 mg 、 8.17 mmol ）、及び亜鉛粉末（ 2.09 g 、 32.0 mmol ）の混合物を、 N_2 下、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を、 DCM （約 20 mL ）で希釈し、セライトを通してろ過し、 $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィで精製して（ヘキサン/ $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ ）、表題の化合物（ 583 mg ）を白色固体として得た。 ^1H NMR（ 500 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 7.92 – 8.01 （m， 2H ）， 7.84 （t， 1H ）， 7.63 – 7.70 （m， 1H ）， 6.99 （dd， 1H ）， 6.83 （dd， 1H ）， 5.07 （br. s， 2H ）， 4.12 （s， 2H ）， 3.84 – 3.90 （m， 2H ）， 3.78 – 3.83 （m， 2H ）， 2.96 （s， 2H ）。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444 ， 446 。

【0328】

例45-化合物45

【0329】

【化70】



【0330】

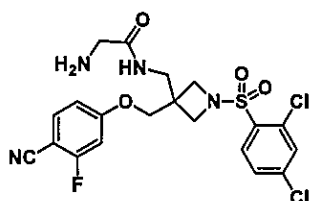
N-（（3-（（4-シアノ-3-フルオロフェノキシ）メチル）-1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）アゼチジン-3-イル）メチル）アセタミドは、以下のようにして調製した。塩化アセチル（ $8 \mu\text{L}$ 、 0.113 mmol ）を、乾燥 DCM （ 0.5 mL ）中の4-（（3-（アミノメチル）-1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-フルオロベンゾニトリル（ 8.9 mg 、 0.020 mmol ）及び Et_3N （ $15 \mu\text{L}$ 、 0.108 mmol ）の溶液に滴下し、この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液（ 5 mL ）に注ぎ入れ、 DCM （ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して（ヘキサン/ EtOAc ）、表題の化合物（ 3.8 mg ）を無色油として得た。 ^1H NMR（ 500 MHz ， CDCl_3 ） δ ppm 7.97 （d， 1H ）， 7.57 （d， 1H ）， 7.54 （dd， 1H ）， 7.40 （dd， 1H ）， 6.74 （dd， 1H ）， 6.70 （dd， 1H ）， 5.85 （t， 1H ）， 4.06 （s， 2H ）， 3.91 – 3.99 （m， 4H ）， 3.60 （d， 2H ）， 2.02 （s， 3H ）。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486 ， 488 。

【0331】

例46-化合物46

【0332】

【化71】

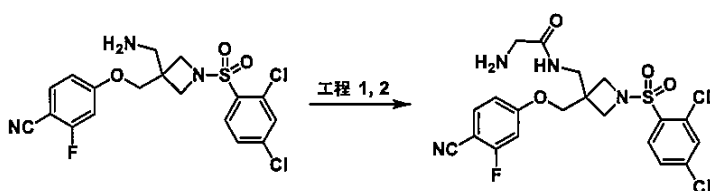


【0333】

2-アミノ-N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アセタミドは、スキーム18に従って調製した。

【0334】

【化72】



試薬：工程1) Boc-グリシン、HATU、DIPEA、DMF；2) TFA、DCM

【0335】

工程1. tert-ブチル(2-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ-2-オキソエチル)カルバメート. 乾燥DMF(1mL)中の4-((3-((アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル(43mg、0.10mmol)、Boc-グリシン(21mg、0.12mmol)、HATU(46mg、0.12mmol)、及びDIPEA(60μL、0.34mmol)の混合物を、室温で18時間撹拌した。この反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2×10mL)及び鹹水(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)で精製することで表題の化合物が得られ、これを直ちに次の工程に移した。

【0336】

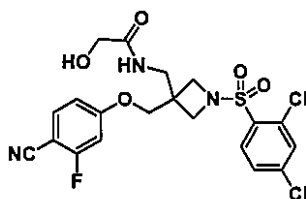
工程2. 2-アミノ-N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アセタミド. 乾燥DCM(0.75mL)中のtert-ブチル(2-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ-2-オキソエチル)カルバメート(0.10mmol)及びTFA(0.25mL)の混合物を、室温で2時間撹拌し、濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)に添加し、DCM(3×10mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(DCM/CH₃OH/NH₄OH)、表題の化合物(20mg)を白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96(d, 1H), 7.87-7.94(m, 1H), 7.51-7.59(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 6.76(dd, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.08(s, 2H), 3.97-4.01(m, 2H), 3.92-3.97(m, 2H), 3.63(d, 2H), 3.39(s, 2H). LCMS [M+H]⁺ 501.1, 503.1。

【0337】

例47-化合物47

【0338】

【化73】



10

【0339】

N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセタミドは、4-((3-(アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びグリコール酸から、スキーム18と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.18 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.67 (d, 2H), 2.42 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 502.0, 504.0。

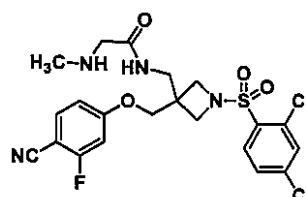
20

【0340】

例48-化合物48

【0341】

【化74】



30

【0342】

N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2-(メチルアミノ)アセタミドは、4-((3-(アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びBoc-サルコシンから、スキーム18と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.92-3.99 (m, 4H), 3.63 (d, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.75 (br s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 515.0, 517.1。

40

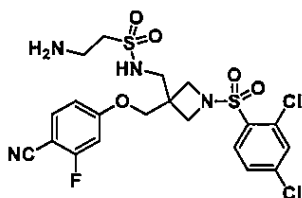
【0343】

例49-化合物49

【0344】

50

【化 7 5】



【0 3 4 5】

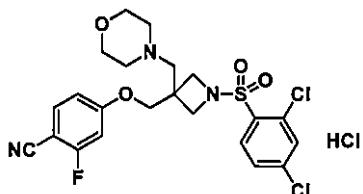
2-アミノ-N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)エタン-1-スルホンアミドは、4-((3-(アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びBoc-タウリンクロリドから、スキーム13と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.76-5.94 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.91-4.00 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 550.9, 553.0。

【0 3 4 6】

例50-化合物50

【0 3 4 7】

【化 7 6】

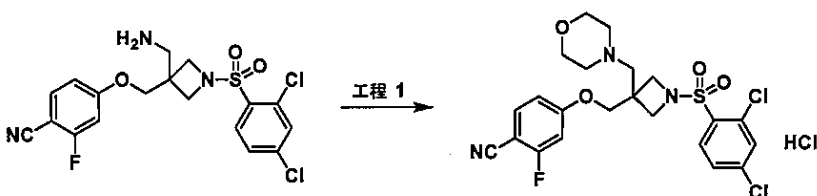


【0 3 4 8】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(モルホリノメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、スキーム19に従って調製した。

【0 3 4 9】

【化 7 7】



試薬：工程1) 2-ブロモエチルエーテル、K₂CO₃、CH₃CN、85℃

【0 3 5 0】

工程1. 乾燥CH₃CN (1.0 mL) 中の2-ブロモエチルエーテル (19 μL、0.15 mmol) の溶液を、4-((3-(アミノメチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル (44 mg、0.10 mmol) 及びK₂CO₃に添加し、この混合物を、フタ付きのバイアル中、85℃で16時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、EtOAc (10 mL)

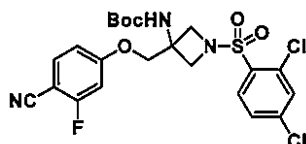
L)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(2×10 mL)及び鹼水(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製した(EtOAc/ヘキサン)。生成物画分を濃縮し、ジオキサン中4.0 MのHClを用いてHCl塩に変換し、濃縮乾固して、表題の化合物(33 mg、0.06 mmol)を白色固体として得た。 ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{K}_2\text{CO}_3$) δ ppm 7.94–7.99 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.86 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.39–3.46 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.23–2.32 (m, 4H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 514.1, 516.1$

10

例51-化合物51

【0351】

【化78】



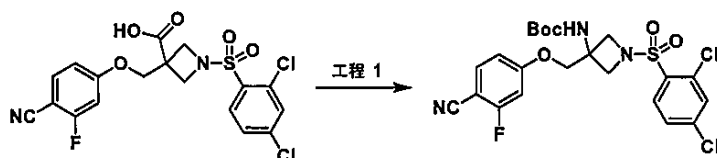
【0352】

tert-ブチル(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)カルバメートは、スキーム20に従って調製した。

20

【0353】

【化79】



試薬：工程1) ジフェニルホスホリルアジド、 Et_3N 、トルエン、100℃；tert-ブタノール、100℃

30

【0354】

工程1. 純 Et_3N (50 μL 、0.36 mmol)及びジフェニルホスホリルアジド(70 μL 、0.33 mmol)を、トルエン(4 mL)中の3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸(124 mg、0.27 mmol)の懸濁液に添加し、この混合物を、 N_2 下、100℃で17時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、tert-ブタノール(2 mL)を添加し、さらに4時間100℃に加熱した。反応混合物を冷却し、真空濃縮してトルエン及びtert-ブタノールのほとんどを除去し、EtOAc(15 mL)中に取り出し、飽和 NaHCO_3 水溶液(2×15 mL)及び鹼水(15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(33.8 mg)を無色ガラスとして得た。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.98 (br. s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 1.42 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 530.1, 531.8$.

40

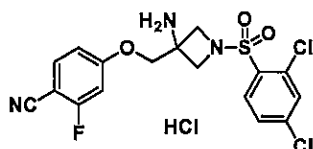
【0355】

例52-化合物52

【0356】

50

【化 80】

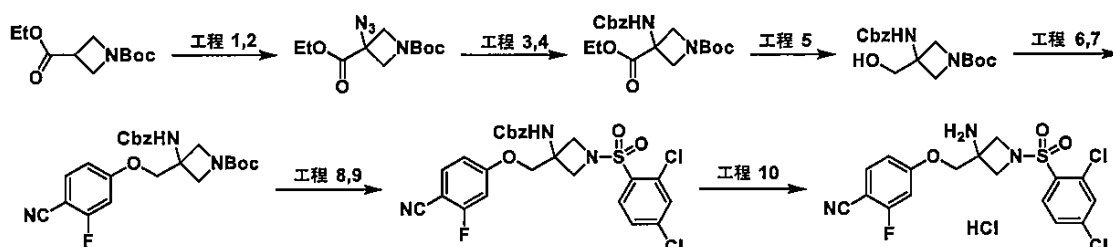


【0357】

4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、スキーム21に従って調製した。

【0358】

【化 81】



試薬：工程1) LHMDs、THF、 -78°C ； CBr_4 ；2) NaN_3 、DMSO；3) H_2 、 Pd/C 、 EtOH ；4) クロロギ酸ベンジル、飽和 NaHCO_3 水溶液、ジオキサン；5) $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ 、THF；6) メタンスルホニルクロリド、 Et_3N 、DCM；7) 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル、 K_2CO_3 、 CH_3CN 、 Δ ；8) TFA、DCM；9) 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、 Et_3N 、DCM；10) TFA、 50°C

