

(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2018-527329

(P2018-527329A)

(43) 公表日 平成30年9月20日 (2018.9.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/48 (2006.01)	C O 7 D 211/48 C S P	4 C O 5 0
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 5 4
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 3
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 5
A61K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 259 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-504640 (P2018-504640)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(86) (22) 出願日	平成28年7月18日 (2016.7.18)	(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(85) 翻訳文提出日	平成30年3月27日 (2018.3.27)	(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/054266	(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(87) 国際公開番号	W02017/021805	(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87) 国際公開日	平成29年2月9日 (2017.2.9)		
(31) 優先権主張番号	62/199,330		
(32) 優先日	平成27年7月31日 (2015.7.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/335,290		
(32) 優先日	平成28年5月12日 (2016.5.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

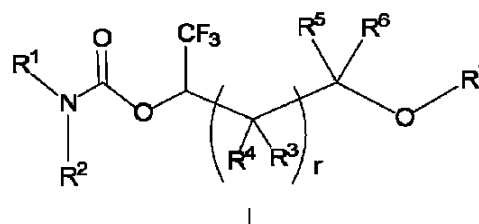
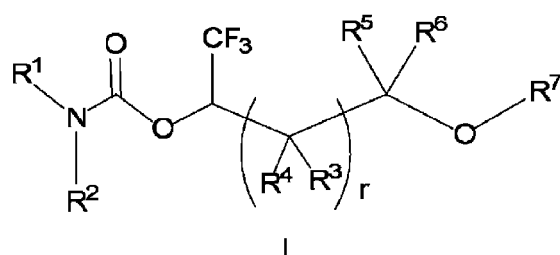
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MAGL阻害薬としての1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバマート誘導体および1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イルカルバマート

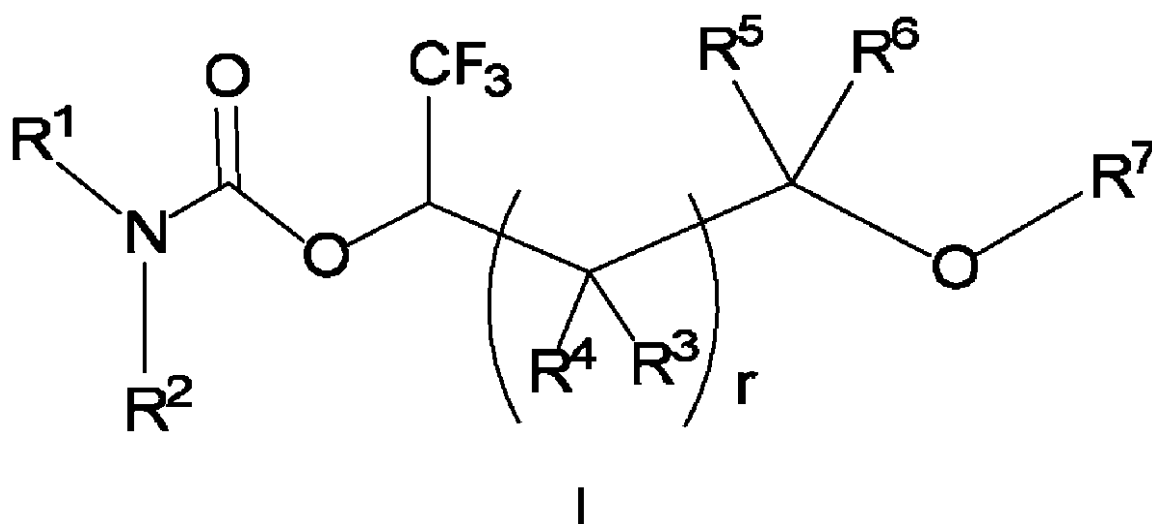
(57) 【要約】

本発明は、一部では、式 I の化合物およびその薬学的に許容できる塩；そのような化合物または塩を調製するプロセス；それらを調製する際に使用される中間体；およびそれらを含有する組成物、ならびに例えば、疼痛、炎症性障害、外傷性脳損傷、うつ病、不安、アルツハイマー病、代謝障害、卒中、またはがんを含むMAGL媒介性疾患および障害を処置するためのそれらの使用を提供する。

【化1】



【化 1】



R⁵ および R⁶ のそれぞれは独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₇ シクロアルキルであり、R⁵ および R⁶ の C₁ ~ C₆ アルキルは、OH、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ ハロアルコキシ、および C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、R⁵ および R⁶ の C₃ ~ C₇ シクロアルキルは、OH、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、および C₁ ~ C₄ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

または R^5 および R^6 は、それらが結合している C 原子と一緒に、OH、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルを形成しており、

R^7 は、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、または R^{10} であり、 R^7 の $C_{1 \sim 6}$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、および $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 R^7 の $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルは、OH、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい、

または R^7 および R^6 は、それらが結合している「C (R^5) - O」の介在部分と一緒に、OH、オキソ、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリアルを形成しており、前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子のそれぞれは独立に、C、N、O、S、または P であり、前記 5～10 員ヘテロアリアルルの環形成原子はそれぞれ、C、N、O、または S であるか、

または R^7 および R^3 は、それらが結合している「C (R^4) - C ($R^5 R^6$) - O」の介在部分と一緒に、OH、オキソ、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい 5～7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリアルを形成しており、前記 5～7 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子のそれぞれは独立に、C、N、O、S、または P であり、前記 5～10 員ヘテロアリアルルの環形成原子のそれぞれは、C、N、O、または S であり、

R^8 は、 $-L^1 - R^{11}$ 、 $-L^2 - R^{12}$ 、 $-L^3 - R^{13}$ 、 $-L^4 - R^{14}$ 、 $-C(R^{15})(Cy^1)(Cy^2)$ 、 $-C(R^{15})(Cy^1)[-NR^{23} - S(=O)_2 - Cy^2]$ 、または $-L^5 - N(-L^6 - Cy^3)(-L^7 - Cy^4)$ であり、

各 R^9 は独立に、OH、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、または置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルであり、

R^{10} は、 $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ または $-S(=O)_2 OR^{90}$ であり、

L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_n-$ 、 $-C(=O)-(CR^{21}R^{22})_n-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-$ 、 $-C(=O)-NR^{23}-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_{f1}-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_{f2}-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_{f1}-O-(CR^{21}R^{22})_{f2}-$ 、 $-C(=O)-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_p-$ 、または $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_p-$ であり、

L^5 は存在しないか、または $-(CR^{21}R^{22})-$ であり、

L^6 は存在しないか、または $-(CR^{21}R^{22})-$ であり、

L^7 は存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリアルであり、

R^{12} は、1 個または複数の独立に選択される R^{32} で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルであり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよい $C_{6 \sim 10}$ アリアルであり、

R^{14} は、1 個または複数の独立に選択される R^{34} で置換されていてもよい $C_{3 \sim 1}$

10

20

30

40

50

4 シクロアルキルであり、

R^{15} は、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、およびシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^{23} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{34} のそれぞれは独立に、ハロゲン、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(C(=O)R^d)$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(=O)-R^d$ 、 $-C(=O)-OR^d$ 、 $-OC(=O)-R^d$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-OR^d$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および(5～10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および(5～10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および(5～10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1個または複数のオキソでさらに置換されていてもよく、

各 R^{35} は独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および(5～10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および(5～10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC(=O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OC(=O)OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NHC(=O)OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-NHC(=O)NHC_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(C(=O)R^d)$ 、 $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(=O)-R^d$ 、 $-C(=O)-OR^d$ 、 $-OC(=O)-R^d$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、お

よび $-OR^d$ からなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(C(=O)R^d)$ 、 $-C(=O)-OR^d$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、および $-OR^d$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^{81} 、 R^{82} 、および R^{90} のそれぞれは独立に、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

または OR^{81} および OR^{82} は、それらが結合している $P(=O)$ と一緒に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

Cy^1 、 Cy^2 、 Cy^3 、および Cy^4 のそれぞれは、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} からなる群から独立に選択され、

各 R^a は独立に、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキルであり、

各 R^b は独立に、 H であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、前記群からの選択肢のそれぞれは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシルアルキル、 $-S-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

または R^a および R^b は、それらが結合している N 原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim 6$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリールを形成しており、

各 R^c は、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択され、

各 R^d は独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル

10

20

30

40

50

、(C₆～10 アリール)－C₁～4 アルキル－、および(5～10 員ヘテロアリール)－C₁～4 アルキル－からなる群から選択され、前記群からの選択肢のそれぞれは、ハロゲン、－CF₃、－CN、－OH、オキソ、－S－C₁～4 アルキル、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～4 アルコキシ、およびC₁～4 ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

f 1 および f 2 のそれぞれは独立に、0、1、または2であるが、ただし、f 1 および f 2 の合計は、1、2、または3であることを条件とし、

m は、1、2、または3であり、

n は、1、2、または3であり、

p は、1または2であり、

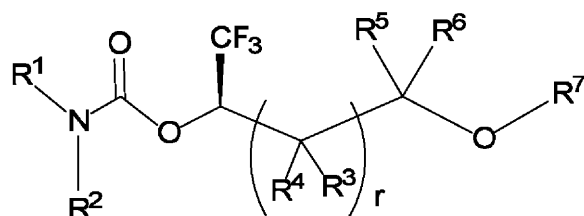
r は、0または1であるが、

ただし、r が1であり、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ のそれぞれがHであるとき、「－N(R¹)(R²)」で示される部分は、置換されていてもよい4－オキソ－3H－5, 6, 7, 8－テトラヒドロピリド[3, 4－d]ピリミジン－7－イル以外であることを条件とする」。

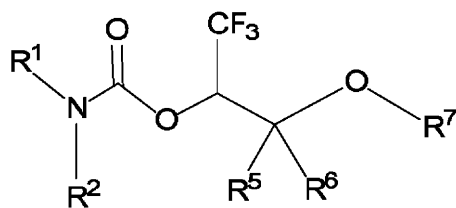
【請求項2】

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩が、式I－1、I－a、またはI－a1の化合物：

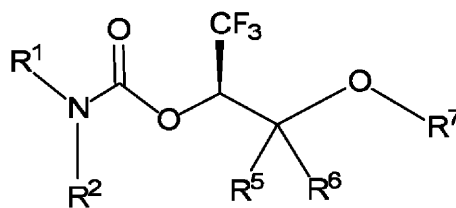
【化2】



I-1



I-a



I-a1

またはその薬学的に許容できる塩である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

式Iの化合物が、I－a1の化合物である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

R¹ および R² が、それらが結合しているN原子と一緒に、R⁸ で置換されていて、かつ1個または複数の独立に選択されるR⁹ で置換されていてもよい4～14員ヘテロシクロアルキルを形成している、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

「－N(R¹)(R²)」で示される部分が、式a－1、a－2、a－3、a－4、a

10

20

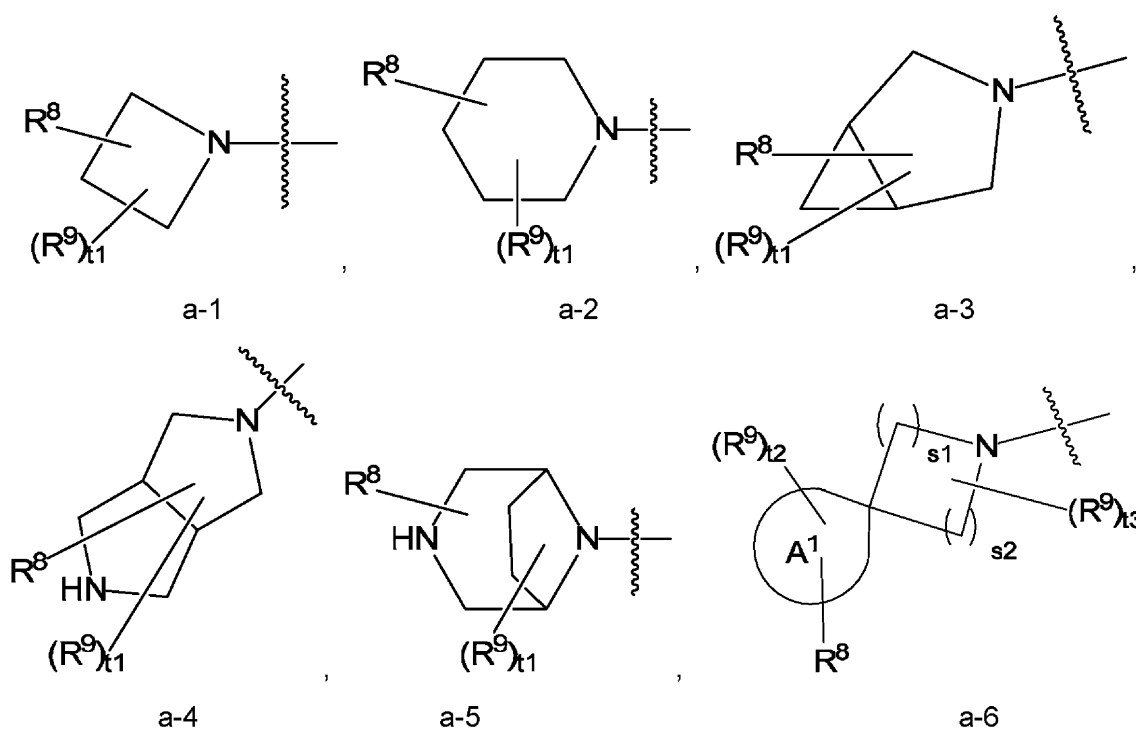
30

40

50

－ 5、または a－ 6 で示される部分：

【化 3】



10

20

であり、

環 A^1 が、4～7員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、

t_1 が、0、1、2、または3であり、

t_2 が、0、1、2、または3であり、

t_3 が、0、1、2、または3であり、

s_1 が、1または2であり、

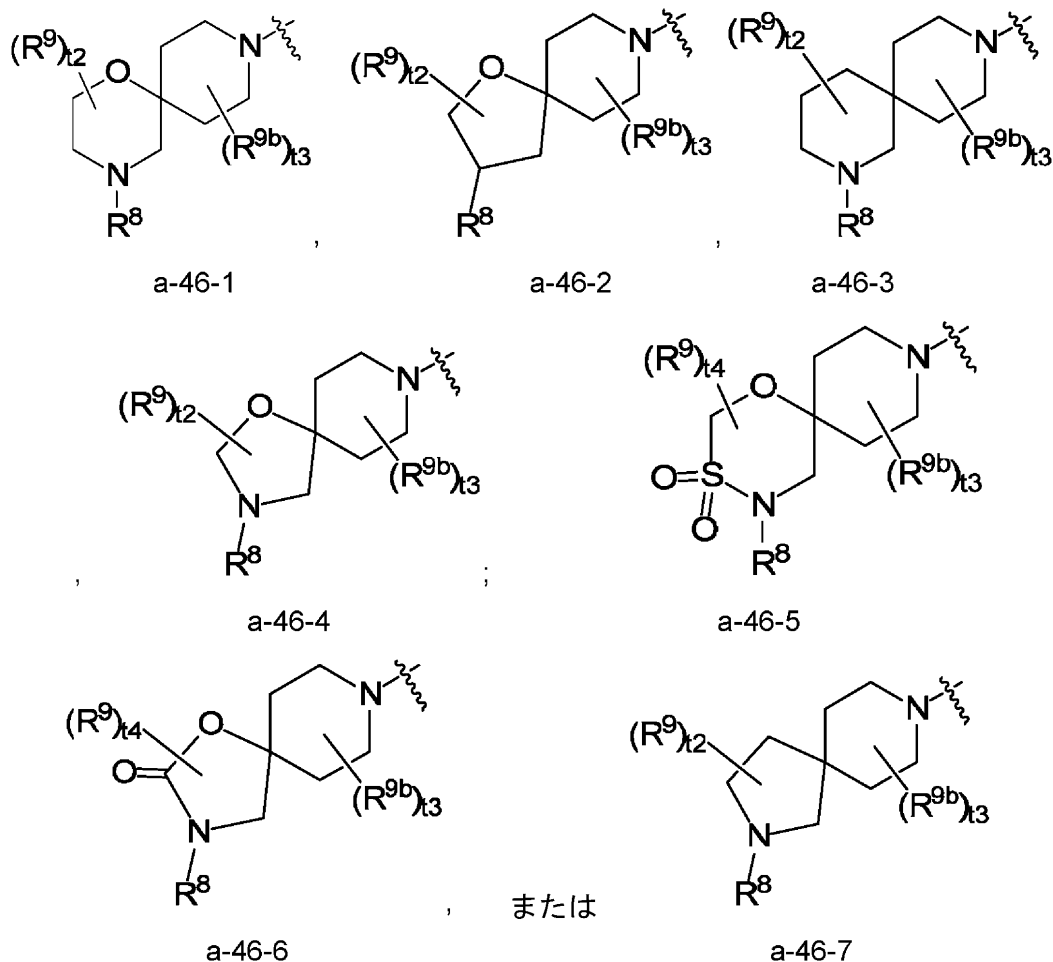
s_2 が、1または2である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 6】

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 a－46－1、a－46－2、a－46－3、a－46－4、a－46－5、a－46－6、または a－46－7 で示される部分：

【化 4】



10

20

30

であり、

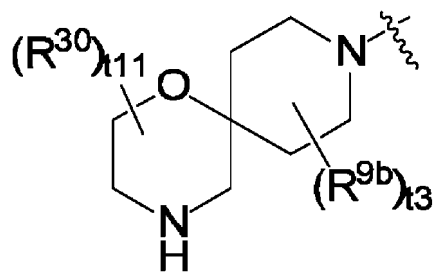
t₂ が、0、1、2、または3であり、t₃ が、0、1、または2であり、t₄ が、0、1、または2であり、

各 R^{9b} が独立に、F、C₁、メチル、または C₁ フルオロアルキルである、請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

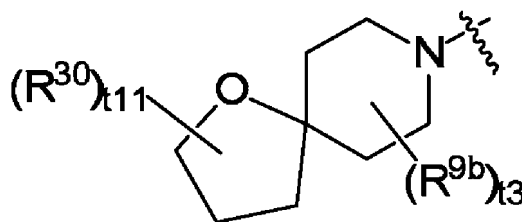
【請求項 7】

「-N(R¹)(R²)」で示される部分が、式 b-46-1、b-46-2、b-46-3、b-46-4、b-46-5、b-46-6、または b-47 で示される部分：

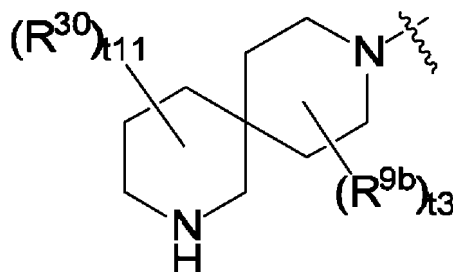
【化 5】



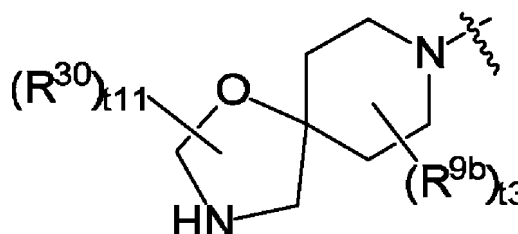
b-46-1



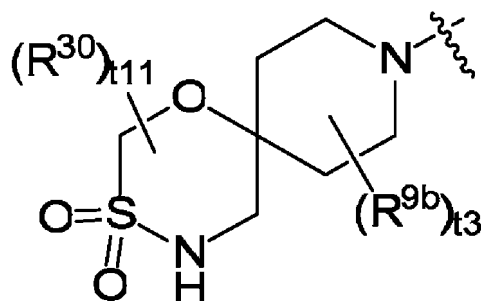
b-46-2



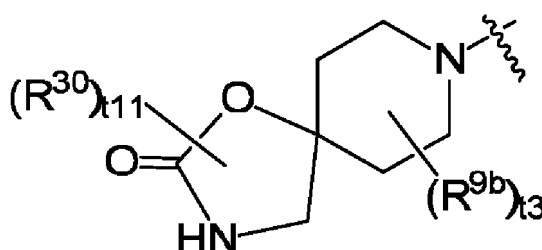
b-46-3



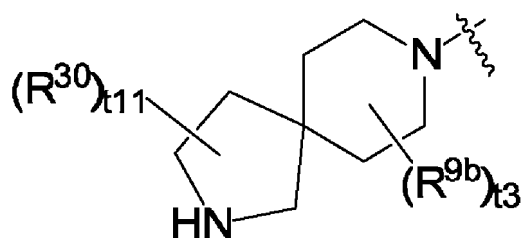
b-46-4



b-46-5



b-46-6



b-46-7

であり、

t₁₁が、0、1、2、または3であり、t₃が、0、1、または2であり、

各R^{9b}が独立に、F、C₁-メチル、またはC₁-フルオロアルキルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

R⁵およびR⁶のそれぞれが、Hである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

10

20

30

40

50

R⁷ が、H または R¹⁰ であり、R¹⁰ が、-P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

「-N(R¹)(R²)」で示される部分が、式 a-46-1 で示される部分であり、R⁸ が、-L¹-R¹¹ または -L³-R¹³ であり、L¹ および L³ のそれぞれが、-C(=O)- または -S(=O)₂- である、請求項 1 から 6、8、および 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート； 10

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1α, 5α, 6α)-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート； 20

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート； 30

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート；

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ヒドロキシ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ (3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル } カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素； 40

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル } カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素；

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ 4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル } カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カル 50

ボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-エチニルフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-({[4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-イル]カルボニル} オキシ) プロピルリン酸二水素；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{ [4-フルオロフェニル)スルホニル] (メチル) アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート, DIAST-1；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{ [4-フルオロフェニル)スルホニル] (メチル) アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート, DIAST-2；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R) - 3-[(シクロプロピルスルホニル) (メチル) アミノ] -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[ベンゾイル(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R) - 3-{ [(シクロプロピルメチル)スルホニル] (メチル) アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル2-(シクロペンチルカルボニル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R) - 3-{メチル [(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルホニル] アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R) - 3-{メチル [(2-メチルプロピル)スルホニル] アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R) - 3-[(シクロプロピルアセチル) (メチル) アミノ] -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート；および

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-({[(3R) - 3-{ [(4-フルオロフェニル)スルホニル] (メチル) アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル]カルボニル} オキシ) プロピルリン酸二水素

から選択される、請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、

10

20

30

40

50

または

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - [({ (3R) - 3 - [メチル (フェニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカ-8 - イル } カルボニル) オキシ] プロピルリン酸二ナトリウム塩;

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - [({ 4 - [(4-フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9 - イル } カルボニル) オキシ] プロピルリン酸二ナトリウム塩;

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - [({ 4 - [(4-フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9 - イル } カルボニル) オキシ] プロピルリン酸 (ビス) - L-リシン塩;

10

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - [({ 4 - [(3-フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9 - イル } カルボニル) オキシ] プロピルリン酸二ナトリウム塩;

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - ({ [4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9 - イル] カルボニル } オキシ) プロピルリン酸二ナトリウム塩;

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - [({ (3R) - 3 - [メチル (フェニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカ-8 - イル } カルボニル) オキシ] プロピルリン酸 (ビス) - L-リシン塩;

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - ({ [4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9 - イル] カルボニル } オキシ) プロピルリン酸 (ビス) - L-リシン塩、および

20

(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2 - ({ [(3R) - 3 - { [(4-フルオロフェニル) スルホニル] (メチル) アミノ } - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカ-8 - イル] カルボニル } オキシ) プロピルリン酸 (ビス) - L-リシン塩
から選択される、請求項1に記載の薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (1 α , 5 α , 6 α) - 6 - [1 - (5-メトキシピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシラートである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項13】

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4 - [(4-フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラートである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項14】

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラートである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項15】

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R) - 3 - [メチル (フェニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラートである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項16】

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3 - { [(4-フルオロフェニル) スルホニル] (メチル) アミノ } - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート、DIAST-1; または (2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3 - { [(4-フルオロフェニル

50

）スルホニル〕（メチル）アミノ}－1－オキサ－8－アザスピロ〔4．5〕デカン－8－カルボキシラート、D I A S T－2である、請求項1に記載の化合物；またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項17】

（2R）－3，3，3－トリフルオロ－2－〔（{（3R）－3－〔メチル（フェニルスルホニル）アミノ}－1－オキサ－8－アザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル}カルボニル）オキシ〕プロピルリン酸二水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項18】

（2R）－3，3，3－トリフルオロ－2－〔（{4－〔（4－フルオロフェニル）スルホニル}－1－オキサ－4，9－ジアザスピロ〔5．5〕ウンデカン－9－イル}カルボニル）オキシ〕プロピルリン酸二水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項19】

（2R）－3，3，3－トリフルオロ－2－（{〔（3R）－3－{〔（4－フルオロフェニル）スルホニル〕（メチル）アミノ}－1－オキサ－8－アザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル}カルボニル}オキシ）プロピルリン酸二水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項20】

請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項21】

M A G L媒介性疾患または障害の処置において使用するための、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

【請求項22】

哺乳動物においてM A G L媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項23】

M A G L媒介性疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項24】

前記障害が、代謝障害（例えば、肥満）；腎臓疾患（例えば、急性炎症性腎臓損傷および糖尿病性腎障害）；嘔吐または吐出（例えば、化学療法誘発性嘔吐）；悪心（例えば、難治性悪心または化学療法誘発性悪心）；摂食障害（例えば、食欲不振または大食症）；神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、ペラグリック神経障害、アルコール性神経障害、脚気性神経障害）；灼熱脚症候群；神経変性障害〔多発性硬化症（M S）、パーキンソン病（P D）、ハンチントン病、認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、てんかん、前頭－側頭葉認知症、睡眠障害、クロイツフェルト－ヤコブ病（C J D）、またはプリオン病〕；心臓血管疾患（例えば、高血圧、脂質異常症、アテローム硬化症、心不整脈、または心臓虚血）；骨粗鬆症；変形性関節症；統合失調症；うつ病；双極性疾患；振戦；運動障害；ジストニア；痙縮；トゥーレット症候群；睡眠無呼吸；難聴；眼疾患（例えば、緑内障、眼高血圧、黄斑変性、または眼内圧の上昇から生じる疾患）；悪液質；不眠症；髄膜炎；アフリカ睡眠症；進行性多巣性白質脳症；D e V i v o病；脳浮腫；脳性麻痺；禁断症候群〔アルコール禁断症候群、抗うつ薬中断症候群、抗精神病薬禁断症候群、ベンゾジアゼピン禁断症候群、カンナビス禁断症状、新生児禁断症状、ニコチン禁断症状、またはオピオイド禁断症状〕；外傷性脳損傷；非外傷性脳損傷；脊髄損傷；発作；興奮性毒素曝露；虚血〔卒中、肝虚血または再灌流、C N S虚血または再灌流〕；肝線維症、鉄過剰負荷、肝硬変；肺障害〔喘息、アレルギー、C O P D、慢性気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、肺炎、結核、肺浮腫、肺癌、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患

(ILD)、サルコイドーシス、特発性肺線維症、肺塞栓、胸膜浸出、または中皮腫]；肝障害[急性肝不全、アラジール症候群、肝炎、肝臓肥大、ジルベール症候群、肝臓嚢腫、肝臓血管腫、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎、肝蛭症、原発性胆汁性肝硬変、パッドーキアリ症候群、血色素症、ウィルソン病、またはトランスチレチン関連遺伝性アミロイド症]、卒中[例えば、虚血性卒中；出血性卒中]；クモ膜下出血；脳内出血；血管痙攣；AIDS消耗症候群；腎虚血；異常な細胞成長または増殖に関連した障害[例えば、良性皮膚腫瘍、脳腫瘍(b r a i n t u m o r)、乳頭腫、前立腺腫瘍、大脳腫瘍(神経膠芽細胞腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、星状細胞腫、脳室上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、黒色腫、神経鞘腫)、黒色腫、転移性腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、脳腫瘍(b r a i n c a n c e r)、神経膠芽細胞腫(GBM)、胃腸癌、白血病、または血液がんなどの良性腫瘍またはがん]；自己免疫疾患[例えば、乾癬、紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性貧血、移植片拒絶]；炎症性障害[例えば、虫垂炎、粘液囊炎、大腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、鼻炎、腱炎、扁桃炎、脈管炎、尋常性ざそう、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、IBS、骨盤内炎症性疾患、サルコイドーシス、HIV脳炎、狂犬病、脳膿瘍、神経炎症、中枢神経系(CNS)の炎症]；免疫系の障害(例えば、移植拒絶またはセリアック病)；心的外傷後ストレス障害(PTSD)；急性ストレス障害；パニック障害；物質誘発性不安；強迫性障害(OCD)；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；不安障害；注意欠陥障害(ADD)；注意欠陥多動障害(ADHD)；アスペルガー症候群；疼痛[例えば、急性疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内臓疼痛；術後疼痛；片頭痛；下背部痛；関節痛；腹痛；胸部痛；乳房切除後疼痛症候群；月経痛；子宮内膜症疼痛；物理的外傷による疼痛；頭痛；副鼻腔炎性頭痛；緊張性頭痛　くも膜炎、ヘルペスウイルス性疼痛、糖尿病性疼痛；変形性関節症、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、分娩、筋骨格疾患、皮膚疾患、歯痛、発熱、火傷、日焼け、ヘビにかまれた傷、毒ヘビにかまれた傷、クモにかまれた傷、昆虫刺傷、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染(UTI)、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群(IBS)、胆嚢炎、および膵臓炎から選択される障害による疼痛；神経障害性疼痛(例えば、神経障害性下背部痛、複合性局所疼痛症候群、ポスト三叉神経痛、灼熱痛、毒性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、化学療法薬からの慢性神経障害、または坐骨神経痛疼痛)]；脱髄疾患[例えば、多発性硬化症(MS)、デビック病、CNS神経障害、橋中心髄鞘崩壊症、梅毒性脊髄障害、白質脳症、白質ジストロフィー、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、抗ミエリン関連糖タンパク質(MAG)末梢神経障害、シャルコー・マリー・トゥース病、末梢神経障害、脊髄障害、視覚神経障害、進行性炎症性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎]；および認知障害[例えば、ダウン症候群に関連した認知障害；アルツハイマー病に関連した認知障害；PDに関連した認知障害；軽度認知障害(MCI)、認知症、化学療法後認知障害(PCCI)、手術後認知機能不全(POCD)]からなる群から選択される、請求項21に記載の化合物もしくははその薬学的に許容できる塩、または請求項22に記載の方法、または請求項23に記載の使用。

【請求項25】

MAGLを阻害するための方法であって、MAGLを請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩と接触させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)阻害薬である新規の1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバマート誘導体および1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イルカルバマート誘導体、その医薬組成物、ならびに疼痛、炎症性障害、外傷性脳損傷、うつ病、不安、アルツハイマー病、代

10

20

30

40

50

謝障害、卒中、またはがんなどのMAGL媒介性障害の処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

MAGLは、カンナビノイド受容体（例えば、CB1およびCB2）の内在性リガンドである2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）の*in vivo*分解を担う主な酵素である。例えば、Patel, J. Z. ら、「Loratadine analogues as MAGL inhibitors」、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*、2015、25(7):1436~42; Mechoulam, R. ら、「Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors」、*Biochem. Pharmacol.*、50(1995)、83~90; Sugiyama, T. ら、「2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain」、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*、215(1995)、89~97を参照されたい。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

