

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-525476

(P2008-525476A)

(43) 公表日 平成20年7月17日(2008.7.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 231/54 (2006.01)	C07D 231/54	C S P 4C063
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	4C084
A61K 31/416 (2006.01)	A61K 31/416	4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	111

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 187 頁) 最終頁に続く

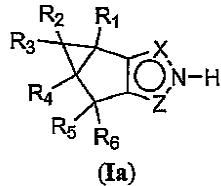
(21) 出願番号	特願2007-548472 (P2007-548472)	(71) 出願人	500478097 アーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州9212 1サンディエゴ・ナンシーリツジドライブ 6166
(86) (22) 出願日	平成17年12月22日 (2005.12.22)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月16日 (2007.8.16)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/046599	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02006/069242		
(87) 國際公開日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		
(31) 優先権主張番号	60/638,668		
(32) 優先日	平成16年12月23日 (2004.12.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/676,521		
(32) 優先日	平成17年4月29日 (2005.4.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】代謝関連障害の処置法における縮合ピラゾール誘導体およびその使用

## (57) 【要約】

本発明は、例えばRUP25受容体に対するアゴニストとして有用な薬理学的特性を示す式(Ia)の特定の縮合ピラゾール誘導体および薬学的に許容できるその塩に関する。本発明の化合物を含有する医薬組成物、ならびに本発明の化合物および組成物を、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、2型糖尿病、シンドロームXなどを含む代謝関連障害の処置に使用する方法も本発明によって提供される。さらに、本発明は、-グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブロート、LDL異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、インスリン分泌促進剤、D P受容体アンタゴニストなどのクラスに属する薬剤などのその他の活性薬剤と組合せた、本発明の化合物の使用も提供する。

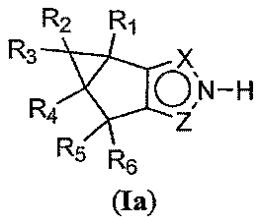


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (Ia) :

## 【化 1】



10

の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物であって、ここで、

X は N であり、かつ Z は C R<sub>7</sub> であるか、または X は C R<sub>7</sub> であり、かつ Z は N である；

R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> は、それぞれ H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミド、アミノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオアミド、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれ H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミド、アミノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオアミド、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルバミミドイル、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルチオカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルチオアミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、複素環、複素環-オキシ、複素環スルホニル、複素環-カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub> オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から独立して選択され；ここで、該 C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アシルオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルチオ、アミノ、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されているか；または

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それらが共に結合する炭素と一緒にになって C<sub>3</sub>～<sub>6</sub> シクロアルキル

20

30

40

50

を形成し；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、それぞれ H、C<sub>1～6</sub> アシル、C<sub>1～6</sub> アシルオキシ、C<sub>2～6</sub> アルケニル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub> アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2～6</sub> アルキニル、C<sub>1～6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1～6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> アルキルチオ、C<sub>1～6</sub> アルキルチオウレイル、C<sub>1～6</sub> アルキルウレイル、アミノ、カルボ-C<sub>1～6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3～7</sub> シクロアルキル、C<sub>2～6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub> ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1～6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub> ハロアルキル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

R<sub>7</sub> は、カルボ-C<sub>1～6</sub> アルコキシ、カルボキシ、またはテトラゾール-5-イルである、

化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、それぞれ H、C<sub>1～6</sub> アシル、C<sub>1～6</sub> アシルオキシ、C<sub>2～6</sub> アルケニル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub> アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2～6</sub> アルキニル、C<sub>1～6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1～6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> アルキルチオ、C<sub>1～6</sub> アルキルチオウレイル、C<sub>1～6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1～6</sub> アルキルアミド、アミノ-C<sub>1～6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> アルキルチオアミド、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルバミミドイル、カルボ-C<sub>1～6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3～7</sub> シクロアルキル、C<sub>3～7</sub> シクロアルキルオキシ、C<sub>2～6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub> ジアルキルチオカルボキサミド、C<sub>1～6</sub> ジアルキルアミド、C<sub>1～6</sub> ジアルキルチオアミド、ハロゲン、C<sub>1～6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub> ハロアルキル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルチオ、複素環、複素環-オキシ、複素環スルホニル、複素環-カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、C<sub>4～7</sub> オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から独立して選択され、ここで、該 C<sub>1～6</sub> アルキルは、C<sub>1～6</sub> アシル、C<sub>1～6</sub> アシルオキシ、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、C<sub>1～6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> アルキルチオ、アミノ、カルボ-C<sub>1～6</sub> アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3～7</sub> シクロアルキル、C<sub>3～7</sub> シクロアルキルオキシ、C<sub>2～6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1～6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub> ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> が相互にシスである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が N であり、Z が C R<sub>7</sub> であり、R<sub>7</sub> がカルボ-C<sub>1～6</sub> アルコキシまたはカルボキシである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

X が N であり、Z が C R<sub>7</sub> であり、R<sub>7</sub> がカルボキシである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

X が N であり、Z が C R<sub>7</sub> であり、R<sub>7</sub> がテトラゾール-5-イルである、請求項 1 か

10

20

30

40

50

ら 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

X が C R <sub>7</sub> であり、 R <sub>7</sub> がカルボ - C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシまたはカルボキシであり、 Z が N である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

X が C R <sub>7</sub> であり、 R <sub>7</sub> がカルボキシであり、 Z が N である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

X が C R <sub>7</sub> であり、 R <sub>7</sub> がテトラゾール - 5 - イルであり、 Z が N である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

R <sub>1</sub> が H またはハロゲンである、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R <sub>1</sub> が H である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R <sub>4</sub> が H またはハロゲンである、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R <sub>4</sub> が H である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R <sub>1</sub> および R <sub>4</sub> が共に H である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 15】

R <sub>5</sub> が H またはハロゲンである、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R <sub>5</sub> が H である、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R <sub>6</sub> が H またはハロゲンである、請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R <sub>6</sub> が H である、請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R <sub>5</sub> および R <sub>6</sub> が共に H である、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 20】

R <sub>1</sub> 、 R <sub>4</sub> 、 R <sub>5</sub> 、 および R <sub>6</sub> がそれぞれ H である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

R <sub>2</sub> および R <sub>3</sub> が、それぞれ H 、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、ここで、該 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルが、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシルオキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルアミノ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルフィニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルホニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルチオ、アミノ、 C <sub>3</sub> ~ <sub>7</sub> シクロアルキルオキシ、 C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> ジアルキルアミノ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルコキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 22】

R <sub>2</sub> が H または C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルであり、 R <sub>3</sub> が H 、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、またはハロゲンであり、ここで、該 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルが、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシルオキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルアミノ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルフィニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルホニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルチオ、アミノ、 C <sub>3</sub> ~ <sub>7</sub> シクロアルキルオキシ、 C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> ジアルキルアミノ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルコキシ、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、 C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている、請求項 1 から 20

50

のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

$R_2$  が H もしくは  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり、 $R_3$  が H、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、ハロゲン、またはフェニルであり、ここで、該  $C_{1 \sim 6}$  アルキルが、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$  アルキルチオ、ヒドロキシリ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されているか、または

$R_2$  および  $R_3$  が、それらが共に結合する炭素と一緒にになってシクロプロピル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシリ基を形成する、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 2 4】

$R_2$  が H または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり、 $R_3$  が H、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、ハロゲン、またはフェニルであり、ここで、該  $C_{1 \sim 6}$  アルキルが  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシリ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

$R_2$  が H または  $C H_3$  であり、 $R_3$  が H、 $C H_3$ 、またはベンジルである、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R_2$  が H または  $C H_3$  であり、 $R_3$  が H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、またはフェノキシメチルである、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 7】

$R_2$  が H もしくは  $C H_3$  であり、 $R_3$  が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、フェノキシメチル、メチルスルファニルメチル、エトキシメチル、シクロプロピル、1-ブト-2-エニル、もしくはアリルであるか、または

$R_2$  および  $R_3$  が、それらが共に結合する炭素と一緒にになってシクロプロピル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシリ基を形成する、

30

請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

X が N であり、かつ Z が  $C R_7$  であるか、ここで  $R_7$  が、カルボキシリ、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾール-5-イルであり、または

X が  $C R_7$  であり、ここで、 $R_7$  は、カルボキシリ、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾリルである、かつ Z が N であり；

$R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および  $R_6$  がそれぞれ H であり；

$R_2$  が H または  $C H_3$  であり；

$R_3$  が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、もしくはフェノキシメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物；あるいは薬学的に許容できるその塩、水和物、または溶媒和物。

40

【請求項 2 9】

X が N であり、Z が  $C R_7$  であり、 $R_7$  がカルボキシリ、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾール-5-イルであり；

$R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および  $R_6$  がそれぞれ H であり；

$R_2$  が H もしくは  $C H_3$  であり；

$R_3$  が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、もしくはフェノキシメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または

50

薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 0】

X が N であり、Z が C R<sub>7</sub> であり、かつ R<sub>7</sub> がカルボキシルであるか；または X が C R<sub>7</sub> であり、R<sub>7</sub> がカルボキシルもしくはテトラゾール-5-イルであり、かつ Z が N であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、および R<sub>6</sub> がそれぞれ H であり；

R<sub>2</sub> が H もしくは C H<sub>3</sub> であり；

R<sub>3</sub> が H、C H<sub>3</sub>、もしくはベンジルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいは薬学的に許容できるその塩、水和物、または溶媒和物。

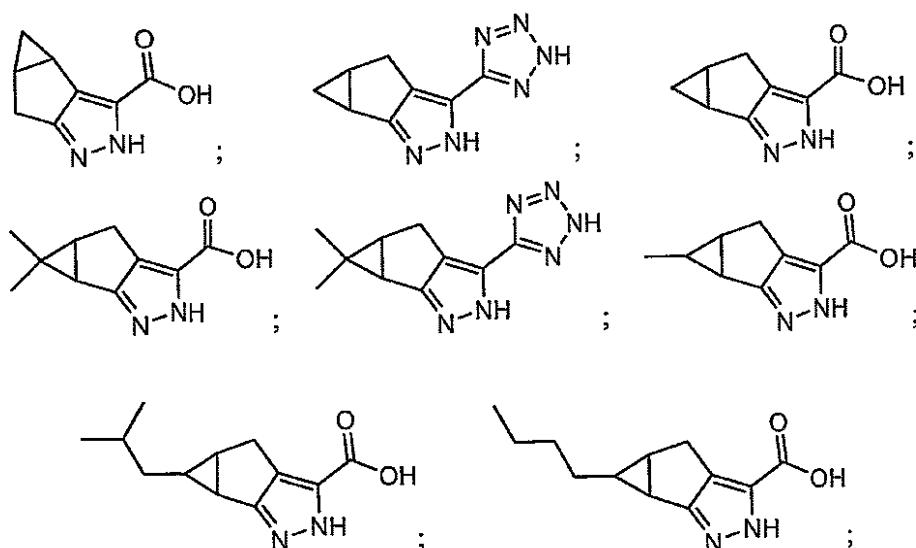
【請求項 3 1】

10

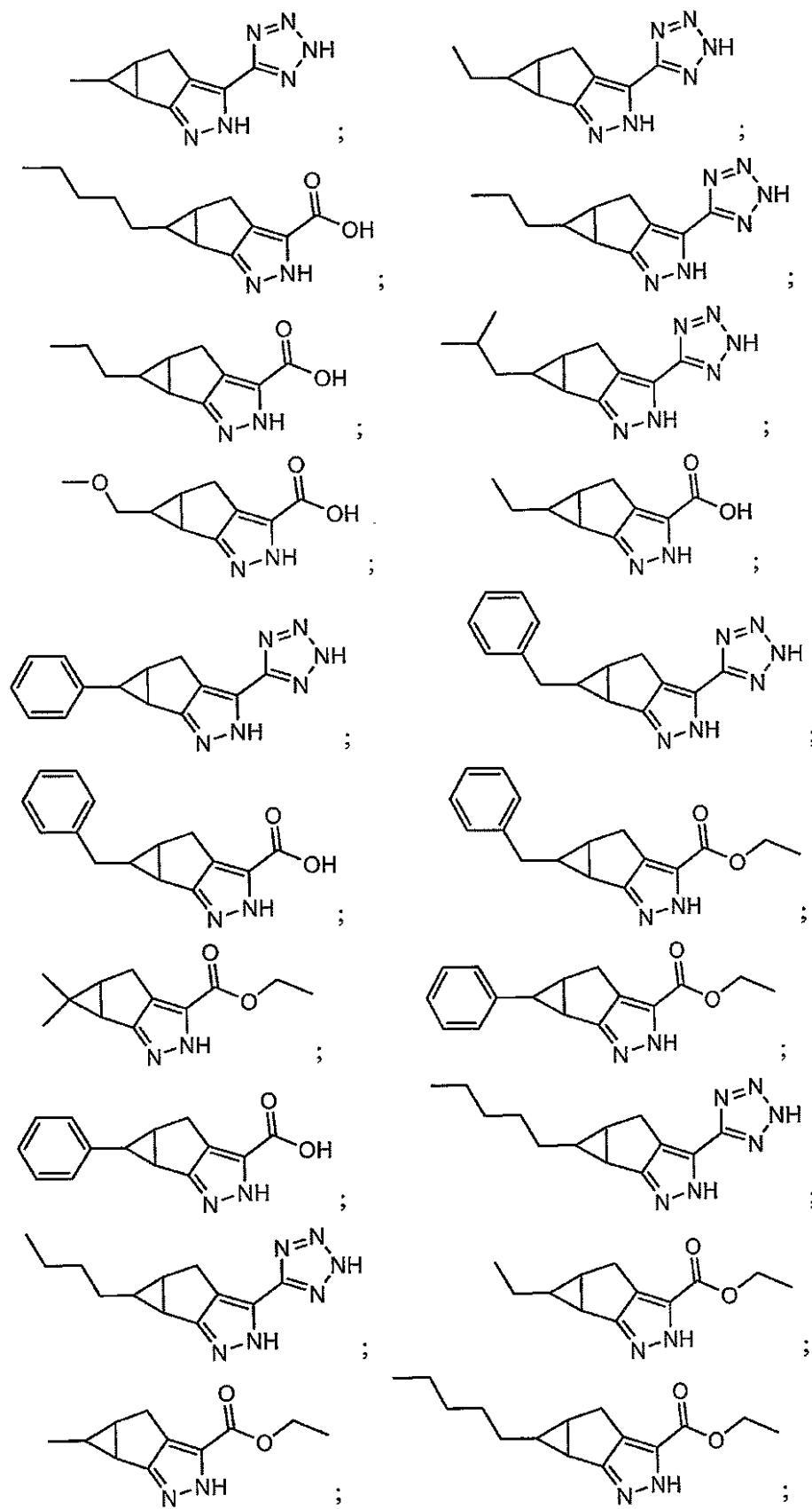
構造：

【化 2】

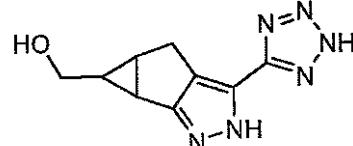
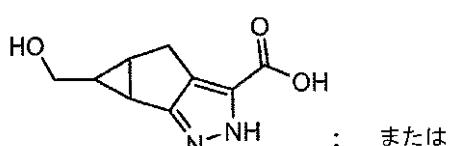
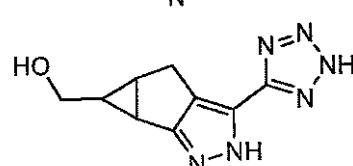
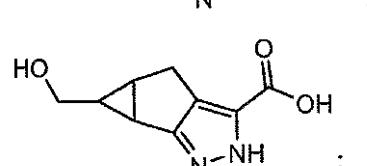
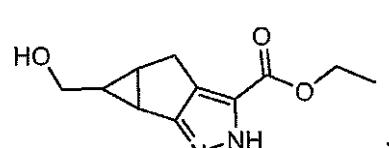
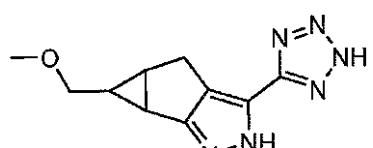
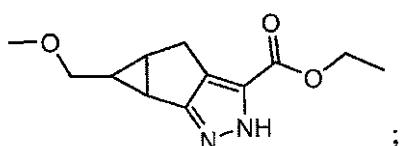
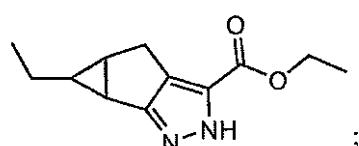
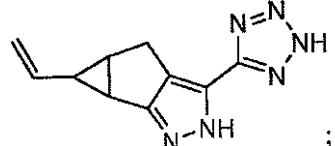
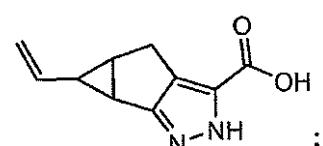
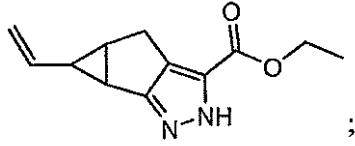
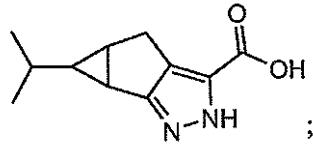
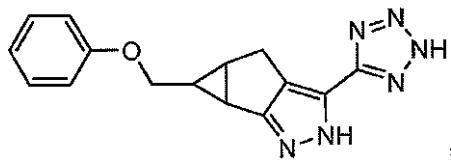
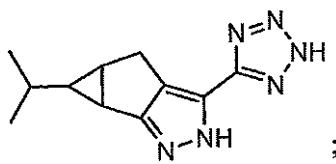
20



【化 3】



## 【化 4】



を有する、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物。

## 【請求項 3 2】

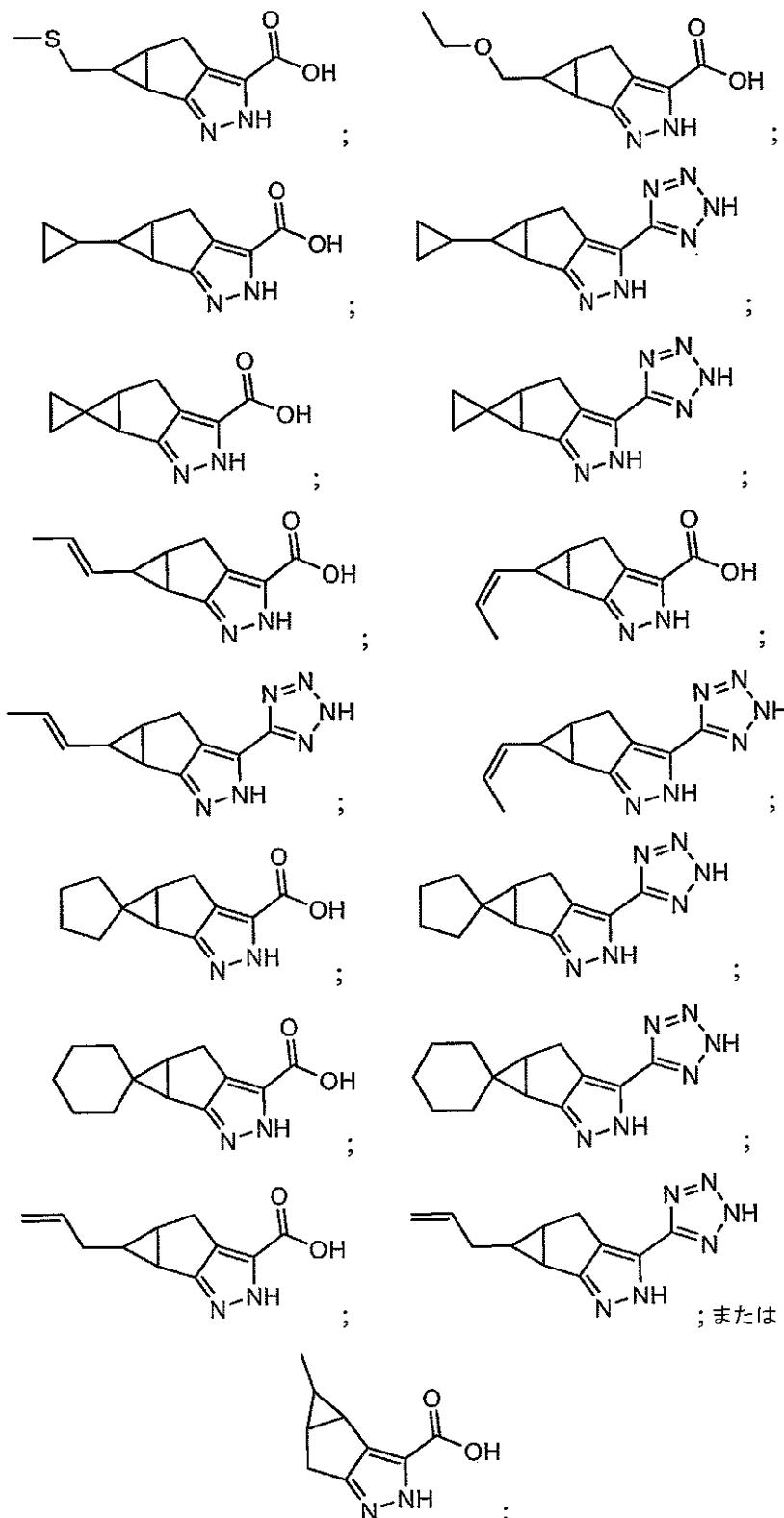
30

構造：

10

20

【化 5】



を有する請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 3 3】

3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペニタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸、  
 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸、および

4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンからなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

3 b および 4 a 、または 1 a および 5 a に割り当てられる 2 つの炭素についての立体配置が共に R である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 , 1 - ジメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 , 1 - ジメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; および

1 - ベンジル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 6】

1 - メチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - イソブチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - プチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ペンチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - プロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - メトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 , 1 - ジメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - フェニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - フェニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ;

1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - メチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - ペンチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - イソプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シク

10

20

30

40

50

ロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル；

1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル；

1 - メトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル；

1 - ヒドロキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル；および 10

1 - ヒドロキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 7】

1 - メチルスルファニルメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

1 - エトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸； 20

1 - シクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

1 - スピロシクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

( E ) - 1 - プロペニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

( Z ) - 1 プロペニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；

1 - フェノキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸； 30

スピロ [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロペンタン ] - 4 - カルボン酸；

スピロ [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - カルボン酸；

1 - アリル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸；および

4 - メチル - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸；

1 - シクロプロピルメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸； 40

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 8】

1 - メチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン；

1 - エチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン；

1 - プロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン；

1 - イソブチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テト 50

ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - フェニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - ベンジル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - ペンチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - ブチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - イソプロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テ 10  
 ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - フェノキシメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テ  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - メトキシメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; および  
 [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 - イル ] - メタノール ;  
 からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学  
 的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。 20

【請求項 3 9】

1 - シクロプロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 1 - スピロシクロプロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 ,  
 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 ( E ) - 1 - プロペニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;  
 ( Z ) - 1 - プロペニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; 30  
 5 - ( スピロ - [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロ  
 プロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - イル ) - 1 H - テトラゾー  
 ル ; および

1 - アリル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ;

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学  
 的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 0】

1 a に割り当てられる炭素についての立体配置が R であり、5 a に割り当てられる炭素  
 の立体配置が S である、請求項 3 5 から 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

1 に割り当てられる炭素に結合した優先的な基についての立体配置が e n d o である、  
 請求項 3 1 から 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

1 に割り当てられる炭素に結合した優先的な基についての立体配置が エキソ である、請  
 求項 3 1 から 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を薬学的に許容できる担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 4 4】

- グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-COA レダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブロート、LDL 異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、インスリン分泌促進剤、チアゾリジンジオン、およびDP 受容体アンタゴニストからなる群から選択される薬剤をさらに含む、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

代謝関連障害の処置方法であって、そのような処置を必要とする個体に、治療有効量の請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 4 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。 10

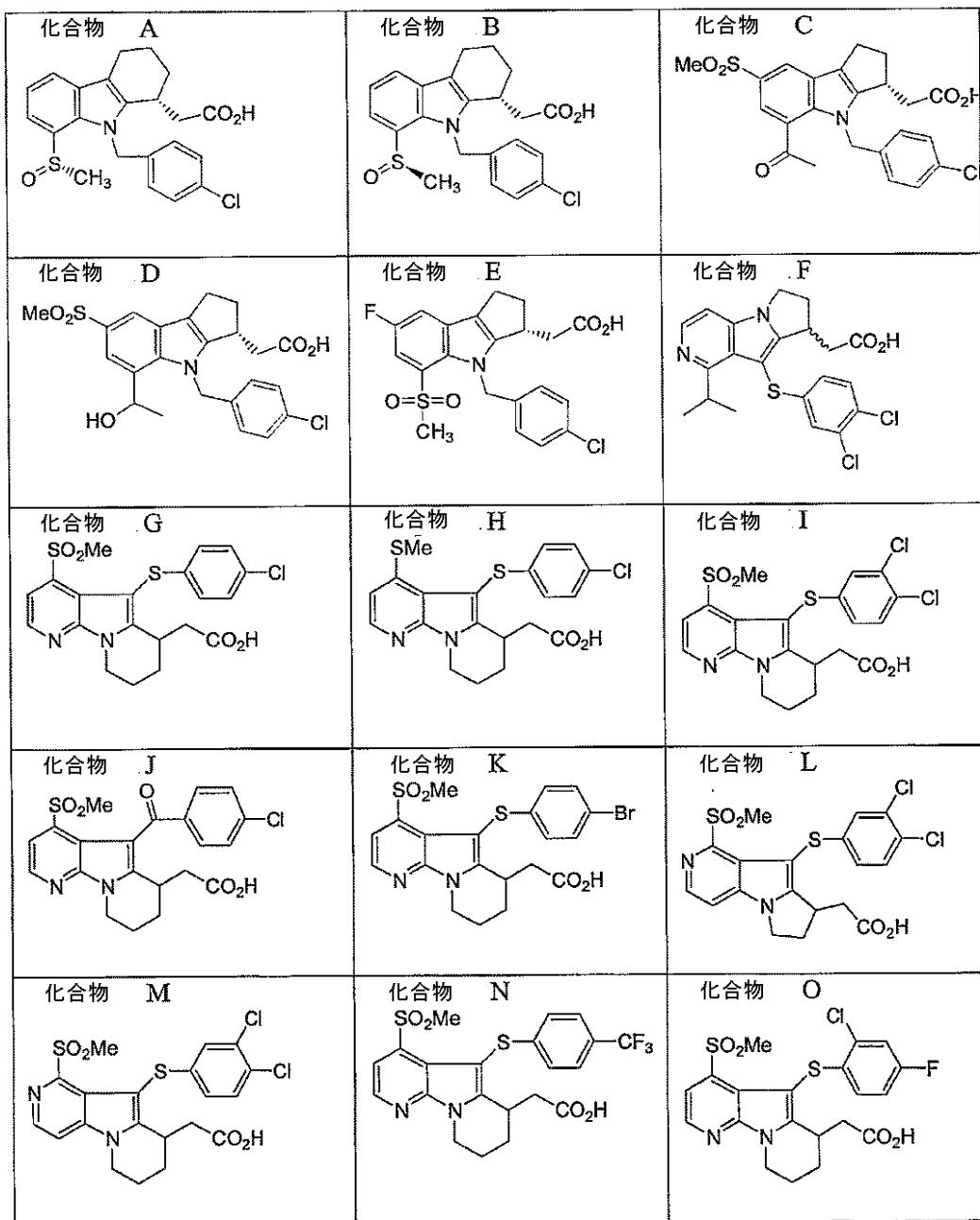
【請求項 4 6】

代謝関連障害の処置方法であって、そのような処置を必要とする個体に、治療有効量の請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と DP 受容体アンタゴニストとを投与することを含む方法。

【請求項 4 7】

前記 DP 受容体アンタゴニストが、

## 【化6】

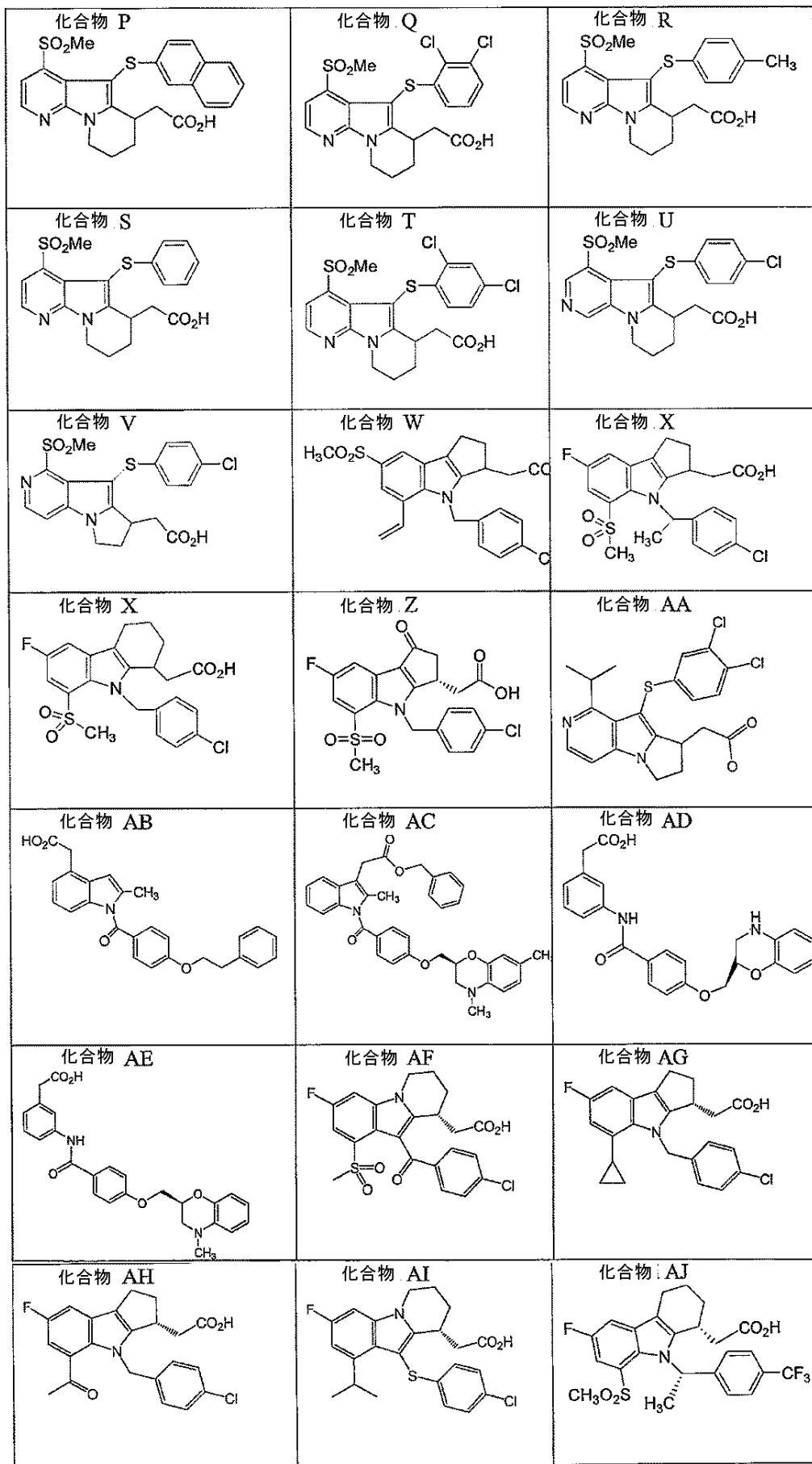


10

20

30

【化 7】



からなる群、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物から選択され

50

る、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

R U P 2 5 受容体を調整する方法であって、該受容体を請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 4 9】

R U P 2 5 受容体の調整を必要とする個体における代謝関連障害を処置するために R U P 2 5 受容体を調整する方法であって、該受容体を治療有効量の請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 5 0】

前記化合物がアゴニストである、請求項 4 8 または 4 9 に記載の方法。

10

【請求項 5 1】

前記アゴニストが部分アゴニストである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

アテローム性動脈硬化症の処置を必要とするヒト患者におけるアテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、該患者に、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を、アテローム性動脈硬化症を処置するために有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 5 3】

異脂肪血症の処置を必要とするヒト患者における異脂肪血症を処置する方法であって、該患者に、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を、異脂肪血症を処置するために有効な量で投与することを含む方法。

20

【請求項 5 4】

個体における H D L を上昇させる方法であって、該個体に治療有効量の、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 5 5】

前記個体が哺乳動物である、請求項 4 5 から 4 7 および 4 9 から 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

治療によるヒトまたは動物の身体の処置方法に使用するための、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 5 8】

治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、該代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドローム X、心疾患、および 2 型糖尿病からなる群から選択される、化合物。

40

【請求項 6 0】

治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するため、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、該代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、および 2 型糖尿病からなる群から選択される、化合物。

【請求項 6 1】

治療によるヒトまたは動物の身体のアテローム性動脈硬化症の処置方法に使用するための、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

治療によりヒトまたは動物の身体の H D L を上昇させる方法に使用するため、請求項

50

1から42のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項63】

代謝関連障害の処置に使用するための薬剤を製造するための、請求項1から42のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項64】

異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病からなる群から選択される代謝関連障害の処置に使用するための薬剤を製造するための、請求項1から42のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項65】

アテローム性動脈硬化症の処置に使用するための薬剤を製造するための、請求項1から42のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項66】

個体におけるHDL上昇に使用するための薬剤を製造するための、請求項1から42のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項67】

請求項1から42のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、例えばニコチン酸受容体であるRUP25受容体に対するアゴニストとして有用な薬理学的特性を示す特定の縮合ピラゾール誘導体および薬学的に許容できるその塩に関する。1つまたは複数の本発明の化合物を含有する医薬組成物、ならびに本発明の化合物および組成物を、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、2型糖尿病、シンドロームXなどを含む代謝関連障害の処置に使用する方法も本発明によって提供される。さらに、本発明は、-グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブロート、LDL異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、インスリン分泌促進剤、チアゾリジンジオン、DP受容体アンタゴニストなどのクラスに属する薬剤などのその他の活性薬剤と組合せた、本発明の化合物の使用も提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

抗脂肪分解剤としての本発明の化合物

アテローム性動脈硬化症および脳卒中は、米国における男性および女性両方の死因の第1位および第3位である。2型糖尿病は、深刻で、広範囲にわたる、増加中の公衆の健康問題である。高レベルの低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールまたは低レベルの高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールは、独立してアテローム性動脈硬化症および関連する心血管病態の危険因子である。さらに、高レベルの血漿遊離脂肪酸はインスリン抵抗性および2型糖尿病と関連する。LDLコレステロールを減少させ、HDLコレステロールを増加させ、かつ血漿遊離脂肪酸を減少させるための一戦略は、脂肪組織における脂肪分解を阻害することである。このアプローチは、脂肪分解における律速酵素であるホルモン感受性リバーゼの調節を伴う。脂肪分解剤は細胞性cAMPレベルを増加させ、それは脂肪細胞内のホルモン感受性リバーゼの活性化に導く。これとは対照的に、細胞内cAMPレベルを低下させる薬剤は抗脂肪分解性であろう。

【0003】

ちなみに、細胞性cAMPレベルの増加が脂肪細胞からのアディポネクチン分泌をダウンリギュレーションすることも注目に値する[Delporte, M Lら、Bioche

10

20

30

40

50

m J (2002) 7月]。血漿アディポネクチンレベル低減はアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、および2型糖尿病を含む代謝関連障害に関連している [Matsuda, Mら、J Biol Chem (2002) 7月およびその中に概説されている文献]。

【0004】

ニコチン酸（ナイアシン、ピリジン-3-カルボン酸）は、健康、成長、および生殖のために人体に必要とされる水溶性ビタミンであり、ビタミンB複合体の一部である。ニコチン酸は、異脂肪血症の処置のために使用された最古の薬物の1つでもある。ニコチン酸は上に挙げた脂質パラメータの事実上全てに好都合に影響する点で有益な薬物である [非特許文献1]。アテローム硬化性心血管疾患の治療または予防におけるニコチン酸の利点は、6回の主要な臨床試験に記録されている [非特許文献2]。ニコチン酸およびアシピモックスなどの関連誘導体が近年論じられている [非特許文献3]。ニコチン酸のさらなるアナログまたは誘導体の構造および合成は、非特許文献4を通じて論じられており、この文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

10

【0005】

ニコチン酸は、脂肪組織からの遊離脂肪酸の生成および放出を、おそらくアデニリルシクラーゼの阻害、細胞内cAMPレベルの減少、および同時に生じるホルモン感受性リバーゼ活性の減少を介して阻害する。ホルモン感受性リバーゼ活性をダウンレギュレーションして血漿遊離脂肪酸レベルの減少に導くアゴニストは、治療的価値を有すると思われる。血漿遊離脂肪酸を減少させる結果は、2つの部分からなる。第1に、そのアゴニストは最終的に独立した危険因子であるLDLコレステロールレベルを低下させ、HDLコレステロールレベルを上昇させることにより、アテローム形成に続く心血管の発病が原因の死亡リスクを低減する。第2に、そのアゴニストは、インスリン抵抗性または2型糖尿病を有する個体にインスリン感受性の増加をもたらす。残念ながら、治療薬としてのニコチン酸の使用は、多数の付随する有害副作用により部分的に制限されている。これには、紅潮、遊離脂肪酸の再結合、および肝臓毒性が挙げられる。

20

【0006】

副作用の少ない新規なニコチン酸受容体アゴニストの合理的開発は価値があるであろうが、現在までのところ、これはニコチン酸受容体を分子的に同定できないことに妨害されている。さらに、同じクラスの他の受容体が脂肪細胞表面に存在するおそれがあり、この受容体は細胞内cAMPレベルの低減によりホルモン感受性リバーゼ活性を同様に減少させるが、紅潮などの有害作用を誘発しないことにより、有望で新規な治療上の標的となっている。最近の研究では、ニコチン酸はおそらく特異的GPCRを介して作用することが示唆されている [非特許文献3およびその中に概説されている文献]。さらなる研究により、ニコチン酸がマクロファージ、脾臓、およびおそらく脂肪細胞に及ぼす作用は、この特異的GPCRにより仲介されることが示唆されている [非特許文献5およびその中に概説されている文献]。

30

【非特許文献1】Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics、Harmon JGおよびLimbird LE編、第36章、Mahaley RW and Bersot TP (2001) 971~1002頁

40

【非特許文献2】Guyton JR、Am J Cardiol (1998) 82: 18U~23U

【非特許文献3】Lorenzen、Aら、Molecular Pharmacology (2001) 59: 349~357

【非特許文献4】Merck Index、An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals、第10版 (1983)

【非特許文献5】Lorenzen Aら、Biochemical Pharmacology (2002) 64: 645~648

50

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

## (発明の要旨)

本発明は、RUP25受容体に結合してそれを活性化する化合物、およびその使用を対象とする。本明細書に使用される用語RUP25受容体には、ヌクレオチドについてGeneBank受託番号第NM\_177551号、ポリペプチドについてGeneBank受託番号第NP\_808219号に見出されるヒト配列、ならびにその天然対立遺伝子変異体、哺乳動物オーソログ、および組換え突然変異体が挙げられる。

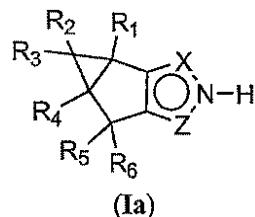
## 【0008】

10

本発明の一態様は、式(Ia)：

## 【0009】

## 【化8】



により表される特定の縮合ピラゾール誘導体、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する

20

## [式中、

XはNであり、かつZはCR<sub>7</sub>であるか、またはXはCR<sub>7</sub>であり、かつZはNであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は、それぞれH、C<sub>1～6</sub>アシル、C<sub>1～6</sub>アシルオキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>1～6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1～6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>アルキルチオ、C<sub>1～6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1～6</sub>アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルアミド、アミノ-C<sub>1～6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>アルキルチオアミド、カルボ-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、C<sub>2～6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

30

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれH、C<sub>1～6</sub>アシル、C<sub>1～6</sub>アシルオキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>1～6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1～6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>アルキルチオ、C<sub>1～6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1～6</sub>アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルアミド、アミノ-C<sub>1～6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>アルキルチオアミド、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルバミミドイル、カルボ-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2～6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>ジアルキルアミド、C<sub>1～6</sub>ジアルキルチオアミド、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1～6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、複素環-オキシ、複素環スルホニル、複素環-カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ

40

50

口、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から独立して選択され；ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、アミノ、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されているか；または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それらが共に結合する炭素と一緒にになってC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルを形成し；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルウレイル、アミノ、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

R<sub>7</sub>は、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキシ、またはテトラゾール-5-イルである]。

#### 【0010】

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は相互にシスである。

#### 【0011】

本発明の別の態様は、本発明の化合物を、薬学的に許容できる担体と共に含む医薬組成物に関する。

#### 【0012】

本発明の別の態様は、-グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブロート、LDL異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、インスリン分泌促進剤、チアゾリジンジオン、およびDP受容体アンタゴニストからなる群から選択される1つまたは複数の薬剤をさらに含む、本明細書に記載された医薬組成物に関する。

#### 【0013】

本発明の別の態様は代謝関連障害の処置方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする個体に治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。

#### 【0014】

本発明の別の態様は、個体におけるVLDLまたはLDLレベルを低減する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする前記個体に、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。

#### 【0015】

本発明の別の態様は、個体における血清トリグリセリドレベルを低減する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする前記個体に、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。

#### 【0016】

本発明の別の態様は、個体における血清Lp(a)レベルを低減する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする前記個体に、治療有効量の本発明の化合物またはそ

10

20

30

40

50

の医薬組成物を投与することを含む。

【0017】

本発明の別の態様は代謝関連障害の処置方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする個体に、治療有効量の本発明の化合物およびD P受容体アンタゴニストを投与することを含む。

【0018】

本発明の別の態様は、R U P 2 5受容体を調整する方法に関し、その方法は、その受容体を本発明の化合物と接触させることを含む。

【0019】

本発明の別の態様は、R U P 2 5受容体の調整を必要とする個体における代謝関連障害を処置するためにそのような調整を行う方法に関し、その方法は、前記受容体を治療有効量の本発明の化合物と接触させることを含む。 10

【0020】

本発明の別の態様は化合物に関し、ここで、その化合物はアゴニストである。

【0021】

本発明の別の態様は化合物に関し、ここで、その化合物は部分アゴニストである。

【0022】

本発明の別の態様は、アテローム性動脈硬化症の処置を必要とするヒト患者におけるアテローム性動脈硬化症を処置する方法に関し、その方法は、アテローム性動脈硬化症を処置するために有効な量の本発明の化合物をその患者に投与することを含む。 20

【0023】

本発明の別の態様は、異脂肪血症の処置を必要とするヒト患者における異脂肪血症を処置する方法に関し、その方法は、異脂肪血症を処置するために有効な量の本発明の化合物をその患者に投与することを含む。

【0024】

本発明の別の態様は、個体におけるH D Lを上昇させる方法に関し、その方法は、治療有効量の本発明の化合物をその個体に投与することを含む。

【0025】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の処置方法に使用するための、本発明の化合物に関する。 30

【0026】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、本発明の化合物に関する。

【0027】

本発明の別の態様は、代謝関連障害の処置に使用するための薬剤を製造するための、本発明の化合物の使用に関する。

【0028】

本発明の一部の実施形態では、代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病からなる群の中のものである。一部の実施形態では、代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、および2型糖尿病である。一部の実施形態では、代謝関連障害は異脂肪血症である。一部の実施形態では、代謝関連障害はアテローム性動脈硬化症である。一部の実施形態では、代謝関連障害は冠状動脈性心疾患である。一部の実施形態では、代謝関連障害はインスリン抵抗性である。一部の実施形態では、代謝関連障害は2型糖尿病である。 40

【0029】

本発明の一部の実施形態は、その個体が哺乳動物である方法に関する。

【0030】

本発明の一部の実施形態は、その哺乳動物がヒトである方法に関する。 50

## 【0031】

本発明の別の態様は医薬組成物を製造する方法に関し、その方法は、少なくとも1つの本発明の化合物と、薬学的に許容できる担体または賦形剤とを混合することを含む。

## 【0032】

本出願は、2004年12月23日に出願された米国特許出願第60/638668号および2005年4月29日に出願された米国特許出願第60/676521号に関係するものであり、これらの特許出願は共にその全体が参照により組み込まれている。

## 【0033】

本明細書に開示された本発明のこれらおよび他の態様は、特許の開示が進むにつれてより詳細に示される。

10

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0034】

## (発明の詳細な説明)

科学文献は多数の用語を採用しているが、一貫性および明瞭化のために、本特許文書を通じて以下の定義を使用する。

## 【0035】

アゴニストは、RUP25受容体などの受容体と相互作用してその受容体を活性化させ、その受容体の生理学的または薬理学的応答特性を開始させる部分を意味するものとする。例えば部分が、受容体に結合した際に細胞内応答を活性化するか、膜へのGTP結合を高める場合である。

20

## 【0036】

アテローム性動脈硬化症は、本明細書において平滑筋細胞および脂質からできた内膜内への進行性蓄積を生じる大型および中型の動脈の障害を包含することが意図される。

## 【0037】

## 化学基、部分、またはラジカル：

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アシル」は、カルボニルに結合したC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルラジカルを意味し、ここで、アルキルの定義は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。一部の例には、アセチル、プロピオニル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、t-ブタノイル（すなわちビバロイル）、ペンタノイルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

30

## 【0038】

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アシルオキシ」は、酸素原子に結合したアシルラジカルを意味し、ここで、アシルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。一部の例には、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、sec-ブタノイルオキシ、t-ブタノイルオキシなどが含まれるが、それに限定されるわけではない。

## 【0039】

用語「C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル」は、2から6個の炭素を含むラジカルを意味し、ここで、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在する。一部の実施形態は2から4個の炭素であり、一部の実施形態は2個の炭素を有する。E異性体およびZ異性体の両方が用語「アルケニル」に含まれる。さらに、用語「アルケニル」にはジエンが含まれる。したがって、1つを超える二重結合が存在するならば、その結合は全てEもしくは全てZであるか、またはEおよびZの混合のことがある。アルケニルの例には、ビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル、2-メチル-プロペニル、1-メチル-プロペニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニルなどが挙げられる。

40

## 【0040】

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書に定義されるアルキルラジカルを意味する。例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなどが挙げられる。

## 【0041】

50

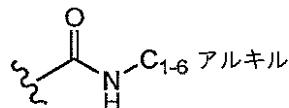
用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル」は、示される炭素数を有する直鎖または分岐の炭素ラジカルを意味し、例えば、一部の実施形態では、アルキルは「C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル」であり、その基は1から4個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキルは1から13個の炭素を有し、一部の実施形態は1から2個の炭素を有し、一部の実施形態は1個の炭素を有する。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、sec-ブチルなどが含まれるが、それに限定されるわけではない。

## 【0042】

用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルカルボキサミド」は、アミド基の窒素に結合した单一のC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル基を意味し、ここで、アルキルは本明細書にみられるものと同じ定義を有する。C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルカルボキサミドは、次式により表すことができる：

## 【0043】

## 【化9】



例には、N-メチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミド、N-n-プロピルカルボキサミド、N-イソプロピルカルボキサミド、N-n-ブチルカルボキサミド、N-sec-ブチルカルボキサミド、N-イソブチルカルボキサミド、N-t-ブチルカルボキサミドなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0044】

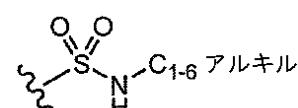
用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルフィニル」は、式-S(O)-のスルホキシドラジカルに結合したC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルラジカルを意味し、ここで、そのアルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、t-ブチルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0045】

用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルホンアミド」は、基

## 【0046】

## 【化10】



を指し、ここで、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

## 【0047】

用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルスルホニル」は、式-S(O)<sub>2</sub>-のスルホンラジカルに結合したC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルラジカルを意味し、ここで、そのアルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、t-ブチルスルホニルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0048】

用語「C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルチオ」は、式-S-のスルフィド基に結合したC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルラジカルを意味し、ここで、そのアルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。例には、メチルスルファニル(すなわちCH<sub>3</sub>S-)、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、t-ブチルなどが挙げられるが

10

20

30

40

50

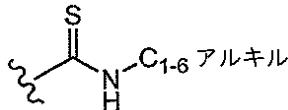
、それに限定されるわけではない。

【0049】

用語「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオカルボキサミド」は、チオアミド基の窒素に結合した単一のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基を意味し、ここで、アルキルは本明細書に見出されるものと同じ定義を有する。C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオカルボキサミドは、次式により表すことができる：

【0050】

【化11】



10

例には、N-メチルチオカルボキサミド、N-エチルチオカルボキサミド、N-n-プロピルチオカルボキサミド、N-イソプロピルチオカルボキサミド、N-n-ブチルチオカルボキサミド、N-sec-ブチルチオカルボキサミド、N-イソブチルチオカルボキサミド、N-t-ブチルチオカルボキサミドなどが含まれるが、それに限定されるわけではない。

【0051】

用語「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオウレイル」は、式-N C(S)N-の基を意味し、ここで、1つまたは両方の窒素は同一または異なるC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基で置換されており、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。アルキルチオウレイルの例には、  
CH<sub>3</sub>NHC(S)NH-、NH<sub>2</sub>C(S)NCH<sub>3</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-、  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NCH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NH-、  
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NCH<sub>3</sub>-などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0052】

用語「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルウレイル」は、式-N C(O)N-の基を意味し、ここで、1つまたは両方の窒素は同一または異なるC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基で置換されており、ここで、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。アルキルウレイルの例には、  
CH<sub>3</sub>NHC(O)NH-、NH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(O)NH-、  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(O)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(O)NCH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NH-、  
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NCH<sub>3</sub>-などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0053】

用語「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」は、2から6個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを有するラジカルを意味し、一部の実施形態は2から3個の炭素であり、一部の実施形態は2個の炭素を有する。アルキニルの例には、エチニル、プロブ-1-イニル、3-プロブ-2-イニル、ブト-1-イニル、1-メチル-プロブ-2-イニル、ブタ-1,3-ジイニルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。用語「アルキニル」にはジ-インが含まれる。

【0054】

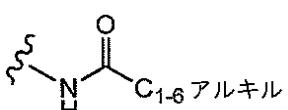
用語「アミノ」は基-NH<sub>2</sub>を意味する。

【0055】

用語「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミド」は、NH基に結合した、本明細書に定義されるC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル基を表す。このC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミド基は、次式により表すことができる：

【0056】

【化12】



50

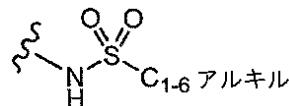
アルキルアミド基の例には、-NHCOMe、-NHCOEtなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0057】

用語「アミノ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル」は、NH基に結合した、本明細書に定義されるアルキルスルホニル基を意味する。アミノ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル基は、次式により表すことができる：

## 【0058】

## 【化13】



10

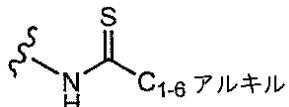
アミノ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル基の例には、-NH<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>Et、-NH<sub>2</sub>プロピルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0059】

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオアミド」は、NH基に結合した、本明細書に定義されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>チオアシル基を意味する。C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオアミド基は、次式により表すことができる：

## 【0060】

## 【化14】



20

アルキルチオアミド基の例には、-NHCSMe、-NHCSEtなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0061】

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ」は、アミノラジカルに結合した1つのアルキルラジカルを意味し、ここで、そのアルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ意味を有する。一部の例には、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、t-ブチルアミノなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。一部の実施形態は、「C<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキルアミノ」である。

30

## 【0062】

用語「アリール」は、6から10個の環炭素を有する芳香環ラジカルを意味する。例にはフェニルおよびナフチルが挙げられる。

## 【0063】

用語「アリールスルフィニル」は、式-S(=O)-のスルホキシドラジカルに結合したアリール基を意味し、ここで、そのアリールラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

40

## 【0064】

用語「アリールスルホニル」は、式-S(=O)<sub>2</sub>-のスルホニルラジカルに結合したアリール基を意味し、ここで、そのアリールラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

## 【0065】

用語「アリールチオ」は、式-S-のチオラジカルに結合したアリール基を意味し、ここで、そのアリールラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

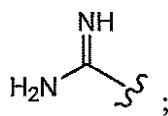
## 【0066】

用語「カルバミミドイル」は、以下の化学式：

## 【0067】

50

## 【化15】



の基を指し、一部の実施形態では、1つまたは両方の水素は別の基に交換されている。例えば、1つの水素をヒドロキシル基に交換してN-ヒドロキシカルバミミドイル基を得ることができ、また、1つの水素をアルキル基に交換してN-メチルカルバミミドイル、N-エチルカルバミミドイル、N-プロピルカルバミミドイル、N-ブチルカルバミミドイルなどを得ることができる。

10

## 【0068】

用語「カルボ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ」は、カルボン酸のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルエステルを意味し、ここで、そのアルキル基は本明細書に定義される通りである。例には、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボイソプロポキシ、カルボブトキシ、カルボ-sec-ブトキシ、カルボ-イソブトキシ、カルボ-t-ブトキシなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0069】

用語「カルボキサミド」は基-CO NH<sub>2</sub>を指す。

## 【0070】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、基-CO<sub>2</sub>Hを意味し、カルボン酸基とも称される。

20

## 【0071】

用語「シアノ」は基-CNを意味する。

## 【0072】

用語「C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル」は、3から6個の炭素を有する飽和環ラジカルを意味し、一部の実施形態は3から5個の炭素を有し、一部の実施形態は3から4個の炭素を有する。例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