【0359】

工程1. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-ブromoアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. LHMDs (THF/エチルベンゼン中1.0M、15.8mL、15.8mmol) 及び乾燥THF (60mL) の混合物を、 N_2 下、 -78°C まで冷却した。乾燥THF (30mL) 中のエチル1-boc-アゼチジン-3-カルボキシレート (3.01g、13.1mmol) の溶液を滴下し、この混合物を -78°C で15分間攪拌した。乾燥THF (30mL) 中の CBr_4 (6.56g、19.8mmol) の溶液を滴下し、この混合物を室温まで戻し、20時間攪拌した。この反応混合物を Et_2O (350mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 250\text{mL}$) 及び鹹水 (250mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc /ヘキサン)、表題の化合物 (2.53g) を橙色油として得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.64 (dd, 2H), 4.25–4.33 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (t, 3H)。

【0360】

工程2. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-アジドアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. 乾燥DMSO (20mL) 中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-ブromoアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (2.53g、8.2mmol) 及び NaN_3 (1.59g、24.5mmol) の混合物を、 N_2 下、 50°C で18時間攪拌した。この反応混合物を、冷却し、 Et_2O (250mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (150mL) 及び鹹水 ($2 \times 150\text{mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物 (2.10g) を黄色油として得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.30–4.36 (m, 4H), 3.97 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, 3H)。

【0361】

工程3. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-アミノアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. EtOH (70 mL) 中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-アジドアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (1.93 g, 7.15 mmol) 及びPd/C (300 mg, 10重量%, 50% H₂O, Degussa) の混合物を、H₂雰囲気下で16時間撹拌した。この反応混合物を、セライトを通してろ過し、ろ液を濃縮乾固して、表題の化合物 (1.73 g) を黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.22–4.32 (m, 4H), 3.79 (d, 2H), 2.37 (br. s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (t, 3H)。

【0362】

工程4. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. 飽和NaHCO₃水溶液 (40 mL) 及びジオキサン (40 mL) 中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-アミノアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (1.89 g, 7.72 mmol) 及びクロロギ酸ベンジル (1.76 mL, 12.4 mmol) の混合物を、N₂下で4日間激しく撹拌した。この反応混合物をEtOAc (250 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (200 mL) 及び鹼水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物を、部分的に固化した無色油 (2.49 g) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29–7.41 (m, 5H), 5.58 (br. s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.22–4.39 (m, 4H), 4.07–4.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.23–1.34 (m, 3H)。

【0363】

工程5. tert-ブチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート. LiAlH (Ot-Bu)₃ (THF中1.0M, 15.3 mL) を、乾燥THF中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (2.31 g, 6.11 mmol) の溶液に、N₂下、室温で滴下し、この混合物を22時間撹拌した。この反応混合物を、EtOAc (250 mL) で希釈し、1M HCl (2×150 mL) 及び鹼水 (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物 (1.89 g) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31–7.40 (m, 5H), 5.34 (br. s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.93–4.02 (m, 2H), 3.82–3.92 (m, 4H), 2.63 (br. s, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0364】

工程6. tert-ブチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート. 乾燥DCM (50 mL) 中のtert-ブチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.94 g, 5.8 mmol) の溶液に、Et₃N (1.2 mL, 8.6 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.53 mL, 6.8 mmol) を添加した。この混合物を、N₂下、室温で3時間撹拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM (2×100 mL) で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物 (2.36 g) を薄橙色フォームとして得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29–7.44 (m, 5H), 5.41 (br. s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.88–4.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0365】

工程7. tert-ブチル3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート. 乾燥CH₃CN (50 mL) 中のtert-ブチル3-((ベンジルオキシ)カルボニ

ル) アミノ) - 3 - (((メチルスルホニル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート (2.36 g、5.7 mmol)、2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (936 mg、6.8 mmol)、及び K_2CO_3 (1.59 g、11.5 mmol) の混合物を、 N_2 下、還流しながら16時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、EtOAc (250 mL) で希釈し、2M K_2CO_3 (4×150 mL) 及び鹹水 (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物 (1.81 g) をフォームとして得た。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (dd, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 6.66–6.81 (m, 2H), 5.30 (br. s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.95–4.08 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

10

【0366】

工程8. ベンジル (3- ((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) メチル) アゼチジン-3-イル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩。乾燥DCM (40 mL) 中のtert-ブチル 3- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3- ((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.81 g、3.97 mmol) 及びTFA (10 mL) の混合物を、 N_2 下、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固して、表題の粗化合物をフォームとして得た (2.21 g)。

【0367】

工程9. ベンジル (3- ((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) メチル) -1- ((2, 4-ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン-3-イル) カルバメート。乾燥DCM (40 mL) 中のベンジル (3- ((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) メチル) アゼチジン-3-イル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩 (2.21 g、3.97 mmol)、 Et_3N (1.70 mL、12.2 mmol)、及び2, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (1.17 g、4.77 mmol) の混合物を、 N_2 下、室温で18時間攪拌した。この反応混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM (2×100 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物 (2.07 g) をフォームとして得た。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H), 6.65–6.78 (m, 2H), 5.26 (br. s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.30 (br. s, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.11 (d, 2H)。

20

30

【0368】

工程10. 4- ((3-アミノ-1- ((2, 4-ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン-3-イル) メトキシ) -2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩。ベンジル (3- ((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) メチル) -1- ((2, 4-ジクロロフェニル) スルホニル) アゼチジン-3-イル) カルバメート (883 mg、1.56 mmol) 及びTFA (12 mL) の混合物を、50℃で7時間攪拌した。この反応混合物を、濃縮し、DCM中に取り、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM (3×75 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、デカンティングし、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで2回精製した (DCM/ CH_3OH / NH_4OH 及びヘキサン/EtOAc/ CH_3OH)。精製した生成物を、ジオキサン中の4M HCl で処理し、濃縮し、 CH_3OH / Et_2O で研和した。析出物を真空ろ過で回収して、表題の化合物 (216 mg) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.05 (br. s, 3H), 7.93–8.01 (m, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.04 (d, 2H)。LCMS $[M+H]^+$ 430.0, 432.0。

40

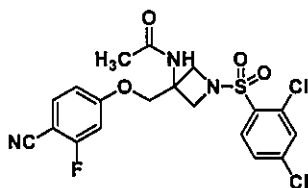
【0369】

50

例 5 3 - 化合物 5 3

【 0 3 7 0 】

【 化 8 2 】



【 0 3 7 1 】

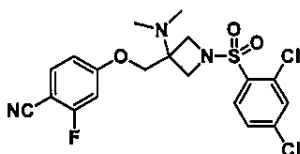
N-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アセタミドは、以下のようにして調製した。純トリエチルアミン(10 μL、0.072 mmol)及び塩化アセチル(0.33 mL、DCM中0.1 M)を、乾燥DCM(0.5 mL)中の4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩(10.4 mg、0.022 mmol)の懸濁液に添加し、この混合物を、室温で24時間攪拌した。追加のトリエチルアミン(40 μL、0.287 mmol)及び塩化アセチル(16 μL、0.225 mmol)を添加し、攪拌をさらに18時間継続した。この混合物を、CH₃OH(0.5 mL)で反応停止し、DCM(5 mL)で希釈し、セライト上にドライロードし、フラッシュクロマトグラフィで精製して(EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物(7.2 mg)を薄黄色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.51-7.58(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 6.75(dd, 1H), 6.70(dd, 1H), 5.90(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.20(d, 2H), 4.14(d, 2H), 2.00(s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 472.0, 474.1。

【 0 3 7 2 】

例 5 4 - 化合物 5 4

【 0 3 7 3 】

【 化 8 3 】



【 0 3 7 4 】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、以下のようにして調製した。乾燥THF(0.25 mL)中の4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩(10.8 mg、0.023 mmol)及びホルムアルデヒド(37%水溶液、1.9 μL、0.03 mmol)の混合物を、室温で15分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(21 mg、0.1 mmol)を添加し、この混合物を、室温で23時間攪拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(1 mL)で反応停止し、EtOAc(2×1 mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc/CH₃OH)、表題の化合物(5.1 mg)を白色固体として得た(約80%の純度)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.38(dd, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.74(dd, 1H), 4.24(s, 2H), 4.03(d, 2H), 3.91(d, 2H), 2.

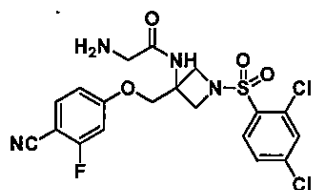
31 (s, 6H). LCMS [M+H]⁺ 458.1, 460.1。

【0375】

例55-化合物55

【0376】

【化84】



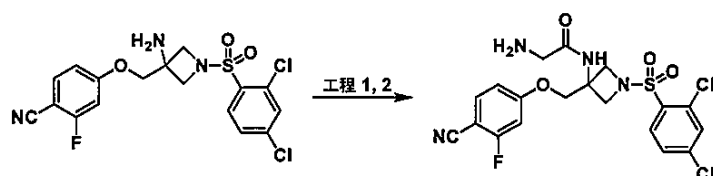
10

【0377】

2-アミノ-N-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アセタミドは、スキーム22に従って調製した。

【0378】

【化85】



20

試薬：工程1) Boc-グリシン、HATU、DIPEA、DMF；2) ジオキサン中のHCl

【0379】

工程1. tert-ブチル(2-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート。乾燥DMF(0.4mL)中の4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩(25mg、0.053mmol)、Boc-グリシン(12mg、0.067mmol)、HATU(24mg、0.063mmol)、及びDIPEA(28μL、0.16mmol)の混合物を、室温で17時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2×7mL)及び鹼水(7mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、デカンティングし、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物を得た。

30

【0380】

工程2. 2-アミノ-N-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アセタミド。tert-ブチル(2-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート(0.053mmol)及びジオキサン中4.0MのHCl(1.0mL)の混合物を、室温で18時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して(DCM/CH₃OH/NH₄OH)、表題の化合物(9.8mg)を白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93-8.01(m, 2H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 6.67-6.78(m, 2H), 4.34(s, 2H), 4.27(d, 2H), 4.18(d, 2H), 3.30-3.39(m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 487.1, 489.0

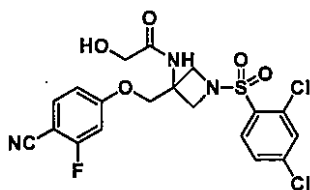
40

50

例 56 - 化合物 56

【0381】

【化86】



【0382】

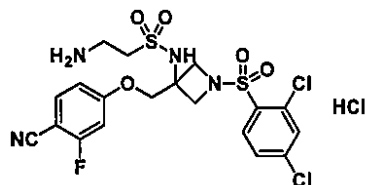
N-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセタミドは、4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩及びグリコール酸から、スキーム22と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.81 (s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 488.1, 490.1.

【0383】

例 57 - 化合物 57

【0384】

【化87】



【0385】

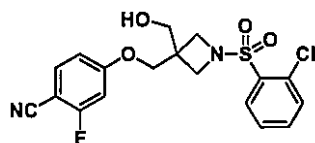
2-アミノ-N-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)エタン-1-スルホンアミド塩酸塩は、4-((3-アミノ-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル塩酸塩及びBoc-タウリンクロリドから、スキーム13と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.05 (br s, 3H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 537.1, 538.9.