20

代替のMAGL阻害薬が依然として必要とされている。

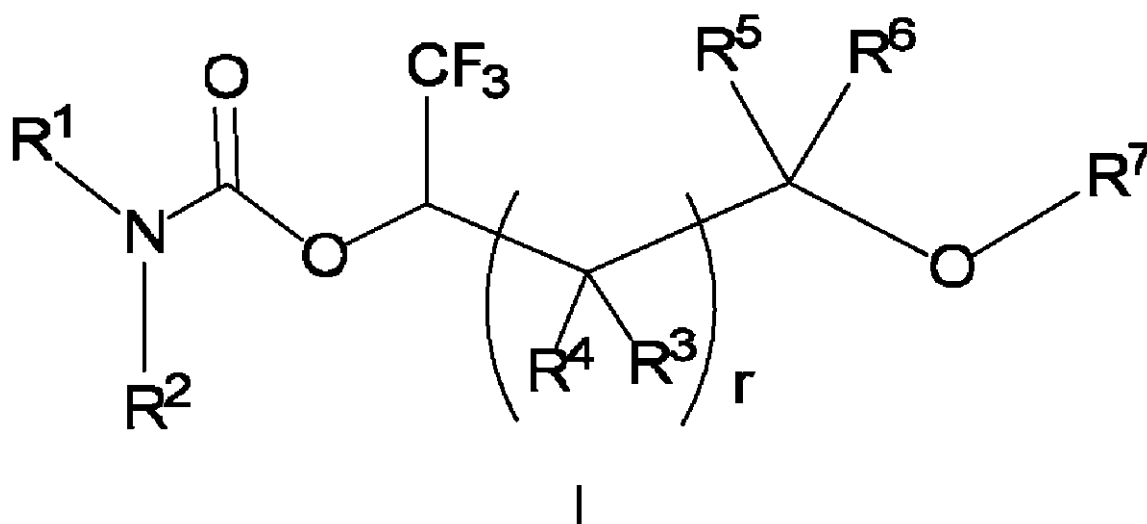
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、一部では、新規の式Iの化合物：

【0005】

【化1】



30

40

またはその薬学的に許容できる塩を提供する：

〔式中、

R¹およびR²のそれぞれは独立に、OH、ハロゲン、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、およびC₃~7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₁~6アルキルであり、C₃~7シクロアルキルは、OH、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、およびC₁~4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

50

または R^1 および R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、 R^8 で置換されていてもよく、かつ 1 個または複数の独立に選択される R^9 または R^{30} で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、 R^3 および R^4 の $C_1 \sim 6$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 R^3 および R^4 の $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい、

10

または R^3 および R^4 は、それらが結合している C 原子と一緒に、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ シクロアルキルを形成しており、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、 R^5 および R^6 の $C_1 \sim 6$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 R^5 および R^6 の $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい、

20

または R^5 および R^6 は、それらが結合している C 原子と一緒に、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ シクロアルキルを形成しており、

R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または R^{10} であり、 R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 R^7 の $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい、

30

または R^7 および R^6 は、それらが結合している「 $C(R^5)-O$ 」の介在部分と一緒に、OH、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールを形成しており、4～7 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子のそれぞれは独立に、C、N、O、S、または P であり、5～10 員ヘテロアリールの環形成原子はそれぞれ、C、N、O、または S である、

または R^7 および R^3 は、それらが結合している「 $C(R^4)-C(R^5R^6)-O$ 」の介在部分と一緒に、OH、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい 5～7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールを形成しており、5～7 員ヘテロシクロアルキルの環形成原子のそれぞれは独立に、C、N、O、S、または P であり、5～10 員ヘテロアリールの環形成原子のそれぞれは、C、N、O、または S であり、

40

R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、 $-L^4-R^{14}$ 、 $-C(R^{15})(Cy^1)(Cy^2)$ 、 $-C(R^{15})(Cy^1)[-NR^{23}-S(=O)_2-Cy^2]$ 、または $-L^5-N(-L^6-Cy^3)(-L^7-Cy^4)$ であり、

各 R^9 は独立に、OH、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、

50

置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R^{10} は、 $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ または $-S(=O)_2OR^{90}$ であり、

L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_n-$ 、 $-C(=O)-(CR^{21}R^{22})_n-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-$ 、 $-C(=O)-NR^{23}-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_{f1}-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_{f2}-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_{f1}-O-(CR^{21}R^{22})_{f2}-$ 、 $-C(=O)-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_p-$ 、または $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})_p-$ であり、

L^5 は存在しないか、または $-(CR^{21}R^{22})-$ であり、

L^6 は存在しないか、または $-(CR^{21}R^{22})-$ であり、

L^7 は存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールであり、

R^{12} は、1 個または複数の独立に選択される R^{32} で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルであり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリールであり、

R^{14} は、1 個または複数の独立に選択される R^{34} で置換されていてもよい $C_3 \sim 14$ シクロアルキルであり、

R^{15} は、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、 $C_1 \sim 3$ アルキルは、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、およびシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^{23} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{34} のそれぞれは独立に、ハロゲン、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(C(=O)R^d)$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(=O)-R^d$ 、 $-C(=O)-OR^d$ 、 $-OC(=O)-R^d$ 、 $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-OR^d$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1 個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1 個または複数のオキソでさらに置換されていてもよく、

各 R^{35} は独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘ

テロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ アルキル、および($5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ アルキル、および($5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、ハロゲン、-CN、-C(=O) $C_1 \sim 4$ アルキル、-C(=O)OH、-C(=O)O- $C_1 \sim 4$ アルキル、-C(=O)NHC $C_1 \sim 4$ アルキル、-C(=O)N($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、オキソ、-OH、-OC(=O)- $C_1 \sim 4$ アルキル、-OC(=O)O- $C_1 \sim 4$ アルキル、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim 4$ アルキル)、-N($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、-NHC(=O) $C_1 \sim 4$ アルキル、-NHC(=O)OC $C_1 \sim 4$ アルキル、-NHC(=O)NHC $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

各 $R^{3,6}$ は独立に、ハロゲン、-OH、-NO $_2$ 、-CN、-SF $_5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、-N(R^a)(R^b)、-N(R^c)(C(=O) R^d)、-C(=O)-N(R^a)(R^b)、-C(=O)- R^d 、-C(=O)-OR ^{d} 、-OC(=O)- R^d 、-N(R^c)(S(=O) $_2 R^d$)、-S(=O) $_2$ -N(R^a)(R^b)、-SR ^{d} 、-S(=O) $_2 R^d$ 、および-OR ^{d} からなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-N(R^a)(R^b)、-N(R^c)(C(=O) R^d)、-C(=O)-OR ^{d} 、-C(=O)H、-C(=O) R^d 、-C(=O)N(R^a)(R^b)、-N(R^c)(S(=O) $_2 R^d$)、-S(=O) $_2$ -N(R^a)(R^b)、-SR ^{d} 、-S(=O) $_2 R^d$ 、および-OR ^{d} からなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{8,1}$ 、 $R^{8,2}$ 、および $R^{9,0}$ のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および($C_3 \sim 7$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および($C_3 \sim 7$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、ハロゲン、-CN、-OH、オキソ、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim 4$ アルキル)、-N($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

またはOR ^{8,1} およびOR ^{8,2} は、それらが結合しているP(=O)と一緒に、ハロゲン、-CN、-OH、オキソ、-NH $_2$ 、-NH($C_1 \sim 4$ アルキル)、-N($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよい、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

Cy^1 、 Cy^2 、 Cy^3 、および Cy^4 のそれぞれは、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,3}$ 、および $R^{1,4}$ からなる群から独立に選択され、

各 R^a は独立に、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または($C_3 \sim 7$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

各 R^b は独立に、Hであるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($4 \sim 10$ 員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, ($C_{6 \sim 10}$ アリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, および (5~10員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-からなる群から選択され、群からの選択肢のそれぞれは、-OH、-CN、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルキル、-S- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、-C(=O)H、-C(=O)- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、-C(=O)-O- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N($C_{1 \sim 4}$ アルキル)₂、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

または R^a および R^b は、それらが結合している N 原子と一緒に、ハロゲン、-OH、オキソ、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N($C_{1 \sim 4}$ アルキル)₂、-CN、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、($C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル) - $C_{1 \sim 2}$ アルキル-, $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい 4~10員ヘテロシクロアルキルまたは5~10員ヘテロアリールを形成しており、

10

各 R^c は、H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、および ($C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-からなる群から独立に選択され、

各 R^d は独立に、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、4~14員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、($C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, (4~10員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, ($C_{6 \sim 10}$ アリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, および (5~10員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル-からなる群から選択され、群からの選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、オキソ、-S- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、および $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

20

f₁ および f₂ のそれぞれは独立に、0、1、または2であるが、ただし、f₁ および f₂ の合計は、1、2、または3であることを条件とし、

m は、1、2、または3であり、

30

n は、1、2、または3であり、

p は、1または2であり、

r は、0または1であるが、

ただし、r が1であり、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ のそれぞれが H であるとき、「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、置換されていてもよい 4-オキソ-3H-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イル以外であることを条件とする】。

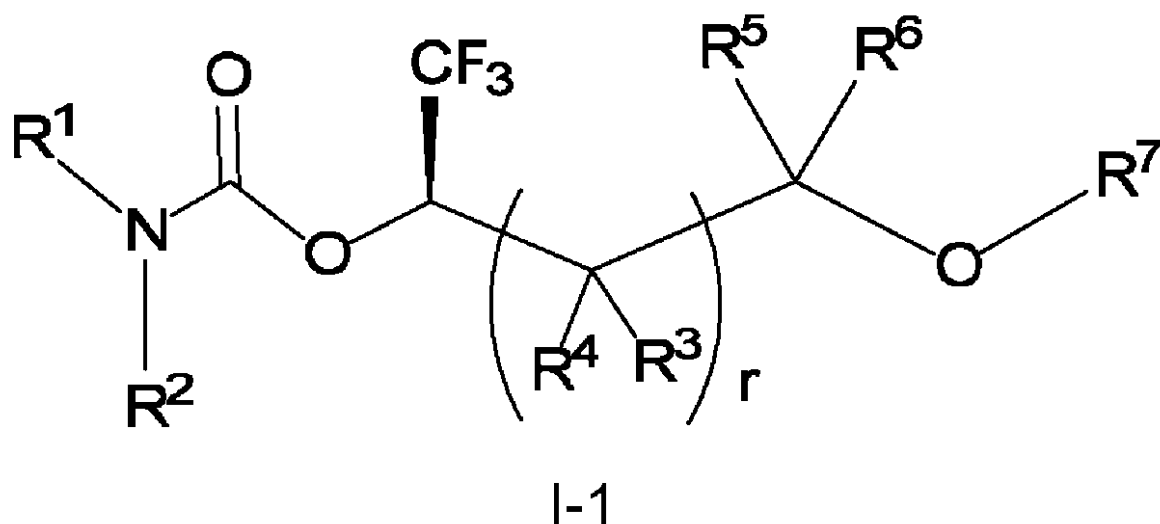
【0006】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I-1 の化合物：

40

【0007】

【化 2】



またはその薬学的に許容できる塩である。

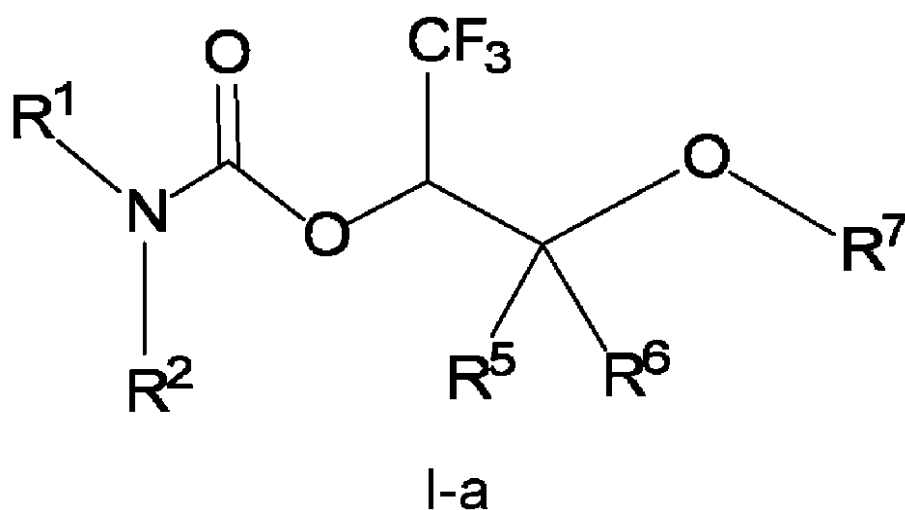
【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - a の化合物：

20

【 0 0 0 9 】

【化 3】



またはその薬学的に許容できる塩である。

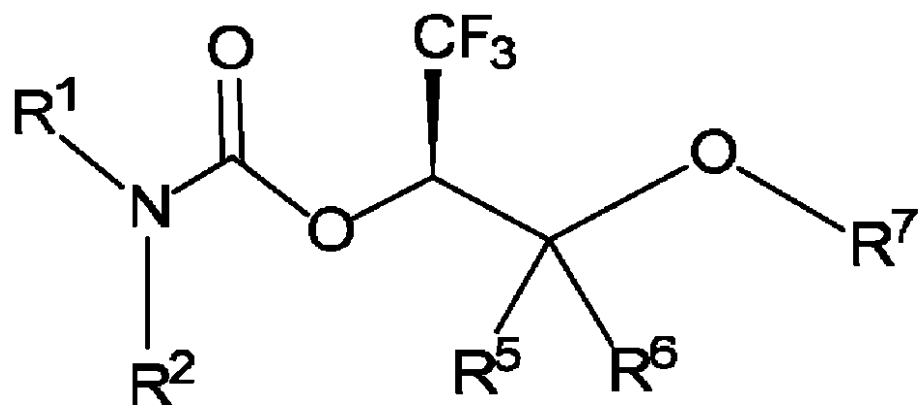
【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、式 I（または I - 1 もしくは I - a）の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - a 1 の化合物：

40

【 0 0 1 1 】

【化 4】



I-a1

10

またはその薬学的に許容できる塩である。

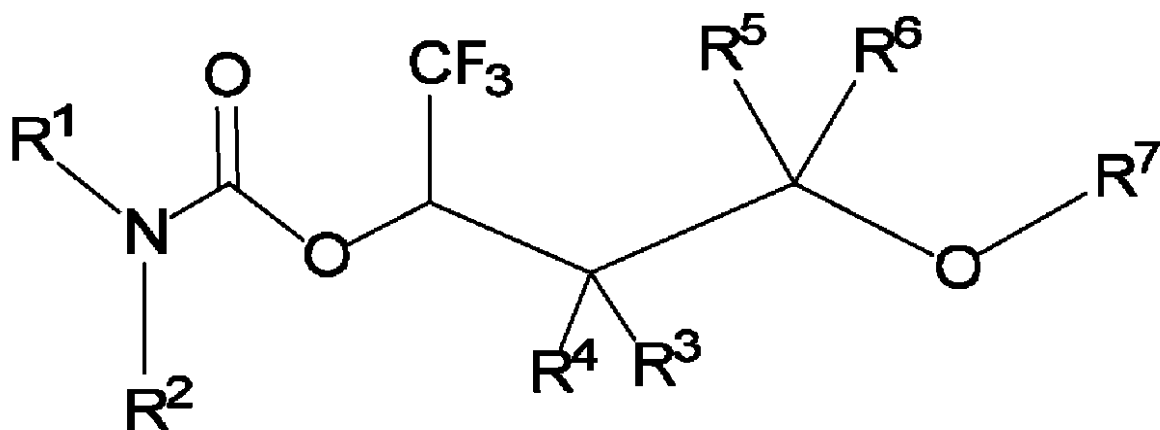
【0012】

一部の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - b の化合物：

20

【0013】

【化 5】



I-b

30

またはその薬学的に許容できる塩である。

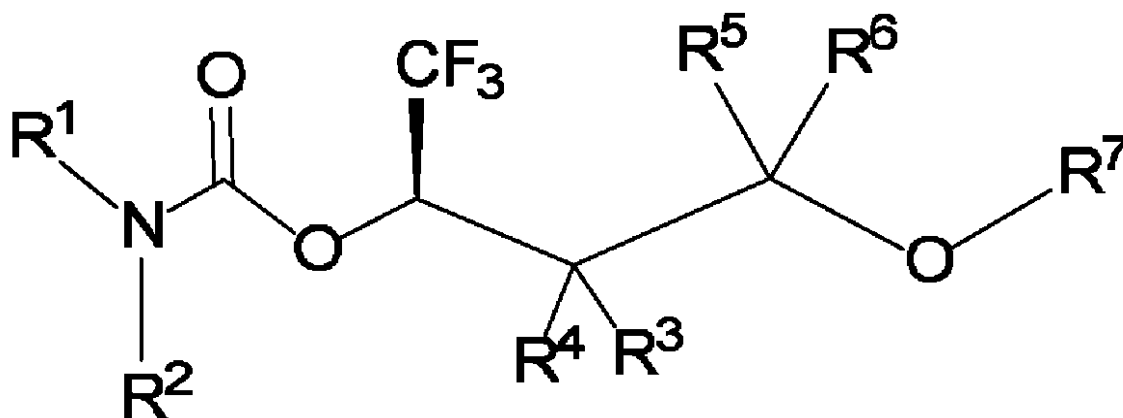
【0014】

一部の実施形態では、式 I (または I - 1 もしくは I - b) の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - b 1 の化合物：

40

【0015】

【化 6】



10

I-b1

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0016】

別段に指定しない限り、次の実施形態に記載の式 I の化合物またはその塩は、式 I-1、I-a、I-a1、I-b、もしくは I-b1 の化合物、またはそれらの塩であり得る。

20

【0017】

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、 R^8 で置換されていてもよく、かつ 1 個または複数の独立に選択される R^9 または R^{30} で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成している。

【0018】

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、 R^8 で置換されていてもよく、かつ 1 個または複数の独立に選択される R^9 で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成している。

【0019】

30

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、 R^8 で置換されており、かつ 1 個または複数の独立に選択される R^9 で置換されていてもよい 4～14 員ヘテロシクロアルキルを形成している。

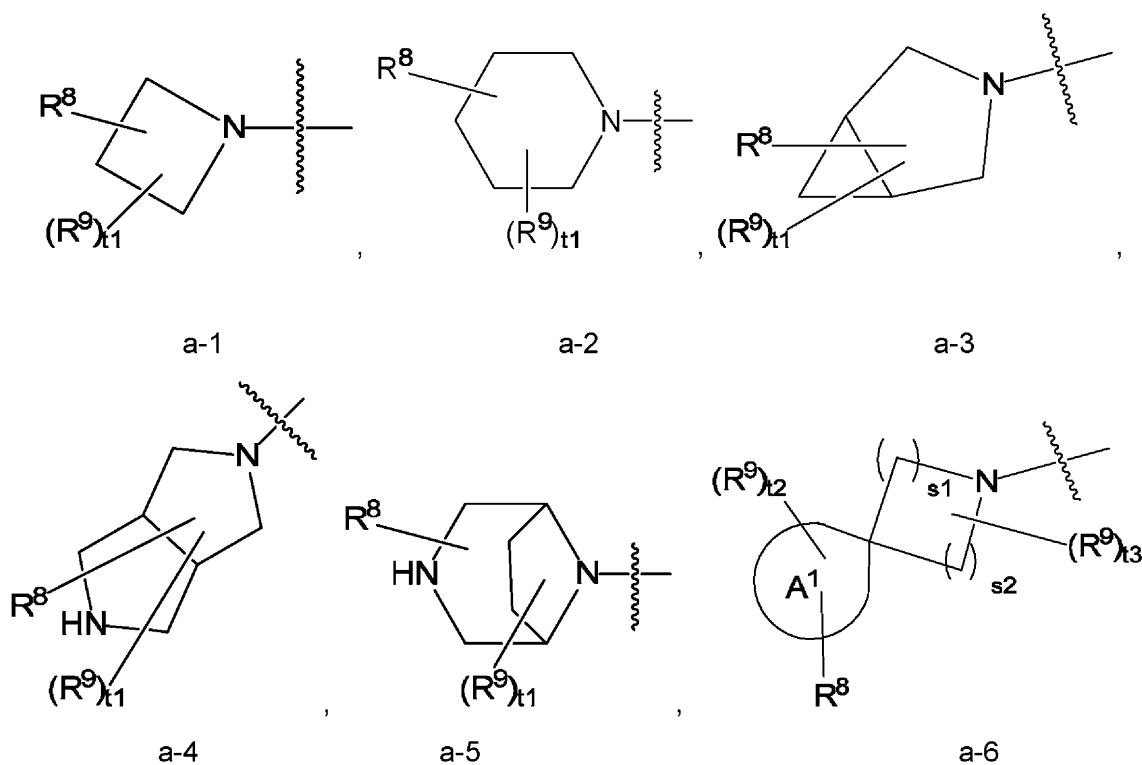
【0020】

一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-1、a-2、a-3、a-4、a-5、または a-6 で示される部分：

【0021】

【化 7】



10

20

であり、

環 A^1 は、4～7員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 t_1 は、0、1、2、または3であり、 t_2 は、0、1、2、または3であり、 t_3 は、0、1、2、または3であり、 s_1 は、1または2であり、 s_2 は、1または2である。

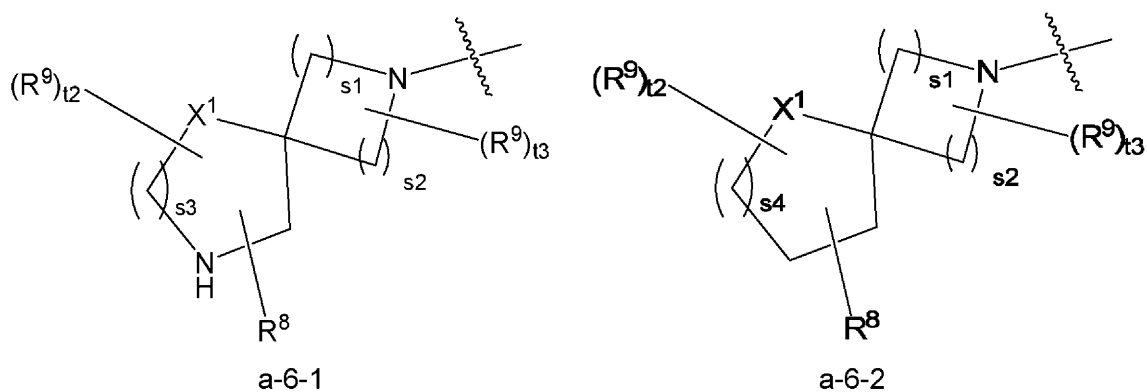
【0022】

一部の実施形態では：

式 a-6 で示される部分は、式 a-6-1 または a-6-2 で示される部分：

【0023】

【化 8】



30

40

であり、

 X^1 は、O、 NR^{41} 、または $C(R^{42})_2$ であり、 R^{41} および R^{42} のそれぞれは独立に、Hまたは R^9 であり、 s_3 は、0、1、または2であるが、ただし、 s_3 が0であるとき、 X^1 は、 $C(R^{42})_2$ であることを条件とし、

50

s 4 は、0、1、または2である。

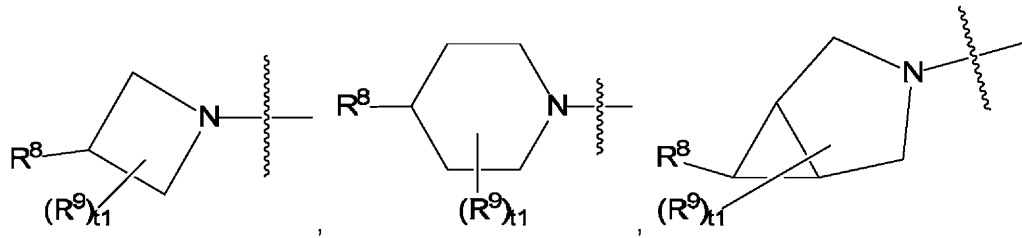
【0024】

一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-11、a-12、a-13、a-14、a-15、a-16-1、または a-16-2 で示される部分：

【0025】

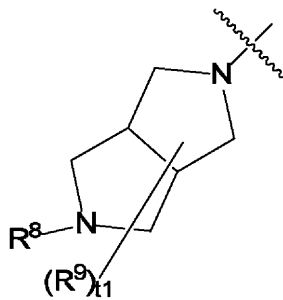
【化9】



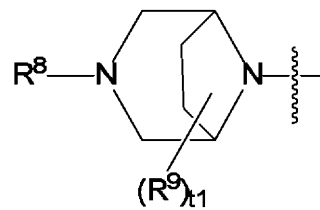
a-11,

a-12

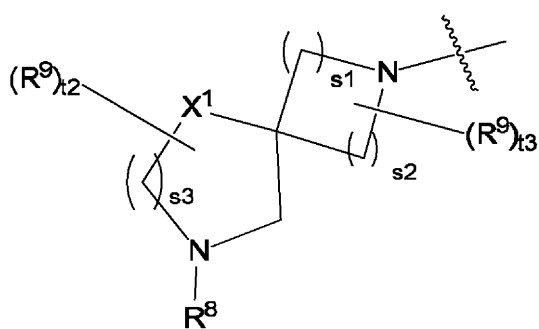
a-13



a-14

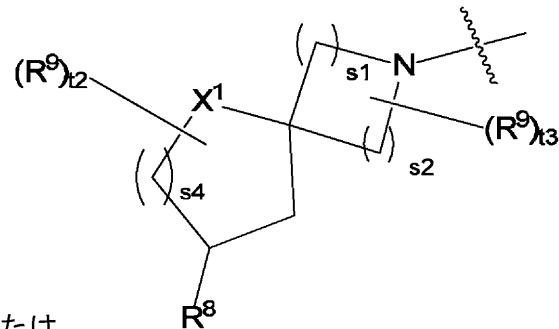


a-15



a-16-1

, または



a-16-2

であり、

X^1 は、O、 NR^{41} 、または $C(R^{42})_2$ であり、

R^{41} および R^{42} のそれぞれは独立に、H または R^9 であり、

t 1 は、0、1、2、または3であり、

t 2 は、0、1、2、または3であり、

t 3 は、0、1、2、または3であり、

s 1 は、1 または 2 であり、

s 2 は、1 または 2 であり、

s 3 は、0、1、または2であるが、ただし、s 3 が0であるとき、 X^1 が、 $C(R^{42})_2$ であることを条件とし、

s 4 は、0、1、または2である。

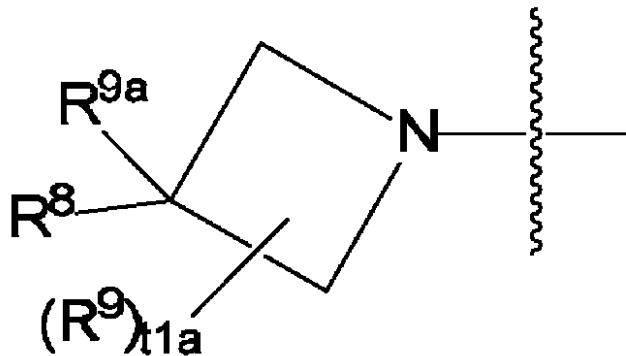
【0026】

一部の実施形態では：

式 a-11 で示される部分は、式 a-11-1 で示される部分：

【0027】

【化10】



10

a-11-1

であり、

R^{9a} は、H、OH、置換されていてもよい C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキル、またはシクロプロピル、またはシクロブチルであり、

20

t_{1a} は、0、1、または2である。

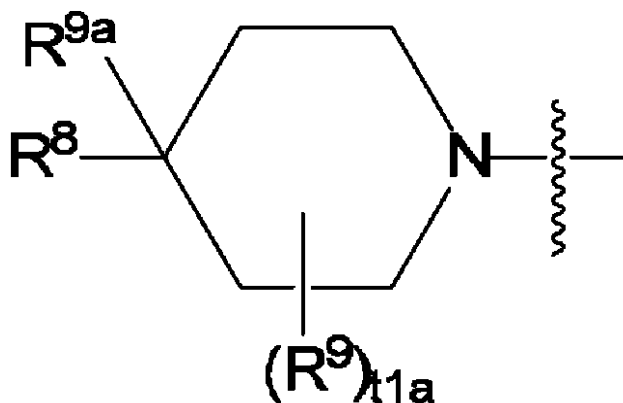
【0028】

一部の実施形態では：

式 a-12 で示される部分は、式 a-12-1 で示される部分：

【0029】

【化11】



30

a-12-1

40

であり、

R^{9a} は、H、OHまたは置換されていてもよい C₁ ~ 4 アルコキシであり、

t_{1a} は、0、1、または2である。

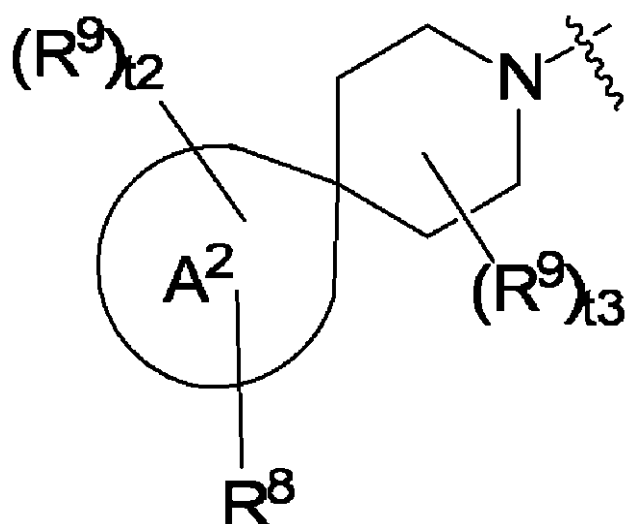
【0030】

一部の実施形態では：

「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、式 a-26 で示される部分：

【0031】

【化 1 2】



10

a-26

20

であり、

環 A^2 は、5 または 6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 $t2$ は、0、1、2、または 3 であり、 $t3$ は、0、1、2、または 3 である。

【0032】

一部の実施形態では、環 A^2 は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、環 A^2 の環形成原子の少なくとも 1 個は、O である。

【0033】

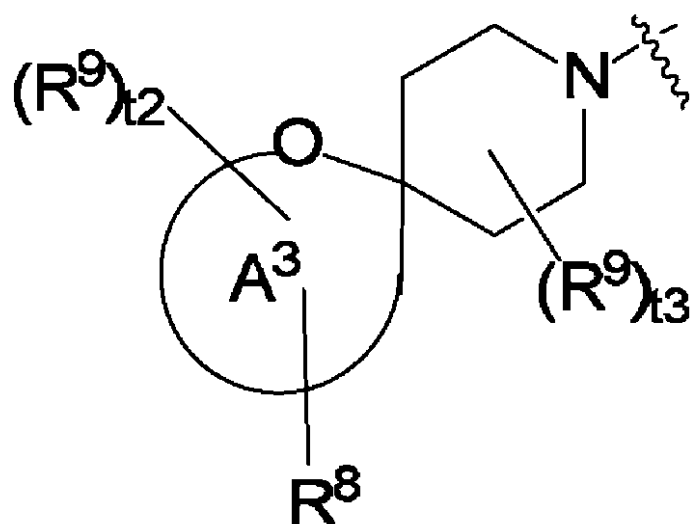
一部の実施形態では：

式 a-26 で示される部分は、式 a-36 で示される部分：

30

【0034】

【化 1 3】



a-36

10

20

であり、

環 A^3 は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキル（式中、環中に示されている O 原子は、炭素橋頭に直接連結している）であり、

t_2 は、0、1、2、または 3 であり、

t_3 は、0、1、2、または 3 である。

【0035】

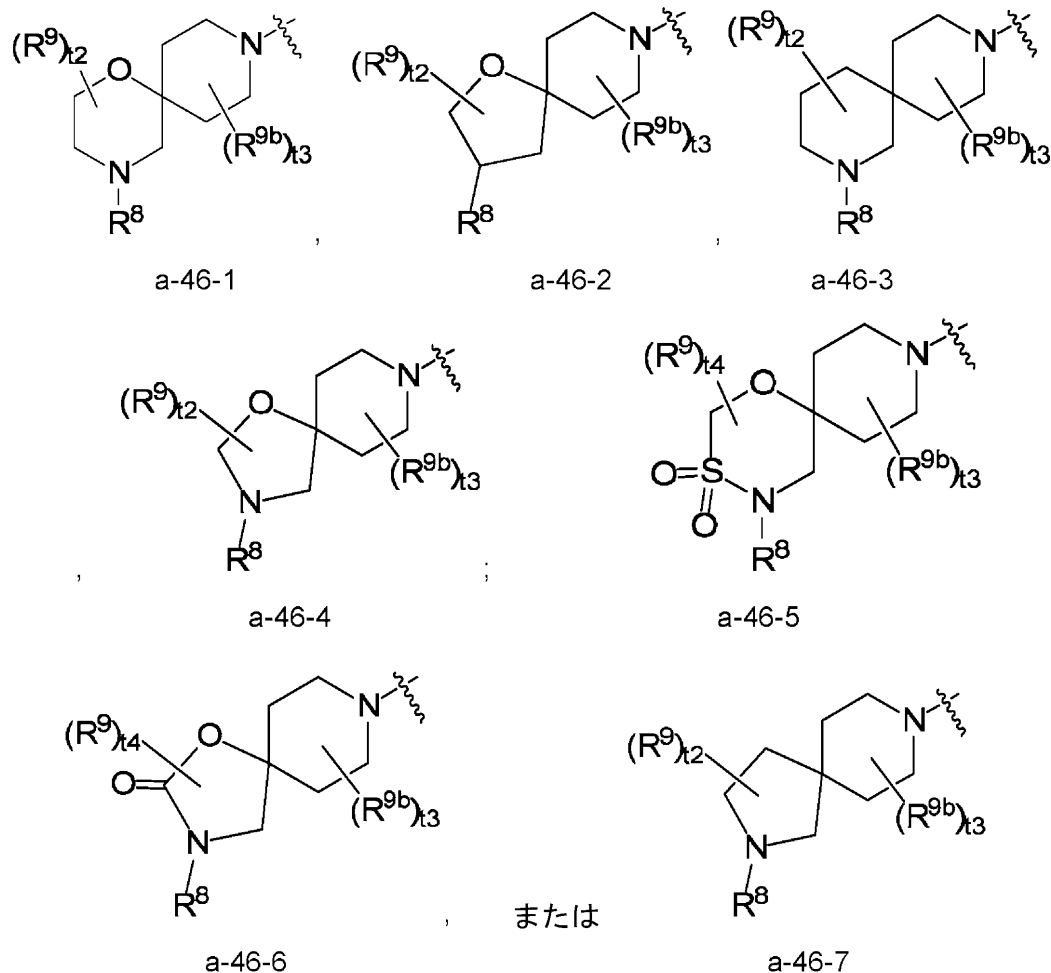
一部の実施形態では：

式 a-26 で示される部分は、式 a-46-1、a-46-2、a-46-3、または a-46-4、a-46-5、a-46-6、または a-46-7 で示される部分：