## 【0073】

用語「C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書に定義されるシクロアルキルラジカルを意味する。例には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペントキシなどが挙げられる。

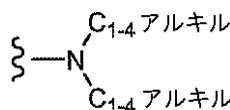
30

## 【0074】

用語「C<sub>2</sub>~<sub>8</sub>ジアルキルアミノ」は、2つの同一または異なるアルキルラジカルで置換されているアミノを意味し、ここで、アルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。C<sub>2</sub>~<sub>8</sub>ジアルキルアミノは、以下の基で表すことができる：

## 【0075】

## 【化16】



40

一部の実施形態には、-N(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>などのC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>ジアルキルアミノが含まれる。ジアルキルアミノの例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

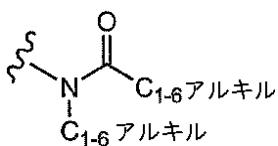
## 【0076】

用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ジアルキルアミド」は、アミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを意味し、ここで、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ジアルキルアミドは以下の基により表すことができる：

50

【0077】

【化17】



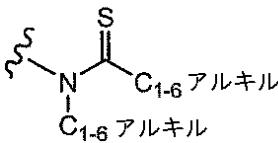
[ここで、C<sub>1-6</sub>は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する]。ジアルキルアミドの例には、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0078】

用語「C<sub>1-6</sub>ジアルキルチオアミド」は、チオアミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを意味し、ここで、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。C<sub>1-6</sub>ジアルキルチオアミドは、以下の基により表すことができる：

【0079】

【化18】



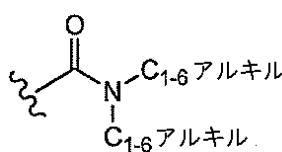
[ここで、C<sub>1-6</sub>は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する]。ジアルキルチオアミドの例には、-N(CH<sub>3</sub>)CSCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CSCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0080】

用語「C<sub>1-6</sub>ジアルキルカルボキサミド」は、アミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを意味し、ここで、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。C<sub>1-6</sub>ジアルキルカルボキサミドは、以下の基により表すことができる：

【0081】

【化19】



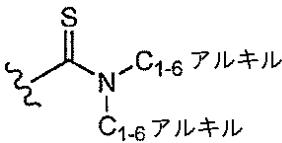
[ここで、C<sub>1-6</sub>は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する]。ジアルキルカルボキサミドの例には、N,N-ジメチルカルボキサミド、N-メチル-N-エチルカルボキサミド、N,N-ジエチルカルボキサミド、N-メチル-N-イソプロピルカルボキサミドなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0082】

用語「C<sub>1-6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド」は、チオアミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを意味し、ここで、アルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。C<sub>1-6</sub>ジアルキルチオカルボキサミドは、以下の基により表すことができる：

【0083】

【化20】



ジアルキルチオカルボキサミドの例には、N,N-ジメチルチオカルボキサミド、N-メチル-N-エチルチオカルボキサミドなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

10

20

30

40

50

い。

【0084】

用語「C<sub>1~6</sub>ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書に定義されるハロアルキルを意味する。例には、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0085】

用語「C<sub>1~6</sub>ハロアルキル」は、アルキル基を意味し、ここで、そのアルキルは一置換から完全置換までの範囲でハロゲンで置換されており、ここで、完全置換ハロアルキルは式C<sub>h</sub>L<sub>2h+1</sub>により表すことができる〔式中、Lはハロゲンであり、「h」は炭素原子数を表す〕。1つを超えるハロゲンが存在する場合、そのハロゲンは同一または異なることがあり、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択されうる。用語「アルキル」および「ハロゲン」は本明細書に見出されるものと同じ定義を有することを了解されたい。一部の実施形態では、ハロアルキルは「C<sub>1~4</sub>ハロアルキル」であり、その基は1から4個の炭素を有し、一部の実施形態は1から3個の炭素を有し、一部の実施形態は1から2個の炭素を有し、一部の実施形態は1個の炭素を有する。そのハロアルキルがハロゲン原子で完全置換されている場合に、この基は本明細書においてペルハロアルキルと称され、一例は、フッ素原子で完全置換されているアルキルであり、これは本明細書において「ペルフルオロアルキル」と称される。一部の実施形態では、ハロアルキルの例には、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-エチル、2,2-ジフルオロ-エチル、2-フルオロ-エチル、1,2,2-トリフルオロ-エチル、1,2-ジフルオロ-エチル、1,1-ジフルオロ-エチル、1,1,2-トリフルオロ-エチル、3,3,3-トリフルオロ-プロピル、2,2-ジフルオロ-プロピル、3,3-ジフルオロ-プロピル、3-フルオロ-プロピル、2,3,3-トリフルオロ-プロピル、2,3,3-ジフルオロ-プロピル、2,2,3,3-ペンタフルオロ-プロピル、2,2,3,3-テトラフルオロ-プロピル、2,2,3-トリフルオロ-プロピル、1,2,3-トリフルオロ-プロピル、3,3-ジフルオロ-プロピル、1,2,2,3-テトラフルオロ-プロピル、4,4-ジフルオロ-ブチル、3,3-ジフルオロ-ブチル、4,4,4-トリフルオロ-ブチル、3,3-ジフルオロ-ブチルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。一部の実施形態では、ペルフルオロアルキルの例には、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘptaフルオロプロピル、1,2,2,2-テトラフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0086】

用語「C<sub>1~6</sub>ハロアルキルスルフィニル」は、式-S(0)-のスルホキシド基に結合したハロアルキルラジカルを意味し、ここで、そのハロアルキルラジカルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

【0087】

用語「C<sub>1~6</sub>ハロアルキルスルホニル」は、式-S(0)<sub>2</sub>-のスルホン基に結合したハロアルキルラジカルを意味し、ここで、ハロアルキルは本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

【0088】

用語「C<sub>1~6</sub>ハロアルキルチオ」は、硫黄原子に直接結合したハロアルキルラジカルを意味し、ここで、そのハロアルキルは、本明細書に記載されたものと同じ意味を有する。

【0089】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード基を意味する。

【0090】

用語「ヘテロアリール」は、单一の環、2つの縮合環、または3つの縮合環でありうる

10

20

30

40

50

芳香環系を意味し、ここで、少なくとも1つの環炭素は、O、S、およびNからなる群から選択されるが、それに限定されるわけではないヘテロ原子に交換されており、ここで、Nは場合によりH、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アシル、またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換されていることがある。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。一部の実施形態では、そのヘテロアリール原子はO、S、NHであり、その例には、ピロリル、インドリルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0091】

10

用語「複素環」は非芳香族炭素環（すなわち本明細書に定義されるシクロアルキルまたはシクロアルケニル）を意味し、ここで、1個、2個、または3個の環炭素は、O、S、Nからなる群から選択されるが、それに限定されるわけではないヘテロ原子に交換されており、ここで、Nは、場合によりH、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アシル、またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換されていることがある、環炭素原子は、場合によりオキソまたはチオオキソで置換されることにより、カルボニル基またはチオカルボニル基を形成している。複素環式基は、3、4、5、6、または7員環である。複素環式基の例には、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン（piperzine）-1-イル、ピペラジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-3-イル、[1,3]-ジオキソラン-2-イルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

20

【0092】

用語「ヘテロアリールカルボニル」は、カルボニル基（すなわちC=O）の炭素に直接結合した、本明細書に定義されるヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリールカルボニル基の例には、ピリジル-カルボニル、ベンゾフラニル-カルボニル、ピラジニル-カルボニル、ピリダジニル-カルボニル、ピリミジニル-カルボニル、トリアジニル-カルボニル、キノリニル-カルボニル、ベンゾオキサゾリル-カルボニル、ベンゾチアゾリル-カルボニル、1H-ベンゾイミダゾリル-カルボニル、イソキノリニル-カルボニル、キナゾリニル-カルボニル、キノキサリニル-カルボニル、ピロール-カルボニル、インドリル-カルボニルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

30

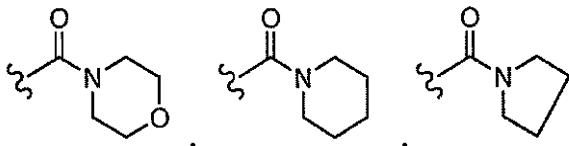
【0093】

用語「複素環-カルボニル」は、カルボニル基（すなわちC=O）の炭素に直接結合した、本明細書に定義される複素環基を意味する。一部の実施形態では、複素環基の環窒素はカルボニル基に結合しており、アミドを形成している。例には、

【0094】

【化21】

40



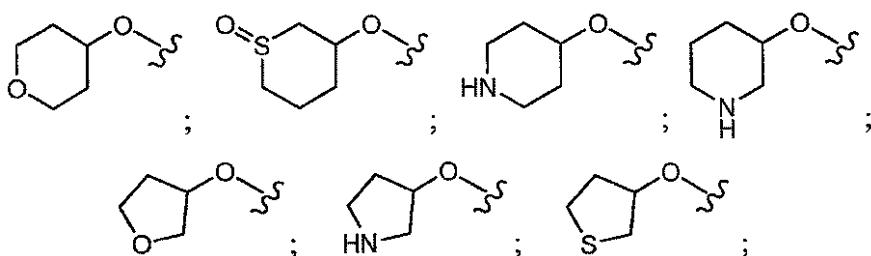
などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0095】

用語「複素環-オキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書に定義される複素環式基を表す。例には、以下：

【0096】

## 【化22】



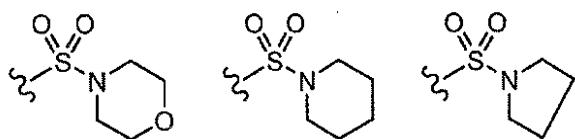
などが挙げられる。

## 【0097】

用語「複素環スルホニル」は、環窒素を有する、本明細書に定義される複素環基を意味し、ここで、その環窒素は  $\text{SO}_2$  基に直接結合してスルホニアミドを形成している。例には、

## 【0098】

## 【化23】



などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

## 【0099】

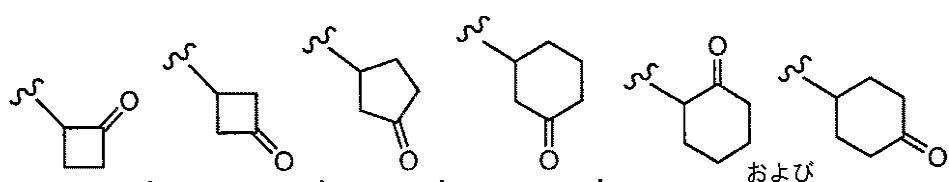
用語「ヒドロキシリル」は、基 - OH を意味する。

## 【0100】

用語「 $\text{C}_{4\sim 7}$  オキソ - シクロアルキル」は、本明細書に定義される  $\text{C}_{4\sim 7}$  シクロアルキルを表し、ここで、環炭素の 1 つはカルボニルに交換されている。 $\text{C}_{4\sim 7}$  オキソ - シクロアルキルの例には、それぞれ以下の構造により表される 2 - オキソ - シクロブチル、3 - オキソ - シクロブチル、3 - オキソ - シクロペンチル、4 - オキソ - シクロヘキシリルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない：

## 【0101】

## 【化24】



用語「ニトロ」は基 -  $\text{NO}_2$  を意味する。

## 【0102】

用語「フェノキシ」は、基  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$  - を指す。

## 【0103】

用語「フェニル」は、基  $\text{C}_6\text{H}_5$  - を指す。

## 【0104】

用語「スルホニアミド」は、基 -  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  を指す。

## 【0105】

用語「スルホン酸」は、基 -  $\text{SO}_3\text{H}$  を指す。

## 【0106】

用語「チオール」は基 -  $\text{SH}$  を意味する。

## 【0107】

用語「 $\text{C}_{1\sim 6}$  チオアシル」は、チオカルボニルに結合した  $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルラジカル

を意味し、ここで、アルキルの定義は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。一部の例には、-C<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0108】

用語「組成物」は、少なくとも2つの化合物または2つの構成要素を含む物質を意味するものとし、例えば非限定的に、医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容できる担体とを含む組成物である。

【0109】

用語「化合物の有効性」は、受容体との結合親和性と対照的に、化合物が受容体の機能性を阻害または刺激する能力の測定値を意味するものとする。

10

【0110】

用語「構成的に活性化された受容体」は、構成的な受容体活性化に供された受容体を意味するものとする。

【0111】

用語「構成的な受容体活性化」は、受容体とその内因性リガンドまたはその化学的等価物との結合以外の手段による、活性状態での受容体の安定化を意味するものとする。

【0112】

用語「接触」または「接触させる」はin vitro系であろうとin vivo系であろうと、示された部分を一緒にすることを意味するものとする。このように、RUP25受容体を本発明の化合物と「接触させる」ことには、RUP25受容体を有する個体、例えばヒトに本発明の化合物を投与すること、および例えばRUP25受容体を有する細胞調製物またはさらに精製された調製物を有する試料に本発明の化合物を導入することが含まれる。

20

【0113】

「冠状動脈性心疾患」は、本明細書において心臓に血液および酸素を供給する小型血管の狭窄を含む障害を包含することが意図される。冠状動脈性心疾患は、通常は脂肪質およびブラークの形成に起因する。冠状動脈が狭窄すると心臓への血流が遅くなり、また停止するおそれがある。冠状動脈性心疾患は胸痛（安定狭心症）、息切れ、心臓発作、または他の症状を引き起こすおそれがある。

30

【0114】

「減少」は、測定することができる量の低減を指すために使用され、用語「低減する」、「減る」、「低下する」、および「少なくなる」と同義的に使用される。

【0115】

本明細書に使用される「糖尿病」は、以下のリストを含むが、それに限定されるわけではない方法のうち任意のものにより行われた糖尿病の通常の診断を包含することが意図される：糖尿病の症状（例えば多尿症、多飲症、大食症）プラス200mg/dl以上の随時血漿グルコースレベル（ここで、随時血漿グルコースは食事または飲物の摂取のタイミングに関わらずその日の随時に規定される）；126mg/dl以下の8時間空腹時血漿グルコースレベル；および水に溶解させた無水グルコース75gを経口投与した2時間後に200mg/dl以上の血漿グルコースレベル。

40

【0116】

句「脂質代謝障害」は、本明細書において異脂肪血症を含むがそれに限定されるわけではないと意図される。

【0117】

用語「異脂肪血症」は、本明細書において血漿遊離脂肪酸レベル上昇、血漿コレステロールレベル上昇、LDL-コレステロールレベル上昇、HDL-コレステロールレベル低減、および血漿トリグリセリドレベル上昇のうち任意の1つを含む障害を包含すると意図される。

【0118】

本明細書に使用される句「処置を必要とする」は、個体または動物が処置を必要とする

50

かまたは処置の恩恵を受けるであろうという、介護者（ヒトの場合は医師、看護師、実地看護師；非ヒト哺乳動物を含む動物の場合は獣医師）によってなされた判断を指す。この判断は、介護者の専門知識の領域に入る様々な要因に基づいてなされ、その専門知識には、本発明の化合物により処置することができる疾患、状態、または障害の結果としてその個体が病気であるか、将来病気になるという認識が含まれる。さらに、句「処置を必要とする」は個体の「予防」も指し、それは個体が将来病気になるであろうという、介護者によってなされた判断である。これに関連して、本発明の化合物は保護的または予防的方法で使用される。したがって、「処置を必要とする」は、個体がすでに病気であるか、または将来病気になるであろうし、その疾患、状態、または障害を緩和、阻害、寛解、または予防するために本発明の化合物を使用することができるという、介護者の判断を指す。

10

#### 【0119】

本明細書に使用される用語「個体」は、哺乳動物、例えばマウス、ラット、その他の齧歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または靈長類を含む任意の動物を指し、一実施形態ではヒトである。

#### 【0120】

用語「応答」に関係した用語「阻害」または「阻害する」は、化合物の不在下とは対照的に、その化合物の存在下で応答が減少または阻止されることを意味するものとする。

#### 【0121】

本明細書に使用される「インスリン抵抗性」は、多数の方法のうち任意のものによってなされるインスリン抵抗性の通常の診断を包含すると意図される。その方法には、静脈内グルコース負荷試験または空腹時インスリンレベルの測定が挙げられるが、それに限られるわけではない。空腹時インスリンレベルの高さとインスリン抵抗性の程度との間に良好な相関が存在することは十分に公知である。したがって、どの正常耐糖能（NGT）の個体がインスリン抵抗性を有するかを同定する目的でインスリン抵抗性についての代用マーカーとして空腹時インスリンレベルの上昇を使用することができよう。インスリン抵抗性の診断は、正常血糖グルコースクランプ検査を使用して行うこともできる。

20

#### 【0122】

用語「逆アゴニスト」は、内因性形態の受容体または構成的に活性化した形態の受容体と結合し、活性化形態の受容体により開始されるベースラインの細胞内応答を、アゴニストもしくは部分アゴニストの不在下で観察される正常なベースレベルの活性よりも下に阻害するか、または膜へのGTPの結合を減少させる部分を意味するものとする。一部の実施形態では、逆アゴニストの不在下でのベースラインの応答に比べて、ベースラインの細胞内応答は、逆アゴニストの存在下で少なくとも30%、他の実施形態では少なくとも50%、なお他の実施形態では少なくとも75%阻害される。

30

#### 【0123】

用語「リガンド」は、内因性天然受容体に特異的な内因性天然分子を意味するものとする。

#### 【0124】

句「代謝関連障害」は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病を含むが、それに限定されるわけではないと意図される。

40

#### 【0125】

本明細書に使用される用語「調整」または「調整する」は、特定の活性、機能、または分子の量、質、応答、または作用の増大または減少を指すことを意味するものとする。

#### 【0126】

本明細書に使用される用語「部分アゴニスト」は、受容体（例えばRUP25受容体）に結合した場合に細胞内応答を活性化するが、完全アゴニストに比べて低い度合/程度に活性化する部分である。用語「部分アゴニスト」は相対的な用語である。それは、部分アゴニストが、完全アゴニストの応答に比べて部分的な応答を発生するからである。新しい化合物が時間と共に発見されていることから、いったん完全アゴニストとして記載された

50

化合物が新しい完全アゴニストの発見に基づき部分アゴニストにその後変化しうることが了解されている。

【0127】

用語「医薬組成物」は、病状または疾患状態を予防、処置、または制御するための組成物を意味するものとし、これは、少なくとも1つの活性化合物、例えば本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩、薬学的に許容できる溶媒和物および／または水和物を含む）と、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体とを含む。

【0128】

用語「薬学的に許容できる担体または賦形剤」は、本発明の化合物のために希釈剤またはビヒクルとして使用される任意の実質的に不活性な物質を意味するものとする。

10

【0129】

本明細書に使用される句「治療有效量」は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床家によって探求されている、組織、系、動物、個体、またはヒトに生体応答または医学的応答を誘発する活性化合物または薬物の量を指し、その応答には以下の1つまたは複数が挙げられる：

（1）疾患の予防；例えば、疾患、状態、または障害の素因を有するおそれがあるが、まだその疾患の病態または徴候を経験または示していない個体におけるその疾患、状態、または障害の予防、

（2）疾患の阻害；例えば、疾患、状態、または障害の病態または徴候を経験または示している個体におけるその疾患、状態、または障害の阻害（すなわちその病態および／または徴候のさらなる進展の抑止）、ならびに

（3）疾患の寛解；例えば、疾患、状態、または障害の病態または徴候を経験または示している個体におけるその疾患、状態、または障害の寛解（すなわちその病態および／または徴候の逆転）。

20

【0130】

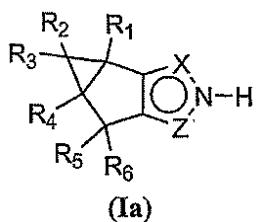
（本発明の化合物）

本発明の一態様は、式（Ia）：

30

【0131】

【化25】



により表される特定の縮合ピラゾール誘導体または薬学的に許容できるその塩、水和物、または溶媒和物に関する

[式中、X、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ定義を有する]。

40

【0132】

本発明の一態様は、式（Ia）により表される特定の縮合ピラゾール誘導体、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する

[式中、

XはNであり、かつZはC R<sub>7</sub>であるか、またはXはC R<sub>7</sub>であり、かつZはNであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は、それぞれH、C<sub>1～6</sub>アシル、C<sub>1～6</sub>アシルオキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1～6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>1～6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1～6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1～6</sub>アルキルス

50

ルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミド、アミノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオアミド、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミド、アミノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオアミド、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルバミミドイル、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルチオアミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、複素環-オキシ、複素環スルホニル、複素環-カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から独立して選択され；ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、アミノ、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロ、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されており；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオカルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオウレイル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルウレイル、アミノ、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルカルボキサミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルチオカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、スルホンアミド、およびチオールからなる群から独立して選択され；

R<sub>7</sub>は、カルボ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、カルボキシ、またはテトラゾール-5-イルである]。

### 【0133】

本発明は下記および上記の各化合物および一般式を包含することが了解されている。ここで、R<sub>1</sub>基およびR<sub>4</sub>基は相互にシスである。

### 【0134】

明確にするために別々の実施形態の状況で記載された本発明の特定の特徴を、单一の実施形態と組合せて提供することもできることが認識されている。逆に、簡略にするために

10

20

30

40

50

単一の実施形態の状況で記載された本発明の様々な特徴を、別々に、または任意の適切な下位組合せで提供することもできる。

【0135】

本明細書に使用される「置換されている」は、化学基の少なくとも1個の水素原子が非水素置換基または非水素基に交換されていることを示す。本明細書における化学基が「置換されている」場合に、その化学基は最大置換可能な数以下を有することができる。例えば、メチル基は1、2、または3個の置換基で置換されていることがあり、メチレン基は1または2個の置換基で置換されていることがあり、フェニル基は1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていることなどがある。一部の実施形態では、用語「置換されている」は、1、2、3、4、5、または6個の置換基を指す。一部の実施形態では、用語「置換されている」は、1、2、3、4、または5個の置換基を指す。一部の実施形態では、用語「置換されている」は、1、2、3、または4個の置換基を指す。一部の実施形態では、用語「置換されている」は、1、2、または3個の置換基を指す。一部の実施形態では、用語「置換されている」は1または2個の置換基を指す。一部の実施形態では、用語「置換されている」は1個の置換基を指す。

10

【0136】

式(Ia)の化合物は1つまたは複数のキラル中心を有しすることによって鏡像異性体および/またはジアステレオマーとして存在しうることが、了解および認識されている。本発明は、ラセミ体を含むが、それに限定されるわけではない全てのそのような鏡像異性体、ジアステレオマー、およびその混合物に及び、それを包含することが了解されている。したがって、本発明の一実施形態は、R鏡像異性体である式(Ia)の化合物および本開示にわたり使用される式の化合物に関する。さらに、本発明の一実施形態は、S鏡像異性体である式(Ia)の化合物および本開示にわたり使用される式の化合物に関する。別の実施形態では、本発明の化合物は共にRである2つの立体化学中心を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は共にSである2つの立体化学中心を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は全てがRである3つの立体化学中心を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は2つがRであり、3番目がSである3つの立体化学中心を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は2つがSであり、3番目がRである3つの立体化学中心を有する。式(Ia)の化合物および本開示にわたり使用される式の化合物は、他に記述されるか示されない限り、全ての個別の鏡像異性体およびその混合物を表すことが意図される。

20

【0137】

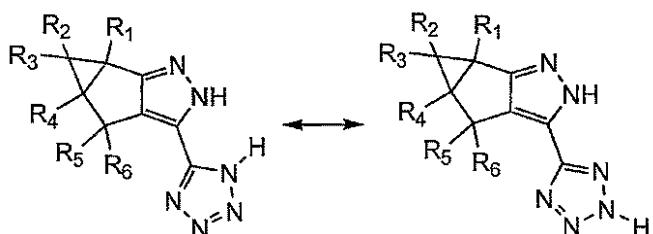
本発明の化合物は、様々な互変異性体の形態で存在しうる。例えば、テトラゾールは少なくとも2つの互変異性体の形態で存在しうることが当業者に十分認識されており、本明細書に記載された特定の式は一形態を表すものの、全ての互変異性体の形態が本発明に包含されることが了解されている。例として、XがNであり、かつZがCR<sub>7</sub>(ここで、R<sub>7</sub>はテトラゾール-5-イルである)である場合に、テトラゾール環についての2つの可能性のある互変異性体を下に示す:

30

【0138】

【化26】

40



同様に、XがCR<sub>7</sub>(ここで、R<sub>7</sub>はテトラゾール-5-イルである)であり、かつZがNである場合に、テトラゾール環についての互変異性体が存在しうることが了解されている。

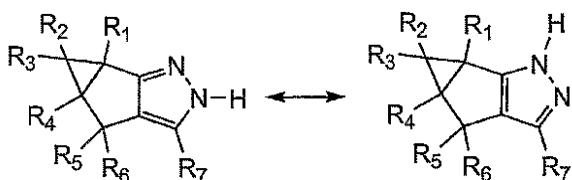
50

## 【0139】

さらに、ピラゾール複素環が少なくとも2つの互変異性体の形態で存在しうることも当業者に十分に認識されており、本明細書に記載された式が一形態を表すものの、全ての互変異性体の形態が本発明に包含されることが了解されている。例として、ピラゾール環（XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>である）についての2つの可能性のある互変異性体を下に示す：

## 【0140】

## 【化27】



10

同様に、XがCR<sub>7</sub>であり、ZがNである場合について互変異性体が存在しうる。さらに、R<sub>7</sub>がテトラゾール-5-イル環である場合に、互変異性体がピラゾール環と、またそれと組合せたテトラゾール環との両方について存在しうることが了解されている。本明細書に開示された化合物について存在しうる全ての互変異性体は本発明の範囲内であることが了解されている。

## 【0141】

互変異性体の形態は各互変異性体について対応する命名も有しうることがさらに了解されている。さらに、本発明には、全ての互変異性体と、全ての互変異性体についての様々な命名の名称とが含まれる。

20

## 【0142】

本発明の一部の実施形態は、XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシまたはカルボキシである化合物に関する。

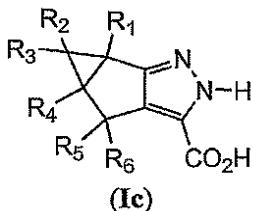
## 【0143】

本発明の一部の実施形態は、XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボキシである化合物に関する。一部の実施形態は、下に示される式(Ic)により表すことができる：

30

## 【0144】

## 【化28】



[ここで、式(Ic)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

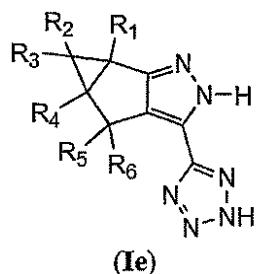
## 【0145】

本発明の一部の実施形態は、XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がテトラゾール-5-イルである化合物に関する。一部の実施形態は、下に示される式(Ie)により表すことができる：

40

## 【0146】

## 【化29】



[ここで、式(Ie)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

## 【0147】

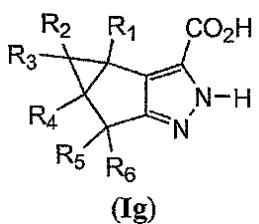
本発明の一部の実施形態は、XがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシまたはカルボキシであり、ZがNである化合物に関する。

## 【0148】

本発明の一部の実施形態は、XがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボキシであり、ZがNである化合物に関する。一部の実施形態は、下に示される式(Ig)により表すことができる：

## 【0149】

## 【化30】



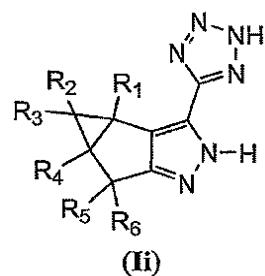
[ここで、式(Ig)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

## 【0150】

本発明の一部の実施形態は、XがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がテトラゾール-5-イルであり、ZがNである化合物に関する。一部の実施形態は、下に示される式(Ii)により表すことができる：

## 【0151】

## 【化31】



[ここで、式(Ii)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

## 【0152】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>1</sub>がHまたはハロゲンである化合物に関する。

## 【0153】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>1</sub>がHである化合物に関する。

## 【0154】

10

20

30

40

50

本発明の一部の実施形態は、R<sub>4</sub>がHまたはハロゲンである化合物に関する。

【0155】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>4</sub>がHである化合物に関する。

【0156】

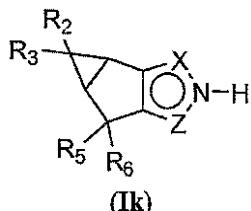
本発明の一部の実施形態は、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>が共にHである化合物に関する。

【0157】

本発明の一部の実施形態は、下に示される式(Ik)により表される化合物に関する：

【0158】

【化32】



10

[ここで、式(Ik)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

【0159】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>5</sub>がHまたはハロゲンである化合物に関する。

【0160】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>5</sub>がHである化合物に関する。

20

【0161】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>6</sub>がHまたはハロゲンである化合物に関する。

【0162】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>6</sub>がHである化合物に関する。

【0163】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が共にHである化合物に関する。

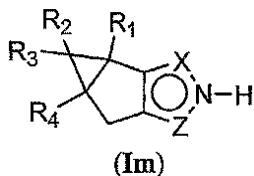
【0164】

本発明の一部の実施形態は、下に示される式(Im)により表される化合物に関する：

30

【0165】

【化33】



[ここで、式(Im)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

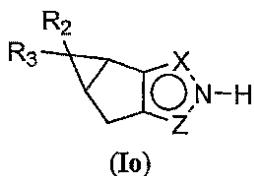
【0166】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>がそれぞれHである化合物に関する。一部の実施形態は、下に示される式(Io)により表すことができる：

40

【0167】

【化34】



[式(Io)における各記号は、本明細書の上記および下記に記載されたものと同じ意味を有する]。

50

## 【0168】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>がそれぞれH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択される化合物に関し；ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、アミノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている。

## 【0169】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、それらが共に結合する炭素と一緒になってC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルを形成する化合物に関する。

## 【0170】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；R<sub>3</sub>がH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、およびハロゲンである化合物に関する。ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、アミノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている。

## 【0171】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；R<sub>3</sub>がH、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロゲン、またはフェニルである化合物に関する。ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されているか；または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、それらが共に結合する炭素と一緒になってシクロプロピル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル基を形成する化合物に関する。

## 【0172】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>がH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、フェノキシメチル、メチルスルファンルメチル、エトキシメチル、シクロプロピル、1-ブト-2-エニル、もしくはアリルであるか；または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、それらが共に結合する炭素と一緒になってシクロプロピル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル基を形成する化合物に関する。

## 【0173】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；R<sub>3</sub>がH、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、またはフェニルである化合物に関する。ここで、前記C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシル、フェノキシ、およびフェニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている。

## 【0174】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>がH、CH<sub>3</sub>、またはベンジルである化合物に関する。

## 【0175】

本発明の一部の実施形態は、R<sub>2</sub>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>がH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、またはフェノキシメチルである化合物に関する。

10

20

30

40

50

## 【0176】

本発明の一部の実施形態は、  
 XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボキシルであるか；または  
 XがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボキシルもしくはテトラゾリルであり、ZがNであり；  
 R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>がそれぞれHであり；  
 R<sub>2</sub>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；  
 R<sub>3</sub>が、H、CH<sub>3</sub>、もしくはベンジルである化合物；  
 あるいは薬学的に許容できるその塩、水和物、または溶媒和物に関する。

## 【0177】

本発明の一部の実施形態は、  
 XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>（ここで、R<sub>7</sub>は、カルボキシル、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾール-5-イルである）であるか；または  
 XがCR<sub>7</sub>（ここで、R<sub>7</sub>は、カルボキシル、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾリルである）であり、ZがNであり；  
 R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>がそれぞれHであり；  
 R<sub>2</sub>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；  
 R<sub>3</sub>がH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、もしくはフェノキシメチルである化合物；  
 あるいは薬学的に許容できるその塩、水和物、または溶媒和物に関する。

10

## 【0178】

本発明の一部の実施形態は、  
 XがNであり、ZがCR<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>がカルボキシル、-CO<sub>2</sub>Et、もしくはテトラゾール-5-イルであり；  
 R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>がそれぞれHであり；  
 R<sub>2</sub>がHもしくはCH<sub>3</sub>であり；  
 R<sub>3</sub>が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、もしくはフェノキシメチルである化合物；または  
 薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する。

20

## 【0179】

本発明の一部の実施形態は、3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-2H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸、1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸、1-ベンジル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸、および1, 1-ジメチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する。

30

## 【0180】

本発明の一部の実施形態は、4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン、1, 1-ジメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン、および1-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンからなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する。

40

## 【0181】

本発明の一部の実施形態は、3bおよび4a、または1aおよび5aに割り当てられる2個の炭素についての立体配置が共にRである化合物に関する。

50

## 【0182】

本発明の一部の実施形態は、3bおよび4a、または1aおよび5aに割り当てられる2個の炭素についての立体配置が共にSである化合物に関する。

## 【0183】

本発明の一部の実施形態は、1aおよび5aに割り当てられる2個の炭素についての立体配置が共にRである化合物に関する。

## 【0184】

本発明の一部の実施形態は、1aに割り当てられる炭素についての立体配置がRであり、5aに割り当てられる炭素についての立体配置がSである化合物に関する。

## 【0185】

本発明の一部の実施形態は、1aに割り当てられる炭素についての立体配置がSであり、5aに割り当てられる炭素についての立体配置がRである化合物に関する。

## 【0186】

本発明の一部の実施形態は、1に割り当てられる炭素に結合した優先的な基についての立体配置がendoである化合物に関する。用語「優先的な基」は、順位則の適用による「カーン、インゴルド、およびプレローグのシステム」により定義されるものと同じ意味を有する。CIPシステムの一般的な概説についてはR. S. Cahn, C K. Ingold, およびV. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Engl. 5, 385~415, (1966); ならびにV. Prelog およびG. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Engl. 21, 567~583 (1982)を参照のこと。

10

20

30

## 【0187】

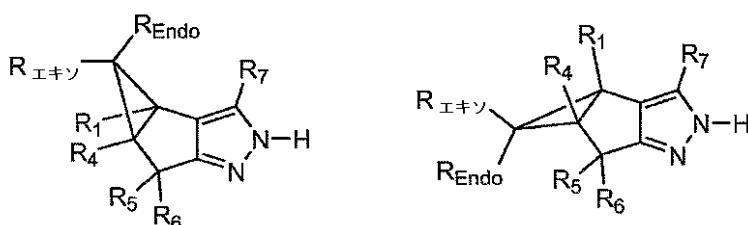
本発明の一部の実施形態は、1に割り当てられる炭素に結合した優先的な基についての立体配置がekisidoである化合物に関する。

## 【0188】

一般に、endoおよびekisidoの用語はR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>に適用され、以下の式、例えばXがCR<sub>7</sub>であり、ZがNである場合に：

## 【0189】

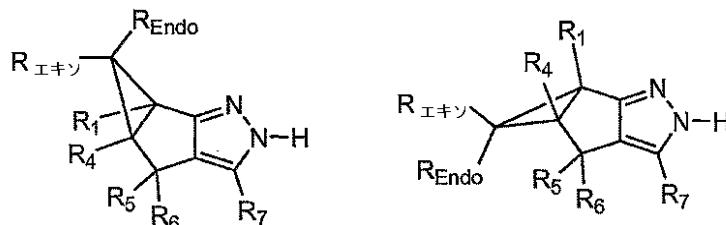
## 【化35】



また、XがNであり、かつZがCR<sub>7</sub>である場合に：

## 【0190】

## 【化36】



40

50

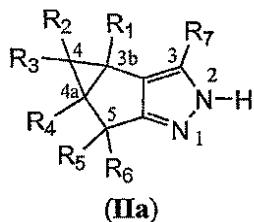
により表すことができる。

## 【0191】

一般に、XがCR<sub>7</sub>であり、かつZがNである場合に、3bおよび4aに割り当てられる2個の炭素は下の式(I I a)に示される通りである：

【 0 1 9 2 】

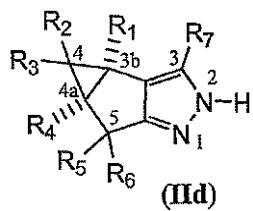
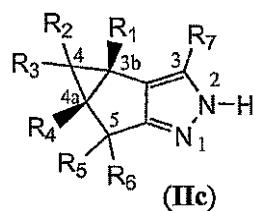
【 化 3 7 】



本発明の化合物は、R<sub>1</sub>基およびR<sub>4</sub>基が相互にシスである立体配置を有することが了解されている。これらの化合物を式(IIC)および式(IId)により一般的に表すことができる：

【 0 1 9 3 】

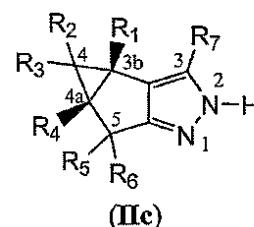
【 化 3 8 】



一部の実施形態では、3bおよび4aに割り当たられる炭素は、式(IIC)により表される立体化学的指定を有する：

【 0 1 9 4 】

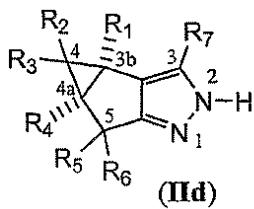
【 化 3 9 】



一部の実施形態では、3bおよび4aに割り当たられる炭素は、式(IId)により表される立体化学的指定を有する：

【 0 1 9 5 】

【 化 4 0 】



同様に、XがNであり、かつZがCR<sub>7</sub>である場合に、1aおよび5aに割り当たられる2個の炭素は下の式(IIE)に示される通りである：

【 0 1 9 6 】

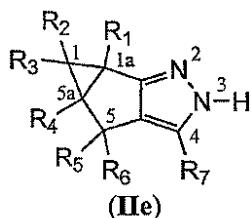
10

20

30

40

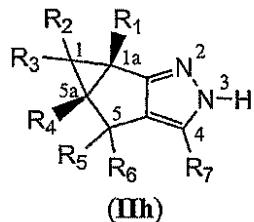
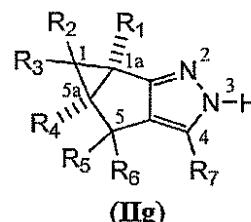
## 【化41】



本発明の化合物は、R<sub>1</sub>基およびR<sub>4</sub>基が相互にシスである立体配置を有することが了解されている。これらの化合物を式(I Ig)および式(I Ih)により一般的に表すことができる：

## 【0197】

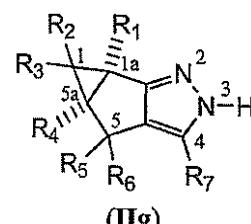
## 【化42】



一部の実施形態では、1aおよび5aに割り当たる炭素は、式(I Ig)により表される立体化学的指定を有する：

## 【0198】

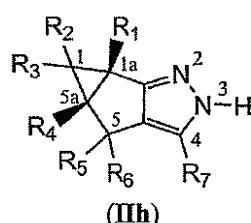
## 【化43】



一部の実施形態では、1aおよび5aに割り当たる炭素は、式(I Ih)により表される立体化学的指定を有する：

## 【0199】

## 【化44】



式(I Ic)および(I Id)におけるC(3b)およびC(4a)；ならびに式(I Ig)および(I Ih)におけるC(1a)およびC(5a)についての実際の「R」および「S」の指定は、存在する様々な基に応じて変動するであろうと了承されている。例えば、一部の実施形態では、R<sub>1</sub>からR<sub>6</sub>が全て水素である場合に、その立体配置は式(I I j)および(I I k)に示されるように定義される：

## 【0200】

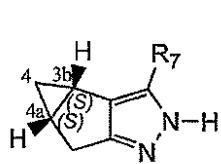
10

20

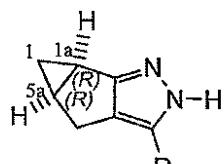
30

40

## 【化45】



(IIIj)



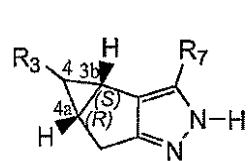
(IIIk)

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>が全て水素であり、R<sub>3</sub>が基であることによりその基の炭素がC(4)またはC(1)に直接結合する場合に、その立体配置は式(IIm)および(IIn)に示されるように定義される。R<sub>3</sub>についての例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、およびフェノキシメチルから選択することができ；またR<sub>3</sub>は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、n-ペンチル、ビニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、フェノキシメチル、メチルスルファニルメチル、エトキシメチル、シクロプロピル、1-ブト-2-エニル、およびアリルから選択することができる。

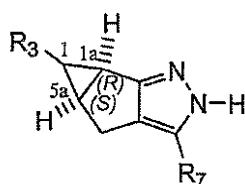
10

## 【0201】

## 【化46】



(IIm)



(IIn)

20

他の全ての可能性のある立体化学的表示および指定は本発明に包含されることが了解されている。

## 【0202】

本発明の一部の実施形態は、下の表1に示される化合物に関する。

30

## 【0203】

## 【化47】

表1

化合物番号	化学構造	化学名
1		3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-2H-シクロプロロパ[3,4]シクロヘンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸

40

## 【0204】

## 【化48】

化合物番号	化学構造	化学名
2		4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン
3		1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸
4		(1aR,5aR)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン
5		エキゾ-1-ベンジル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸
6		1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸
7		1,1-ジメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン
8		エキゾ-1-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン

一部の実施形態では、本発明の化合物は表2の化合物に関する。

## 【0205】

## 【化49】

10

20

30

40

表2

化合物番号	化学構造	化学名
9		1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザシクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸

## 【0206】

50

## 【化 5 0 】

化合物番号	化学構造	化学名
10		1-イソブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
11		1-ブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
12		1-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
13		1-エチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
14		1-ペンチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
15		1-プロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
16		1-プロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
17		1-イソブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン

10

20

30

40

## 【 0 2 0 7 】

## 【化51】

化合物番号	化学構造	化学名
18		1-メトキシメチル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
19		1-エチル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
20		1-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン
21		1-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン
22		1-ベンジル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
23		1-ベンジル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
24		1,1-ジメチル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
25		1-フェニル-1a,3,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化52】

化合物番号	化学構造	化学名
26		1-フェニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
27		1-ペンチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン
28		1-ブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン
29		1-エチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
30		1-メチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
31		1-ペンチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
32		1-イソプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン
33		1-フェノキシメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザシクロプロパバ [a] ペンタレン

## 【0209】

## 【化53】

化合物番号	化学構造	化学名
34		1-イソプロピル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
35		1-ビニル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
36		1-ビニル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
37		4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1-ビニル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン
38		1-エチル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
39		1-メトキシメチル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル
40		1-メトキシメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン
41		1-ヒドロキシメチル-1 a, 3, 5, 5 a-テトラヒドロ-1 H-2, 3-ジアザーシクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル

【0210】

## 【化54】

化合物番号	化学構造	化学名
42		1-ヒドロキシメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
43		[4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-1-イル]-メタノール

10

一部の実施形態では、本発明の化合物は表3の化合物に関する。

## 【0211】

## 【化55】

表3

化合物番号	化学構造	化学名
44		1-メチルスルファンイルメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
45		1-エトキシメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
46		1-シクロプロピルメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン-4-カルボン酸
47		1-シクロプロピルメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[ <sup>a</sup> ]ペンタレン

20

30

40

## 【0212】

## 【化56】

化合物番号	化学構造	化学名
48		1-ビニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
49		4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1-ビニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
50		1-スピロシクロプロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
51		1-スピロシクロプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
52		(E)-1-プロペニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
53		(Z)-1-プロペニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸
54		(E)-1-プロペニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン
55		(Z)-1-プロペニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ [a] ペンタレン

## 【化57】

化合物番号	化学構造	化学名
56		1-メトキシメチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-4-カルボン酸
57		1-メトキシメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン
58		1-フェノキシメチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-4-カルボン酸
59		スピロ[1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-1, 1'-シクロヘキサン]-4-カルボン酸
60		5-(スピロ[1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-1, 1'-シクロヘキサン]-4-イル)-1H-テトラゾール
61		スピロ[1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-1, 1'-シクロヘキサン]-4-カルボン酸
62		5-(スピロ[1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-1, 1'-シクロヘキサン]-4-イル)-1H-テトラゾール
63		1-アリル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[ a]ペンタレン-4-カルボン酸

## 【0214】

【化 5 8】

化合物番号	化学構造	化学名
64		1-アリル-4-(2H-1,2-ジヒドロ-5-アジド-1,2-ジヒドロイミダゾル-2-イル)-1H-1,2-ジヒドロイミダゾル 5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパバ [a] ペンタレン
65		4-メチル-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-2H-シクロプロパバ [3,4] シクロ pentan-2-カルボン酸
66		1-シクロプロピルメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパバ [a] ペンタレン-4-カルボン酸

追加的に、本発明の化合物、例えば表1、2、および3に見出される化合物は、そのジアステレオマーおよび鏡像異性体を含めて、薬学的に許容できるその全ての塩、溶媒和物、および特に水和物を包含する。

【 0 2 1 5 】

本発明は、本明細書に開示された各化合物および一般式の各ジアステレオマー、各鏡像異性体、およびその混合物を、それらがちょうど各キラル炭素についての特定の立体化学的指定と共にそれぞれ個別に開示されているかの如く包含することが了解されている。

【 0 2 1 6 】

例えば、本発明の一実施形態には、(3bS, 4aS)または(1aS, 5aS)の立体配置を有する化合物が含まれる。本発明の一実施形態は、以下からなる群から選択される：

( 3 b S , 4 a S ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸、( 1 a S , 5 a S ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン、および( 1 a S , 5 a S ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸。

【 0 2 1 7 】

同様に、本発明の一実施形態には、(3bR, 4aR)または(1aR, 5aR)の立体配置を有する化合物が含まれる。本発明の一実施形態は、以下からなる群から選択される：

( 3 b R , 4 a R ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸、( 1 a R , 5 a R ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン、および( 1 a R , 5 a R ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸。

【 0 2 1 8 】

別の例では、本発明の一実施形態には、end o - (1aR, 5aS) の立体配置を有する。

10

20

30

40

50

する化合物が含まれる。本発明の一実施形態は、以下からなる群から選択される：

10

20

30

40

50

3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - メトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - メトキシメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; および endo - ( 1 a R , 5 a S ) - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 - イル ] - メタノール。

## 【 0 2 1 9 】

本発明の別の実施形態は、以下からなる群から選択される：

endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - メチルスルファニルメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - エトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - シクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - シクロプロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - スピロシクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - スピロシクロプロピル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - ( E ) - 1 - プト - 2 - エニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - ( Z ) - 1 - プト - 2 - エニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - ( E ) - 1 - プロペニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - ( Z ) - 1 - プロペニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - メトキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - メトキシメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - フエノキシメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - スピロ [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 5 - ( スピロ - [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - イル ) - 1 H - テトラゾール ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - スピロ [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 5 - ( スピロ - [ 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン ] - 4 - イル ) - 1 H - テトラゾール ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - アリル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ; endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - アリル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ; および endo - ( 1 a R , 5 a S ) - 1 - シクロプロピルメチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸。

## 【0220】

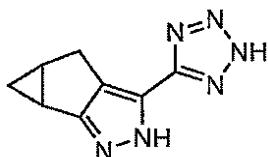
本明細書に記載された、エキソ - ( 1 a R , 5 a S ) 、 endo - ( 1 a S , 5 a R ) 、 およびエキソ - ( 1 a S , 5 a R ) の立体配置を有する化合物を同様な方法で書き表すことができる事が了解されている。

## 【0221】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

## 【0222】

## 【化59】



30

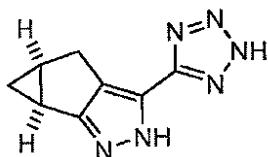
を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

## 【0223】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

## 【0224】

## 【化60】



40

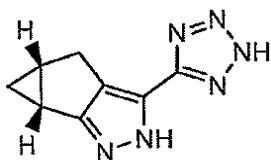
を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

## 【0225】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

## 【0226】

【化61】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

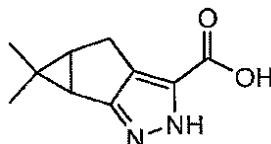
【0227】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0228】

10

【化62】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

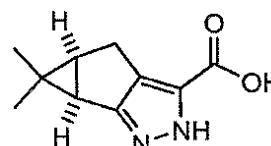
【0229】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0230】

20

【化63】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

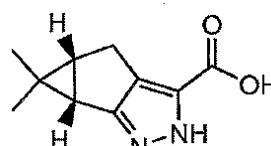
【0231】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0232】

30

【化64】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

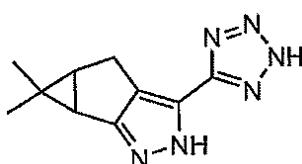
【0233】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0234】

40

【化65】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

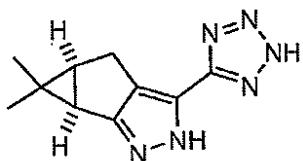
【0235】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0236】

50

【化66】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

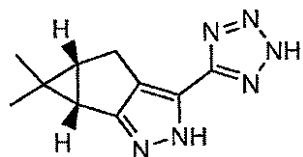
【0237】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0238】

10

【化67】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

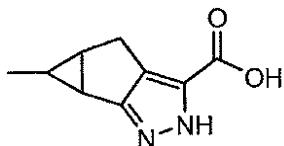
【0239】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0240】

20

【化68】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

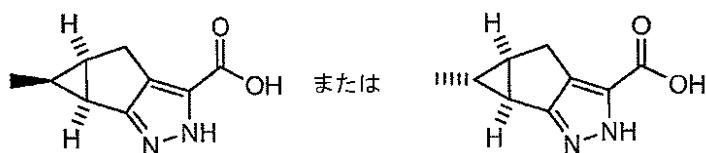
【0241】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0242】

30

【化69】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

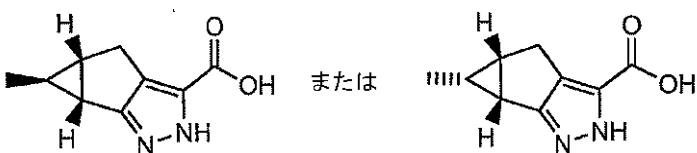
【0243】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0244】

40

【化70】



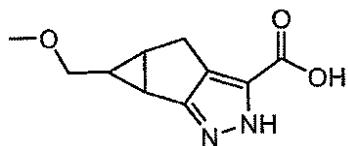
を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

【0245】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0246】

【化71】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

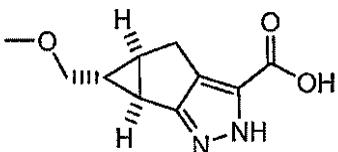
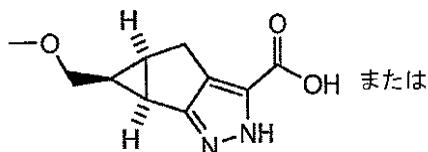
【0247】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0248】

10

【化72】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

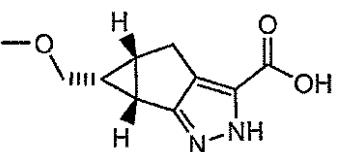
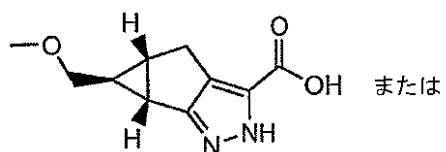
【0249】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0250】

20

【化73】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

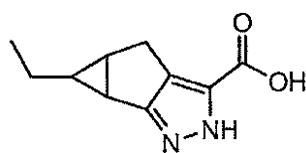
【0251】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0252】

30

【化74】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

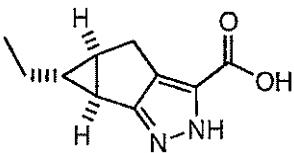
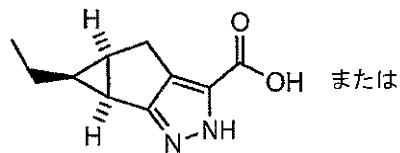
【0253】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0254】

40

【化75】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

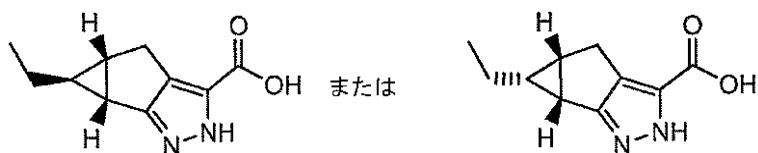
【0255】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、構造：

【0256】

50

## 【化76】



を有するか、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物である。

## 【0257】

(本発明の化学反応)

本発明の化合物を調製するための合成手順

10

本発明の一部の実施形態は、式(Ia)の新規な縮合ピラゾールを調製するための合成工程に関する。市販されているか、または当業者によく知られているであろう合成方式により容易に調製される様々な出発物質を利用するこの新規な工程により、本発明の化合物を容易に調製することができる。下に概説された図解付きの合成において、他に記述されない限り、表示された置換基は本明細書に記載されたものと同じ定義を有する。