【0386】

例 58 - 化合物 58

【0387】

【化88】

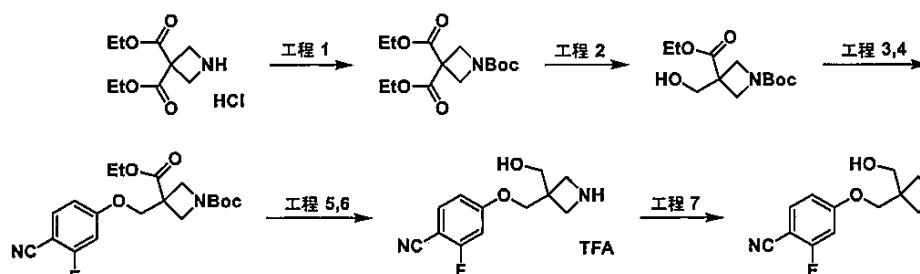


【0388】

4-((1-((2-クロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンズニトリルは、スキーム23に従って調製した。

【0389】

【化89】



試薬：工程1) ジーtert-ブチルジカーボネート、飽和NaHCO₃水溶液、ジオキサン；2) LiAlH(Ot-Bu)₃、THF；3) メタンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM；4) 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル、K₂CO₃、CH₃CN、Δ；5) LiAlH(Ot-Bu)₃、THF；6) TFA、DCM；7) 2-クロロベンゼンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM

【0390】

工程1. 1-(tert-ブチル)3,3-ジエチルアゼチジン-1,3,3-トリカルボキシレート。ジエチルアゼチジン-3,3-ジカルボキシレート塩酸塩(3.46g、14.55mmol)、ジーtert-ブチルジカーボネート(4.7mL、20.5mmol)、飽和NaHCO₃水溶液(75mL)、及びジオキサン(75mL)の混合物を、室温で18時間激しく攪拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(100mL)及び水で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。抽出物を鹼水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(4.02g)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.23-4.29(m, 8H), 1.44(s, 9H), 1.28(t, 6H)。

【0391】

工程2. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート。LiAlH(Ot-Bu)₃(THF中1.0M、27.5mL)を、乾燥THF(120mL)中の1-(tert-ブチル)3,3-ジエチルアゼチジン-1,3,3-トリカルボキシレート(4.02g、13.3mmol)の溶液に、滴下漏斗により、N₂下の0℃で滴下した。この混合物を、室温に戻し、18時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、1M HCl(200mL)で洗浄した。水層をEtOAc(150mL)で抽出し、1つにまとめた有機分を鹼水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題の化合物(3.85g)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.26(q, 2H), 4.15(d, 2H), 3.95(s, 2H), 3.81(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.32(t, 3H)。

【0392】

工程3. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート。メタンスルホニルクロリド(0.17mL、2.2mmol)を、乾燥DCM(12mL)中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(460mg、1.774mmol)及びEt₃N(0.37mL、2.654mmol)の溶液に滴下し、この混合物を、室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(75mL)に注ぎ入れ、DCM(3×35mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の粗化合物(679mg)を無色油とし

て得た。

【0393】

工程4. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. 乾燥DMF(10mL)中の粗1-(tert-ブチル)3-エチル3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(679mg、2.2mmol)、2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(294mg、2.14mmol)、及びK₂CO₃(493mg、3.6mmol)の混合物を、N₂下、85℃で18時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、Et₂O(100mL)で希釈し、2M K₂CO₃(2×75mL)及び鹹水(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物を粘稠な無色油として得た(590mg、1.56mmol)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54(dd, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.74(dd, 1H), 4.35(s, 2H), 4.22-4.30(m, 4H), 3.93(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.28(t, 3H)。

10

【0394】

工程5. tert-ブチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート. LiAlH(Ot-Bu)₃(THF中1.0M、4.4mL)の溶液を、乾燥THF(12mL)中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(590mg、1.56mmol)の溶液に、N₂下の0℃で滴下した。この混合物を、室温に戻し、4日間撹拌した。この反応混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、1M HCl(2×50mL)及び鹹水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物(523mg)を粘稠な無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54(dd, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.75(dd, 1H), 4.18(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.77-3.83(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

20

【0395】

工程6. 3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩. 乾燥DCM(15mL)中のtert-ブチル3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(523mg、1.555mmol)及びTFA(1.5mL)の混合物を、N₂下、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、DCE、トルエン、及びCH₃OH、最後にEt₂Oから再度濃縮することで、表題の化合物(577mg)が、粘稠な無色油として得られ、これはゆっくり固化した。

30

【0396】

工程7. 4-((1-((2-クロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル. 2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(12.0mg、0.057mmol)を、乾燥DCM(0.5mL)中の3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩(19.6mg、0.056mmol)及びEt₃N(31μL、0.222mmol)の溶液に添加し、この混合物を、室温で6時間撹拌した。この混合物を濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/DCM/CH₃CN)、目的の化合物(13.1mg)を無色ガラスとして得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05(dd, 1H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.38-7.44(m, 1H), 6.75(dd, 1H), 6.69(dd, 1H), 4.16(s, 2H), 3.97(d, 2H), 3.93(d, 2H), 3.90(s, 2H), 1.72(br s, 1H). LC MS [M+H]⁺ 411, 413。

40

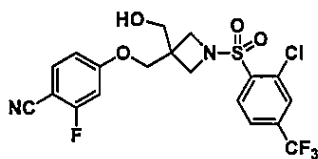
50

【0397】

例59-化合物59

【0398】

【化90】



【0399】

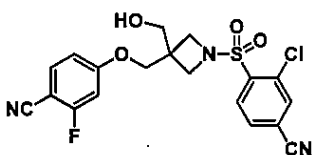
4-((1-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 1.71 (br s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 479, 481.

【0400】

例60-化合物60

【0401】

【化91】



【0402】

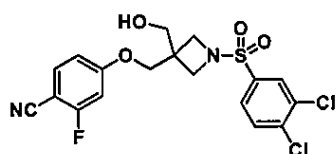
4-((1-((2-クロロ-4-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.70 (br s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 436.

【0403】

例61-化合物61

【0404】

【化92】



【0405】

4-((1-((3,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シ

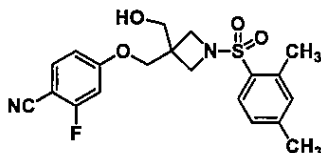
アノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93-7.97 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.78 (m, 4H), 1.70 (br s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 445, 447。

【0406】

例62-化合物62

【0407】

【化93】



【0408】

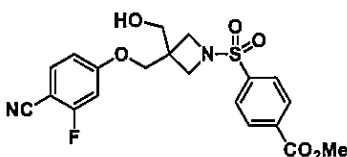
4-(1-(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンズニトリルは、3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2,4-ジメチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.69 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 405。

【0409】

例63-化合物63

【0410】

【化94】



【0411】

メチル4-(3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)ベンゾエートは、3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及びメチル4-(クロロスルホニル)ベンゾエートから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 6H), 1.61 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 435。

【0412】

例64-化合物64

【0413】

10

20

30

40

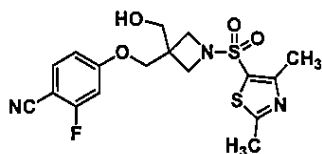
50

N#Cc1ccc(F)cc1OCC1(CCN1S(=O)(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cn2)CO

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 6.56-6.66 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.78 (d, 2H), 1.62 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 446。

例 6 5 - 化合物 6 5

【化 9 6】



4-((1-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2,4-ジメチルチアゾール-5-スルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.75-3.80 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 412。

例 6 6 - 化合物 6 6

【化 9 7】

Cc1c(S(=O)(=O)N2CC(CO2)COc3ccc(F)c(C#N)c3)cnn1C

4-((1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び1,3-ジメチル-1H-ピラゾール

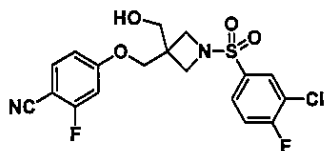
ル-4-スルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.67 (d, 2H), 2.45 (s, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.

【0421】

例67-化合物67

【0422】

【化98】



10

【0423】

4-((1-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.95 (dd, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 6H), 1.66 (t, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429, 431.

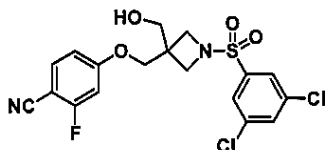
20

【0424】

例68-化合物68

【0425】

【化99】



30

【0426】

4-((1-((3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (d, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 6H), 1.60 (t, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445, 447.

40

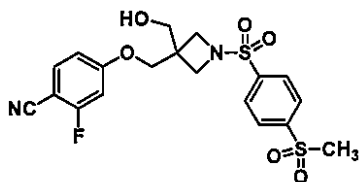
【0427】

例69-化合物69

【0428】

50

【化100】



【0429】

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.25 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.98 (t, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.37 (d, 2H), 3.32 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 455.

10

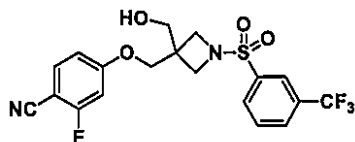
【0430】

例70-化合物70

【0431】

20

【化101】



【0432】

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.72-3.81 (m, 6H), 1.57 (t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 445.

30

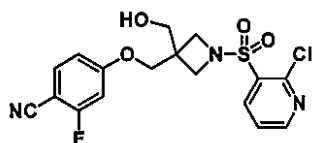
【0433】

例71-化合物71

【0434】

【化102】

40



【0435】

4-((1-((2-クロロピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドから、

50

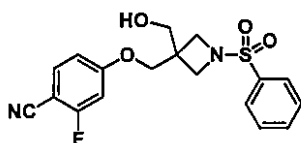
スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.58 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.76 (t, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453, 455.