【0036】

30

【化 1 4】



10

20

であり、

t 2 は、0、1、2、または3であり、

t 3 は、0、1、または2であり、

t 4 は、0、1、または2であり、

各 R^{9b} は独立に、F、 C_1 、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-1 または a-46-2 で示される部分である。

30

【0037】

一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-1 で示される部分である。

【0038】

一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分である。

40

【0039】

一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-4 で示される部分である。

【0040】

一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-6 で示される部分である。

【0041】

一部の実施形態では、式 a-26 で示される部分は、式 a-46-7 で示される部分である。

50

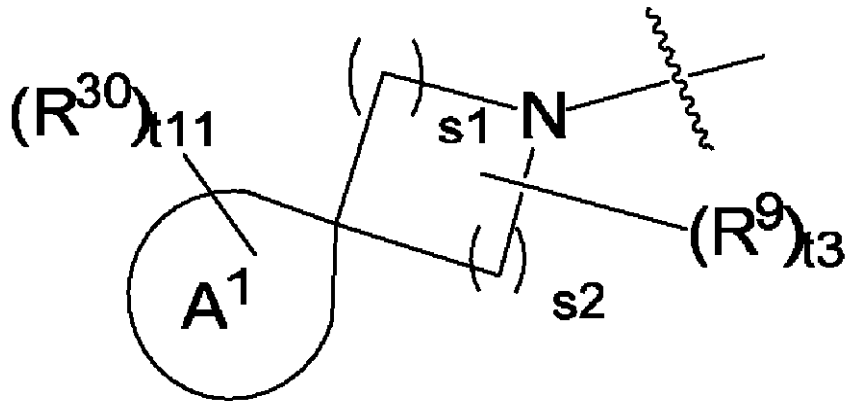
【0042】

一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式b-6で示される部分：

【0043】

【化15】



b-6

10

20

であり、

環 A^1 は、4～7員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、

t_{11} は、0、1、2、または3であり、

t_3 は、0、1、2、または3であり、

s_1 は、1または2であり、

s_2 は、1または2である。

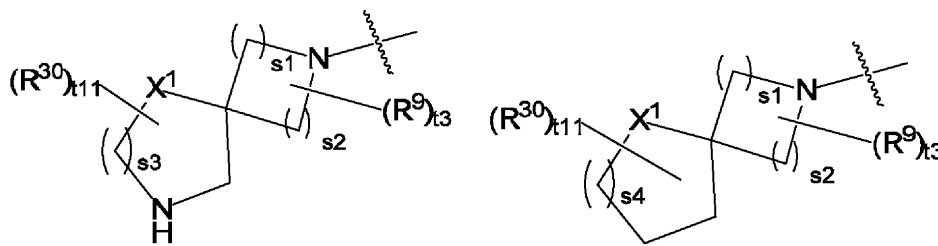
【0044】

一部の実施形態では：

式b-6で示される部分は、式b-6-1またはb-6-2で示される部分：

【0045】

【化16】



b-6-1

b-6-2

30

40

であり、

X^1 は、O、 NR^{51} 、または $C(R^{52})_2$ であり、

R^{51} および R^{52} のそれぞれは独立に、Hまたは R^{30} であり、

s_3 は、0、1、または2であるが、ただし、 s_3 が0であるとき、 X^1 は、 $C(R^{52})_2$ であり、

s_4 は、0、1、または2である。

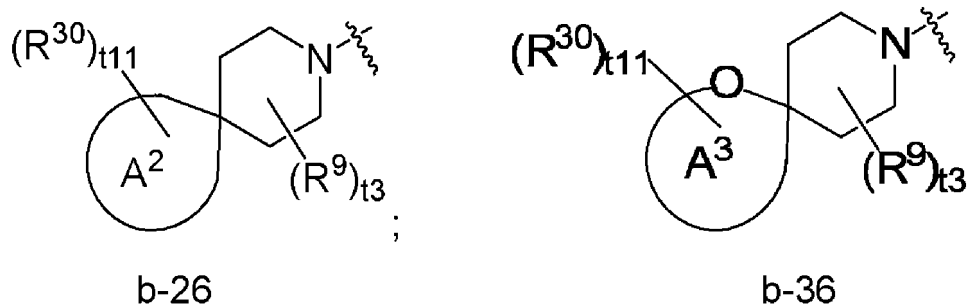
【0046】

一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式b-26で示される部分：

【0047】

【化 17】



10

であり、

環 A^2 は、5 または 6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、環 A^3 は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、 t_{11} は、0、1、2、または 3 であり、 t_3 は、0、1、2、または 3 である。

【0048】

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 b-26 で示される部分である一部の実施形態では、環 A^2 は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、環 A^2 の環形成原子の少なくとも 1 個は、O である。

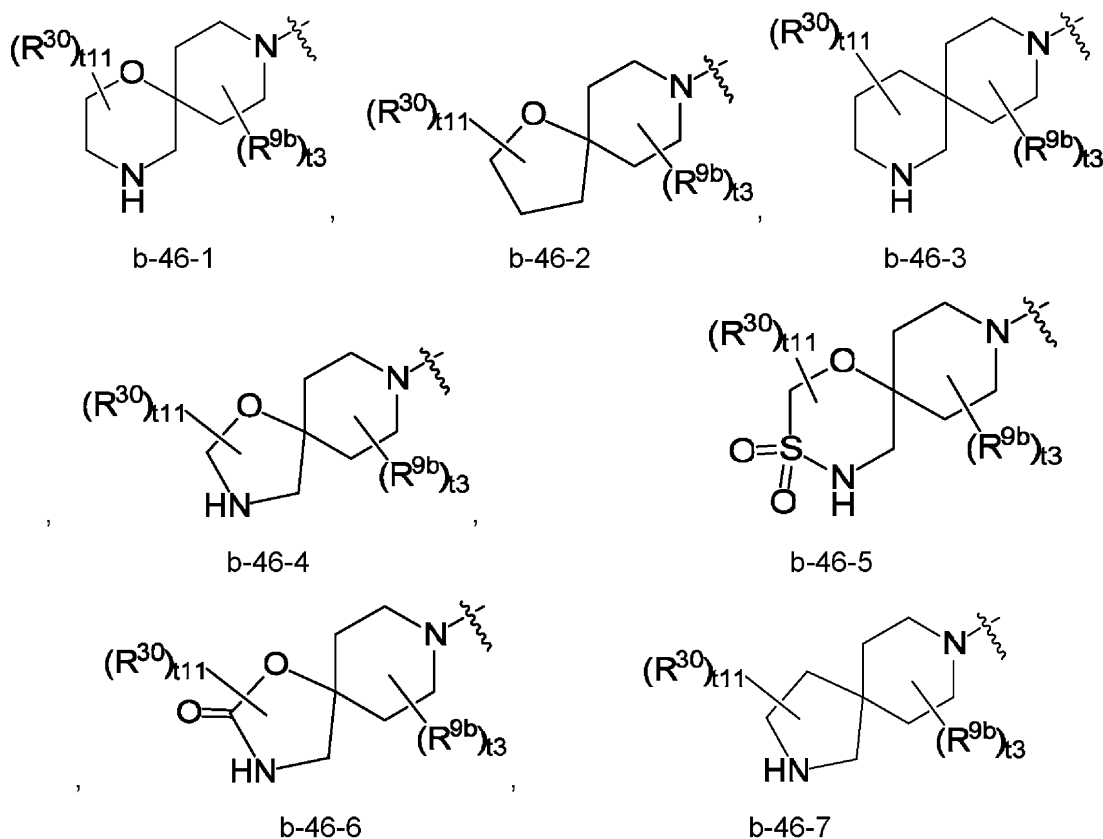
【0049】

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 b-26 で示される部分である一部の実施形態では：

式 b-26 で示される部分は、式 b-46-1、b-46-2、b-46-3、b-46-4、b-46-5、b-46-6、または b-47 で示される部分：

【0050】

【化 18】



30

40

であり、

50

t_{11} は、0、1、2、または3であり、

t_3 は、0、1、または2であり、

各 R^{9b} は独立に、F、 C_1 、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。

【0051】

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 b-26 で示される部分である一部の実施形態では、式 b-26 で示される部分は、式 b-46-1、b-46-2、または b-46-7 で示される部分である。

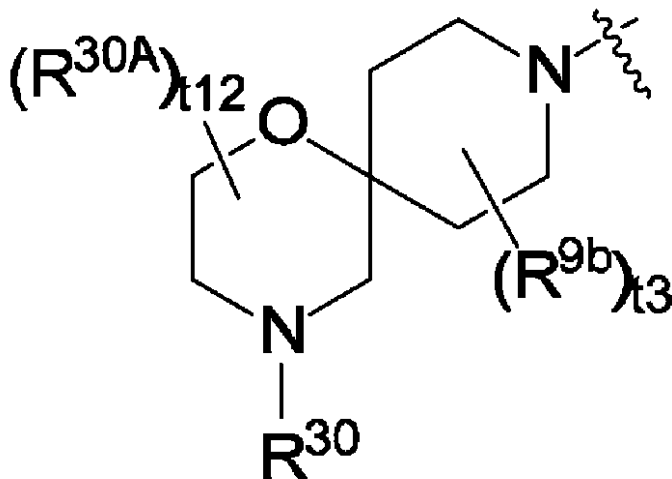
【0052】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-1 で示される部分である。一部のさらなる実施形態では、式 b-46-1 で示される部分は、

10

【0053】

【化19】



20

b-46-1a

30

であり、

各 R^{30A} は独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

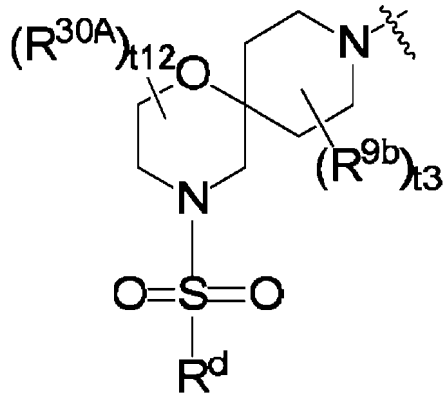
t_{12} は、0、1、または2である。

【0054】

一部の実施形態では、式 b-46-1a で示される部分は、式 b-46-1a-1 または b-46-1a-2 で示される部分：

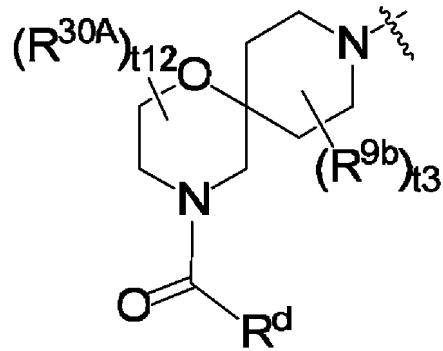
【0055】

【化 2 0】



b-46-1a-1

または



b-46-1a-2

10

であり、

t 1 2 は、0、1、または2であり、

各 R^{30A} は独立に、F、C₁、メチル、C₁フルオロアルキル、メトキシ、またはC₁フルオロアルコキシである。

【0056】

20

一部の実施形態では、「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、式b-46-1a-1で示される部分である。

【0057】

一部の実施形態では、「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、式b-46-1a-2で示される部分である。

【0058】

一部の実施形態では、「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、式b-46-2で示される部分である。

【0059】

一部の実施形態では：

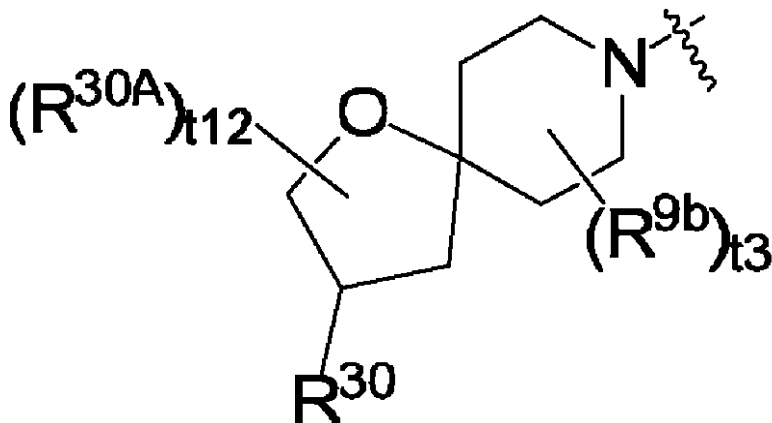
30

「-N(R¹)(R²)」で示される部分は、式b-46-2で示される部分であり、

式b-46-2で示される部分は、式b-46-2aで示される部分：

【0060】

【化 2 1】



b-46-2a

40

50

であり、

各 R^{30A} は独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

t_{12} は、0、1、または2である。

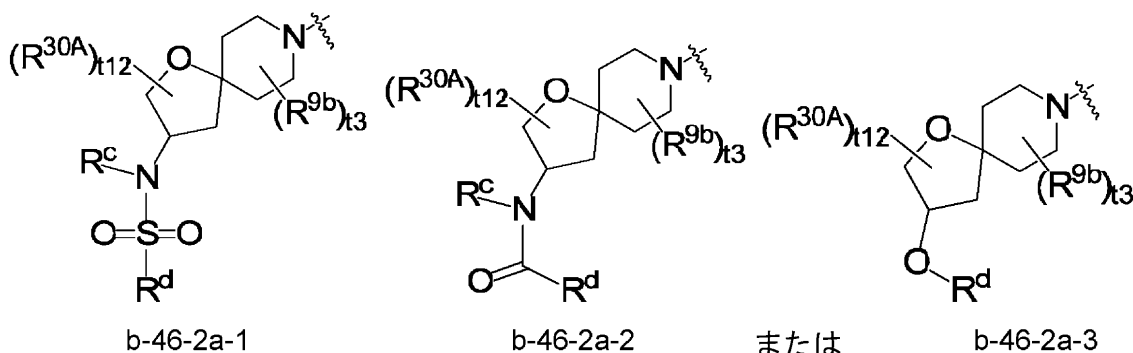
【0061】

一部のさらなる実施形態では、式 b-46-2 a で示される部分は、式 b-46-2 a-1、b-46-2 a-2、または b-46-2 a-3 で示される部分：

【0062】

【化22】

10



であり、

20

R^c は、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはシクロプロピルであり、

t_{12} は、0、1、または2であり、

各 R^{30A} は独立に、F、Cl、メチル、 C_1 フルオロアルキル、メトキシ、または C_1 フルオロアルコキシである。一部のさらなる実施形態では、 R^c は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、 R^c は、メチルである。

【0063】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-2 a-1 で示される部分であり、 R^c は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、各 R^{30A} は独立に、F、Cl、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、 R^c は、メチルである。

30

【0064】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-2 a-2 で示される部分であり、 R^c は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、各 R^{30A} は独立に、F、Cl、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、 R^c は、メチルである。

【0065】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-2 a-3 で示される部分である。

【0066】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-3 で示される部分である。

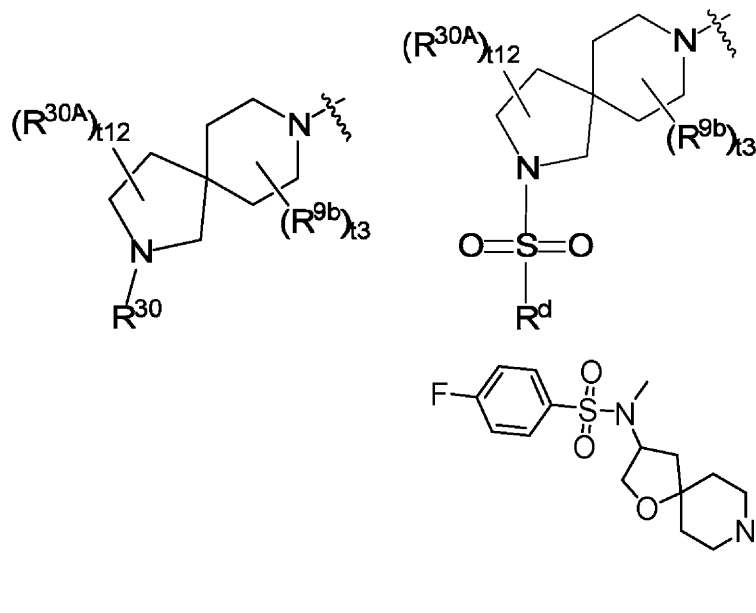
40

【0067】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-7 で示される部分である。一部のさらなる実施形態では、式 b-46-7 で示される部分は、式 b-46-7 a で示される部分：

【0068】

【化 2 3】



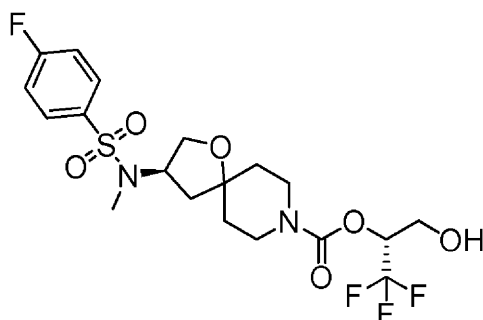
10

(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザビスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート

20

【 0 0 6 9】

【化 2 4】



30

(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-((4-フルオロ-N-メチルフェニル)スルホンアミド)-1-オキサ-8-アザビスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート

;

b-46-7a

b-46-7a-1

b-46-7a-2

であり、

各 R^{30A} は独立に、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、または $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシであり、

40

t_{12} は、0、1、または2である。

【 0 0 7 0】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-7a-1 で示される部分であり、各 R^{30A} は独立に、F、Cl、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。

【 0 0 7 1】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-7a-2 で示される部分であり、各 R^{30A} は独立に、F、Cl、メチル、または C_1 フルオロアルキルである。一部の実施形態では「例えば、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される

50

部分が、式 $a-6$ 、 $a-6-1$ 、 $a-6-2$ 、 $a-16-1$ 、 $a-16-2$ 、 $a-26$ 、 $a-36$ 、 $a-46-1$ 、 $a-46-2$ 、 $a-46-3$ 、 $a-46-4$ 、 $a-46-5$ 、 $a-46-6$ 、 $a-46-7$ 、 $b-6$ 、 $b-6-1$ 、 $b-6-2$ 、 $b-26$ 、 $b-36$ 、 $b-46-1$ 、 $b-46-2$ 、 $b-46-3$ 、 $b-46-4$ 、 $b-46-5$ 、 $b-46-6$ 、 $b-47$ 、 $b-46-1a-1$ 、 $b-46-1a-2$ 、 $b-46-2a-1$ 、 $b-46-2a-2$ 、 $b-46-2a-3$ 、 $b-46-7a-1$ 、または $b-46-7a-2$ で示される部分である」、 t_3 は、0 または 1 である。一部のさらなる実施形態では、 t_3 は、0 である。

【0072】

一部の実施形態では「例えば、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 $a-6$ 、 $a-6-1$ 、 $a-6-2$ 、 $a-16-1$ 、 $a-16-2$ 、 $a-26$ 、 $a-36$ 、 $a-46-1$ 、 $a-46-2$ 、 $a-46-3$ 、 $a-46-6$ 、または $a-46-7$ で示される部分である」、 t_3 は、0 または 1 であり、 t_2 は、0 または 1 である。一部のさらなる実施形態では、 t_3 は、0 である。

【0073】

一部の実施形態では「例えば、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 $b-6$ 、 $b-6-1$ 、 $b-6-2$ 、 $b-26$ 、 $b-36$ 、 $b-46-1$ 、 $b-46-2$ 、 $b-46-3$ 、 $b-46-4$ 、 $b-46-5$ 、 $b-46-6$ 、または $b-47$ で示される部分である」、 t_3 は、0 または 1 であり、 t_{11} は、0、1、または 2 である。一部のさらなる実施形態では、 t_3 は、0 であり、 t_{11} は、1 または 2 である。またさらなる実施形態では、 t_{11} は、1 である。

【0074】

一部の実施形態では「例えば、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 $b-46-1a-1$ 、 $b-46-1a-2$ 、 $b-46-2a-1$ 、 $b-46-2a-2$ 、 $b-46-2a-3$ 、 $b-46-7a-1$ 、または $b-46-7a-2$ で示される部分である」、 t_3 は、0 または 1 であり、 t_{12} は、0 または 1 である。一部のさらなる実施形態では、 t_3 は、0 である。またさらなる実施形態では、 t_{12} は、0 である。

【0075】

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分が、式 $b-46-1a-1$ 、 $b-46-1a-2$ 、 $b-46-2a-1$ 、 $b-46-2a-2$ 、 $b-46-2a-3$ 、 $b-46-7a-1$ 、または $b-46-7a-2$ で示される部分である一部の実施形態では、各 R^d は独立に、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～6 員ヘテロアリール、($C_{3\sim7}$ シクロアルキル) - $C_{1\sim4}$ アルキル、($C_{6\sim10}$ アリール) - $C_{1\sim4}$ アルキル、および (5～6 員ヘテロアリール) - $C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択され、群からの選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S-C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、および $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0076】

一部の実施形態では、 R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、H、ハロゲン、またはメチルである。

【0077】

一部のさらなる実施形態では、 R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、H またはハロゲン (例えば、F) である。またさらなる実施形態では、 R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、ハロゲン (例えば、F) である。

【0078】

一部の他の実施形態では、 R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、H またはメチルである。

10

20

30

40

50

【0079】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H または $C_{1 \sim 4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である。一部のさらなる実施形態では、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルである。

【0080】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 のそれぞれは、H である。

【0081】

一部の実施形態では、 R^7 は、H または R^{10} であり、 R^{10} は、 $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ である。

【0082】

一部の実施形態では、 R^7 は、H である。

【0083】

一部の実施形態では、 R^7 は、 R^{10} であり、 R^{10} は、 $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ である。

【0084】

一部の実施形態では、 R^{81} および R^{82} のそれぞれは独立に、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および ($C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル) $-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび ($C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル) $-C_{1 \sim 4}$ アルキルのそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-N(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、および $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、各 R^{81} および R^{82} は独立に、H または $C_{1 \sim 4}$ アルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、各 R^{81} および R^{82} は、H である。

【0085】

一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-1、a-2、a-3、a-11、a-12、a-13、a-16-2、a-46-2、または a-46-7 で示される部分であり、

R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、または $-L^4-R^{14}$ であり、

L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-$ [例えば、 $-(CH_2)-$]、 $-NR^{23}-$ 、 $-O-(CR^{21}R^{22})-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-O-(CR^{21}R^{22})-$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-$ [例えば、 $-(CH_2)-S(=O)_2-$]、 $-NR^{23}-S(=O)_2-$ 、または $-(CR^{21}R^{22})-NR^{23}-S(=O)_2-$ [例えば、 $-(CH_2)-NR^{23}-S(=O)_2-$] であり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、シクロプロピルメチル、または $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^{23} は、H または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

R^{11} は、1個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり、

R^{12} は、1個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルであり、

R^{13} は、1個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{14} は、1個または複数の独立に選択される R^{34} で置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルである。

【0086】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-12 または

a-13で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。
一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{11}$ である。

【0087】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-12（または式a-12-1）で示される部分であり、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{11}$ である。

【0088】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-13で示される部分である。

【0089】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-13で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ である。またさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{11}$ である。

【0090】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分である。

【0091】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{12}$ 、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ 、または $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}$ であり、 R^{23} は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。一部のさらなる実施形態では、 R^{23} は、メチルである。

【0092】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$ 、または $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$ であり、 R^{23} は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。一部のさらなる実施形態では、 R^{23} は、メチルである。

【0093】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-R^{11}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-R^{13}$ 、または $-R^{14}$ である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ である。一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ または $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。いっそうさらなる実施形態では、 R^{23} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0094】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-O-R^{11}$ または $-O-R^{13}$ である。一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-2で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^4-R^{14}$ である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-R^{14}$ である。一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-14、a-15、a-16-1、a-36、a-46-1、a-46-3、a-46-4、a-46-5、またはa-46-6で示される部分であり、

R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、または $-L^4-R^{14}$ であり（例えば、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、または $-L^3-R^{13}$ である

10

20

30

40

50

)、

L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ [例えば、 $-(CH_2)-$]、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_2-$ であり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、シクロプロピルメチル、または $C_1 \sim 3$ ハロアルキル (例えば、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピル) であり、

R^{11} は、1個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり、

R^{12} は、1個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルであり、

R^{13} は、1個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{14} は、1個または複数の独立に選択される R^{34} で置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、 R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、メチル) である。

【0095】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-14またはa-15で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。

【0096】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-15で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-$ 、 $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_2-$ であり、 R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルである。一部のまたさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、 $-(CR^{21}R^{22})-$ または $-S(=O)_2-$ である。

【0097】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-16-1、a-46-1、a-46-3、a-46-4、またはa-46-6で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。

【0098】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-1で示される部分である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、または $-L^4-R^{14}$ であり、 L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは、 $-S(=O)_2-$ または $-C(=O)-$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは、 $-S(=O)_2-$ である。

【0099】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-1で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ である。一部のいっそうさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-S(=O)_2-$ である。

【0100】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式a-46-1で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ であり、 L^1 は、存在しないか、 $-(CR$

10

20

30

40

50

$^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2 \text{) } -$ 、または $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{L } ^1$ は、存在しないか、または $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 $\text{L } ^1$ は、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。

【0101】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-1 で示される部分であり、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{L } ^3 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ であり、 $\text{L } ^3$ は、存在しないか、 $- (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) -$ 、または $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{L } ^3$ は、存在しないか、または $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 $\text{L } ^3$ は、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。

【0102】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-1 で示される部分であり、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{L } ^1 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{L } ^3 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ であり、 $\text{L } ^1$ および $\text{L } ^3$ のそれぞれは、 $- \text{C } (= \text{O }) -$ または $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{L } ^1$ および $\text{L } ^3$ のそれぞれは、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 -$ である。またさらなる実施形態では、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ であり、 $\text{R } ^1 \text{ } ^3$ は、1 個または複数の独立に選択される $\text{R } ^3 \text{ } ^3$ で置換されていてもよいフェニルである。いっそうさらなる実施形態では、各 $\text{R } ^3 \text{ } ^3$ は独立に、ハロゲン（例えば、F または Cl）、 $- \text{CN}$ 、 $\text{C } _1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C } _1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C } _1 \sim 6$ アルコキシ、および $\text{C } _1 \sim 6$ ハロアルコキシからなる群から選択される。

【0103】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分である。

【0104】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{L } ^1 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{L } ^3 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{L } ^1$ および $\text{L } ^3$ のそれぞれは独立に、存在しないか、 $- \text{O } -$ 、 $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 -$ 、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 - (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) -$ [例えば、 $\text{R } ^8$ は、 $- (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である]、 $- \text{O } - (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) -$ [例えば、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{O } - (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{O } - (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である]、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{NR } ^2 \text{ } ^3 -$ [例えば、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である]、または $- (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) - \text{O } - (\text{C R } ^2 \text{ } ^1 \text{R } ^2 \text{ } ^2) -$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 $\text{R } ^2 \text{ } ^3$ は、H または $\text{C } _1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $\text{R } ^2 \text{ } ^1$ および $\text{R } ^2 \text{ } ^2$ のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $\text{C } _1 \sim 3$ アルキル、シクロプロピルメチル、または $\text{C } _1 \sim 3$ ハロアルキル（例えば、H、 $\text{C } _1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピル）である。

【0105】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{L } ^1 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{L } ^3 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{L } ^1$ および $\text{L } ^3$ のそれぞれは独立に、 $- \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{NR } ^2 \text{ } ^3 -$ [例えば、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 - \text{S } (= \text{O }) _2 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ である] である。一部のまたさらなる実施形態では、 $\text{R } ^2 \text{ } ^3$ は、H または $\text{C } _1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。一部のいっそうさらなる実施形態では、 $\text{R } ^2 \text{ } ^3$ は、 $\text{C } _1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0106】

一部の実施形態では、「 $- \text{N } (\text{R } ^1) (\text{R } ^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、 $\text{R } ^8$ は、 $- \text{L } ^1 - \text{R } ^1 \text{ } ^1$ または $- \text{L } ^3 - \text{R } ^1 \text{ } ^3$ であり、 $\text{L } ^1$ および $\text{L } ^3$ のそれぞれは独立に、 $- \text{NR } ^2 \text{ } ^3 -$ である。一部のさらなる実施形態では、 $\text{R } ^2 \text{ } ^3$ は、H または $\text{C } _1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0107】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-2$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-O-$ である。

【0108】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-2$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^4-R^{14}$ であり、 L^4 は、 $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-[例えば、R^8は、-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{11}または-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{13}である]$ 、または $-S(=O)_2-NR^{23}-[例えば、R^8は、-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}または-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}である]$ である。一部のさらなる実施形態では、 L^4 は、 $-S(=O)_2-NR^{23}-[例えば、R^8は、-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}]$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 R^{23} は、 H または $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

10

【0109】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-2$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$ 、または $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$ であり、 R^{23} は、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはシクロプロピルである。一部のさらなる実施形態では、 R^{23} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、メチル）である。

20

【0110】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-2$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ である。

【0111】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-4$ または $a-46-6$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、 $-(CR^{21}R^{22})-$ または $-S(=O)_2-$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-(CR^{21}R^{22})-$ である。

【0112】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-6$ で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ である。一部のさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、 $-(CR^{21}R^{22})-$ または $-S(=O)_2-$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-(CR^{21}R^{22})-$ であり、 R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、 H または $C_1 \sim 3$ アルキルである。

30

【0113】

一部の実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 $a-46-7$ であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、または $-L^4-R^{14}$ であり、 L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは、 $-C(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ [例えば、 $-C(=O)-$] である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-C(=O)-$ である。

40

【0114】

一部の実施形態では、各 R^9 は独立に、 OH 、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、またはシクロプロピルである。一部のさらなる実施形態では、各 R^9 は独立に、 OH 、オキソ、またはメチルである。一部のまたさらなる実施形態では、各 R^9 は独立に、 OH またはメチルである。一部のいっそうさらなる実施形態では、各 R^9 は、 OH である。

【0115】

50

式 I - a の化合物またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a - 1 2 (または式 a - 1 2 - 1) で示される部分であり、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ アルキル、および (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ アルキル、および (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1 個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0116】

式 I - a の化合物またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a - 1 3 で示される部分であり、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ アルキル、および (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) - $C_1 \sim 4$ ア

ルキルー、および（５～１０員ヘテロアリール）－ $C_1 \sim 4$ アルキルーのそれぞれは、１個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、－OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、－CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、－CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、－ R^{11} である。