## 【0258】

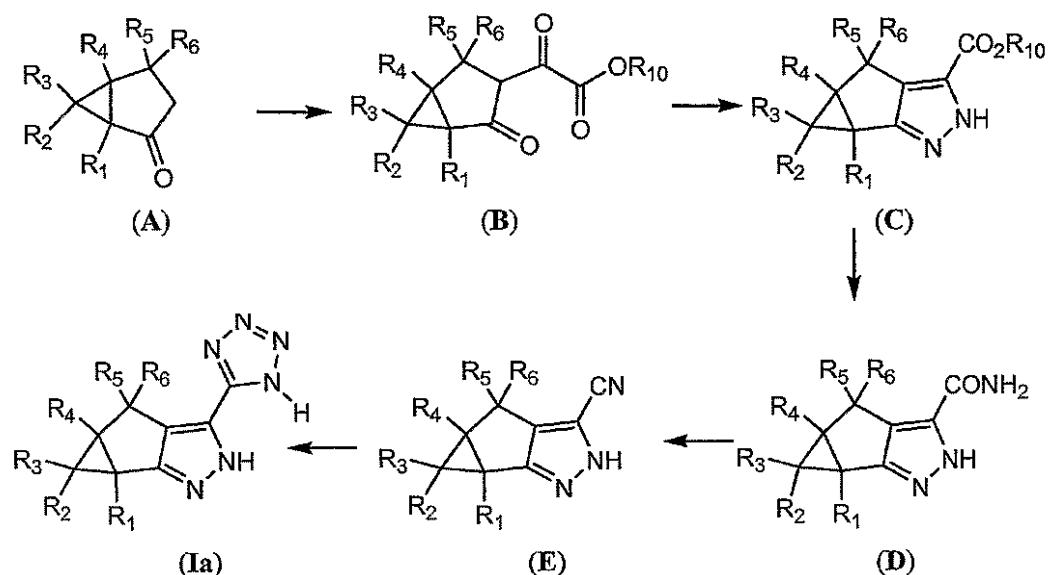
XがNであり、ZがC-テトラゾール-5-イルである本発明の化合物を調製するためには使用することができる一方法は、下の反応スキームIに示される式(A)の環状ケトン由来の中間体を利用する。

## 【0259】

20

## 【化77】

スキームI



30

塩基と、非限定的にC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルカノール、メタノール、エタノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2-メトキシエタノール、イソプロパノール、THF、DMFなどの極性溶媒との存在下で、式(A)の環状ケトンを式(C(=O)OR<sub>10</sub>)<sub>2</sub>のシウ酸ジアルキル（ここで、R<sub>10</sub>はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである）と反応させて式(B)のケトエステルを得ることにより、式(Ia)の化合物を調製することができる。適切な塩基には、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなど；アルカリ金属アミド（すなわちアルカリ金属-NR<sub>11</sub>（ここで、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはシリル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである））、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基が挙げられる。ケトエステル(B)を、ヒドラジンと適切な条件で反応させて式(C)のピラゾールエステルを得る。このとき、保護されたヒドラジンまたは保護されていないヒド

40

50

ラジンのいずれかを使用することができる。場合により、このピラゾールを例えばベンジル基などで保護することができる。続いて、当業者に公知の方法を使用して、例えば、極性溶媒中で、室温からその溶媒の沸点までの温度でアンモニアを用いて処理して、このエステルを式(D)のアミドに変換する。アミド(D)を、ニート(neat)でまたはアセトニトリル、DMFなどの非プロトン性溶媒の存在下のいずれかでオキシ塩化リン、五酸化リン、塩化チオニル、無水トリフルオロ酢酸などの脱水試薬と反応させて、ニトリル(E)を得る。ニトリル(E)を、アジド(すなわちN<sub>3</sub>)またはアジ化ナトリウム、アジ化カリウム、トリメチルシリルアジド(すなわち(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>)などのアジド等価物と反応させて、式(Ia)の化合物を得る。ここで、XはNであり、ZはC-テトラゾール-5-イルである。ある場合には、DMFなどの適切な溶媒中にルイス酸、例えば、AlCl<sub>3</sub>、ZnBr<sub>2</sub>などの存在を含めることが有益でありうる。

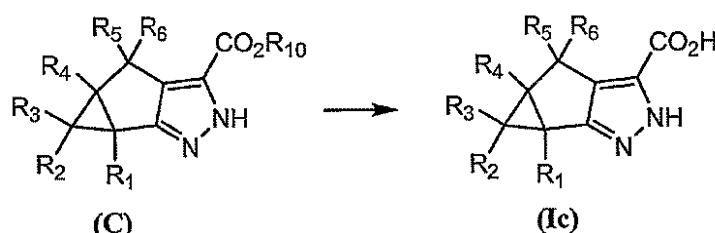
10

## 【0260】

水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムトリメチルシラノエトなどにより式(Ic)の対応する酸に加水分解することによって、中間体Cから、XがNであり、ZがC-CO<sub>2</sub>Hであるか、またはZがNであり、XがC-CO<sub>2</sub>Hである本発明の他の化合物を調製することができる。XがNであり、ZがC-CO<sub>2</sub>Hである実施形態について、この工程を下に例示する。

## 【0261】

## 【化78】

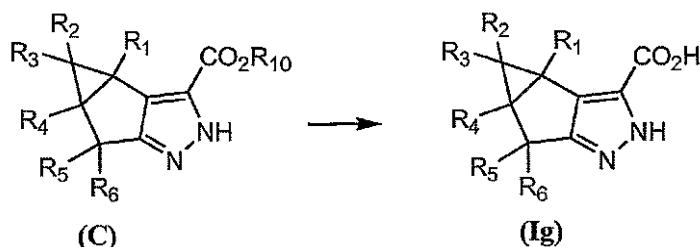


20

XがC-CO<sub>2</sub>Hであり、ZがNである本発明の実施形態についても、同様の工程を示すことができる。

## 【0262】

## 【化79】



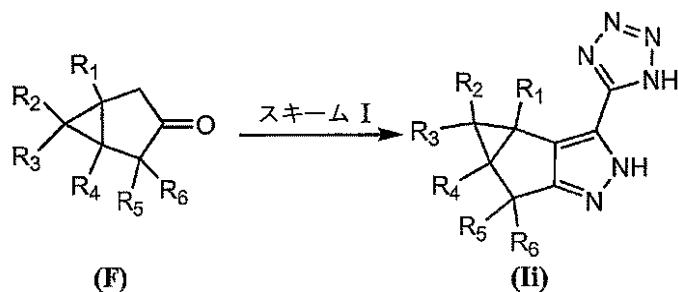
30

上記スキームIに記載されたものと同様の方法で、ZがNであり、XがC-テトラゾールまたはC-CO<sub>2</sub>HまたはC-CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである本発明の化合物を、ケトン(F)を使用して調製することができる。

40

## 【0263】

## 【化80】



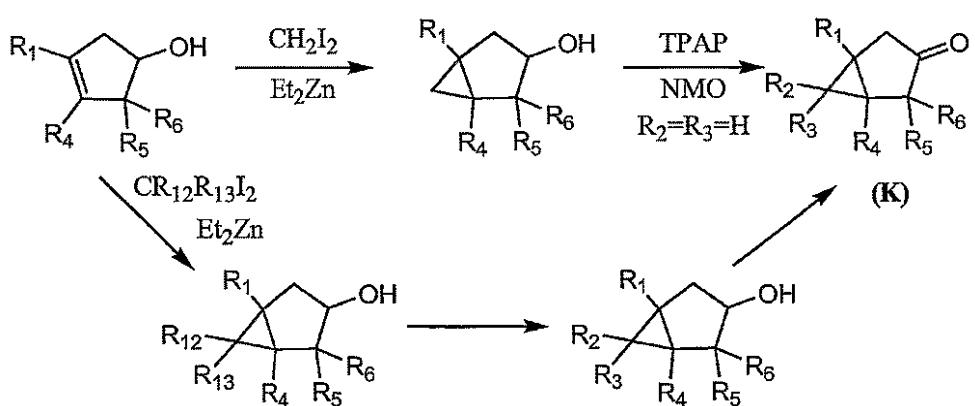
50

非限定的にジエチル亜鉛を有するジヨードエタン、ジブロモメタン、および水酸化ナトリウムなどの適切なカルベンまたはカルベノイド発生試薬を用いて処理することによる適切なシクロペンテノールのシクロプロパン化によって、化合物であるケトン (F) を調製することができる。適切な置換を有するカルベンまたはカルベノイド発生試薬を選択して、ケトン (F) に  $R_2$  および  $R_3$  を直接導入するか、または当技術分野で公知の方法を使用して、後で  $R_2$  基および  $R_3$  基に変換することができる基 (すなわち  $R_{1,2}$  および  $R_{1,3}$  で表される基) を導入するかのいずれかを行うことができる。ピリジニウムクロロクロメート、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、および同様の酸化剤などの酸化剤により、シクロペンチルアルコールを環状ケトンに酸化することができる。この工程を下に示す。

10

【0264】

【化81】



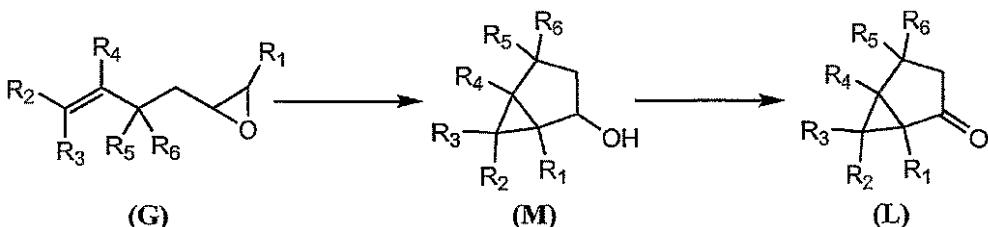
20

リチウムテトラメチルピペラジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン、および同様の塩基などの強塩基を用いて、適切に置換されている好適な 1, 2 - エポキシ - 5, 6 - アルケンを処理することによって、化合物を調製してアルコール (M) を得ることができる。Hodsonら、J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664 を参照のこと。続いて、非限定的にピリジニウムクロロクロメート、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムなどの酸化剤を使用して、そのアルコールをケトン (L) に変換することができる。

30

【0265】

【化82】



40

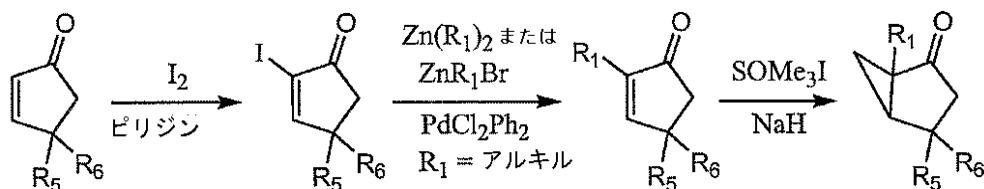
公表された方法を使用してエポキシド (G) の速度論的加水分解性分割によって、本発明のキラル (非ラセミ) 化合物を調製することができる (Schaus, S. E. ; Brandes, B. D. ; Larrow, J. F. ; Tokunga, M. ; Hansen, K. B. ; Gould, A. E. ; Furrow, M. E. ; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307)。

【0266】

あるいは、トリメチルスルホキソニウムヨージドと、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの好適な塩基との反応により発生した陰イオンを適切なシクロペンテノンに添加することによって、他の置換ケトン (L) を調製することができる。

【0267】

## 【化83】

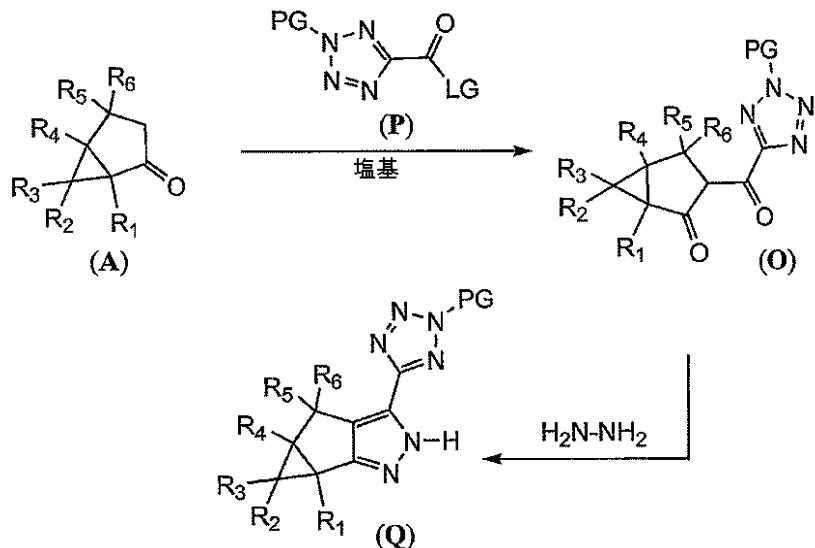


XまたはZがC-テトラゾール-5-イルである本発明の化合物を調製するために使用することができる別の方法をここに述べる。この方法は、多ステップもアジド試薬も必要とせずにテトラゾール-5-イル基を直接導入する選択肢を可能にする。XがNであり、ZがC-テトラゾール-イルであるときのこの方法を下のスキームに示す：

10

## 【0268】

## 【化84】



20

塩基の存在下でテトラゾール(P)を使用して、好適に置換されているケトン(A)をジケトン(O)に変換することができ、ここで、PGは好適な保護基または金属陽イオンである。この反応に使用するためには好適な塩基は、その溶媒中で可溶性で、シクロペニタノンからプロトンを除去できるが、他の点では反応に関係しない塩基である。DBU、DBN、テトラメチルグアニジンなどの強有機塩基、またはナトリウムアルコキシドもしくはマグネシウムアルコキシドなどのアルカリ金属塩基もしくはアルカリ土類金属塩基、特にカリウムブトキシドが特に有用である。好適な脱離基(すなわちLG)には、テトラゾール(P)または結果として生じるジケトン(O)の安定性に影響せずに交換することができる基が挙げられ、一部の例には、エステル(C1~4アルコキシまたは置換ベンジルオキシ)が挙げられる。好適な溶媒には、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリジノン(NMP)、HMPt、およびテトラヒドロフラン(THF)が挙げられる。同じ反応で、または単離後の追加のステップとして、ヒドラジンを使用してジケトン(O)をテトラゾール(Q)に変換する。続いて、保護基を除去して、本発明の化合物をもたらす。

30

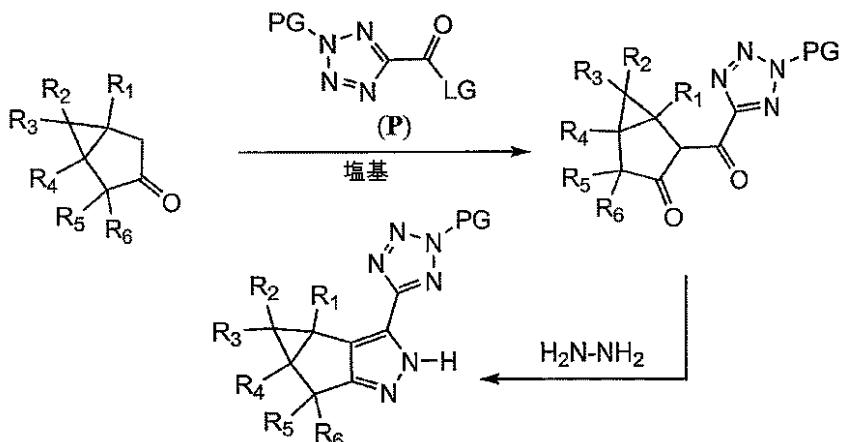
## 【0269】

XがC-テトラゾール-5-イルであり、ZがNである本発明の実施形態についても、同様の工程を示すことができる。

40

## 【0270】

## 【化 8 5】



本明細書に利用される様々な有機基変換および基の保護を、上に記載された手順以外のいくつかの手順で行うことができる。本明細書に開示された中間体または化合物を調製するために利用することができる他の合成手順についての参考を、例えば Smith, M. B. および March, J. 、 Advanced Organic Chemistry 、第5版、 Wiley - Interscience (2001) ; Larock, R. C. 、 Comprehensive Organic Transformations , A Guide to Functional Group Preparations 、第2版、 VCH Publishers, Inc. (1999) 、または Wuts, P. G. M. ; Greene, T. W. ; Protective Groups in Organic Synthesis 、第3版、 John Wiley and Sons (1999) に見出すことができ、これら3つの全ては、その全体が参考により本明細書に組み込まれている。

20

## 【0271】

ラセミ混合物を公知の方法により、例えば光学的に活性な酸を用いてそのジアステレオマー塩を分離し、塩基を用いた処理により光学的に活性なアミン化合物を遊離することによって、または光学的に活性な塩基を用いてジアステレオマー塩を分離し、続いてその酸を、酸を用いた処理により遊離させることによって、光学的に純粋な鏡像異性体に分割することができる。ラセミ体を光学的に純粋な鏡像異性体に分割する別の方法は、光学的に活性なマトリックスまたはキラル支持体を用いたクロマトグラフィーに基づく。このように、例えば d - または l - (酒石酸、マンデル酸、またはカンファースルホン酸) 塩の分別晶出により、本発明の特定のラセミ化合物をその光学的対掌体に分割することができる。本発明の化合物と、非限定的に (+) または (-) - メチルベンジルアミン、(+) または (-) - メチルベンジルアルコールなどの光学的に活性なアミンまたはアルコールとの反応によるジアステレオマー性アミドまたはエステルの形成によって、本発明の化合物を分割し、分別再晶出、キラルクロマトグラフィー、または類似の方法により分離し、続いて加水分解することができる。

30

## 【0272】

光学異性体を分割する、当業者に公知の追加の方法を使用することができ、その方法は平均的な当業者に明らかであろう。そのような方法には、 J. Jaques, A. Collet 、および S. Wilen 「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」 John Wiley and Sons 、ニューヨーク (1981) に論じられている方法が挙げられる。

40

## 【0273】

本明細書に論じられた化学反応は代表的であり、任意の方法で限定されることが意図されないことが了解されている。

## 【0274】

(方法および使用)

50

本発明の化合物は、遊離脂肪酸の生成阻害に有用である。さらにまた、本発明の化合物は、遊離脂肪酸の生成阻害に有用である一方で、実質的に低下した、または場合によっては測定不能の紅潮の副作用を生じる。紅潮は、ナイアシンの投与に通常付随する副作用である。本発明の化合物は、実施例7に示される方法などの当技術分野で公知の方法を使用して測定したときに、典型的には約300mPKという高い用量で血管拡張を起こさない。

【0275】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、ナイアシンの本質的に等しい有効用量に比べて、本質的に個体に測定可能な紅潮を起こさない。他の実施形態では、本発明の化合物は、ナイアシンの本質的に等しい有効用量に比べて、個体に約80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、または1%未満の測定可能な紅潮を起こす。

10

【0276】

本発明の化合物は、RUP25受容体の活性を調整することができる。用語「調整」は、受容体の活性を増加または減少させる能力を表すことを意味する。一部の実施形態では、RUP25受容体を、本明細書に記載された任意の1つまたは複数の化合物と接触させることによりその受容体を調整する方法に、本発明の化合物を使用することができる。なお他の実施形態では、RUP25受容体の調整を必要とする個体における代謝関連障害を処置するためにその受容体を調整する方法に、本発明の化合物を使用することができる。その方法は、その受容体を治療有効量の式(Ia)の化合物と接触させることを含む。一部の実施形態では、本発明の化合物はRUP25受容体の活性を増加させる。さらなる実施形態では、本発明の化合物はRUP25受容体のアゴニストである。本明細書に使用される用語「アゴニスト」は、RUP25受容体の様な受容体の活性を刺激する(すなわち「活性化する」)ことができる薬剤を表す。一部の実施形態では、本発明の化合物はRUP25受容体の部分アゴニストである。

20

【0277】

本発明の別の態様は、代謝関連障害を処置する方法に関し、その方法は、そのような治療を必要とする個体に治療有効量の式(Ia)の化合物を投与することを含む。

【0278】

本発明の別の態様は、個体におけるHDLを上昇させる方法に関し、その方法は、前記個体に治療有効量の式(Ia)の化合物を投与することを含む。

30

【0279】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の処置方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ia)の化合物に関する。

【0280】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ia)の化合物に関する。

【0281】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ia)の化合物に関し、ここで、前記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病からなる群から選択される。

40

【0282】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の代謝関連障害の処置方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ia)の化合物に関し、ここで、前記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、および2型糖尿病からなる群から選択される。

【0283】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の身体のアテローム性動脈硬化症の処

50

置方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物に関する。

【0284】

本発明の別の態様は、治療によりヒトまたは動物の身体のHDLを上昇させる方法に使用するための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物に関する。

【0285】

本発明の別の態様は、代謝関連障害の処置に使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物の使用に関する。

【0286】

本発明の別の態様は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病からなる群から選択される代謝関連障害の処置に使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物の使用に関する。

10

【0287】

本発明の別の態様は、アテローム性動脈硬化症の処置に使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物の使用に関する。

【0288】

本発明の別の態様は、個体におけるHDL上昇に使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物の使用に関する。

【0289】

本発明の一部の実施形態は、代謝関連障害の処置方法に関する。一部の実施形態では、その代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、肥満、耐糖能障害、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、シンドロームX、心疾患、および2型糖尿病からなる群のものである。

20

【0290】

一部の実施形態では、その代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、インスリン抵抗性、および2型糖尿病である。一部の実施形態では、その代謝関連障害は異脂肪血症である。一部の実施形態では、その代謝関連障害はアテローム性動脈硬化症である。一部の実施形態では、その代謝関連障害は冠状動脈性心疾患である。一部の実施形態では、その代謝関連障害はインスリン抵抗性である。一部の実施形態では、その代謝関連障害は2型糖尿病である。

30

【0291】

本発明の方法に関連する一部の実施形態では、その個体は哺乳動物である。さらなる実施形態では、その哺乳動物はヒトである。

【0292】

本発明の別の態様は、医薬組成物を製造する方法に関し、その方法は、本明細書に記載された式(Ⅰa)の化合物と薬学的に許容できる担体とを混合または組合せることを含む。

【0293】

(本発明の組成物)

本発明の一部の実施形態には、式(Ⅰa)の化合物を薬学的に許容できる担体と共に含む医薬組成物が含まれる。

40

【0294】

本発明の一部の実施形態には、医薬組成物を製造する方法が含まれ、その方法は、本明細書に開示された化合物の実施形態のうち任意のものによる少なくとも1つの化合物と薬学的に許容できる担体とを混合することを含む。

【0295】

任意の好適な方法により、典型的には活性化合物を、液体もしくは微粉化された固体担体、またはその両方と所要の比率で均一に混合し、次に必要ならば結果として生じた混合物を所望の形態に成形することにより、製剤を調製することができる。

【0296】

50

結合剤、充填剤、許容できる湿潤剤、打錠滑沢剤、および崩壊剤などの通常の賦形剤を、経口投与用の錠剤およびカプセル剤に使用することができる。経口投与用の液体調製物は、水剤、乳剤、水性または油性懸濁剤、およびシロップ剤の剤形でありうる。あるいは、経口調製物は使用前に水または別の好適な液体ビヒクルを用いて再構成することができる乾燥粉末の剤形でありうる。懸濁化剤または乳化剤、非水性ビヒクル（食用油を含む）、保存料、ならびに着香料および着色料などの追加的な添加剤を液体調製物に添加することができる。本発明の化合物を好適な液体ビヒクルに溶解させ、得られた溶液を濾過滅菌してから適切なバイアルまたはアンプルに充填および密封することにより、非経口剤形を調製することができる。これらは、剤形を調製するための当技術分野で十分に公知の多数の適切な方法のうちのほんの少数の例である。

10

## 【0297】

当業者に十分に公知の技法を使用して、本発明の化合物を医薬組成物に製剤することができる。本明細書に言及されたもの以外の好適な薬学的に許容できる担体は、当技術分野で公知であり、例えば Remington, The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000、Lippincott Williams & Wilkins、(Gennaro, A. R. ら編)を参照のこと。

## 【0298】

本発明の処置に使用するための化合物が、代替的な使用で原料化学物質または純粋な化学物質として投与されることは可能であるが、薬学的に許容できる担体をさらに含む医薬製剤または組成物としてその化合物または「活性成分」を提示することが好ましい。したがって、本発明の一態様は、薬学的に許容できる担体を式(Ia)の少なくとも1つの化合物と共に含む医薬組成物を包含する。

20

## 【0299】

本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を、1つまたは複数の薬学的に許容できる担体と共に含む医薬製剤を提供する。担体は、その製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに過度に有害ではないという意味で「許容でき」なければならない。

## 【0300】

医薬製剤には、経口、直腸、経鼻、局所（口腔内および舌下を含む）、経膣、または非経口（筋肉内、皮下、および静脈内を含む）投与に好適な製剤、または吸入、吹入、または経皮パッチによる投与に好適な剤形の製剤が含まれる。経皮パッチは、効率的な方法で吸収のための薬物を提示することにより制御された速度でその薬物を分配し、その薬物の最小の分解を伴う。典型的には、経皮パッチは不透性裏打ち層、単一の感圧接着剤、および粘着防止ライナーを有する取り外しできる保護層を備える。当業者は、当業者の必要に基づき所望の効果的な経皮パッチを製造するために適切な技法を了解および認識しているであろう。

30

## 【0301】

このように、本発明の化合物を、通常の佐剤、担体、または希釈剤と一緒に医薬製剤およびその単位投薬剤形にすることができる、全て経口使用のための錠剤または充填されたカプセル剤などの固体、または水剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、ゲル剤、もしくはそれを充填されたカプセル剤などの液体のような剤形、直腸投与のための坐剤の剤形、あるいは（皮下を含む）非経口使用のための滅菌注射用水剤の剤形で採用することができる。そのような医薬組成物およびその単位投薬剤形は、追加的な活性化合物または主薬の存在下または不在下で通常の成分を通常の比率で含むことができ、そのような単位投薬剤形は、採用される予定1日投薬量範囲に対応する任意の好適な有効量の活性成分を含有しうる。

40

## 【0302】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、懸濁剤、または液剤の剤形でありうる。医薬組成物は、特定量の活性成分を含有する投薬単位の剤形で好ましくは作成される。そのような投薬単位の例は、乳糖、マンニトール、トウモロコシデンプン、または馬鈴薯デンプンなどの通常の添加剤；結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビ

50

アゴム、トウモロコシデンプン、またはゼラチンなどの結合剤；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤；およびタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を有するカプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、または懸濁剤である。その活性成分を、例えば生理食塩水、デキストロース、または水を好適な薬学的に許容できる担体として使用することができる組成物として、注射により投与することもできる。

#### 【0303】

本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を、医薬組成物中の活性成分として、具体的にはRUP25受容体アゴニスト／部分アゴニストとして使用することができる。用語「活性成分」は「医薬組成物」に関連して定義され、主要な薬理作用を提供する医薬組成物の構成要素を意味するものとする。これは、本質的に薬学的有益性を提供しないと一般に認識される「不活性成分」とは対照的である。

10

#### 【0304】

本発明の化合物を使用するときの用量は、広い範囲で変動することがあり、慣例通りに、そして医師に公知であるように、各個別の例での個体の状態に適応されたい。この用量は、例えば処置される病気の性質および重症度、患者の状態、採用される化合物、急性もしくは慢性疾患のどちらの処置が行われるか、または本発明の化合物に加えてさらなる活性化合物が投与されるかどうかに依存する。本発明の代表的な用量には、約0.001mgから約5000mg、約0.001から約2500mg、約0.001から約1000mg、0.001から約500mg、0.001mgから約250mg、約0.001mgから100mg、約0.001mgから約50mg、および約0.001mgから約25mgが挙げられるが、それに限定されるわけではない。特に比較的大量が必要であるとみなされる場合に、1日に多回の用量、例えば2、3、または4回の用量を投与することができる。個体に応じて、およびその患者の医師または介護者から適切とみなされるときに、本明細書に記載された用量から上方または下方に逸脱することが必要なことがある。

20

#### 【0305】

処置への使用に要する活性成分、または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の量は、選択された特定の塩だけなく、投与経路、処置される状態の性質、ならびにその患者の年齢および状態と共に変動するであろう。したがって、使用量は、最終的に担当の医師または臨床家の判断によるであろう。一般に、当業者はモデル系で得られたin vivoデータを別のものに、例えば動物モデルをヒトに外挿する方法を了解している。典型的には、動物モデルには、下記実施例1に記載された齧歯動物糖尿病モデル、下記実施例2に記載されたマウスアテローム性動脈硬化症モデル、または下記実施例5に記載されたin vivo動物アテローム性動脈硬化症モデルが挙げられるが、それに限定されるわけではない。一部の状況では、これらの外挿は、ただ単に哺乳動物、好ましくはヒトなどの別の動物と比較したその動物モデルの重みに基づきうる。しかし、しばしばこれらの外挿は単に重みの差に基づくだけではなく、むしろ様々な要因を組み入れている。代表的な要因には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および健康状態、疾患の重症度、投与経路、薬理学的考察、例えば採用された特定の化合物の活性、有効性、薬物動力学的プロファイルおよび毒性学的プロファイル、ドラッグデリバリーシステムが利用されるかどうか、急性または慢性疾患状態のどちらが処置されるか、併用療法の一部として本発明の化合物以外にさらなる活性化合物が投与されるかどうかが挙げられる。疾患状態を本発明の化合物および／または組成物を用いて処置するための投薬方式は、上に引用された要因などの様々な要因にしたがって選択される。このように、採用される実際の投薬方式は大きく異なることがあり、したがって、好ましい投薬方式から逸脱することができ、適切な場合には本発明の方法に使用することができることを認識しているであろう。

30

#### 【0306】

所望の用量は、好都合には単回用量で、または適切な間隔で、例えば1日に2、3、4

40

50

、またはそれを超える回数の部分用量 (sub-dose) で投与される分割用量で提示されうる。部分用量自体をさらに、例えば数回の別々のおおまかな間隔の投与に分割することができる。特に比較的大量が適切とみなされて投与される場合に、1日量を数回、例えば2、3、または4回の部分投与に分割することができる。適切ならば、個体の行動に応じて、表示された1日量から上方または下方に逸脱することが必要なことがある。

【0307】

本発明の化合物を多様な経口剤形および非経口剤形で投与することができる。当業者には、以下の剤形が活性構成要素として本発明の化合物または本発明の化合物の薬学的に許容できる塩のいずれかを含みうることが明白であろう。

【0308】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容できる担体は、固体または液体のいずれかでありうる。固体製剤には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシエ剤、坐剤、および分散させることができる顆粒剤が挙げられる。固体担体は、希釈剤、着香料、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、またはカプセル化物質としても作用しうる1つまたは複数の物質でありうる。

【0309】

散剤では、その担体は、微粉化された活性構成要素と混合された微粉化された固体である。

【0310】

錠剤では、その活性構成要素は、必要な結合能を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状および大きさに圧縮成形される。

【0311】

散剤および錠剤は、様々な率の量の活性化合物を含有しうる。散剤または錠剤中の代表的な量は、0.5から約95%の活性化合物を含有することがあるが、当業者はこの範囲を外れた量が必要な場合を分かっているであろう。散剤および錠剤のための好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂などである。

【0312】

用語「調製」は、担体としてカプセル化物質を用いてカプセルを提供する、活性化合物の製剤化を含むことが意図され、そのカプセルでは、活性構成要素が担体の存在下または不在下で担体により囲まれ、したがってその担体と関連している。同様に、カシエ剤およびトローチ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシエ剤、およびトローチ剤は、経口投与に好適な固体形態として使用することができる。

【0313】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドの混合物またはカカオ脂などの低融点ろうを最初に融解させ、攪拌することにより活性構成要素をその中に均質に分散させる。次に、その均質な融解混合物を好都合な大きさの型に注ぎ、冷却させることにより固化させる。

【0314】

活性成分以外に当技術分野において適切であると公知である担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、泡沢剤、または噴射剤として、経膣投与に好適な製剤を提示することができる。

【0315】

液体剤形調製物には、水剤、懸濁剤、および乳剤、例えば水溶液または水-プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、非経口注射用液体調製物をポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤することができる。好適な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤とを使用して、公知の技術により注射用調製物、例えば滅菌注射用水性懸濁剤または油性懸濁剤を製剤することができる。滅菌注射用調製物は、無毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもありうる。採用することができる許容できるビヒクルおよび溶媒の中には水、リング

10

20

30

40

50

ル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒質として好都合に採用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油を採用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸には、注射剤の調製に用途が見出される。

【0316】

このように、本発明の化合物は（例えば注射、例えばボーラス注射または持続注入による）非経口投与用に製剤することができ、アンプル、プレフィルドシリンジ、少量注入の単位量剤形で、または保存料が添加された多回量容器に入れて提示することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、水剤、または乳剤などの剤形を探ることができ、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。あるいは、その活性成分は、無菌固体からの無菌的単離または溶液からの凍結乾燥により得られた、使用前に好適なビヒクル、例えば無菌で無発熱物質の水で構成するための粉末形態のことがある。

10

【0317】

水に活性構成要素を溶解させ、所望により好適な着色料、着香料、安定化剤、および粘稠化剤を添加することによって、経口使用に好適な水溶液を調製することができる。

【0318】

天然ゴムまたは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、または他の十分に公知の懸濁化剤などの粘性物質を有する水に、微粉化された活性構成要素を分散させることによって、経口使用に好適な水性懸濁剤を作成することができる。

20

【0319】

使用直前に経口投与用の液体剤形調製物に変換することが意図される固形調製物も含まれる。そのような液体剤形には、水剤、懸濁剤、および乳剤が挙げられる。これらの調製物は、活性構成要素に加えて、着色料、着香料、安定化剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、粘稠化剤、溶解補助剤などを含有しうる。

【0320】

表皮への局所投与のために、本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤、もしくはローション剤として、または経皮パッチとして製剤することができる。

30

【0321】

軟膏剤およびクリーム剤は、例えば好適な粘稠化剤および／またはゲル化剤を添加した水性または油性基剤を用いて製剤することができる。ローション剤は水性または油性基剤を用いて製剤することができ、一般に1つまたは複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、粘稠化剤、または着色料も含有するものである。

【0322】

口内での局所投与に好適な製剤には、香味基剤、通常はスクロースとアラビアゴムまたはトラガカントとの中に活性薬剤を含むトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤中に活性成分を含む香錠；ならびに好適な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

40

【0323】

水剤または懸濁剤は、通常の手段により、例えばドロッパー、ピペット、またはスプレーにより鼻腔に直接適用される。この製剤を単回量剤形または多回量剤形で提供することができる。ドロッパーまたはピペットの後者の場合では、適切な、予定された体積の水剤または懸濁剤を投与している患者によってこれを実現することができる。スプレーの場合は、例えば定量噴霧スプレーポンプによりこれを実現することができる。

【0324】

呼吸器への投与は、活性成分が好適な噴射剤を有する加圧パック中に提供されるエーロゾル製剤によっても実現することができる。式(Ia)の化合物またはそれを含む医薬組成物がエーロゾルとして、例えば鼻腔エーロゾルとして、または吸入により投与されるならば、例えばスプレー、噴霧器、ポンプ噴霧器、吸入装置、定量吸入器、またはドライパ

50

ウダー吸入器を使用してこれを実施することができる。エーロゾルとして式(Ia)の化合物を投与するための医薬製剤は、当業者に十分に公知の工程により調製することができる。その調製のために、例えば水、水／アルコール混合物、または好適な生理食塩水中の式(Ia)の化合物の溶液または分散液を、慣例的な添加剤、例えばベンジルアルコールまたは他の好適な保存料、バイオアベイラビリティーを増大させるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤など、そして適切な場合は例えば二酸化炭素、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタンなどのCFCなどを含む慣例的な噴射剤を使用して採用することができる。エーロゾルはレシチンなどの界面活性剤も好都合に含有することができる。定量バルブを用意することにより薬物の用量を制御することができる。

10

## 【0325】

鼻腔内製剤を含む、呼吸器への投与が意図された製剤において、その化合物は、一般に例えば10ミクロン以下のオーダーの小さな粒径を有するものである。そのような粒径は、当技術分野で公知の手段、例えば微粉化によって得ることができる。所望ならば、活性成分の持続放出をもたらすように適合された製剤を採用することができる。

## 【0326】

あるいは、活性成分は、乾燥粉末、例えば乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン(PVP)などの好適な粉末基剤に入れた化合物の粉末混合物の形態で提供することができる。好都合には、粉末担体は鼻腔内でゲルを形成するであろう。粉末組成物を、例えばカプセル、または例えばゼラチンのカートリッジ、または吸入器により粉末を投与できるブリストーパックに入れて単位量剤形で提示することができる。

20

## 【0327】

医薬調製物は、好ましくは単位投薬剤形である。そのような剤形では、その調製物は適切な量の活性構成要素を含有する単位量に部分分割される。単位投薬剤形は、パッケージされた製剤のことがあり、そのパッケージは、バイアルまたはアンプルにパッケージされた錠剤、カプセル剤、および散剤などの別々の量の調製物を含有する。同様に、単位投薬剤形は、それ自体カプセル、錠剤、カシエ剤、またはトローチ剤のことがあり、また単位投薬剤形はこれらの任意のものが適切な数でパッケージされた形態のことがある。

30

## 【0328】

経口投与用の錠剤またはカプセル剤および静脈内投与用の液剤は、好ましい組成物である。そのような錠剤およびカプセル剤は、典型的には式(Ia)の化合物を約0.001mgから約1000mg、約0.001mgから約500mg、または約0.001mgから約250mg含有する。

## 【0329】

本発明の化合物は「プロドラッグ」に変換することができる。用語「プロドラッグ」は、当技術分野で公知の特異的化学基で修飾されており、固体に投与した場合にこの基が生体内変換を受けて親化合物をもたらす化合物を指す。このように、プロドラッグは、化合物の特性を改変または除去するために一過的に使用される1つまたは複数の特殊化された無毒性保護基を有する本発明の化合物として考えることができる。一般に、「プロドラッグ」の取り組みは、経口吸収を促進するために利用される。T. HiguchiおよびV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、第14巻、the A.C.S. Symposium SeriesおよびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987に詳細な解説が提供されており、これらの両方はその全体が参考により本明細書に組み込まれている。

40

## 【0330】

(併用療法)

50

本発明の化合物を単独の活性薬剤として投与（すなわち単独療法）することができるが、本明細書に記載された疾患／状態／障害の処置などのために、その化合物を他の薬剤と併用（すなわち併用療法）することもできる。したがって、本発明の別の態様は、そのような処置を必要とする個体に本明細書に記載された1つまたは複数の薬剤と共に、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、代謝関連疾患の処置方法を含む。

### 【0331】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤には、抗肥満剤、例えばアポリポタンパク質B分泌／ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（apo-B/MTP）阻害剤、MCR-4アゴニスト、コレシストキニンA（CCK-A）アゴニスト、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えばシブトラミン）、交感神経作用薬、

<sup>10</sup> <sub>3</sub>アドレナリン作動性受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト（例えばプロモクリプチン）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体アナログ、カンナビノイド1受容体アンタゴニスト〔例えばSR141716:N-（ペリジン-1-イル）-5-（4-クロロフェニル）-1-（2,4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド〕、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン（OBタンパク質）、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リバーゼ阻害剤（テトラヒドロリブスタチン、すなわちオーリスタットなど）、食欲抑制剤（ボンベシンアゴニストなど）、ニューロペプチドYアンタゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド1受容体アゴニスト、毛様体神経栄養因子（Regenron Pharmaceuticals, Inc.、タリータウン、ニューヨーク州およびProcter & Gamble Company、シンシナティ、オハイオ州から入手できるAxokine（商標）など）、ヒト-アグーチ関連タンパク質（AGR）、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3受容体アンタゴニストまたは逆アゴニスト、ニューロメジンU受容体アゴニスト、ノルアドレナリン作動性食欲低下剤（例えばフェンテルミン、マジンドールなど）、および食欲抑制薬（例えばプロピオノン）が挙げられる。

### 【0332】

下記に示される薬剤を含む他の抗肥満剤は十分に公知であり、本開示に照らして当業者に容易に明らかとなるであろう。

### 【0333】

一部の実施形態では、抗肥満剤は、オーリスタット、シブトラミン、プロモクリプチン、エフェドリン、レプチン、およびブソイドエフェドリンからなる群から選択される。さらなる実施形態では、本発明の化合物および併用療法は、運動および／または良識のある食事と共に投与される。

### 【0334】

本発明の化合物と他の抗肥満剤、食欲低下剤、食欲抑制薬、および関連する薬剤との併用療法の範囲は、上に挙げたものに限定されず、その範囲には、原則として過体重の個体および肥満の個体の処置に有用な任意の薬剤または医薬組成物との任意の組合せが含まれる。

### 【0335】

抗肥満剤に加えて、本発明の化合物と併用することができる他の好適な薬剤には、随伴障害の処置に有用な薬剤が挙げられる。そのような障害の処置には、非限定的に以下に参照される薬物クラスに属する、当技術分野で公知の1つまたは複数の薬剤の使用が挙げられる：スルホニル尿素、メグリチニド、ビグアニド、-グルコシダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（すなわちPPAR-）アゴニスト、インスリン、インスリンアナログ、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、コレステロール低下薬（例えばフェノフィブラーート、ベザフィブラーート、ゲムフィブロジル、クロフィブラーートなどを含むフィブラーート；コレステラミン、コレステチポールなどを含む胆汁酸捕捉剤；およびナ

10

20

20

30

40

50

イアシン)、抗血小板剤(例えばアスピリン、およびクロピドグレル、チクロピジンなどを含むアデノシンニリン酸受容体アンタゴニスト)、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、およびアディポネクチン。本発明の一態様によると、本発明の化合物を、本明細書に引用された1つまたは複数の薬物クラスに属する薬剤と併用することができる。

## 【0336】

本発明の化合物と、他の薬剤との併用療法の範囲は、本明細書の上記および下記に挙げられた薬剤に限定されず、その範囲には原則として代謝関連障害に繋がる疾患、状態、または障害の処置に有用な任意の薬剤または医薬組成物との任意の組合せが含まれる。

## 【0337】

本発明の一部の実施形態には、本明細書に記載された疾患、障害、または状態の処置方法が含まれ、その方法は、そのような処置を必要とする個体に、治療有効量または治療有効用量の本発明の化合物を、以下からなる群から選択される少なくとも1つの薬剤と共に投与することを含む：スルホニル尿素、メグリチニド、ビグアニド、-グルコシダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体-（すなわちPPAR-）アゴニスト、インスリン、インスリンアナログ、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、コレステロール低下薬(例えば、フェノフィブラーート、ベザフィブラーート、ゲムフィブロジル、クロフィブラーートなどを含むフィブラーート；コレステラミン、コレステボールなどを含む胆汁酸捕捉剤；およびナイアシン)、抗血小板剤(例えばアスピリン、およびクロピドグレル、チクロピジンなどを含むアデノシンニリン酸受容体アンタゴニスト)、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、およびアディポネクチン。一部の実施形態では、その医薬組成物は、-グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブラーート、LDL異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、インスリン分泌促進剤、チアゾリジンジオン、およびDP受容体アンタゴニストからなる群から選択される1つまたは複数の薬剤をさらに含む。

## 【0338】

本発明の一態様は、本明細書に記載された少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物を包含する。一部の実施形態では、その医薬組成物は、例えば-グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブラーート、LDL異化促進剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、インスリン分泌促進剤、およびチアゾリジンジオンからなる群から選択される1つまたは複数の薬剤をさらに含む。

## 【0339】

本発明の化合物と共に使用することができる好適な薬剤には-グルコシダーゼ阻害剤がある。-グルコシダーゼ阻害剤は、臍臓および/または小腸で-アミラーゼ、マルターゼ、-デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を競合的に阻害する薬物クラスに属する。-グルコシダーゼ阻害剤による可逆阻害は、デンプンおよび糖の消化を遅延させることにより血糖レベルを遅延、減少、または他の方法で低減する。-グルコシダーゼ阻害剤のいくつかの代表的な例には、アカルボース、N-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)バリオラミン(一般名ボグリボース)、ミグリトール、および当技術分野で公知の-グルコシダーゼ阻害剤が挙げられる。

## 【0340】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはスルホニル尿素がある。スルホニル尿素(SU)は、細胞膜のSU受容体を介してインスリン分泌シグナルを伝達することにより、臍臓細胞からのインスリン分泌を促進する薬物である。スルホニル尿素の例には、グリブリド、グリビジド、グリメピリド、および当技術分野で公知の他のスルホニル尿素が挙げられる。

## 【0341】

本発明の化合物と共に使用することができる好適な薬剤にはメグリチニドがある。メグ

10

20

30

40

50

リチニドは、新規なクラスのインスリン分泌促進薬に相当する安息香酸誘導体である。この薬剤は食後高血糖を標的と定め、HbA<sub>1c</sub>の低減にスルホニル尿素に匹敵する効力を示す。メグリチニドの例には、レパグリニド、ナテグリニド、および当技術分野で公知の他のメグリチニドが挙げられる。

## 【0342】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはビグアニドがある。ビグアニドは、嫌気的解糖を刺激し、末梢組織におけるインスリン感受性を増大させ、腸管からのグルコース吸収を阻害し、肝臓グルコース新生を抑制し、脂肪酸酸化を阻害する薬物クラスに相当する。ビグアニドの例には、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン、および当技術分野で公知のビグアニドが挙げられる。

10

## 【0343】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤には - グルコシダーゼ阻害剤がある。 - グルコシダーゼ阻害剤は、膵臓および / または小腸で - アミラーゼ、マルターゼ、 - デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を競合的に阻害する。 - グルコシダーゼ阻害剤による可逆阻害は、デンプンおよび糖の消化を遅延させることにより血糖値を遅延、減少、または他の方法で低減する。 - グルコシダーゼ阻害剤の例には、アカルボース、N - (1, 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロピル) バリオラミン (一般名ボグリボース)、ミグリトール、および当技術分野で公知の - グルコシダーゼ阻害剤が挙げられる。

20

## 【0344】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (すなわち PPAR - ) アゴニストがある。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 アゴニストは、核受容体 PPAR - を活性化することにより、グルコースの生成、輸送、および利用の制御に関するインスリン応答遺伝子の転写を調節する化合物クラスに相当する。このクラスの薬剤は、脂肪酸代謝の調節も促進する。PPAR - アゴニストの例には、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、テサグリタザール (tesaglitazar)、ネトグリタゾン、GW - 409544、GW - 501516、および当技術分野で公知の PPAR - アゴニストが挙げられる。

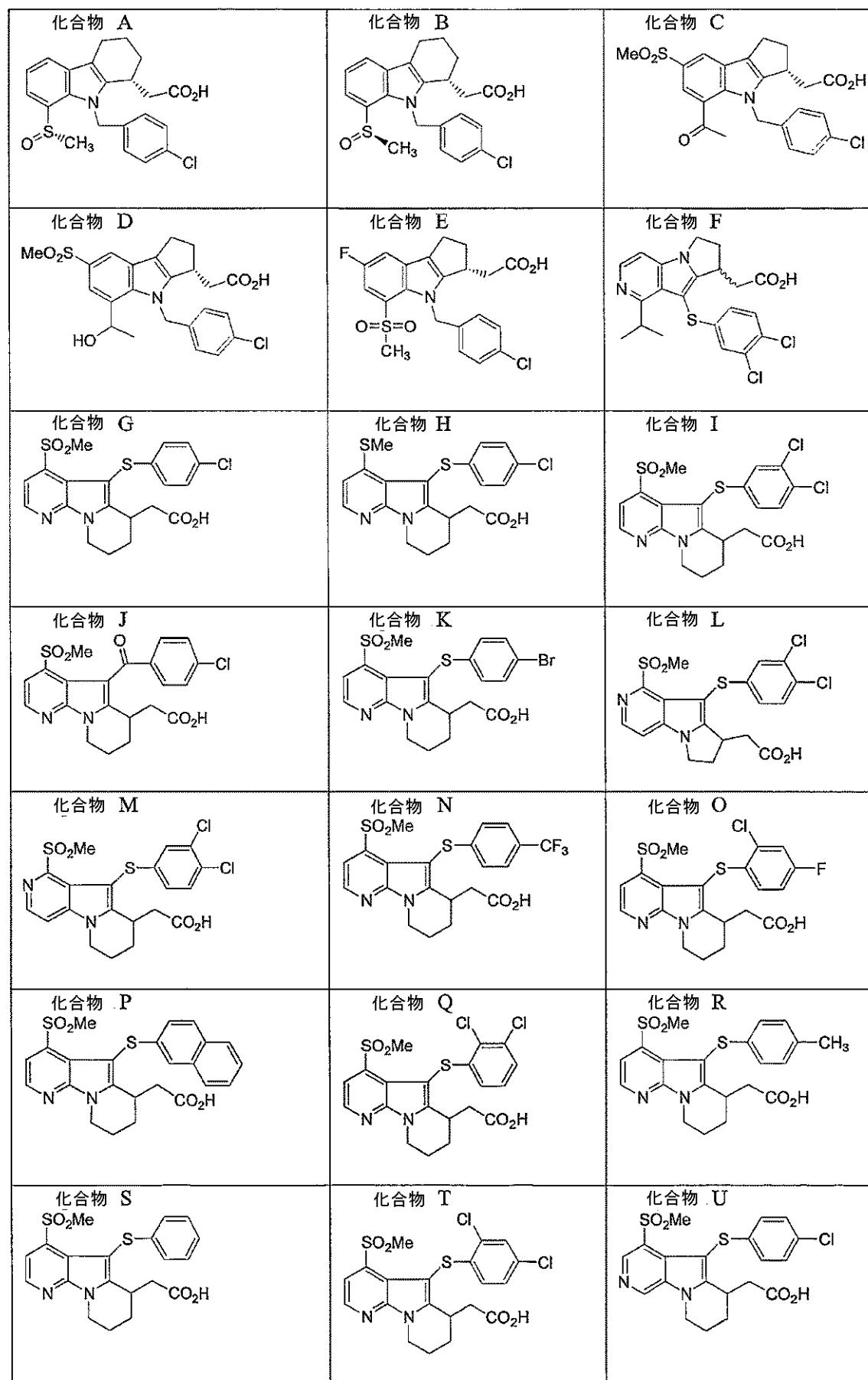
## 【0345】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤には DP 受容体アンタゴニストがある。DP 受容体アンタゴニストには、WO01/79169、WO03/062200、WO01/66520、WO03/022814、WO03/078409、WO2004/103370、EP1305286、WO02/094830などに記載されたものが挙げられる。他の代表的な DP アンタゴニスト化合物は、WO04/103370に見出すことができる。DP 受容体と選択的に拮抗するために特に有用な化合物の例には、以下に挙げられる：

30

## 【0346】

【化 8 6】



10

20

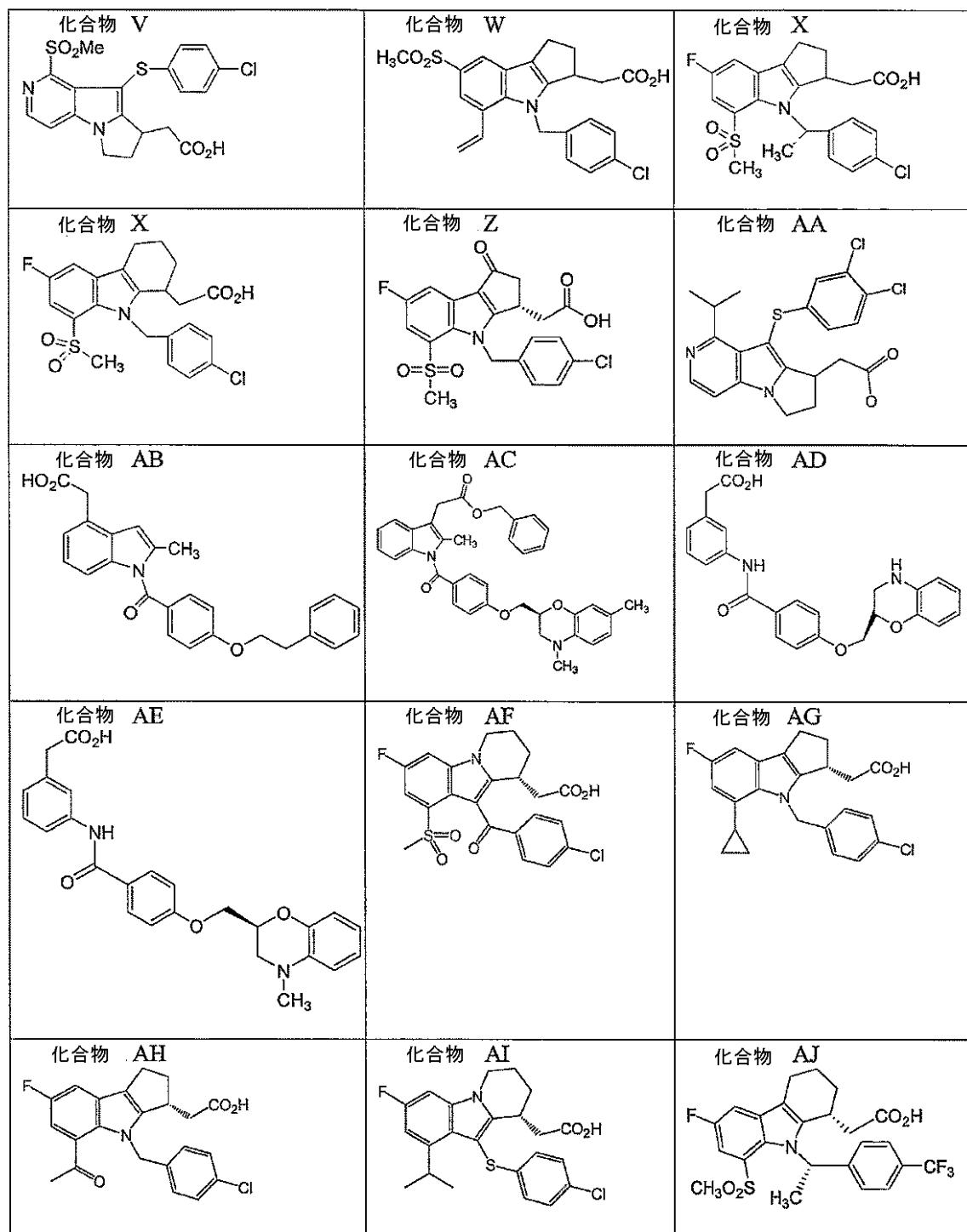
30

40

【0 3 4 7】

50

## 【化 8 7】



10

20

30

40

薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、および水和物が含まれる。化合物 A B は、2001年9月13日に公開されたWO01/66520A1に示される記載により合成することができ、化合物 A C は2003年3月20日に公開されたWO03/022814A1に示される記載により合成することができ、化合物 A D および A E は2003年9月25日に公開されたWO03/078409に示される記載により合成することができる。