【0436】

例 72 - 化合物 72

【0437】

【化103】



10

【0438】

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-(フェニルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及びベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85-7.90 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 2H), 1.58 (t, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

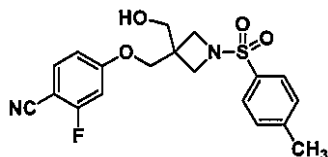
20

【0439】

例 73 - 化合物 73

【0440】

【化104】



30

【0441】

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-トシルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び4-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73-7.79 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.66 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.57 (t, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

40

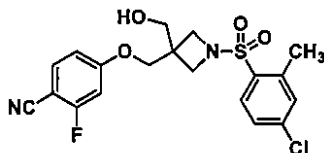
【0442】

例 74 - 化合物 74

【0443】

50

【化105】



【0444】

4-((1-((4-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-メチル-4-クロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.67 (br s, 1H)。

10

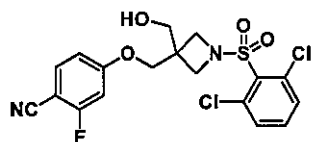
【0445】

例75-化合物75

【0446】

20

【化106】



【0447】

4-((1-((2,6-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 1.71 (br s, 1H)。

30

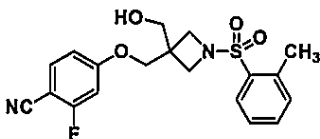
【0448】

例76-化合物76

【0449】

【化107】

40



【0450】

2-フルオロ-4-((3-(ヒドロキシメチル)-1-(オートリルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で

50

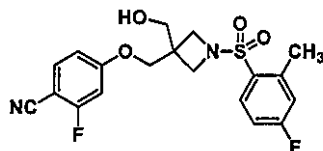
調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92–7.98 (m, 1H), 7.46–7.55 (m, 2H), 7.31–7.38 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.79–3.83 (m, 2H), 3.75–3.78 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H)。

【0451】

例77–化合物77

【0452】

【化108】



10

【0453】

2-フルオロ-4-((1-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-メチル-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.97–7.08 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.79–3.84 (m, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.62–1.73 (m, 1H)。

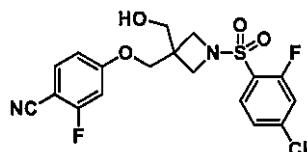
20

【0454】

例78–化合物78

【0455】

【化109】



30

【0456】

4-((1-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-フルオロ-4-クロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79–7.86 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.28–7.36 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85–3.91 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H)。

40

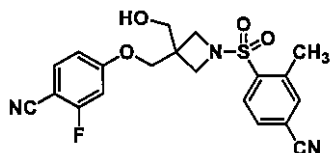
【0457】

例79–化合物79

【0458】

50

【化 1 1 0】



【 0 4 5 9】

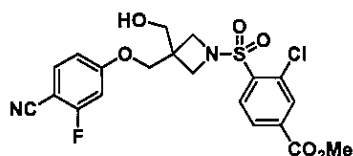
4-((1-((4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-メチル-4-シアノベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.82-3.87 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.84 (br s, 1H)。

【 0 4 6 0】

例 80-化合物 80

【 0 4 6 1】

【化 1 1 1】



【 0 4 6 2】

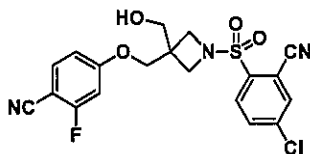
メチル3-クロロ-4-((3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)ベンゾエートは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及びメチル3-クロロ-4-(クロロスルホニル)ベンゾエートから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94-4.03 (m, 7H), 3.90 (s, 2H), 1.64-1.84 (m, 1H)。

【 0 4 6 3】

例 81-化合物 81

【 0 4 6 4】

【化 1 1 2】



【 0 4 6 5】

4-((1-((4-クロロ-2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-クロロベンゼンスルホニルクロ

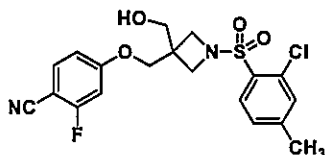
リドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.01 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.96–4.05 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 1.67–1.76 (m, 1H). LC/MS/MS $[M-H]^-$ 479.8。

【0466】

例 82 – 化合物 82

【0467】

【化113】



10

【0468】

4-((1-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-クロロ-4-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.83–3.99 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (br s, 1H)。

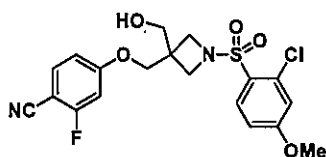
20

【0469】

例 83 – 化合物 83

【0470】

【化114】



30

【0471】

4-((1-((2-クロロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-クロロ-4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.82–3.94 (m, 9H), 1.81 (br s, 1H)。

40

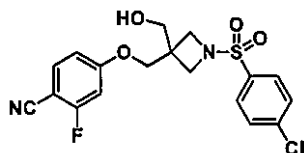
【0472】

例 84 – 化合物 84

【0473】

50

【化 1 1 5】



【0 4 7 4】

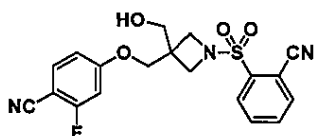
4-((1-((4-クロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び4-クロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79-7.84 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 6.53-6.61 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66-3.75 (m, 4H), 1.66 (br s, 1H)。

【0 4 7 5】

例 8 5 - 化合物 8 5

【0 4 7 6】

【化 1 1 6】



【0 4 7 7】

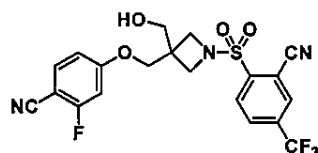
4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 6.66-6.79 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 4H), 3.90 (d, 2H), 1.75 (t, 1H)。

【0 4 7 8】

例 8 6 - 化合物 8 6

【0 4 7 9】

【化 1 1 7】



【0 4 8 0】

4-((1-((2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1

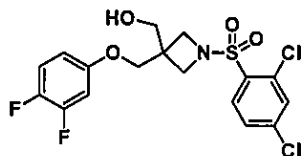
H), 6.71–6.74 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.02–4.10 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.84 (br s, 1H)。

【0481】

例87-化合物87

【0482】

【化118】



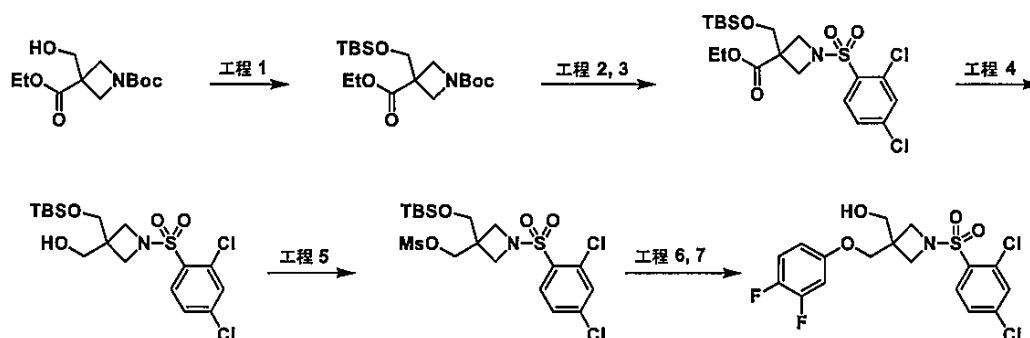
10

【0483】

(1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、スキーム24に従って調製した。

【0484】

【化119】



20

試薬：工程1) TBS-Cl、イミダゾール、DMF；2) TFA、DCM；3) 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM；4) LiAlH(Ot-Bu)₃、THF；5) メタンスルホニルクロリド、Et₃N、DCM；6) 3,4-ジフルオロフェノール、K₂CO₃、DMF、85℃；7) TBAF、THF

30

【0485】

工程1. 1-(tert-ブチル)3-エチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート. 乾燥DMF (50 mL) 中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (3.85 g、13.3 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.48 g、16.46 mmol)、及びイミダゾール (1.84 g、27.1 mmol) の混合物を、N₂下、室温で20時間攪拌した。さらなるtert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.38 g、9.17 mmol) 及びイミダゾール (0.95 g、14 mmol) を添加し、3日間攪拌を継続した。この反応混合物を、EtOAc (300 mL) で希釈し、1M HCl (2×150 mL) 及び鹼水 (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して (ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物 (4.84 g) を無色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.20 (q, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (d, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

40

【0486】

工程2. エチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチ

50

ジン-3-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩。乾燥DCM(20mL)中の1-(tert-ブチル)3-エチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(832mg、2.00mmol)及びTFA(2.0mL)の混合物を、N₂下、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を、濃縮乾固し、トルエンから2回及びEt₂Oから1回濃縮することで表題の化合物(840mg)が得られ、これを精製することなく次に進めた。

【0487】

工程3. エチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシレート、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(467mg、1.9mmol)を、乾燥DCM(20mL)中のエチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-3-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩(840mg、2.00mmol(理論値))、及びEt₃N(0.70mL、5.02mmol)の溶液に添加し、この混合物を、N₂下、室温で20時間攪拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)に注ぎ入れ、DCM(3×35mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、脱シリル化副生物を無色油として(187mg)及び表題の化合物(617mg)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 4.24(d, 2H), 4.19(q, 2H), 3.99(d, 2H), 3.89(s, 2H), 1.26(t, 3H), 0.82-0.87(m, 9H), 0.02-0.06(m, 6H)。

【0488】

工程4. (3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタノール・LiAlH(Ot-Bu)₃(THF中1M、5mL)を、乾燥THF(12mL)中のエチル3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシレート(809mg、1.68mmol)の溶液に、N₂下の0℃で滴下した。この混合物を、室温に戻し、20時間攪拌した。追加分のLiAlH(Ot-Bu)₃(THF中1M、1.7mL)を滴下し、22時間攪拌した。この反応混合物を、EtOAc(100mL)で希釈し、1M HCl(2×75mL)及び鹹水(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題の化合物(720mg)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 3.74-3.83(m, 8H), 0.85-0.90(m, 9H), 0.05-0.09(m, 6H)。

【0489】

工程5. (3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート・メタンスルホニルクロリド(0.13mL、1.68mmol)を、乾燥DCM(12mL)中の(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタノール(620mg、1.41mmol)及びEt₃N(0.39mL、2.8mmol)の溶液に滴下し、この混合物を、N₂下、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(684mg)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 4.33(s, 2H), 3.81-3.89(m, 4H), 3.73(s, 2H), 3.04(s, 3H), 0.85-0.90(m, 9H), 0.04-0.08(m, 6H)。

【0490】

工程6.3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン.乾燥DMF(0.5mL)中の(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(32.6mg、0.06mmol)、3,4-ジフルオロフェノール(10.4mg、0.08mmol)、及びK₂CO₃(17.9mg、0.13mmol)の混合物を、85℃で18時間攪拌した。この反応混合物を、冷却し、EtOAc(10mL)で希釈し、2M K₂CO₃(2×5mL)及び鹼水(2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の粗化合物を得た(31.8mg)。

10

【0491】

工程7.(1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノール.乾燥THF(0.5mL)中の固体3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン(31.8mg、0.06mmol)に、TBAF(THF中1M、0.175mL)を添加し、この混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2×5mL)及び鹼水(2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製して(ヘキサン/EtOAc)、表題の化合物(18.4mg)を無色油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.03-7.11(m, 1H), 6.66-6.72(m, 1H), 6.54-6.59(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.91-3.97(m, 4H), 3.90(s, 2H), 1.65(br. s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 438, 440。

20

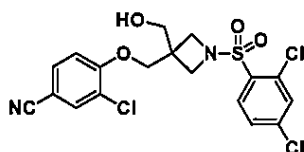
【0492】

例88-化合物88

【0493】

【化120】

30



【0494】

3-クロロ-4-(1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.00(d, 1H), 4.26(s, 2H), 3.92-4.03(m, 6H), 1.79(t, 1H). LCMS [M+H]⁺ 461, 463。

40

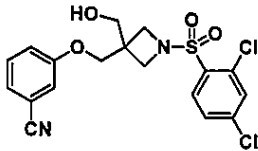
【0495】

例89-化合物89

【0496】

50

【化 1 2 1】



【0 4 9 7】

3-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾニトリルは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び3-シアノフェノールから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.93-4.00 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.77 (br. s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 427, 429.