【0117】

式 I－a の化合物（式 I－a 1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「－N(R^1)(R^2)」で示される部分は、式 a－15 で示される部分であり、 R^8 は、－ L^1 － R^{11} または－ L^3 － R^{13} であり、

L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、存在しないか、－($CR^{21}R^{22}$)－、－S(=O)₂－、－S(=O)₂－NR²³－、－S(=O)₂－NR²³－($CR^{21}R^{22}$)－、－S(=O)₂－($CR^{21}R^{22}$)－、または－S(=O)₂－($CR^{21}R^{22}$)₂－であり [例えば、 L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、－($CR^{21}R^{22}$)－または－S(=O)₂－) である]、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または－P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [例えば、－P(=O)(OH)(OH)] であり、

R^{11} は、１個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい５～６員ヘテロアリールであり、

R^{13} は、１個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、－CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、５～１０員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、(４～１０員ヘテロシクロアルキル)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、($C_6 \sim 10$ アリール)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、および（５～１０員ヘテロアリール）－ $C_1 \sim 4$ アルキルーからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、５～１０員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、(４～１０員ヘテロシクロアルキル)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、($C_6 \sim 10$ アリール)－ $C_1 \sim 4$ アルキルー、および（５～１０員ヘテロアリール）－ $C_1 \sim 4$ アルキルーのそれぞれは、１個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、－OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、－CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、－CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0118】

式 I－a の化合物（式 I－a 1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

10

20

30

40

50

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-1 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、

L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり [例えば、 L^1 および L^3 のそれぞれは $-S(=O)_2-$ である]、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 10$ シクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $(C_6 \sim 10$ アリール) $-C_1 \sim 4$ アルキル、および $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) $-C_1 \sim 4$ アルキルのそれぞれは、1 個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0119】

式 I-a の化合物 (式 I-a 1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-1 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ であり、

L^1 は独立に、存在しないか、 $-(CR^{21}R^{22})-$ 、または $-S(=O)_2-$ であり [例えば、存在しないか、または $-S(=O)_2-$ である]、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{11} は、1 個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^{31} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10

10

20

30

40

50

員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキルからなる群から選択され、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキルのそれぞれは、1個または複数の独立に選択されるR^{3 6}で置換されていてもよく、

各R^{3 6}は独立に、ハロゲン、－OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびC₃～7シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R^{3 1}およびR^{3 3}のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6シアノアルキル、C₁～6ハロアルキル、およびC₃～4シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、L¹は、－S(＝O)₂－である。

【0120】

式I－aの化合物(式I－a1を含む)またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「－N(R¹)(R²)」で示される部分は、式a－46－1で示される部分であり、R⁸は、－L³－R^{1 3}であり、

L³は、存在しないか、－(CR^{2 1}R^{2 2})－または－S(＝O)₂－であり[例えば、L³は、－S(＝O)₂－である]、

R^{2 1}およびR^{2 2}のそれぞれは独立に、H、C₁～3アルキル、またはシクロプロピルであり、

R⁵およびR⁶のそれぞれは独立に、Hまたはメチルであり、

R⁷は、Hまたは－P(＝O)(OR^{8 1})(OR^{8 2}) [例えば、－P(＝O)(OH)(OH)]であり、

R^{1 3}は、1個または複数の独立に選択されるR^{3 3}で置換されていてもよいフェニルであり、

各R^{3 3}は独立に、ハロゲン、OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキルからなる群から選択され、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキルのそれぞれは、1個または複数の独立に選択されるR^{3 6}で置換されていてもよく、

各R^{3 6}は独立に、ハロゲン、－OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびC₃～7シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R^{1 3}は、ハロゲン、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、－CN、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、およびC₃～4シクロアルキルからそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0121】

10

20

30

40

50

式 I - a の化合物 (式 I - a 1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では:

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a - 46 - 1 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^3-R^{13}$ であり、

L^3 は、 $-S(=O)_2-$ であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{13} は、1 個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

各 R^{33} は独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{13} は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0122】

式 I - a の化合物 (式 I - a 1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では:

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b - 26 で示される部分 (例えば、式 b - 36 で示される部分) であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル (例えば、H またはメチル) であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルである。一部のさらなる実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b - 36 で示される部分である。

【0123】

式 I - a の化合物 (式 I - a 1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では:

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b - 46 - 1 a で示される部分 (例えば、式 b - 46 - 1 a - 1 または b - 46 - 1 a - 2 で示される部分) であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル (例えば、H またはメチル) であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b - 46 - 1 a - 1 で示される部分である。一部のさらなる実施形態では、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルである。式 I - a の化合物 (式 I - a 1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では:

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a - 46 - 2 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、

L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})-$ [例えば、 R^8 は、 $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{11}$ または $-(CR^{21}R^{22})-S(=O)_2-R^{13}$ である]、または $-S(=O)_2-NR^{23}-$ [例えば、 R^8 は、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ または $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ である] であり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、シクロプロピルメチル、または $C_1 \sim 3$ ハロアルキル (例えば、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピル) であり、

10

20

30

40

50

$R^{2\ 3}$ は、H または $C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチル）であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{8\ 1})(OR^{8\ 2})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

$R^{1\ 1}$ は、1 個または複数の独立に選択される $R^{3\ 1}$ で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり、

$R^{1\ 3}$ は、1 個または複数の独立に選択される $R^{3\ 3}$ で置換されていてもよいフェニルであり、

$R^{3\ 1}$ および $R^{3\ 3}$ のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、($C_{3\sim 10}$ シクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、($C_{6\sim 10}$ アリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、($C_{3\sim 10}$ シクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、($C_{6\sim 10}$ アリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキルのそれぞれは、1 個または複数の独立に選択される $R^{3\ 6}$ で置換されていてもよく、

各 $R^{3\ 6}$ は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、および $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^{3\ 1}$ および $R^{3\ 3}$ のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1\sim 6}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、および $C_{3\sim 4}$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0124】

式 I-a の化合物（式 I-a 1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{1\ 1}$ または $-L^3-R^{1\ 3}$ であり、

L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-S(=O)_2-NR^{2\ 3}-$ であり [例えば、 R^8 は、 $-NR^{2\ 3}-S(=O)_2-R^{1\ 1}$ または $-NR^{2\ 3}-S(=O)_2-R^{1\ 3}$ である]、

$R^{2\ 3}$ は、H または $C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチル）であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H またはメチルであり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{8\ 1})(OR^{8\ 2})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

$R^{1\ 1}$ は、1 個または複数の独立に選択される $R^{3\ 1}$ で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり、

$R^{1\ 3}$ は、1 個または複数の独立に選択される $R^{3\ 3}$ で置換されていてもよいフェニルであり、

$R^{3\ 1}$ および $R^{3\ 3}$ のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、($C_{3\sim 10}$ シクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、($C_{6\sim 10}$ アリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキル、および (5～10 員ヘテロアリール) $-C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5～1

0員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル－、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキル－のそれぞれは、1個または複数の独立に選択されるR^{3 6}で置換されていてもよく、

各R^{3 6}は独立に、ハロゲン、－OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびC₃～7シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R^{3 1}およびR^{3 3}のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシルアルキル、C₁～6シアノアルキル、C₁～6ハロアルキル、およびC₃～4シクロアルキルからなる群から選択される。

10

【0125】

式I－aの化合物(式I－a1を含む)またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「－N(R¹)(R²)」で示される部分は、式a－46－2で示される部分であり、R⁸は、－L¹－R^{1 1}または－L³－R^{1 3}であり、

L¹およびL³のそれぞれは、－O－または－NR^{2 3}－であり、

R^{2 3}は、HまたはC₁～4アルキル(例えば、メチル)であり、

R⁵およびR⁶のそれぞれは独立に、Hまたはメチルであり、

R⁷は、Hまたは－P(＝O)(OR^{8 1})(OR^{8 2}) [例えば、－P(＝O)(OH)(OH)]であり、

20

R^{1 1}は、1個または複数の独立に選択されるR^{3 1}で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり、

R^{1 3}は、1個または複数の独立に選択されるR^{3 3}で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{3 1}およびR^{3 3}のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル－、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキル－からなる群から選択され、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃～10シクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(4～10員ヘテロシクロアルキル)－C₁～4アルキル－、(C₆～10アリール)－C₁～4アルキル－、および(5～10員ヘテロアリール)－C₁～4アルキル－のそれぞれは、1個または複数の独立に選択されるR^{3 6}で置換されていてもよく、

30

各R^{3 6}は独立に、ハロゲン、－OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびC₃～7シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R^{3 1}およびR^{3 3}のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、－CN、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシルアルキル、C₁～6シアノアルキル、C₁～6ハロアルキル、およびC₃～4シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0126】

式I－aの化合物(式I－a1を含む)またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「－N(R¹)(R²)」で示される部分は、式b－46－2で示される部分(例えば、式b－46－2a、式b－46－2a－1、b－46－2a－2、またはb－46－2a－3で示される部分)であり、

50

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル（例えば、H または メチル）であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-2a で示される部分であり、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H または メチルである。

【0127】

式 I-a の化合物（式 I-a1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、

R^8 は、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{12}$ 、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$ 、 $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$ 、または $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$ であり、

R^{23} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、メチル）であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル（例えば、H または メチル）であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、 R^{23} は、メチルであり、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H または メチルである。

【0128】

式 I-a の化合物（式 I-a1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-2 で示される部分であり、

R^8 は、 $-R^{11}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-R^{13}$ 、または $-R^{14}$ （例えば、 R^8 は、 $-R^{11}$ または $-R^{13}$ ）であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル（例えば、H または メチル）であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、 R^{23} は、 $-R^{14}$ であり、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H または メチルである。

【0129】

式 I-a の化合物（式 I-a1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-7 で示される部分であり、

R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ 、 $-L^2-R^{12}$ 、 $-L^3-R^{13}$ 、または $-L^4-R^{14}$ であり、

L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 のそれぞれは、 $-C(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ [例えば、 $-C(=O)-$] であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル（例えば、H または メチル）であり、

R^7 は、H または $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、 L^1 および L^3 のそれぞれは、 $-C(=O)-$ であり、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H または メチルである。

【0130】

式 I-a の化合物（式 I-a1 を含む）またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-7a で示される部分（例えば、式 b-46-7a-1 で示される部分 または 式 b-46-7a-2 で示される部分

)であり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、H、メチル、または C_1 フルオロアルキル (例えば、Hまたはメチル) であり、

R^7 は、Hまたは $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] である。一部のさらなる実施形態では、「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 b-46-7a-2 で示される部分であり、 R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、Hまたはメチルである。

【0131】

式 I-a の化合物 (式 I-a1 を含む) またはその薬学的に許容できる塩の一部の実施形態では：

「 $-N(R^1)(R^2)$ 」で示される部分は、式 a-46-4 または a-46-6 で示される部分であり、 R^8 は、 $-L^1-R^{11}$ または $-L^3-R^{13}$ であり、

L^1 および L^3 のそれぞれは独立に、 $-(CR^{21}R^{22})-$ または $-S(=O)_2-$ であり、

R^{21} および R^{22} のそれぞれは独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^5 および R^6 のそれぞれは独立に、Hまたはメチルであり、

R^7 は、Hまたは $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [例えば、 $-P(=O)(OH)(OH)$] であり、

R^{11} は、1個または複数の独立に選択される R^{31} で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリールであり、

R^{13} は、1個または複数の独立に選択される R^{33} で置換されていてもよいフェニルであり、

R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、($C_6 \sim 10$ アリール)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキル-からなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、($C_3 \sim 10$ シクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、($C_6 \sim 10$ アリール)- $C_1 \sim 4$ アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 4$ アルキル-のそれぞれは、1個または複数の独立に選択される R^{36} で置換されていてもよく、

各 R^{36} は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 R^{31} および R^{33} のそれぞれは独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0132】

一部の実施形態では、本発明は、本明細書に下記の実施例セクションにおける実施例1~150 (例えば、実施例1~91) から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩 (または、例示的化合物が例えば塩である場合は、その親化合物) を提供する。

【0133】

一部の実施形態では、本発明は、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1

10

20

30

40

50

． 0] ヘキサン-3-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1 α , 5 α , 6 α)-6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1 α , 5 α , 6 α)-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ヒドロキシ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ 3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[({ 4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二水素；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ

10

20

30

40

50

ン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-エチニルフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]プロピルリン酸二水素；

10

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[ベンゾイル(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

20

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{[(シクロプロピルメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル2-(シクロペンチルカルボニル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{メチル[(2, 2-トリフルオロエチル)スルホニル]アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；

30

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-{メチル[(2-メチルプロピル)スルホニル]アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート；および

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(シクロプロピルアセチル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート

から選択される化合物、もしくはその薬学的に許容できる塩；

または

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)カルボニル]オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩；

40

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]プロピルリン酸(ビス)-L-リシン塩；

3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩；および

50

3, 3, 3-トリフルオロ-2- ({ [4- (フェニルスルホニル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] カルボニル } オキシ) プロピルリン酸二ナトリウム塩

から選択される、薬学的に許容できる塩を提供する。

【0134】

本発明は、本明細書に記載の任意の実施形態の任意のサブセットを含む。

【0135】

本発明は、本明細書に上記の2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む。

【0136】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害の処置において使用するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）を提供する。

【0137】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害を処置するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の使用を提供する。

【0138】

本発明はさらに、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてMAGL媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0139】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害の処置において使用するための医薬品の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の使用を提供する。

【0140】

本発明の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（またはその代謝産物）は、MAGL阻害薬である。したがって、本発明はさらに、MAGL（すなわち、*in vitro*または*in vivo*のいずれかでのMAGLの活性）を阻害するための方法であって、MAGLを、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載の実施例1～91から選択されるものなど）と接触させること（インキュベートすることを含む）を含む方法を提供する。

【0141】

本発明の方法（または使用）のいずれか1つにおいて使用される式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の量は、MAGLの阻害において有効である。

【0142】

MAGL媒介性疾患または障害には、例えば、代謝障害（例えば、肥満）；腎臓疾患（例えば、急性炎症性腎臓損傷および糖尿病性腎障害）；嘔吐または吐出（例えば、化学療法誘発性嘔吐）；悪心（例えば、難治性悪心または化学療法誘発性悪心）；摂食障害（例えば、食欲不振または大食症）；神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、ペラグリック神経障害（*pellagric neuropathy*）、アルコール性神経障害、脚気性神経障害）；灼熱脚症候群；神経変性障害〔多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、前頭-側頭葉認知症、睡眠障害、クロイツフェルト-ヤコブ病（CJD）、またはプリオン病〕；心臓血管疾患（例えば、高血圧、脂質異常症、アテローム硬化症、心不

10

20

30

40

50

整脈、または心臓虚血)；骨粗鬆症；変形性関節症；統合失調症；うつ病；双極性疾患；振戦；運動障害；ジストニア；痙縮；トゥレット症候群；睡眠無呼吸；難聴；眼疾患（例えば、緑内障、眼高血圧、黄斑変性、または眼内圧の上昇から生じる疾患）；悪液質；不眠症；髄膜炎；アフリカ睡眠症；進行性多巣性白質脳症；De Vivo病；脳浮腫；脳性麻痺；禁断症候群〔アルコール禁断症候群、抗うつ薬中断症候群、抗精神病薬禁断症候群、ベンゾジアゼピン禁断症候群、カンナビス禁断症状、新生児禁断症状、ニコチン禁断症状、またはオピオイド禁断症状〕；外傷性脳損傷；非外傷性脳損傷；脊髄損傷；発作；興奮性毒素曝露；虚血〔卒中、肝虚血または再灌流、CNS虚血または再灌流〕；肝線維症、鉄過剰負荷、肝硬変；肺障害〔喘息、アレルギー、COPD、慢性気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、肺炎、結核、肺浮腫、肺癌、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患（ILD）、サルコイドーシス、特発性肺線維症、肺塞栓、胸膜浸出、または中皮腫〕；肝障害〔急性肝不全、アラジール症候群、肝炎、肝臓肥大、ジルベール症候群、肝臓嚢腫、肝臓血管腫、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎、肝蛭症、原発性胆汁性肝硬変、バッドーキアリ症候群、血色素症、ウィルソン病、またはトランスチレチン関連遺伝性アミロイド症〕、卒中〔例えば、虚血性卒中；出血性卒中〕；クモ膜下出血；脳内出血；血管痙攣；AIDS消耗症候群；腎虚血；異常な細胞成長または増殖に関連した障害〔例えば、良性皮膚腫瘍、脳腫瘍（brain tumor）、乳頭腫、前立腺腫瘍、大脳腫瘍（神経膠芽細胞腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、星状細胞腫、脳室上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、黒色腫、神経鞘腫）、黒色腫、転移性腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、脳腫瘍（brain cancer）、神経膠芽細胞腫（GBM）、胃腸癌、白血病、または血液がんなどの良性腫瘍またはがん〕；自己免疫疾患〔例えば、乾癬、紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性貧血、移植片拒絶〕；炎症性障害〔例えば、虫垂炎、粘液囊炎、大腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、鼻炎、腱炎、扁桃炎、脈管炎、尋常性ざそう、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、IBS、骨盤内炎症性疾患、サルコイドーシス、HIV脳炎、狂犬病、脳膿瘍、神経炎症、中枢神経系（CNS）の炎症〕；免疫系の障害（例えば、移植拒絶またはセリアック病）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；急性ストレス障害；パニック障害；物質誘発性不安；強迫性障害（OCD）；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；不安障害；注意欠陥障害（ADD）；注意欠陥多動障害（ADHD）；アスペルガー症候群；疼痛〔例えば、急性疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内臓疼痛；術後疼痛；片頭痛；下背部痛；関節痛；腹痛；胸部痛；乳房切除後疼痛症候群；月経痛；子宮内膜症疼痛；物理的外傷による疼痛；頭痛；副鼻腔炎性頭痛；緊張性頭痛　くも膜炎、ヘルペスウイルス性疼痛、糖尿病性疼痛；変形性関節症、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、分娩、筋骨格疾患、皮膚疾患、歯痛、発熱（pyresis）、火傷、日焼け、ヘビにかまれた傷、毒ヘビにかまれた傷、クモにかまれた傷、昆虫刺傷、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染（UTI）、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群（IBS）、胆嚢炎、および膵臓炎から選択される障害による疼痛；神経障害性疼痛（例えば、神経障害性下背部痛、複合性局所疼痛症候群、ポスト三叉神経痛（post trigeminal neuralgia）、灼熱痛、毒性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、化学療法薬からの慢性神経障害、または坐骨神経痛疼痛）〕；脱髄疾患〔例えば、多発性硬化症（MS）、デビック病、CNS神経障害、橋中心髄鞘崩壊症、梅毒性脊髄障害、白質脳症、白質ジストロフィー、ギラン＝バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、抗ミエリン関連糖タンパク質（MAG）末梢神経障害、シャルコー＝マリー＝トゥース病、末梢神経障害、脊髄障害、視覚神経障害、進行性炎症性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎〕；および認知障害〔例えば、ダウン症候群に関連した認知障害；アルツハイマー病に関連した認知障害；PDに関連した認知障害；軽度認知障害（MCI）、認知症、化学療法後認知障害（PCCI）、手術後認知機能不全（POCD）〕が包含される。

【0143】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、処置される障害の症状の1種または複数がある程度低減する、投与される化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）の量を指す。MAGL媒介性疾患または障害（例えば、アルツハイマー病、炎症、または疼痛）の処置に関して、治療有効量は、MAGL媒介性疾患または障害（例えば、アルツハイマー病の精神病性徴候）に関連した1種または複数の症状がある程度低減する（または、例えば、除去する）効果を有する量を指す。

【0144】

用語「処置すること」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、そのような用語が適用されている障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1種もしくは複数の症状を反転するか、緩和するか、その進行を阻害するか、または防止することを意味する。用語「処置」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、処置する行為を指し、「処置」は、本明細書において定義されている。用語「処置すること」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置を含む。

10

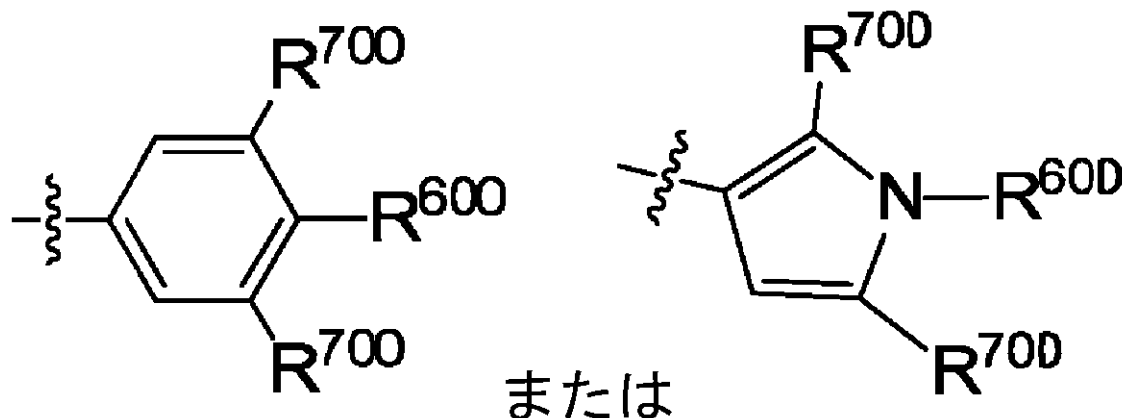
【0145】

本明細書で使用する場合、環構造上の2個の置換基の相対的位置を記載する際の用語「隣接する」は、同じ環の2個の環形成原子にそれぞれ結合していて、その2個の環形成原子が化学結合により直接接続している2個の置換基を指す。例えば、次の構造のそれぞれにおいて：

【0146】

【化25】

20



30

2個の R^{700} 基はいずれも、 R^{600} の隣接する基である。

【0147】

本明細書で使用する場合、用語「n員」（nは整数である）は、典型的には、ある部分における環形成原子の数を記載しており、その環形成原子の数がnである。例えば、ピリジン、6員のヘテロアリアル環の例であり、チオフェンは、5員のヘテロアリアル基の例である。

【0148】

40

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲のメンバーのいずれもすべての個々の部分的組合せを含むことが特に意図されている。例えば、用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、具体的に、 C_1 アルキル（メチル）、 C_2 アルキル（エチル）、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、および C_6 アルキルを含むことが意図されている。別の例では、用語「5～10員のヘテロアリアル基」は、具体的に、任意の5員、6員、7員、8員、9員、または10員のヘテロアリアル基を含むことが意図されている。

【0149】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖を含めた飽和脂肪族炭化水素を含むと定義される。一部の実施形態では、アルキル基は、1～20個の炭素原

50

子、1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有する。例えば、用語「C₁～₆アルキル」、さらには、本明細書において言及される他の基のアルキル部分（例えば、C₁～₆アルコキシ）は、1～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖ラジカル（例えば、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、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、またはn-ヘキシル）を指す。また別の例では、用語「C₁～₄アルキル」は、1～4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「C₁～₃アルキル」は、1～3個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「C₁～₂アルキル」は、メチルおよび／またはエチルを指し、用語「C₁アルキル」は、メチルを指す。アルキル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

10

【0150】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～20個の炭素原子、2～10個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「C₂～₆アルケニル」は、これだけに限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含めた、2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖不飽和ラジカル（少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する）を意味する。アルケニル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。式Iの化合物が、アルケニル基を含有する場合、そのアルケニル基は、純粋なE型、純粋なZ型、または任意のその混合物として存在してよい。

20

【0151】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～20個、2～10個、2～6個、または3～6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「C₂～₆アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有する上記で定義したとおりの直鎖または分枝鎖炭化水素鎖アルキニルラジカルを指す。アルキニル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

30

【0152】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの単環式、またはスピロ、縮合、もしくは架橋系を含めた二環式（ビスクロ[1.1.1]ペンタニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、またはビスクロ[5.2.0]ノナニル、デカヒドロナフタレニルなど）を指す。シクロアルキル基は、3～15個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、シクロアルキルは、1個、2個、またはそれ以上の非累積非芳香族二重もしくは三重結合および／または1～3個のオキシ基を含有してもよい。一部の実施形態では、ビスクロアルキル基は、6～14個の炭素原子を有する。例えば、用語「C₃～₁₄シクロアルキル」は、3～14個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、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、ビスクロ[1.1.1]ペンタニル、またはシクロデカニル）を指し、用語「C₃～₇シクロアルキル」は、3～7個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、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、ビスクロ[1.1.1]ペンタニル、またはビスクロ[1.1.1]ペンタニル-1-イル、またはビスクロ[1.1.1]ペンタニル-2-イル）を指す。別の例では、用語「C₃～₆シクロアルキル」は、3～6個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式な

40

50

ど)炭化水素環を指す。さらに別の例では、用語「 C_3-4 シクロアルキル」は、シクロプロピルまたはシクロブチルを指す。他にも、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した1個または複数の芳香環(アリールおよびヘテロアリールを含む)を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、または1H-インデン-2(3H)-オン-1-イル)が含まれる。シクロアルキル基は、1個または複数(例えば、1~5個)の適切な置換基によって置換されていてもよい。

【0153】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、共役 π 電子系を有する全炭素単環式または縮合環多環式芳香族基を指す。アリール基は、環(複数可)中に6または10個の炭素原子を有する。最も一般的には、アリール基は、環中に6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「 C_6-10 アリール」は、フェニルまたはナフチルなどの、6~10個の炭素原子を含有する芳香族ラジカルを意味する。アリール基は、1個または複数(例えば、1~5個)の適切な置換基により置換されていてもよい。

【0154】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環中にO、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数のヘテロ原子環員(環形成原子)を有する単環式または縮合環多環式芳香族複素環基を指す。ヘテロアリール基は、1~13個の炭素原子、ならびにO、S、およびNから選択される1~8個のヘテロ原子を含む5~14個の環形成原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1~4個のヘテロ原子を含む5~10個の環形成原子を有する。ヘテロアリール基はまた、1~3個のオキソ基またはチオノ基(すなわち=S)を含有することができる。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1個、2個、または3個のヘテロ原子を含む5~8個の環形成原子を有する。例えば、用語「5員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「5または6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5または6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指す。別の例では、用語「5または10員ヘテロアリール」は、単環式または二環式ヘテロアリール環中に5、6、7、8、9、または10個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式または二環式ヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール基は、1個または複数(例えば、1~5個)の適切な置換基によって置換されていてもよい。単環式ヘテロアリールの例には、1~3個のヘテロ原子を含む5個の環形成原子を有するもの、または1個、2個、もしくは3個の窒素ヘテロ原子を含む6個の環形成原子を有するものが含まれる。縮合二環式ヘテロアリールの例には、1~4個のヘテロ原子を含む2つの縮合5員および/または6員単環式環が含まれる。

【0155】

ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル(例えば、1,3-オキサゾリル、1,2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル)、テトラゾリル、トリアゾリル(例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1,2,3-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1,3,4-チアジアゾリル)、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-インダゾリル、9H-プリーニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリ

10

20

30

40

50

ダジニル、イソオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル、イソオキサゾロ [3, 4-c] ピリダジニル、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリミジノン、1H-イミダゾール-2(3H)-オン、1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-オキソ-2H-ピリダジニル、1H-2-オキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピリジニル、2, 4(1H, 3H)-ジオキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピラジニルなどが含まれる。ヘテロアリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【0156】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1～14個の環形成炭素原子ならびにO、S、およびN（および存在する場合PまたはBでもよい）からそれぞれ独立に選択される1～10個の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式〔スピロ、縮合、または架橋系を含めた一緒に縮合している2個以上の環、例えば、二環式環系を含む〕の飽和または不飽和非芳香族4～15員環系（4～14員環系、4～12員環系、5～10員環系、4～7員環系、4～6員環系、または5～6員環系など）を指す。ヘテロシクロアルキル基はまた、1個または複数のオキソ（すなわち、=O）またはチオノ（すなわち、=S）基を含有してもよい。例えば、用語「4～12員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4～12員環系を指し、用語「4～10員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4～10員環系を指す。別の例では、用語「4～6員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族4～6員環系を指し、用語「5～6員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族5～6員環系を指す。他にも、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロシクロアルキル環、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チオフエニル、ピラゾリル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、および非芳香族ヘテロシクロアルキル環のベンゾ誘導体に縮合している1個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分が含まれる。ヘテロシクロアルキル環は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【0157】

そのようなヘテロシクロアルキル環の例には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジアジニル、オキサジニル、オキサチアジニル、キヌクリジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプチル {例えば、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプト-6-イル}、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-オン-2-イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル環のさらなる例には、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ペペリジン-1-イル、ペペリジン-2-イル、ペペリジン-3-イル、ペペリジン-4-イル、ペペラジン-1-イル、ペペラジン-2-イル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、1, 4-オキサゼパン-1-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル

、1, 3-チアジナン-3-イル, 1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル, 1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル, 1, 4-オキサジン-4-イル、オキサゾリジノニル、2-オキソ-ピペリジニル（例えば、2-オキソ-ピペリジン-1-イル）、2-オキソアゼパン-3-イルなどが含まれる。芳香族縮合ヘテロシクロアルキル基の一部の例には、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリン-1-オン-3-イル、5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-5-イル、5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オン-5-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル、および3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン-3-イル基などが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、5員または6員単環式環、および9員または10員縮合二環式環が含まれる。

10

【0158】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」基は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含むと定義される。

【0159】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「C₁～6ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するC₁～6アルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。別の例では、用語「C₁～4ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するC₁～4アルキル基を指し（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）、用語「C₁～3ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するC₁～3アルキル基を指し（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）、用語「C₁～2ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するC₁～2アルキル基（すなわち、メチルまたはエチル）を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。また別の例では、用語「C₁ハロアルキル」は、1個、2個、または3個のハロゲン置換基を有するメチル基を指す。ハロアルキル基の例には、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Clなどが含まれる。

20

30

【0160】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基を指す。例えば、用語「C₁～6アルコキシ」または「C₁～6アルキルオキシ」は、-O-(C₁～6アルキル)基を指し、用語「C₁～4アルコキシ」または「C₁～4アルキルオキシ」は、-O-(C₁～4アルキル)基を指し、別の例では、用語「C₁～2アルコキシ」または「C₁～2アルキルオキシ」は、-O-(C₁～2アルキル)基を指す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ）、tert-ブトキシなどが含まれる。アルコキシまたはアルキルオキシ基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

40

【0161】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基を指す。例えば、用語「C₁～6ハロアルコキシ」は、-O-(C₁～6ハロアルキル)基を指す。別の例では、用語「C₁～4ハロアルコキシ」は、-O-(C₁～4ハロアルキル)基を指し、用語「C₁～2ハロアルコキシ」は、-O-(C₁～2ハロアルキル)基を指す。また別の例では、用語「C₁ハロアルコキシ」は、1、2、または3個のハロゲン置換基を有するメトキシ基を指す。ハロアルコキシの例は、-OCF₃または-OCF₂で

50

ある。

【0162】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロアルキル」は、1個または複数のフッ素置換基を有するアルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がフッ素原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル」は、1個または複数のフッ素置換基を有する $C_1 \sim 2$ アルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、 $C_1 \sim 6$ アルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。別の例では、用語「 C_1 フルオロアルキル」は、1個、2個または3個のフッ素置換基を有する C_1 アルキル基（すなわち、メチル）を指す。フルオロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CH_2CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、などが含まれる。

10

【0163】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロアルコキシ」は、 $-O-$ フルオロアルキル基を指す。例えば、用語「 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ」は、 $-O-C_1 \sim 2$ フルオロアルキル基を指す。別の例では、用語「 C_1 フルオロアルコキシ」は、1、2、または3個のフッ素置換基を有するメトキシ基を指す。 C_1 フルオロアルコキシの例は、 $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ である。

【0164】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有するアルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 6$ ヒドロシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 6$ アルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 4$ ヒドロシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 4$ アルキル基を指し、用語「 $C_1 \sim 3$ ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 3$ ヒドロシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 3$ アルキル基を指し、用語「 $C_1 \sim 2$ ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 2$ ヒドロシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 2$ アルキル基を指す。ヒドロキシアルキルの例は、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ である。

20

30

【0165】

本明細書で使用する場合、用語「シアノアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）の $-CN$ 置換基を有するアルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）の $-CN$ 置換基を有する $C_1 \sim 6$ アルキル基を指す。例えば、 C_1 シアノアルキルは、1個または複数（例えば、1個）の $-CN$ 置換基を有する C_1 アルキル（すなわち、メチル）である。シアノアルキルの例は、 $-CH_2CN$ または $-CH_2CH_2CN$ である。