## 【0348】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはHMG-CoAレダクターゼ阻害剤がある。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、ヒドロキシメチルグルタリルCoA(HMG-CoA)レダクターゼを阻害することにより血中コレステロールレベルを低下させる薬物クラスに属するスタチン化合物とも称される薬剤である。HMG-CoAレダ

50

クターゼはコレステロール生合成における律速酵素である。スタチンは、LDL受容体の活性をアップレギュレーションすることにより血清LDL濃度を低下させ、血液からのLDL浄化を担っている。スタチン化合物のいくつかの代表的な例には、ロスバスタチン、プラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、BMSの「スーパースタチン」、および当技術分野で公知のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤が挙げられる。

【0349】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤がある。アンギオテンシン変換酵素阻害剤は、血糖レベルを部分的に低下させるだけでなく、アンギオテンシン変換酵素を阻害することにより血圧を低下させる薬物のクラスに属する。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の例には、カブトプリル、エナラブリル、アラセブリル、デラブリル、ラミブリル、リシノブリル、イミダブリル、ベナゼブリル、セロナブリル、シラザブリル、エナラブリラート、ホシノブリル、モベルトブリル(moveltoptil)、ペリンドブリル、キナブリル、スピラブリル、テモカブリル、トランドラブリル、および当技術分野で公知のアンギオテンシン変換酵素阻害剤が挙げられる。

10

【0350】

本発明の化合物と併用することができる好適な薬剤にはアンギオテンシンII受容体アンタゴニストがある。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、アンギオテンシンII受容体サブタイプ1(すなわちAT1)を標的に定め、高血圧に有益な効果を示す。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例には、ロサルタン(およびそのカリウム塩形態)および当技術分野で公知のアンギオテンシンII受容体アンタゴニストが挙げられる。

20

【0351】

本明細書に引用された1つまたは複数の疾患についての他の処置には、以下に参照されるが、それに限定されるわけではない薬物クラスに属する、当技術分野で公知の1つまたは複数の薬剤の使用がある:アミリンアゴニスト(例えばプラムリンチド)、インスリン分泌促進薬(例えばGLP-1アゴニスト、エキセンジン-4、インスリノトロピン(insulnotinropin)(NN2211);ジペプチルペプチダーゼ阻害剤(例えばNVP-DPP-728)、アシリCoAコレステロールアセチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えばエゼチミブ、エフルシミブ(efluclimibe)などの化合物)、コレステロール吸収阻害剤(例えばエゼチミブ、パマクエシドなどの化合物)、コレステロールエステル輸送タンパク質阻害剤(例えばCP-529414、JTT-705、CETi-1、トルセトラピブなどの化合物)、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤(例えばインプリタビドなどの化合物)、コレステロール調節因子(例えばNO-1886などの化合物)、胆汁酸調節因子(例えばGTT103-279などの化合物)、スクアレンシンターゼ阻害剤、および11-HSD1阻害剤。

30

【0352】

スクアレン合成阻害剤は、スクアレンの合成を阻害することにより血中コレステロールレベルを低下させる薬物クラスに属する。スクアレン合成阻害剤の例には、(S)-[ビス[2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ]メトキシ]ホスフィニル]-3-フェノキシベンゼンプロパンスルホン酸カリウム塩(BMS-188494)および当技術分野で公知のスクアレン合成阻害剤が挙げられる。

40

【0353】

本発明によると、その組合せは、各活性構成要素を全て一緒に、または独立してのいずれかで、本明細書上記の薬学的に許容できる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、その混合物を経口または非経口のいずれかで医薬組成物として投与することにより使用することができる。本発明の化合物が別の活性化合物と共に併用療法として投与される場合、同時にまたは異なる時点で与えられる別々の医薬組成物として治療剤を製剤することができるし、また単一の組成物として治療剤を与えることもできる。

50

## 【0354】

本発明によると、本発明の化合物と薬剤との組合せは、各活性構成要素を全て一緒に、または独立してのいずれかで、本明細書に記載された薬学的に許容できる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、その混合物を経口または非経口のいずれかで医薬組成物として投与することにより調製することができる。本発明の化合物または本発明の化合物の混合物が別の活性化合物と共に併用療法として投与される場合、同時にまたは異なる時点で与えられる独立した医薬組成物として治療剤を製剤することができるし、また単一の独立した組成物として治療剤を与えることもできる。

## 【0355】

(標識化合物およびアッセイ法)

10

本発明の別の目的は、放射性造影だけではなく、ヒトを含む組織試料中のRUP25の位置を決定して定量するための、および放射性標識化合物の結合阻害によりRUP25受容体リガンドを同定するためのin vitroおよびin vivo両方のアッセイにも有用な放射性標識された式(Ia)の化合物およびそれに関連する式の化合物に関する。そのような放射性標識化合物を含む新規なRUP25アッセイを含むことは、本発明のさらなる目的である。

## 【0356】

本発明は、同位体標識された式(Ia)の化合物および非限定的に式(Ia)から(Io)などのその任意の亜属を包含する。「同位体標識」または「放射性標識」された化合物は、本明細書に開示された化合物と同一であるが、事実として1つまたは複数の原子が、自然界に典型的に見出される(すなわち天然の)原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子に交換または置換されている化合物である。本発明の化合物に組み込むことができる好適な放射性核種には、<sup>2</sup>H(重水素についてDとも表記される)、<sup>3</sup>H(三重水素についてTとも表記される)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、および<sup>131</sup>Iが挙げられるが、それに限定されるわけではない。本発明の放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特異的な適用に依存するであろう。例えば、RUP25のin vitro標識および競合アッセイには、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>82</sup>Br、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、または<sup>35</sup>Sを組み込む化合物が一般的に最も有用であろう。放射性造影の適用には、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、または<sup>77</sup>Brが一般に最も有用であろう。

20

## 【0357】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ本発明の化合物であり、一部の実施形態では、その放射性核種は、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S、および<sup>82</sup>Brからなる群から選択されることが了解されている。

30

## 【0358】

本発明の特定の同位体標識化合物は、化合物および/または基質の組織分布アッセイに有用である。一部の実施形態では、放射性核種である<sup>3</sup>Hおよび/または<sup>14</sup>C同位体がこの研究に有用である。さらにまた、重水素(すなわち<sup>2</sup>H)などの重い同位体との置換は、代謝安定性が大きいことに起因して特定の治療上の利点をもたらすことがあるため(例えばin vivo半減期の増加または投薬必要量の低減)、一部の状況では好ましいことがある。同位体標識された本発明の化合物は、一般に同位体標識されていない試薬の代わりに同位体標識された試薬に置き換えることにより、上記スキームおよび下記実施例に開示された手順に類似した手順に従うことによって調製することができる。有用な他の合成法を下記に論じる。さらに、本発明の化合物に表された全ての原子は、そのような原子の最もよく存在する同位体、またはまれに存在する放射性同位体もしくは非放射性同位体のいずれかでありうることを了解されたい。

40

## 【0359】

有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成法を本発明の化合物に適用することが

50

でき、その方法は当技術分野で十分に公知である。この合成法、例えば標的分子に活性レベルの三重水素を組み込む方法は以下の通りである。

A . 三重水素ガスを用いた触媒還元 - この手順により、通常は高比活性の生成物が得られ、この手順はハロゲン化前駆体または不飽和前駆体を必要とする。

B . 水素化ホウ素ナトリウム [ <sup>3</sup> H ] を用いた還元 - この手順はかなり安価であり、アルデヒド、ケトン、ラクトン、エステルなどの還元することができる官能基を有する前駆体を必要とする。

C . 水素化アルミニウムリチウム [ <sup>3</sup> H ] を用いた還元 - この手順は、ほぼ理論的な比活性の生成物がもたらされる。この手順も、アルデヒド、ケトン、ラクトン、エステルなどの還元することができる官能基を有する前駆体を必要とする。

D . 三重水素ガス曝露による標識 - この手順は、好適な触媒の存在下で交換可能なプロトンを有する前駆体に三重水素ガスを曝露することを伴う。

E . ヨウ化メチル [ <sup>3</sup> H ] を用いたN - メチル化 - この手順は、通常は適切な前駆体を高比活性ヨウ化メチル ( <sup>3</sup> H ) で処理することによりO - メチル ( <sup>3</sup> H ) 生成物またはN - メチル ( <sup>3</sup> H ) 生成物を調製するために採用される。この方法は、一般に例えば約70 ~ 90 Ci / mmol などのより高い比活性を見込んでいる。

### 【0360】

標的分子に活性レベルの <sup>1 2 5</sup> I を組み込むための合成法には以下のものが挙げられる。

A . ザントマイヤー反応などの反応 - この手順は、アリールアミンまたはヘテロアリールアミンをテトラフルオロホウ酸塩などのジアゾニウム塩に変換し、続いてNa <sup>1 2 5</sup> I を使用して <sup>1 2 5</sup> I 標識化合物に変換する。示された手順は、Zhu, D. - G. および共同研究者らにより J. Org. Chem. 2002, 67, 943 ~ 948 に報告された。

B . フェノールのオルトヨウ素 <sup>1 2 5</sup> 化 - この手順は、フェノールのオルト位で <sup>1 2 5</sup> I を組み込むことを見込んでおり、これは、Collie, T. L. および共同研究者らにより J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264 ~ S266 に報告された通りである。

C . <sup>1 2 5</sup> I への臭化アリールおよび臭化ヘテロアリールの交換 - この方法は、一般に2段階工程である。第1ステップは、トリアルキル錫ハロゲン化物またはヘキサアルキル二錫 [ 例えば (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ] の存在下で、例えばPd触媒反応 [ すなわち Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> ] を用いた、またはアリールリチウムもしくはヘテロアリールリチウムを介した、臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールから対応するトリアルキル錫中間体への変換である。示された手順は、Bas, M. - D. および共同研究者らにより J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280 ~ S282 に報告された。

### 【0361】

式 (Ia) の放射性標識RUP25化合物をスクリーニングアッセイに使用して、化合物を同定 / 評価することができる。一般論として、新たに合成または同定された化合物 ( すなわち被験化合物 ) がRUP25受容体への「式 (Ia) の放射性標識化合物」の結合を低減する能力について、その化合物を評価することができる。したがって、被験化合物がRUP25受容体との結合に関して「式 (Ia) の放射性標識化合物」と競合する能力は、被験化合物の結合親和性と直接相関する。

### 【0362】

本発明の標識化合物はRUP25受容体と結合する。一実施形態では、標識化合物は約500 μM未満のIC<sub>50</sub>を有し、別の実施形態では、標識化合物は約100 μM未満のIC<sub>50</sub>を有し、なお別の実施形態では、標識化合物は約10 μM未満のIC<sub>50</sub>を有し、さらになお別の実施形態では標識阻害剤は約0.1 μM未満のIC<sub>50</sub>を有する。

### 【0363】

10

20

30

40

50

開示された受容体および方法の他の用途は、とりわけ本開示の概説に基づき当業者に明白となるであろう。

【0364】

認識されるように、本発明の方法のステップは、任意の特定の回数または任意の特定の配列で実施される必要はない。追加の目的、利点、および本発明の新規の特徴は、以下の実施例を吟味するときに当業者に明白となるであろう。その実施例は、例示であることが意図され、限定されることが意図されない。

【実施例】

【0365】

以下の実施例は、限定の手段としてではなく、例示目的のために提供される。当業者は、本明細書の開示に基づき同等のアッセイおよび方法を計画することができるであろうし、その全てが本発明の部分を形成する。 10

【0366】

実施例1

齧歯動物糖尿病モデル

肥満およびインスリン抵抗性を合併する2型糖尿病の齧歯動物モデルが開発されている。マウスにおけるdb/dbおよびob/ob [Diabetes (1982) 31: 1 ~ 6 参照] およびズッカーラットにおけるfa/faなどの遺伝モデルが、疾患の病態生理の理解のために、および候補となる治療化合物を検査するために開発されている [Diabetes (1983) 32: 830 ~ 838; Annual Report Sankyo Research Laboratory (1994) 46: 1 ~ 57]。Jackson Laboratoryによって開発されたホモ接合型動物であるC57BL/KsJ-db/dbマウスは肥満、高血糖、高インスリン血症、およびインスリン抵抗性である [J Clin Invest (1990) 85: 962 ~ 967] が、ヘテロ接合体は痩せており、正常血糖である。db/dbモデルでは、マウスは、糖レベルの制御が不十分である場合にヒト2型糖尿病の後期に通常観察される特徴であるインスリン欠乏を、齧歯動物と共に進行性発現する。このモデルがヒト2型糖尿病と類似していることから、血漿グルコースおよびトリグリセリドの低下を含むが、それに限定されるわけではない活性について本発明の化合物が検査される。ズッカーラットは、重度の肥満、高インスリン血症、およびインスリン抵抗性であり [Coleman, Diabetes (1982) 31: 1; Escherich 'Diabetes Mellitus', H. Rifkin および D. Porte, Jr.編 [Elsevier Science Publishing Co., ニューヨーク、第4版、(1990)、299 ~ 340頁] }、fa/fa突然変異はマウスdb突然変異のラット等価物でありうる [Friedmanら、Cell (1992) 69: 217 ~ 220; Trueettら、Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88: 7806]。Tubby(tub/tub)マウスは、肥満、中程度のインスリン抵抗性、および高インスリン血症を有し、重大な高血糖を有さないことを特徴とする [Colemanら、Heredity (1990) 81: 424]。 20 30

【0367】

本発明は、上記齧歯動物糖尿病モデルの任意のものまたは全てにおいて、2型糖尿病、他の好ましい代謝関連障害もしくは以前に記載された脂質代謝障害を有するヒトにおいて、または他の哺乳動物に基づくモデルにおいて、インスリン抵抗性および高血糖を低減するために本発明の化合物を使用することを包含する。血漿グルコースおよびインスリンレベル、ならびに血漿遊離脂肪酸およびトリグリセリドを含むが、それに限定されるわけではない他の因子を検査する。 40

本発明の化合物の抗高血糖活性のin vivoアッセイ

遺伝的に変更された肥満糖尿病マウス(db/db) (雄性7 ~ 9週齢)を標準的な実験室条件で22および相対湿度50%で飼育し(マウス7 ~ 9匹/ケージ)、Purina齧歯動物用固形飼料の給餌および水の自由摂取により維持する。処置前に、各動物の尾静脈から採血し、血中グルコース濃度をOne Touch Basic Gluco

se Monitor System (LifeScan) を用いて決定する。250から500mg/dlの血漿グルコースレベルを有するマウスを使用する。各処置群は、試験の開始時に各群で平均グルコースレベルが等しくなるように配分されたマウス7匹からなる。イソフルラン麻酔を使って挿入した微量浸透圧ポンプによりdb/dbマウスに投与を行い、本発明の化合物、生理食塩水、または無関係の化合物をマウスの皮下(s.c.)に供給する。その後、間隔を空けて尾静脈から血液を採取し、血中グルコース濃度について分析する。Studentのt検定を使用して群間の有意差を評価する(本発明の化合物を生理食塩水処置と比較)。

## 【0368】

## 実施例2

10

## マウスアテローム性動脈硬化症モデル

アディポネクチン遺伝子のノックアウトにより作成されたアディポネクチン欠損マウスは、アテローム性動脈硬化症の素因を有し、インスリン抵抗性であることが示されている。このマウスは、虚血性心疾患の好適なモデルでもある [Matsuda, Mら、J. Biol. Chem. (2002) 7月およびそこに引用されている参考文献。その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれている]。

## 【0369】

アディポネクチンノックアウトマウスを標準的な実験室条件で22および相対湿度50%で飼育する(マウス7~9匹/ケージ)。イソフルラン麻酔を使って挿入した微量浸透圧ポンプによりこのマウスに投与を行い、本発明の化合物、生理食塩水、または無関係の化合物をマウスの皮下(s.c.)に供給する。異なる時間間隔で屠殺した異なる群のマウスについて、新生内膜肥厚および虚血性心疾患を決定する。Studentのt検定を使用して群間の有意差を評価する(本発明の化合物を生理食塩水処置と比較)。

20

## 【0370】

## 実施例3

## in Vitro生物学的活性

以下のプロトコールにより、hRUP25に対するアゴニストとしての候補化合物を直接同定するために、修正Flashプレート(商標)アデニリルシクラーゼキット(New England Nuclear; カタログ番号SMP004A)を利用した。用語hRUP25には、ヌクレオチドについてはGenBank受託番号第NM\_177551号およびポリペプチドについてはGenBank受託番号第NP\_808219号に見出されるヒト配列、ならびに天然対立遺伝子変異体、哺乳動物オーソログ、およびその組換え突然変異体が含まれる。

30

## 【0371】

hRUP25をコードしている発現ベクターを安定にトランスフェクトされ、細胞表面でのコードされたhRUP25受容体の発現を許容する条件で培養されたCHO細胞を非酵素的手段によりフラスコから採取した。細胞をPBS中で洗浄し、製造業者のアッセイ緩衝液に再懸濁した。血球計算板およびトリパンブルーの排除を用いて生存細胞を計数し、細胞濃度を $2 \times 10^6$ 細胞/mlに調整した。cAMP標準および検出緩衝液(検出緩衝液11mlに加えた2μCiのトレーサー [ $^{125}$ I]-cAMP(100μl)を含む)を調製し、製造業者の説明書通りに維持した。上記のように同定された候補化合物(凍結している場合は室温で解凍したもの)をそれぞれのウェル(好ましくは96ウェルプレートのウェル)に漸増する濃度(3μl/ウェル; 最終アッセイ濃度12μM)で加えた。このウェルに、アッセイ緩衝液50μl中の100000細胞を加え、次に、得られた混合物を静かに振盪しながら室温で30分間インキュベートした。インキュベーションの後に、検出緩衝液100μlを各ウェルに加え、続いて2~24時間インキュベートした。「Prot. #31」を使用したWallac MicroBeta(商標)プレートリーダーでプレートを計数した(製造業者の説明書通り)。

40

## 【0372】

本発明の特定の化合物は、cAMPホールセル法において約25μM以下のEC<sub>50</sub>を

50

有する。

【0373】

実施例4：in vitro生体活性

$^{35}\text{S}$ -GTP S結合アッセイ：

ナイアシン受容体またはベクター対照を安定に発現しているチャイニーズハムスター卵巣(CHO)-K1細胞から調製した膜(7 $\mu\text{g}$  / アッセイ)を、Wallac Scinti stripプレートに入れたアッセイ緩衝液(100mM HEPES、100mM NaCl、および10mM MgCl<sub>2</sub>、pH 7.4)に希釈し、40 $\mu\text{M}$  GDP(最終[GDP]は10 $\mu\text{M}$ であった)を含有するアッセイ緩衝液に希釈した被験化合物と共に約10分間予備インキュベートしてから、0.3nMまで $^{35}\text{S}$ -GTP Sを加えた。潜在的な化合物の沈殿を回避するために、全ての化合物を最初100%DMSO中に調製し、次にアッセイ緩衝液で希釈し、アッセイでは終濃度3%のDMSOをもたらした。1時間結合を進行させてから、プレートを4000rpmで15分間室温で遠心分離し、続いてTop Countシンチレーションカウンターで計数した。GraphPad Prismを用いて結合曲線の非線形回帰分析を行った。

膜の調製

材料：

CHO-K1細胞の培地：F-12 Kaighn's変法細胞培地。10%FBS、2mM L-グルタミン、1mMピルビン酸ナトリウム、および400 $\mu\text{g}/\text{mL}$  G418含有。

膜剥離用緩衝液：20mM HEPES

10mM EDTA、pH 7.4

膜洗浄用緩衝液：20mM HEPES

0.1mM EDTA、pH 7.4

プロテアーゼ阻害剤カクテル：P-8340 (Sigma、セントルイス、ミズーリ州)

手順：

- 15cm<sup>2</sup>プレートから細胞培養培地を吸引し、5mL冷PBSですすぎ、吸引する。
- 膜剥離用緩衝液5mLを加え、細胞を剥離する。剥離物を50mL遠心管に移す。プロテアーゼ阻害剤カクテル50 $\mu\text{L}$ を加える。
- 20000rpmで17分間4で回転させる。
- 上清を吸引除去し、ペレットを膜洗浄用緩衝液30mLに再懸濁する。プロテアーゼ阻害剤カクテル50 $\mu\text{L}$ を加える。
- 20000rpmで17分間4で回転させる。
- 膜ペレットから上清を吸引除去する。得られたペレットをその後使用するために-80で凍結してもよいし、またペレットを直ちに使用することもできる。

アッセイ

材料：

グアノシン5'-ニリン酸ナトリウム塩(GDP、Sigma-Aldrichカタログ#87127)

グアノシン5'-[ $^{35}\text{S}$ ]チオ三リン酸トリエチルアンモニウム塩([ $^{35}\text{S}$ ]GTP-S、Amersham Biosciencesカタログ#SJ1320、約1000Ci/mmol)

96ウェルScintiplate (Perkin-Elmer #1450-501)

結合緩衝液：20mM HEPES、pH 7.4

100mM NaCl

10mM MgCl<sub>2</sub>

GDP緩衝液：結合緩衝液にGDPを加え、0.4から40 $\mu\text{M}$ の範囲にする。アッセイ前に新鮮調製する。

手順：(総アッセイ体積 = 100 $\mu\text{L}$ ウェル)

化合物を有するかまたは有さないGDP緩衝液25 $\mu\text{L}$  (最終GDPは10 $\mu\text{M}$ 、よって

10

20

30

40

50

40  $\mu$  M 原液を使用)

結合緩衝液中の膜 50  $\mu$  L (0.4 mg タンパク質 / mL)

結合緩衝液中の [ $^{35}$ S] GTP S 25  $\mu$  L。結合緩衝液 10 mL に [ $^{35}$ S] GTP S 原液 5  $\mu$  L を加えることによりこれを調製する(この緩衝液は GDP を有さない)

- ・スクリーニングする化合物プレートを解凍(100% DMSO 中に化合物(2 mM) 5  $\mu$  L を有する娘プレート)
- ・この化合物(2 mM)を GDP 緩衝液 245  $\mu$  L で 1:50 に希釈し、2% DMSO 中に 40  $\mu$  M とする。凍結膜ペレットを氷冷しながら解凍

・POLYTRON PT 3100 (7000 rpm の設定でプローブ PT - DA 300 7/2) を使用して懸濁するまで膜を短時間ホモジナイズする。プラッドフォードアッセイにより膜タンパク質濃度を決定する。タンパク質濃度 0.40 mg / mL まで結合緩衝液中で膜を希釈する。(注: 最終アッセイ濃度は 20  $\mu$  g / well である)。

- ・ウェル 1 個あたり GDP 緩衝液中の化合物 25  $\mu$  L を Scintiplate に加える。
- ・ウェル 1 個あたり膜 50  $\mu$  L を Scintiplate に加える。

・室温で 5 ~ 10 分間予備インキュベート。

・希釈した [ $^{35}$ S] GTP S 25  $\mu$  L を加える。振盪装置(Lab - Line モデル # 1314、設定 4 で振盪)に置いて室温で 60 分間インキュベートする。

・プレートカバーで密封したプレートを 2500 rpm で 20 分間 22° で回転させることによりアッセイを停止する。

・Top Count NXT シンチレーションカウンターの 35 S プロトコールで読み取る。

#### 【0374】

本発明の特定の化合物は、機能的 *in vitro* GTP S 結合アッセイにおいて約 10 ~ 100  $\mu$  M の範囲に EC<sub>50</sub> を有する。本発明のさらに好都合な化合物は、このアッセイにおいて約 1 ~ 10  $\mu$  M の範囲に EC<sub>50</sub> 値を有する。なおさらに好都合な化合物は、このアッセイにおいて約 1  $\mu$  M 未満の EC<sub>50</sub> 値を有する。

#### 【0375】

##### 実施例 5

##### In vivo 動物モデル

高い総コレステロール / HDL - コレステロール比およびそれに関連する状態を予防および処置する医薬としての本発明の化合物の 1 つの有用性は、*in vivo* ブタモデルにおける総コレステロール対 HDL - コレステロールの比の低下、HDL - コレステロールの上昇、またはアテローム性動脈硬化症からの保護に果たすその化合物の活性によって実証される。ヒトの生理、特に脂質代謝を大部分の他の動物モデルよりもよく反映することから、ブタが動物モデルとして使用される。限定が意図されない例示的な *in vivo* ブタモデルを本明細書に提示する。

#### 【0376】

2% コレステロールおよび 20% 牛脂を補充した標準固形飼料からなる飽和脂肪酸に富む高コレステロール(SFA - CHO)食を、Yorkshire albinus ブタ(体重 25.5 ± 4 kg) に 50 日間給餌する(ブタ体重 35 kg<sup>-1</sup>あたり固形飼料 1 kg) [Royo T. ら、European Journal of Clinical Investigation (2000) 30: 843 ~ 52; この開示はその全体が参考により本明細書に組み込まれている]。飽和対不飽和脂肪酸比は、通常のブタ用固形飼料の 0.6 から SFA - CHO 食では 1.12 まで変更される。SFA - CHO 食を給餌され、プラセボで処置された 1 つの群(n = 8) および SFA - CHO 食を給餌されその化合物で処置された(3.0 mg kg<sup>-1</sup>) 1 つの群(n = 8) の 2 群に動物を分ける。対照動物に標準固形飼料を 50 日間給餌する。ベースライン(動物の受け取りから 2 日後) および食事の開始から 50 日後に血液試料を採取する。血中脂質を分析する。動物を屠殺し、剖検する。

10

20

30

40

50

## 【0377】

あるいは、前述の分析は、それぞれ異なる用量の化合物で処置された複数の群を含む。好ましい前記用量は、 $0.1\text{ mg kg}^{-1}$ 、 $0.3\text{ mg kg}^{-1}$ 、 $1.0\text{ mg kg}^{-1}$ 、 $3.0\text{ mg kg}^{-1}$ 、 $10\text{ mg kg}^{-1}$ 、 $30\text{ mg kg}^{-1}$ 、および $100\text{ mg kg}^{-1}$ からなる群から選択される。

## 【0378】

あるいは、前述の分析は、複数の時点で実施される。好ましい前記時点は、10週、20週、30週、40週、および50週からなる群から選択される。

## HDLコレステロール

クエン酸三ナトリウム(3.8%、1:10)中に血液を採取する。遠心分離(1200g、15分間)後に血漿を得て、直ちに加工する。自動分析装置Kodak Ektachem DT System(Eastman Kodak Company、ロchester、ニューヨーク州、米国)を使用して総コレステロール、HDLコレステロール、およびLDLコレステロールを測定する。範囲を超える値のパラメータを有する試料を、製造業者が供給する溶液で希釈してから、再度分析する。総コレステロール/HDLコレステロール比を決定する。群間でHDLコレステロールレベルを比較する。群間で総コレステロール/HDLコレステロール比を比較する。

## 【0379】

化合物の投与に応じたHDLコレステロールの上昇または総コレステロール/HDLコレステロール比の低減を、前述の有用性を有する化合物を指し示すものとしてとらえる。

## アテローム性動脈硬化症

胸大動脈および腹大動脈を無傷のまま取り出し、腹側表面に沿って縦方向に切開し、組織学的検査、脂質組成試験、および合成試験のために胸大動脈および腹大動脈における標準部位から試料を切除した後に中性緩衝ホルマリン中で固定する。固定後に大動脈全体をスダンIVで染色し、ピンをはずして平らにし、コンピュータ画像解析システム(Image Pro Plus; Media Cybernetics、シルバースプリング、メリーランド州)に接続したTVカメラでデジタル画像を取得して、アテローム性動脈硬化病変が波及した大動脈表面の率を決定する[Gerrity RGら、Diabetes(2001)50:1654~65; Cornhill JFら、Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology(1985)5:415~26; この開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれている]。アテローム性動脈硬化病変が波及した大動脈表面の率を群間で比較する。

## 【0380】

化合物の投与に応じ、アテローム性動脈硬化病変が波及した大動脈表面の率の低減を、前述の有用性を有する化合物を指し示すものとしてとらえる。

## 【0381】

## 実施例6

## 受容体結合アッセイ

本明細書に記載された方法に加えて、被験化合物を評価する別の手段は、RUP25受容体との結合親和性を決定することによる。この種類のアッセイは、一般にRUP25受容体に対する放射性標識リガンドを必要とする。RUP25受容体に対する公知のリガンドおよびその放射性標識体を使用しないことから、式(Ia)の化合物を放射性同位体で標識し、RUP25受容体に対する被験化合物の親和性を評価するためのアッセイに使用することができる。

## 【0382】

化合物を同定/評価するためのスクリーニングアッセイに式(Ia)の放射性標識RUP25化合物を使用することができる。一般論として、新たに合成または同定された化合物(すなわち被験化合物)がRUP25受容体に対する「式(Ia)の放射性標識化合物」の結合を低減する能力についてその化合物を評価することができる。したがって、「式(Ia)の放射性標識化合物」または放射性標識RUP25

10

20

30

40

50

リガンドと競合する能力は、RUP25受容体に対する被験化合物の結合親和性と直接相関する。

RUP25についての受容体の結合を決定するためのアッセイプロトコール

A. RUP25受容体の調製

ヒトRUP25受容体100 $\mu$ gを一過性にトランスフェクトされた293細胞（ヒト腎臓、ATCC）およびリポフェクタミン60 $\mu$ L（15cmの皿1枚あたり）を、培地を交換してその皿の中で24時間成長させ（集密度75%）、10ml/皿のHepes-EDTA緩衝液（20mM Hepes+10mM EDTA、pH7.4）を用いて細胞を取り出す。得られた細胞をBeckman Coulter遠心分離器で17000rpmで20分間（JA-25.50ロータで）遠心分離する。続いて、得られたペレットを20mM Hepes+1mM EDTA、pH7.4中に再懸濁し、50ml Dounceホモジナイザーでホモジナイズし、もう一度遠心分離する。上清を除去してから、結合アッセイに使用するまでペレットを-80で保存する。アッセイに使用するときに、膜を氷冷しながら20分間解凍し、次に、インキュベーション緩衝液（20mM Hepes、1mM MgCl<sub>2</sub>、100mM NaCl、pH7.4）10mLを加える。得られた膜をボルテックスで処理して粗膜ペレットを再懸濁し、Brinkmann PT-3100 Polytronホモジナイザーで設定6で15秒間ホモジナイズする。BRLブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して、膜タンパク質濃度を決定する。

B. 結合アッセイ

総結合について、総体積50 $\mu$ Lの適切に希釈した膜（50mMトリスHCl（pH7.4）、10mM MgCl<sub>2</sub>、および1mM EDTA；タンパク質5~50 $\mu$ gを含有するアッセイ緩衝液に希釈）を96ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートに加えてから、アッセイ緩衝液100 $\mu$ Lおよび放射性標識RUP25リガンド50 $\mu$ Lを加える。非特異的結合については、100 $\mu$ Lの代わりにアッセイ緩衝液50 $\mu$ Lを加え、追加の10 $\mu$ M冷RUP25 50 $\mu$ Lを加えてから、放射性標識RUP25リガンド50 $\mu$ Lを加える。次に、プレートを室温で60~120分間インキュベートする。Brandeel 196ウェルプレートハーベスターを備えるMicroplate Device GF/C Unifilter濾過プレートに通してアッセイプレートを濾過することによって結合反応を終了させてから、0.9%NaClを含有する冷50mMトリスHCl、pH7.4で洗浄する。次に、濾過プレートの底を密封し、Optiphase Supermix 50 $\mu$ Lを各ウェルに加え、プレートの上面を密封し、プレートをTri lux MicroBetaシンチレーションカウンターで計数する。化合物競合試験については、アッセイ緩衝液100 $\mu$ Lを加える代わりに、適切に希釈した被験化合物100 $\mu$ Lを適切なウェルに加え、続いて放射性標識RUP25リガンド50 $\mu$ Lを加える。

C. 計算

被験化合物を最初に1および0.1 $\mu$ Mでアッセイし、次に、中間の用量が放射性RUP25リガンド結合の約50%の阻害を引き起こす（すなわちIC<sub>50</sub>）ように濃度範囲を選択する。被験化合物（B<sub>0</sub>）の不在下での特異的結合は、総結合（B<sub>T</sub>）から非特異的結合（NSB）を減算した差であり、同様に（被験化合物の存在下の）特異的結合（B）は置換結合（displacement binding）（B<sub>D</sub>）から非特異的結合（NSB）を減算した差である。阻害応答曲線である%B/B<sub>0</sub>対被験化合物濃度のロジット-対数プロットからIC<sub>50</sub>を決定する。

【0383】

K<sub>i</sub>をChengおよびPrusoffの変換により計算する：  

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

式中、[L]はアッセイに使用された放射性RUP25リガンドの濃度であり、K<sub>d</sub>は同じ結合条件で独立して決定された放射性RUP25リガンドの解離係数である。

D. 代替的な結合アッセイの手順

10

20

30

40

50

### H - ニコチン酸結合競合アッセイ

ナイアシン受容体を安定発現しているCHO-K1細胞を使用して、結合分析用の膜を作製した。10%FBS(GIBCO、#10438-026)、1mg/mlG418(GIBCO、#10131-027)、および1×Pen-Strep(Sigma P-0871)を含有する成長培地(Kaighn変法F-12培地(ATCC、#30-2004)に細胞を集密度約80%まで成長させ、剥がすことで採取し、12000×g、4で10分間遠心分離した。細胞ペレットを採取緩衝液(20mMHEPES、10mMEDTA、pH7.4)に再懸濁し、設定5で12mmPolytronホモジナイザーの4×10秒の破碎でホモジナイズした。溶解産物を2000×g、4で10分間遠心分離して、未溶解の細胞および核を除去し、得られた上清を39000×g、4で45分間遠心分離して膜をペレットにした。得られたペレットを洗浄緩衝液(20mMHEPES、0.1mMEDTA、pH7.4)に再懸濁し、設定4で12mmPolytronの3×10秒の破碎でホモジナイズし、39000×g、4で45分間再遠心分離した。得られたペレットを洗浄緩衝液に再懸濁し、使用する前に液体窒素中で保存した。BSAを標準として用いて、Pierce BCAタンパク質アッセイを使用して、この調製物中の膜タンパク質の濃度を決定した。

#### 【0384】

96ウェルポリプロピレンプレート中で<sup>3</sup>H-ニコチン酸の平衡結合を行った。反応物は、アッセイ緩衝液に希釈した膜140μL(20mMHEPES、pH7.4、1mM MgCl<sub>2</sub>、および0.01%CHAPS；15～30μg膜タンパク質/アッセイ)、アッセイ緩衝液に希釈した被験化合物20μL(化合物の原液は100%DMSO中に溶かしたもので、アッセイ液中の最終DMSO濃度は0.25%であった)、250nM三重水素化ナイアシン40μL([5,6-<sup>3</sup>H]-ニコチン酸:American Radiolabeled Chemicals, Inc.、エタノール中に20μM；各アッセイ液中の最終エタノール濃度は1.5%であった)。250μM未標識ニコチン酸の存在下で非特異的結合を決定した。室温で3～4時間混合後に、Packard Harvesterを使用してPackard Unifilter GF/Cプレートに通して反応物を濾過し、氷冷結合緩衝液8×200μLで洗浄した。プレートを一晩乾燥させ、GF/Cプレート用に設計されたPerkinElmerテープでその裏を密封した。PerkinElmer Microscint-20シンチレーション液40μLを各ウェルに加え、上部を密封し、Packard TopCountシンチレーションカウンターでプレートを分析した。

#### 【0385】

上記のCの通りに計算を行った。

#### 【0386】

本発明の特定の化合物は、<sup>3</sup>H-ニコチン酸結合競合アッセイにおいて約10から約100μMの範囲内のEC<sub>50</sub>を有する。本発明のさらに好都合な化合物は、このアッセイにおいて約1から約10μMの範囲内のEC<sub>50</sub>値を有する。さらにより好都合な化合物は、このアッセイにおいて約1μM未満のEC<sub>50</sub>値を有する。

#### 【0387】

##### 実施例7：レーザードップラーによるフラッシング

手順 - 10mg/ml/kgネンブタールナトリウムを用いて雄性C57B16マウス(約25g)を麻酔する。アンタゴニストを投与しようとする場合、アンタゴニストをネンブタール麻酔と共に注射する。10分後に動物をレーザーの下に置き、耳の腹側が露出するように耳を後ろに折り返す。レーザーを耳の中央に位置決めし、強度8.4～9.0V(一般に耳の上約4.5cm)に焦点を合わせる。15×15画像形式、自動間隔、60画像、および中程度の分解能で20秒の時間遅れでデータ取得を開始する。10番目の画像の後に腹腔内に注射することにより被験化合物を投与する。画像1～10はその動物のベースラインとみなされ、ベースラインの平均強度の平均にデータを基準化する。材料および方法 - レーザードップラーPirimed PimII、ナイアシン(S

10

20

30

40

50

igma)、ネンブタール(ABbot lab s)。

【0388】

実施例8：カテーテルを挿入した雄性Sprague-Dalyラットにおけるin vivo遊離脂肪酸生成の阻害

生きた自由に運動しているラット由来の血清で非エステル化遊離脂肪酸(NEFA)アッセイを行う。頸静脈カテーテルを外科的に頸静脈に埋め込み、術後少なくとも48時間動物を回復させる。アッセイの約16時間前に動物から餌を取り去る。カテーテルから血液約200μlを抜き取り、ベースラインNEFA血清試料とする。各ラットに様々な濃度で薬物を腹腔内(IP)投与し、次に示した時点でさらなるNEFA分析のために血液約200μlをカテーテルから抜き取る。製造業者の説明書(Wako Chemicals, USA; NEFA C)通りにNEFAアッセイを行い、公知の標準曲線(公知の遊離脂肪酸の範囲)の回帰分析により遊離脂肪酸濃度を決定する。Excelおよび Prism Graphを使用してデータを分析する。

【0389】

実施例9

選択された本発明の化合物の合成

本発明の化合物およびその合成を以下の実施例にさらに例示する。本発明をさらに定義するために、しかしこの実施例の詳細に本発明を限定することなしに、以下の実施例を提供する。本明細書の上記および下記に記載された化合物は、CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1またはAutonom 2000によって命名されている。特定の場合に一般名が使用され、この一般名は当業者に認識されるであろうと了解されている。一般に、下に提供される実施例について、化学名直前の標準的な呼称「(±)」は、ラセミ混合物を指し示すために使用される。この実施例に示される化学構造は、例示の目的のためだけに存在し、実施例についての化学名が別のものを述べていなければない限り限定することが意図されない。

【0390】

化学的性質：4ヌクレウスオートスイッチャブルプローブおよびz軸グラジエントを備えるVarian Mercury Vx-400、またはQNP(Quad Nucleusプローブ)もしくはBBI(Broad Band Inverse)と、z軸グラジエントとを備えるBruker Avance-400でプロトン核磁気共鳴(<sup>1</sup>H NMR)スペクトルを記録した。化学シフトを百万分率(ppm)で示し、残留溶媒シグナルを参照として使用する。NMRの略語を以下のように使用する：s = シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルダブルレット、dt = ダブルトリプレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード。Emrys Synthesizer(Personal Chemistry)を使用してマイクロ波照射を実施した。シリカゲル60F<sub>254</sub>(Merck)で薄層クロマトグラフィー(TLC)を行い、PK6Fシリカゲル60Aの1mmプレート(Whatman)で分取用薄層クロマトグラフィー(分取用TLC)を行い、Kieselgele 60の0.063~0.200mm(Merck)を用いたシリカゲルカラムでカラムクロマトグラフィーを行った。Buchiロータリーエバボレーターで真空中で蒸発を行った。パラジウムを濾過するときにCelite 545(登録商標)を使用した。

【0391】

LCMSの仕様：1)PC:HPLCポンプ:LC-10AD VP、株式会社島津製作所；HPLCシステムコントローラ:SCL-10A VP、株式会社島津製作所；UV検出器:SPD-10A VP、株式会社島津製作所；オートサンプラー:CTC HTS、PAL、Leap Scientific；質量分析計:ターボイオンスプレー源を備えるAPI150EX、AB/MDS Scieix；ソフトウェア:Analyst 1.2.2)Mac:HPLCポンプ:LC-8A VP、株式会社島津製作所；HPLCシステムコントローラ:SCL-10A VP、株式会社島津製作所；UV検出器:SPD-10A VP、株式会社島津製作所；オートサンプラー:215 Liquid

10

20

30

40

50

Handler、G ilson Inc ; 質量分析計：ターボイオンスプレー源を備える API 150 EX、AB / MDS Sc i e x ; ソフトウェア：Mass chrom 1.5.2。

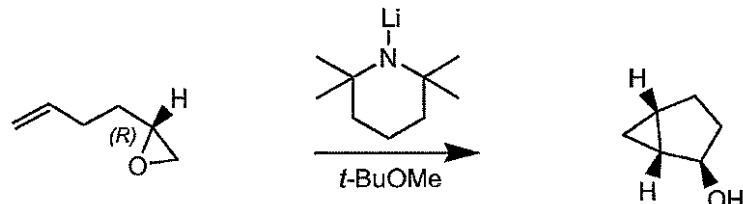
【0392】

実施例 9.1：(1aR, 5aR)-(+)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン(化合物4)の調製

ステップA：ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0393】

【化88】

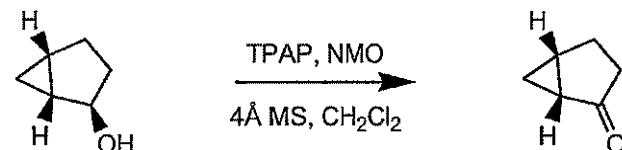


攪拌した TMP (50.7 g, 359 mmol) の *t*-BuOMe (1.0 L) 溶液に -78 で *n*-BuLi (2.5 M 濃度のヘキサン溶液、143 mL, 358 mmol) を加えることによって LiTMP を作成した。淡黄色の LiTMP 溶液を 45 分間かけてゆっくりと 0 に加温した。攪拌した (R)-2-ブト-3-エニル-オキシラン (17.6 g, 179 mmol, Schaus, S. E. ら、J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307) の *t*-BuOMe (500 mL) 溶液に 0 でカニューレに通して 50 分間かけて LiTMP 溶液を滴下した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次に MeOH (40 mL) でクエンチした。反応物を総体積 600 mL に濃縮し、この溶液を HCl (1 N 水溶液、3 × 350 mL) および食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し (90 mmHg、水浴温度 25)、淡黄色油としてビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを得た。ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールについてのスペクトルデータは、報告された Hodgeson, D. M. ; Chung, Y. K. ; Paris, J. - M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664 の文献データと同様であった。

ステップB：ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

【0394】

【化89】



攪拌したビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール (10.5 g, 107 mmol)、NMO (25.1 g, 214 mmol)、および粉末 4 MS (20 g) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (500 mL) に常温で TPAP (1.88 g, 5.35 mmol) を加えた。得られた混合物を 2.5 時間攪拌し、シリカゲル (80 cm × 12 cm) に通して濾過し、Et<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) で溶出させた。有機溶媒を真空下で注意深く蒸発させ (100 mmHg、水浴温度 25)、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを得た。スペクトルデータは rac - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンについて以前に報告されたデータと同様であった (Newman-Evans, R. H. ; Simon, R. J. ; Carpenter, B. K. J. Org. Chem. 1990, 55, 695)。

ステップC：1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0395】

10

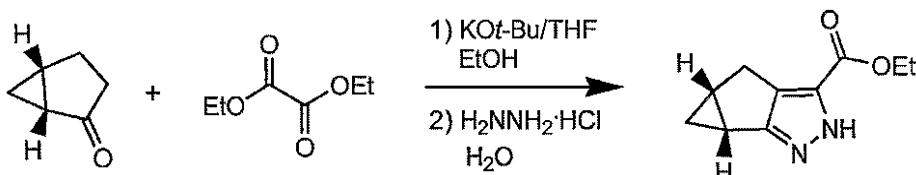
20

30

40

50

## 【化90】



ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(9.24 g、96.1 mmol)および  
シュウ酸ジエチル(14.7 g、101 mmol)のEtOH(250 mL)溶液に室温  
でN<sub>2</sub>下でKOt-BuのTHF溶液(1 M溶液106 mL、106 mmol)を加えた。  
反応液を3.5時間攪拌し、その時点でH<sub>2</sub>O(40 mL)中の塩酸ヒドラジン(7.  
90 g、115 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌し、HC  
1(6 N水溶液)を加えることによりpHを約3に酸性化した。揮発分を真空下で除去し  
、得られた固体をEtOAc(500 mL)およびH<sub>2</sub>O(500 mL)で希釈した。層  
を分離させ、水相をEtOAc(300 mL)で逆抽出した。合わせた有機相を食塩水(400 mL)  
で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、粗油に濃縮し、その粗油を<sup>1</sup>H  
MRにより純度約75~80%(wt/wt)のエステルと判定した。それ以上精製  
せずに標題化合物を次の反応(アミノリシス)に直接使用した。  
10

## 【0396】

## 【数1】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.55

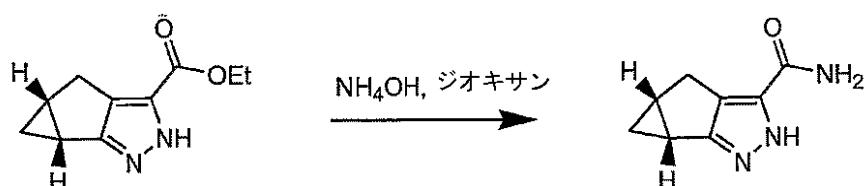
(1H, bs), 4.32 (2H, q, *J*=6.8 Hz), 2.96 (1H, dd, *J*=16.8, 6.0 Hz), 2.80 (1H, d, *J*=17.2 Hz), 2.23-  
2.13 (2H, m), 1.35 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 1.15 (1H, m), 0.34 (1H, m). <sup>13</sup>C NMR(部分)(100  
MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 上向き: 127.4, 61.2, 26.8, 16.8; 下向き: 23.0, 15.4, 14.5.

HPLC/MS: Discoveryカラム(5 μ、50×2.1 mm)、H<sub>2</sub>O(1% v/v TFA含有)中の5% v/v CH<sub>3</sub>CN(1% v/v T  
FA含有)からH<sub>2</sub>O中の99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、0.75 mL/min、t<sub>r</sub>=1.62分、SI<sup>+</sup>=193.1(M+H)。

ステップD: 1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ  
[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製  
30

## 【0397】

## 【化91】



ステップCのエステル(14.2 g、73.9 mmol)のジオキサン(140 mL)溶液に水酸化アンモニウム(NH<sub>3</sub>のH<sub>2</sub>O溶液(28%)、750 mL)を加えた。得  
られた混合物を1000 mLパイレックス(登録商標)瓶に入れ、振盪装置のプレートの  
上で22時間室温でかき混ぜた。この混合物を真空下で総体積100 mLに濃縮し、その  
ときに淡黄色の沈殿が明らかとなった。この混合物を濾過し、得られた固体をH<sub>2</sub>O(2  
×100 mL)で洗浄した。真空下でその固体をさらに乾燥させて、1a, 2, 5, 5a-  
テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン  
酸アミドを白色固体として得た[HPLC/MS: Discoveryカラム(5 μ、50×2.1 mm)、H<sub>2</sub>O(1% v/v TFA含有)中の5% v/v CH<sub>3</sub>CN(1% v/v TFA含有)からH<sub>2</sub>O中の99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、0.75 mL/min、t<sub>r</sub>=1.09分、SI<sup>+</sup>=164.0(M+H)]。  
40

ステップ E : 2 - ベンジル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルの調製

【0398】

【化92】



10

ステップ D からのアミド (9.38 g, 57.9 mmol) をジオキサン (150 mL) に部分的に溶解させ、NaOH (5 N 水溶液、23.0 mL, 115 mmol) に続いて臭化ベンジル (10.3 g, 60.2 mmol) を加えた。得られた混合物は徐々に透明になり、反応物を 20 時間室温で攪拌した。HCl (6 N 水溶液) の添加によってこの混合物の pH を約 2 に酸性化し、真空下で乾燥するまで濃縮した。得られた淡黄色固体を NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液、100 mL) および H<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄した。真空下でその固体をさらに乾燥させ、ベンジル化生成物である 2 - ベンジル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドを白色固体として得た。

20

【0399】

乾燥管を備えるフラスコに N<sub>2</sub> 霧囲気下で無水 DMF (50 mL) をチャージした。このフラスコを 0 に冷却し、塩化チオニル (4.84 mL, 66.5 mmol) を 2 分間かけて滴下した。追加的に 10 分間攪拌した後で、追加の漏斗を使用して 2 - ベンジル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミド (14.0 g, 55.3 mmol) の DMF (90 mL) 懸濁液を 5 分間かけて加えた。得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、20 分間攪拌し、その時点で、DMF (20 mL) 中に予備混合した溶液として追加の塩化チオニル (3.05 mL, 41.9 mmol) を加えた。反応物を追加の 20 分間攪拌し、DMF (20 mL) 中に予備混合した 2 回目の塩化チオニル (6.0 mL, 82.5 mmol) の溶液を加えた。反応物を追加の 15 分間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液、50 mL) に続いて H<sub>2</sub>O (100 mL) を加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌し、真空下でほぼ乾燥するまで濃縮した。残渣を EtOAc (350 mL) および H<sub>2</sub>O (250 mL) で希釈した。層を分離させ、水相を EtOAc (250 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液、400 mL) および食塩水 (400 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色固体として 2 - ベンジル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルを得た。

30

【0400】

【数2】

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (3H, m), 7.25 (2H, m), 5.31 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.24 (1H, d, J = 14.8 Hz), 2.86, (1H, dd, J = 16.4, 6.4 Hz), 2.72 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.19 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.32 (1H, m). <sup>13</sup>C CPT NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 上向き: 154.4, 135.3, 130.0, 118.9, 114.3, 55.9, 26.2, 16.9; 下向き: 129.2, 128.6, 128.1, 24.2, 14.4.

HPLC/MS: Discovery C18 カラム (5 μ, 50 × 2.1 m)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、0.75 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.23 分、SI<sup>+</sup> = 236.1 (M + H)。

50

ステップF：2-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

【0401】

【化93】



10

2-ベンジル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリル(11.1g、47.2mmol)のDMF(125mL)溶液にZnBr<sub>2</sub>(18.4g、70.6mmol)に続いてNaN<sub>3</sub>(12.2g、18.8mmol)を加えた。得られた混合物を120に加熱し、N<sub>2</sub>雰囲気下で18時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、真空中でDMFを除去した。粗残渣をEtOAc(200mL)およびHCl(3N水溶液、約100mL)で希釈し、10分間攪拌した。層を分離させ、水相をEtOAc(150mL)で逆抽出した。合わせた有機相をNaOH(1M水溶液、2×250mL)で洗浄し、有機層を捨てた。塩基性の水相を6N HClでpHを約2に酸性化し、EtOAc(2×250mL)で抽出した。この抽出物を食塩水(150mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡褐色固体として2-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンを得た。

20

【0402】

【数3】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD): δ 7.33 (5H, m), 5.42 (1H, d, *J*=14.8 Hz), 5.35

30

(1H, d, *J*=15.2 Hz), 3.01 (1H, dd, *J*=16.4, 6.4 Hz), 2.88 (1H, d, *J*=17.6 Hz), 2.28 (1H, m), 2.11

(1H, m), 1.14 (1H, m), 0.33 (1H, m).

HPLC/MS: Alkaltech Prevail C18カラム(5μ、50×4.6mm)、H<sub>2</sub>O(1% v/v TFA含有)中の5% v/v CH<sub>3</sub>CN(1% v/v TFA含有)からH<sub>2</sub>O中の99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5mL/min、*t*<sub>r</sub>=2.14分、SI<sup>+</sup>=279.3(M+H)。

ステップG：(1aR, 5aR)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン(化合物4)の調製

40

【0403】

【化94】



攪拌中の2-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 2, 5, 5a

50

- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ( 10 . 4 g , 37 . 4 mmol ) および K O t - B u ( T H F 溶液 ( 1 M ) 374 mL , 374 mmol ) の D M S O ( 300 mL ) 溶液に 20 時間室温で空気を通気した。残りの T H F を真空中で除去し、 H C l ( 3 M 水溶液 ) の添加により反応物を pH = 2 に酸性化した。得られた混合物を真空中でほぼ乾燥するまで濃縮した。残渣を H C l ( 1 N 水溶液、 250 mL ) に溶解させ、 E t O A c ( 5 × 250 mL ) で抽出した。有機相を M g S O 4 で乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。得られた生成物を精製し、 B o n d e s i l S C X S P E 樹脂 ( 約 250 g ) を含むカラムに ( M e O H 溶液として ) 物質を負荷することによりアンモニウム塩に変換した。カラムを M e O H ( 200 mL ) でフラッシュして未結合の不純物を除去した。 2 N H 3 / M e O H ( 約 200 mL ) を使用してこの生成物を溶出させた。塩基性溶出液の濃縮により、白色固体として化合物 4 のアンモニウム塩を回収した。

10

【 0404 】

【 数 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.02 (1H, dd, J = 16.4, 6.0 Hz), 2.90

(1H, d, J = 16.0 Hz), 2.19 (2H, m), 1.17 (1H, m), 0.33 (1H, m).