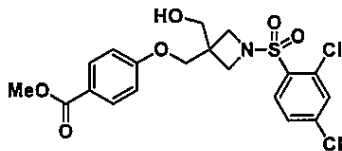
10

【0 4 9 8】

例90-化合物90

【0 4 9 9】

【化 1 2 2】



20

【0 5 0 0】

メチル4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンゾエートは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及びメチル4-ヒドロキシベンゾエートから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97-8.01 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.93-4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.72 (br. s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 460, 462.

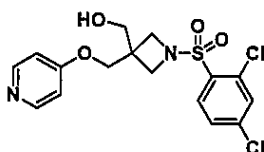
30

【0 5 0 1】

例91-化合物91

【0 5 0 2】

【化 1 2 3】



40

【0 5 0 3】

(1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び4-ヒドロキシピリジンから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8

50

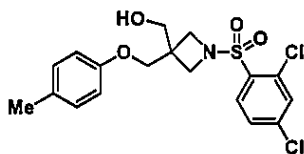
. 37 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.71 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92–3.98 (m, 4H), 3.90 (s, 2H). LCMS [M+H]⁺ 403, 405.

【0504】

例92－化合物92

【0505】

【化124】



10

【0506】

(1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(p-トリルオキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及びp-クレゾールから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.91–3.96 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (br s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 416, 418.

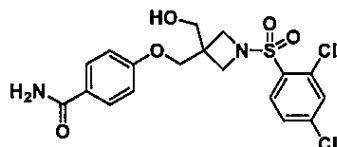
20

【0507】

例93－化合物93

【0508】

【化125】



30

【0509】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ベンズアミドは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び4-ヒドロキシベンズアミドから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.78–7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 7.14–7.18 (br s, 1H), 6.79–6.84 (m, 2H), 5.07–5.14 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.78–3.84 (m, 4H), 3.53–3.56 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 445, 447.

40

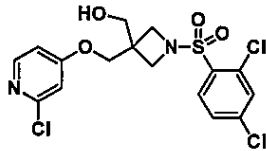
【0510】

例94－化合物94

【0511】

50

【化126】



【0512】

(3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)メチル-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び2-クロロピリジン-4-オールから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 4H), 3.91 (d, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 437, 439.

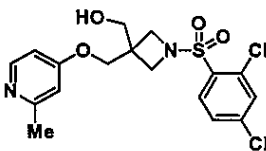
10

【0513】

例95-化合物95

【0514】

【化127】



20

【0515】

(1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び2-メチルピリジン-4-オールから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.56-6.64 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91-3.97 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ 417, 419.

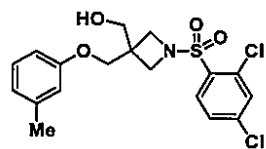
30

【0516】

例96-化合物96

【0517】

【化128】



40

【0518】

(1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(m-トリルオキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及びm-クレゾールから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, 1

50

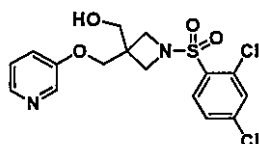
H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.62–6.68 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.92–3.97 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (br. s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 416, 418.

【0519】

例97－化合物97

【0520】

【化129】



10

【0521】

(1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)アゼチジン-3-イル)メタノールは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び3-ヒドロキシピリジンから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.21–8.29 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94–3.99 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 1.94–2.37 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 403, 405.

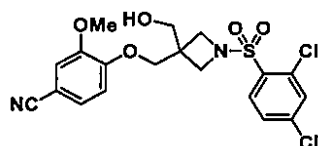
20

【0522】

例98－化合物98

【0523】

【化130】



30

【0524】

4-((1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-3-メトキシベンゾニトリルは、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート及び4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリルから、スキーム24と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90–4.00 (m, 6H), 3.84 (s, 3H).

40

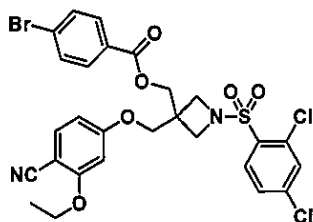
【0525】

例99－化合物99

【0526】

50

【化 1 3 1】

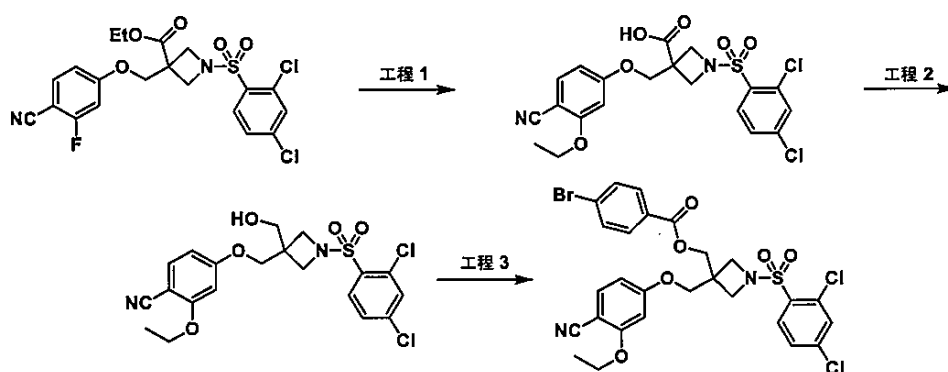


【0 5 2 7】

(3-((4-シアノ-3-エトキシフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル 4-ブロモベンゾエートは、スキーム 25 に従って調製した。

【0 5 2 8】

【化 1 3 2】



試薬：工程 1) 4 M NaOH 水溶液、THF、EtOH；2) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、THF；3) 4-ブロモベンゾイルクロリド、 Et_3N 、DCM

【0 5 2 9】

工程 1. 3-((4-シアノ-3-エトキシフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸. NaOH 水溶液 (4 M、10 mL) を、THF (25 mL) 及び EtOH (25 mL) 中のエチル 3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボキシレート (1.96 g、4.0 mmol) の溶液に添加し、この混合物を、 N_2 下、室温で 16 時間撹拌した。この反応混合物を、真空濃縮して THF 及び EtOH のほとんどを除去し、1 M HCl (100 mL) で酸性化し、水 (100 mL) で希釈し、固体 NaCl で飽和させ、DCM (3×150 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸と表題の化合物 (1.86 g) との混合物を得た。

【0 5 3 0】

工程 2. 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-エトキシベンズニトリル. $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ の溶液 (0.3 mL、3.16 mmol) を、乾燥 THF (20 mL) 中の 3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸及び 3-((4-シアノ-3-エトキシフェノキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (941 mg、2.0 mmol) の混合物に、 N_2 下、0℃で滴下した。この混合物を、20 時間撹拌しながら室温に戻した。この反応混合物を、4 M NaOH (50 mL) で反応停止し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×350 mL) で抽出した。有機分を鹼水 (250 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4

上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して（ヘキサン／EtOAc）、4-（（1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）-3-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-フルオロベンゾニトリルと表題の化合物（703mg）との混合物を、粘稠な無色油として得た。

【0531】

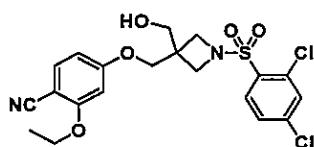
工程3．（3-（（4-シアノ-3-エトキシフェノキシ）メチル）-1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）アゼチジン-3-イル）メチル4-ブromoベンゾエート．固体の4-ブromoベンゾイルクロリド（1.15g、5.24mmol）を、乾燥DCM（45mL）中の4-（（1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）-3-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-フルオロベンゾニトリルと4-（（1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）-3-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-エトキシベンゾニトリル（1.94g、4.4mmol）との混合物及びEt₃N（0.95mL、6.82mmol）の溶液に添加し、この混合物を、N₂下、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して（ヘキサン／EtOAc）、表題の化合物（103mg）を白色固体として得た。¹H NMR（500MHz，CDCl₃）δppm 7.98（d，1H），7.84-7.89（m，2H），7.57-7.63（m，2H），7.53（d，1H），7.48（d，1H），7.38（dd，1H），6.40-6.50（m，2H），4.56（s，2H），4.19（s，2H），4.03-4.14（m，6H），1.48（t，3H）。

【0532】

例100-化合物100

【0533】

【化133】



【0534】

4-（（1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）-3-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-エトキシベンゾニトリルは、以下のようにして調製した。NaOH水溶液（1M、1.15mL）を、THF（0.5mL）及びEtOH（0.5mL）中の4-（（1-（（2，4-ジクロロフェニル）スルホニル）-3-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-3-イル）メトキシ）-2-エトキシベンゾニトリル（74.6mg、0.11mmol）の溶液に添加し、この混合物を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（20mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（3×15mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して（ヘキサン／EtOAc）、表題の化合物（25.2mg）を白色固体として得た。¹H NMR（500MHz，CDCl₃）δppm 7.98（d，1H），7.56（d，1H），7.47（d，1H），7.38（dd，1H），6.47（dd，1H），6.43（d，1H），4.14（s，2H），4.08-4.14（m，2H），3.91-4.00（m，4H），3.90（s，2H），1.66-1.72（m，1H），1.48（t，3H）。LCMS [M+H]⁺ 471，472。

【0535】

例101-化合物101

【0536】

10

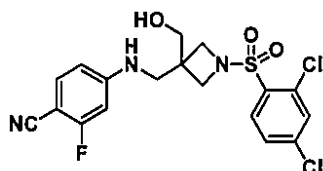
20

30

40

50

【化 1 3 4】

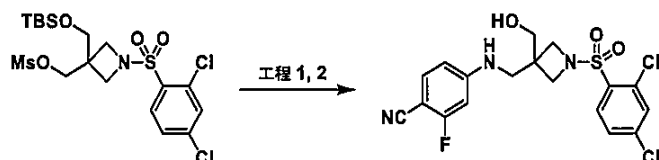


【0 5 3 7】

4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロベンゾニトリルは、スキーム 26 に従って調製した。

【0 5 3 8】

【化 1 3 5】



試薬：工程 1) 4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル、LHMDS (THF 中 1.0 M)、NaI、DMF、70℃；2) TBAF、THF

【0 5 3 9】

工程 1. 4-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロベンゾニトリル. LHMDS (THF 中 1.0 M、0.20 mL) の溶液を、乾燥 DMF (0.4 mL) 中の 4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル (27.8 mg、0.20 mmol) 及び NaI (5.6 mg、0.037 mmol) の混合物に、N₂ 下、室温で添加した。15 分間の攪拌後、乾燥 DMF (0.8 mL) 中の (3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホネート (51 mg、0.10 mmol) の溶液を滴下し、この混合物を、70℃で 22 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及び 鹹水 (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物 (4.3 mg) を黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.19 (t, 1H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

【0 5 4 0】

工程 2. 4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロベンゾニトリル. TBAF の溶液 (THF 中 1.0 M、40 μL) を、乾燥 THF (0.5 mL) 中の 4-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロベンゾニトリル (4.3 mg、0.01 mmol) の溶液に滴下し、この混合物を、室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を、シリカゲル上にドライロードし、フラッシュクロマトグラフィで精製して (EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物 (1.4 mg) を黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.