【0166】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、 $=O$ を指す。オキソが炭素原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、カルボニル部分 $[-C(=O)-]$ を形成している。オキソが硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルフィニル部分 $[-S(=O)-]$ を形成しており、2個のオキソ基が硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルホニル部分 $[-S(=O)_2-]$ を形成している。

40

【0167】

本明細書で使用する場合、用語「チオノ」は、 $=S$ を指す。チオノが炭素原子上で置換されている場合、それらは一緒に、 $[-C(=S)-]$ の部分を形成している。

【0168】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい」は、置換が、場合によるものであり、したがって、非置換および置換の原子および部分の両方を含むことを意味する。「置換の」原子または部分は、指定の原子または部分上の任意の水素が、示されている置

50

換基からの選択肢で置き換えられていてよいことを示しているが（指定の原子または部分上のすべての水素原子が、示されている置換基からの選択肢で置き換えられるまで）、ただし、指定の原子または部分の通常の原子価を超えず、また、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。例えば、メチル基（すなわち、 CH_3 ）が置換されていてもよい場合、炭素原子上の最高3個の水素原子が、置換基で置き換えられていてよい。

【0169】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル」は、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1～5個）の置換基により置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルを指す。

10

【0170】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル」は、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1～5個）の置換基により置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルを指す。

【0171】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキル」は、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1～5個）の置換基により置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキルを指す。

20

【0172】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、1～5個）の置換基により置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシを指す。

30

【0173】

本明細書で使用する場合、指定がない限り、置換基の結合点は、置換基の任意の適切な位置からであってよい。例えば、ペリジニルは、ペリジン-1-イル（ペリジニルのN原子を介して結合）、ペリジン-2-イル（ペリジニルの2位のC原子を介して結合）、ペリジン-3-イル（ペリジニルの3位のC原子を介して結合）、またはペリジン-4-イル（ペリジニルの4位のC原子を介して結合）であってよい。別の実施例では、ピリジニル（またはピリジル）は、2-ピリジニル（またはピリジン-2-イル）、3-ピリジニル（またはピリジン-3-イル）、または4-ピリジニル（またはピリジン-4-イル）であってよい。

40

【0174】

本明細書で使用する場合、置換基の結合点は、置換基が別の部分に結合する位置を示すように明記され得る。例えば、「 $-\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}-(\text{C}_{3\sim 4}\text{シクロアルキル})$ 」は、結合点が「 $-\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}-(\text{C}_{3\sim 4}\text{シクロアルキル})$ 」の「 $\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}$ 」の部分で生じていることを意味する。別の例では、「 $(\text{C}_{3\sim 4}\text{シクロアルキル})-\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}$ 」も、結合点が「 $(\text{C}_{3\sim 4}\text{シクロアルキル})-\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}$ 」の「 $\text{C}_{1\sim 2}\text{アルキル}$ 」部分で生じていることを意味する。

【0175】

置換基への結合が、環中の2個の原子を接続する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、別段の指定があるかまたは別段に文脈から暗示されていない限り、そ

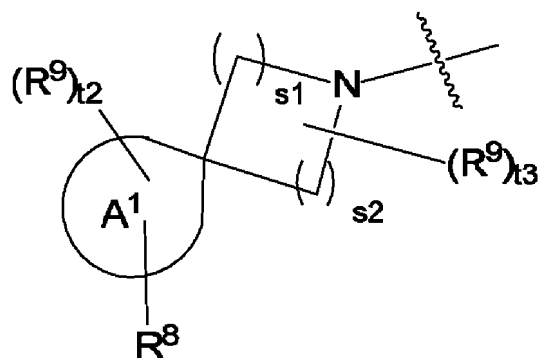
50

の環中の置換可能な（すなわち、1個または複数の水素原子に結合している）環形成原子のいずれに結合していてもよい。例えば、以下の式 a-6 の構造において示されているとおり、 R^8 は、環 A^1 の環原子のいずれにも結合し得るが、式 a-6 において示されているとおり、N 原子を含む環には結合し得ない。別の例では、以下の式 a-5 において示されているとおり（ t_1 が、1 である場合）、架橋結合が二環式構造の両方の環を通っているので、 R^9 基は、環炭素原子または（NH 部分の）N 原子のいずれにも結合することができ；他方で、 R^8 は、（NH 部分の）N 原子および（NH 部分の）N 原子に直接接続している 2 個の炭素環原子にしか結合することができない。 R^8 は、式 a-5 の二環式系のピロリジン環の「 CH_2CH_2 」（H 原子は図示されていない）の部分の炭素原子のいずれにも結合することはできず、それというのも、その結合が、ピロリジン環を架橋しないためである。

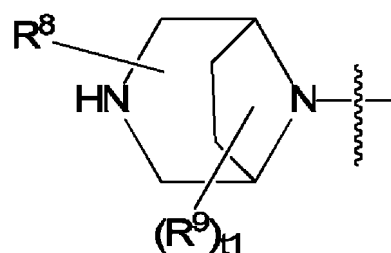
10

【0176】

【化26】



a-6



a-5

20

【0177】

本明細書で使用する場合、別段に具体的に示されない限り、連結／リンカーである、2つの他の部分を連結する部分は、その連結／リンカーが非対称である場合、いずれの方向でも、他の2つの部分に結合することができる。例えば、 R^8 が $-L^1-R^{11}$ であり、 L^1 が $-S(=O)_2-NR^{23}-$ であるとき、 R^8 は、 $-S(=O)_2-NR^{23}-R^{11}$ または $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ のいずれでもあり得る（別段に具体的に示されない限り）。

30

【0178】

その原子を介して置換基に結合している原子を示すことなく、置換部分または置換されていてもよい部分が記載されている場合、置換基は、そのような部分中の任意の適切な原子を介して結合してよい。置換アリールアルキルの例では、アリールアルキル〔例えば、($C_6 \sim 10$ アリール) $-C_{1 \sim 4}$ アルキル〕上の置換基は、アリールアルキルのアルキル部分またはアリール部分の上の任意の炭素原子に結合してよい。置換基および／または変項の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

40

【0179】

上記のとおり、式 I の化合物は、式 I の化合物の酸付加塩および／または塩基付加塩などの薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。語句「薬学的に許容できる塩（複数可）」には、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、式 I の化合物中に存在し得る酸付加塩または塩基塩が含まれる。

【0180】

式 I の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。

【0181】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫

50

酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩が含まれる。

【0182】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が含まれる。

10

【0183】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も、形成され得る。

【0184】

適切な塩についての総説については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)を参照されたい。式Iの化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための方法は、当業者に知られている。

20

【0185】

本明細書で使用する場合、用語「式I」または「式Iまたは薬学的に許容できるその塩」は、水和物、溶媒和物、異性体（例えば、回転立体異性体を含む）、結晶質および非結晶質形態、同類形態、多形、代謝産物、ならびにそのプロドラッグを含めた式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩のすべての形態を含むと定義される。

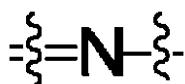
【0186】

当業者には知られているとおり、アミン化合物（すなわち、1個または複数個の窒素原子を含むもの）、例えば、第三級アミンは、N-オキシド（アミンオキシドまたはアミンN-オキシドとしても知られている）を形成することができる。N-オキシドは、 $(R^1)^0(R^2)^0(R^3)^0N^+-O^-$ の式を有し、親アミン $(R^1)^0(R^2)^0(R^3)^0N$ は、例えば、第三級アミン（例えば、 R^1^0 、 R^2^0 、 R^3^0 のそれぞれは、独立に、アルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリールなどである）、複素環式または複素芳香族アミン〔例えば、 $(R^1)^0(R^2)^0(R^3)^0N$ は、一緒に、1-アルキルピペリジン、1-アルキルピロリジン、1-ベンジルピロリジン、またはピリジンを形成している〕であってよい。例えば、イミン窒素、特に、複素環式もしくは複素芳香族イミン窒素、またはピリジン-型窒素（

30

【0187】

【化27】

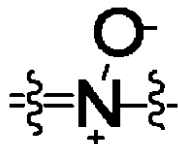


40

）原子〔ピリジン、ピリダジン、またはピラジン中の窒素原子など〕は、N-酸化されて、基（

【0188】

【化 2 8】



）を含むN－オキシドを形成し得る。したがって、1個または複数の窒素原子（例えば、イミン窒素原子）を含む本発明による化合物は、そのN－オキシドを形成し得る（例えば、安定なN－オキシドを形成するために適した窒素原子の数に応じて、モノ－N－オキシド、ビス－N－オキシド、またはマルチ－N－オキシド（multi－N－oxide）

10

【0189】

本明細書で使用する場合、用語「N－オキシド（複数可）」は、モノ－N－オキシド（アミン化合物の1個より多い窒素原子がモノN－オキシドを形成し得る場合には、異なる異性体を含む）もしくはマルチ－N－オキシド（例えば、ビス－N－オキシド）、またはあらゆる比でのそれらの混合物など、本明細書に記載のアミン化合物（例えば、1個または複数のイミン窒素原子を含む化合物）のすべての可能な、とりわけ、すべての安定なN－オキシド形態を指す。

【0190】

式Iの化合物および本明細書に記載のそれらの塩は、それらのN－オキシドをさらに含む。

20

【0191】

本明細書において下記では、別段に指定しない限り、式Iの化合物（または本発明の化合物）には、化合物の塩、および化合物または塩のN－オキシドが包含される。

【0192】

当業者にも知られているとおり、第三級アミン化合物（すなわち、1個または複数の第三級アミン窒素原子を含むもの）は、第四級アンモニウム塩を形成することができる。本明細書において下記では、別段に指定しない限り、式Iの化合物（または本発明の化合物）はさらに、それらの第四級アンモニウム塩を包含する。

【0193】

式Iの化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までの範囲の連続した固体状態で存在し得る。用語「非晶質」は、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的には、このような物質は、特有のX線回折図を示さず、固体の特性を示しながらも、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体の外観から液体の特性を持つ物質への変化が生じ、これは、典型的には二次の状態変化によって特徴づけられる（「ガラス遷移」）。用語「結晶質」は、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有のX線回折図を示す固相を指す。このような物質は十分に加熱すると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化によって特徴づけられる（「融点」）。

30

40

【0194】

式Iの化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に、十分に定義される化学量論を有するはずである。しかしながら、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有量は、湿度および乾燥状態に左右される。このようなケースでは、非化学量論組成が標準となる。

【0195】

式Iの化合物は、クラスレートまたは他の複合体（例えば、共結晶）としても存在し得る。薬物およびホストが、化学量論的量または非化学量論的量で存在しているクラスレート、薬物－ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に包含される。化学量論的量

50

または非化学量論的量であってよい2種以上の有機および／または無機構成成分を含有する式Iの化合物の複合体も包含される。その結果生じる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化であってよい。共結晶は、典型的には、非共有結合相互作用を介して共に結合している中性分子構成成分同士の結晶錯体と定義されるが、中性分子と塩との錯体でもあり得るであろう。溶融結晶化、溶媒からの再結晶化、または構成成分同士の物理的粉碎により、共結晶を調製することができる。O. AlmarssonおよびM. J. Zaworotko、Chem. Commun. 2004、17、1889～1896を参照されたい。多構成成分錯体の一般的総説に関しては、J. K. Haleblan、J. Pharm. Sci. 1975、64、1269～1288を参照されたい。

10

【0196】

本発明の化合物は、適切な条件に置いた場合に、中間状態（中間相または液晶）でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態（溶融体または溶液）との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または他の溶媒などの第2の構成成分を加えると生じる液晶性は、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性極性ヘッド基（ $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^- \text{K}^+$ 、または $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ など）または非イオン性極性ヘッド基（ $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ など）を持つ分子からなる。さらなる情報に関しては、N. H. HartshorneおよびA. Stuartによる「Crystals and the Polarizing Microscope」、第4版（Edward Arnold、1970）を参照されたい。

20

【0197】

本発明はまた、式Iの化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど、または全く有さなくてもよい式Iの化合物のある種の誘導体は、体内または体上に投与されると、例えば加水分解による切断によって変換されて、所望の活性を有する式Iの化合物になり得る。そのような誘導体が、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14、ACS Symposium Series（T. HiguchiおよびW. Stella）およびBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987（E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association）において見出すことができる。

30

【0198】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式Iの化合物中に存在する適切な官能基を、「プロ部分（pro-moieties）」として当業者に知られており、例えば、Design of Prodrugs、H. Bundgaard（Elsevier、1985）、またはProdrugs: Challenges and Reward、2007版、Valentino Stella、Ronald Borchardt、Michael Hageman、Reza Oliyai、Hans Maag、Jefferson Tilly編、134～175頁（Springer、2007）に記載されているとおりの特定の部分に置き換えることによって作製することができる。

40

【0199】

さらに、ある種の式Iの化合物は、それ自体が、他の式Iの化合物のプロドラッグとして作用することがある。

【0200】

式Iの化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与するとインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。

【0201】

式Iの化合物は、立体異性体および互変異性体のすべてを含む。式Iの立体異性体には、1種より多い種類の異性を示す化合物；およびその混合物（ラセミ化合物およびジアス

50

テレオ異性体対など)を含めた式 I の化合物のシスおよびトランス異性体、R および S 鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、回転異性体、アトロプ異性体、ならびに配座異性体が含まれる。他にも、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、D-乳酸塩もしくは L-リシン、またはラセミ体、例えば、DL-酒石酸塩もしくは DL-アルギニンが含まれる。