H P L C / M S : D i s c o v e r y ( 登録商標 ) C 18 カラム ( 5 μ , 50 × 2 . 1 m m ) 、 H 2 O ( 1 % v / v T F A 含有 ) 中の 5 % v / v C H 3 C N ( 1 % v / v T F A 含有 ) から H 2 O 中の 99 % v / v C H 3 C N までのグラジエント、 0 . 75 mL / min 、 t <sub>r</sub> = 1 . 21 分、 S I <sup>+</sup> = 189 . 0 ( M + H ) 。 [ ] <sup>25</sup><sub>D</sub> + 35 . 7 ( c 0 . 39 , M e O H ) 。

20

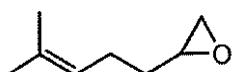
【 0405 】

実施例 9 . 2 : ( ± ) - 1 , 1 - ジメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ( 化合物 7 ) の調製

ステップ A : ( ± ) - 2 - ( 4 - メチルペント - 3 - エニル ) オキシラン

【 0406 】

【 化 95 】



30

Zhan catalyst 1 ( 0 . 057 g , 0 . 086 mmol ) を有する密封したシンチレーションバイアル中で 2 - ( プト - 3 - エニル ) オキシラン ( 1 . 000 g , 10 mmol ) および 2 - メチルブト - 2 - エン ( 10 g , 102 mmol ) を室温で 24 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 0 ~ 10 % E t O A c / n - ヘキサン / シリカ ) で精製し、無色油として 2 - ( 4 - メチルペント - 3 - エニル ) オキシランを得た。

【 0407 】

【 数 5 】

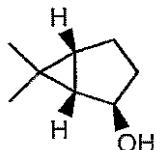
40

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ): δ 5.2-5.1 ( m , 1H ), 2.95-2.88 ( m , 1H ), 2.75 ( dd , 1H J<sub>1</sub>=5.0, J<sub>2</sub>=4.1 ), 2.48 ( dd , 1H J<sub>1</sub>=5.0, J<sub>2</sub>=2.8 ), 2.15 ( 2H, q, J=7.4 ), 1.70 ( s , 3H ), 1.63 ( s , 3H ), 1.60-1.50 ( m , 2H ).

ステップ B : ( ± ) - 6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オールの調製

【 0408 】

## 【化96】



2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(9.70g、69mmol)をMTBE(100mL)に採り、-78に冷却した。n-ブチルリチウム(n-ヘキサン溶液(1.6M)43mL、69mmol)を注意深く加え、得られた溶液を-78で30分間攪拌させた。この淡黄色溶液をカニューレに通した移し替えて2-(4-メチル-ペント-3-エニル)-オキシラン(4.33g、34.3mmol)の冷(0)MTBE(30mL)溶液に30分間かけて加え、ゆっくりと室温に加温させ、アルゴン下で18時間攪拌した。次に、この溶液を1M塩酸水溶液(50mL)に加え、さらにMTBE(200mL)に抽出した。減圧下で溶媒を除去し、得られた油をカラムクロマトグラフィー(0~40%EtOAc/n-ヘキサン、シリカ)で精製した。(±)-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを黄色油として得た。

## 【0409】

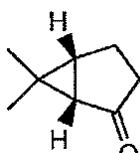
## 【数6】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15-4.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62 (br s, OH), 1.56 (ddd, 1H, J<sub>1</sub>=12.9, J<sub>2</sub>=9.5, J<sub>3</sub>=2.9), 1.48 (br s, 1H), 1.14 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=6.3, J<sub>2</sub>=1.2), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

ステップC: (±)-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

## 【0410】

## 【化97】



4モレキュラーシーブ(約0.3g)を含むN-メチルモルホリンN-オキシド(3.11g、26.5mmol)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(VI)I(0.280g、0.796mmol)の冷(0)DCM(40mL)溶液を調製した。(±)-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(1.67g、13.3mmol)のDCM(10mL)溶液を滴下し、溶液を室温に加温させ、アルゴン下で1時間攪拌した。この溶液をシリカカラム(0~100%DCM/n-ヘキサン、シリカ)で精製した。6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを褐色油として得た。

## 【0411】

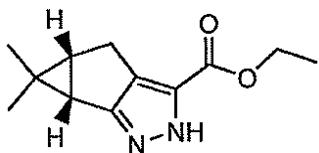
## 【数7】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.35-2.15 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.66 (d, 1H, J=4.7), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

ステップD: (±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0412】

## 【化98】



(±)-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(1.49g、12.0mmol)、シュウ酸ジエチル(2.46g、16.8mmol)、およびカリウムt-ブトキシド(THF溶液(1M)18.0mL、18.0mmol)をエタノール(40mL)中で室温で2時間攪拌した。所望の(6,6-ジメチル-2-オキソ-ビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-オキソ-酢酸エチルエステルがLCMS(*m/z*(ES<sup>+</sup>)): 247 [M+Na]<sup>+</sup>、225 [M+H]<sup>+</sup>)で観察されたが、単離されてはいなかった。ヒドラジン-塩酸塩(0.168g、24.4mmol)の水溶液(2.0mL)を加え、得られた溶液を80℃に18時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、得られた油を0.1M塩酸水溶液(30mL)に注ぎ、DCM(200mL)中に抽出した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/n-ヘキサン、シリカ)で精製し、淡黄色油として(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルを得た。この油は放置すると凝固した。

10

## 【0413】

20

## 【数9】

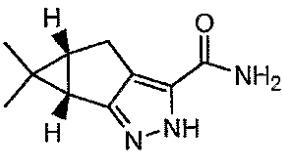
*m/z*(ES<sup>+</sup>): 243 [M+Na]<sup>+</sup>, 221 [M+H]<sup>+</sup>, 175 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 4.4-4.3 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.5, J<sub>2</sub>=6.9), 2.65 (d, 1H, J=17.5), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.95 (t, 1H, J=12.9), 1.37 (td, J<sub>1</sub>=7.1, J<sub>2</sub>=2.0), 1.13 (s, 3H, エキソ-CH<sub>3</sub>), 0.74 (d, 3H, J=2.0, *endo*-CH<sub>3</sub>).

ステップE: (±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0414】

30

## 【化99】



密封したフラスコ中の7Mメタノール性アンモニア(60mL)に(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル(1.280g、5.81mmol)を採り、100℃に18時間加熱した。得られた懸濁液を減圧濾過により収集し、クリーム状の固体として1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドを得た。母液から溶媒を除去し、分取用HPLCで残渣を精製し、さらにクリーム状固体として(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドを得た。

40

## 【0415】

## 【数10】

50

*m/z*(ES<sup>+</sup>): 192 [M+H]<sup>+</sup>, 175 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 2.9-2.65 (m, 1H), 2.55 (t, 1H, J=19.9), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

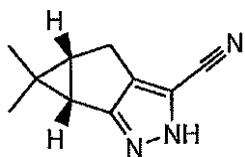
ステップF: (±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2

50

，3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン-4-カルボニトリルの調製

【0416】

【化100】

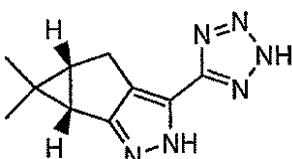


(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン-4-カルボン酸アミド(0.532g、2.79mmol)をTHF(150mL)中に採り、無水トリフルオロ酢酸(0.936g、4.46mmol)を加えた。得られた溶液を室温でアルゴン下で1時間攪拌した。酢酸エチル(50mL)を加え、減圧下で溶媒を除去した。得られた淡黄色油をDCM(100mL)に採り、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)で洗浄し、減圧下で溶媒を除去した。得られた白色固体を懸濁液としてDCM(20mL)に採り、濾過し、灰色がかかった白色固体として(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン-4-カルボニトリルを得た。m/z(ES<sup>+</sup>) : 174 [M + H]<sup>+</sup>。

ステップG : (±)-1,1-ジメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン(化合物7)の調製

【0417】

【化101】



厚肉ガラス管中の二臭化亜鉛(0.500g、2.22mmol)およびアジ化ナトリウム(0.300g、4.62mmol)を有する1,4-ジオキサン(10mL)に(±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン-4-カルボニトリル(0.184g、1.06mmol)を採った。得られた溶液をマイクロ波照射下で200℃に1時間加熱した。この溶液を1M塩酸水溶液(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mL)中に抽出した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油を分取用HPLCで精製して、白色固体として(±)-1,1-ジメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレンを得た。

【0418】

【数12】

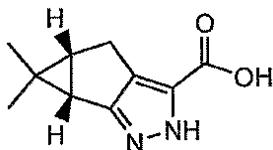
m/z(ES<sup>+</sup>):

217 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.87 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=5.6), 2.67 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=0.8), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

実施例9.3 : (±)-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペントレン-4-カルボン酸(化合物6)の調製

【0419】

## 【化102】



メタノール：THF：1M水酸化リチウム水溶液（1：5：1）14mL中で（±）-1,1-ジメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステル（0.0390g、0.177mmol）を18時間室温で攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を1M塩酸水溶液（5mL）に入れ、酢酸エチル（40mL）中に抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取用HPLCで精製して白色固体を得た。  
10

## 【0420】

## 【数13】

*m/z (ES<sup>+</sup>)*: 215 [M+Na]<sup>+</sup>, 193 [M+H]<sup>+</sup>, 175 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 2.91 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.4, J<sub>2</sub>=6.8), 2.66 (d, 1H, J=17.4), 2.11 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=6.3, J<sub>2</sub>=1.2), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.19 (s, 3H, エキソ-CH<sub>3</sub>), 0.77 (d, 3H, J=2.0, *endo*-CH<sub>3</sub>).

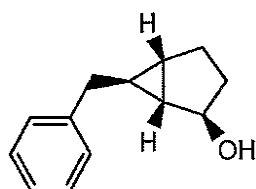
実施例9.4：（±）-エキソ-1-ベンジル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン（化合物8）の調製  
20

（E）-2-（5-フェニル-ペント-3-エニル）-オキシランから出発して、実施例9.2に記載されたものと同様の方法で化合物8を合成した。各ステップについて下記に示したように中間体を特徴付けた。

ステップA：（±）-エキソ-6-ベンジル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール

## 【0421】

## 【化103】



実施例9.2、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0422】

## 【数14】

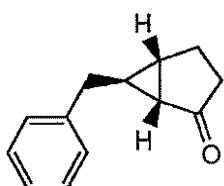
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.25 (d, 1H, J=4.7), 2.54 (d, 2H, J=6.9), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.74 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=12.5, J<sub>2</sub>=8.0), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 0.71 (七重線, 1H, J=3.3).

（±）-endo-6-ベンジル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを15%含有。

ステップB：（±）-エキソ-6-ベンジル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール

## 【0423】

## 【化104】



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0424】

## 【数15】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 2.78 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.9, J<sub>2</sub>=6.1), 2.60 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.9, J<sub>2</sub>=7.2), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.74 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.2, J<sub>2</sub>=2.4), 1.65-1.55 (m, 1H).

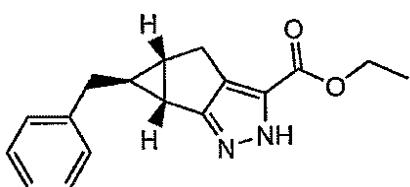
10

(±)-endo-6-ベンジル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを15%含有。

ステップC: (±)-エキソ-1-ベンジル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステル

## 【0425】

## 【化105】



20

実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0426】

## 【数16】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.35-7.10 (m, 5H), 4.31 (q, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>), 2.97 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=6.2), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=15.0, J<sub>2</sub>=7.5), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, J=7.1), 1.00 (七重線, 1H, J=3.5).

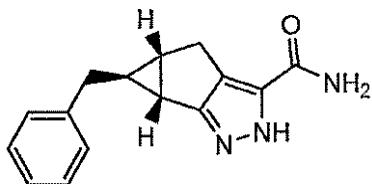
30

(±)-endo-1-benzyl-1a,3,5,5a-tetrahydronaphthalene-2,3-diamine diethyl esterを15%含有。

ステップD: (±)-エキソ-1-ベンジル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルを15%含有。

## 【0427】

## 【化106】



40

実施例9.2、ステップEに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0428】

## 【数18】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.4-7.1 (m, 5H), 2.95 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=5.4), 2.87 (d, 1H, J=15.6), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 1H).

(±)-endo-1-benzyl-1a,3,5,5a-tetrahydronaphthalene-2,3-diamine

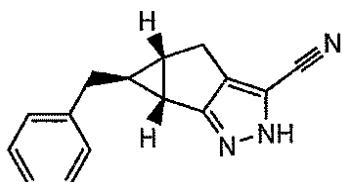
50

ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドを 15 % 含有。

ステップ E : ( ± ) - エキソ - 1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリル

【0429】

【化107】



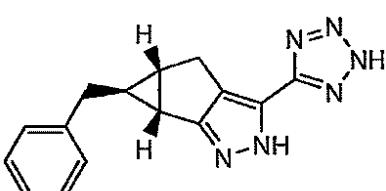
10

実施例 9 . 2 、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 MS  $m/z$  (ES<sup>+</sup>) : 236 [M + H]<sup>+</sup>。 ( ± ) - endo - 1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルを 15 % 含有。

ステップ F : ( ± ) - エキソ - 1 - ベンジル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ( 化合物 8 )

【0430】

【化108】



20

実施例 9 . 2 、ステップ G に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0431】

【数21】

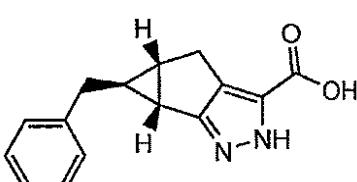
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.6-7.5 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H,  $J_1=16.2$ ,  $J_2=6.0$ ), 3.18 (d, 1H,  $J=16.2$ ), 3.01 (dd, 1H,  $J_1=14.7$ ,  $J_2=6.6$ ), 2.90 (dd, 1H,  $J_1=14.7$ ,  $J_2=7.4$ ), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H). MS  $m/z$  (ES<sup>+</sup>): 301 [M+H]<sup>+</sup>, 279 [M+H]<sup>+</sup>, 251 [M-N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 9 . 5 : ( ± ) - エキソ - 1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 化合物 5 ) の調製

【0432】

【化109】



40

実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法を使用して ( ± ) - エキソ - 1 - ベンジル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルから化合物 5 を合成した。

【0433】

## 【数22】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 277 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 255 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 237 [ $M-OH$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  7.3-7.1 (m, 5H), 2.83 (dd, 1H,  $J_1=17.0$ ,  $J_2=5.8$ ), 2.66 (d, 1H,  $J=17.0$ ), 2.57 (dd, 2H,  $J_1=7.0$ ,  $J_2=4.2$ ), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.82 (七重線, 1H,  $J=3.5$ ).

( $\pm$ ) - endo - 1 - ベンジル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸を 15 % 含有。

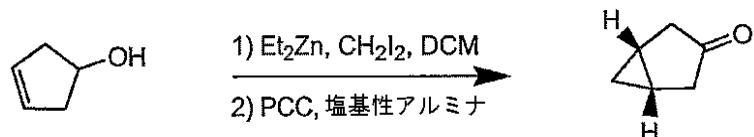
## 【0434】

実施例 9.6: ( $\pm$ ) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 2H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (化合物 1) の調製

ステップ A: ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - オンの調製

## 【0435】

## 【化110】



シクロペンテン - 4 - オール (5.0 g, 59.5 mmol) および  $Et_2Zn$  (12.4 mL, 121 mmol) の DCM (25 mL) 溶液に、シリングポンプを用いて  $N_2$  霧囲気下で 0 度  $CH_2I_2$  (9.76 mL, 121 mmol) を 30 分間かけて加えた。反応物を室温までゆっくりと加温し、一晩攪拌し、その時点で混合物を空気に開放し、希  $HCl$  (50 mL) の添加によりゆっくりとクエンチした。得られた混合物を  $EtOAc$  (100 mL) で希釈し、濾過した。有機層を分離させ、 $H_2O$  (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して油とし、それをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10%  $EtOAc$  からヘキサン中の 30%  $EtOAc$  までのグラジエント) で精製して透明な油としてそのシクロプロピルアルコールを得た。

## 【0436】

(上記からの) アルコールを DCM (250 mL) に溶解させ、室温で塩基性アルミナ (10 g) および PCC (15.2 g, 70.6 mmol) で連続的に処理した。18 時間攪拌後に、セライトがシリカゲルの上にあるパッドに通して、溶出液として DCM /  $Et_2O$  (3 : 1) を使用してこの溶液を濾過した。得られた溶媒を真空下 (250 mbar、水浴温度 20) で除去し、生成物を減圧下 (100 mbar) でケーベルロール蒸留 (bulb-to-bulb distillation) により精製し、透明な油としてそのケトンを得た。

## 【0437】

## 【数23】

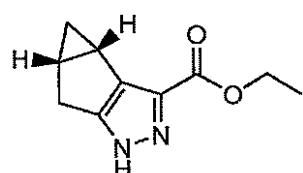
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400

MHz):  $\delta$  2.60 (2H, m), 2.16 (2H, d,  $J=20.0$  Hz), 1.54 (2H, m), 0.90 (1H, dt,  $J=6.0, 1.6$  Hz), -0.05 (1H, dt,  $J=6.0, 4.0$  Hz).

ステップ B: ( $\pm$ ) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0438】

## 【化111】



10

20

30

40

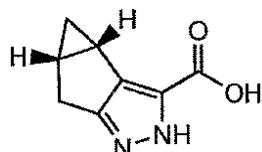
50

実施例 9.1、ステップ C に記載されたものと同様の方法で、ビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - オンを使用して標題エステルを調製した。

ステップ C : ( ± ) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 2H - シクロプロパ [ 3, 4 ] シクロペンタ [ 1, 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 化合物 1 ) の調製

【0439】

【化112】



10

エステル ( 43 mg、0.23 mmol ) を THF ( 2 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 1 mL ) に入れた溶液に LiOH · H<sub>2</sub>O ( 38 mg、0.90 mmol ) を室温で加えた。反応物を 55 °C に 1.5 時間加熱した。室温に冷却後に、HCl ( 6 N 水溶液 ) でこの混合物を pH = 1 に酸性化した。逆相 HPLC [ Phenomenex ( 登録商標 ) Luna C18 カラム ( 10 μ、250 × 21.2 mm )、H<sub>2</sub>O ( 1% v/v TFA 含有 ) 中の 5% ( v/v ) CH<sub>3</sub>CN ( 1% v/v TFA 含有 ) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、λ = 214 nm ] による精製から、凍結乾燥後に白色固体としてその遊離酸を得た。

HPLC/MS : Alilentech ( 登録商標 ) Prevail C18 カラム ( 5 μ、50 × 4.6 mm )、H<sub>2</sub>O ( 1% v/v TFA 含有 ) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN ( 1% v/v TFA 含有 ) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.24 分、SI<sup>+</sup> = 165.0 ( M+H )。

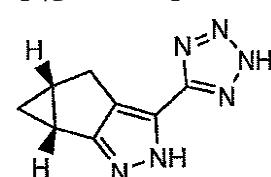
20

【0440】

実施例 9.7 : ( ± ) - 4 - ( 2H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン ( 化合物 2 ) の調製

【0441】

【化113】



30

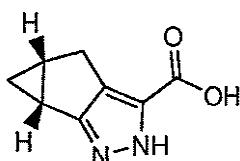
実施例 9.1 に記載されたものと同様の方法で、ラセミの 2 - プト - 3 - エニル - オキシランを使用して化合物 2 を調製した。

【0442】

実施例 9.8 : ( ± ) - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 化合物 3 ) の調製

【0443】

【化114】



40

対応する ( ± ) - エステル ( 50 mg、0.26 mmol ) のジオキサン ( 1 mL ) 溶液に室温で NaOH ( 1 N 水溶液、2 mL ) を加えた。反応物を一晩攪拌し、HCl ( 6 N 水溶液 ) で pH = 1 に酸性化した。逆相 HPLC [ Phenomenex ( 登録商標 ) Luna C18 カラム ( 10 μ、250 × 21.2 mm )、H<sub>2</sub>O ( 1% v/v TFA 含有 ) 中の 5% ( v/v ) CH<sub>3</sub>CN ( 1% v/v TFA 含有 ) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、λ = 214 nm ] による精製から、凍結乾燥後に白色固体としてその遊離酸を得た。

50

A含有)中の5%(v/v)CH<sub>3</sub>CN(1%v/vTFA含有)から95%H<sub>2</sub>Oまでのグラジエント、20mL/min、=214nm]による精製から、凍結乾燥後に白色固体としてその遊離酸を得た。

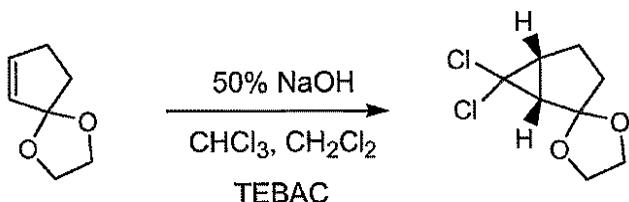
HPLC/MS: Discovery(登録商標)カラム(5μ、50×2.1m)、H<sub>2</sub>O(1%v/vTFA含有)中の5%v/vCH<sub>3</sub>CN(1%v/vTFA含有)からH<sub>2</sub>O中の99%v/vCH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、0.75mL/min、t<sub>r</sub>=1.09分、SI<sup>+</sup>=164.1(M+H)。

## 【0444】

実施例9.9: 中間体(±)-6,6-ジクロロ-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製

## 【0445】

## 【化115】



1,4-ジオキサ-スピロ[4.4]ノン-6-エン(25.23g、0.20mol)をCHCl<sub>3</sub>(200mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mL)に入れた溶液にトリエチルベンジルアンモニウムクロリド(100mg)および50%NaOH溶液(200mL)を室温で加えた。この溶液を45で3日間激しく攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(300mL)で希釈し、CHCl<sub>3</sub>(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で残渣を標題化合物に無色液体として精製した。

## 【0446】

## 【数24】

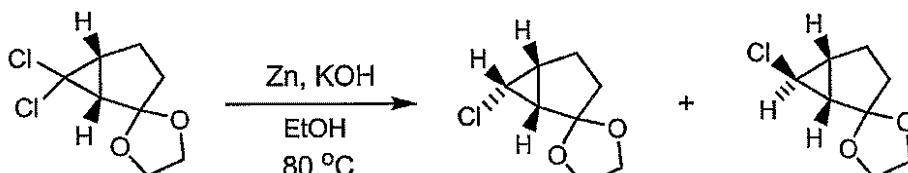
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

4.06-3.93(m, 4H), 2.25-2.01(m, 5H), 1.89-1.83(m, 1H).

実施例9.10: 中間体(±)-エキソ-6-クロロ-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]および(±)-endo-6-クロロ-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製

## 【0447】

## 【化116】



(±)-6,6-ジクロロ-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン](17.0g、81mmol)およびKOH(28.0g、0.5mol)のEtOH(200mL)溶液にZn(62.8g、0.96mol)を室温で加えた。反応混合物を激しく攪拌しながら80で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却後に、セライトパッドに通して反応混合物を濾過し、冰浴中で濾液を無水酢酸(47.27mL、0.5mol)で処理した。真空下で濃縮後に、残渣をヘキサン(300mL)中に抽出し、H<sub>2</sub>O(2×150mL)および食塩水(150mL)で洗浄した。SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~70%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により、エキソ-クロリドおよびendo-クロリドの両方を得た。

【0448】

【数25】

エキソ-クロリド:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.07-3.90 (m, 4H), 2.94 (t, 1H,  $J$  = 1.9 Hz)  
1.95-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H).

【0449】

【数26】

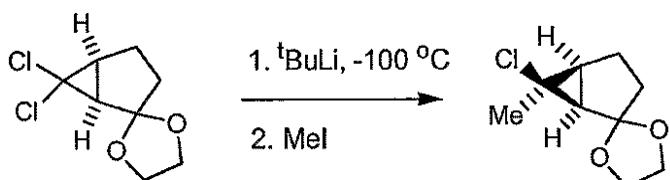
Endo-クロリド:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.02-3.91 (m, 4H), 3.42 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz)  
2.22-2.12 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 5H).

10

実施例 9.1.1: 中間体 (±)-endo-6-クロロ-エキソ-6-メチル-スピロ  
[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製

【0450】

【化117】



(±)-6,6-ジクロロ-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン] (6.50 g, 31.1 mmol) の  $\text{THF}$  (140 mL) 溶液に、 $t$ -ブチルリチウム (37.32 mmol, ペンタン溶液 (1.7 M) 21.95 mL) を -100 度で滴下した。20 分後にヨウ化メチル (2.33 mL, 37.32 mmol) をこの溶液に滴下し、この溶液を室温にゆっくりと加温した。生成物を  $n$ -ヘキサン中に抽出した。溶媒を減圧下で除去した。SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/n-ヘキサン) で油として標題化合物を得た。

20

【0451】

【数27】

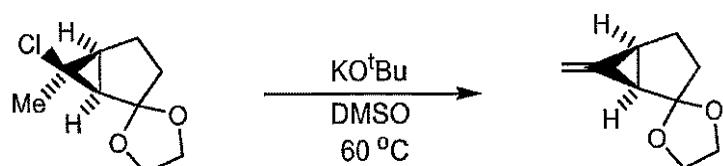
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.01-3.91 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.63 (dd, 1H,  $J_1$  = 6.8 Hz,  $J_2$  = 5.3 Hz), 1.61 (s, 3H), 1.54 (dd, 1H,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 1.0 Hz).

30

実施例 9.1.2: 中間体 (±)-6-メチレン-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製

【0452】

【化118】



40

(±)-6-クロロ-6-メチル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン] (2.50 g, 13.25 mmol) の DMSO (40 mL) 溶液に  $\text{KO}^t\text{Bu}$  の溶液 ( $\text{THF}$  溶液 (1.0 M) 15.9 mL) を加えた。この溶液を 60 度で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却後に、生成物を  $n$ -ヘキサン中に抽出した。減圧下で溶媒を除去した。SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (14~25% EtOAc/n-ヘキサン) で油として標題化合物を得た。

【0453】

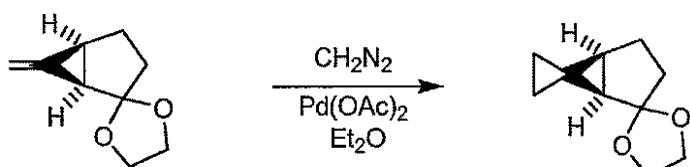
## 【数28】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.55 (s, 1H), 5.42 (t, 1H, J = 1.0 Hz), 4.08-3.91 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).

実施例9.12a: 中間体(±)-6-スピロシクロプロピル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製

## 【0454】

## 【化119】



(±)-6-メチレン-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン] (1.52 g, 10 mmol) の Et<sub>2</sub>O (20 mL) 溶液および Et<sub>2</sub>O 中の CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (約 5 mmol) に Pd(OAc)<sub>2</sub> (約 20 mg) を加えた。追加の Et<sub>2</sub>O 中の CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (約 45 mmol) をその溶液に 1 時間かけて室温で滴下した。濃縮後に、SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50~90% CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>) で生成物(±)-6-スピロシクロプロピル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]を得た。

## 【0455】

## 【数29】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

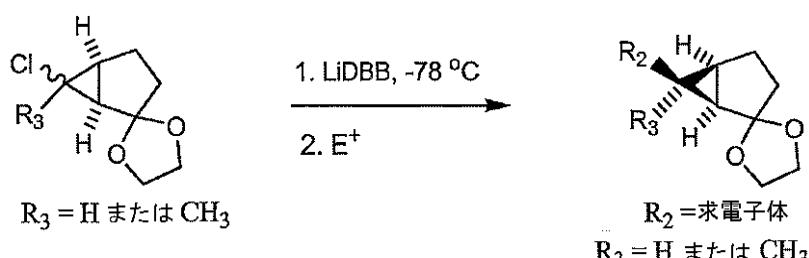
δ 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 5H), 0.82-0.86 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 1H), 0.73-0.70 (m, 1H).

実施例9.13: endo-置換中間体の調製

一般反応スキーム

## 【0456】

## 【化120】



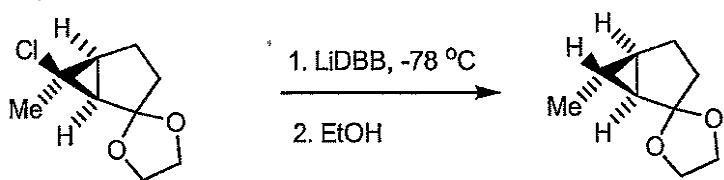
4,4'-ジ-tert-ブチル-ビフェニル (5当量) の THF 溶液に、小片に切断したリチウムワイヤ (5当量) を室温で加えた。この溶液を 0 で 6 時間激しく攪拌し、-78 に冷却した。THF に溶解させた(±)-endoモノクロリドまたは(±)-エキソモノクロリド (1当量) をこの暗緑色の溶液に加えた。10 分後に、求電子体 (5 当量) をこの溶液に滴下し、ゆっくりと室温に加温し、得られた溶液を、冰浴中で激しく攪拌したヘキサン / 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液混合物に速やかに注いだ。分離させた有機層を濃縮し、SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィーにより endo-置換生成物を得た。

## 【0457】

実施例9.13a: (±)-エキソ-6-メチル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]

## 【0458】

【化121】



【0459】

【数30】

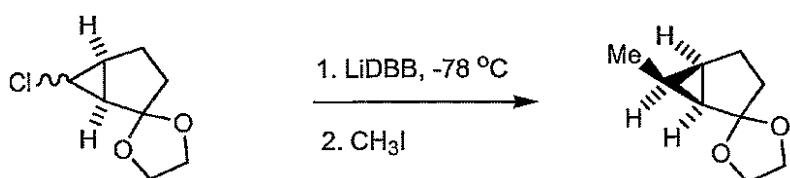
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.05-3.87 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.76 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.3 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz), 1.61 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 13.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.4 Hz), 1.45 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 13.8 Hz, J<sub>2</sub> = 11.8 Hz, J<sub>3</sub> = 8.2 Hz), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.10 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.1 Hz, J<sub>2</sub> = 2.9 Hz, J<sub>3</sub> = 1.1 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.88 (qdd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.0 Hz, J<sub>2</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3</sub> = 3.0 Hz).

10

実施例 9.13.b : (±)-endo-6-メチル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]

【0460】

【化122】



【0461】

【数31】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.98-3.88 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.3 Hz, J<sub>2</sub> = 10.7 Hz), 1.69 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 13.2 Hz, J<sub>2</sub> = 9.3 Hz, J<sub>3</sub> = 1.4 Hz), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.38 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.6 Hz, J<sub>2</sub> = 6.5 Hz, J<sub>3</sub> = 1.3 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.97 (qdd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.6 Hz, J<sub>2</sub> = 7.5 Hz, J<sub>3</sub> = 7.5 Hz).

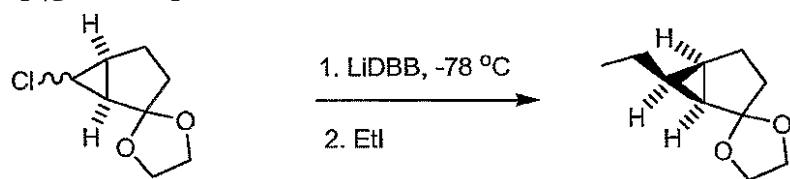
20

30

実施例 9.13.c : (±)-endo-6-エチル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]

【0462】

【化123】



40

【0463】

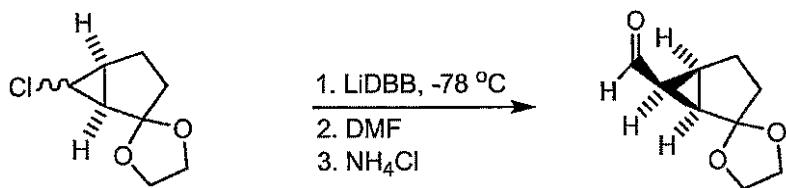
【数32】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.99-3.88 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.78 (qdd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.4 Hz, J<sub>2</sub> = 7.5 Hz, J<sub>3</sub> = 7.5 Hz).

実施例 9.13.d : (±)-endo-6-ホルミル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]

【0464】

【化124】



【0465】

【数33】

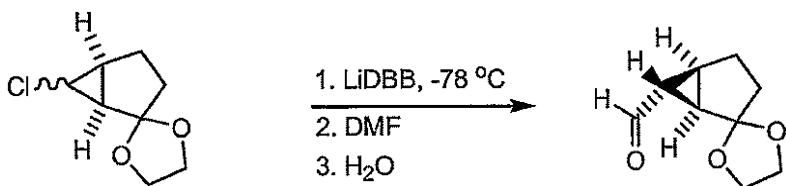
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.60 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.05-3.93 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H).

10

実施例9. 13e: (±)-エキソ-6-ホルミル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン]

【0466】

【化125】



20

【0467】

【数34】

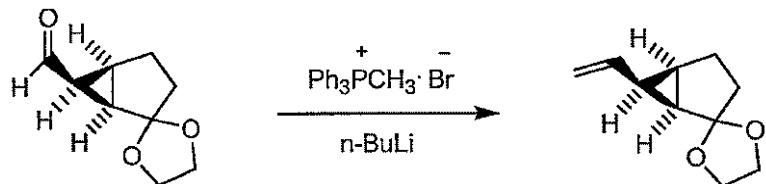
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.27 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.7 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz), 1.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.7 Hz), 1.59-1.50 (m, 1H).

20

実施例9. 14: 中間体(±)-endo-6-ビニル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン]の調製

【0468】

【化126】



30

メチルトリフェニルホスホニウムプロミド(2.55 g、7.14 mmol)のTHF(40 mL)溶液にn-ブチルリチウム(7.14 mmol)、ヘキサン溶液(1.6 M)4.46 mLを室温で加えた。2時間後に、endo-6-ホルミル-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン](1.0 g、5.95 mmol)のTHF(8 mL)溶液をその反応混合物に室温で加え、これを一晩攪拌した。生成物をn-ヘキサン中に抽出した。減圧下で溶媒を除去した。SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc/n-ヘキサン)で油として標題化合物を得た。

40

【0469】

【数35】

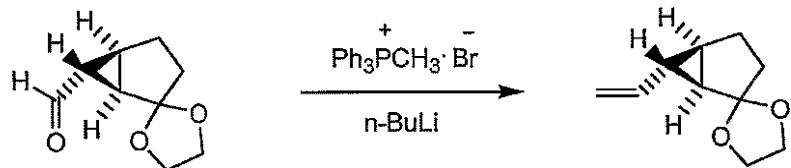
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.87 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.2 Hz, J<sub>3</sub> = 8.6 Hz), 5.30 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, J<sub>3</sub> = 1.0 Hz), 5.18 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.2 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, J<sub>3</sub> = 1.0 Hz), 4.00-3.88 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.3 Hz), 1.80-1.56 (m, 5H).

50

実施例 9. 14 a : 中間体 (±) - エキソ - 6 - ビニル - スピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 2 ' - [ 1 , 3 ] ジオキソラン ] の調製

【0470】

【化127】



実施例 9. 14 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

10

【0471】

【数36】

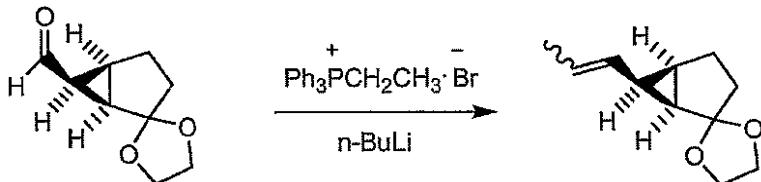
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.35 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.2 Hz, J<sub>3</sub> = 8.6 Hz), 5.05 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, J<sub>3</sub> = 0.4 Hz), 4.96 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.3 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.84 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.1 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz), 1.66 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.8 Hz), 1.56-1.43 (m, 4H).

実施例 9. 14 b : 中間体 (±) - endo - 6 - (1 - プロペニル) - スピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 2 ' - [ 1 , 3 ] ジオキソラン ] の調製

20

【0472】

【化128】



実施例 9. 14 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0473】

【数37】

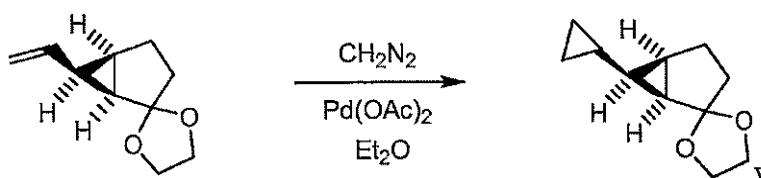
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.68-1.52 (m, 4H).

実施例 9. 14 c : 中間体 (±) - endo - 6 - シクロプロピル - スピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 2 ' - [ 1 , 3 ] ジオキソラン ] の調製

【0474】

【化129】



40

実施例 9. 12 a に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0475】

【数38】

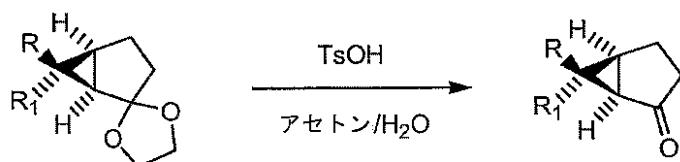
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.02-3.88 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91-1.50 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 1H), 0.65-0.52 (m, 2H), 0.33-0.26 (m, 2H).

実施例 9. 15 : ケトン中間体の調製

一般反応スキーム

50

【0476】  
【化130】

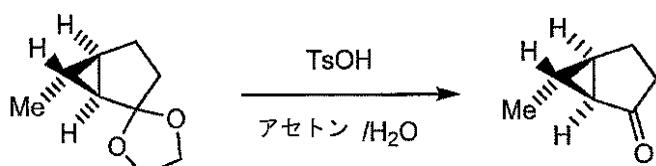


保護されたケトンのアセトン /  $H_2O$  (4 / 1) 溶液を触媒量の TsOH と共に室温で処理した。この溶液を一晩攪拌した。アセトンを真空中で除去し、生成物をヘキサン (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を 5%  $NaHCO_3$  溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、真空中で濃縮して生成物であるケトンを得た。 10

【0477】

実施例 9.15a: (±)-エキソ-6-メチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

【0478】  
【化131】

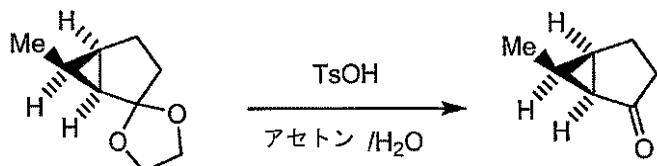


【0479】  
【数39】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.14-1.98 (m, 4H), 1.85 (q, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 1.52 (dd, 1H,  $J_1$  = 5.0 Hz,  $J_2$  = 2.5 Hz), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.12 (d, 3H,  $J$  = 6.0 Hz).

実施例 9.15b: (±)-endo-6-メチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

【0480】  
【化132】

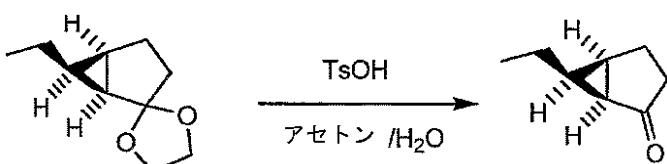


【0481】  
【数40】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.32-2.21 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.15 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz). 40

実施例 9.15c: (±)-endo-6-エチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

【0482】  
【化133】



【0483】

10

20

30

40

50

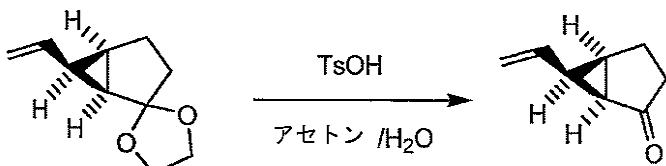
【数41】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.34-2.20 (m, 2H), 2.15 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H), 1.04 (t, 3H, J = 6.5 Hz).

実施例 9 . 15 d : (±) - endo - 6 - ビニル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オン

【0484】

【化134】



【0485】

【数42】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.67 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.3 Hz, J<sub>3</sub> = 8.5 Hz), 5.37 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz), 5.27 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 10.3 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz), 2.32-2.21 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H).

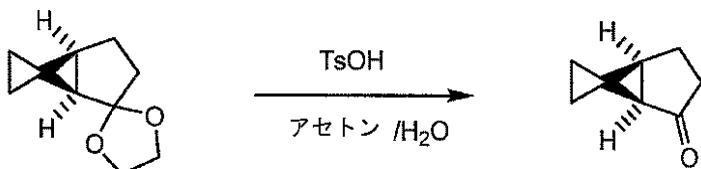
10

20

実施例 9 . 15 e : (±) - 6 - スピロシクロプロピル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オン

【0486】

【化135】



【0487】

【数43】

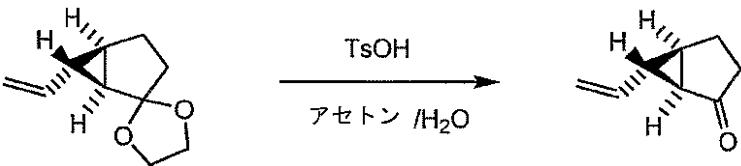
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 2.26-2.04 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.03 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 0.88-0.78 (m, 2H).

30

実施例 9 . 15 f : (±) - エキソ - 6 - ビニル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オン

【0488】

【化136】



【0489】

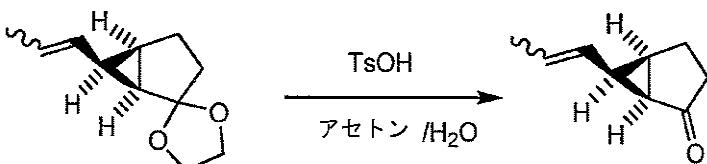
【数44】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.35 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.2 Hz, J<sub>3</sub> = 8.5 Hz), 5.15 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, J<sub>3</sub> = 0.4 Hz), 4.99 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.1 Hz), 2.20-2.05 (m, 5H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.83 (q, 1H, J<sub>1</sub> = 2.5 Hz).

実施例9. 15g: (±)-endo-6-(1-プロペニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

【0490】

【化137】



【0491】

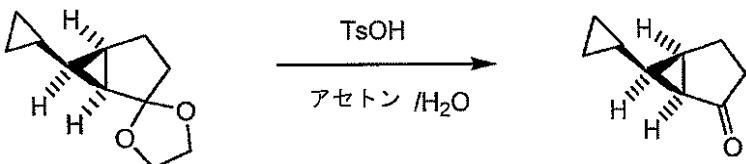
【数45】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.82-5.75 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.30-1.89 (m, 7H), 1.76-1.70 (m, 3H).

実施例9. 15h: (±)-endo-6-シクロプロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

【0492】

【化138】



【0493】

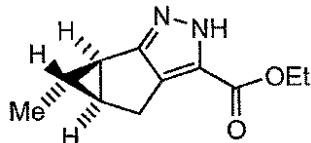
【数46】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.32-2.09 (m, 5H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 2H).

実施例9. 16: (±)-エキソ-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0494】

【化139】



実施例9. 2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0495】

10

20

30

40

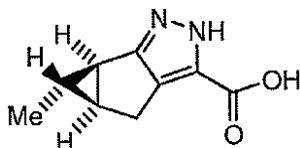
## 【数47】

**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 207.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 229.4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.37-4.31 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 5.7$  Hz), 2.86 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz), 0.78-0.72 (m, 1H).

実施例9.17: (±)-エキソ-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0496】

## 【化140】



10

実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0497】

## 【数48】

**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 179.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 201.5 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.02 (dd, 1H,  $J_1 = 18.5$  Hz,  $J_2 = 6.3$  Hz), 2.91 (d, 1H,  $J = 18.5$  Hz), 2.09 (dd, 1H,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz), 1.78 (dd, 1H,  $J_1 = 9.7$  Hz,  $J_2 = 5.9$  Hz), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz), 0.74 (qdd, 1H,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 3.0$  Hz,  $J_3 = 3.0$  Hz).

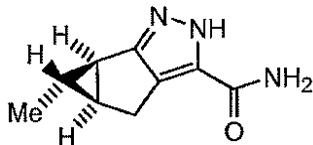
20

実施例9.18: (±)-エキソ-1-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

ステップA: (±)-エキソ-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0498】

## 【化141】



30

実施例9.1、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0499】

## 【数49】

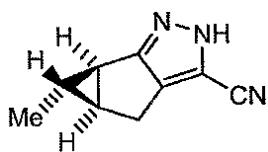
**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 178.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 200.1 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.84 (dd, 1H,  $J_1 = 18.0$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz), 2.69 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz), 1.97 (dd, 1H,  $J_1 = 5.8$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz), 1.68 (dd, 1H,  $J_1 = 9.5$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz), 0.63 (qdd, 1H,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 3.0$  Hz,  $J_3 = 3.0$  Hz).

40

ステップB: (±)-エキソ-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0500】

## 【化142】



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0501】

## 【数50】

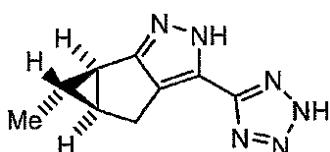
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 160.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 319.1 [2 $M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.80 (dd, 1H,  $J_1$  = 15.9 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz), 2.71 (d, 1H,  $J$  = 15.9 Hz), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.05 (d, 3H,  $J$  = 6.1 Hz), 0.72-0.65 (m, 1H).

10

ステップC: (±)-エキソ-1-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

## 【0502】

## 【化143】



20

実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0503】

## 【数51】

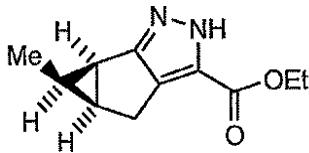
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 203.5 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 225.4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.89 (ddd, 1H,  $J_1$  = 16.2 Hz,  $J_2$  = 4.7 Hz,  $J_3$  = 1.6 Hz), 2.81 (d, 1H,  $J$  = 16.2 Hz), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.08 (d, 3H,  $J$  = 6.1 Hz), 0.70 (qdd, 1H,  $J_1$  = 6.1 Hz,  $J_2$  = 3.0 Hz,  $J_3$  = 3.0 Hz).

30

実施例9.19: (±)-endo-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0504】

## 【化144】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0505】

## 【数52】

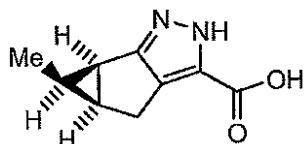
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 207.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 229.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.37-4.30 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.5 Hz,  $J_2$  = 6.8 Hz), 2.65 (d, 1H,  $J$  = 17.5 Hz), 2.33 (t, 1H,  $J$  = 6.8 Hz), 2.33 (dd, 1H,  $J_1$  = 15.0 Hz,  $J_2$  = 6.8 Hz), 1.38 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.39-1.30 (m, 1H), 0.71 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz).

40

実施例9.20: (±)-endo-1-メチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0506】

## 【化145】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0507】

## 【数53】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 179.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 357.1 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.89 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.3 Hz,  $J_2$  = 6.7 Hz), 2.64 (d, 1H,  $J$  = 17.2 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.34 (qdd, 1H,  $J_1$  = 6.4 Hz,  $J_2$  = 7.0 Hz,  $J_3$  = 7.0 Hz), 0.69 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz).

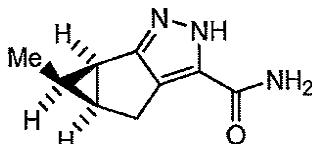
10

実施例9.21: (±)-endo-1-methyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1a,3,5a-tetrahydropyrazole-2,3-diazepine-4-carboxylic acid [a] ペンタレンの調製

ステップA: (±)-endo-1-methyl-1a,3,5,5a-tetrahydropyrazole-2,3-diazepine-4-carboxylic acid [a] ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0508】

## 【化146】



実施例9.2、ステップEに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

20

## 【0509】

## 【数54】

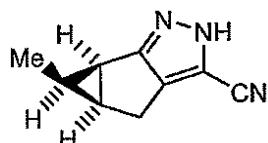
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 178.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 355.2 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.88 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.5 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz), 2.66 (d, 1H,  $J$  = 16.8 Hz), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.32 (qdd, 1H,  $J_1$  = 6.4 Hz,  $J_2$  = 7.0 Hz,  $J_3$  = 7.0 Hz), 0.69 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz).

30

ステップB: (±)-endo-1-methyl-1a,3,5,5a-tetrahydropyrazole-2,3-diazepine-4-carboxamide [a] ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0510】

## 【化147】



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

40

## 【0511】

## 【数55】

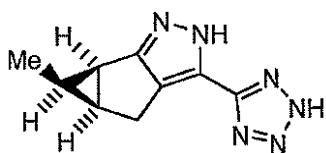
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 160.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 319.4 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.84 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.6 Hz,  $J_2$  = 6.7 Hz), 2.59 (d, 1H,  $J$  = 16.6 Hz), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.39 (qdd, 1H,  $J_1$  = 6.4 Hz,  $J_2$  = 7.0 Hz,  $J_3$  = 7.0 Hz), 0.69 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz).

50

ステップC: (±)-endo-1-methyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1a,3,5,5a-tetrahydropyrazole-2,3-diazepine-4-carbonitrile [a] ペンタレンの調製

【0512】

【化148】



実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0513】

【数56】

10

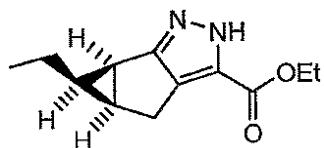
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 203.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 405.4 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.18 (dd, 1H,  $J_1 = 17.3$  Hz,  $J_2 = 6.5$  Hz), 2.95 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.67 (qdd, 1H,  $J_1 = 6.5$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz,  $J_3 = 7.0$  Hz), 0.82 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz).

実施例9.22: (±)-endo-1-エチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0514】

【化149】

20



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0515】

【数57】

30

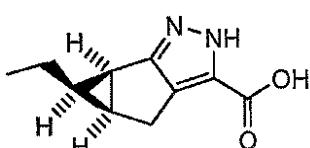
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 221.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 243.3 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.38-4.30 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H,  $J_1 = 17.5$  Hz,  $J_2 = 6.9$  Hz), 2.65 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz), 2.35 (ddd, 1H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 6.2$  Hz,  $J_3 = 1.3$  Hz), 2.21 (dd, 1H,  $J_1 = 14.4$  Hz,  $J_2 = 6.7$  Hz), 1.37 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 4H).

実施例9.23: (±)-endo-1-エチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

【0516】

【化150】

40



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0517】

【数58】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 193.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 215.0 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.80 (dd, 1H,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz), 2.49 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 2.24 (ddd, 1H,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 6.2$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz), 2.15 (dd, 1H,  $J_1 = 14.4$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.81 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.77-0.68 (m, 1H).

実施例9.24: (±)-endo-1-エチル-4-(2H-テトラゾール-5-イ

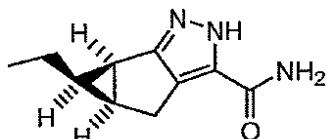
50

ル) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

ステップ A : ( ± ) - endo - 1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドの調製

【0518】

【化151】



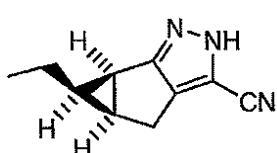
10

実施例 9 . 1 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 MS m/z (ES<sup>+</sup>) : 192.0 [M + H]<sup>+</sup> , 383.2 [2M + H]<sup>+</sup> 。

ステップ B : ( ± ) - endo - 1 - エチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルの調製

【0519】

【化152】



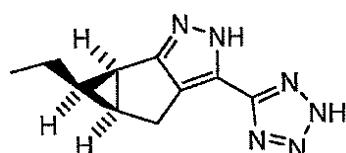
20

実施例 9 . 2 、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 MS m/z (ES<sup>+</sup>) : 174.1 [M + H]<sup>+</sup> , 347.4 [2M + H]<sup>+</sup> 。

ステップ C : ( ± ) - endo - 1 - エチル - 4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

【0520】

【化153】



30

実施例 9 . 2 、ステップ G に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0521】

【数59】

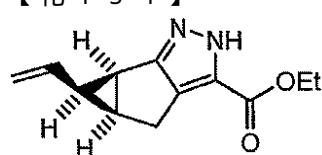
MS m/z (ES<sup>+</sup>) : 217.1 [M + H]<sup>+</sup> , 433.1 [2M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.91 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 14.6 Hz, J<sub>2</sub> = 6.1 Hz), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.17 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.7 Hz, J<sub>2</sub> = 4.7 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.56 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.2 Hz, J<sub>2</sub> = 3.2 Hz).

40

実施例 9 . 2 5 : ( ± ) - endo - 1 - ビニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【0522】

【化154】



50

実施例 9 . 2 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0523】

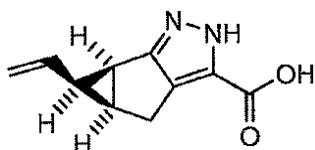
【数60】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 219.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 241.1 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.31-5.23 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.5 Hz,  $J_2$  = 6.7 Hz), 2.76 (d, 1H,  $J$  = 17.5 Hz), 2.60 (ddd, 1H,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 6.0 Hz,  $J_3$  = 1.2 Hz), 2.42 (dd, 1H,  $J_1$  = 15.0 Hz,  $J_2$  = 6.0 Hz), 1.99 (ddd, 1H,  $J_1$  = 8.0 Hz,  $J_2$  = 8.0 Hz,  $J_3$  = 8.0 Hz), 1.37 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz).