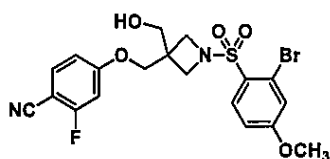
3.7 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.88–3.94 (m, 4H), 3.82 (d, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.35 (s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 443.9, 446.1。

【0541】

例102-化合物102

【0542】

【化136】



10

【0543】

4-((1-((2-bromo-4-methoxyphenyl)sulfonyl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-3-yl)methoxy)-2-fluorobenzonitrile is, 3-((4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-ium trifluoroacetate and 2-bromo-4-methoxybenzenesulfonyl chloride from, Scheme 23 and the same method was used for synthesis. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85–3.94 (m, 9H), 1.68 (br. s, 1H)。

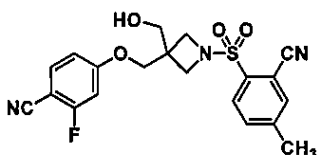
20

【0544】

例103-化合物103

【0545】

【化137】



30

【0546】

4-((1-((2-cyano-4-methylphenyl)sulfonyl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-3-yl)methoxy)-2-fluorobenzonitrile is, 3-((4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-ium trifluoroacetate and 2-cyano-4-methylbenzenesulfonyl chloride from, Scheme 23 and the same method was used for synthesis. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49–7.57 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.92–4.01 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.76 (br. s., 1H)。

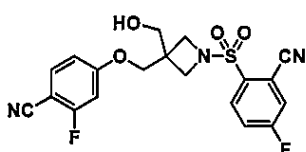
40

【0547】

例104-化合物104

【0548】

【化138】



【0549】

50

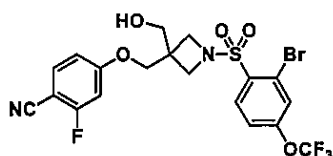
4-((1-((2-シアノ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.10 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 1.75 (br. s, 1H)。

【0550】

例105-化合物105

【0551】

【化139】



【0552】

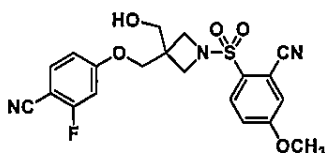
4-((1-((2-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-ブromo-4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.94-4.02 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 1.74 (br. s., 1H)。

【0553】

例106-化合物106

【0554】

【化140】



【0555】

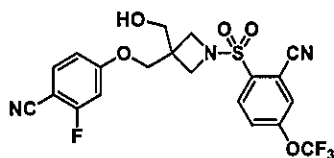
4-((1-((2-シアノ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.99 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 1.82 (br. s, 1H)。

【0556】

例107-化合物107

【0557】

【化 1 4 1】



【0 5 5 8】

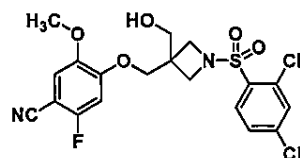
4-((1-((2-シアノ-4-トリフルオロメトキシフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.99-4.08 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.74 (br. s., 1H)。

【0 5 5 9】

例 108-化合物 108

【0 5 6 0】

【化 1 4 2】



【0 5 6 1】

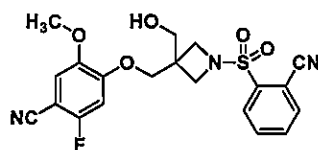
4-((1-((2,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロ-5-メトキシベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H)。

【0 5 6 2】

例 109-化合物 109

【0 5 6 3】

【化 1 4 3】



【0 5 6 4】

4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロ-5-メトキシベンゾニトリルは、3-((4-シアノ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム23と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.99-4.08 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.74 (br. s., 1H)。

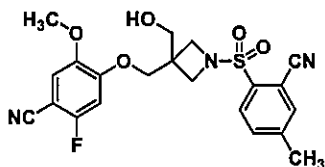
ロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.15 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.91–7.96 (m, 1H), 7.86–7.91 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 3.40 (d, 2H)。

【0565】

例 110 – 化合物 110

【0566】

【化 144】



10

【0567】

4-((1-((2-シアノ-4-メチルフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロ-5-メトキシベンズニトリルは、3-((4-シアノ-5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)メチル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩及び2-シアノ-4-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、スキーム 23 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.95 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50–7.55 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.97–4.01 (m, 2H), 3.93–3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.08 (br. s., 1H)。

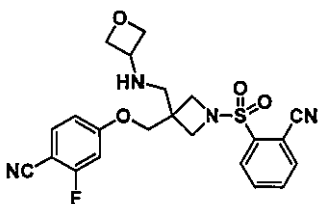
20

【0568】

例 111 – 化合物 111

【0569】

【化 145】



30

【0570】

4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(オキセタン-3-イルアミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンズニトリルは、4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンズニトリル及びオキセタン-3-アミンから、スキーム 14 と同様の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.80 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98–4.03 (m, 2H), 3.88–3.96 (m, 3H), 2.91 (s, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 456.9。

40

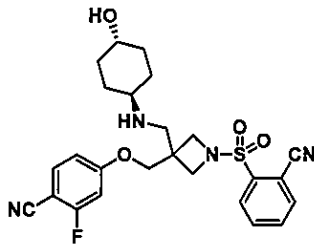
【0571】

例 112 – 化合物 112

50

【0572】

【化146】



10

【0573】

4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びtrans-4-アミノシクロヘキサノールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.59 (tt, 1H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.38 (tt, 1H), 1.83-1.99 (m, 4H), 1.23-1.33 (m, 2H), 0.99-1.10 (m, 2H)。

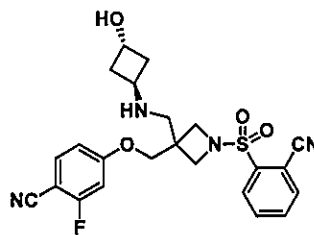
20

【0574】

例113-化合物113

【0575】

【化147】



30

【0576】

4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-((trans-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及びtrans-3-アミノシクロブタン-1-オールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ 470.9。

40

【0577】

例114-化合物114

【0578】

50

CCOC(=O)CCNC1CC2(C1)N(S(=O)(=O)c3ccccc3C#N)CC2COc4ccc(F)c(C#N)c4

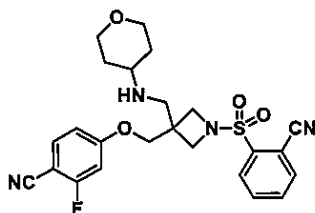
20

NC1=CC=C(S(=O)(=O)N2CC3C(C2)COCC3Oc4ccc(F)c(C#N)c4)C1

40

【 0 5 8 4 】

【化 1 5 0】



【0 5 8 5】

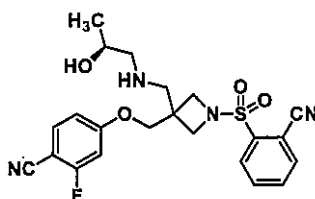
4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び4-アミノテトラヒドロピランから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.30 (dd, 2H). LCMS [M+H]⁺ 484.5。

【0 5 8 6】

例 117-化合物 117

【0 5 8 7】

【化 1 5 1】



【0 5 8 8】

(S)-4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリルは、4-((1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル及び(S)-1-アミノプロパン-2-オールから、スキーム14と同様の方法で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.13-4.17 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 4H), 3.74-3.82 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.12-1.16 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺ 458.8。

【0 5 8 9】

例 118. 生物活性

本開示の TRPV4 アンタゴニストの生物活性を、以下のようにして評価した。

ヒト胚性腎細胞における TRPV4 アンタゴニストの活性及び効力 (IC₅₀) の評価
 蛍光定量細胞 Ca²⁺ 流アッセイを行って、ヒト TRPV4 を安定に過剰発現するヒト胚性腎 293 細胞 (HEK-293) における TRPV4 アンタゴニスト活性を評価し、効力 (IC₅₀ 値) を特定した。アッセイは、以下に記載の方法に従って行った: Deerin

g-Rice, C.E., Johansen, M.E., Roberts, J.K., Thomas, K.C., Romero, E.G., Lee, J., Yost, G.S., Veranth, J.M., and Reilly, C.A. (2012), *Mol. Pharmacol.* 81(3), 411-419 ; Shapiro, D., Deering-Rice, C.E., Romero, E.G., Hughen, R.W., Light, A.R., Veranth, J.M., and Reilly, C.A. (2013), *Chem Res. Toxicol.*, 26, 750-758 ; 及び Deering-Rice, C.E., Mitchell, V.K., Romero, E.G., Abdel Aziz, M.H., and Reilly, C.A. (2014), *Pharmacol. Res. & Perspectives.* 2(5), 1-10。

【0590】

安定にヒトTRPV4を過剰発現するHEK-293細胞を、2%（重量／体積）ゼラチンコーティングした96ウェルプレートにおいて、5%ウシ胎仔血清、1×ペニシリン／ストレプトマイシン（Invitrogen）、及びジェネテシン（300μg/mL）を添加したDMEM：F12培地中でコンフルエンスまで増殖させた。

10

【0591】

HEK-293細胞を、LHC-9と、Fluo 4-AM、プルロニック（登録商標）F-127、プロベネシド、及び独自開発の消光色素を含有するFluo 4-Direct（Invitrogen）試薬との1：1溶液で増殖培地を置き換えることによって、アッセイ用に調製した。次に、細胞を、細胞培養インキュベーター中、37℃で1時間インキュベートした。続いて、ローディング溶液を、1mMの水溶性プロベネシド（Invitrogen）、750μMのTrypan Red（ATT Bioquest）、及び試験化合物（様々な濃度）を含有するLHC-9で置き換えることによって、細胞の洗浄を行った。細胞を37℃でさらに30分間インキュベートして、Fluo 4-AMを開裂及び活性化させ、さらに試験化合物及びFluo 4の両方に対して平衡化した。

20

【0592】

アゴニスト処理溶液（90nM GSK1016790A、TRPV4の強力な活性化剤）を、LHC9中で3×濃度で調製し、25μLを、96ウェルプレート中の細胞に対する培地50μLに添加して、30nMの最終濃度を得た。細胞の蛍光の変化を、BMGLabtech NOVOSTAR蛍光プレートリーダーを用いて、37℃で1分間にわたってモニタリングした。データは、蛍光強度の最大変化率（最大ΔF／s）として、培地のみの処理（ネガティブコントロール）に対して補正して定量化し、アンタゴニストなしのコントロールに対する応答パーセントとして示した。各処理条件に対して少なくとも3連で行い、各アンタゴニストについて報告したIC₅₀値は、少なくとも8種類の濃度を用いて誘導した。以下の表4に示す各アンタゴニストについてのIC₅₀値は、アッセイにおいて記載した方法に従って算出し、以下に記載の方法に従って行った：Deering-Rice, C.E., Johansen, M.E., Roberts, J.K., Thomas, K.C., Romero, E.G., Lee, J., Yost, G.S., Veranth, J.M., and Reilly, C.A.(2012), *Mol.Pharmacol.*81(3), 411-419 ; Shapiro, D., Deering-Rice, C.E., Romero, E.G., Hughen, R.W., Light, A.R., Veranth, J.M., and Reilly, C.A.(2013), *Chem Res. Toxicol.*, 26, 750-758 ; 及びDeering-Rice, C.E., Mitchell, V.K., Romero, E.G., Abdel Aziz, M.H., and Reilly, C.A.(2014), *Pharmacol. Res. & Perspectives.* 2(5), 1-10。