【0202】

一部の実施形態では、式 I の化合物 (その塩を含む) は、不斉炭素原子を有することができる。式 I の化合物の炭素-炭素結合は、本明細書において、実線 (

【0203】

【化29】

10

)、波線 (

【0204】

【化30】

~~~~~

)、黒塗りのくさび型 (

20

【0205】

【化31】

▬

)、または破線のくさび型 (

【0206】

【化32】

.....|

30

)を使用して示すことができる。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子での可能な立体異性体 (例えば、個々の鏡像異性体、ラセミ混合物など) のすべてが含まれることを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、示されている立体異性体のみが包含されることを意味することを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための波線の使用は、その立体化学が未知であることを示すことが意図されている (別段に指定しない限り)。式 I の化合物は、1 個を超える不斉炭素原子を含有することも可能である。これらの化合物では、不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、可能な立体異性体のすべてが包含されることを意味することを示すこととする。例えば、別段に述べられていない限り、式 I の化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはラセミ化合物およびそれらの混合物として存在し得ることが意図されている。式 I の化合物中の 1 個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すこととする。

40

【0207】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、アトロプ異性体 (例えば、1 種または複数のアトロプ鏡像異性体) として存在し得、かつ/または単離することができる。当業者であれば、アトロプ異性は、2 個以上の芳香環 (例えば、単結合を介して連結している 2 個の芳香環) を有する化合物で存在し得ることが分かるであろう。例えば、Freedman,

50

T. B. ら、Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. Chirality 2003、15、743～758；およびBringmann, G. ら、Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. Angew. Chem., Int. Ed. 2005、44、5384～5427を参照されたい。

#### 【0208】

任意のラセミ体を結晶化させると、異なる種類の結晶が可能である。1つの種類は、等モル量で両方の鏡像異性体を含有する1種の均一な形態の結晶が生じるラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。別の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量もしくは異なるモル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

10

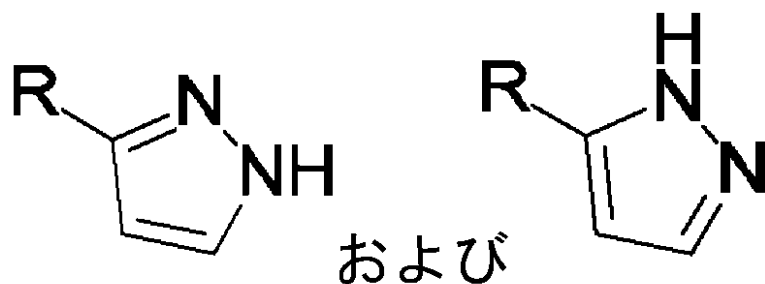
#### 【0209】

式Iの化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、式Iの化合物は、エノールおよびイミンの形態、アミドおよびイミド酸の形態、ならびにケトおよびエナミンの形態を含めた複数の互変異性型、幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、式Iの化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在し得る。固体形態では、通常、1種の互変異性体が優勢である。1種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、式Iの化合物の互変異性体のすべてを含む。例えば、次の2種の互変異性体（式中、Rは、例えば、さらに置換されているフェニルであり得る）の一方が開示されているとき、当業者は、他方の互変異性体を容易に分かるであろう。

20

#### 【0210】

#### 【化33】



30

#### 【0211】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然において優勢な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる同位体標識された式Iの化合物またはその塩のすべてを含む。

#### 【0212】

本発明の化合物中に包含されるために適している同位体の例には、<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>Hなどの水素、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、および<sup>14</sup>Cなどの炭素、<sup>36</sup>Clなどの塩素、<sup>18</sup>Fなどのフッ素、<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iなどのヨウ素、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nなどの窒素、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、および<sup>18</sup>Oなどの酸素、<sup>32</sup>Pなどのリン、ならびに<sup>35</sup>Sなどの硫黄の同位体が含まれる。

40

#### 【0213】

ある種の同位体標識された式Iの化合物、例えば、放射性同位体を導入されているものは、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。

#### 【0214】

50

ジュウテリウム、すなわち  $^2\text{H}$  などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増大または投薬量要求の低減から生じるある種の治療的利点をもたらす得るので、場合によっては好ましいことがある。

#### 【0215】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、および  $^{13}\text{N}$  などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法 (PET) 研究において有用であり得る。

#### 【0216】

当業者に知られている従来の技術によって、または以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例および調製に記載のプロセスと同様のプロセスによって、同位体標識された式 I の化合物を一般的に調製することができる。

10

#### 【0217】

本発明はまた、新規の式 I の化合物を含む組成物 (例えば、医薬組成物) を提供する。したがって、一実施形態では、本発明は、(治療有効量の) 新規の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含み、場合により、薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、(治療有効量の) 式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含み、場合により、薬学的に許容できる担体および場合により、少なくとも 1 種の追加の薬品または医薬品 (下記の抗精神病薬または抗統合失調症薬など) を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、追加の薬品または医薬品は、下記のとおり抗統合失調症薬である。

#### 【0218】

20

薬学的に許容できる担体は、任意の従来の医薬担体または添加剤を含み得る。適切な医薬担体には、不活性な希釈剤または充填剤、水、および様々な有機溶媒 (水和物および溶媒和物など) が含まれる。医薬組成物は、所望の場合には、香味剤、結合剤、添加剤などの追加の成分を含有してよい。したがって、経口投与では、クエン酸などの様々な添加剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、およびある種の錯体ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と一緒に、また、スクロース、ゼラチン、およびアラビアゴムなどの結合剤と一緒に使用することができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤は、多くの場合に、製錠の目的のために有用である。同様の種類の固体組成物を、充填された軟および硬ゼラチンカプセル剤中で使用することもできる。したがって、材料の非限定的例には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤またはエリキシル剤が経口投与のために望ましいときには、その中の活性化合物を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素および、所望の場合には、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

30

#### 【0219】

医薬組成物は、例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、液剤、もしくは懸濁剤として、非経口注射では滅菌液剤、懸濁剤、もしくは乳剤として、局所投与では軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与では坐剤として適した形態で存在してよい。

#### 【0220】

40

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液またはデキストロス溶液中の活性化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形は、所望の場合には、適切に緩衝されていてよい。

#### 【0221】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に適した単位剤形であってよい。当業者であれば、複数の用量が想定されるように、組成物を治療量以下の投薬量で製剤化することができることは分かるであろう。

#### 【0222】

一実施形態では、本組成物は、治療有効量の式 I の化合物またはその塩および薬学的に許容できる担体を含む。

50

## 【0223】

式 I の化合物（その塩を含む）は、MAGL 阻害薬である。一部の実施形態では、式 I の化合物（またはその代謝産物）の  $IC_{50}$  は、本明細書において下記の実施例 AA における方法により決定する場合、約  $10 \mu M$ 、 $5 \mu M$ 、 $2 \mu M$ 、 $1 \mu M$ 、 $500 nM$ 、 $200 nM$ 、 $100 nM$ 、50、40、30、20、10、5、2、または  $1 nM$  未満である。

## 【0224】

式 I の化合物（その塩を含む）の投与は、当該化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法により行うことができる。これらの方法には、例えば、腸内経路（例えば、経口経路、頬側経路、唇下経路、舌下経路）、経口経路、鼻腔内経路、吸入経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）、髄腔内経路、硬膜外経路、脳内経路、脳室内経路、局所、および直腸投与が含まれる。

## 【0225】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物を、非経口注射経路（例えば、静脈内注射経路）により投与する／作用させることができる。

## 【0226】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、経口経路により投与する／作用させることができる。

## 【0227】

投与計画を、最適な所望の応答が得られるように調節することができる。例えば、単回ボラス剤を投与することができるか、複数の分割用量を経時的に投与することができるか、または用量を、治療状況の急迫によって示されるとおりに、比例して低減または増加することができる。投与の容易さ、および投薬量の均一のために、非経口組成物を投薬単位形態に製剤化することが、有利であり得る。投薬単位形態は、本明細書で使用する場合、治療する哺乳動物対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された活性化合物の所定の量を含む。本発明の投薬量単位形態についての仕様は、治療薬の特有の特徴、および達成されるべき特定の治療効果または予防効果などの様々な因子により規定される。本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、ヒトを処置するために使用することができる。

## 【0228】

投薬量の値は、緩和されるべき状態の種類および重症度と共に変動してよく、また、単回または多回用量を含んでよいことに注意されたい。さらに、任意の特定の対象について、具体的な投与計画を、個々の必要性、および組成物を投与するか、または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調節すべきこと、かつ本明細書に記載の投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求の範囲の組成物の範囲または実施を制限することを意図したものではないことを理解されたい。例えば、用量は、毒性作用および／または臨床検査値などの臨床作用を含み得る薬物動態または薬力学的パラメーターに基づき調節することができる。したがって、本発明は、当業者によって決定されたとおりの患者内用量漸増を含む。化学療法薬を投与するための適切な投薬量およびレジメンの決定は、関連分野においてよく知られており、本明細書において開示されている教示を得れば、当業者によって達成されることは理解されるであろう。

## 【0229】

投与される式 I の化合物の量は、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の素質、および処方する医師の裁量に依存するはずである。一般に、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で 1 日あたり体重  $1 kg$  あたり約  $0.0001 \sim 50 mg$ 、例えば、約  $0.01 \sim 10 mg/kg$  の範囲である。 $70 kg$  のヒトでは、これは、約  $0.007 mg \sim 3500 mg$  / 日、例えば、約  $0.7 mg \sim 700 mg$  / 日の量となるであろう。一部の 경우에는、前記の範囲の下限未満の投薬量レベルが、適正を超えてしまうこともある一方で、他の場合には、さらに多い用量を、どのような有害な

副作用も惹起することなく、使用することができるが、ただし、そのような多い用量は、初めに、一日を通じて投与するために、複数の小さな用量に分割されることを条件とする。

### 【0230】

本明細書で使用する場合、用語「併用療法」は、逐次に、または同時に、少なくとも1種の追加の医薬品または薬品（例えば、抗統合失調症薬）と一緒に、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを指す。

### 【0231】

本発明は、式Iの化合物（その塩を含む）と、1種または複数の追加の薬学的に活性な薬剤（複数可）との組合せの使用を含む。活性薬剤の組合せを投与する場合には、それらを、逐次に、または同時に、別々の剤形で、または単一の剤形に組み合わせて投与することができる。したがって、本発明はまた、（a）式Iの化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を含む第1の薬剤；（b）第2の薬学的に活性な薬剤；および（c）薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤の量を含む医薬組成物を含む。

### 【0232】

様々な薬学的に活性な薬剤を、処置される疾患、障害、または状態に応じて、式Iの化合物（またはその薬学的に許容できる塩を含む）と併せて使用するために選択することができる。本発明の組成物と組み合わせて使用することができる薬学的に活性な薬剤には、限定ではないが：

（i）塩酸ドネペジル（ARICEPT、MEMAC）などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬；またはPreladenant（SCH 420814）またはSCH 412348などのAdenosine A<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト；

（ii）pan HLA DR結合エпитープ（PADRE）にコンジュゲートしたAβ<sub>1-15</sub>およびACC-001（Elan/Wyeth）などのアミロイドβ（またはその断片）；

（iii）バピヌズマブ（AAB-001としても知られている）およびAAB-002（Wyeth/Elan）などのアミロイドβ（またはその断片）に対する抗体；

（iv）コロストリニンおよびビスノルシムセリン（bismorcymserine）（BNCとしても知られている）などのアミロイド低下性（amyloid-lowering）または阻害性薬剤（アミロイド産生、蓄積、原線維化を減少させるものを含む）および；

（v）クロニジン（CATAPRES）などのα-アドレナリン受容体アゴニスト；

（vi）カルテオロールなどのβ-アドレナリン受容体遮断薬（β遮断薬）；

（vii）アミトリプチリン（ELAVIL、ENDEP）などの抗コリン作動薬；

（viii）カルバマゼピン（TEGRETOL、CARBATROL）などの抗痙攣薬；

（ix）ルラシドン（SM-13496としても知られている；Dainippon Sumitomo）などの抗精神病薬；

（x）ニルバジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬（ESCOR、NIVADIL）；

（xi）トルカポン（TASMAR）などのカテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬；

（xii）カフェインなどの中枢神経系刺激薬；

（xiii）プレドニゾン（STERAPRED、DELTA SONE）などのコルチコステロイド；

（xiv）アポモルヒネ（APOKYN）などのドーパミン受容体アゴニスト；

（xv）テトラベナジン（NITOMAN、XENAZINE、クエチアピンなどのドーパミンD<sub>2</sub>アンタゴニスト）などのドーパミン受容体アンタゴニスト；

（xvi）マレイン酸ノミフェンシン（MERITAL）などのドーパミン再取り込み阻害薬；

（xvii）バクロフェン（LIORESAL、KEMSTRO）などのγ-アミノ酪酸

10

20

30

40

50

- (GABA) 受容体アゴニスト；
- (xviii) シプロキシファン (ciproxifan) などのヒスタミン<sub>3</sub> (H<sub>3</sub>) アнтаゴニスト；
- (xix) 酢酸グラチラマーなどの免疫調節薬 (コポリマー-1；COPAXONEとしても知られている)；
- (xx) メトトレキサート (TREXALL、RHEUMATREX) などの免疫抑制薬；
- (xxi) インターフェロンβ-1a (AVONEX、REBIF) およびインターフェロンβ-1b (BETASERON、BETAFERON) を含めたインターフェロン；
- (xxii) 単独か、またはDOPAデカルボキシラーゼ阻害薬 (例えば、カルビドパ (SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)) と組み合わせたレボドパ (またはそのメチルまたはエチルエステル)；
- (xxiii) メマンチン (NAMENDA、AXURA、EBIXA) などのN-メチル-D-アスパルタート (NMDA) 受容体アンタゴニスト；
- (xxiv) セレギリン (EMSAM) などのモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害薬；
- (xxv) 塩化ベタネコール (DUVOID、URECHOLINE) などのムスカリン様受容体 (詳細には、M1サブタイプ) アゴニスト；
- (xxvi) 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-オンオキシムなどの神経保護薬；
- (xxvii) エピバチジンなどのニコチン受容体アゴニスト；
- (xxviii) アトモキセチン (STRATTERA) などのノルエピネフリン (ノルアドレナリン) 再取り込み阻害薬；
- (xxix) ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬、例えば、BAY 73-6691 (Bayer AG) などのPDE9阻害薬およびパパベリンなどのPDE10 (例えば、PDE10A) 阻害薬；
- (xxx) (a) PDE1阻害薬 (例えば、ビンボセチン)、(b) PDE2阻害薬 (例えば、エリスロー9-(2-ヒドロキシ-3-ノニル) アデニン (EHNA))、(c) PDE4阻害薬 (例えば、ロリプラム)、および(d) PDE5阻害薬 (例えば、シルデナフィル (VIAGRA、REVATIO)) を含めた他のPDE阻害薬；
- (xxxi) キニン (その塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、およびグルコン酸塩を含む) などのキノリン；
- (xxxii) WY-25105などのβ-セクレターゼ阻害薬；
- (xxxiii) LY-411575 (Lilly) などのγ-セクレターゼ阻害薬；
- (xxxiv) スピペロンなどのセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体アンタゴニスト；
- (xxxv) PRX-03140 (EpiX) などのセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 4 (5-HT<sub>4</sub>) 受容体アゴニスト；
- (xxxvi) ミアンセリン (TORVOL、BOLVIDON、NORVAL) などのセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 6 (5-HT<sub>6</sub>) 受容体アンタゴニスト；
- (xxxvii) アラプロクラート、シタロプラム (CELEXA、CIPRAMIL) などのセロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬；
- (xxxviii) 神経成長因子 (NGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF；ERSOFERMIN)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、カルジオトロフィン-1、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、ニューラスチン、メテオリン、およびグリア由来神経栄養因子 (GDNF) などの栄養因子、ならびにプロベントフィリンなどの栄養因子の産生を刺激する薬剤
- (xxxix) リバロキサバンまたはアピキサバンなどの止血 (すなわち、止血作用のある) 薬
- などが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0233】

式 I の化合物（その塩を含む）は、別の活性薬剤と組み合わせて使用することもできる。そのような活性薬剤は、例えば、非定型抗精神病薬または抗パーキンソン病薬または抗アルツハイマー病薬であってよい。したがって、本発明の別の実施形態では、哺乳動物における M A G L 媒介性の疾患または障害（例えば、D 1 と関連する神経および精神障害）を処置する方法であって、哺乳動物に、有効量の式 I の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を投与することを含み、さらに、別の活性薬剤を投与することを含む方法を提供する。

## 【0234】

本明細書で使用する場合、用語「別の活性薬剤」は、対象の障害を処置するために有用である、式 I の化合物（またはその薬学的に許容できる塩を含む）以外の任意の治療薬を指す。追加の治療薬の例には、抗うつ薬、抗精神病薬（抗統合失調症など）、抗疼痛薬、抗パーキンソン病薬、抗 L I D 薬（レボドパ誘発性ジスキネジア）、抗アルツハイマー病薬、抗不安薬、および止血薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗うつ薬の詳細なクラスの例には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I）、NK-1 受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬（M A O I）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬（R I M A）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（S N R I）、コルチコトロピン放出因子（C R F）アンタゴニスト、 $\alpha$ -アドレノセプターアンタゴニスト、および非定型抗うつ薬が含まれる。適切なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系が含まれる。適切な第三級アミン三環系および第二級アミン三環系の例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキシピン、イミプラミン、トリミプラミン、ドチエピン、ブトリプチリン、イプリンドール、ロフェプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピン、デシプラミン、およびマプロチリンが含まれる。適切な選択的セロトニン再取り込み阻害薬の例には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンが含まれる。モノアミンオキシダーゼ阻害薬の例には、イソカルボキサジド、フェネルジン、およびトラニルシクロプラミン（t r a n y l c y c l o p r a m i n e）が含まれる。モノアミンオキシダーゼの適切な可逆的阻害薬の例には、モクロベミドが含まれる。本発明において有用な適切なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬の例には、ベンラファキシンが含まれる。適切な非定型抗うつ薬の例には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびビロキサジンが含まれる。抗アルツハイマー病薬の例には、メマンチンなどの D i m e b o n、N M D A 受容体アンタゴニスト、ならびにドネペジルおよびガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することのできる抗不安薬の適切なクラスの例には、ベンゾジアゼピン、セロトニン 1 A（5-H T 1 A）アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-H T 1 A 部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子（C R F）アンタゴニストが含まれる。適切なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパムが含まれる。適切な 5-H T 1 A 受容体アゴニストまたはアンタゴニストには、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン、およびイプサピロンが含まれる。適切な非定型抗精神病薬には、パリペリドン、ピフェプルノックス、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、およびクエチアピンが含まれる。適切なニコチンアセチルコリンアゴニストには、イスプロニクリン、バレニクリン、および M E M 3 4 5 4 が含まれる。抗疼痛薬には、プレガバリン、ガバペンチン、クロニジン、ネオスチグミン、バクロフェン、ミダゾラム、ケタミン、およびジコノチドが含まれる。適切な抗パーキンソン病薬の例には、L-D O P A（またはそのメチルまたはエチルエステル）、D O P A デカルボキシラーゼ阻害薬（例えば、カルビドパ（S I N E M E T、C A R B I L E V、P A R C O P A）、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト [例えば、P r e l a d e n a n t（S C H 4 2 0 8 1 4）または S C H 4 1 2 3 4 8]、ベンセラジド（M A D O P A R）、 $\alpha$ -メチルドパ、モノフルオロメ

10

20

30

40

50

チルドパ、ジフルオロメチルドパ、プロクレシン、またはm-ヒドロキシベンジルヒドラジン)、ドーパミンアゴニスト [アポモルヒネ (APOKYN)、プロモクリプチン (PARLODEL)、カベルゴリン (DOSTINEX)、ジヒドレキシジン (dihydropyridine)、ジヒドロエルゴクリプチン、フェノルドパム (CORLOPAM)、リスリド (DOPERGIN)、ペルゴリド (PERMAX)、ピリベジル (TRIVASTAL、TRASTAL)、プラミペキソール (MIRAPEX)、キンピロール、ロビニロール (REQUIP)、ロチゴチン (NEUPRO)、SKF-82958 (GlaxoSmithKline)、およびサリゾタンなど]、モノアミノオキシダーゼ (MAO) 阻害薬 [セレギリン (EMSAM)、セレギリン塩酸塩 (L-デプレニル、ELDEPRYL、ZELAPAR)、ジメチルセレギリン、プロファロミン、フェネルジン (NARDIL)、トランシルプロミン (PARNATE)、モクロベミド (AURORIX、MANERIX)、ベフロキサトン、サフィナミド (safinamide)、イソカルボキサジド (MARPLAN)、ニアミド (NIAMID)、ラサギリン (AZILECT)、イプロニアジド (MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici)、イプロクロジド、トロキサトン (HUMORYL、PERENUM)、ビフェメラン、デソキシペガニン (desoxypeganine)、ハルミン (テレパチン (telepathine) またはバナステリン (banasterine) としても知られている)、ハルマリン、リネゾリド (ZYVOX、ZYVOXID)、およびバルギリン (EUDATIN、SUPIRDYL) など]、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬 [トルカポン (TASMAR)、エンタカポン (COMTAN)、およびトロポロンなど]、N-メチル-D-アスパルタート (NMDA) 受容体アンタゴニスト [アマンタジン (SYMMETREL) など]、抗コリン作動薬 [アミトリプチリン (ELAVIL、ENDEP)、ブトリプチリン、メシル酸ベンズトロピン (COGENTIN)、トリヘキシフェニジル (ARTANE)、ジフェンヒドラミン (BENADRYL)、オルフェナドリン (NORFLEX)、ヒヨスチアミン、アトロピン (ATROPEN)、スコボラミン (TRANSDERM-SCOP)、臭化メチルスコボラミン (PARMINE)、ジシクロベリン (BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、トルテロジン (DETROL)、オキシブチニン (DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、臭化ペンチエナート、プロバンテリン (PRO-BANTHINE)、シクリジン、イミプラミン塩酸塩 (TOFRANIL)、イミプラミンマレイン酸塩 (SURMONTIL)、ロフェプラミン、デシプラミン (NORPRAMIN)、ドキシセピン (SINEQUAN、ZONALON)、トリミプラミン (SURMONTIL)、およびグリコピロレート (ROBINUL) など]、またはこれらの組合せが含まれる。抗統合失調症薬の例には、ジプラシドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、またはイロペリドンが含まれる。一部の追加の「別の活性薬剤」の例には、リバスチグミン (エクセロン)、クロザピン、レボドパ、ロチゴチン、アリセプト、メチルフェニデート、メマンチン、ミルナシブラン、グアンファシン、ブプロピオン、およびアトモキセチンが含まれる。止血薬 (antihemorrhagic agent) (例えば、凝固因子、活性化因子、または安定剤を含む) の例には、Xa 因子阻害薬 (例えば、リバロキサバンまたはアピキサバン) および組換え凝固因子 VIIa (例えば、NovoSeven (登録商標)) が包含される。

#### 【0235】

上記のとおり、式 I の化合物またはその塩は、本明細書に記載の 1 種または複数の追加の抗アルツハイマー薬と組み合わせて使用することができる。併用療法を使用する場合は、1 種または複数の追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物と逐次または同時に投与することができる。一実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物を投与する前に、哺乳動物 (例えば、ヒト) に投与する。別の実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物を投与した後に、哺乳動物に投与する。別の実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物 (もしくはその薬学的に許容できる塩

10

20

30

40

50

）の投与と同時に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。

#### 【0236】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において炎症性障害（例えば、神経炎症）を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式 I の化合物（その塩を含む）（前記化合物またはその薬学的に許容できる塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む）を 1 種または複数（例えば、1～3 種）の抗炎症剤と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、炎症性障害を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

#### 【0237】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において M A G L 媒介性疾患または障害を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式 I の化合物（その塩を含む）（前記化合物またはその塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む）を、M A G L 媒介性疾患または障害を処置するための 1 種または複数（例えば、1～3 種）の他の薬剤と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、M A G L 媒介性疾患または障害を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

#### 【0238】

上記の式 I の化合物は、示されている特定の立体異性体（例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体）に限定されず、そのすべての立体異性体および混合物を含むと理解されるであろう。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0239】

当該化合物の塩を含めた本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であってよい。所与の反応を、1 種の溶媒または 1 種を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は、特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

#### 【0240】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。当業者であれば、保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択を容易に決定することができる。保護基の化学作用は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる T. W. Greene および P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、3<sup>rd</sup> Ed.、Wiley & Sons、Inc.、New York（1999）において見出され得る。

#### 【0241】

反応を、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成を、核磁気共鳴分光法（例えば、<sup>1</sup>H または <sup>13</sup>C）、赤外分光法、分光測光法（例えば、可視 UV）などの分光学的手段、質量分析法、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィーによる方法によりモニターすることができる。

#### 【0242】

式 I の化合物およびその中間体は、次の反応スキームおよび添付の論述に従って調製することができる。別段に示さない限り、次の反応スキームおよび論述における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、r および構造式 I（I-a を含む）は、上記で定義したとおりである。一般に、本発明の化合物は、化学分野において知られているプロセスと類似のプロセスを含むプロセスにより、特に、本明細書に含まれる説明を考慮して、作製することができる。本発明の化合物およびその中間体を製造するための特定のプロセスを本発明のさらなる特徴として提供し、次の反応スキームにより例示する。他のプロセスを

、実験セクションにおいて記載する。本明細書において提供されているスキームおよび実施例（対応する説明を含む）は、単なる例示のためのものであり、本発明の範囲を制限することを意図したものではない。

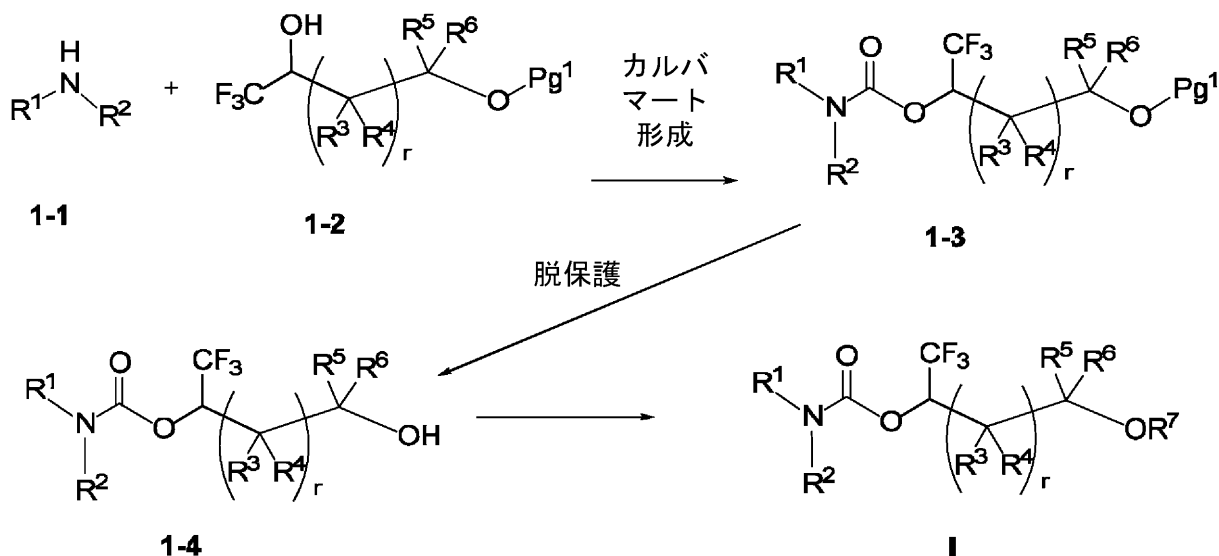
#### 【0243】

スキーム1は、式Iの化合物の合成に関する。スキーム1を参照すると、式1-3の化合物〔式中、Pg<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）またはp-メトキシベンジルなどのアルコール保護基である〕は、当業者によく知られているカルバマー形成の標準方法を使用して〔例えば、ホスゲン、トリホスゲン、またはビス（ペンタフルオロフェニル）カルボナートもしくはN, N'-ジスクシンイミジルカルボナートなどの適切に活性化されたカルボナート試薬の存在下で〕式1-1のアミンを式1-2の化合物と反応させることにより調製することができる。式1-1のアミンは、市販されているか、本明細書に記載の方法により合成することができるか、または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。カルバマー形成は、塩基（トリエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基など）の存在下で達成することができる。式1-4の化合物は、Pg<sup>1</sup>基の選択に応じて適切な条件を使用して式1-3の化合物を脱保護することにより得ることができる。例えば、Pg<sup>1</sup>がTBDMsである場合、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸で処理することを利用することができる。式1-4の化合物（R<sup>7</sup>がHである式Iの化合物である）を、R<sup>7</sup>がH以外である式Iの化合物に変換してもよい。例えば、式1-4の化合物をハライド化合物（アルキルハライドまたはシクロアルキルハライド）とアルキル化反応させると、R<sup>7</sup>がC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>3</sub>~7シクロアルキルである式Iの化合物を得ることができる。別の実施例として、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で式1-4のアルコールを四塩化ジホスホリルと反応させると、R<sup>7</sup>が-P(=O)(OH)<sub>2</sub>である式Iの化合物またはその塩が得られる。また別の実施例では、適切な条件下で式1-4のアルコールを硫酸化剤〔例えば、SO<sub>3</sub>、スルファミン酸H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>(OH)、クロロスルホン酸HO-S(=O)<sub>2</sub>(Cl)〕と反応させると、R<sup>7</sup>が-S(=O)<sub>2</sub>(OH)である式Iの化合物またはその塩を得ることができる。

#### 【0244】

#### 【化34】

スキーム1



#### 【0245】

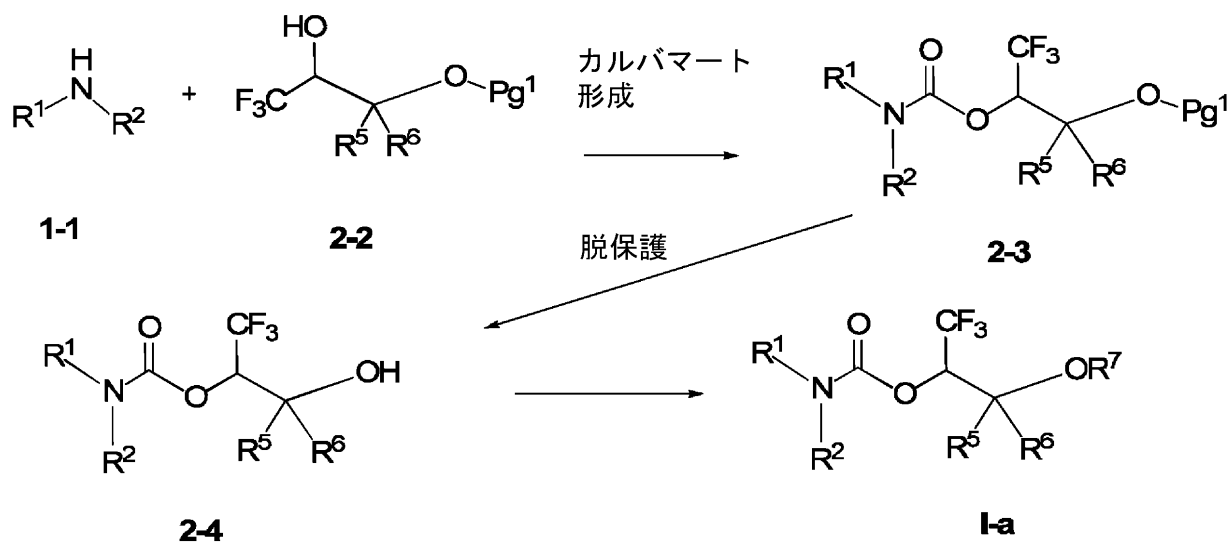
スキーム2は、式I-aの化合物の合成に関する。スキーム1に記載の方法と類似の方法を使用して、式1-1のアミンを、式2-2の化合物〔式中、Pg<sup>1</sup>は、TBDMsまたはp-メトキシベンジルなどの適切なアルコール保護基である〕と反応させると、式2

－ 3 のカルバマートを形成することができる。式 2－ 3 の化合物を、 $\text{Pg}^1$  の選択に応じて適切な条件を使用して脱保護すると、式 2－ 4 の化合物を得ることができる。スキーム 1 における論述と同様に、式 2－ 4 の化合物（ $\text{R}^7$  が H である式 I－ a の化合物である）を、 $\text{R}^7$  が H 以外である式 I－ a の化合物に変換してもよい。

【 0 2 4 6 】

【 化 3 5 】

### スキーム 2



10

20

【 0 2 4 7 】

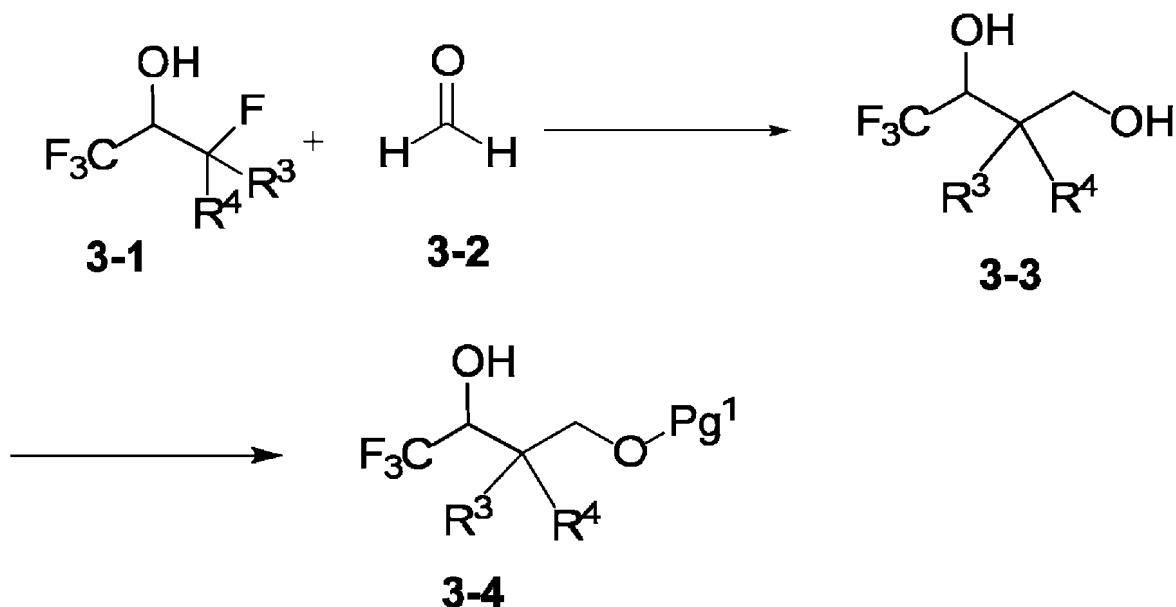
スキーム 3 は、スキーム 1 において式 1－ 2 の化合物〔式中、 $r$  は、1 であり、 $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は両方とも、H である〕として使用することができる式 3－ 4 の化合物〔式中、 $\text{Pg}^1$  は、TBDMS または  $p$ -メトキシベンジルなどのアルコール保護基である〕の調製に関する。スキーム 3 を参照すると、式 3－ 3 の化合物は、化合物 3－ 1 を塩基（ $n$ -ブチルリチウムなど）で処理し、続いて、ホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の存在下でホルムアルデヒド 3－ 2（またはパラホルムアルデヒドなどのその同等物）を添加することにより調製することができる。式 3－ 3 の化合物中のアルコール部分の保護は、当業者に知られている方法により達成することができる。例えば、 $\text{Pg}^1$  が TBDMS である場合、保護は、塩基（1H-イミダゾールなど）の存在下で、適切な非プロトン性溶媒（THF または DMF など）中で、適切な温度（例えば、周囲温度）で式 3－ 3 の化合物を活性化シリル試薬〔tert-ブチル（ジメチル）シリルクロリドなど〕で処理することにより達成することができる。

30

【 0 2 4 8 】

【化 3 6】

## スキーム3



10

20

【0 2 4 9】

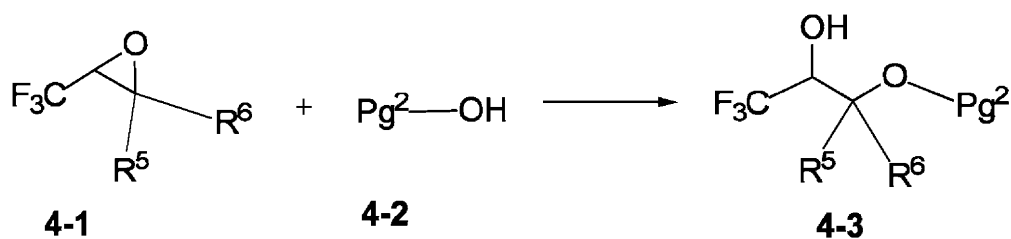
スキーム 4 は、スキーム 1 において式 1-2 の化合物〔式中、 $r$  は 0 である〕として使用することができる式 4-3 の化合物〔式中、 $\text{Pg}^2$  は、 $p$ -メトキシベンジルなどのアルコール保護基である〕の合成に関する。スキーム 4 を参照すると、塩基〔例えば、 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 〕の存在下で、非プロトン性溶媒（例えば、 $\text{THF}$  または  $\text{DMF}$ ）中で式 4-1 のエポキシドを式 4-2 のアルコールと反応させると、式 4-3 の化合物が得られる。

【0 2 5 0】

【化 3 7】

30

## スキーム4



【0 2 5 1】

40

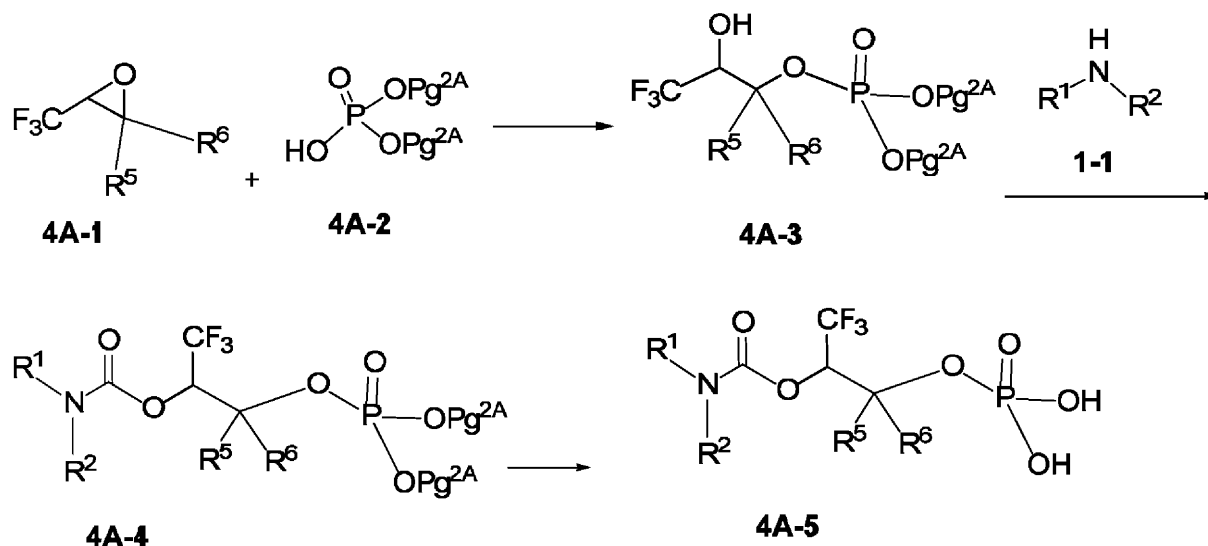