実施例 9 . 2 6 : (±) - endo - 1 - ビニル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製 10

【0524】

【化155】



実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0525】

【数61】

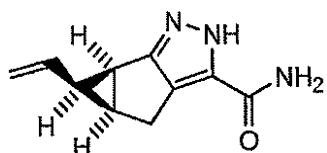
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 191.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 381.3 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  5.25 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 2.3 Hz), 4.99 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.4 Hz,  $J_2$  = 2.4 Hz), 4.85 (ddd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 10.4 Hz,  $J_3$  = 9.2 Hz), 2.88 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.3 Hz,  $J_2$  = 6.6 Hz), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.39 (dd, 1H,  $J_1$  = 14.5 Hz,  $J_2$  = 6.2 Hz), 1.94 (ddd, 1H,  $J_1$  = 8.4 Hz,  $J_2$  = 8.4 Hz,  $J_3$  = 8.4 Hz).

実施例 9 . 2 7 : 調製

ステップ A : (±) - endo - 1 - ビニル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドの調製 20

【0526】

【化156】



実施例 9 . 1 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0527】

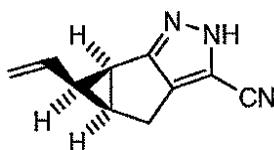
【数62】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 190.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 379.2 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  5.25 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 2.3 Hz), 4.98 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.4 Hz,  $J_2$  = 2.4 Hz), 4.90-4.81 (m, 1H), 2.88 (bd, 1H,  $J$  = 13.6 Hz), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.40 (dd, 1H,  $J_1$  = 13.7 Hz,  $J_2$  = 6.9 Hz), 1.92 (ddd, 1H,  $J_1$  = 8.4 Hz,  $J_2$  = 8.4 Hz,  $J_3$  = 8.4 Hz).

ステップ B : (±) - endo - 1 - ビニル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニトリルの調製 40

【0528】

【化 1 5 7】



実施例 9 . 2 、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【 0 5 2 9 】

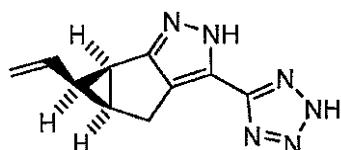
【数63】

**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 172.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 343.3 [2 $M+H$ ]<sup>+</sup>;  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.30 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz), 5.08 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.4 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz), 4.93 (ddd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 10.4 Hz,  $J_3$  = 8.5 Hz), 2.96 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.9 Hz,  $J_2$  = 6.7 Hz), 2.73 (d, 1H,  $J$  = 16.9 Hz), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03 (ddd, 1H,  $J_1$  = 8.3 Hz,  $J_2$  = 8.3 Hz,  $J_3$  = 8.3 Hz).

ステップC : ( ± ) - e n d o - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - ビニル -  
1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタ  
レンの調製

〔 0 5 3 0 〕

【化 1 5 8 】



実施例 9 . 1、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【 0 5 3 1 】

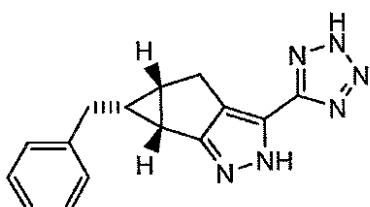
【数64】

**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 215.2 [M+H]<sup>+</sup>, 429.3 [2M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.30-5.25 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.6 Hz,  $J_2$  = 6.6 Hz), 2.82 (d, 1H,  $J$  = 16.6 Hz), 2.62 (dd, 1H,  $J_1$  = 7.5 Hz,  $J_2$  = 6.1 Hz), 2.55 (dd, 1H,  $J_1$  = 13.5 Hz,  $J_2$  = 7.0 Hz), 2.06-2.00 (m, 1H).

実施例9.28: (±)-endo-1-ベンジル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[α]ペンタレンの調製

【 0 5 3 2 】

【化 1 5 9 】



実施例 9 . 4 、ステップ F に記載されたジアステレオマーの混合物から H P L C 精製により標題化合物を得た。

〔 0 5 3 3 〕

## 【数65】

MS: m/z (ES+): 301 [M+Na]<sup>+</sup>, 279 [M+H]<sup>+</sup>, 251 [M-N2+H]<sup>+</sup>;

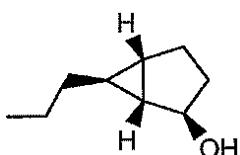
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.2-7.05 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J=6.8), 6.97 (d, 2H, J=7.4), 3.0-2.8 (m, 1H), 2.77 (d, 1H, J=16.7), 2.5-2.3 (m, 3H), 2.02 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.5, J<sub>2</sub>=8.9), 1.55-1.45 (m, 1H).

実施例9.29: (±)-エキソ-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

ステップA: (±)エキソ-6-プロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0534】

【化160】



実施例9.2、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0535】

【数66】

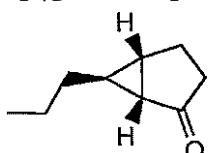
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.21 (d, 1H, J=4.8), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=12.5, J<sub>2</sub>=8.2), 1.53 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.2, J<sub>2</sub>=8.3), 1.48-1.28 (m, 4H), 1.20-1.05 (m, 3H), 0.88 (t, 3H, J=7.3), 0.37 (七重線, 1H, J=3.3).

(±)-endo-6-n-propylbicyclo[3.1.0]hexane-2-オールを約30%含有。

ステップB: (±)-エキソ-6-プロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノンの調製

【0536】

【化161】



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0537】

【数67】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15-1.95 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.53 (d, 1H, J=5.0), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 3H), 0.91 (t, 3H, J=7.3).

(±)-endo-6-n-propylbicyclo[3.1.0]hexane-2-オノンを約30%含有。

ステップC: (±)-エキソ-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0538】

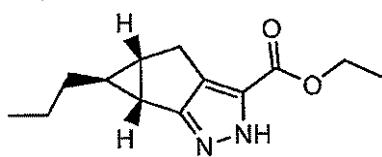
10

20

30

40

## 【化162】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0539】

## 【数68】

MS: m/z (ES+): 257 [M+Na]<sup>+</sup>, 235 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25 (q, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>), 2.86 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.1, J<sub>2</sub>=6.2), 2.74 (d, 1H, J=17.1), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 7H, 1.27 (t, 3H, J=7.2)を含む), 0.85 (t, 3H, J=7.2), 0.60 (七重線, 1H, J=3.4).

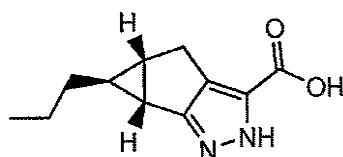
(±)-endo-1-n-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルを約30%含有。

## 【0540】

実施例9.30: (±)-エキソ-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0541】

## 【化163】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0542】

## 【数69】

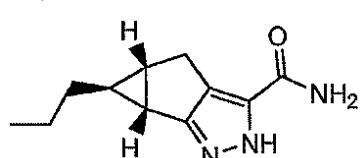
MS: m/z (ES+): 229 [M+Na]<sup>+</sup>, 207 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.95-2.85 (m, 1H), 2.79 (d, 1H, J=16.8), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.47 (m, 2H, J=7.1), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.63 (m, 1H, J=3.4).

実施例9.31: (±)-エキソ-1-プロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

ステップA: (±)-エキソ-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0543】

## 【化164】



実施例9.2、ステップEに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0544】

10

20

30

40

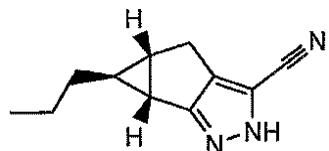
## 【数70】

MS: m/z (ES+): 206 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-NH2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=5.8), 2.82 (d, 1H, J=16.5), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.47 ( 五重線, 2H, J=7.1), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.66 ( 七重線, 1H, J=3.3).

ステップB: (±)-エキソ-1-プロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0545】

## 【化165】



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0546】

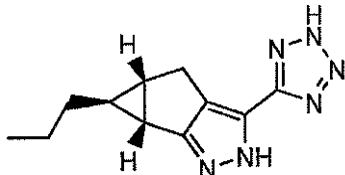
## 【数73】

MS: m/z (ES+): 188 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.88 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.3, J<sub>2</sub>=6.0), 2.76 (d, 1H, J=16.2), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.47 ( 五重線, 2H, J=7.3), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.71 ( 七重線, 1H, J=3.3).

ステップC: (±)-エキソ-1-プロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

## 【0547】

## 【化166】



実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0548】

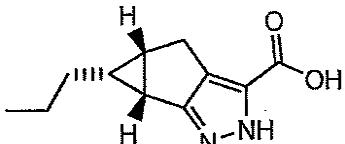
## 【数74】

MS: m/z (ES+): 231 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 3.00 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=10.1, J<sub>2</sub>=6.1), 2.91 (d, 1H, J=16.2), 2.07 (m, 2H), 1.50 ( 六重線, 2H, J=7.3), 1.35 ( 七重線, 2H, J=7.0), 0.99 (t, 3H, J=6.1), 0.74 ( 七重線, 1H, J=3.3).

実施例9.32: (±)-endo-1-プロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0549】

## 【化167】



実施例9.29、ステップCに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS: m/z (ES+)

10

20

30

40

50

) : 229 [M + Na]<sup>+</sup>、207 [M + H]<sup>+</sup>、189 [M - OH]<sup>+</sup>。

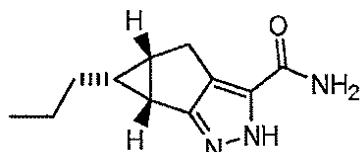
【0550】

実施例9.33: (±)-endo-1-プロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

ステップA: (±)-endo-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

【0551】

【化168】



10

実施例9.2、ステップEに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0552】

【数76】

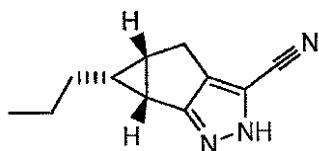
MS: m/z (ES+): 206 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-NH2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.45 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 2.93 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.6, J<sub>2</sub>=6.6), 2.68 (d, 1H, J=16.6), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 4H).

20

ステップB: (±)-endo-1-プロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

【0553】

【化169】



30

実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0554】

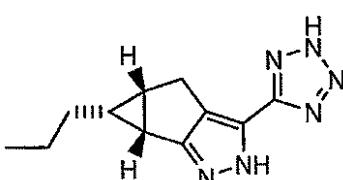
【数77】

MS: m/z (ES+): 188 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.85 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.6, J<sub>2</sub>=6.6), 2.60 (d, 1H, J=16.6), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.78-0.65 (m, 1H).

ステップC: (±)-endo-1-プロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

【0555】

【化170】



40

実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0556】

50

## 【数78】

MS: m/z (ES+): 231 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.97 (dd, 1H,  $J_1=10.2$ ,  $J_2=6.4$ ), 2.72 (d, 1H,  $J=18.3$ ), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 4H  
0.85 (t, 3H,  $J=7.4$ ) を含む).

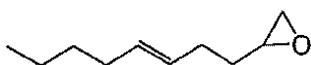
実施例9.34: (±)-エキソ-1-ブチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

ステップA: (±)-(E)-2-(オクト-3-エニル)オキシランの調製

10

## 【0557】

## 【化171】



Zhan Catalyst-1 (0.057g, 0.086mmol) を有する密封したシンチレーションバイアル中で 2-(ブト-3-エニル)オキシラン (1.000g, 10.2mmol) およびヘクス-1-エン (9.12g, 102mmol) を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (0~10% EtOAc/n-ヘキサン/シリカ) で精製し、無色油として (±)-(E)-2-(オクト-3-エニル)オキシランを得た。

20

## 【0558】

## 【数79】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.5-5.4 (m, 2H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.5-2.45 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.99 (q, 2H,  $J=5.7$ ), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H).

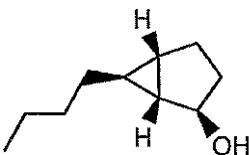
(Z)-2-(オクト-3-エニル)オキシランを約 20% 含有。

ステップB: (±)-エキソ-6-ブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

30

## 【0559】

## 【化172】



実施例9.2、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0560】

## 【数80】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  4.21 (d, 1H,  $J=4.8$ ), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.69 (dd, 1H,  $J_1=12.6$ ,  $J_2=8.0$ ), 1.54 (dd, 1H,  $J_1=11.6$ ,  $J_2=5.7$ ), 1.48-1.25 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H), 0.36 (七重線, 1H,  $J=3.3$ ).

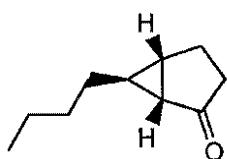
40

(±)-endo-6-ブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを約 20% 含有。

ステップC: (±)-エキソ-6-ブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

## 【0561】

## 【化173】



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0562】

## 【数81】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15-1.95 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.54 (t, 1H, J=2.4), 1.45-1.20 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 3H).

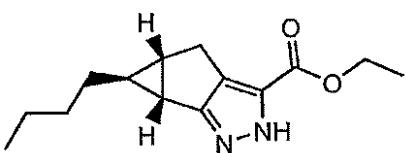
10

(±)-endo-6-n-butyrylcyclohexan-2-oneを約20%含有。

ステップD: (±)-エキソ-1-n-butyrylcyclohexan-2-one, 3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0563】

## 【化174】



20

実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0564】

## 【数82】

MS: m/z (ES+): 249 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.30 (q, 2H, J=7.2, OCH<sub>2</sub>), 2.91 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.0, J<sub>2</sub>=6.2), 2.79 (d, 1H, J=17.0), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.89 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.8, J<sub>2</sub>=6.0), 1.45-1.10 (m, 9H), 1.32 (t, 3H, J=7.1)を含む), 0.87 (t, 3H, J=6.8), 0.70-0.60 (m, 1H).

30

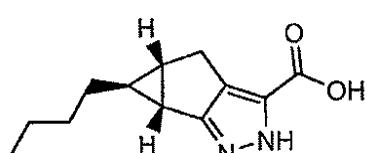
(±)-endo-1-n-butyrylcyclohexan-2-oneを約30%含有。

## 【0565】

実施例9.35: (±)-エキソ-1-n-butyrylcyclohexan-2-one, 3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0566】

## 【化175】



40

実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0567】

## 【数83】

MS: m/z (ES+): 221 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.95-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 1H, J=16.9), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.5-1.25 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.62 (七重線, 1H, J=3.3).

50

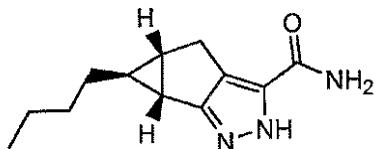
実施例9.36: (±)-エキソ-1-n-butyrylcyclohexan-2-one, 3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペ

## ンタレンの調製

ステップ A : (±) - エキソ - 1 - ブチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドの調製

【0568】

【化176】



実施例 9 . 2 、ステップ E に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

10

【0569】

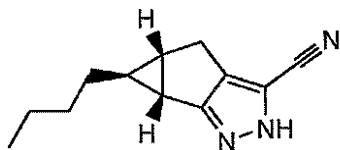
【数84】

MS: m/z (ES+): 220 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-NH2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=5.9), 2.82 (d, 1H, J=16.0), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.65 (七重線, 1H, J=3.3).

ステップ B : (±) - エキソ - 1 - ブチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルの調製

【0570】

【化177】



実施例 9 . 2 、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

20

【0571】

【数85】

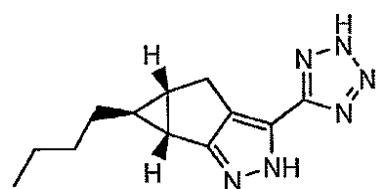
MS: m/z (ES+): 202 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.89 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.3, J<sub>2</sub>=6.0), 2.76 (d, 1H, J=16.2), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.70 (七重線, 1H, J=3.3).

30

ステップ C : (±) - エキソ - 1 - ブチル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

【0572】

【化178】



40

実施例 9 . 2 、ステップ G に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0573】

【数86】

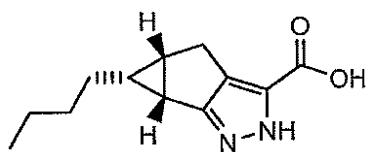
MS: m/z (ES+): 245 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.99 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=10.2, J<sub>2</sub>=6.0), 2.90 (d, 1H, J=16.2), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.72 (七重線, 1H, J=3.3).

実施例 9 . 37 : (±) - endo - 1 - ブチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

【0574】

50

## 【化179】



実施例9.34、ステップDに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS: m/z (ES+): 221 [M+H]<sup>+</sup>、203 [M-OH]<sup>+</sup>。

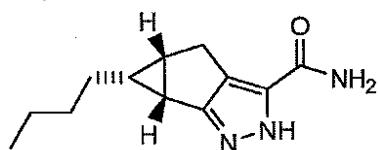
## 【0575】

実施例9.38: (±)-endo-1-ブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製 10

ステップA: (±)-endo-1-n-ブチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0576】

## 【化180】



実施例9.36、ステップDに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.2、ステップEに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 20

## 【0577】

## 【数88】

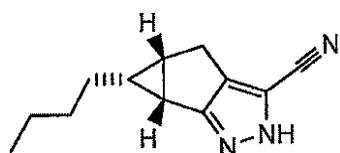
MS: m/z (ES+): 220

[M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-NH2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.87 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.7, J<sub>2</sub>=6.3), 2.66 (d, 1H, J=16.7), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.85-0.70 (m, 4H).

ステップB: (±)-endo-1-ブチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製 30

## 【0578】

## 【化181】



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0579】

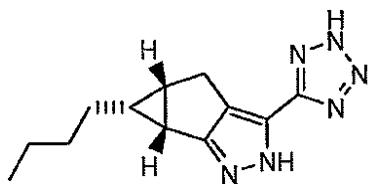
## 【数89】

MS: m/z (ES+): 202 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.86 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=6.5), 2.60 (d, 1H, J=16.4), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H).

ステップC: (±)-endo-1-ブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製 40

## 【0580】

## 【化182】



実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0581】

## 【数90】

MS: m/z (ES+): 245 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.97 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=10.0, J<sub>2</sub>=6.4), 2.78 (d, 1H, J=16.6), 2.38 (五重線, 2H, J=5.4), 1.40-1.14 (m, 6H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.88-0.79 (m, 4H 0.81 (t, 3H, J=7.2)を含む).

10

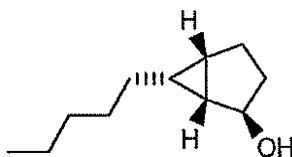
実施例9.39: (±)-endo-1-ペンチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

ステップA: (±)-endo-6-n-ペンチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

20

## 【0582】

## 【化183】



実施例9.2、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0583】

## 【数91】

30

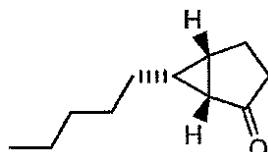
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.17 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.0, J<sub>2</sub>=1.0), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.80-1.45 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 8H), 1.22-1.15 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H), 0.75 (五重線, 1H, J=8.4).

ステップB: (±)-endo-6-ペンチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

## 【0584】

## 【化184】

40



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0585】

## 【数92】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.35-2.20 (m, 2H), 2.14 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=11.8, J<sub>2</sub>=5.9), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.85 (m, 3H).

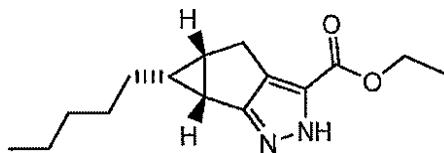
50

ステップC: (±)-endo-1-ペンチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1

H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【 0 5 8 6 】

【 化 1 8 5 】



実施例 9 . 2 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 10

【 0 5 8 7 】

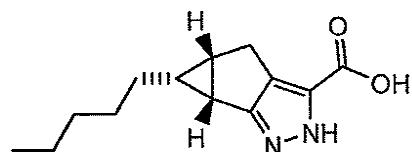
【 数 9 3 】

MS: m/z (ES+): 263 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.40-4.30 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.5, J<sub>2</sub>=6.8), 2.66 (d, 1H, J=17.5), 2.33 (ddd, 1H, J<sub>1</sub>=7.7, J<sub>2</sub>=6.2, J<sub>3</sub>=1.2), 2.20 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.6, J<sub>2</sub>=6.5), 1.35-1.15 (m, 10H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.87 (t, 3H, J=6.9).

実施例 9 . 4 0 : ( ± ) - e n d o - 1 - ペンチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製 20

【 0 5 8 8 】

【 化 1 8 6 】



実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【 0 5 8 9 】

【 数 9 4 】

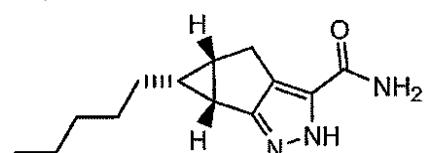
MS: m/z (ES+): 235 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.86 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=6.7), 2.40 (d, 1H, J=17.2), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.13-1.05(m, 1H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.82-0.73(m, 1H). 30

実施例 9 . 4 1 : ( ± ) - e n d o - 1 - ペンチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

ステップ A : ( ± ) - e n d o - 1 - ペンチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドの調製

【 0 5 9 0 】

【 化 1 8 7 】



実施例 9 . 2 、ステップ E に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。 40

【 0 5 9 1 】

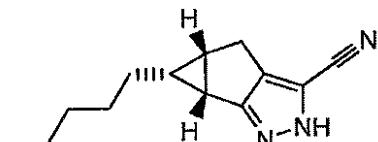
【数95】

MS: m/z (ES+): 234 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-NH2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.89 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.8, J<sub>2</sub>=6.2), 2.67 (d, 1H, J=16.8), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 4H).

ステップB: (±)-endo-1-ペンチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニトリルの調製

【0592】

【化188】



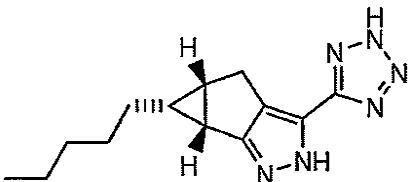
10

実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS: m/z (ES+): 216 [M+H]<sup>+</sup>.

ステップC: (±)-endo-1-ペンチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンの調製

【0593】

【化189】



20

実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0594】

【数97】

MS: m/z (ES+): 260 [M+H]<sup>+</sup>, 232 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.96 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=6.4), 2.75 (d, 1H, J=16.5), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 8H), 0.86-0.78 (m, 4H).

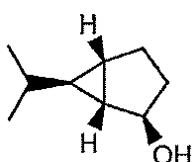
30

実施例9.42: (±)-エキソ-1-イソプロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

ステップA: (±)-エキソ-6-イソプロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0595】

【化190】



40

実施例9.2、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0596】

【数98】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.19 (d, 1H, J=4.8), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.65 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=12.5, J<sub>2</sub>=8.2), 1.53 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.2, J<sub>2</sub>=8.4), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 7H), 0.37 (m, 1H).

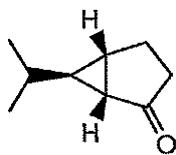
ステップB: (±)-エキソ-6-イソプロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-

50

- オンの調製

【0597】

【化191】



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0598】

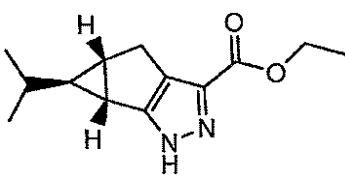
【数99】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07-1.93 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.53 (d, 1H, J=5.2), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, J=5.1), 0.93 (d, 3H, J=5.7).

ステップC: (±)-エキソ-1-イソプロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0599】

【化192】



10

実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0600】

【数100】

MS: m/z (ES+): 235 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.33 (q, 2H, J=5.9), 2.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.1, J<sub>2</sub>=5.3), 2.77 (d, 1H, J=17.1), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.30 (t, 3H, J=10.1), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.97 (d, 6H, J=11.5), 0.45 (m, 1H).

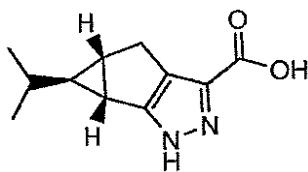
20

30

実施例9.4.3: (±)-エキソ-1-イソプロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

【0601】

【化193】



40

実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0602】

【数101】

MS:

m/z (ES+): 207 [M+H]<sup>+</sup>, 189 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.95-2.93 (m, 1H), 2.90 (d, 1H, J=16.7), 2.00 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 7H (d, 6H, J=12.4を含む)), 0.43 (七重線, 1H, J=4.1).

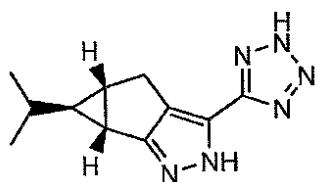
実施例9.4.4: (±)-エキソ-1-イソプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[

50

## a] ペンタレンの調製

〔 0 6 0 3 〕

【化 1 9 4】



(±)-エキソ-6-イソプロピル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(0.200g, 1.45mmol)および1H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルエステルナトリウム塩(0.238mg, 1.45mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、0に冷却した。カリウムtert-ブトキシド(THF溶液(1.0M)、3.20mL、3.20mmol)をゆっくりと加え、得られた溶液を0で1時間攪拌した。次に塩酸(3.0N、1.00mL、2.90mmol)をゆっくりと加え、続いてヒドrazin-水和物(0.080mL、1.67mmol)を滴下した。得られた反応混合物を室温に加温させ、一晩攪拌した。DMFを減圧下で除去し、反応混合物をDMSO(5mL)に溶解させ、HPLCで精製し、灰色がかった白色固体として(±)-エキソ-1-イソプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンを得た。

〔 0 6 0 4 〕

【数102】

MS: m/z (ES+): 231 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-N2+H]<sup>+</sup>;

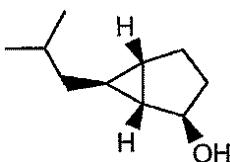
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.83 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=14.6, J<sub>2</sub>=5.6), 2.65(d, 1H, J=16.1), 1.95-1.86 (m, 2H), 0.81-0.88(m, 7H (d, 6H, J=12.9 を含む )), 0.31( 七重線 , 1H, J=3.3).

実施例 9 . 4 5 : ( ± ) - エキソ - 1 - イソブチル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

ステップA：(±)エキソ-6-イソブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

〔 0 6 0 5 〕

【化 1 9 5】



実施例 9 . 2 、ステップ B に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

〔 0 6 0 6 〕

【数103】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.22(m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.72-1.45 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.20-

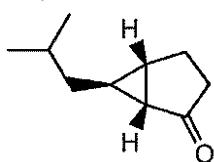
1.16(m, 1H), 1.15-1.00(m, 2H), 0.97-0.83 (m, 6H) 0.37 (七重線, 1H).

(±)-endo-6-イソブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを約30%含有。

ステップB：(±)エキソ-6-イソブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノの調製

〔 0 6 0 7 〕

## 【化196】



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0608】

## 【数104】

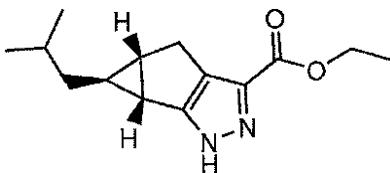
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.13-1.97 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.55-1.51 (d, 1H, J=5.1), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 1H) 0.95 (d, 3H, J=2.5), 0.92 (d, 3H, J=2.5).

(±)-endo-6-イソブチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを約30%含有。

ステップC: (±)-エキソ-1-イソブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0609】

## 【化197】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0610】

## 【数105】

MS: m/z (ES+): 249 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-OEt]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.30 (q, 2H, J=7.1), 2.91 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.0, J<sub>2</sub>=6.2), 2.77 (d, 1H, J=17.0), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.43-1.34 (t, 3H, J=6.9), 1.24-1.15 (m, 1H), 0.85 (m, 7H), 0.64-0.57 (m, 1H).

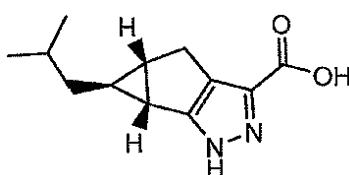
(±)-endo-1-イソブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルを約30%含有。

## 【0611】

実施例9.46: (±)-エキソ-1-イソブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0612】

## 【化198】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0613】

10

20

30

40

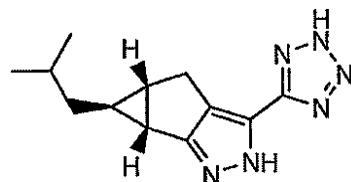
## 【数106】

MS: m/z (ES+): 221 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.95-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, 1H, J=16.9), 1.96 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 6H), 0.62 (七重線, 1H, J=3.3).

実施例9.47: (±)-エキソ-1-イソブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンの調製

## 【0614】

## 【化199】



実施例9.44に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0615】

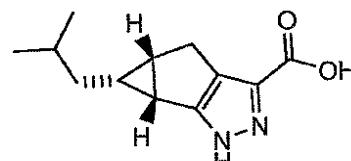
## 【数107】

MS: m/z (ES+): 245 [M+H]<sup>+</sup>, 217 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.99 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.2, J<sub>2</sub>=5.6), 2.91 (d, 1H, J=16.0), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.96 (m, 6H), 0.73 (七重線, 1H, J=3.2).

実施例9.48: (±)-endo-1-イソブチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

## 【0616】

## 【化200】



実施例9.45、ステップCに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0617】

## 【数108】

MS: m/z (ES+): 221 [M+H]<sup>+</sup>, 203 [M-OH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.94-2.88 (dd, 1H, J=6.7), 2.65 (d, 1H, J=17.5), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, 3H, J=6.6), 0.84 (d, 3H, J=6.6), 0.66 (七重線, 1H, J=3.1).

実施例9.49: (±)-endo-1-イソブチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンの調製

## 【0618】

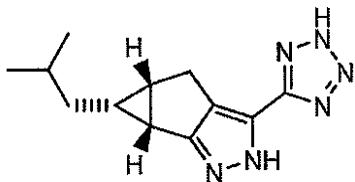
10

20

30

40

【化 2 0 1 】



実施例 9 . 4 5、ステップ B に記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例 9 . 4 4 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【 0 6 1 9 】

【数109】

10

MS: m/z (ES+): 245 [M+H]<sup>+</sup>, 217

[M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.84 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=6.6), 2.62 (d, 1H, J=16.6), 2.38 (m, 2H), 1.50-1.43(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.00-0.94(m, 1H), 0.76(d, 3H, J=6.6), 0.70(d, 3H, J= 6.6), 0.59-0.52(m, 1H).

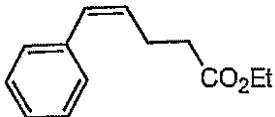
実施例 9 . 5 0 : ( ± ) - e n d o - 1 - フェニル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアゾシクロプロパン [ a ] ペンタレンの調製

### ステップA：(Z)-エチル5-フェニルペント-4-エノエートの調製

20

【 0 6 2 0 】

【化 2 0 2 】



3 - エトキシカルボニルプロピルトリエチルホスホニウムプロミド (5.488 g, 12.00 mmol)、ベンズアルデヒド (3.820 g, 36.00 mmol)、およびカリウムtert-ブトキシド (4.040 g, 36.00 mmol) を室温でMTBE (300 mL) に採り、一晩攪拌した。反応混合物を水 (1 × 100 mL) で洗浄し、水相をMTBE (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相から減圧下で溶媒を除去し、得られた油をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% EtOAc/n-ヘキサン、シリカ) で精製し、淡黄色油として (Z)-エチル-5-フェニルペント-4-エノエートを得た。

30

【 0 6 2 1 】

【数 1 1 0】

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.47 (d, 1H, J=11.6,

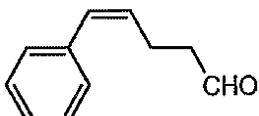
Ph-CH), 5.63 (dt, 1H,  $J_1=11.6$ ,  $J_2=7.2$ ), 4.14 (q, 2H,  $J=7.2$ ), 2.66 (dq, 2H,  $J_1=7.3$ ,  $J_2=1.7$ ), 2.43 (t, 2H,  $J=7.6$ ), 1.24 (t, 3H,  $J=7.1$ ).

(E)-エチル-5-フェニルpent-4-エノエートを約33%含有。

### ステップB：(Z)-5-フェニルペント-4-エナールの調製

【 0 6 2 2 】

【化 2 0 3 】



(Z)-エチル-5-フェニルペント-4-エノエート (1.600 g, 7.833 mmol)

50

mol) を N<sub>2</sub> 下でジクロロメタン (100 mL) に入れ、-78℃ に冷却した。DIBAL (ヘキサン溶液 (1 M)、9 mL、9.0 mmol) を加え、得られた反応混合物を-78℃ で 3 時間攪拌した。過剰の DIBAL にメタノール (25 mL) をゆっくりと加えてクエンチした。得られた溶液を酒石酸ナトリウム / カリウムの飽和溶液 (400 mL) に注いだ。さらなるヘキサン (150 mL) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。有機相を収集し、溶媒を減圧下で除去した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/n-ヘキサン、シリカ) で精製し、淡黄色油として (Z)-5-フェニルペント-4-エナールを得た。

【0623】

【数111】

10

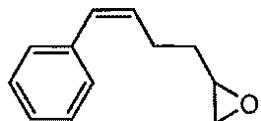
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.77 (s,1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.49 (d, 1H, J=11.5), 5.62 (dt, 1H, J<sub>1</sub>=11.6, J<sub>2</sub>=7.2, Ph-CHCH), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H).

(E)-エチル-5-フェニルペント-4-エナールを約 16% 含有。

ステップ C: (Z)-2-(4-フェニルブト-3-エニル)オキシランの調製

【0624】

【化204】



20

(Z)-5-フェニルペント-4-エナール (0.475 g、2.97 mmol) およびジブロモメタン (0.626 g、3.60 mmol) を THF (20 mL) に採り、アルゴン下で-78℃ に冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液 (1.6 M)、2.0 mL、3.20 mmol) を 5 分間かけて滴下した。得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) に注ぎ、MTBE (2 × 30 mL) で抽出し、溶媒を減圧下で除去した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/n-ヘキサン、シリカ) で精製し、淡黄色油として (Z)-2-(4-フェニルブト-3-エニル)オキシランを得た。

30

【0625】

【数112】

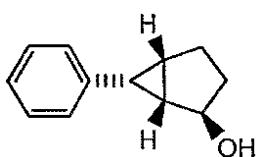
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19(m, 3H), 6.47 (d, 1H, J=11.7), 5.68 (J<sub>1</sub>=11.6, J<sub>2</sub>=7.3), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H).

(E)-エチル-2-(4-フェニルブト-3-エニル)オキシランを約 18% 含有。

ステップ D: (±)-endo-6-フェニルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0626】

【化205】



40

実施例 9.2、ステップ B に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0627】

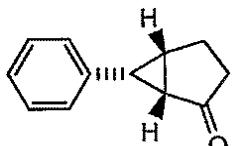
【数 1 1 3】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.17 (m, 5H), 4.20 (d, 1H, J=5.2), 2.20 (t, 1H, J=8.6), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 1H, Ph-CH).

ステップE：(±)-endo-6-フェニルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノの調製

〔 0 6 2 8 〕

【化 2 0 6 】



10

実施例9. 2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

〔 0 6 2 9 〕

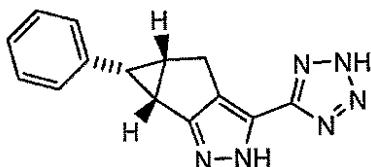
【数114】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.24 (m, 5H), 2.80 (t, 1H, J=8.6), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 1H, Ph-CH)

ステップF: (±)-endo-1-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアゾシクロプロパン [a] ペンタレンの調製

〔 0 6 3 0 〕

【化 2 0 7 】



20

実施例 9 . 4.4 に記載されたものと同様の方法で標題化食物を調製した。

【 0 6 3 1 】

【数115】

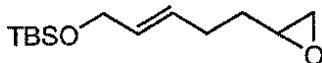
MS: m/z (ES+): 265 [M+H]<sup>+</sup>, 237 [M-N2+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.50-6.90 (m, 5H), 3.05-2.96 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=6.3), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.64 (t, 1H, J=8.1), 1.40-1.25 (m, 1H).

実施例 9 . 5 1 : ( ± ) - エキソ - 1 - フェノキシメチル - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

ステップA : t e r t - プチル - ジメチル - ( 5 - オキシラニル - ペント - 2 - エニルオキシ ) - シランの調製

〔 0 6 3 2 〕

【化 2 0 8 】



40

実施例 9 . 2 、ステップ A に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【 0 6 3 3 】

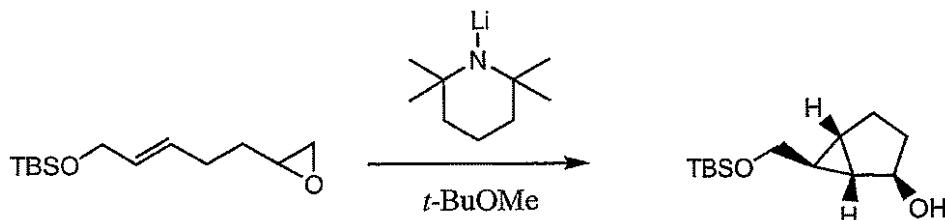
## 【数116】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.65 (1H, dt, *J* = 15.3, 6.2 Hz), 5.57 (1H, dt, *J* = 15.3, 4.9 Hz), 4.11 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz), 2.19 (2H, m), 1.61 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s).

ステップB: (±)-エキソ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

## 【0634】

## 【化209】



*n*-BuLi (ヘキサン溶液 (2.5 M)、51 mL、124 mmol) を、攪拌した TMP (17.5 g、124 mmol) の *t*-BuOMe (400 mL) 溶液に -78 で加えることにより LiTMP を発生させた。淡黄色の LiTMP 溶液を 0 にゆっくりと加温した。攪拌した tert-ブチル-ジメチル-(5-オキシラニル-ペント-2-エニルオキシ)-シラン (15.0 g、62 mmol) の *t*-BuOMe (200 mL) 溶液に 0 でカニューレに通して LiTMP 溶液を滴下した。得られた混合物を常温で 18 時間攪拌し、次に MeOH (20 mL) でクエンチした。反応物を総体積 300 mL に濃縮し、得られた溶液を NH<sub>4</sub>Cl (飽和水溶液、3 × 150 mL) および食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中の 5% EtOAc からヘキサン中の 30% EtOAc までのグラジエント) で精製し、淡黄色油として標題化合物を得た。

## 【0635】

## 【数117】

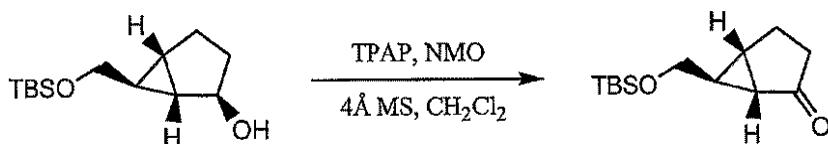
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.2 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz), 1.93 (1H, m), 1.72 (1H, dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz), 1.57 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz), 1.38-1.24 (4H, m), 0.89 (9H, s), 0.71 (1H, m), 0.04 (6H, s).

ステップC: (±)-エキソ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

## 【0636】

## 【化210】



攪拌中の (±)-エキソ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール (2.5 g、10.3 mmol)、NMO (2.4 g、20.6 mmol)、および 4 Å MS (3 g) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 溶液に常温で TPAP (0.181 g、0.52 mmol) を加えた。得られた混合物を 3 時間攪拌し、セライトに通して濾過し、シリカゲルに注いで Et<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) で溶出させた。有機溶媒を真空下で蒸発させ、標題化合物を得た。

## 【0637】

10

20

30

40

50

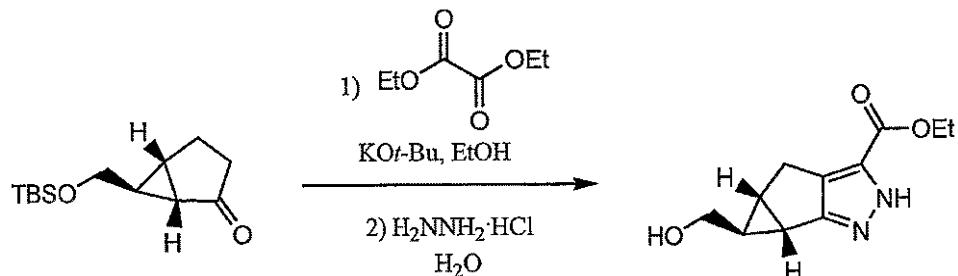
【数 1 1 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.69 (1H, dd, *J*=10.8, 4.8 Hz), 3.58 (1H, dd, *J*=10.8, 5.3 Hz), 2.15 (1H, m), 2.05 (4H, m), 1.72 (1H, m), 1.51 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.04 (6H, s).

ステップ D: (±)-エキソ-1-ヒドロキシメチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0 6 3 8】

【化 2 1 1】



ケトン (2.2 g, 9.2 mmol) および シュウ酸ジエチル (1.35 g, 9.2 mmol) の EtOH (35 mL) 溶液に室温で N<sub>2</sub> 下で KOt-Bu の THF 溶液 (1 M 溶液 10.1 mL, 10.1 mmol) を加えた。反応物を 4 時間攪拌し、その時点で塩酸ヒドラジン (0.756 g, 11 mmol) の H<sub>2</sub>O 溶液 (4 mL) を加えた。反応混合物を 20 時間室温で攪拌し、HCl (6 N 水溶液) の添加により pH を約 3 に酸性化した。揮発物を真空下で除去し、得られた固体を EtOAc (50 mL) および H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈した。層を分離させ、水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物を得た。この化合物をさらに精製せずに次の反応に直接使用した。

【0 6 3 9】

【数 1 1 9】

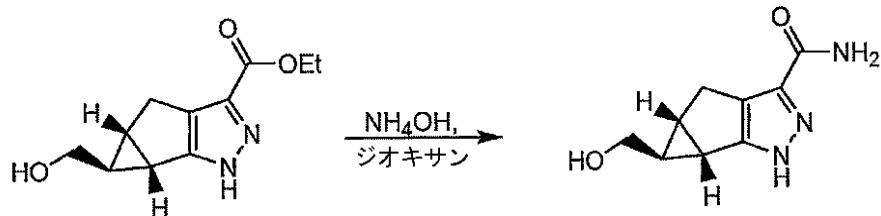
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.23 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 3.41 (1H, dd, *J*=11.4, 5.9 Hz), 3.28 (1H, dd, *J*=11.4, 6.8 Hz), 2.84 (1H, dd, *J*=16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, *J*=16.9 Hz), 2.05 (2H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 0.78 (1H, m).

HPLC/MS: Alkaline (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ, 50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、*t*<sub>r</sub> = 1.54 分、SI<sup>+</sup> = 223.2 (M+H)。

ステップ E: 1-ヒドロキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸アミドの調製

【0 6 4 0】

【化 2 1 2】



エステル (5.3 g, 23.9 mmol) のジオキサン (80 mL) 溶液に水酸化アンモニウム (NH<sub>3</sub> の H<sub>2</sub>O 溶液 (28%)、400 mL) を加えた。得られた混合物を 500 mL パイレックス (登録商標) 瓶に入れ、振盪装置のプレートの上で 22 時間室温で

10

20

30

40

50

かき混ぜた。この混合物を真空下で総体積 100 mL に濃縮し、その時点で淡黄色の沈殿が出現した。この混合物を濾過し、得られた固体を H<sub>2</sub>O で洗浄した。この固体をさらに乾燥させ、白色固体として標題物を得た。この化合物をさらに精製せずに次の反応に直接使用した。

【0641】

【数120】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ

7.29 (1H, bs), 7.12 (1H, s), 4.62 (1H, bs), 3.39 (1H, dd, J = 11.4, 6.0 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.8), 2.03 (2H, m), 1.75 (1H, s), 0.76 (1H, m).

10

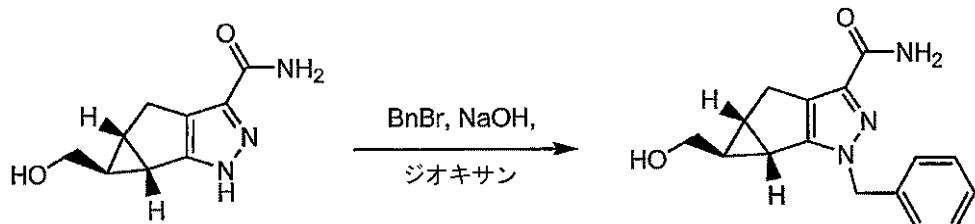
HPLC / M S : A l l t e c h (登録商標) P r e v a i l C 18 カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.49 分、S I<sup>+</sup> = 194.0 (M + H)。

ステップF: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-ヒドロキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

【0642】

【化213】

20



このアミドをジオキサン (60 mL) に一部溶解させ、NaOH (5 N 水溶液 10.0 mL、50.0 mmol) に続いて臭化ベンジル (4.25 g、24.9 mmol) を加えた。得られた混合物はゆっくりと透明になり、反応物を 20 時間室温で攪拌した。HCl (6 N 水溶液) を添加することによりこの混合物の pH を約 2 に酸性化し、減圧下で乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を EtOAc に溶解させ、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液 50 mL) および H<sub>2</sub>O (50 mL) で洗浄した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン中の 40% EtOAc からヘキサン中の 75% EtOAc までのグラジエント) で精製してベンジル化生成物を得た。

30

【0643】

【数121】

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (3H, m), 7.26 (2H, m), 6.64 (1H, bs), 5.30 (1H, d, J = 15.0 Hz), 5.23 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.55 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 16.6, 6.2 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.07 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.05 (1H, bs), 0.90 (1H, m).

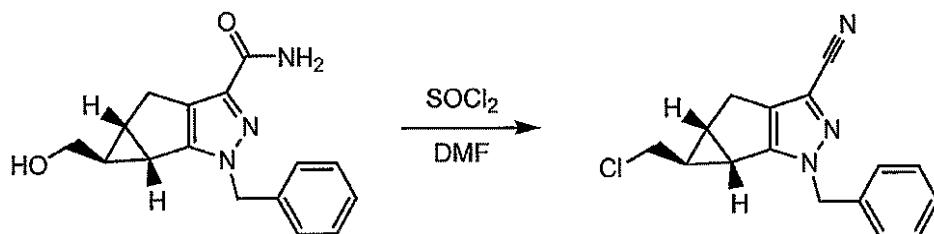
40

HPLC / M S : A l l t e c h (登録商標) P r e v a i l C 18 カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.81 分、S I<sup>+</sup> = 284.2 (M + H)。

ステップG: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-クロロメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

【0644】

## 【化214】



$N_2$  霧囲気下で無水 DMF (4 mL) をチャージしたフラスコを 0 に冷却し、塩化チオニル (0.77 mL, 10.6 mmol) を滴下した。5 分間攪拌後に、そのアミド (1.0 g, 3.5 mmol) の DMF (4 mL) 懸濁液を滴下した。得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、20 時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液 10 mL) に続いて H<sub>2</sub>O (15 mL) を加えた。この混合物を 10 分間攪拌し、ほぼ乾燥するまで真空下で濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) および H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈した。層を分離させ、水相を EtOAc (20 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液 30 mL) および食塩水 (30 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油として標題化合物を得た。この化合物をさらに精製せずに次の反応に直接使用した。

## 【0645】

## 【数122】

10

20

<sup>1</sup>H

**NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (3H, m), 7.31 (2H, m), 5.30 (1H, d,  $J$  = 14.8), 5.26 (1H, d,  $J$  = 14.8 Hz), 3.47 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 6.6 Hz), 3.22 (1H, dd,  $J$  = 11.4, 8.1 Hz), 2.89 (1H, dd,  $J$  = 16.5, 6.4 Hz), 2.79 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 2.20 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.09 (1H, m).

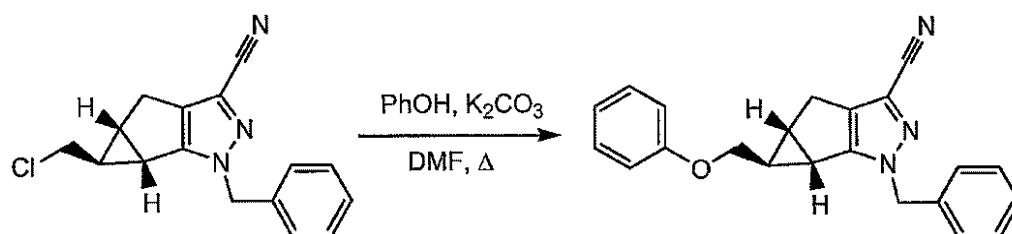
**HPLC/MS** : Alltech Prevail C18カラム (5  $\mu$ 、50  $\times$  4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、 $t_r$  = 3.02 分、SI<sup>+</sup> = 284.4 (M + H)。

30

ステップH: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-フェノキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0646】

## 【化215】



40

そのニトリル (0.300 g, 1.06 mmol)、フェノール (0.141 g, 1.5 mmol)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.277 g, 2.0 mmol) を DMF (6 mL) に溶解させた。反応槽を密封し、マイクロ波反応器中で 120 に 40 分間加熱した。常温に冷却後に、反応混合物を酢酸エチルに採り、水で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC (Phenomenex Luna C18カラム (10  $\mu$ 、250  $\times$  21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、= 214 nm) により精製して

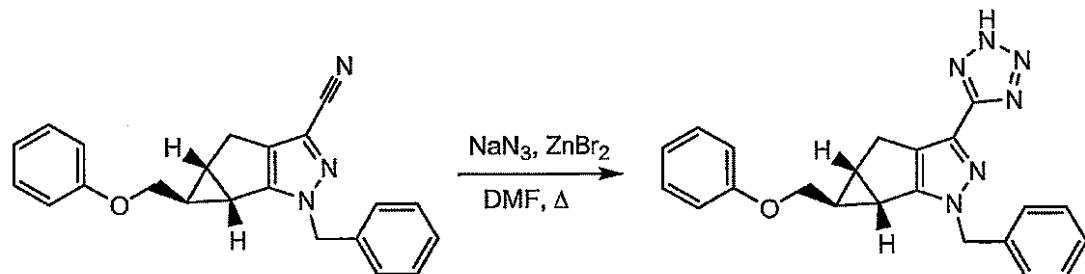
50

、凍結乾燥後に白色固体として標題化合物を得た。HPLC/MS: Alltech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 3.50 分、SI<sup>+</sup> = 342.3 (M + H)。

ステップI: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-フェノキシメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンの調製

【0647】

【化216】

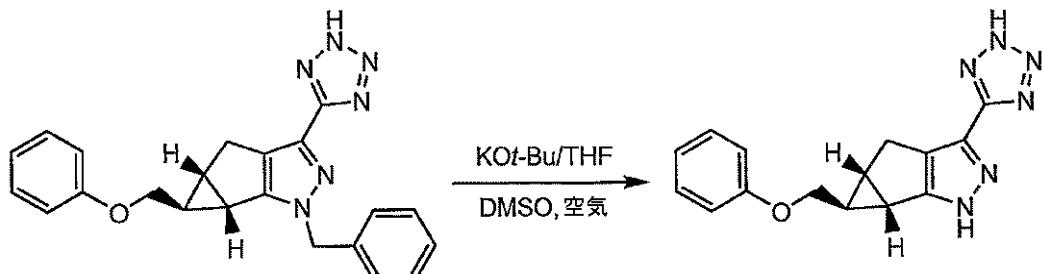


そのニトリル (0.30 g、0.88 mmol)、ZnBr<sub>2</sub> (0.400 g、1.76 mmol)、およびNaN<sub>3</sub> (0.345 g、5.31 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた。反応槽を密封し、マイクロ波反応器中で 190 に 15 分間加熱した。常温に冷却後に、HCl (1 N 水溶液) の添加により反応混合物を酸性化し、逆相 HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18カラム (10 μ、250 × 21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、= 214 nm) で精製し、凍結乾燥後に白色固体として標題化合物を得た。HPLC/MS: Alltech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.71 分、SI<sup>+</sup> = 384.9 (M + H)。

ステップJ: (±)-エキソ-1-フェノキシメチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレンの調製

【0648】

【化217】



攪拌中の保護された化合物 (0.150 g、0.39 mmol) および KOt-Bu (THF 溶液 (1 M) 4.0 mL、4.0 mmol) の DMSO (4 mL) 溶液に空気を 2 時間室温で通気した。残りの THF を真空下で除去し、反応混合物を EtOAc (20 mL) および H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈した。層を分離させ、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、逆相 HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18カラム (10 μ、250 × 21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグ

10

20

30

40

50

ラジエント、20 mL/min、λ = 214 nm)で精製し、凍結乾燥後に白色固体として標題化合物を得た。

【0649】

【数123】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.28 (2H, m), 6.94 (3H, m), 4.06 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 16.3, 6.1 Hz), 2.88 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 2.40 (1H, m), 2.34 (1H, m), 1.21 (1H, m).

10

HPLC/MS: Alltech Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有)中の5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有)からH<sub>2</sub>O中の99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5 mL/min、*t*<sub>r</sub> = 2.08分、SI<sup>+</sup> = 295.4 (M + H)。

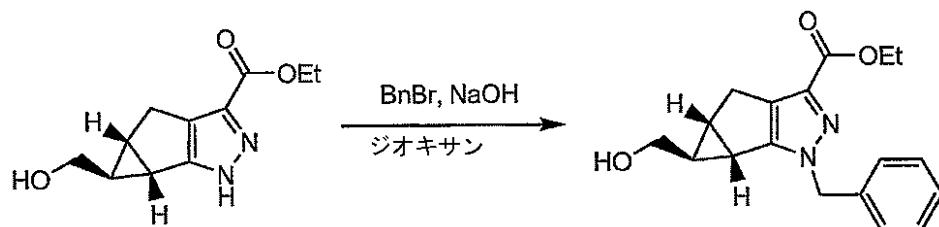
【0650】

実施例9.52: (±)-エキソ-1-メトキシメチル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製  
ステップA: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-ヒドロキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

20

【0651】

【化218】



そのエステル (1.5 g、6.75 mmol) を DMF (20 mL) に溶解させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.84 g、13.5 mmol) に続いて臭化ベンジル (1.73 g、10.1 mmol) を加えた。反応物を20時間室温で攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン中の40% EtOAc からヘキサン中の75% EtOAcまでのグラジエント) で精製して、ベンジル化生成物を白色固体として得た。

30

【0652】

【数124】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (3H, m), 7.30 (2H, m), 5.42 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.14 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 16.7, 6.3 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 0.85 (1H, m).