30

【0593】

40

【表 1 - 1】

表4

化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW	化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW
1	0.51	411.3	59	0.481	478.8
2	≥ 50	441.3	60	0.054	435.9
3	0.27	427.3	61	1	445.3
4	4.6	454.3	62	0.472	404.5
5	2.25	511.4	63	5	434.4
6	12.9	524.4	64	5	445.4
7	5	487.3	65	5	411.5
8	50	459.3	66	10	394.4
9	1.09	458.3	67	5	428.8
10	10	449.3	68	5	445.3
11	0.052-0.061	445.3	69	5	454.5
12	0.303	487.3	70	5	444.4
13	0.062	459.3	71	1	411.8
14	0.070	525.3	72	5	376.4
15	0.021	552.4	73	3	390.4
16	0.0006	458.3	74	0.52	424.9
17	0.0002-0.0006	488.4	75	> 1.3	445.3
18	0.0007	528.4	76	> 2.5	390.4
19	0.0005	502.4	77	> 2.5	408.4
20	0.153	501.4	78	0.1 - 0.5	428.8
21	0.0187	502.4	79	> 1.3	415.4
22	0.117	541.4	80	> 0.85	468.9
23	0.0041	528.4	81	0.005	435.9
24	0.0009	502.4	82	> 0.027	424.9
25	0.001	472.4	83	> 0.064	440.9
26	0.008	500.4	84	> 0.302	410.8
27	0.001	514.4	85	0.0049	401.4

【 0 5 9 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW	化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW
28	0.0087	528.4	86	0.0223	469.4
29	0.0052	542.5	87	1-3	438.3
30	0.0003	502.4	88	0.5	461.7
31	0.0004	502.4	89	1-3	427.3
32	0.0003	502.4	90	≈ 5	460.3
33	0.0003	518.4	91	≈ 5	403.3
34	0.0002	516.4	92	≈ 5	416.3
35	0.0007	516.4	93	≈ 5	445.3
36	0.010	497.4	94	≈ 3	437.7
37	0.0033	544.4	95	≈ 3	417.3
38	0.0018	514.4	97	≈ 5	403.3
39	0.0013	542.5	98	0.0672	457.3
40	0.0134	528.4	99	> 1	654.4
41	0.0003	542.5	100	>1	471.4
42	0.0013	514.4	101	0.136	444.3
43	1	502.4	102	0.231	485.3
44	0.0087	444.3	103	0.0147	415.4
45	3.0	486.3	104	0.0293	419.4
46	0.052	501.4	105	1.2	539.3
47	0.348	502.3	106	0.145	431.4
48	0.252	515.4	107	0.080	485.4
49	0.11	551.4	108	0.528	475.3
50	0.794	514.4	109	0.940	431.4
51	3.35	530.4	110	0.241	445.5
52	0.024-0.066	430.3	111	0.0476	456.5
53	0.088	472.3	112	0.00029	498.6
54	1.24	458.3	113	0.00079	470.5
55	0.023	487.3	114	0.00645	500.6

【 0 5 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW	化合物	TRPV4 IC50 (μ M)	親MW
56	0.1	488.3	115	0.00198	474.5
57	0.053	537.4	116	0.00041	484.5
58	0.413	410.8	117	0.0016	458.5

【0596】

TRPV4 選択性

様々な試験化合物のTRPV4に対する選択性を特定するために、TRPV4蛍光定量細胞Ca²⁺流アッセイにおいて活性を有する選択された化合物を、HEK-293細胞において安定に過剰発現されるヒトTRPA1、HEK-293細胞において安定に過剰発現されるTRPM8、HEK-293細胞において安定に過剰発現されるTRPV3、及びヒト肺上皮(BEAS-2B)細胞において安定に過剰発現されるTRPV1の阻害についても試験した。アッセイは、安定にTRPV4を過剰発現するHEK-293細胞について上記で述べたものと実質的に同様に行ったが、TRPV1については、BEAS-2B細胞を、ジェネテシン(300 μ g/mL)を含有するLHC-9培地中で維持し、室温でFluo-4AMと共にロードした。TRPA1に対するアゴニストは、2, 4-ジtertブチルフェノール(50 μ M)であり、TRPM8に対しては、イシリン(50 μ M)であり、TRPV3に対しては、カルバクロール(300 μ M)であり、TRPV1に対しては、ノニバミド(5 μ M)であった。上記で述べたアッセイの他の態様はすべて同じとした。化合物11の場合、TRPA1、TRPM8、TRPV3、及びTRPV1に対するIC₅₀値は、それぞれ52.0 μ M、14.4 μ M、>100 μ M、及び24.3 μ Mであった。化合物52の場合、TRPA1、TRPM8、TRPV3、及びTRPV1に対するIC₅₀値は、それぞれ89.6 μ M、35.9 μ M、>100 μ M、及び60.0 μ Mであった。これらの結果は、化合物11及び化合物16が、TRPV4に対して実質的により選択的であることを示している。化合物16の場合、TRPA1、TRPM8、TRPV3、及びTRPV1に対するIC₅₀値は、それぞれ20.7 μ M、17.8 μ M、>100 μ M、及び6.0 μ Mであった。化合物17の場合、TRPA1、TRPM8、TRPV3、及びTRPV1に対するIC₅₀値は、それぞれ>35.5 μ M、25.4 μ M、>50 μ M、及び5.3 μ Mであった。

【0597】

眼細胞における生体外スクリーニングアッセイ

蛍光定量細胞Ca²⁺流アッセイを、本明細書及び[Ryskamp et al., J Neurosci 34(47): 15689, 2014; Ryskamp et al., Sci Rep 6:30583, 2016、及びJo et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 113(14): 3885, 2016]に記載の方法に従っていくつかの試験化合物に対して行い、ヒト初代線維柱帯網(TM)細胞、ミュラー細胞、及び網膜毛細血管内皮細胞における試験化合物のTRPV4アンタゴニスト活性及び効力(IC₅₀値)を評価した。

【0598】

線維柱帯網は、角膜基部周辺の毛様体近くに位置する眼の組織領域であり、前眼房を介した眼からの房水排出を担っている。TM細胞は、前眼部からの房水流出に対する主たる抵抗源であり、したがって、緑内障の主因であると考えられている眼圧(IOP)の主たる決定因子であると考えられる。IOPの上昇は、細胞内カルシウムレベルを上昇させることによって、TM細胞の堅さ及び収縮性を高め得る。TRPV4アンタゴニストは、TM細胞中の圧力に誘発されるカルシウム上昇を低減することによって、細胞の収縮反応抑制に起因してIOPを低下させ得る。初代TM細胞を、ヒトの眼の傍シュレム管領域及び

角強膜領域から単離し、線維柱帯網細胞培地 (Sci en Ce ll , Ca ta lo g # 6 5 9 1) 中、37℃及び5%CO₂で増殖させた。

【0599】

ミュラー細胞は、網膜の初代マクログリア (macroglia) である。ミュラー細胞は、圧力及び体積のセンサーとして機能し、TRPV4チャネルを強く発現し、及び緑内障性神経変性に関連付けられ、それに寄与する可能性のある炎症反応に寄与するものと考えられている [Ryskamp et al., J Neurosci. 34(47):15689-700, 2014]。TRPV4アンタゴニストは、網膜における圧力に誘発され、カルシウムに依存する反応性神経膠症、グリアの腫脹／浮腫、及び炎症シグナル伝達を軽減し得る。ミュラーグリア細胞及び網膜神経節細胞 (RGC) を、パパイン (7 U/ml; Worthington) を含有するL-15中、室温で1時間にわたって消化したマウス網膜から分離した。

10

【0600】

血液網膜関門の重要な要素である毛細血管内皮細胞 (MVEC) は、網膜内層への酸素及び代謝物の経路を制御し、機能的充血、光誘発性の網膜血流の増加を媒介する。この細胞は、せん断流、腫脹、及び伸展に対するその応答を細胞内カルシウム濃度変化に変換し得るTRPV4チャネルを強く発現する。TRPV4アンタゴニストは、網膜血管緊張及び機能的充血応答を制御するものと考えられる。ヒト網膜毛細血管組織から単離した初代MVECを、Cell Systemsから購入し (ACBRI 181)、継代数3～5の細胞を、ヒト内皮増殖培地中 (EBM-2, Lonza, CC-3156 & CC4176)、37℃及び5%CO₂で増殖させた。

20

【0601】

蛍光定量細胞Ca²⁺流アッセイを、本明細書及び [Ryskamp et al., J Neurosci 34(47): 15689, 2014及びJo et al., J Neurosci 35(39): 13525, 2015] に記載の方法に従って行い、TM細胞、ミュラー細胞、及びMVECにおけるTRPV4アンタゴニスト活性を評価し、効力 (IC₅₀値) を特定した。活性は、様々な濃度の異なる試験化合物の存在下、TRPV4選択的アゴニストGSK1016790A (TM細胞及びミュラー細胞に対しては25 nM、MVECに対しては10 nM) で細胞を刺激した後に特定した。より具体的には、アゴニスト化合物のアリコート、DMSO中の10 mMで調製し、試験濃度 (10～25 nM) で緩衝生理食塩水に溶解した。カルシウムレベルは、5 μMのFura-2-AM (Life Technologies) カルシウム指示色素を室温で15～30分間にわたってロードし、98.5 mMのNaCl、5 mMのKCl、3 mMのMgCl₂、2 mMのCaCl₂、10 mMのHEPES、10 mMのD-グルコース、93 mMのマニトールを含有する等張生理食塩水 (pH 7.4) で灌流した細胞によって特定した。40× (1.3 N.A. オイル及び0.8 N.A. 水) 対物レンズを備えたNikon Ti倒立顕微鏡及びNikon Elementsソフトウェアを用いて、カルシウムレベルの落射蛍光イメージングを行った。データは、[Ryskamp et al., J Neurosci 34(47): 15689, 2014 and Molnar et al., J Neurosci 36(11): 3184] に記載のようにして定量化した。以下の表4に示す算出されたIC₅₀値は、処理条件あたり20～100個の細胞で行った少なくとも3回の別個の実験からの細胞全体 (3～6スライド) の平均を表す。