スキーム 4 A は、式 4 A-5 の化合物またはその塩〔すなわち、 $\text{R}^7$  が  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$  である式 I-a の化合物またはその塩〕の合成に関する。スキーム 4 A を参照すると、任意選択で、塩基〔例えば、 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 〕の存在下で、非プロトン性溶媒（例えば、 $\text{THF}$  または  $\text{DMF}$ ）中で、式 4 A-1 のエポキシドを式 4 A-2 のリン化合物〔式中、 $\text{Pg}^{2A}$  のそれぞれは、ベンジルなどのヒドロキシル保護基である〕と反応させると、式 4 A-3 の化合物が得られる。スキーム 1 および 2 に記載のカルバマー形成反応と同様に、式 4 A-3 の化合物および式 1-1 のアミンを反応させると、式 4 A-4 の化合物が得られる。 $\text{Pg}^{2A}$  基の選択に応じて、適切な条件下で保護  $\text{Pg}^{2A}$  基を除去すると、式 4 A-5 の化合物またはその塩が得られるであろう。

【0 2 5 2】

50

【化 3 8】

## スキーム4A



10

【0253】

スキーム5は、スキーム1および2において式IまたはI-aの化合物を調製するための式1-1のアミンの特定の種類として使用することができる式5-8のアミン（式中、R<sup>3-1</sup>は、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである）の調製に関する。式5-2のワインレブアミド〔式中、Pg<sup>3</sup>は、tert-ブトキシカルボニル（BOC）などのアミン保護基である〕は、適切なカップリング剤〔例えば、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（HATU）〕を使用してN-メトキシメタンアミンを式5-1のカルボン酸とカップリングさせることにより調製することができる。グリニャール試薬（例えば、臭化メチルマグネシウム）を式5-2のワインレブアミドに付加すると、式5-3のケトンが生じる。高温で式5-3のケトンをN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理すると、式5-4のエナミンが生じる。エタノールなどのプロトン性溶媒中でのヒドラジン（またはその同等物）でのその後の処置で、式5-5のピラゾールが得られる。式5-7の化合物は、触媒（酢酸銅など）および塩基（例えば、ピリジン）の存在下で、適切な溶媒（ジクロロメタンなど）中で式5-5のピラゾールを式5-6の（ヘテロ）アリールボロン酸と反応させることにより得ることができる。別法では、式5-5のピラゾールは、式5-9の適切な（ヘテロ）アリールハライド（式中、Xは、Cl、BrまたはIなどの適切なハライドである）とのパラジウム触媒カップリングにより式5-7の化合物に転換することができる。カップリングは、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）[Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>]などのパラジウム触媒の存在下で、酢酸カリウムなどの塩基と一緒に、高温で、トルエンなどの非プロトン性溶媒中で、式5-5のピラゾールおよび式5-9の（ヘテロ）アリールハライドを反応させることにより達成することができる。式5-8の化合物は、保護基Pg<sup>3</sup>の除去により調製することができる。例えば、Pg<sup>3</sup>がtert-ブトキシカルボニル（BOC）である場合、開裂は、酸性条件下で、例えば、トリフルオロ酢酸での処理により達成することができる。

20

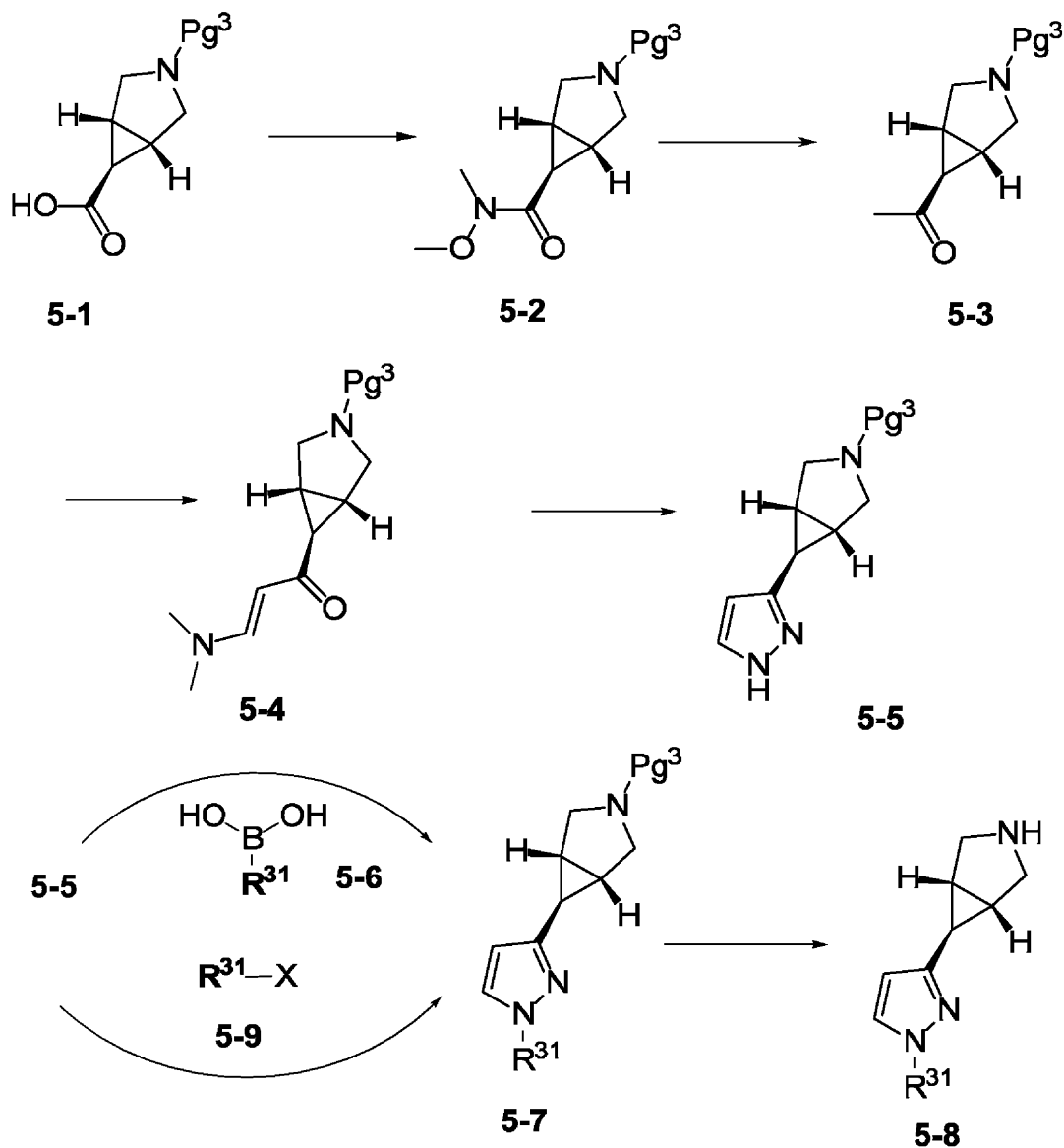
30

40

【0254】

【化 3 9】

スキーム5



10

20

30

【0255】

スキーム6は、スキーム7において出発物質として使用することができる式6-6のスピロモルホリン（式中、 $Pg^4$ は、BOCなどの適切なアミン保護基である）の合成に関する。スキーム6を参照すると、トリエチルアミンなどの弱塩基の存在下で適切に保護された式6-1のピペリジンをニトロメタンと反応させると、式6-2の化合物が得られる。式6-2の化合物のニトロ部分を還元して、式6-3のアミノアルコールを得ることは、パラジウム触媒水素化などの方法を使用して、例えば、アルコール溶媒中で、水素の雰囲気下で炭素上の10%パラジウムを利用することにより達成することができる。式6-3の化合物のアセチル化は、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で塩化クロロアセチルで処理することにより達成することができる。式6-4の塩化物化合物の閉環は、非プロトン性溶媒（例えば、THF）中で、還流条件下で、適切な塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシド）で処理することにより達成し、式6-5の化合物を得ることができる。式6-6のスピロモルホリン化合物は、適切な還元剤（例えば、THF中のボラン-硫化ジメチル複合体）を使用して式6-5の化合物中のアミド官能基を還元することにより得ることができる。

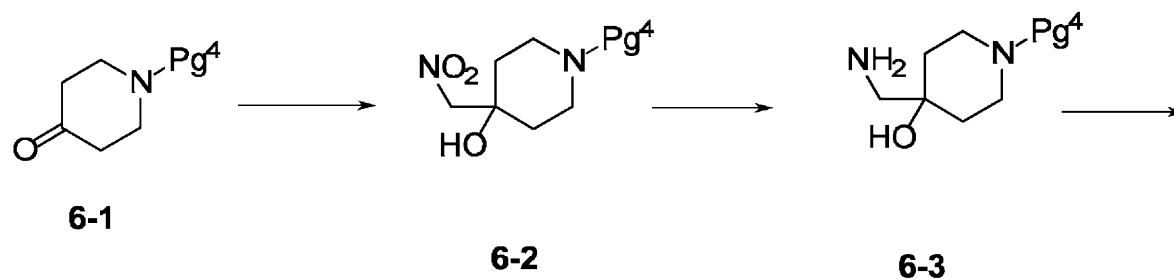
40

50

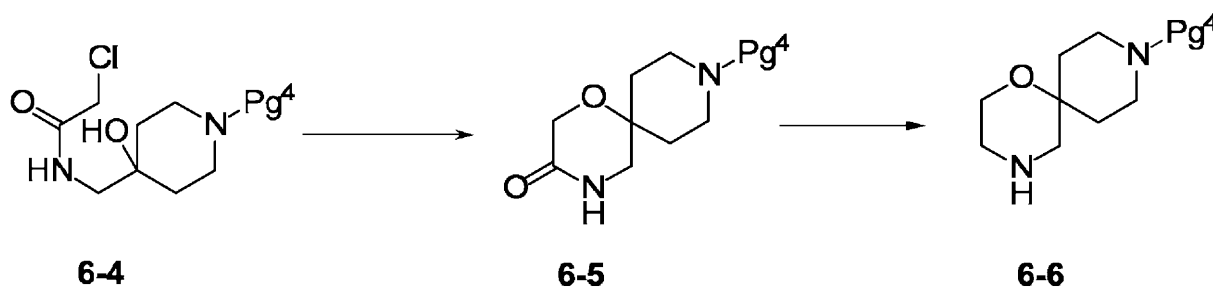
【0256】

【化40】

## スキーム6



10



20

【0257】

スキーム7は、式6-6のアミンからの式7-4、7-7、7-10、または7-13の化合物の合成に関する。式7-3の化合物〔式中、 $R^{70}$ は、例えば、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、または $R^{14}$ であり得る〕は、当業者によく知られている還元的アミノ化条件を使用して式6-6のアミンを式7-2のアルデヒドと反応させることにより調製することができる。例えば、チタン(IV)イソプロポキシドおよびホウ水素化ナトリウムなどの還元剤での処理を使用することができる。適切な塩基(ピリジンまたは炭酸水素ナトリウムなど)の存在下で式6-6のアミンを式7-5のスルホン塩化物〔式中、 $R^{70}$ は、例えば、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、または $R^{14}$ であり得る〕と反応させると、式7-6のスルホンアミドが生じる。アミン6-6を、適切に活性化された式7-8の化合物(式中、 $Lg^1$ は、Clなどの脱離基である)で処理すると、式7-9の化合物〔式中、 $R^{71}$ は、例えば、 $R^{23}$ であり得、 $R^{72}$ は、例えば、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{11}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{12}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{13}$ 、または $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{14}$ であり得るか、または $R^{71}$ および $R^{72}$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、 $R^8$ および1個または複数の独立に選択される $R^9$ で置換されていてもよい4~14員ヘテロシクロアルキルを形成している〕を得ることができる。式7-12の化合物〔式中、 $R^{73}$ は、例えば、 $R^{11}$ または $R^{12}$ であり得る〕は、式6-6の化合物を式7-11の化合物(式中、Xは、ClまたはBrなどのハロゲン原子である)と金属触媒カップリングさせることにより調製することができる。式7-3、7-6、7-9、または7-12の化合物は、適切な脱保護により、それぞれ式7-4、7-7、7-10、または7-13の化合物に変換することができる。例えば、 $Pg^4$ がBOCであるとき、脱保護は、トリフルオロ酢酸などの酸で処置することにより達成することができる。式7-4、7-7、7-10、または7-13の化合物はそれぞれ、スキーム1および2に記載のとおり式Iの化合物(例えば、式I-aまたはI-b)を合成するための出発物質として〔式1-1の特定のアミンとして〕使用することができる。

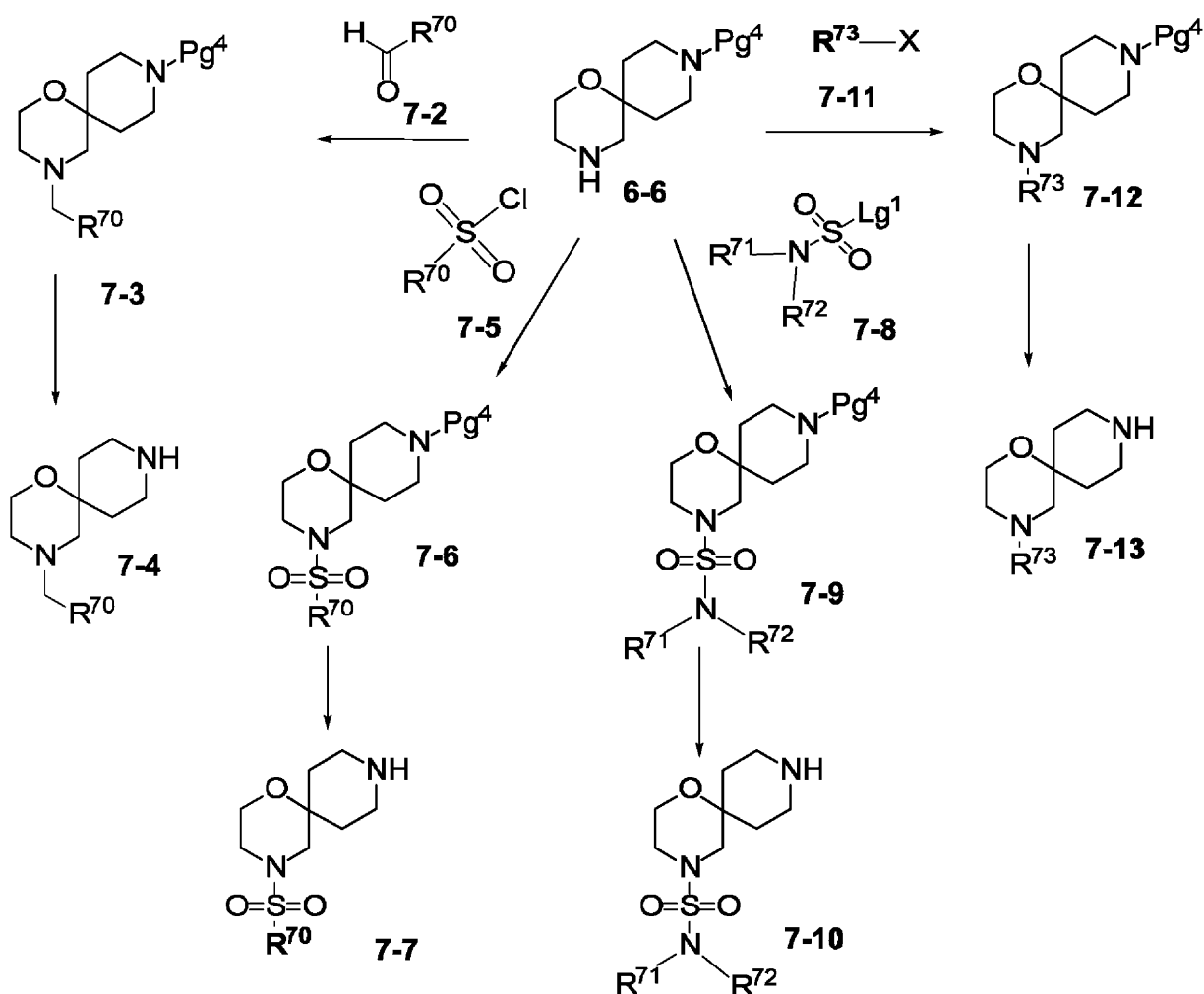
30

40

【0258】

【化 4 1】

## スキーム7



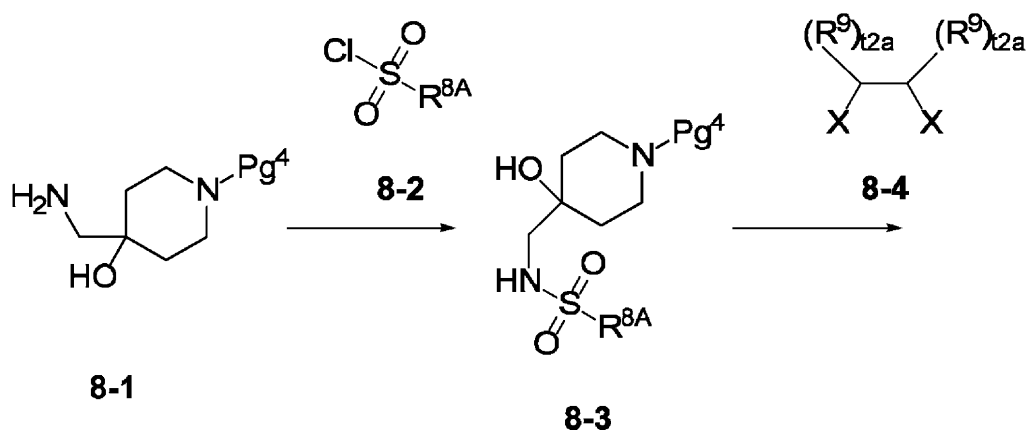
【0259】

スキーム8は、式8-6の化合物〔式中、各 $t2a$ は独立に、0または1であり、 $\text{R}^8$ は、例えば、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、または $\text{R}^{14}$ であり得る〕の合成に関する。式8-3の化合物は、適切な塩基（例えば、ピリジン）の存在下で、式8-1のアミノアルコール（式6-3のアミノアルコールのためにスキーム6に記載したとおりの方法を使用して調製することができる）を式8-2のスルホニル塩化物で処理することにより調製することができる。炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中で、式8-3の化合物を式8-4の化合物（式中、各 $\text{X}$ は独立に、 $\text{Br}$ または $\text{Cl}$ などの適切な脱離基である）と反応させると、式8-5の化合物が生じる。保護基を除去すると、式8-6の化合物が生じ、これは、式Iの化合物（式Iの化合物-aまたはI-bを含む）を調製するためのスキーム1および2において、出発物質として使用することができる〔式1-1の特定のアミンとして〕。

【0260】

【化 4 2】

## スキーム8



10

20

【0261】

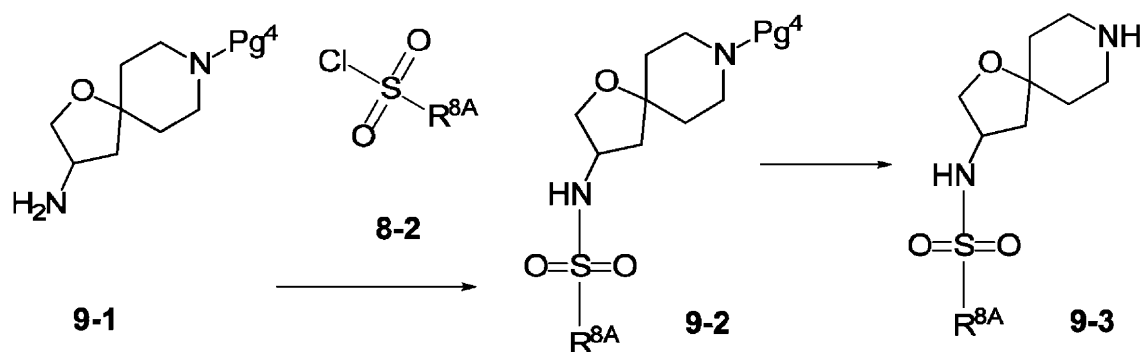
スキーム9は、式9-3の化合物〔式中、 $R^{8A}$ は、例えば、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、または $R^{14}$ であり得る〕の調製に関する。式9-1の化合物〔式中、 $Pg^4$ は、アミン保護基（例えば、BOC）である〕は、市販されているか、または当業者によく知られている方法により容易に合成することができる。式9-2の化合物は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、適切な塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム）の存在下で式9-1の化合物を式8-2のスルホニル塩化物と反応させることにより得ることができる。当業者によく知られている適切な条件を使用して式9-2の化合物を脱保護すると、式9-3の化合物が得られる。式9-3の化合物は、式Iの化合物（式I-aまたはI-bの化合物を含む）を調製するためのスキーム1および2において出発物質として〔式1-1の特定のアミンとして〕使用することができる。

30

【0262】

【化 4 3】

## スキーム9



40

50

## 【0263】

本発明の化合物を作製するために有用な追加の出発物質および中間体は、Sigma-Aldrichなどの化学薬品供給業者から得ることができるか、または化学分野において記載されている方法に従って作製することができる。

## 【0264】

当業者であれば、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、置換基、例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ などの官能（反応）基が、化合物構造の一部の上に存在するならば、適切かつ／または所望の場合には、当業者によく知られている方法を使用して、さらなる変更形態を作製することができることは分かり得る。例えば、 $-CN$ 基を加水分解して、アミド基を得ることができ；カルボン酸をアミドに変換することができ；カルボン酸をエステルに変換することができ、次いで、これを、アルコールに還元することができ、次いで、これを、さらに修飾することができる。別の例では、 $OH$ 基を、メタンスルホナートなどのより良好な脱離基に変換することができ、次いで、これは、シアニドイオン（ $CN^-$ ）などによる求核性置換に適している。別の例では、 $-S-$ を、 $-S(=O)-$ および／または $-S(=O)_2-$ に酸化させることができる。また別の例では、 $C=C$ または $C\equiv C$ などの不飽和結合を、水素化により飽和結合に還元することができる。当業者であれば、さらなるそのような修飾が分かるであろう。したがって、官能基を含有する置換基を有する式 I の化合物は、別の置換基を有する別の式 I の化合物に変換することができる。

## 【0265】

同様に、当業者であればまた、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、官能（反応）基が、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ などの置換基上に存在するならば、これらの官能基を、適切および／または所望の場合には、本明細書に記載の合成スキームの経過において、保護／脱保護することができることが分かり得る。例えば、 $OH$ 基を、ベンジル、メチル、またはアセチル基により保護することができ、これらを、合成プロセスの後の段階において、 $OH$ 基に再び脱保護および変換することができる。別の例では、 $NH_2$ 基は、ベンジルオキシカルボニル（ $Cbz$ ）または $Boc$ 基により保護することができ；合成プロセスの後の段階において脱保護により、 $NH_2$ 基への再変換を行うことができる。

## 【0266】

本明細書で使用する場合、用語「反応させること」（または「反応」または「反応させる」）は、化学的転換が生じて、系に最初に導入された任意のものとは異なる化合物が生成するように、指定の化学的反応物を一緒にすることを指す。反応は、溶媒の存在下または不在下で実施することができる。

## 【0267】

式 I の化合物は、アトロプ異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。個々の鏡像異性体を調製／単離するための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用してのラセミ体の分割が含まれる。別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、酒石酸または 1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることもできる。その結果生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体（複数可）に変換することができる。クロマトグラフィー、典型的には HPLC を、不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、2-プロパノール 0～50%、典型的には 2 から 20% およびアルキルアミン 0 から 5%、典型的にはジエチルアミン 0.1% を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、式 I のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を鏡像異性体濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。当業者に知られている従来の技法により、立体異

性体集合体を分離することができる。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用される E. L. Eliel および S. H. Wilen による「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley、New York、1994 年)を参照されたい。適切な立体選択的技術は、当業者によく知られている。

#### 【0268】

式 I の化合物がアルケニルまたはアルケニレン（アルキリデン）基を含有する場合、幾何シス／トランス（または Z／E）異性体が可能である。シス／トランス異性体は、当業者によく知られている従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。本発明の塩は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

10

#### 【0269】

もともと塩基性である式 I の化合物は、様々な無機酸および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成し得る。このような塩は、動物に投与するためには薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を初めは薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、これを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に戻し変換し、引き続いて、この遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に当量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に加えることにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることができる。

20

#### 【0270】

本発明の化合物が塩基である場合は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法により、例えば、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、イソニコチン酸、乳酸、パントテン酸、重酒石酸（bitartric acid）、アスコルビン酸、2，5-ジヒドロキシ安息香酸、グルコン酸、サッカリン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびパモ〔すなわち、4，4'-メタンジイルビス（3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸）〕酸、グルクロン酸またはガラクトロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸などの  $\alpha$ -ヒドロキシ酸、アスパラギン酸やグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸またはケイ皮酸などの芳香族酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸で処理することにより、所望の薬学的に許容できる塩を調製することができる。

30

#### 【0271】

もともと酸性である式 I の化合物は、様々な薬理学的に許容できるカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技法により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、式 I の酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の適切な方法により、例えば、遊離酸を、アミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸化合物を、所望の薬理学的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、その結果生じた溶液を例えば、減圧下で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することができる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、その結果生じた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、例えば、化学量論的量の試薬を使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

40

50

## 【0272】

式 I の化合物（式 I - a または I - b の化合物を含む）の薬学的に許容できる塩は、例えば、3つの方法の1つまたは複数により調製することができる：

（i）式 I の化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる方法；

（i i）式 I の化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによる方法、または所望の酸もしくは塩基を使用して、適切な環式前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することによる方法；または

（i i i）式 I の化合物の1つの塩を、適当な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換することによる方法。

## 【0273】

10

3つの反応をすべて、典型的には溶液中で実施する。その結果生じた塩は、沈殿し得るか、濾過により収集し得るか、または溶媒の蒸発により回収し得る。その結果生じた塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々であり得る。

## 【0274】

当業者によく知られている技法に従って、例えば、結晶化により、多形を調製することができる。

## 【0275】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2種の異なる種類の結晶が可能である。第1の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1種の均質な形態の結晶が生じる、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第2の種類は、それぞれが単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量で生じる、ラセミ混合物または集合体である。

20

## 【0276】

ラセミ混合物中に存在する結晶形の両方は、ほとんど同一の物理的特性を有する可能性があるが、それらは、真のラセミ体と比較して、異なる物理的特性を有することがある。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来の技法により分離することができる。例えば、E. L. Eliel および S. H. Wilen による *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, New York, 1994) を参照されたい。

## 【0277】

30

本発明はまた、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている同位体標識された式 I の化合物を含む。同位体標識された式 I の化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはその N - オキシド）は、一般に、そうでなければ使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に知られている従来の技法により、または本明細書に記載のプロセスと類似のプロセスにより調製することができる。

## 【0278】

例えば、式 I の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H. Bundgaard による「*Design of Prodrugs*」(Elsevier, 1985) に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に知られているある種の部分に置き代えることにより、本発明によるプロドラッグを生産することができる。

40

## 【0279】

提示された適応症の処置に最も適切な剤形および投与経路を選択するために、式 I の化合物を溶解度および溶液安定性（pH 全域で）、透過性などのその生物製剤特性について評価すべきである。

## 【0280】

医薬的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与することができる。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。

50

マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

#### 【0281】

これらは、単独で、または1種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて（またはその任意の組合せとして）投与することができる。一般に、これらは、1種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共に製剤として投与される。用語「添加剤」は本明細書では、本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分を記載するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する添加剤の作用、ならびに剤形の性質などの要因に大きく左右される。

#### 【0282】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）を送達するために適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらの調製方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、19th Edition (Mack Publishing Company、1995)において見出すことができる。

#### 【0283】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下、および／または化合物が口から直接、血流に入る頬側、舌面、もしくは舌下投与を伴ってもよい。

#### 【0284】

経口投与に適している製剤には、錠剤などの固体、半固体、および液体系；マルチもしくはナノ微粒子、液体、または粉末を含有する軟または硬カプセル剤；ロゼンジ剤（液体充填を含む）；チューイング剤；ゲル剤；急速分散剤形；フィルム剤；卵形剤；噴霧剤；ならびに頬側／粘膜接着パッチ剤が含まれる。

#### 【0285】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、ならびに1種または複数の乳化剤および／または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えばサシェからの再構成によって調製することもできる。

#### 【0286】

本発明の化合物はまた、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981～986(2001)に記載されているものなどの急速溶解、急速分散剤形で使用することもできる。

#### 【0287】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%～80重量%、より典型的には剤形の5重量%～60重量%を構成してよい。薬物に加えて、錠剤は一般的に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般的に、崩壊剤は、剤形の1重量%～25重量%、例えば、5重量%～20重量%を構成している。

#### 【0288】

結合剤を一般的には使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、 $\alpha$ 化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水

10

20

30

40

50

和物、無水物など)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してよい。

#### 【0289】

錠剤はまた場合により、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでよい。存在する場合には、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を構成し、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を構成してよい。

#### 【0290】

また錠剤は一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の0.25重量%~10重量%、例えば0.5重量%~3重量%を構成する。

#### 【0291】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

#### 【0292】

例示的な錠剤は、薬物約80%まで、結合剤約10重量%~約90重量%、希釈剤約0重量%~約85重量%、崩壊剤約2重量%~約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%~約10重量%を含有する。

#### 【0293】

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは溶融造粒するか、溶融凝固させるか、または押し出し、その後に錠剤化することができる。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでよく、被覆されていてよい、または被覆されていなくてもよく、さらにカプセル封入されていてよい。

#### 【0294】

錠剤の製剤化は、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」、Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980)において論じられている。

#### 【0295】

ヒトまたは獣医学的使用のための一般用経口フィルム剤 (consumable oral film) は、典型的には柔軟な水溶性または水膨潤性薄膜剤形であり、これは迅速溶解性または粘膜付着性であり得、典型的には式Iの化合物、フィルム形成性ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤、または乳化剤、粘度改質剤、および溶媒を含む。製剤の一部の構成成分は、1つより多い機能を果たし得る。

#### 【0296】

式Iの化合物 (または薬学的に許容できるその塩もしくはそのN-オキシド) は、水溶性または水不溶性であってよい。水溶性化合物は、典型的には、1重量%~80重量%、より典型的には20重量%~50重量%の溶質を含む。溶解性の低い化合物は、組成物のより小さい割合、典型的には30重量%までの溶質を含み得る。別法では、式Iの化合物は、多粒子ビーズの形態であり得る。

#### 【0297】

フィルム形成性ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択され得、典型的には、0.01~99重量%の範囲で、より典型的には30~80重量%の範囲で存在する。

#### 【0298】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、および香味増強剤、防腐剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、補助溶媒 (油を含む)、皮膚軟化剤、膨化剤、消泡剤、界面活性剤、および矯味剤が含まれる。

#### 【0299】

10

20

30

40

50

本発明によるフィルムは、典型的には、剥脱可能な裏張り支持体または紙上に被覆される水性薄フィルムの蒸発乾燥により調製される。これは、乾燥オープンもしくはトンネル、典型的には複合コーティング乾燥機（a combined coater dryer）中で、または凍結乾燥もしくは真空処理により実行され得る。

#### 【0300】

経口投与のための固体製剤は、即時および／または調節放出するよう製剤化され得る。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0301】

本発明の目的のための適切な放出調節製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子などの他の適切な放出技法の詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology Online、25(2)、1~14、(2001)において見出される。制御放出を達成するためのチューイングガムの使用は、WO00/35298に記載されている。

#### 【0302】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することができる。非経口投与のための適切な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、および皮下が含まれる。非経口投与のための適切なデバイスには、針（たとえば微小針）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

#### 【0303】

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（例えば、pH 3~9）などの添加剤を含有し得る水溶液であるが、一部の用途では、それらは、滅菌非水性溶液として、または滅菌、発熱物質不含の水などの適切なビヒクルと併せて用いられるべき乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。

#### 【0304】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製剤技法を使用して容易に達成することができる。

#### 【0305】

非経口液剤を調製する際に使用される式Iの化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）の溶解度を、溶解度増強剤の導入などの適切な製剤技法の使用により、上昇させることができる。

#### 【0306】

非経口投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、懸濁剤として、または活性化化合物の調節放出を提供する埋め込みデポー剤として投与するための固体、半固体、もしくは揺変性液体として製剤化され得る。このような製剤の例には、薬物被覆ステントならびに薬物充填ポリ（DL-乳酸-コグリコール酸）（PLGA）マイクロスフェアを含む半固体および懸濁液が含まれる。

#### 【0307】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、局所的、皮膚（皮膚内）的、または経皮的に、皮膚または粘膜に投与することができる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、仕上げ剤、発泡剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウエハース剤、埋め込み注射剤、スポンジ剤、繊維剤、包帯剤、およびマイクロ乳剤が含まれる。リポソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を組み込むことができる。例えば、FinninおよびMorgan、J Pharm Sci、88、955~958（1999）を参照されたい。

## 【0308】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、超音波導入法（sonophoresis）、および顕微針または無針（たとえばPowderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達が含まれる。

## 【0309】

局所投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

## 【0310】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥散剤（単独で；たとえばラクトースとの乾燥配合物中で混合物として；または例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合構成成分粒子として）の形態で、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射推進剤の使用を伴って、または伴わずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（例えば、微細霧を生み出すために電気流体力学を使用するアトマイザー）またはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤として、または点鼻薬として、鼻腔内に、または吸入により投与することができる。鼻腔内使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

10

## 【0311】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、活性構成成分、溶媒としての噴射剤（複数可）、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの場合による界面活性剤の分散、可溶化、または放出延長のために、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または適切な代替薬剤を含む本発明の化合物（複数可）の溶液または懸濁液を含有する。

20

## 【0312】

乾燥粉末または懸濁液製剤中で用いる前に、薬物製品を、吸入による送達に適したサイズ（典型的には5ミクロン未満）に微粉状にする。これは、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な微粉砕方法により達成することができる。

## 【0313】

吸入器または注入器中で使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）、プリスター、およびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、ならびにL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤の粉末混合物を含有するよう製剤化することができる。ラクトースは、無水であるか、または一水和物の形態であってよい。他の適切な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

30

## 【0314】

微細霧を生成するために電気流体力学を使用するアトマイザー中で使用するための適切な溶液製剤は、一動作あたり1μg〜20mgの本発明の化合物を含有し、動作体積は、1μLから100μLまで変わり得る。典型的な製剤は、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

40

## 【0315】

メタノールおよびレボメタノールなどの適切な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入／鼻腔内投与を意図した本発明の製剤に添加することができる。

## 【0316】

吸入／鼻腔内投与のための製剤を、例えば、PLGAを使用して、即時および／または

50

調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0317】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬量単位は、計測量を送達する弁により決定される。本発明による単位は、典型的には、0.01～100mgの式Iの化合物を含有する計測用量または「パフ」を投与するように調整される。総1日用量は、典型的には、1μg～200mgの範囲であり、これを単回用量で、またはより通常では、1日を通して分割用量として投与することができる。

#### 【0318】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を、直腸にまたは腔に、例えば坐剤、腔坐剤、または浣腸剤の形態で投与することができる。カカオバターは伝統的な座剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。

10

#### 【0319】

直腸／腔投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0320】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）はまた、典型的には、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することができる。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、ゲル剤、生分解性（例えば、吸収性ゲル、スポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコーン）埋め込み注射剤、ウェハース剤、レンズ剤、およびニオソームまたはリポソームなどの微粒粒子または小胞状系が含まれる。ポリマー、例えば、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に組み込むことができる。このような製剤も、イオン泳動法により送達することができる。

20

#### 【0321】

眼／耳投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

30

#### 【0322】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）は、上述の投与方式のいずれかににおいて使用するために、それらの溶解性、溶解速度、矯味性、生物学的利用能、および／または安定性を改良するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの可溶性高分子物質、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

#### 【0323】

例えば、薬物－シクロデキストリン複合体は、ほとんどの剤形および投与経路のために一般に有用であることが見出されている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接の複合体生成に代わるものとして、シクロデキストリンを、補助添加剤として、すなわち、担体、希釈剤、または溶解補助剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、α－、β－、およびγ－シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願WO91/11172、WO94/02518、およびWO98/55148において見出すことができる。

40

#### 【0324】

本発明は、本明細書に記載の疾患／状態を、別々に投与することができる活性成分の組合せで処置することに関する態様を有するので、本発明はまた、別個の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることに関する。このキットは、2種の別個の医薬組成物、すなわち、式Iの化合物、そのプロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの

50

塩と、上記の第2の化合物とを含む。このキットは、容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパッケージなどの、別個の組成物を収容するための手段を含む。典型的には、キットは、別個の構成成分の投与についての説明書を含む。キットの形態は、別個の構成成分を、例えば、異なる剤形で（例えば、経口および非経口で）投与する場合に、異なる投薬間隔で投与する場合に、または処方する医師が、組合せの個々の構成成分の用量設定を所望する場合に、特に有利である。

#### 【0325】

このようなキットの例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装業界においてよく知られており、医薬品単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。ブリスターパックは、一般に、透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに凹部を形成する。この凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部の中に配置し、比較的堅い材料のシートを、凹みが形成された方向とは反対のホイル面において、プラスチックホイルに密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部の中に密封される。一部の実施形態では、シートの強度は、凹部に手で圧力をかけ、それによって凹部の位置でシートに開口部が形成されることで、錠剤またはカプセル剤をブリスターパックから取り出すことができるような強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を、前記開口部から取り出すことができる。

10