40

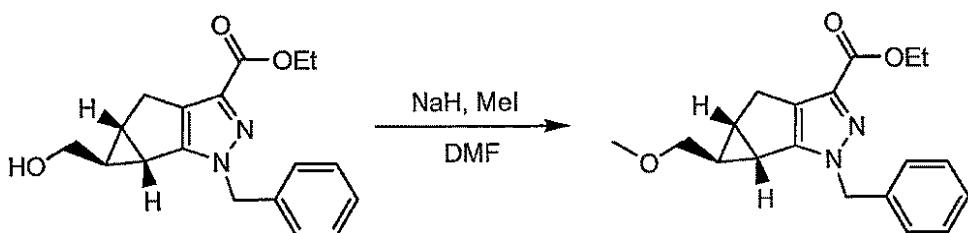
HPLC/MS: Alltech Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有)中の5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有)からH<sub>2</sub>O中の99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5 mL/min、*t*<sub>r</sub> = 2.11分、SI<sup>+</sup> = 313.2 (M + H)。

ステップB: (±)-エキソ-2-ベンジル-1-メトキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

50

【0653】

【化219】

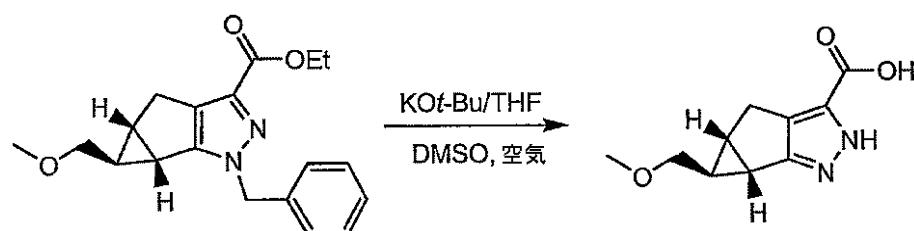


そのアルコール (0.350 g, 1.1 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に NaH (60% 分散物、0.088 g, 2.2 mmol) を 0°で N<sub>2</sub> 下で加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌し、MeI (0.239 g, 1.7 mmol) を加えた。反応混合物を常温で 20 時間攪拌し、水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン:EtOAc (6:4) で溶出させて標題化合物を得た。HPLC/MS: Altech (登録商標) Prevail C18 カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.65 分、SI<sup>+</sup> = 327.4 (M + H)。

ステップ C: (±)-エキソ-1-メトキシメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

【0654】

【化220】



攪拌中のそのエステル (0.075 g, 0.23 mmol) および KOt-Bu (THF 溶液 (1 M) 2.3 mL、2.3 mmol) の DMSO (2.5 mL) 溶液に空気を室温で 1 時間通気した。残った THF を真空下で除去し、HCl (3 M 水溶液) の添加により反応物を酸性化し、逆相 HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18 カラム (10 μ、250 × 21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、= 214 nm) で精製し、凍結乾燥後に白色固体として標題化合物を得た。

【0655】

【数125】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ

13.0 (1H, bs), 3.31 (1H, dd, J = 16.7, 6.4 Hz), 3.24 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 10.5, 7.2 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, J = 14.8 Hz), 2.09 (1H, m), 2.04 (1H, m), 0.84 (1H, m).

HPLC/MS: Altech (登録商標) Prevail C18 カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA 含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA 含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.36 分、SI<sup>+</sup> = 208.9 (M + H)。

10

20

30

40

50

## 【0656】

実施例 9.53 : (1aR, 5aR)-(+)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

## 【0657】

## 【化221】



手順：ケトンを D M F に溶解させた。次に、テトラゾールをその溶液に加えた。得られた懸濁液を 0 に冷却した。温度を < 10 に保ちながらカリウム-t-ブトキシドの D M F 溶液をその混合物にゆっくりと加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次に、2 N H C l 溶液をゆっくりと加え、続いてヒドラジン水和物 (6 4 % ヒドラジン) を滴下した。反応混合物を一晩室温に加温させた。

## 【0658】

処理：D M F を除去し、残渣を水で分配し、E t O A c で抽出 (× 7) した。有機相を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相カラム (2 5 % C H 3 C N + 0. 1 % T F A、7 5 % 水 + 0. 1 % T F A、波長 = 2 6 5 n m) (1 0 分間実施) で精製した。異性体を S F C (A S (2 1 × 2 5 0 m m)、3 0 % M e O H + 0. 1 % T F A) で分離した。黄色を除去するために逆相カラム (2 5 % C H 3 C N + 0. 1 % T F A、7 5 % 水 + 0. 1 % T F A、波長 = 2 6 5 n m) (1 0 分間実施) で再精製した。得られた白色固体を熱水に溶解させ、結晶化させて純粋な白色 / 無色結晶をもたらした。

## 【0659】

実施例 9.54 : (+)-endo-1-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸およびエキソ-1-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

ステップ A : (R)-5-(クロロメチル)テトラヒドロフラン-2-オールの調製

## 【0660】

## 【化222】



(R)-5-(クロロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オノ (6. 69 g、4 9. 7 m m o l、調製については M o v a s s a g h i, M. ; J a c o b s e n, E. N. J. A m. C h e m. S o c. 2 0 0 2, 1 2 4, 2 4 5 を参照のこと) の D C M (1 5 0 m L) 溶液に N 2 下で - 7 8 でジイソブチルアルミニウムヒドリド (1 M D C M、6 2. 1 m l、6 2. 1 m m o l) を 1 5 分間かけて加えた。得られた混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、その時点で M e O H (約 1 0 m L) を加え、この混合物を冷却からはずした。ロッシェル塩 (飽和水溶液 1 5 0 m L) を加え、この混合物を室温に加温しながら 1 時間攪拌した。有機相を除去し、水相を E t O A c (2 ×) で抽出した。合わせた有機相を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、(R)-5-(クロロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール (6. 65 g、4 8. 7 m m o l、収率 9 8 %) である透明な油をエピマーの混合物 (1. 25 : 1) として得た。

10

20

30

40

50

【0 6 6 1】

【数 1 2 6】

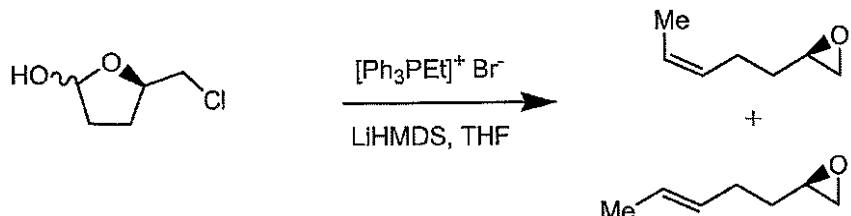
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 主要なエピマー: δ

5.62 (1H, m), 4.48 (1H, dq, *J* = 7.6, 5.6 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz), 3.61 (1H, dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz), 2.65 (1H, m), 2.24 (1H, dq, *J* = 12.4, 8.0 Hz), 2.10-1.72 (3H, m). 少量のエピマー: δ 5.30 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.53 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.10-1.72 (4H, m).

ステップ B : シス / トランス - (R) - 2 - (ペント - 3 - エニル) オキシランの調製

【0 6 6 2】

【化 2 2 3】



エチルトリフェニルホスホニウムプロミド (5.57 g, 15.0 mmol) の THF (15 mL) 懸濁液に 0 °C で THF (15.0 mL) 中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M, 15.0 mmol) を加えた。得られた溶液を 0.5 時間攪拌し、その時点での (R) - 5 - (クロロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール (1.00 g, 7.32 mmol) を 0 °C で THF 溶液 (15 mL) として加えた。得られた溶液を室温に加温させ、一晩攪拌した。この混合物を H<sub>2</sub>O でクエンチし、Et<sub>2</sub>O (2 ×) で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン中の 1% Et<sub>2</sub>O からペンタン中の 5% Et<sub>2</sub>O までのグラジエント) で精製し、(R) - 2 - (ペント - 3 - エニル) オキシランである透明な油を分離できないオレフィン異性体混合物 (シス:トランス = 2.3:1) として得た。

【0 6 6 3】

【数 1 2 7】

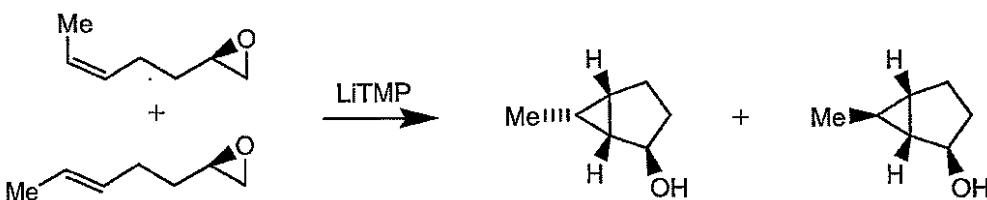
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.55-

5.26 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.49 (シス異性体由来, 0.7H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 2.48 (トランス異性体由来, 0.3H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 2.21 (シス異性体由来, 1.4H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.14 (トランス異性体由来, 0.6H, m), 1.67-1.56 (5H, m).

ステップ C : (1S, 2S, 5R, 6S) - 6 - メチルビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールおよび (1S, 2S, 5R, 6R) - 6 - メチルビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールの調製

【0 6 6 4】

【化 2 2 4】



以前に実施例 9.1、ステップ A に記載されたように (R) - 2 - (ペント - 3 - エニル) オキシラン (980 mg, 8.74 mmol) の分子内シクロプロパン化を行い、シリカゲルクロマトグラフィー後に (1S, 2S, 5R, 6S) - 6 - メチルビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールおよび (1S, 2S, 5R, 6R) - 6 - メチルビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールを得た。

10

20

30

40

50

□ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オールを分離できない混合物として得た。

( 1 S , 2 S , 5 R , 6 S ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オール

:

【 0 6 6 5 】

【 数 1 2 8 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.08 (1H, m), 1.75-1.25 (5H, m), 0.90 (5H,

m).

( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オール

:

【 0 6 6 6 】

【 数 1 2 9 】

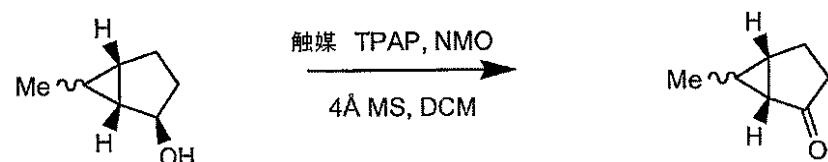
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.21 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 1.88 (1H, m), 1.75-1.25 (4H, m), 1.15 (1H,

m), 1.07 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.41 (1H, m).

ステップ D : ( 1 S , 5 R ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オンの調製

【 0 6 6 7 】

【 化 2 2 5 】

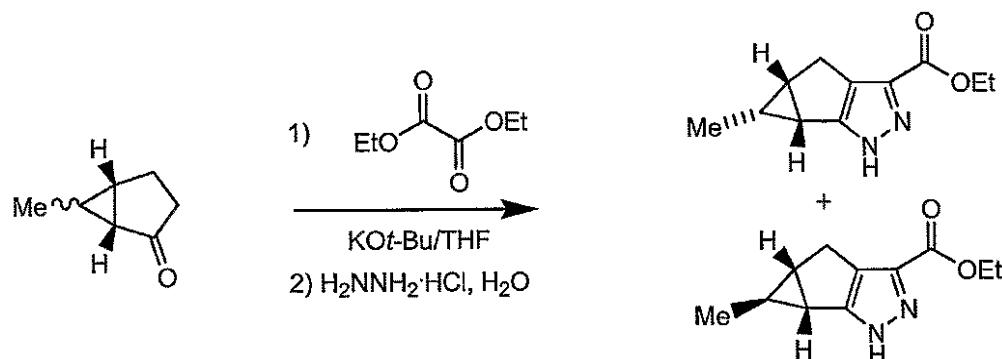


以前に実施例 9 . 1、ステップ B に記載されたように ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 S ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オール / ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オール ( 658 mg, 5.87 mmol ) の酸化を行い、( 1 S , 5 R ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オンを得た。スペクトルデータは ( ± ) - ( 1 S , 5 R ) - 6 - メチルビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オン ( 以前に示した通り ) のスペクトルデータと同一であった。

ステップ E : ( 1 R , 1 a R , 5 a S ) - 1 - メチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルおよび ( 1 S , 1 a R , 5 a S ) - 1 - メチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【 0 6 6 8 】

【 化 2 2 6 】



以前に ( ラセミ変異体について ) 実施例 9 . 1、ステップ C に記載されたように鏡像異性体的に純粋な endo - メチルピラゾール誘導体およびエキソ - メチルピラゾール誘導体の調製を行った。逆相 HPLC ( Phenomenex ( 登録商標 ) Luna C 18

10

20

30

40

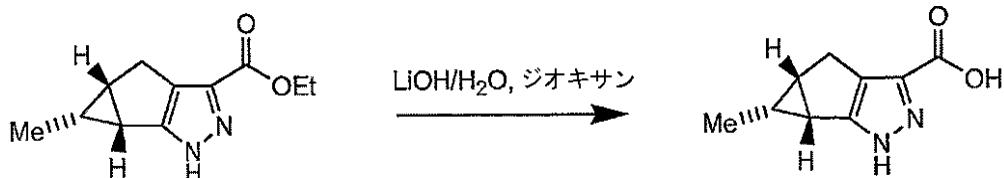
50

カラム (10  $\mu$ 、250  $\times$  100 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から50% H<sub>2</sub>Oまでのグラジエント、60 ml/min、= 254 nm) により異性体の分離を行い、endo-メチル-ピラゾールに続いてエキソ-メチル-ピラゾールを得た。

ステップF: (1R, 1aR, 5aS)-1-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

【0669】

【化227】



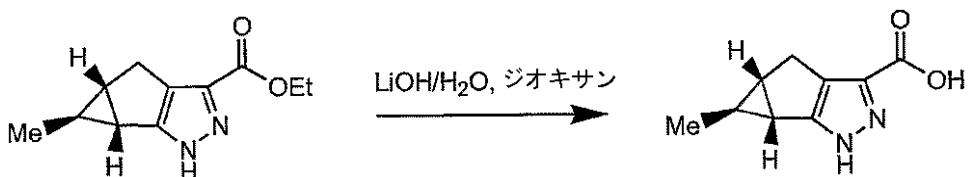
10

以前に実施例9.3に記載されたようにエステル加水分解を行い、対応する酸を得た: [ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> + 67.6 (c 0.524, MeOH)。スペクトルデータはそのラセミ体と同一であった。

ステップG: (1S, 1aR, 5aS)-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

【0670】

【化228】



20

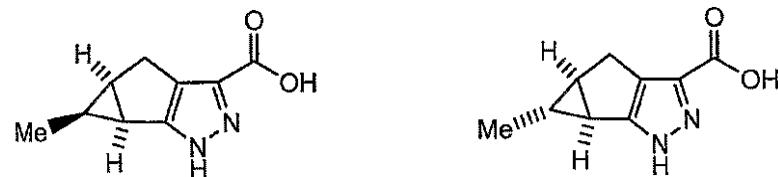
以前に実施例9.3に記載されたようにエステル加水分解を行い、対応する酸を得た。スペクトルデータはそのラセミ体と同一であった。

【0671】

実施例9.55: (-)-endo-1-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸およびエキソ-1-メチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

【0672】

【化229】



30

出発ラクトンとして(S)-5-(クロロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オンを使用して、以前に実施例9.3に記載されたものと同一の合成経路により、純粋な鏡像異性体として上記化合物を調製した(調製についてはMovassaghi, M.; Jacobson, E.N.; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 245を参照のこと)。endo-メチル化合物についての旋光データ: [ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> - 93.0 (c 0.552, MeOH)。

【0673】

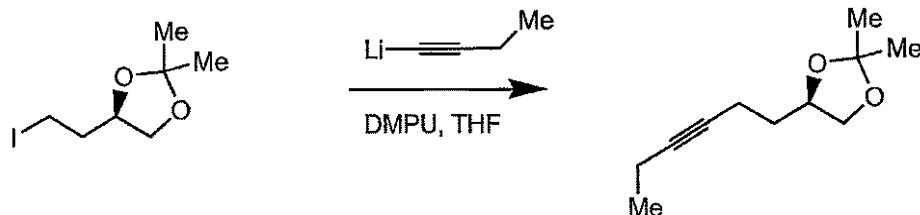
実施例9.56: endo-1-エチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸およびエキソ-1-エチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

40

50

ステップA：(R)-4-(ヘクス-3-イニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランの調製

【0674】  
【化230】



10

$N_2$  下で -78°C に冷却したフラスコに、約 3 mL の液体がフラスコに凝縮するまで注射器の針から 2-ブチンガスを加えた。次に、THF (120 mL) に続いて DMPU (18.9 mL, 15.6 mmol) を加えた。フラスコを  $N_2$  でバージし、n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液 (2.5 M) 18.7 mL, 46.9 mmol) を注射器から 5 分間かけて加え、追加的に 15 分間攪拌し、その時点で (R)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (10.0 g, 39.1 mmol) を THF (30 mL) 溶液として加えた [市販されている (R)-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノールからの鏡像異性体的に純粋な (R)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランの調製は、Taber. D. F.; Xu, M.; Hartnett, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13121 に記載された手順を使用して行われた]。反応物を室温にゆっくりと加温し、合計 3 時間攪拌した。この混合物を飽和  $NH_4Cl$  でクエンチし、Et<sub>2</sub>O で抽出した (2×)。有機相を  $H_2O$  および食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5% EtOAc からヘキサン中の 15% EtOAc までのグラジエント) で精製して、(R)-4-(ヘクス-3-イニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランを透明な油として得た。

【0675】  
【化230】

20

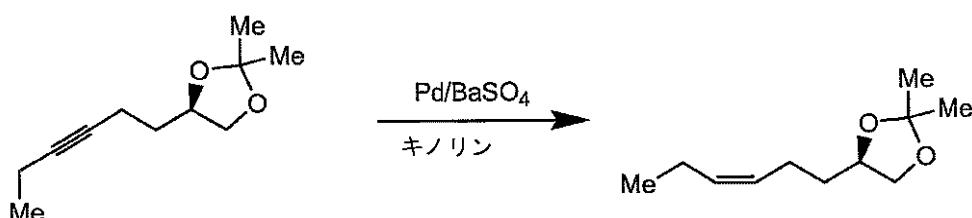
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.19 (1H, m), 4.08 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 6.0 Hz), 3.58 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 6.8 Hz), 2.26 (2H, m), 2.15 (2H, qt,  $J$  = 5.2, 2.4 Hz), 1.81 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.11 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz).

ステップB：(R,Z)-4-(ヘクス-3-エニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランの調製

【0676】  
【化231】

40



(R)-4-(ヘクス-3-イニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (6.49 g, 35.6 mmol) のヘキサン溶液 (100 mL) に  $BaSO_4$  (1.14 g) 上の 5% パラジウムおよびキノリン (Zn 粉末から新鮮蒸留、0.631 mL, 5.34 mmol) を加えた。次に、フラスコを  $H_2$  でバージし、 $H_2$  雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、1N  $HCl$  (2×) および食塩水で連続的

50

に洗浄した。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して (R, Z)-4-(ヘクス-3-エニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランを得た。これをさらに精製せずに使用した。この物質は約 7 % のトランスオレフィン異性体を含有し、その異性体は混合物として合成経路を完了され（少量の異性体についてのデータは示さない）、最終的には逆相 HPLC（下記参照）で分離後に対応するエキソ-エチルピラゾール酸誘導体を生成する。

【0677】

【数131】

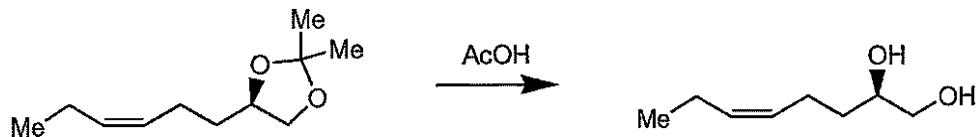
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.40 (1H, m), 5.31 (1H, m), 4.06 (2H, m), 3.52 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 2.09 (4H, m), 1.71 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s), 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz).

10

ステップ C : (R, Z)-オクト-5-エン-1,2-ジオールの調製

【0678】

【化232】



(R, Z)-4-(ヘクス-3-エニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (5.95 g, 32.3 mmol) を 80 % AcOH 水溶液 (50 mL) 中で 20 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の 40 % EtOAc からヘキサン中の 70 % EtOAc までのグラジエント）で精製して、透明な油として (R, Z)-オクト-5-エン-1,2-ジオールを得た。

20

【0679】

【数132】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.45 (1H, m), 5.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=10.8, 2.8$  Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=11.2, 7.6$  Hz), 2.16 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J=7.6$  Hz).

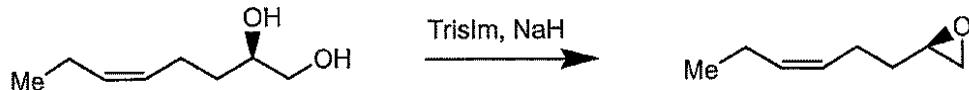
20

ステップ D : (R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシランの調製

30

【0680】

【化233】



(R, Z)-オクト-5-エン-1,2-ジオール (8.50 g, 58.9 mmol) の THF (230 mL) 溶液に 0  $^\circ$ C で NaH (60 % 鉱物油分散液、7.06 g, 177 mmol)（分散物として 7.06 g）を加えた。得られた混合物を常温に加温し、40 分間攪拌した。反応物を 0  $^\circ$ C に冷却し、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (20.7 g, 61.8 mmol) を加えた。反応物を室温に加温し、1 時間攪拌し、 $H_2O$  でクエンチし、 $Et_2O$  で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ペンタン中の 2 %  $Et_2O$  からペンタン中の 8 %  $Et_2O$  までのグラジエント）による精製から、(R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシランを得た。このステップでわずかなラセミ化 (98 % ee から 84 % ee) が起こったと判定された。光学純度を確認するために、鏡像異性体的に濃縮された生成物を *Jacobson* の加水分解速度論的分割 (HPLC、ステップ E) を使用してさらに分割した。

40

【0681】

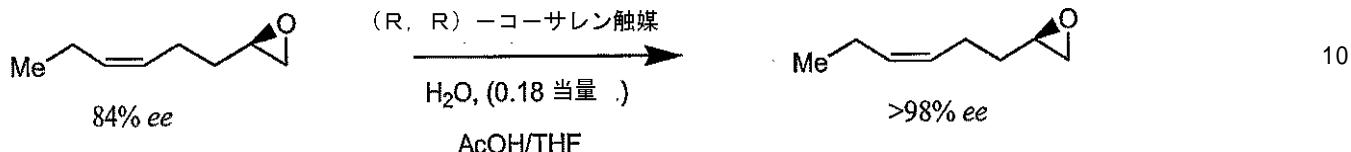
【数133】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.41 (1H, m), 5.35 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz), 2.20 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 2.06 (2H, quin, 7.6 Hz), 1.59 (2H, m), 0.97 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

ステップE: (R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシランの調製

【0682】

【化234】

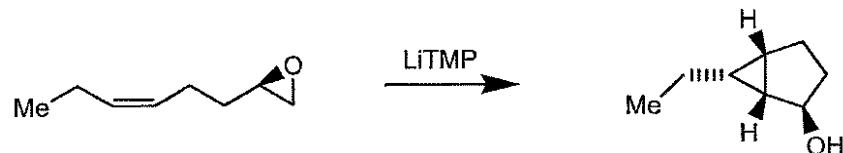


鏡像異性体的に濃縮された (R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシラン (5.04 g, 39.9 mmol) および THF (0.4 mL) を含むフラスコに 0 で (R, R)-コーサレン触媒 (150 mg, 0.248 mmol)、AcOH (60.0 mg, 1.00 mmol)、および H<sub>2</sub>O (130 mg, 7.22 mmol) を連続的に加えた。得られた混合物を室温に加温し、20時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ペンタン中の 2% Et<sub>2</sub>O からペンタン中の 10% Et<sub>2</sub>O までのグラジエント)による精製により鏡像異性体的に純粋な (R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシランを得た。

ステップF: (1S, 2S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0683】

【化235】



以前に実施例 9.1、ステップAに記載されたように (R, Z)-2-(ヘクス-3-エニル)オキシラン (3.00 g, 23.8 mmol) の分子内シクロプロパン化を行い、透明な油として (1S, 2S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを得た。

【0684】

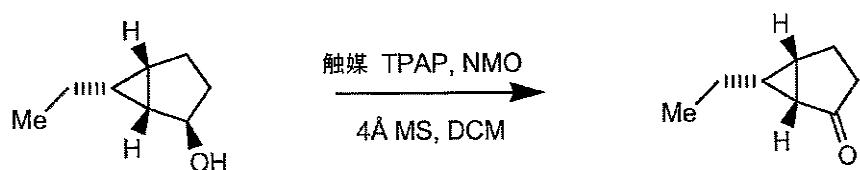
【数134】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.18 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.79-1.51 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.20 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.74 (1H, m).

ステップG: (1S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0685】

【化236】



以前に実施例 9.1、ステップBに記載されたように (1S, 2S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール (1.75 g, 13.9 mmol) の酸化を行い、透明な油として (1S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]

10

20

30

40

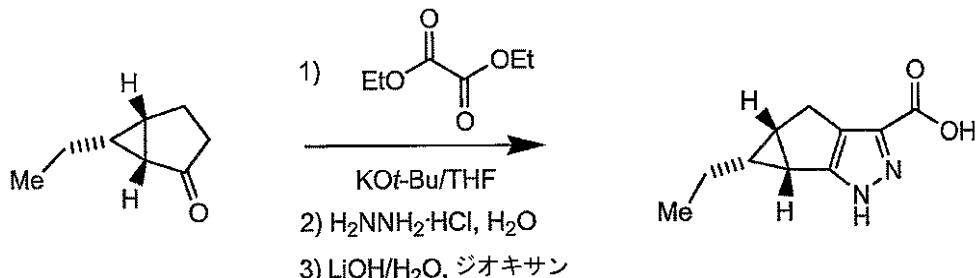
50

0] ヘキサン-2-オンを得た。スペクトルデータは(±)-(1S, 5R, 6S)-6-エチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンと同一であった。

ステップH: (1R, 1aR, 5aS)-1-エチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

【0686】

【化237】

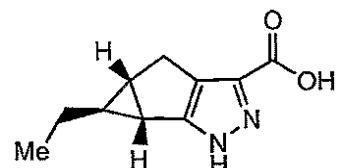


実施例9.54、ステップEおよびFのラセミのendo-エチルピラゾール化合物の調製と同様にして、対応するケトンから鏡像異性体的に純粋なendo-エチルピラゾール誘導体の調製を行った。スペクトルデータは同一であった。

ステップI: (1S, 1aR, 5aS)-1-エチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

【0687】

【化238】



逆相HPLCにより、上記合成経路からの少量の不純物として鏡像異性体的に純粋なエキソ-エチルピラゾール誘導体を単離した。

【0688】

実施例9.57: (±)-endo-1-メチルスルファニルメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸の調製

ステップA: (±)-endo-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 2'-[1, 3]ジオキソラン]-6-イルメチルメタンスルホネートの調製

【0689】

【化239】



(±)-endo-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 2'-[1, 3]ジオキソラン]-6-イルメタノール(350mg, 2.06mmol)のDCM(12mL)溶液にN<sub>2</sub>下でEt<sub>3</sub>N(561μl, 4.11mmol)を加えた。フラスコを0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(318μl, 4.11mmol)を滴下した。5分間攪拌後に、フラスコを室温に加温し、1時間攪拌した(TLCによる反応完了附近)。DCMを蒸発させ、得られた混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチした。この混合物をEtOAc(2×)で抽出し、合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して(±)-(1R, 5R, 6S)-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 2'-[1, 3]ジオキソラン]-6-イルメチルメタンスルホネートを得た。

10

20

40

50

【0690】

【数135】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.63 (1H, dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz), 4.34 (1H, dd, *J* = 11.2, 9.3 Hz), 4.01-3.85 (4H, m), 3.04 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.35 (1H, m).

この物質をさらに精製せずに次の反応にすぐに使用した。

ステップB: (±)-endo-6-(メチルチオメチル)スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン]の調製 10

【0691】

【化240】



粗(±)-endo-スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン]-6-イルメチルメタンスルホネート(250 mg, 1.01 mmol)のDMF(5.0 mL)溶液にナトリウムチオメトキシド(176 mg, 2.52 mmol)を加えた。溶液は最初極めて粘度が高くなり、この溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間で分画した。層を分離させ、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の3%EtOAcからヘキサン中の12%EtOAcまでのグラジエント)による精製から、透明な油として(±)-endo-6-(メチルチオメチル)スピロ-[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン]を得た。 20

【0692】

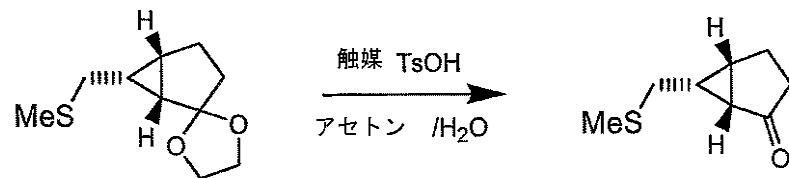
【数136】 30

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.99-3.87 (4H, m), 2.87 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz), 2.54 (1H, dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.14-1.96 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.68-1.53 (3H, m), 1.18 (1H, qd, *J* = 8.6, 5.4 Hz).

ステップC: (±)-endo-(メチルチオメチル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

【0693】

【化241】



(±)-endo-6-(メチルチオメチル)スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'--[1,3]ジオキソラン](190 mg, 0.949 mmol)のアセトン/H<sub>2</sub>O(4:1, 5 mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(9.02 mg, 47.4 μmol)を加えた。室温で2時間攪拌した。真空中で濃縮してアセトンを除去した。w/EtOAc(2×)で抽出し、有機相を食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して透明な油として(±)-endo-6-メチルスルファニルメチ 40

50

ル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オンを得た。

【 0 6 9 4 】

【 数 1 3 7 】

<sup>1</sup>H

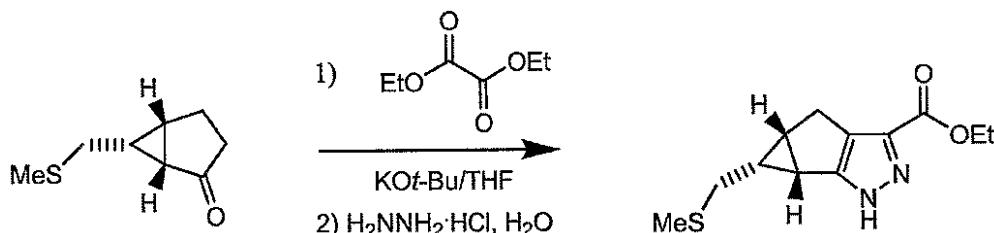
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.63 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz), 2.53 (1H, dd, *J* = 13.6, 8.6 Hz), 2.32 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.99 (3H, m), 1.75 (1H, m).

ステップ D : ( ± ) - endo - 1 - ( メチルチオメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

10

【 0 6 9 5 】

【 化 2 4 2 】



以前に実施例 9 . 1 、ステップ C に記載されたように ( ± ) - endo - 6 - ( メチルチオメチル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オン ( 52.0 mg, 0.333 mmol ) を対応する endo - 1 - メチルスルファニルメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルに変換した。

20

【 0 6 9 6 】

【 数 1 3 8 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.2-9.4 (1H, bs), 4.34 (2H, m), 2.96 (1H, dd, *J* = 17.7, 6.8 Hz), 2.75 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 2.50 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.57 (1H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 7.1 Hz).

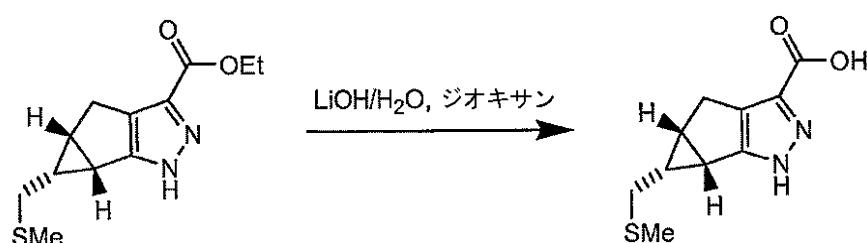
30

HPLC / MS : Alltech Prevail C18カラム ( 5 μ, 50 × 4.6 mm ) 、 H<sub>2</sub>O ( 1 % v / v TFA 含有 ) 中の 5 % v / v CH<sub>3</sub>CN ( 1 % v / v TFA 含有 ) から H<sub>2</sub>O 中の 99 % v / v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、 3.5 mL / min 、 *t*<sub>r</sub> = 2.29 分、 S<sub>I</sub><sup>+</sup> = 253.3 ( M + H ) 。

ステップ E : ( ± ) - endo - 1 - ( メチルチオメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

【 0 6 9 7 】

【 化 2 4 3 】



40

以前に実施例 9 . 3 に記載されたように endo - 1 - ( メチルチオメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 34.0 mg, 0.135 mmol ) のエステル加水分

50

解を行い、凍結乾燥後に白色固体として endo - 1 - (メチルチオメチル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸を得た。

【0698】

【数139】

### <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13.6-12.1 (1H, bs), 2.82 (1H, dd,  $J$  = 17.4, 6.8 Hz), 2.57 (1H, d,  $J$  = 17.4 Hz), 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.08 (1H, dd,  $J$  = 13.4, 7.1 Hz), 1.99 (4H, m), 1.48 (1H, m).

HPLC / MS : A 1 1 t e c h (登録商標) Preval C 18 カラム (5  $\mu$ 、50  $\times$  4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v / v TFA含有) 中の 5% v / v CH<sub>3</sub>CN (1% v / v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v / v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL / min、 $t_r$  = 1.59 分、SI<sup>+</sup> = 225.3 (M + H)。

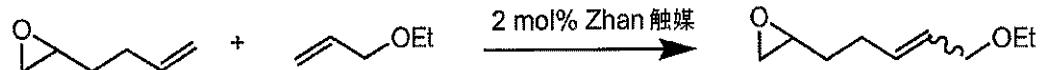
【0699】

実施例 9.58 : (±) - エキソ - 1 - エトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸および (±) - endo - エトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

ステップ A : シスおよびトランス (±) - 2 - (5 - エトキシ - ペント - 3 - エニル) - オキシランの調製

【0700】

【化244】



以前に実施例 9.2、ステップ A に記載されたように (±) - 2 - (ブト - 3 - エニル) オキシラン (3.80 g, 38.7 mmol) とエチルアリルエーテル (10.0 g, 116 mmol) との公差メタセシスを行い、シリカゲルクロマトグラフィー後に分離できないオレフィン異性体混合物 (トランス : シス = 10 : 1) として (±) - 2 - (5 - エトキシペント - 3 - エニル) オキシランを得た。

【0701】

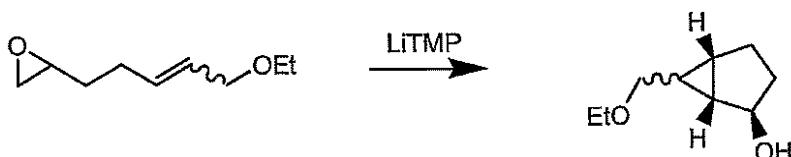
【数140】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): トランス異性体:  $\delta$  5.73 (1H, m), 5.63 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.48 (2H, q,  $J$  = 7.0 Hz), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.48 (1H, dd,  $J$  = 5.0, 2.7 Hz), 2.22 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.21 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz). シス異性体:  $\delta$  5.62 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.48 (2H, q,  $J$  = 7.0 Hz), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.22 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz).

ステップ B : (±) - エキソ - 6 - (エトキシメチル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールおよび (±) - endo - 6 - (エトキシメチル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オールの調製

【0702】

【化245】



以前に実施例 9.1、ステップ A に記載されたように (±) - 2 - (5 - エトキシペント - 3 - エニル) オキシラン (3.34 g, 23.6 mmol) の分子内シクロプロパン

10

20

30

40

50

化を行い、透明な油として(±)-エキソ-6-(エトキシメチル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール/(±)-endo-6-(エトキシメチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(相対比10:1)を得た。

【0703】

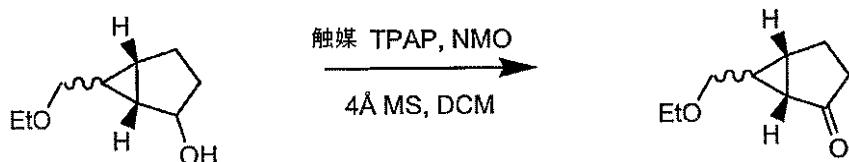
【数141】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.29 (1H, m), 3.47 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 3.24 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.75 (1H, dd, *J*=12.6, 8.1 Hz), 1.56 (1H, m), 1.40-1.28 (4H, m), 1.20 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 0.78 (1H, m).

ステップC: (±)-エキソ-6-(エトキシメチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノンの調製 10

【0704】

【化246】



以前に実施例9.1、ステップBに記載されたように(±)-エキソ-6-(エトキシメチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール/(±)-エキソ-6-(エトキシメチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(290mg、1.86mmol)の酸化を行い、透明な油として(±)-6-(エトキシメチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノンを得た(エキソ異性体)。 20

【0705】

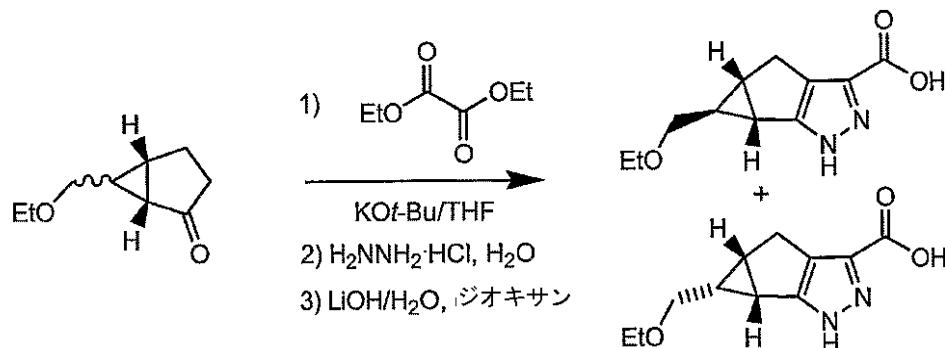
【数142】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.46 (3H, m), (1H, dd, *J*=10.4, 6.7 Hz), 2.19-2.01 (5H, m), 1.70 (1H, dd, *J*=5.2, 2.6 Hz), 1.59 (1H, m), 1.20 (3H, t, *J*=7.0 Hz).

ステップD: (±)-エキソ-1-エトキシメチル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸および(±)-endo-エトキシメチル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製 30

【0706】

【化247】



以前に実施例9.5.6、ステップHに記載されたように(±)-エキソ-エトキシメチルピラゾール/(±)-endo-エトキシメチルピラゾールの酸誘導体の調製を行った。異性体の分離を逆相HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18カラム(10μ、250×50mm)、H<sub>2</sub>O(1% v/v TFA含有)中の5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有)から50% H<sub>2</sub>Oまでのグラジエント、60ml/min、λ=254nm)により行い、凍結乾燥後に白色固体としてendo-メ 40

50

チル - ピラゾールに続いてエキソ - メチル - ピラゾールを得た。

(±) - エキソ - 1 - エトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 :

【0707】

【数143】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.50-12.03 (1H, bs), 3.42 (2H, q, J= 7.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J= 10.5, 6.2), 3.23 (1H, dd, J= 10.5, 7.3 Hz), 2.84 (1H, dd, J= 16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, J= 17.0 Hz), 2.09 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.11 (3H, t, J= 7.0 Hz), 0.83 (1H, m).

10

HPLC / MS : Al1t (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.56 分、SI<sup>+</sup> = 223.2 (M+H)。

(±) - endo - 1 - エトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 :

【0708】

【数144】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.30-3.15 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J= 10.7, 6.8 Hz), 2.91 (1H, dd, J= 10.7, 7.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J= 17.3, 6.8 Hz), 2.57 (1H, d, J= 17.3 Hz), 2.35 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.00 (3H, t, J= 7.0 Hz).

20

HPLC / MS : Al1t (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.42 分、SI<sup>+</sup> = 223.2 (M+H)。

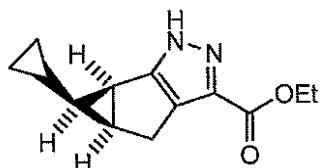
【0709】

実施例 9.59 : (±) - endo - 1 - シクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

30

【0710】

【化248】



実施例 9.2、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0711】

【数145】

40

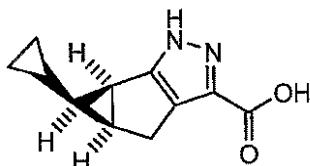
MS m/z (ES<sup>+</sup>): 233.4 [M+H]<sup>+</sup>, 255.4 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.37-4.31 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 17.4 Hz, J<sub>2</sub>= 6.4 Hz), 2.88 (d, 1H, J= 17.4 Hz), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 0.74 (q, 1H, J= 8.4 Hz), 0.49-0.43 (m, 1H), 0.32-0.25 (m, 1H), 0.24-0.17 (m, 2H), -0.02- -0.12 (m, 1H).

実施例 9.60 : (±) - endo - 1 - シクロプロピル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

【0712】

50

## 【化249】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0713】

## 【数146】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 205.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.06(dd, 1H,  $J_1$  = 18.9 Hz,  $J_2$  = 5.9 Hz), 2.99 (d, 1H,  $J$  = 18.7 Hz), 2.43(t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 2.05(q, 1H,  $J$  = 6.1 Hz), 0.85(q, 1H,  $J$  = 8.3 Hz), 0.55-0.50 (m, 1H), 0.41-0.36 (m, 1H), 0.29-0.21(m, 2H), 0.08-0.00 (m, 1H).

10

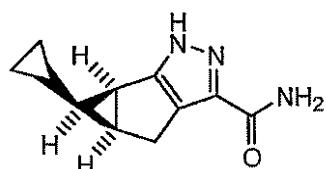
実施例9.61: (±)-endo-1-cyclopropylpropyl-4-(2H-4-azatetrahydronaphthalen-1-yl)-2,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-5-ene-5-carboxylic acidの調製

ステップA: (±)-endo-1-cyclopropylpropyl-4-(2H-4-azatetrahydronaphthalen-1-yl)-2,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-5-ene-5-carboxylic acidの調製

20

## 【0714】

## 【化250】



実施例9.1、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

30

## 【0715】

## 【数147】

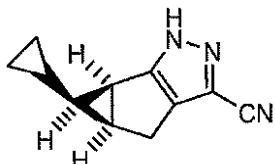
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 204.5 [M+H]<sup>+</sup>, 226.4 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.99(dd, 1H,  $J_1$  = 16.7 Hz,  $J_2$  = 5.9 Hz), 2.93 (d, 1H,  $J$  = 16.6 Hz), 2.37-2.29 (m, 2H), 0.80 (q, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 0.54-0.48 (m, 1H), 0.33-0.25 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H), 0.01--0.05 (m, 1H).

ステップB: (±)-endo-1-cyclopropylpropyl-4-(2H-4-azatetrahydronaphthalen-1-yl)-2,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-5-ene-5-carbonitrileの調製

40

## 【0716】

## 【化251】



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0717】

## 【数148】

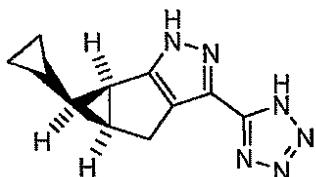
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 186.1 [ $M+H]^+$ , 371.2 [ $2M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.96 (dd, 1H,  $J_1 = 16.5$  Hz,  $J_2 = 6.2$  Hz), 2.86 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz), 2.41-2.35 (m, 2H), 0.87 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 0.57-0.52 (m, 1H), 0.34-0.27 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H), -0.02--0.11 (m, 1H)

ステップC: (±)-endo-1-シクロプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペンタレンの調製

## 【0718】

10

## 【化252】



実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0719】

20

## 【数149】

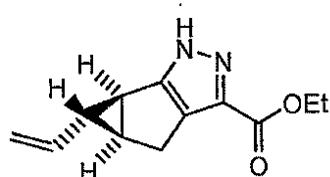
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 229.3 [ $M+H]^+$ , 251.2 [ $M+Na]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.99 (dd, 2H,  $J_1 = 16.7$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz), 2.92 (d, 1H,  $J = 16.7$  Hz), 2.36-2.29 (m, 2H), 0.80 (q, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 0.53-0.47 (m, 1H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21-0.17 (m, 1H), 0.01--0.07 (m, 1H).

実施例9.62: (±)-エキゾ-1-ビニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0720】

30

## 【化253】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0721】

40

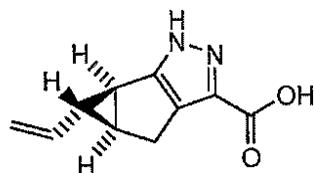
## 【数150】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 219.3 [ $M+H]^+$ , 241.1 [ $M+Na]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.53-5.44 (m, 1H), 5.04 (dd, 1H,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz), 4.94 (dd, 1H,  $J_1 = 10.34$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz), 4.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (dd, 1H,  $J_1 = 17.3$  Hz,  $J_2 = 6.1$  Hz), 2.90 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.33-1.29 (m, 1H).

実施例9.63: (±)-エキゾ-1-ビニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[*a*]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0722】

## 【化254】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0723】

## 【数151】

10

**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 191.3 [M+H]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  5.57-5.48 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.1 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz), 4.97 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.3 Hz,  $J_2$  = 1.7 Hz), 2.98 (dd, 1H,  $J_1$  = 18.2 Hz,  $J_2$  = 6.3 Hz), 2.80 (d, 1H,  $J$  = 18.2 Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J_1$  = 6.1 Hz,  $J_2$  = 2.6 Hz), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.37 (dt, 1H,  $J_1$  = 8.8 Hz,  $J_2$  = 3.1 Hz).

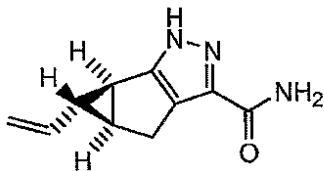
実施例9.64: (±)-エキソ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1-ビニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

ステップA: (±)-エキソ-1-ビニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

20

## 【0724】

## 【化255】



実施例9.1、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0725】

## 【数152】

30

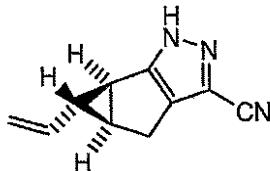
**MS**  $m/z$  ( $ES^+$ ): 190.3 [M+H]<sup>+</sup>, 379.2 [2M+H]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  5.58-5.49 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.1 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz), 4.94 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.3 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz), 2.94 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.1 Hz,  $J_2$  = 6.1 Hz), 2.78 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz), 2.29 (dd, 1H,  $J_1$  = 5.8 Hz,  $J_2$  = 2.1 Hz), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H).

ステップB: (±)-エキソ-1-ビニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0726】

## 【化256】

40



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0727】

## 【数153】

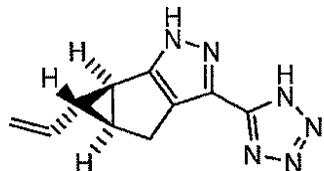
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 172.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 343.1 [2 $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.52-5.43 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.0 Hz,  $J_2$  = 0.6 Hz), 5.00 (dd, 1H,  $J_1$  = 10.3 Hz,  $J_2$  = 1.2 Hz), 2.99 (dd, 1H,  $J_1$  = 16.7 Hz,  $J_2$  = 6.3 Hz), 2.88 (d, 1H,  $J$  = 16.7 Hz), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 1H).

ステップC: (±)-エキソ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1-ビニル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

## 【0728】

10

## 【化257】



実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0729】

20

## 【数154】

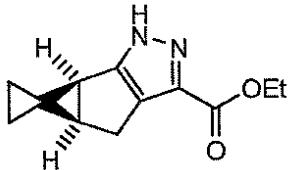
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 215.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 429.4 [2 $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  5.62-5.53 (m, 1H), 5.12 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz), 4.99 (d, 1H,  $J$  = 10.4 Hz), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, 1H,  $J$  = 16.5 Hz), 2.38 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H).

実施例9.65: (±)-1-スピロシクロプロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0730】

30

## 【化258】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0731】

40

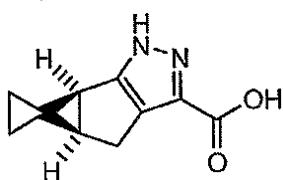
## 【数155】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 219.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 241.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.37-4.31 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H,  $J_1$  = 17.0 Hz,  $J_2$  = 6.1 Hz), 2.70 (d, 1H,  $J$  = 17.0 Hz), 2.58 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 2.52 (t, 1H,  $J$  = 5.8 Hz), 1.37 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 2H).

実施例9.66: (±)-1-スピロシクロプロピル-1a, 3, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0732】

## 【化259】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0733】

## 【数156】

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 191.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 213.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  3.03 (dd, 1H,  $J_1=18.1$  Hz,  $J_2=6.1$  Hz), 2.78 (d, 1H,  $J=17.8$  Hz), 2.63 (d, 1H,  $J=5.7$  Hz), 2.34 (t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H).

10

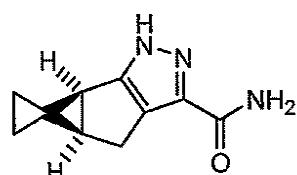
実施例9.67: (±)-1-スピロシクロプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

ステップA: (±)-1-スピロシクロプロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸アミドの調製

## 【0734】

20

## 【化260】



実施例9.1、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0735】

## 【数157】

30

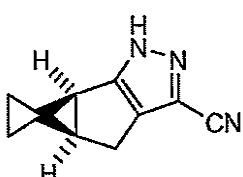
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 190.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 379.3 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (dd, 1H,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=5.4$  Hz), 2.66 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 2.54 (2H, DMSOと重複), 1.07-1.03(m, 1H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 1H).

ステップB: (±)-1-スピロシクロプロピル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニトリルの調製

## 【0736】

## 【化261】

40



実施例9.2、ステップFに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0737】

## 【数158】

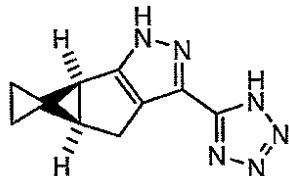
MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 172.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 343.4 [ $2M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.93 (dt, 1H,  $J_1=16.4$  Hz,  $J_2=3.0$  Hz), 2.68 (d, 1H,  $J=16.3$  Hz), 2.61 (d, 2H,  $J=3.0$  Hz), 1.12-1.08 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.57-0.53 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 1H).

50

ステップC：(±)-1-スピロシクロプロピル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

【0738】

【化262】



10

実施例9.2、ステップGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0739】

【数159】

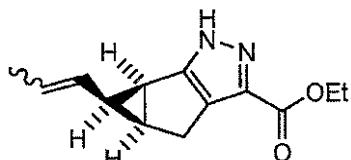
MS *m/z* (ES<sup>+</sup>) : 215.2 [M+H]<sup>+</sup>, 429.2 [2M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.06 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 16.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.1 Hz), 2.85 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz), 2.68 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz), 2.64 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 1.11 (五重線 (quintet), 1H, *J* = 4.4 Hz), 1.03 (q, 1H, *J* = 4.0 Hz), 0.61 (q, 1H, *J* = 4.6 Hz), 0.49 (q, 1H, *J* = 4.3 Hz).

20

実施例9.6.8：(±)-endo-1-プロペニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0740】

【化263】



30

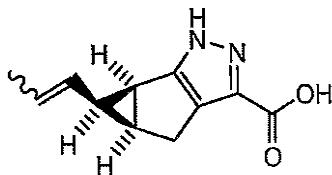
実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS *m/z* (ES<sup>+</sup>) : 233.4 [M + H]<sup>+</sup>, 255.3 [M + Na]<sup>+</sup>。

【0741】

実施例9.6.9：(±)-endo-1-プロペニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

【0742】

【化264】



40

実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS *m/z* (ES<sup>+</sup>) : 205.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0743】

実施例9.7.0：(±)-endo-1-プロペニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

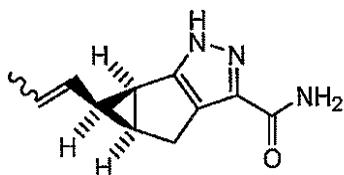
ステップA：(±)-endo-1-プロペニル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-

50

1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸アミドの調製

【0744】

【化265】

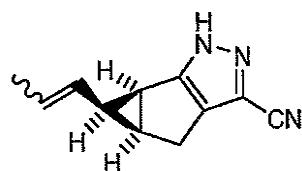


実施例 9 . 2 、ステップ E に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。M 10  
S m / z (ES<sup>+</sup>) : 204.1 [M + H]<sup>+</sup>。

ステップ B : (±) - endo - 1 - プロペニル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニトリルの調製

【0745】

【化266】

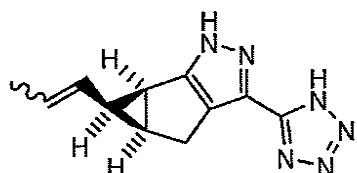


実施例 9 . 2 、ステップ F に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。M 20  
S m / z (ES<sup>+</sup>) : 186.1 [M + H]<sup>+</sup>、371.1 [2M + H]<sup>+</sup>。

ステップ C : (±) - endo - 1 - プロペニル - 4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ 30  
ンタレンの調製

【0746】

【化267】



実施例 9 . 2 、ステップ G に記載されたものと同様の方法で異性体混合物 (1 . 7 : 1) として標題化合物を調製した。

【0747】

【数164】

MS m/z (ES<sup>+</sup>): 229.4 [M+H]<sup>+</sup>, 457.3 [2M+H]<sup>+</sup>; 主要な異性体 :

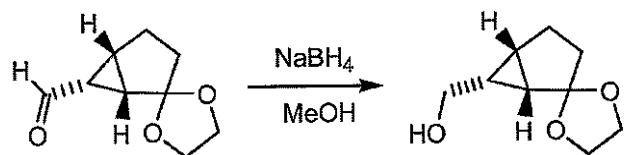
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.59-5.51 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.5 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.15 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 1.76 (dd, 3H, J<sub>1</sub> = 6.8 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz). 少量の異性体 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.79-5.71 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.5 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz), 2.83 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.00 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 1.55 (dd, 3H, J<sub>1</sub> = 6.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz).