30

40

【0602】

データは、TRPV4チャネルが媒介するアゴニスト (GSK1016790A) 及び腫脹に誘発されたカルシウム応答が、化合物11の場合は約0.01 μM～約0.03 μMのIC₅₀値で、化合物52の場合は約0.01 μM～約0.04 μMのIC₅₀値で阻害されることを示している。対照的に、HC067047による眼細胞中のTRPV4媒介カルシウム応答の阻害は、約0.5 μM～約1.6 μMのIC₅₀値である。細胞型全体にわたる効力の相違は、TRPV4チャネルの分子構成の相違 (ヘテロマー形成 (heteromerization)、リン酸化) を反映している可能性がある。

【0603】

高眼圧のマウスモデルにおけるIOP低下を評価するための生体内アッセイ

50

眼圧測定アッセイを用いて、化合物の局所投与後数週間にわたる高眼圧のマウスモデルにおけるIOP変化を測定した。

【0604】

高眼圧のマウスモデルを準備するために、ケタミン／キシラジン（90 mg／10 mg／kg体重）の腹腔内（IP）注射によってマウスに麻酔をかけた。1%トロピカミド点眼液（Bausch & Lomb）による0.5%プロパラカイン塩酸塩の点眼液を施して、マウスの眼を麻痺させ、瞳孔散大させた。同側の眼のIOPを、2 µlのポリスチレンマイクロビーズ（7.8 µm Fluospheres；をBangs Laboratories）をHamiltonシリンジで前眼房に60秒間にわたって注入することで上昇させた。反対側の眼には、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を注入した。

10

【0605】

注入の後、化合物11及び52、並びに高眼圧及び緑内障に伴うIOPの治療のための既知医薬であるチモロールの局所投与の1、2、6、及び10時間後に、リバウンド眼圧計を用いてIOPを測定した。IOPは、Ryskamp et al., Sci Rep 6:30583, 2016に記載のプロトコルに従い、10～20の読み取り値の平均から特定した。図1に示されるように、化合物11（1 µM及び10 µM）及び化合物52（1 µM及び10 µM）、さらには0.5%チモロールの局所投与は、各々、IOPを低下させ、高眼圧のマウスモデルにおいてRGCを保護した。このことは、0.3～1.0 mMで投与した場合に高眼圧マウスの眼のIOPを低下させた[Ryskamp et al., Sci Rep 6:30583, 2016] TRPV4アンタゴニストHC067047の効果を確認するものである。

20

【0606】

この生体内データは、低濃度〔1 µM及び10 µM〕での化合物11及び52の単一局所投与が、特定を行った最も早い時間フレーム（1時間）以内にIOPを効果的に低下させることを示している。この効果は、二次的な（ぶどう膜強膜）流出路を標的とする現行の診療における標準的なIOP低下薬である0.5%チモロールと同等である。TRPV4遮断薬は、従来の流出路を通した房水の排出を促進し（Ryskamp et al., 2016）、チモロール及び／又はラタノプロスト（キサラタン）に対する補助薬としてIOP低下に用いることができる。チモロールの投与が、霧視、眼瞼下垂、焼けるような目の痛み、頭痛、眠気、痺れ、口渇、悪心、下痢、気分変動、不規則な心拍、及び食欲不振を含む強い副作用を伴うものであったこと、並びにプロスタグランジン類似体（キサラタン）が、IOP低下のために投与された場合に、霧視、眼の焼けるような痛み／刺すような痛み／充血、頭痛、眩暈、関節痛、胸痛、虹彩の褐変、涙目、睫毛の成長、及び視力変化を誘導することが示されたこと、を考慮すると、本開示のTRPV4アンタゴニストは、チモロール、キサラタン、及び他の現在用いられているIOP低下薬の代替薬として用いられる可能性がある。

30

【0607】

高眼圧のイヌモデルにおけるIOP低下を評価するための生体内アッセイ

本発明は、化合物52が高眼圧のイヌのIOPを低下させるという発見によってさらに支持される。

【0608】

ADAMTS10遺伝子に常染色体劣性ミスセンス変異を有するホモ接合体ビーグルは、房水流出能が低下したことによって著しいIOP上昇を起こし、その結果、視神経乳頭陥凹及び視神経症として現れる開放隅角緑内障となっている。炭酸脱水酵素阻害薬のドルゾラミド塩酸塩は、OAG罹患イヌにおいて3.8～5.0 mmHgのIOP低下をもたらし（Gelatt KN, MacKay EO, Vet Ophthalmol. 2001 Mar;4(1):61-7）、ドルゾラミドとチモロールとの組み合わせは、6.6～8.4 mmHgのIOP低下を引き起こし（Plummer CE, MacKay EO, Gelatt KN, Vet Ophthalmol. 2006 Jul-Aug;9(4):245-9；Scardillo A, Pugliese M, De Majo M, Niutta PP, Pugliese A., Vet Ther. 2010 11(3):E1-6）、一方Rho阻害薬は、緑内障イヌのIOPに対して効果がない（Learny KA, Lin KT, Steibel JP, Harman CD, Komaromy AM, Vet Ophthalmol. 2019 De

40

50

c 24)。

【0609】

8滴の化合物52（ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液中200mM、ストックをDMSOに溶解）を、午前7時に1.5時間にわたってビーグルに投与した。コントロール眼は、媒体を受けた（DMSOで適切に希釈したヒドロキシプロピルメチルセルロース点眼）。午前9:00に、局所麻酔下のイヌ（N=5 OAGのイヌ、N=5 無症状のイヌ）のIOPを眼圧検査で測定した（イベントあたり6回の読み取り値を平均）。潜在的な治療関連の有害作用を検知するために、一般的な眼科的検査を、細隙灯検査（Kowa SL-17 Portable Slit Lamp; Kowa Company, Ltd.）及び間接眼底検査（Keeler All Pupil IIヘッドセット; Keeler Instruments; Pan Retinal 2.2D集光レンズ; Volk Optical）によって行った。

10

【0610】

化合物52について、観察可能な眼部不快感又は結膜充血の徴候はなく、イヌ（N=10）は耐容性を見せた。平均ベースラインIOPは、45.5mmHgであった。化合物52の局所投与は、平均レベル36.6mmHgまでIOPを大きく低下させた。

【0611】

上述の詳細な記述及び付随する例は、単なる例示であり、添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物によってのみ定められる本発明の範囲に対する限定として見なされるべきではないことは理解される。

20

【0612】

開示される実施形態に対する様々な変更及び改変は、当業者にとって明らかであろう。そのような変更及び改変は、限定するものではないが、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、組成物、製剤、又は本発明の使用方法に関するものを含み、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく成され得るものである。

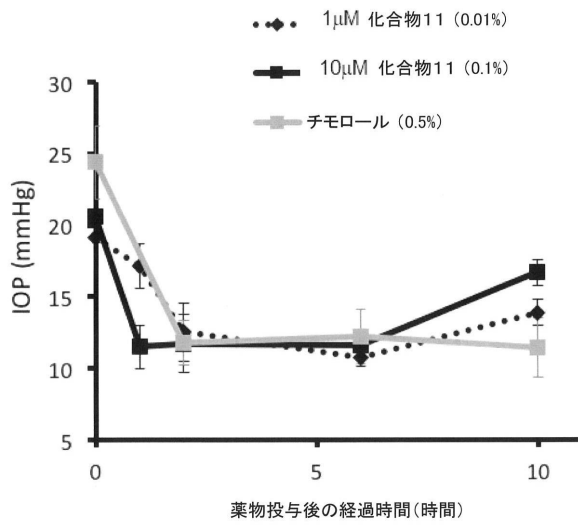
30

40

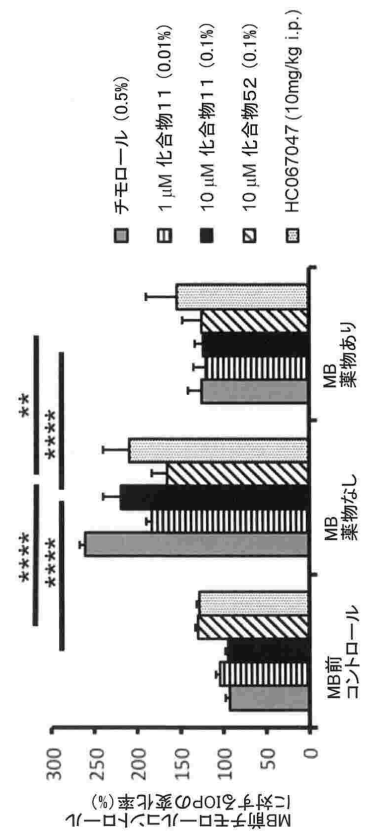
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/661(2006.01)	A 6 1 K	31/661	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	U

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 8, ソルト レイク シティ, アラピーン ドライブ 6 1 5, スイート 3 1 0, ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ ファウンデーション

(72)発明者 ルーパー, ライアン

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 8, ソルト レイク シティ, アラピーン ドライブ 6 1 5, スイート 3 1 0, ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ ファウンデーション

(72)発明者 クリジャイ, デビッド

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 3, ソルト レイク シティ, ファイブサウザンドトゥハンドレッド シックスティーンズ・アベニュー

(72)発明者 ライリー, クリストファー・エイ

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 5, ソルト レイク シティ, インペリアル・ストリート 1 9 3 4

(72)発明者 グラント, セス・ウィルソン

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 6 5 3, ウッドランド・ヒルズ, イースト・ブロードホロー・ドライブ 1 5 0

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 0 8 8 4 0 8 1 2 (C N, A)

米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 3 3 4 9 0 2 (U S, A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 2 6 8 0 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 3 5 9 6 6 (W O, A 1)

特表 2 0 1 8 - 5 2 6 3 9 1 (J P, A)

特表 2 0 1 5 - 5 0 7 6 3 6 (J P, A)

特表 2 0 1 9 - 5 2 9 4 4 3 (J P, A)

REGISTRY (STN) [online]、2011.12.04[検索日 2024.06.07] CAS登録番号 1348423-41-5, Ethyl 1-benzoyl-3-[[[(5-chloro-2-pyrazinyl)oxy]methyl]-3-azetidinecarboxylate, 2011年12月04日, [検索日 2024.06.07] CAS登録番号 1348423-41-5, Ethyl 1-benzoyl-3-[[[(5-chloro-2-pyrazinyl)oxy]methyl]-3-azetidinecarboxylate

REGISTRY (STN) [online]、1984.11.16[検索日 2024.06.07] CAS登録番号 47187-68-8, 1-(Phenylmethyl)-3-[[[(phenylmethyl)amino]methyl]-3-azetidinemethanol, 1984年11月16日, [検索日 2024.06.07] CAS登録番号 47187-68-8, 1-(Phenylmethyl)-3-[[[(phenylmethyl)amino]methyl]-3-azetidinemethanol

Synlett, 2014年, 25(1), 75-80

Organic Letters, 2011年, 13(4), 780-783

Organic Letters, 2010年, 12(9), 1944-1947

European Journal of Medicinal Chemistry, 2017年, 137, 63-75

European Journal of Organic Chemistry, 2011年, (4), 794-801, S794/1-S794/20

ARKIVOC (Gainesville, FL, United States), 2007年, (10), 71-93

Tetrahedron, 1993年, 49(20), 4201-4210

MedChemComm, 2013年, 4(1), 244-251

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)