実施例 9 . 7 1 : 1 - メトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

ステップ A : スピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 2 ' - [ 1 , 3 ] ジオキソラン ] - 6 - イルメタノールの調製

【0748】

## 【化268】



NaBH<sub>4</sub> (90 mg, 2.38 mmol) を MeOH (2 mL) に溶解させ、MeOH (8 mL) に溶解させたアルデヒド (400 mg, 2.38 mmol) の溶液に滴下した。反応物を常温で10分間攪拌し、次に10% NaOH でクエンチした。得られた混合物をエーテルで抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc/n-ヘキサン/シリカ) で精製して標題化合物 200 mg を得た。  
10

## 【0749】

## 【数165】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.07-3.88 (5H, m), 3.64 (1H, ddd, J = 12.5, 10.4, 2.2 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0, 2.2 Hz), 2.18-2.05 (2H, m), 1.82-1.60 (4H, m), 1.40-1.30 (1H, m).

ステップB: 6-endo-(メトキシメチル)スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]の調製  
20

## 【0750】

## 【化269】



実施例9.52、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0751】

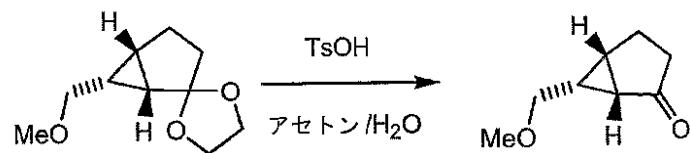
## 【数166】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.00-3.82 (4H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.5, 5.4), 3.44 (1H, dd, J = 10.5, 8.5 Hz), 3.40 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 2.04-1.96 (1H, m) 1.87-1.79 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.28-1.15 (1H, m).

ステップC: 6-endo-メトキシメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オノの調製  
30

## 【0752】

## 【化270】



実施例9.15に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0753】

【数 1 6 7】

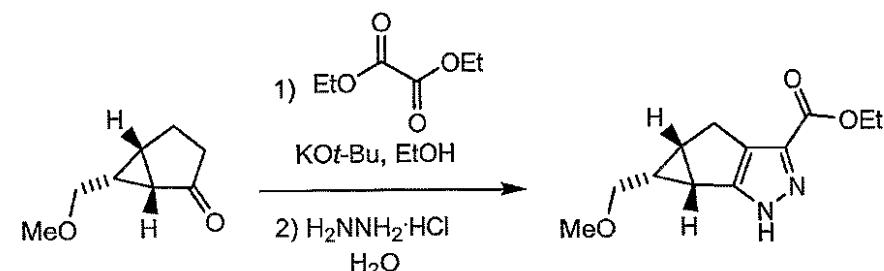
<sup>1</sup>H

**NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.55 (1H, dd, J = 10.8, 6.4 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 10.8, 8.5 Hz), 3.37 (3H, s), 2.36-2.23 (3H, m), 2.05-1.98 (3H, m), 1.82-1.73 (1H, m).

ステップ D : 1 - endo - メトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【0 7 5 4】

【化 2 7 1】



実施例 9 . 5 1 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

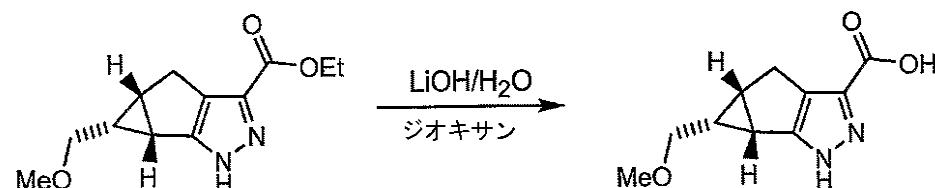
20

HPLC/MS : Altech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.84 分、SI<sup>+</sup> = 236.9 (M + H)。

ステップ E : 1 - endo - メトキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

【0 7 5 5】

【化 2 7 2】



エステル (0.090 g、0.38 mmol) のジオキサン溶液に 1M 水酸化リチウム水溶液 (1.0 mL、1.0 mmol) を加えた。この溶液を常温で一晩攪拌し、1N HCl の添加により酸性にした。この混合物を濃縮し、逆相 HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18カラム (10 μ、250 × 21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、= 214 nm) で精製し、凍結乾燥後に標題化合物を白色固体として得た。HPLC/MS : Altech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.17 分、SI<sup>+</sup> = 209.1 (M + H)。

30

40

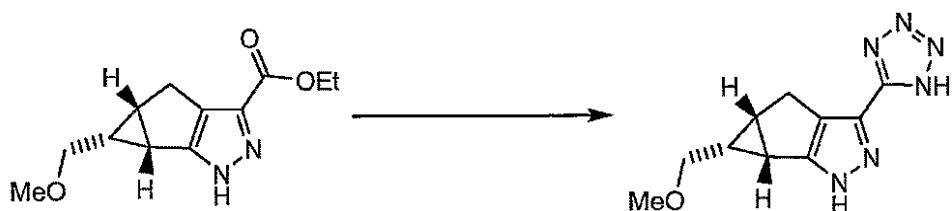
【0 7 5 6】

実施例 9 . 7 2 : 1 - endo - メトキシメチル - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレンの調製

【0 7 5 7】

50

## 【化273】



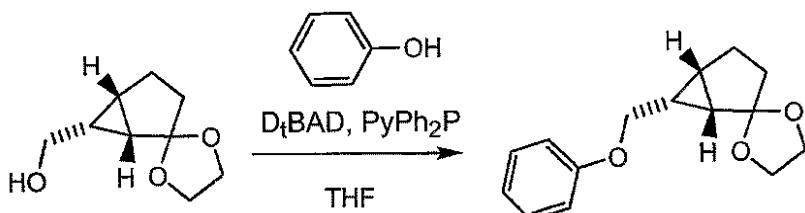
実施例9.2、ステップE、F、およびGに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。HPLC/MS: Al1tech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジェント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.27分、SI<sup>+</sup> = 233.0 (M + H)。

## 【0758】

実施例9.73: 1-endo-フェノキシメチル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製  
ステップA: 6-endo-(フェノキシメチル)スピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 2'-[1, 3]ジオキソラン]の調製

## 【0759】

## 【化274】



そのアルコール (170 mg、1.0 mmol)、フェノール (141.2 mg、1.5 mmol)、PyPh<sub>2</sub>P (395 mg、1.5 mmol)、およびDtBAD (345 mg、1.5 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、常温で一晩攪拌した。1N HCl を反応混合物に加え、エーテル (3 ×) で抽出した。合させた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25% EtOAc/n-ヘキサン /シリカ) で精製して標題化合物を得た。

## 【0760】

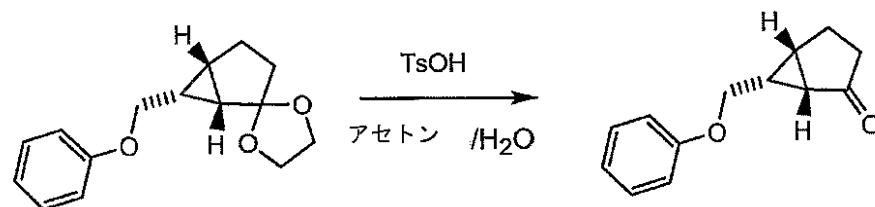
## 【数168】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.25 (2H, m), 6.99-6.92 (3H, m), 4.41 (1H, dd, J = 10.6, 5.2 Hz), 4.03-3.89 (5H, m), 2.18-2.08 (1H, m), 2.08-1.99 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.81-1.75 (1H, m), 1.70-1.63 (1H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.44-1.35 (1H, m).

ステップB: 6-endo-フェノキシメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

## 【0761】

## 【化275】



実施例9.15に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0762】

## 【数169】

10

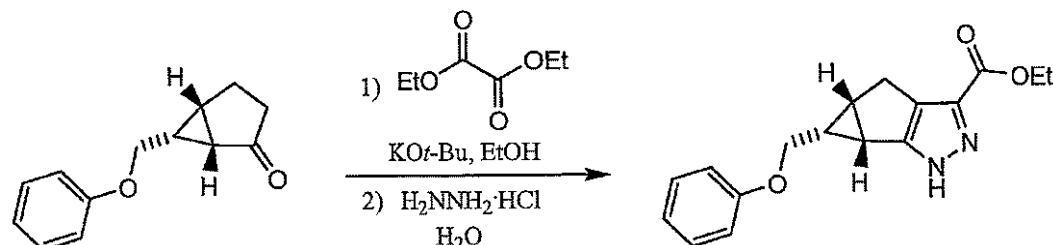
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.25 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 6.92-6.88 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.6, 6.1 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 10.6, 8.9 Hz), 2.38-2.32 (3H, m), 2.13-1.94 (4H, m).

ステップC: 1 - endo - フエノキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0763】

## 【化276】

20



実施例9.51、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0764】

## 【数170】

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.21 (2H, m), 6.91 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.83-6.79 (2H, m), 4.39-4.25 (2H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.48 (1H, dd, J = 10.4, 8.3 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 17.8, 6.8 Hz), 2.84 (1H, d, 17.8 Hz), 2.61-2.56 (1H, m), 2.50-2.43 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz).

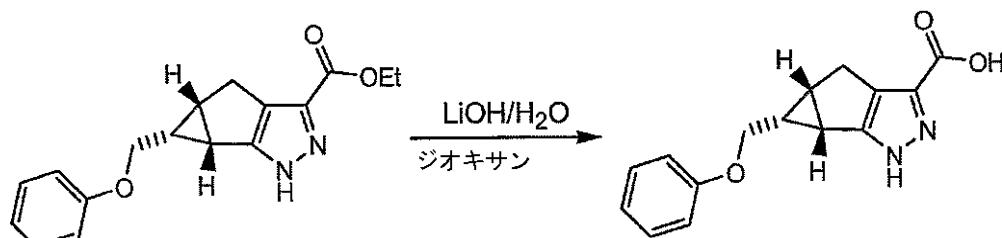
HPLC/MS: Al1t (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ, 50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.56 分、SI<sup>+</sup> = 299.1 (M + H)。

ステップD: 1 - endo - フエノキシメチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (化合物\_) の調製

40

## 【0765】

## 【化277】



エステル (0.025 g, 0.084 mmol) のジオキサン溶液に 1 M 水酸化リチウ

50

ム水溶液 (0.23 ml、0.23 mmol) を加えた。得られた溶液を60で3時間攪拌し、1N HClの添加により酸性にした。この混合物を濃縮し、逆相HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna C18カラム (10 μ、250×21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>Oまでのグラジエント、20 ml/min、= 214 nm) で精製して、凍結乾燥後に標題化合物を白色固体として得た。HPLC/MS: Altech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50×4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.01 分、SI<sup>+</sup> = 271.0 (M+H)。

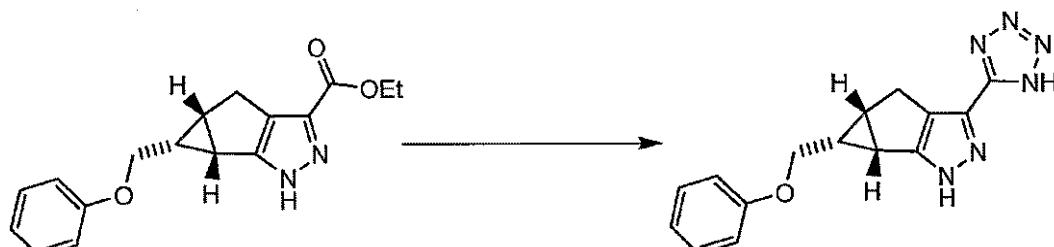
10

## 【0766】

実施例 9.74: 1-endo-フェノキシメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製。実施例 9.53 はシクロペンチルケトンおよびテトラゾリルエチルエステルを使用する。下記のスキームまたは正しい実施例の参照のいずれかの何かを修正する必要がある。

## 【0767】

## 【化278】



20

実施例 9.2、ステップ E、F、および G に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。HPLC/MS: Altech (登録商標) Prevail C18カラム (5 μ、50×4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CNまでのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.96 分、SI<sup>+</sup> = 295.3 (M+H)。

30

## 【0768】

実施例 9.75: 1-エキソ-メチルスルファニルメチル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

ステップ A: 2-(5-メチルスルファニル-ペント-3-エニル)-オキシランの調製

## 【0769】

## 【化279】



40

エポキシド (5.57 g、56.7 mmol) およびアリルメチルスルフィド (1.00 g、11.3 mmol) を Zhan catalyst 1 (MW = 661.07、0.150 g、0.23 mmol, ex Zannan Pharma) と共に 20 で 24 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残りの油をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% EtOAc/n-ヘキサン / シリカ) で精製し、標題化合物を油として得た。

## 【0770】

【数171】

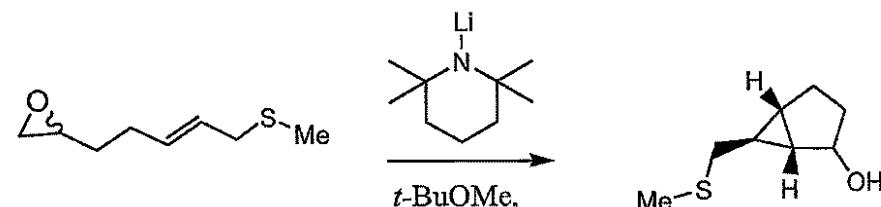
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

5.60-5.43 (2H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.96-2.91 (1H, m), 2.78-2.74 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J = 5.0, 2.7 Hz), 2.28-2.19 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.70-1.57 (2H, m).

ステップB: (±)-エキソ-6-メチルスルファニルメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

【0771】

【化280】



実施例9.51、ステップBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0772】

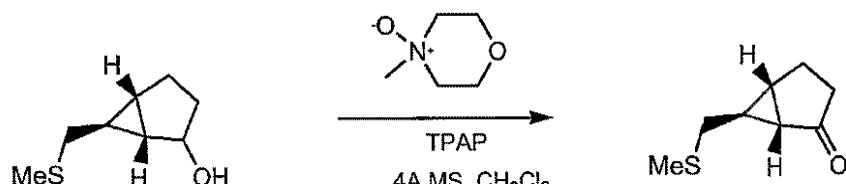
【数172】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.28 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 2.00-1.89 (1H, m), 1.75 (1H, dd, 12.7, 8.1 Hz), 1.58 (1H, dd, J = 14.6, 8.6 Hz), 1.40-1.28 (4H, m), 0.72-0.66 (1H, m).

ステップC: (±)-6-エキソ-メチルスルファニルメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの調製

【0773】

【化281】



実施例9.51、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0774】

【数173】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.65 (1H, dd, J = 13.5, 5.8 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 13.5, 7.7 Hz), 2.18 (3H, s), 2.16-2.03 (4H, m), 2.00 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 1.78 (1H, dd, J = 5.3, 2.5 Hz), 1.56-1.51 (1H, m).

ステップD: (±)-1-エキソ-メチルスルファニルメチル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【0775】

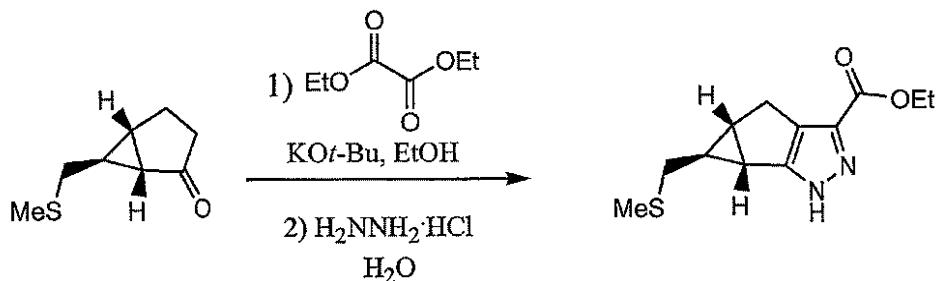
10

20

30

40

## 【化282】



実施例 9.5.1、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

10

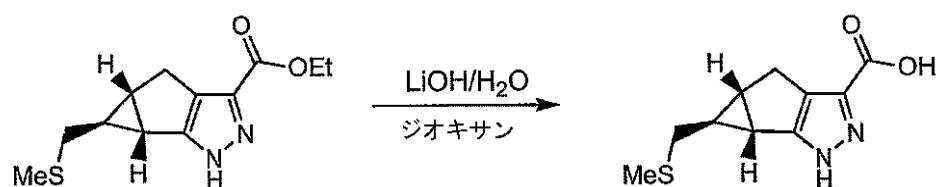
HPLC/MS: Alltech Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 2.35 分、SI<sup>+</sup> = 253.1 (M + H)。

ステップ E: (±)-endo-1-メチルスルファニルメチル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0776】

## 【化283】

20



エステル (40 mg、159 μmol) のジオキサン溶液に 1M 水酸化リチウム水溶液 (428 μl、428 μmol) を加えた。得られた溶液を常温で一晩攪拌し、1N HCl の添加により酸性にした。この混合物を濃縮し、逆相 HPLC (Phenomenex Luna C18カラム (10 μ、250 × 21.2 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% (v/v) CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から 95% H<sub>2</sub>O までのグラジエント、20 mL/min、t<sub>r</sub> = 214 nm) で精製して、凍結乾燥後に標題化合物を白色固体として得た。

30

## 【0777】

## 【数174】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.94 (1H, dd, J = 16.9, 5.9 Hz), 2.82 (1H, d, 16.8 Hz), 2.53 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 2.16-2.08 (2H, m), 0.92-0.86 (1H, m).

40

HPLC/MS: Alltech Prevail C18カラム (5 μ、50 × 4.6 mm)、H<sub>2</sub>O (1% v/v TFA含有) 中の 5% v/v CH<sub>3</sub>CN (1% v/v TFA含有) から H<sub>2</sub>O 中の 99% v/v CH<sub>3</sub>CN までのグラジエント、3.5 mL/min、t<sub>r</sub> = 1.64 分、SI<sup>+</sup> = 225.2 (M + H)。

## 【0778】

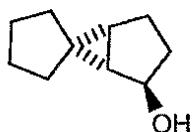
実施例 9.7.6: (±)-スピロ[1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-1,1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸の調製

ステップ A: (±)-スピロ-[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-1'-シクロペンタン]-2-オールの調製

## 【0779】

50

## 【化284】



実施例9.2、ステップAおよびBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0780】

## 【数175】

10

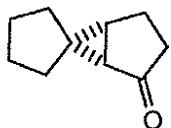
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.11 (d, 1H, J=4.8), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.69-1.46(m, 8H), 1.40-1.26 (m, 5H).

ステップB: (±)-スピロ-[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-1'-シクロペニタン]-2-オンの調製

## 【0781】

## 【化285】

20



実施例9.2、ステップCに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0782】

## 【数176】

30

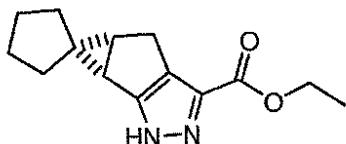
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23-2.11 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.77-1.73(m, 3H), 1.70-1.50 (m, 5H), 1.48-1.24 (m, 1H).

ステップC: (±)-スピロ[1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-1,1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0783】

## 【化286】

30



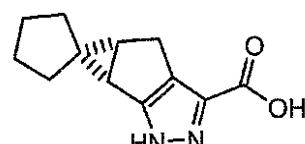
実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。M<sub>S</sub>: m/z (ES<sup>+</sup>): 247 [M+H]<sup>+</sup>, 201 [M-OEt]<sup>+</sup>。

ステップD: (±)-スピロ[1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-1,1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸の調製

40

## 【0784】

## 【化287】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

50

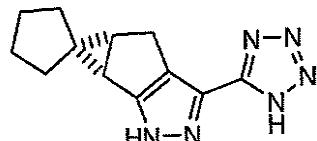
【0785】  
【数178】

MS: *m/z*

(*ES*<sup>+</sup>): 219 [M+H]<sup>+</sup>, 201 [M-OH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.94 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.1, J<sub>2</sub>=2.1), 2.72 (d, 1H, J=17.1, 2.17 (s, 2H), 1.78-1.53 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 1H).

実施例9.77: (±)-5-(スピロ-[1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-1,1']-シクロ펜タン]-4-イル)-1H-テトラゾールの調製

【0786】  
【化288】



実施例9.44に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0787】  
【数179】

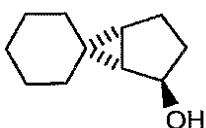
MS:

*m/z* (*ES*<sup>+</sup>): 243 [M+H]<sup>+</sup>, 215 [M-N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.88 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=12.3, J<sub>2</sub>=6.1), 2.72 (d, 1H, J=16.6), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 6H), 1.28-1.13 (m, 1H), 0.83-0.71 (m, 1H).

実施例9.78: (±)-スピロ-[1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-1,1']-シクロヘキサン]-4-カルボン酸の調製

ステップA: (±)-スピロ-[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-1']-シクロヘキサン]-2-オールの調製

【0788】  
【化289】



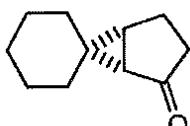
実施例9.2、ステップAおよびBに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0789】  
【数180】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.14 (br s, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 2.0-1.1 (m, 15H).

ステップB: (±)-スピロ-[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-1']-シクロヘキサン]-2-オンの調製

【0790】  
【化290】



10

20

30

40

50

実施例 9 . 2 、ステップ C に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0791】

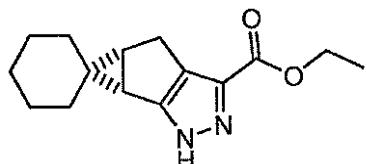
【数181】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.39-2.28 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.64 (d, 1H, J=5.2), 1.60-1.44 (m, 7H), 1.33-1.25 (m, 2H).

ステップ C : (±) - スピロ [ 1a , 3 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1' - シクロヘキサン ] - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【0792】

【化291】



実施例 9 . 2 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0793】

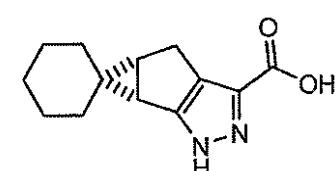
【数182】

MS: m/z (ES<sup>+</sup>): 283 [M+Na]<sup>+</sup>, 261 [M+H]<sup>+</sup>, 215 [M-OEt]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.30 (br s, 1H, NH), 4.41-4.27 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.5, J<sub>2</sub>=6.9), 2.64 (d, 1H, J=17.5), 2.08 (d, 1H, J=6.1), 1.98 (t, 1H, J=6.3), 1.62-1.42 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 7H), 1.36 (t, 3H, J=7.1) を含む , 1.10-0.90 (m, 2H).

ステップ D : (±) - スピロ [ 1a , 3 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1' - シクロヘキサン ] - 4 - カルボン酸の調製

【0794】

【化292】



実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0795】

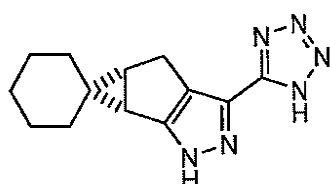
【数183】

MS: m/z (ES<sup>+</sup>): 255 [M+Na]<sup>+</sup>, 233 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.70 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=18.5, J<sub>2</sub>=7.0), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.90 (d, 1H, J=6.2), 1.60 (t, 1H, J=6.5), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.10-0.88 (m, 2H).

実施例 9 . 79 : (±) - 5 - (スピロ - [ 1a , 3 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 1 , 1' - シクロヘキサン ] - 4 - イル ) - 1H - テトラゾールの調製

【0796】

【化293】



10

20

30

40

50

実施例 9 . 4 4 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0 7 9 7】

【数 1 8 4】

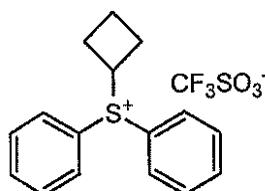
MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 279 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 257 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 229 [ $M-N_2+H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  3.20-2.90 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H,  $J_1=16.5, J_2=1.0$ ), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H).

実施例 9 . 8 0 : (±) - エキソ - 1 - アリル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製 10

ステップ A : シクロブチルジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネートの調製

【0 7 9 8】

【化 2 9 4】



シクロブタノール (1.00 g, 13.9 mmol) を DCM (25 mL) 溶液を -20 に冷却し、乾燥ピリジン (1.35 mL, 16.6 mmol) に続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.33 mL, 13.9 mmol) (DCM 5 mL 中) を加えた。得られた溶液を 1 時間かけて室温に加温し、ペンタン (40 mL) を加え、得られた混合物を振盪し、濾過した。室温の浴を用いて、全ての揮発性溶媒が除去されるまで濾液を減圧下で濃縮した。残渣の油を -20 に冷却し、ジフェニルスルファン (10.2 mL, 61.0 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 で 20 時間攪拌し、45 に 30 分間加温し、室温まで冷やした。ペンタンを加え、溶液を振盪し、生じた固体を吸引濾過により収集してシクロブチルジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネート (1.82 g, 4.86 mmol, 35.0%) を得た。 20

【0 7 9 9】

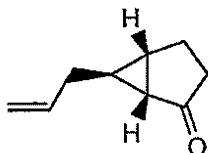
【数 1 8 5】

MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 241 [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>S]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8.10 (dt, 4H,  $J_1=7.8, J_2=3.1$ ), 7.84-7.72 (m, 6H), 5.90-5.78 (m, 1H), 5.15 (ddd, 2H,  $J_1=14.9, J_2=10.3, J_3=1.4$ ), 4.48 (t, 2H,  $J=14.2$ ), 2.45 (dd, 2H,  $J_1=13.8, J_2=7.1$ ).

ステップ B : (±) - エキソ - 6 - アリル - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オンの調製

【0 8 0 0】

【化 2 9 5】



シクロブチルジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネート (1.82 g, 4.86 mmol) の THF (30 mL) 溶液を -78 に冷却し、t - ブチルリチウム (1.7 M) のペンタン溶液 (2.700 mL, 4.59 mmol) を滴下した。30 分後に、THF (3 mL) 中のシクロペント - 2 - エノン (0.190 mL, 2.35 mmol) を加え、この溶液を -78 で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> の添 40

10

20

30

40

50

加によりクエンチし、室温に加温した。生成物を D C M 中に抽出し、減压下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 20% E t O A c / n - ヘキサン / シリカ) で精製し、無色油として (±) - エキソ - 6 - アリル - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン (0.178 g, 1.31 mmol, 55.6%) を得た。約 50% の (±) - en do - 6 - アリル - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オンを含有。

【0801】

【数186】

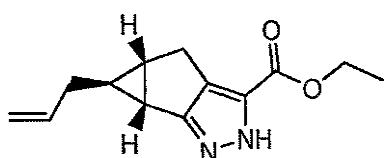
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.95-5.75 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H).

10

ステップ C : (±) - エキソ - 1 - アリル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【0802】

【化296】



実施例 9 . 2 、ステップ D に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

20

【0803】

【数187】

MS: *m/z*

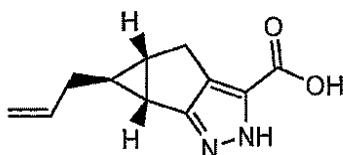
(ES<sup>+</sup>): 255 [M+Na]<sup>+</sup>, 233 [M+H]<sup>+</sup>, 187 [M-OEt]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.91-5.81 (m, 1H), 5.02 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=1.6), 4.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=10.3, J<sub>2</sub>=1.6), 4.34 (q, 2H, J=7.1), 2.97 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.1, J<sub>2</sub>=6.3), 2.86 (d, 1H, J=17.1), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.1), 0.80 ( 七重線 , 1H, J=3.4).

ステップ D : (±) - エキソ - 1 - アリル - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調製

30

【0804】

【化297】



実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

40

【0805】

【数188】

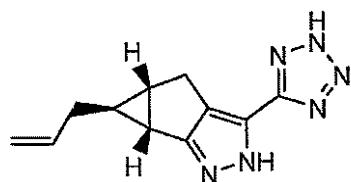
MS: *m/z* (ES<sup>+</sup>): 227 [M+Na]<sup>+</sup>, 205 [M+H]<sup>+</sup>, 187 [M-OH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 6.00-5.88 (m, 1H), 5.13 (dq, 1H, J<sub>1</sub>=17.2, J<sub>2</sub>=1.7), 5.03 (dq, 1H, J<sub>1</sub>=10.3, J<sub>2</sub>=2.1), 2.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.8, J<sub>2</sub>=5.8), 2.78 (d, 1H, J=17.0), 2.3-2.0 (m, 4H), 0.71( 七重線 , 1H, J=3.4).

実施例 9 . 8 1 : (±) - エキソ - 1 - アリル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 a , 3 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレンの調製

【0806】

50

## 【化298】



実施例9.44に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0807】

## 【数189】

MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 251 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 229 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 201 [ $M-N_2+H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  5.98-5.84 (m, 1H,  $CH=CH_2$ ), 5.12 (ddd, 1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=3.6$ ,  $J_3=1.7$ ,  $CH=CHHH$ ), 5.01 (d, 1H, ddd, 1H,  $J_1=10.2$ ,  $J_2=3.3$ ,  $J_3=1.4$ ,  $CH=CHHH$ ), 2.98 (ddd, 1H,  $J_1=16.3$ ,  $J_2=4.8$ ,  $J_3=1.6$ ), 2.88 (d, 1H,  $J=16.3$ ), 2.14-2.04 (m, 2H), 0.80 (七重線, 1H,  $J=3.4$ ).

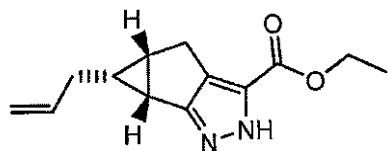
10

実施例9.82: (±)-endo-1-アリル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製  
ステップA: (±)-endo-1-アリル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステルの調  
製

20

## 【0808】

## 【化299】



実施例9.80、ステップBに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0809】

30

## 【数190】

MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 255

[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 233 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 187 [ $M-OEt$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.84-5.74 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H,  $J_1=17.2$ ,  $J_2=1.7$ ), 4.95 (dd, 1H,  $J_1=10.2$ ,  $J_2=1.5$ ), 4.39-4.31 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H,  $J_1=17.5$ ,  $J_2=6.9$ ), 2.70 (d, 1H,  $J=17.5$ ), 2.44 (t, 1H,  $J=7.6$ ), 2.31 (dd, 1H,  $J_1=14.5$ ,  $J_2=6.5$ ), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 4H, 1.37 (t, 3H,  $J=7.1$ )を含む).

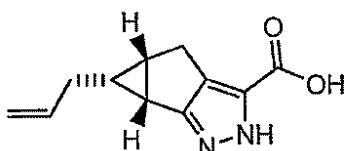
30

ステップB: (±)-endo-1-アリル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

40

## 【0810】

## 【化300】



実施例9.3に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

## 【0811】

## 【数191】

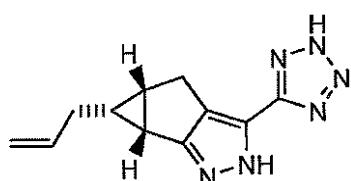
MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 227 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 205 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 187 [ $M-OH$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  5.68-5.56 (m, 1H), 4.81 (dq, 1H,  $J_1=15.5$ ,  $J_2=1.7$ ), 5.03 (dq, 1H,  $J_1=10.2$ ,  $J_2=1.4$ ), 2.68 (dd, 1H,  $J_1=17.4$ ,  $J_2=6.8$ ), 2.43 (d, 1H,  $J=17.3$ ), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.13 (五重線, 1H,  $J=7.8$ ).

実施例 9.8.3: (±)-endo-1-アリル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレンの調製

10

## 【0812】

## 【化301】



実施例 9.8.0、ステップ B に記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例 9.4.4 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

20

## 【0813】

## 【数192】

MS:  $m/z$  ( $ES^+$ ): 251 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 229

[ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 201 [ $M-N_2+H$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  5.77-5.68 (m, 1H), 4.92-4.80 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H,  $J_1=16.7$ ,  $J_2=6.8$ ), 2.64 (d, 1H,  $J=16.7$ ), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.55-1.476 (m, 1H), 1.29 (五重線, 1H,  $J=7.9$ ).

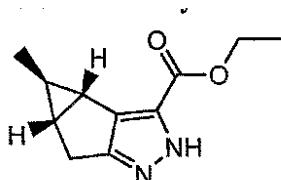
実施例 9.8.4: (±)-エキソ-4-メチル-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

30

ステップ A: (±)-エキソ-4-メチル-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0814】

## 【化302】



実施例 9.2、ステップ D に記載されたものと同様の方法で、6-エキソ-メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンおよび 6-endo-メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの 1:1 混合物から標題化合物を調製した (P. S. Maria no, E. Bay, D. G. Watson, T. Rose, および C. Bracken, J. Org. Chem. 1980, 45, 1753; J. Nishimura, N. Kawabata, J. Furukawa, Tetrahedron. 1969, 25, 2647 参照)。

40

## 【0815】

50

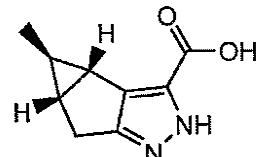
## 【数193】

MS:  $m/z$  (ES $^+$ ): 229 [M+Na] $^+$ , 207 [M+H] $^+$ , 161 [M-OEt] $^+$ .  $^1$ H NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta$  4.39 (t, 2H, J=7.2), 2.96 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.9, J<sub>2</sub>=6.6), 2.82 (d, 1H, J=16.8), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.40 (t, 3H, J=7.2), 1.14 (d, 3H, J=6.1), 0.69-0.64 (m, 1H).

ステップB: (±)-エキソ-4-メチル-3b,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

## 【0816】

## 【化303】



実施例9.84、ステップAに記載された反応の間に標題化合物を単離した。

## 【0817】

## 【数194】

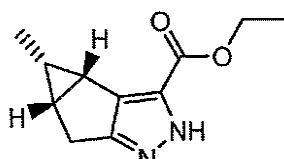
MS:  $m/z$  (ES $^+$ ): 179 [M+H] $^+$ , 161 [M-OH] $^+$ .  $^1$ H NMR (CD $_3$ CN):  $\delta$  2.90 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=6.6), 2.74 (d, 1H, J=16.0), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, J=6.1), 0.62-0.55 (m, 1H).

実施例9.85: (±)-endo-4-メチル-3b,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

ステップA: (±)-endo-4-メチル-3b,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0818】

## 【化304】

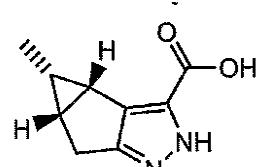


実施例9.84、ステップAに記載されたジアステレオマーの混合物を使用して、実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。MS:  $m/z$  (ES $^+$ ): 229 [M+Na] $^+$ , 207 [M+H] $^+$ , 161 [M-OEt] $^+$ 。

ステップB: (±)-endo-4-メチル-3b,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

## 【0819】

## 【化305】



実施例9.85、ステップAに記載された反応の間に標題化合物を単離した。

## 【0820】

10

20

30

40

50

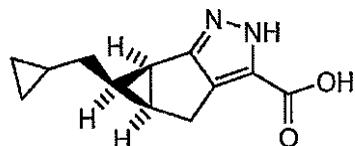
## 【数196】

MS:  $m/z$  (ES $^+$ ): 179 [M+H] $^+$ , 161 [M-OH] $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  2.83 (dd, 1H,  $J_1=16.8, J_2=6.9$ ), 2.55 (d, 1H,  $J=16.9$ ), 2.29 (t, 1H,  $J=6.9$ ), 2.10 (dd, 1H,  $J_1=14.4, J_2=6.6$ ), 1.37-1.31 (m, 1H), 0.61 (d, 3H,  $J=6.4$ ).

実施例9.8.6: (±)-endo-1-シクロプロピルメチル-1a,3,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸の調製

## 【0821】

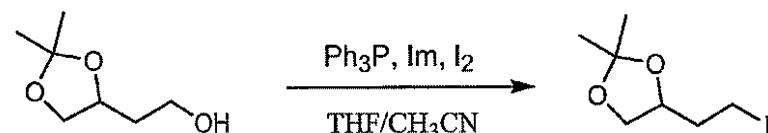
## 【化306】



ステップA: 4-(2-ヨード-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランの調製

## 【0822】

## 【化307】



トリフェニルホスフィン (172 mmol, 45 g) およびイミダゾール (172 mmol, 12 g) を THF / アセトニトリル (3:1, 300 ml) に溶解させた。得られた混合物を氷浴中で冷却し、激しく攪拌しながらヨウ素 (172 mmol, 44 g) を4回に分けて20分間かけて加えた。得られたスラリーを20℃に加温し、次に0℃に冷却した。 (±)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エタノール (156 mmol, 25 g) を反応混合物に15分間かけて滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、5%炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ヘキサンで抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーから、透明な油として 4-(2-ヨード-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランを得た。

## 【0823】

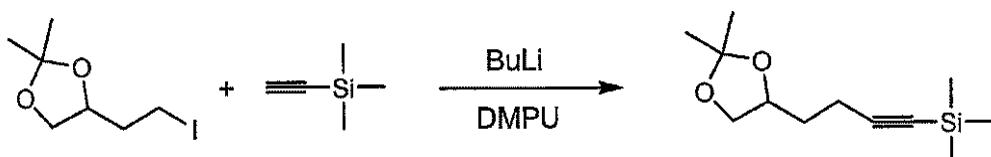
## 【数197】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.18-4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H,  $J_1=8.0\text{ Hz}, J_2=6.1\text{ Hz}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J_1=8.0\text{ Hz}, J_2=6.5\text{ Hz}$ ), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

ステップB: [4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ブト-1-イニル]-トリメチル-シランの調製

## 【0824】

## 【化308】



TMS-アセチレン (72 mmol, 7.1 g) を無水 THF 150 ml および DMPU (27 ml, 222 mmol) に入れた溶液に、ヘキサン中の 2.5 M (78 mmol)

、31m1)BuLiを-78でゆっくりと加え、次にその混合物に4-(2-ヨード-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランを加えた。これを-78で15分間攪拌し、室温にゆっくりと加温した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(2~10%EtOAc/ヘキサン)から、透明な油として4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ブト-1-イニル]-トリメチル-シランがもたらされた。

【0825】

【数198】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.19-

10

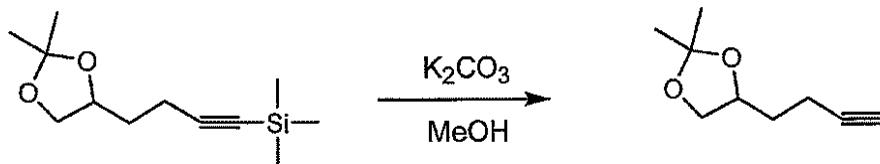
4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, J<sub>2</sub>=6.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, J<sub>2</sub>=6.9 Hz), 2.39-2.26

(m, 2H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.13 (s, 9H).

ステップC: 4-ブト-3-イニル-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランの調製

【0826】

【化309】



20

4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ブト-1-イニル]-トリメチル-シラン(44mmol、10.0g)のメタノール(40m1)溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(49mmol、6.7g)を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、NH<sub>4</sub>Cl溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(4~12%EtOAc/ヘキサン)から、透明な油として4-ブト-3-イニル-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランがもたらされた。

【0827】

【数199】

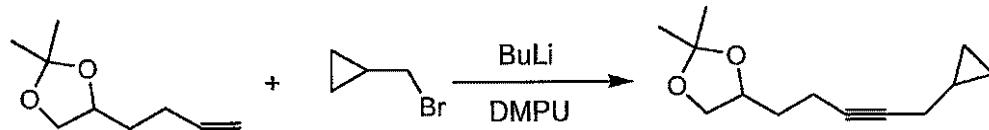
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.21-4.15 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, J<sub>2</sub>=6.0 Hz), 3.55 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, J<sub>2</sub>=6.9 Hz), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.94 (t, 1H, J=2.6 Hz), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

ステップD: 4-(5-シクロプロピル-ペント-3-イニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランの調製

【0828】

【化310】



40

4-ブト-3-イニル-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン(6mmol、1.0g)を無水THF 40m1および無水DMPU(26mmol、3g)に入れた溶液に、BuLiのヘキサン溶液(2.5M)(9.01mmol、3.6mL)を-78で加えた。これを-78で15分間攪拌し、室温にゆっくりと加温した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(2~10%EtOAc/ヘキサン)から、透明な油として4-(5-シクロプロピル-ペント-3-イニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランがもたらされた。

50

【0829】

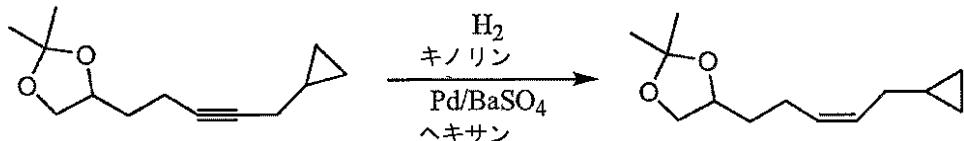
【数200】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.22-5.15 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 6.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2</sub> = 7.1 Hz), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.21-0.17 (m, 2H).

ステップE: 4-(5-シクロプロピル-ペント-3-エニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランの調製

【0830】

【化311】



4-(5-シクロプロピル-ペント-3-エニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン (1.92 mmol, 0.40 g) のヘキサン (5 mL) 溶液にキノリン (0.192 mmol, 24.8 mg) を加え、続いて BaSO<sub>4</sub> (0.384 mmol) 上の 5% Pd を加えた。H<sub>2</sub> 雰囲気下で室温で 4 時間攪拌した。TLC により反応の完了が示された。セライトに通して濾過し、濃縮した。ヘキサンで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィー (2~7% EtOAc / ヘキサン) から、透明な油として 4-(5-シクロプロピル-ペント-3-エニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソランがもたらされた。

【0831】

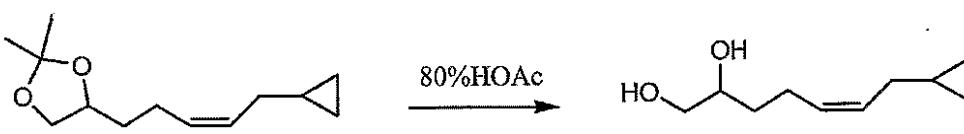
【数201】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.52-5.45 (m, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 6.0 Hz), 3.51 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.73-0.68 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.08-0.04 (m, 2H).

ステップF: 7-シクロプロピル-ヘプト-5-エン-1,2-ジオールの調製

【0832】

【化312】



4-(5-シクロプロピル-ペント-3-エニル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン (0.30 g, 1.4 mmol) を 80% AcOH (5 mL) 中で一晩、室温で攪拌した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 70~90% EtOAc) で精製し、透明な油として 7-シクロプロピル-ヘプト-5-エン-1,2-ジオールを収集した。

【0833】

10

20

30

40

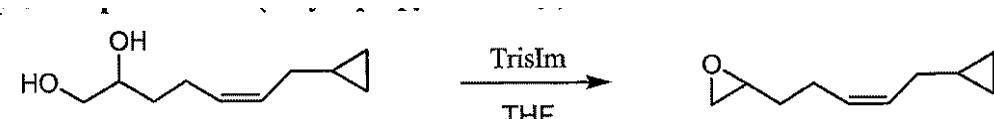
## 【数202】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.52-5.47 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, J= 11.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 11.2 Hz, J<sub>2</sub>= 7.7 Hz), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.97 (t, 2H, J= 7.1 Hz), 1.53-1.46 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.08-0.04 (m, 2H).

ステップG: 2-(4-シクロプロピル-ブト-2-エニル)-オキシランの調製

## 【0834】

## 【化313】



7-シクロプロピル-ヘプト-5-エン-1,2-ジオール (1.45 g, 9.28 mol) の THF (30 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.1 g, 27.84 mol) を 0℃ で加えた。得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、1時間攪拌した。TrisIm (3.41 g, 10.2 mmol) を 0℃ で1回に加え、続いて室温で1.5時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の 7% EtOAc からヘキサン中の 14% EtOAc までのグラジエント)による精製から、透明な油として 2-(4-シクロプロピル-ブト-2-エニル)-オキシランを得た。

## 【0835】

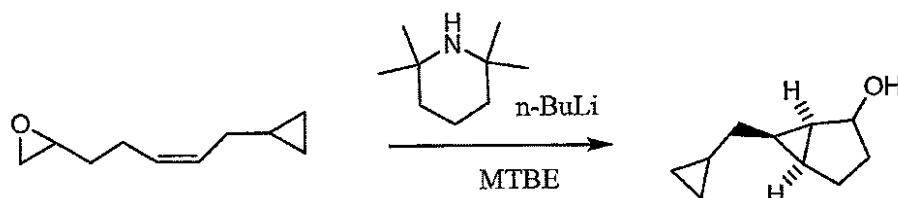
## 【数203】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.54-5.48 (m, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 4.9 Hz, J<sub>2</sub>= 4.1 Hz), 2.48 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 5.0 Hz, J<sub>2</sub>= 2.7 Hz), 2.19 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.98 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.09-0.05 (m, 2H).

ステップH: 6-シクロプロピルメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの調製

## 【0836】

## 【化314】



テトラメチルピペリジン (0.624 mol, 3.7 mmol) の MTBE (5 mL) 溶液に、ヘキサン (1.5 mL, 3.7 mmol) 中の n-BuLi (2.5 M) を -78℃ で加えた。この溶液を約 0℃ にゆっくりと加温し、カニューレに通して 2-(4-シクロプロピル-ブト-2-エニル)-オキシラン (0.288 g, 1.898 mmol) の MTBE (2 mL) 溶液に 10 分間かけて 0℃ で加えた。得られた混合物を室温に加温させ、一晩攪拌し、1N HCl (2×) および食塩水で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明な油として 6-シクロプロピルメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールを得た。

## 【0837】

10

20

30

40

【数204】

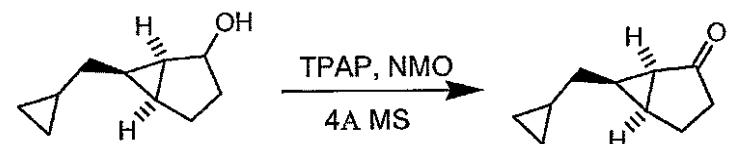
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.19 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.75 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 11.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.7 Hz), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.42 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.1 Hz, J<sub>2</sub> = 6.2 Hz), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.03 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 9.1 Hz, J<sub>2</sub> = 4.7 Hz).

ステップI: 6 - シクロプロピルメチル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オンの調製

【0838】

【化315】



6 - シクロプロピルメチル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オール ( 220 mg, 1 . 45 mmol ) の DCM ( 10 mL ) 溶液に、4 モレキュラーシーブ ( 200 mg )、NMO ( N - メチルモルホリン N - オキシド ) ( 339 mg, 2 . 90 mmol )、TPAP 標識 ( 25 . 448 mg, 0 . 0725 mmol ) を連続的に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、シリカゲル ( DCM : Et<sub>2</sub>O = 3 : 1 ) に通してブレグして、透明な油として 6 - シクロプロピルメチル - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - オンを得た。

【0839】

【数205】

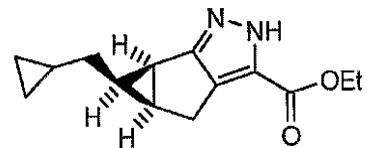
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.32-

2.21 (m, 2H), 2.16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 13.4 Hz, J<sub>2</sub> = 5.4 Hz), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.09-0.05 (m, 2H).

ステップJ: ( ± ) - endo - 1 - シクロプロピルメチル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【0840】

【化316】



実施例9.2、ステップDに記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0841】

【数206】

MS m/z (ES<sup>+</sup>): 247.3 [M+H]<sup>+</sup>, 269.1 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.38-4.29 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.4 Hz, J<sub>2</sub> = 6.8 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 2.40 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 2.23 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.0 Hz, J<sub>2</sub> = 6.7 Hz), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.78-0.64 (m, 2H), 0.39-0.32 (m, 2H), -0.02- -0.12 (m, 2H).

ステップK: ( ± ) - endo - 1 - シクロプロピルメチル - 1a, 3, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸の調

10

20

30

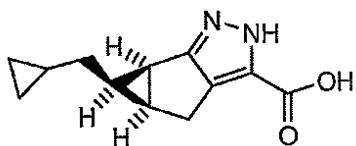
40

50

製

【0 8 4 2】

【化 3 1 7】



実施例 9 . 3 に記載されたものと同様の方法で標題化合物を調製した。

【0 8 4 3】

【数 2 0 7】

MS  $m/z$  (ES $^+$ ): 219.3 [M+H] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.95 (dd, 1H,  $J_1$  = 18.5 Hz,  $J_2$  = 6.9 Hz), 2.69 (d, 1H,  $J$  = 18.5 Hz), 2.40 (t, 1H,  $J$  = 6.9 Hz), 2.17 (dd, 1H,  $J_1$  = 14.0 Hz,  $J_2$  = 6.7 Hz), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 2H), 0.02--0.11 (m, 2H).

本出願全体にわたり、様々な刊行物、特許、および公開された特許出願が引用されている。本出願で参照されたこれらの刊行物、特許、および公開された特許出願の開示は、本明細書によってその全体が参照により本開示に組み込まれている。当業者の範囲内である、開示された本発明の変更および拡大は、上記開示および添付の特許請求の範囲に包含される。

【0 8 4 4】

様々な発現ベクターを当業者は利用することができるが、内因性ヒト G P C R および非内因性ヒト G P C R の両方に利用するためには、利用されるベクターが p C M V であることが最も好ましい。このベクターは、特許手続上の微生物の寄託の国際承認に関するブダペスト条約の規定により American Type Culture Collection (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) に 1998 年 10 月 13 日に寄託された。DNA が ATCC により検査され、生存可能であると判定された。ATCC は p C M V に ATCC # 203351 の寄託番号を割り当てた。

ss

10

20

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/046599A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D231/54 A61K31/416 A61P9/10 C07D403/04 A61K31/4155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/032928 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC.) 22 April 2004 (2004-04-22) page 1, line 5 – page 2, line 30; claims; examples	1-67
A	DE 101 48 617 A1 (SCHERING AG) 24 April 2003 (2003-04-24) page 11, paragraph 42; claims; examples	1-67
A	EP 0 529 854 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 March 1993 (1993-03-03) page 1, line 3 – line 30; claims; examples	1-67
P, A	WO 2005/044816 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC.) 19 May 2005 (2005-05-19) page 1, line 5 – page 2, line 33; claims; examples	1-67
	—/—	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

28 June 2006

05/07/2006

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No  
PCT/US2005/046599

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/011677 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC.) 10 February 2005 (2005-02-10) page 1, line 5 – page 2, line 33; claims; examples	1-67

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.  
PCT/US2005/046599

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **45-56 (part)**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 45-56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2005/046599

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004032928	A	22-04-2004	AU CA CN EP	2003300014 A1 2501134 A1 1720046 A 1551403 A1		04-05-2004 22-04-2004 11-01-2006 13-07-2005
DE 10148617	A1	24-04-2003		NONE		
EP 0529854	A	03-03-1993	AU AU CA FI IE JP JP NO NZ US ZA	656602 B2 2058992 A 2075459 A1 923558 A 922510 A1 3100237 B2 5221998 A 923089 A 243575 A 5134155 A 9205946 A		09-02-1995 11-02-1993 09-02-1993 09-02-1993 10-02-1993 16-10-2000 31-08-1993 09-02-1993 26-09-1995 28-07-1992 07-02-1994
WO 2005044816	A	19-05-2005	AU CA EP	2004287861 A1 2539985 A1 1599469 A1		19-05-2005 19-05-2005 30-11-2005
WO 2005011677	A	10-02-2005	AU CA EP	2004260636 A1 2528834 A1 1633351 A1		10-02-2005 10-02-2005 15-03-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF, BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO, CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY ,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 ポートマン, ダグラス ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サンディエゴ, メンカー ロード 883  
9

(72) 発明者 シュレーダー, トーマス オー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サンディエゴ, チャーマント ドライブ  
7556, ナンバー 1720

(72) 発明者 センブル, グレーム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92127, サンディエゴ, カミーノ コドーニズ 1  
5920

(72) 発明者 スキナー, フィリップ ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92107, サンディエゴ, ウエスト ポイント ロマ  
ブールバード 4588, ナンバーシー

(72) 発明者 ユン, イエ-キュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92127, サンディエゴ, キャメラス ウォーク 1  
6478

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC47 DD22 EE01

4C084 AA19 AA23 AA24 MA02 NA14 ZA362 ZA422 ZA452 ZA702 ZC202  
ZC212 ZC332 ZC352

4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC62 GA07 MA01 MA02 MA03 MA04  
NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35

【要約の続き】