#### 【0326】

例えば、錠剤またはカプセル剤に隣り合い、そのように指定された錠剤またはカプセル剤を摂取すべきである計画の期日と一致する番号の形態で、キットにメモリーエイドを設けることが望ましいことがある。そのようなメモリーエイドの別の例は、例えば、「1週間目、月曜日、火曜日など・・・2週間目、月曜日、火曜日・・・」などのようにカードに印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形形態は、容易に明白であろう。「1日用量」は、単一の錠剤もしくはカプセル剤であっても、または所与の日に服用されるいくつかの丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、式Iの化合物の1日用量が、1個の錠剤またはカプセル剤からなってもよい一方で、第2の化合物の1日用量が、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなってもよく、その逆も同様である。メモリーエイドは、これを反映すべきである。

20

30

#### 【0327】

本発明の別の詳細な実施形態では、その意図されている使用の順序で、1日用量を1回分ずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。例えば、このディスペンサーは、計画の服薬遵守をさらに促進するように、メモリーエイドを備えている。そのようなメモリーエイドの一例は、分配された1日用量の数を表示する機械式計数機である。そのようなメモリーエイドの別の例は、液晶表示装置と連結された電池式のマイクロチップメモリ、または例えば、直近の1日用量が服用された日付を読み出す、かつ／または次の用量を服用する時期を人に気付かせる可聴式の注意信号である。

#### 【0328】

本発明を、具体的な例により、より詳細に記載する。次の例は、例示を目的として提供するものであって、本発明をいかようにも限定することを意図したものではない。当業者であれば、変更または修正しても本質的に同じ結果を得ることのできる決定的ではない様々なパラメーターが容易に分かるであろう。本発明の範囲内の追加の化合物を、これらの実施例において例示されている方法を単独で、または当技術分野で一般に知られている技術と組み合わせて使用して、調製することができる。次の実施例および調製例において、「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し、濃度に関する場合の「N」は規定を意味し、「M」はモル濃度を意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「mmol」はミリモルを意味し、「 $\mu\text{mol}$ 」はマイクロモルを意味し、「eq.」は当量を意味し、「 $^{\circ}\text{C}$ 」は摂氏温度を意味し、「MHz」はメガヘルツを意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味する。

40

50

## 【実施例】

## 【0329】

下記で、様々な本発明の化合物の合成を例示する。これらの実施例において例示する方法を単独で、または当技術分野で一般に知られている技法と組み合わせて使用して、本発明の範囲内の追加の化合物を調製することができる。

## 【0330】

特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を使用した場合には、実験を、一般に、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）中で実施した。市販の溶媒および試薬を、一般にさらに精製することなく使用した。適切な場合には、無水溶媒を使用した（一般に、Acros OrganicsのAcroSeal（登録商標）製品またはEMD ChemicalsのDriSolv（登録商標）製品）。他の場合には、水について次のQC標準：a) ジクロロメタン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、およびテトラヒドロフランでは $<100\text{ ppm}$ ; b) メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、およびジイソプロピルアミンでは $<180\text{ ppm}$ が達成されるまで、市販の溶媒を、 $4\text{ \AA}$ 分子ふるいを充填されたカラムに通した。非常に感受性のある反応では、溶媒を、金属のナトリウム、水素化カルシウム、または分子ふるいでさらに処理し、使用直前に蒸留した。生成物を、一般に、さらなる反応に進めるか、または生物学的試験に送る前に真空乾燥させた。質量分析データは、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）、大気圧化学イオン化（APCI）、またはガスクロマトグラフィー質量分析（GCMS）計装のいずれかから報告する。核磁気共鳴（NMR）データの化学シフトは、使用した重水素化溶媒からの残留ピークを基準とした百万分率（ppm、 $\delta$ ）で表す。一部の実施例では、キラル分離を実施して、ある種の本発明の化合物の鏡像異性体またはジアステレオ異性体を分離した（一部の実施例では、それらの溶離順序により、分離した鏡像異性体をENT-1およびENT-2と称するか、または分離したジアステレオ異性体をDIAST-1およびDIAST-2と称する）。一部の実施例では、鏡像異性体の旋光性は、旋光計を使用して測定した。その観察された回転データ（またはその特異的回転データ）により、時計回りの回転を伴う鏡像異性体を（+）-鏡像異性体と指定し、および半時計回りの回転を伴う鏡像異性体を（-）-鏡像異性体と指定した。ラセミ化合物は、構造に隣接する（+/-）の存在により示され、これらの場合には、示されている立体化学は、化合物の置換基の（絶対的ではなく）相対的配置を表す。

## 【0331】

検出可能な中間体を介して進行する反応を、一般に、LCMSによって追跡し、その後の試薬を添加する前に、完全な変換まで進行させた。他の実施例または方法における手順を参照する合成では、反応条件（反応時間および温度）が変わることがある。一般に、反応を、薄層クロマトグラフィーまたは質量分析によって追跡し、適切な場合は、後処理にかけた。精製は、実験によって様々でよく、一般に、溶離液/勾配に使用した溶媒および溶媒比率は、適切な $R_f$ または保持時間が得られるように選択した。

## 【0332】

目的を明確にするために、本明細書中の実施例および中間体における3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル骨格上の置換基の立体化学は、ケミカルアブストラクト命名法を使用することにより示される。本明細書中の実施例および中間体における他の化合物の立体化学は、IUPAC命名法を使用することにより示される。

略語：

BOC-tert-ブトキシカルボニル

HPLC-高速液体クロマトグラフィー

NADP-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスファート

PMB-パラメトキシベンジル（または4-メトキシベンジル）

p-TsOH-パラトルエンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸

psi-ポンド毎平方インチ

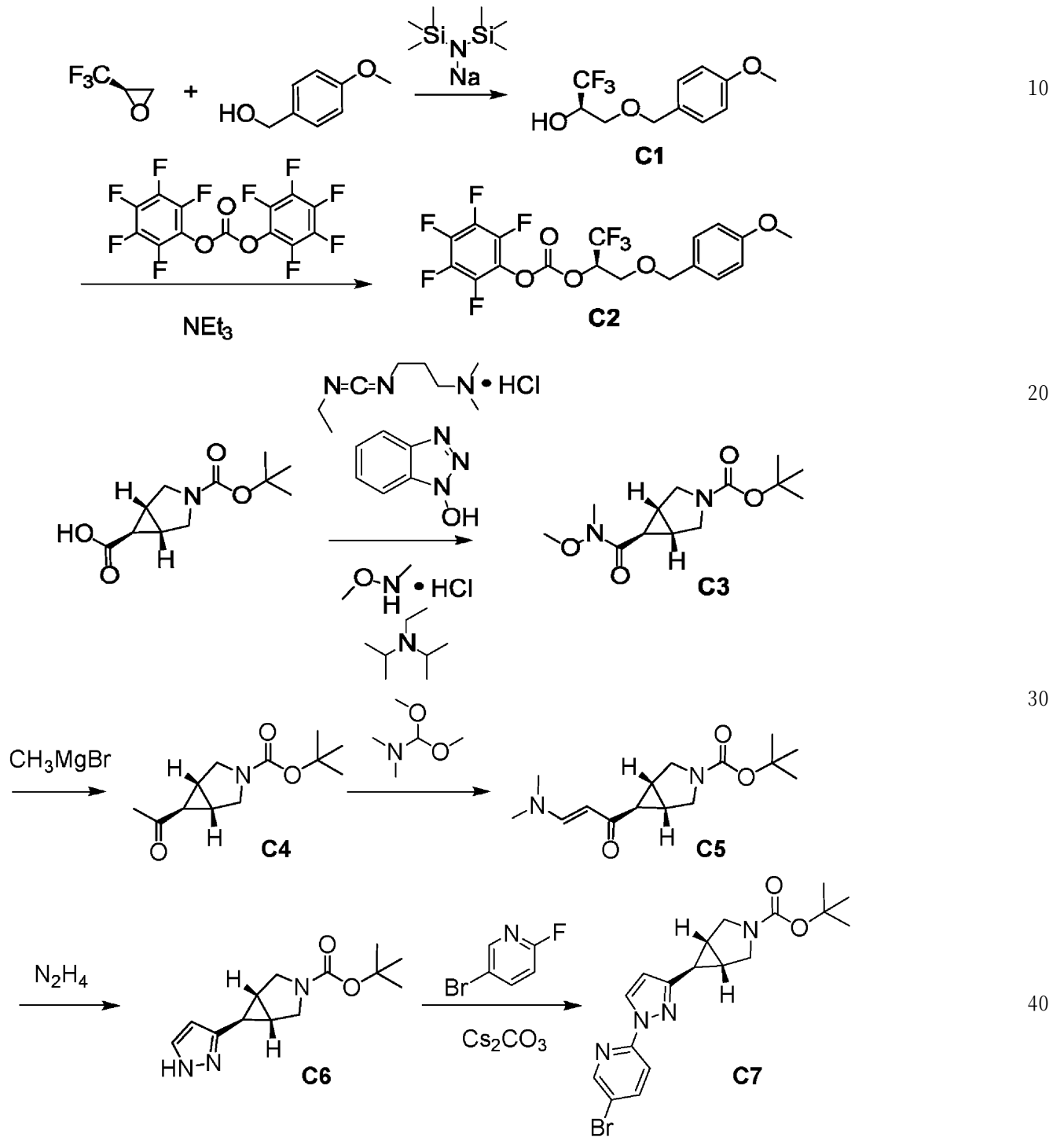
## 【0333】

(実施例 1)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート (1)

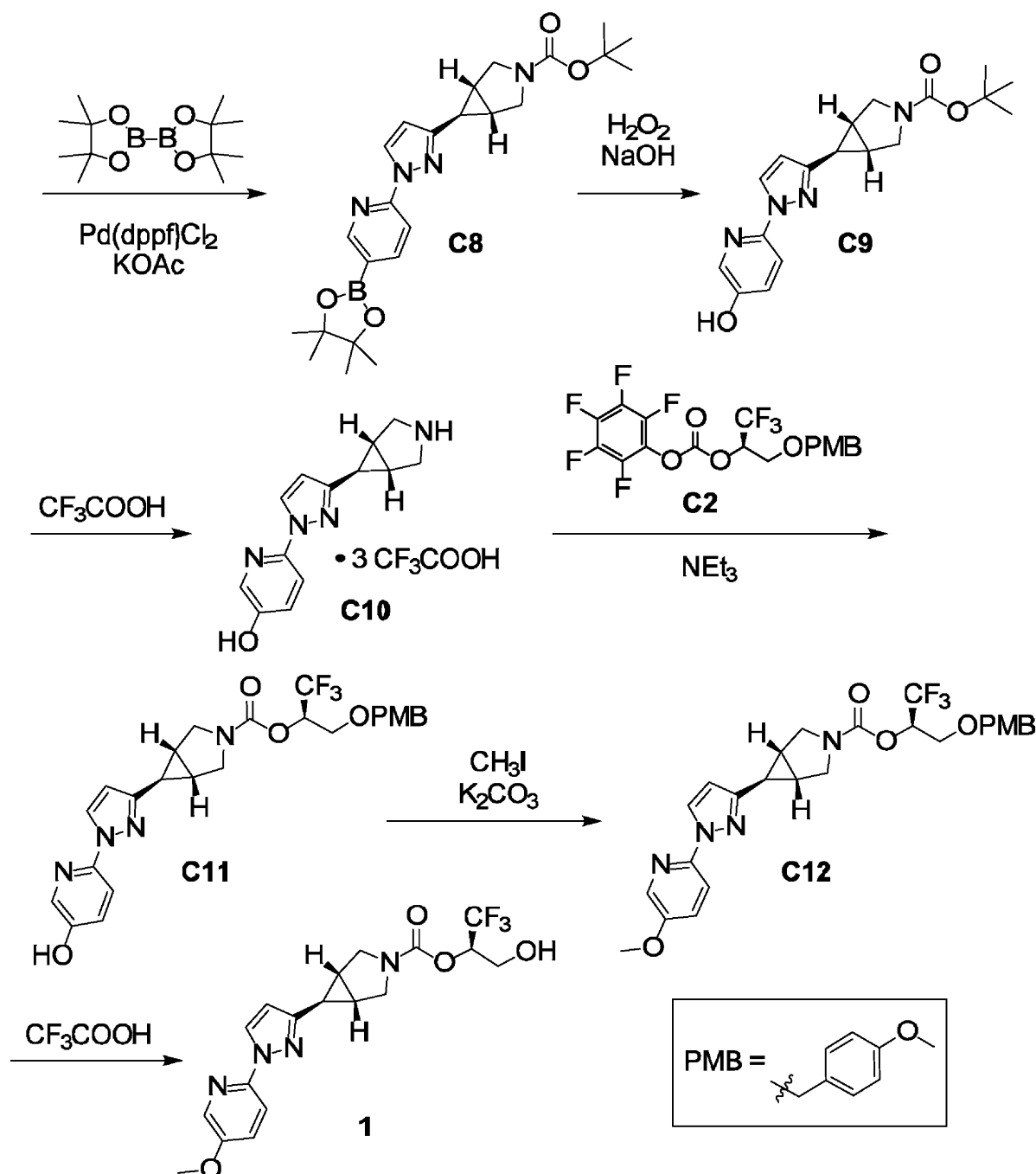
【0334】

【化44-1】



【0335】

## 【化 4 4 - 2】



10

20

30

40

50

ステップ1. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-オール (C1) の合成。

(4-メトキシフェニル)メタノール (98%、1.14 mL、8.96 mmol) を、マイクロ波バイアル内のテトラヒドロフラン中のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの0℃溶液 (1.0 M、8.9 mL、8.9 mmol) にゆっくり添加した。反応混合物を0℃で45分間にわたって攪拌した後に、テトラヒドロフラン (2 mL) 中の (2R)-2-(トリフルオロメチル)オキシラン (500 mg、4.46 mmol) を、シリンジを介して添加し、バイアルを密封し、18時間にわたって100℃で加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、混合物をtert-ブチルメチルエーテルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中0%~60%酢酸エチル) により精製して、生成物を淡黄色の油状物として

得た。収量：1.09 g、4.36 mmol、98%。GCMS m/z 250.1 [M<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.36 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (dd, ABXパターンの半分, J=10.6, 4.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, ABXパターンの半分, J=10.5, 6.3 Hz, 1H).

#### 【0336】

ステップ2. ペンタフルオロフェニル(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[4-メトキシベンジル]オキシ]プロパン-2-イルカルボナート(C2)の合成。

ビス(ペンタフルオロフェニル)カルボナート(1.33 g、3.37 mmol)を、アセトニトリル(30 mL)中のC1(929 mg、3.71 mmol)の0℃溶液に添加した。トリエチルアミン(1.71 g、16.9 mmol)を滴下添加し、反応物を25℃に加温し、2時間にわたって攪拌した。C2の得られた溶液をそのまま、ステップ11において使用した。C2を利用する本明細書に記載のその後の合成のために、この物質を適切なスケールで生成し、C2の反応溶液をそのまま、カップリング反応において使用した。

#### 【0337】

ステップ3. tert-ブチル(1α, 5α, 6α)-6-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C3)の合成。

1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(10.1 g、52.7 mmol)および1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(7.13 g、52.8 mmol)を、ジクロロメタン(80 mL)中の(1α, 5α, 6α)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(8.00 g、35 mmol)の0℃溶液に添加し、反応混合物を0℃で30分間にわたって攪拌した。次いで、ジクロロメタン(50 mL)中のN-メトキシメタンアミンヒドロクロリド(6.87 g、70.4 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13.6 g、105 mmol)の溶液を10分間かけて滴下添加し、反応混合物を室温(25℃)で2時間にわたって攪拌した。水(100 mL)の添加の後に、混合物をジクロロメタン(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(50 mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を薄黄色の油状物として得た。収量：9.46 g、35.0 mmol、100%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, AB四重線の半分, J=11.2 Hz, 1H), 3.55 (d, AB四重線の半分, J=11.0 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.99-1.91 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H).

#### 【0338】

ステップ4. tert-ブチル(1α, 5α, 6α)-6-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C4)の合成。

臭化メチルマグネシウム(テトラヒドロフラン中3.0 M溶液; 23.3 mL、69.9 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)中のC3(9.46 g、35.0 mmol)の0℃溶液に滴下添加した。反応混合物を室温(25℃)で1時間にわたって攪拌し、その後、これを飽和塩化アンモニウム水溶液(200 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を赤色の固体として得た。収量：7.82 g、34.7 mmol、99%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (d, AB四重線の半分, J=11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, AB四重線の半分, J=11.3 Hz, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.77 (dd, J=3.0, 2.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

## 【0339】

ステップ5. tert-ブチル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-[ (2E)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エノイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C5)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中のC4(7.82 g、34.7 mmol)の溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(12.4 g、104 mmol)を添加し、反応混合物を110℃で16時間にわたって攪拌した。次いで、これを冷却し、水(100 mL)で処理し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×100 mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(90 mL)で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を赤色の固体として得た。収量: 9.20 g、32.8 mmol、94%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (d, J=12.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.63 (d, AB四重線の半分, J=11.2 Hz, 1H), 3.54 (d, AB四重線の半分, J=11.0 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.15-2.93 (br s, 3H), 2.93-2.70 (br s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.60 (dd, J=2.9, 2.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

10

## 【0340】

ステップ6. tert-ブチル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C6)の合成。

ヒドラジン水和物(1.97 g、39.4 mmol)を、エタノール(100 mL)中のC5(9.20 g、32.8 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を80℃で16時間にわたって攪拌した。真空中で濃縮した後に、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離液: ジエチルエーテル中9%、次いで、17%、次いで、50%酢酸エチル)により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 7.00 g、28.1 mmol、86%。LCMS m/z 193.8[(M-2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.01 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.80 (dd, J=3.4, 3.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

20

## 【0341】

ステップ7. tert-ブチル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-[1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C7)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中のC6(500 mg、2.01 mmol)、5-ブロモ-2-フルオロピリジン(529 mg、3.01 mmol)および炭酸セシウム(1.96 g、6.02 mmol)の混合物をマイクロ波反応器内で、160℃で1時間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を、C6(500 mg、2.01 mmol、および350 mg、1.40 mmol)で実施した2つの同様の反応と合わせ、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し; 合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配: 石油エーテル中0%~20%酢酸エチル)により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 1.25 g、3.08 mmol、57%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.41 (dd, J=2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, ABXパターンの半分, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, ABXパターンの半分, J=8.7, 0.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.85 (dd, J=3.5, 3.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

30

40

## 【0342】

ステップ8. tert-ブチル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-{1-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カル

50

ボキシラート (C 8) の合成。

トルエン (20 mL) 中の C 7 (1.00 g、2.47 mmol) の懸濁液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン (940 mg、3.70 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (181 mg、0.247 mmol)、および酢酸カリウム (726 mg、7.40 mmol) を添加し、混合物を窒素で5分間にわたって脱気した。反応混合物を18時間にわたって120℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中0%~20%酢酸エチル) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 1.02 g、2.25 mmol、91%。LCMS m/z 453.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73-8.69 (m, 1H), 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J=11 Hz, 1H), 3.73 (d, J=11 Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.87 (dd, J=3.3, 3.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 12H).

10

#### 【0343】

ステップ9. tert-ブチル (1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート (C 9) の合成。

テトラヒドロフランおよび水 (1:1 混合物、80 mL) 中の C 8 (1.02 g、2.25 mmol) の0℃混合物に、水酸化ナトリウム水溶液 (6 M、1 mL、6 mmol) を、続いて、過酸化水素 (水中30%溶液、0.77 g、6.8 mmol) を添加した。反応混合物を25℃に加温し、12時間にわたって攪拌し、その後、これをチオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、塩酸水溶液でpH 6に酸性化し、ジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配: ジクロロメタン中0%~10%メタノール) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 742 mg、2.17 mmol、96%。LCMS m/z 343.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.9, 0.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 0.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J=10.9 Hz, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.75 (dd, J=3.5, 3.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

20

30

#### 【0344】

ステップ10. 6-{3-[ (1α, 5α, 6α)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-3-オール、トリス (トリフルオロ酢酸) 塩 (C 10) の合成。

ジクロロメタン (5 mL) 中の C 9 (742 mg、2.17 mmol) の溶液を氷浴内で冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸 (3 mL) で処理した。反応混合物を30分間にわたって25℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮して、生成物 (1.27 g) を黄色のゴム状物として得た。LCMS m/z 243.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0345】

ステップ11. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[ (4-メトキシベンジル) オキシ]プロパン-2-イル (1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート (C 11) の合成。

トリエチルアミン (1.10 g、10.9 mmol) を、アセトニトリル (20 mL) 中の C 10 (先行するステップから、1.27 g、≤2.17 mmol) の0℃溶液にゆっくり添加し、その後、混合物を1時間にわたって攪拌した。化合物 C 2 [ステップ2から、アセトニトリル (30 mL) 中の粗製の反応混合物として; 約1.6 g、3.4 mmol] を0℃反応混合物に添加し、次いで、これを28℃で18時間にわたって攪拌した。次いで、これを氷水浴内で冷却し、C 2 (約0.74 g、1.6 mmol) の第2のバ

40

50

ッチでゆっくり処理した。18時間にわたって25℃で攪拌した後に、反応混合物を真空中で濃縮し；残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中0%～30%酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量：430mg、0.83mmol、2ステップで38%。LCMS m/z 519.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.9 Hz, 1H), [7.69 (d, J=8.8 Hz)および7.68 (d, J=8.9 Hz), 計1H], 7.32 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), [6.24 (d, J=2.5 Hz)および6.20 (d, J=2.5 Hz), 計1H], 5.53-5.40 (m, 1H), [4.56 (d, AB四重線の半分, J=11.4 Hz)および4.54 (d, AB四重線の半分, J=11.5 Hz), 計1H], 4.46 (d, AB四重線の半分, J=11.5 Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 4H), [3.79 (s)および3.73 (s), 計3H], 3.60-3.53 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), [1.77 (dd, J=3.5, 3.4 Hz)および1.74 (dd, J=3.5, 3.3 Hz), 計1H].

10

#### 【0346】

ステップ12. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(C12)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド(1mL)中のC11(90.0mg、0.174mmol)の0℃溶液に、炭酸カリウム(36mg、0.26mmol)およびヨードメタン(25.9mg、0.182mmol)を添加した。反応混合物を28℃で2時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中0%～30%酢酸エチル）により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量：86mg、0.16mmol、92%。LCMS m/z 533.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), [6.14 (d, J=2.3 Hz)および6.13 (d, J=2.4 Hz), 計1H], 5.54-5.43 (m, 1H), [4.57 (d, AB四重線の半分, J=11.7 Hz)および4.56 (d, AB四重線の半分, J=11.7 Hz), 計1H], 4.48 (d, AB四重線の半分, J=11.7 Hz, 1H), 3.92-3.65 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), [3.81 (s)および3.78 (s), 計3H], 3.64-3.53 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H).

20

30

#### 【0347】

ステップ13. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1α, 5α, 6α)-6-[1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(1)の合成。

トリフルオロ酢酸(1mL)を、ジクロロメタン(2mL)中のC12(114mg、0.214mmol)の0℃溶液にゆっくり添加した。反応混合物を26℃で30分間にわたって攪拌し、その後、これを氷浴内で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)でゆっくり処理した。混合物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：1：1の石油エーテル：酢酸エチル）で、生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量：65mg、0.16mmol、75%。LCMS m/z 413.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.51 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), [6.26 (d, J=2.6 Hz)および6.25 (d, J=2.8 Hz), 計1H], 5.34-5.24 (m, 1H), 3.94-3.74 (m,

40

50

4H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), [1.86 (dd, J=3.6, 3.5 Hz)および1.79 (dd, J=3.5, 3.4 Hz), 計1H].

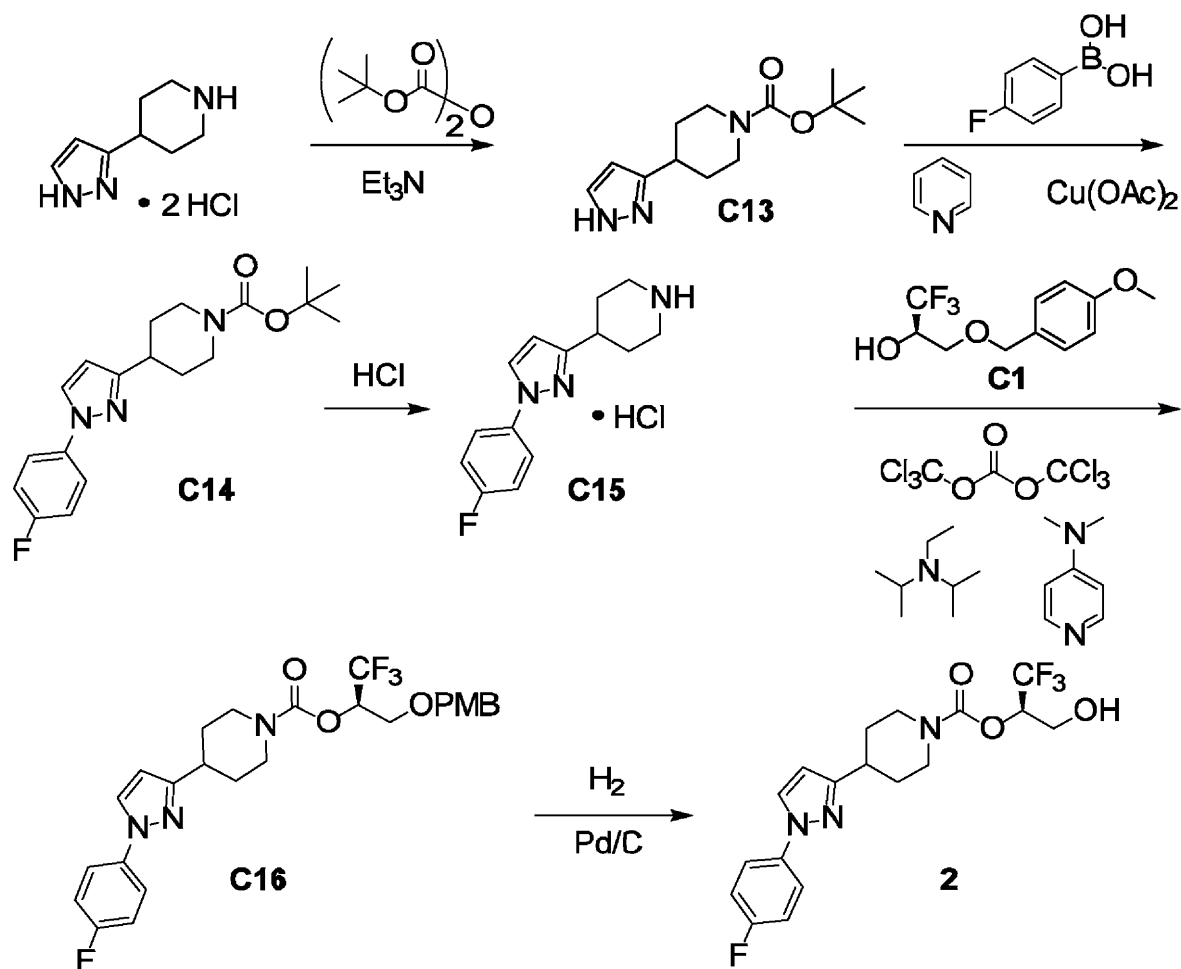
【0348】

(実施例2)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2)

【0349】

【化45】



ステップ1. tert-ブチル4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(C13)の合成。

ジクロロメタン(250mL)中の4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン、二塩酸塩(11.3g、50.4mmol)およびトリエチルアミン(20.4g、202mmol)の0℃混合物に、二炭酸ジtert-ブチル(11.0g、50.4mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、これを減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：石油エーテル中17%~80%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を薄黄色のゴム状物として得た。収量：9.50g、37.8mmol、75%。LCMS m/z 195.8 [(M-2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.30-4.03 (br s, 2H), 2.96-2.73

(m, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0350】

ステップ2. tert-ブチル4-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ルー 3 - イル] ピペリジン-1-カルボキシラート (C 1 4) の合成。

乾燥ジクロロメタン (40 mL) 中の C 1 3 (700 mg、2.78 mmol)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (429 mg、3.07 mmol)、および 4 Å 分子ふるい (1.0 g) の混合物に、ピリジン (441 mg、5.58 mmol) および酢酸銅 (I I) (759 mg、4.18 mmol) を添加した。反応混合物を、大気に開放しながら 48 時間にわたって室温で攪拌し、次いで、濾過した。濾液を水に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出し；合わせた有機層を水 (100 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル中 25% 酢酸エチル) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：700 mg、2.0 mmol、72%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.05 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.37 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

10

#### 【0351】

ステップ 3. 4- [1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン、塩酸塩 (C 1 5) の合成。

酢酸エチル中の塩化水素の溶液 (4 M、10 mL、40 mmol) を、酢酸エチル (10 mL) 中の C 1 4 (700 mg、2.0 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。反応混合物を 1.5 時間にわたって室温で (18 °C) 攪拌した後に、これを真空中で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。収量：560 mg、定量的であると推定される。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13-8.10 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.44-6.42 (m, 1H), 3.49 (ddd, J=13, 4, 4 Hz, 2H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H).

20

#### 【0352】

ステップ 4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル 4- [1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン-1-カルボキシラート (C 1 6) の合成。

ジクロロメタン (5 mL) 中のビス (トリクロロメチル) カルボナート (27.2 mg、91.6 μmol) の 0 °C 溶液に、C 1 (69.4 mg、0.277 mmol) を、続いて、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (36 mg、0.28 mmol) および 4- (ジメチルアミノ) ピリジン (2.0 mg、16 μmol) を添加した。反応混合物を室温 (15 °C) で 7 時間にわたって攪拌した後に、これを 0 °C に冷却し、ジクロロメタン (5 mL) 中の C 1 5 (100 mg、0.408 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (72 mg、0.56 mmol) の溶液で処理した。次いで、反応混合物を 15 °C で 16 時間にわたって攪拌し、その後、これをジクロロメタン (10 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (2×20 mL) で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル中 20% 酢酸エチル) により、生成物を無色の油状物として得たが、これは、<sup>1</sup>H NMR 分析によると純粋ではなかった。収量：90 mg、≤60%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), 特徴的ピーク：δ 8.04 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.20 (br dd, J=8.8, 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.15-2.92 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H).

30

40

#### 【0353】

ステップ 5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4- [1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン-1-カルボキシラート (2) の合成。

エタノール (50 mL) 中の C 1 6 (50 mg、96 μmol) の溶液に、炭素上のパラジウム (30 mg) を添加し、反応混合物を 20 °C で水素 (40 psi) 下で、6 時間

50

にわたって攪拌した。次いで、これを、珪藻土のパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し；シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中 25% 酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：15 mg、37  $\mu$ mol、38%。LCMS  $m/z$  402.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.21 (br dd,  $J=9.0, 8.4$  Hz, 2H), 6.38 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 5.32 (dq,  $J=7, 7, 4$  Hz, 1H), 4.29-4.16 (br m, 2H), 3.89 (br dd, ABXパターンの半分,  $J=12.5, 4$  Hz, 1H), 3.79 (br dd, ABXパターンの半分,  $J=12.4, 6.9$  Hz, 1H), 3.19-3.0 (m, 2H), 2.98 (tt,  $J=11.5, 4$  Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.85-1.61 (br m, 2H).

10

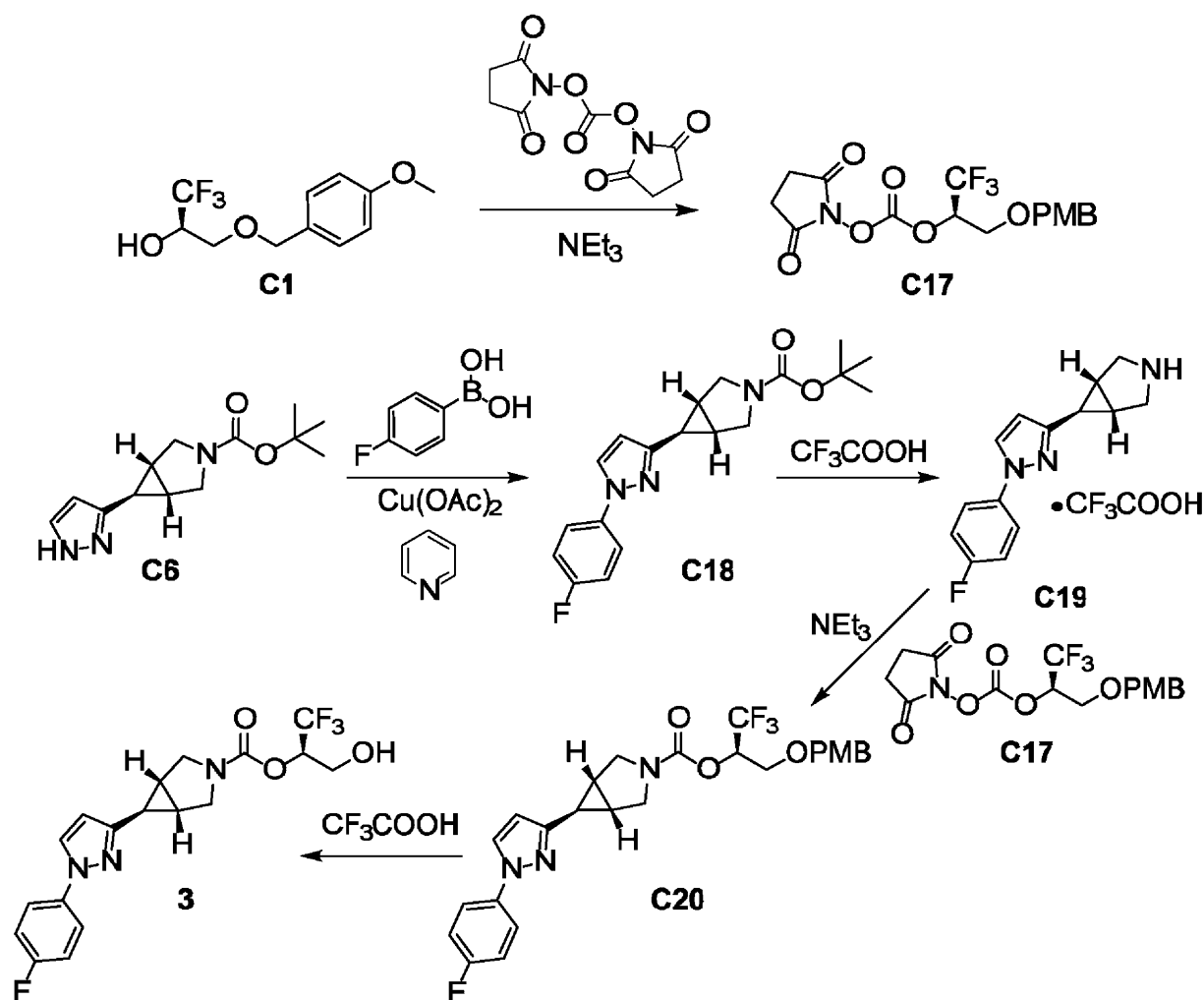
【0354】

(実施例3)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(3)

【0355】

【化46】



20

30

40

ステップ1. 1- { [ ( { (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3- [ (4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル } オキシ) カルボニル ] オキシ } ピロリジン-2, 5-ジオン (C17) の合成。

ジクロロメタン (20 mL) 中の C1 (701 mg、2.80 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (850 mg、8.40 mmol) および 1, 1'- [カルボニルビス (

50

オキシ) ] ジピロリジン-2, 5-ジオン (717 mg、2.80 mmol) を添加した。反応混合物を18時間にわたって25℃で攪拌し、次いで、そのまま、ステップ4において使用した。C17を利用する本明細書に記載のその後の合成のために、この物質を適切なスケールで生成し、C17の反応溶液をそのまま、カップリング反応において使用した。

#### 【0356】

ステップ2. tert-ブチル (1α, 5α, 6α)-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (C18) の合成。

ジクロロメタン (300 mL) 中の C6 (4.0 g、16 mmol) の15℃溶液に、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (2.92 g、20.9 mmol)、酢酸銅 (II) (4.37 g、24.1 mmol)、ピリジン (3.81 g、48.2 mmol)、および4 Å分子ふるい (0.5 g) を添加した。反応混合物を18時間にわたって30℃で攪拌し、その後、これを、水酸化アンモニウム水溶液 (100 mL) で洗浄した。この水層をジクロロメタン (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中0%~25%酢酸エチル) により、生成物を白色の固体として得た。収量: 3.3 g、9.6 mmol、60%。LCMS m/z 287.8 [(M-2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.12 (br dd, J=8.9, 8.4 Hz, 2H), 6.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.80 (d, AB四重線の半分, J=11.0 Hz, 1H), 3.71 (d, AB四重線の半分, J=10.9 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.85 (dd, J=3.4, 3.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

#### 【0357】

ステップ3. (1α, 5α, 6α)-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン、トリフルオロ酢酸塩 (C19) の合成。

トリフルオロ酢酸 (10 mL) 中の C18 (1.0 g、2.9 mmol) の混合物を30分間にわたって15℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル (10 mL) で摩砕して、生成物を白色の固体として得、これをそのまま、次のステップにおいて使用した。LCMS m/z 243.9 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0358】

ステップ4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル (1α, 5α, 6α)-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (C20) の合成。

C17の15℃溶液 [ステップ1からの反応混合物; ジクロロメタン (20 mL) 中 ≤ 2.80 mmol] に、ジクロロメタン (10 mL) 中の C19 (先行するステップから、≤ 2.9 mmol) およびトリエチルアミン (566 mg、5.59 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を終夜、18℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中0%~25%酢酸エチル) を使用して精製して、生成物をゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量: 900 mg、1.7 mmol、2ステップで61%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.13 (br dd, J=8.9, 8.3 Hz, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), [6.19 (d, J=2.4 Hz) および 6.16 (d, J=2.4 Hz), 計1H], 5.53-5.43 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.48 (d, AB四重線の半分, J=11.7 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), [3.82 (s) および 3.79 (s), 計3H], 3.73-3.65 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H)。

## 【0359】

ステップ5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキシラート(3)の合成。

トリフルオロ酢酸(10 mL)を、ジクロロメタン(30 mL)中のC20(890 mg、1.7 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を4時間にわたって15℃で攪拌した。次いで、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくり注ぎ入れ、得られた混合物をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲル上でのクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中0%～50%酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：440 mg、1.1 mmol、65%。LCMS m/z 399.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.13 (dd, J=8.7, 8.5 Hz, 2H), 6.21-6.17 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.38-2.27 (br m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H).

10

## 【0360】

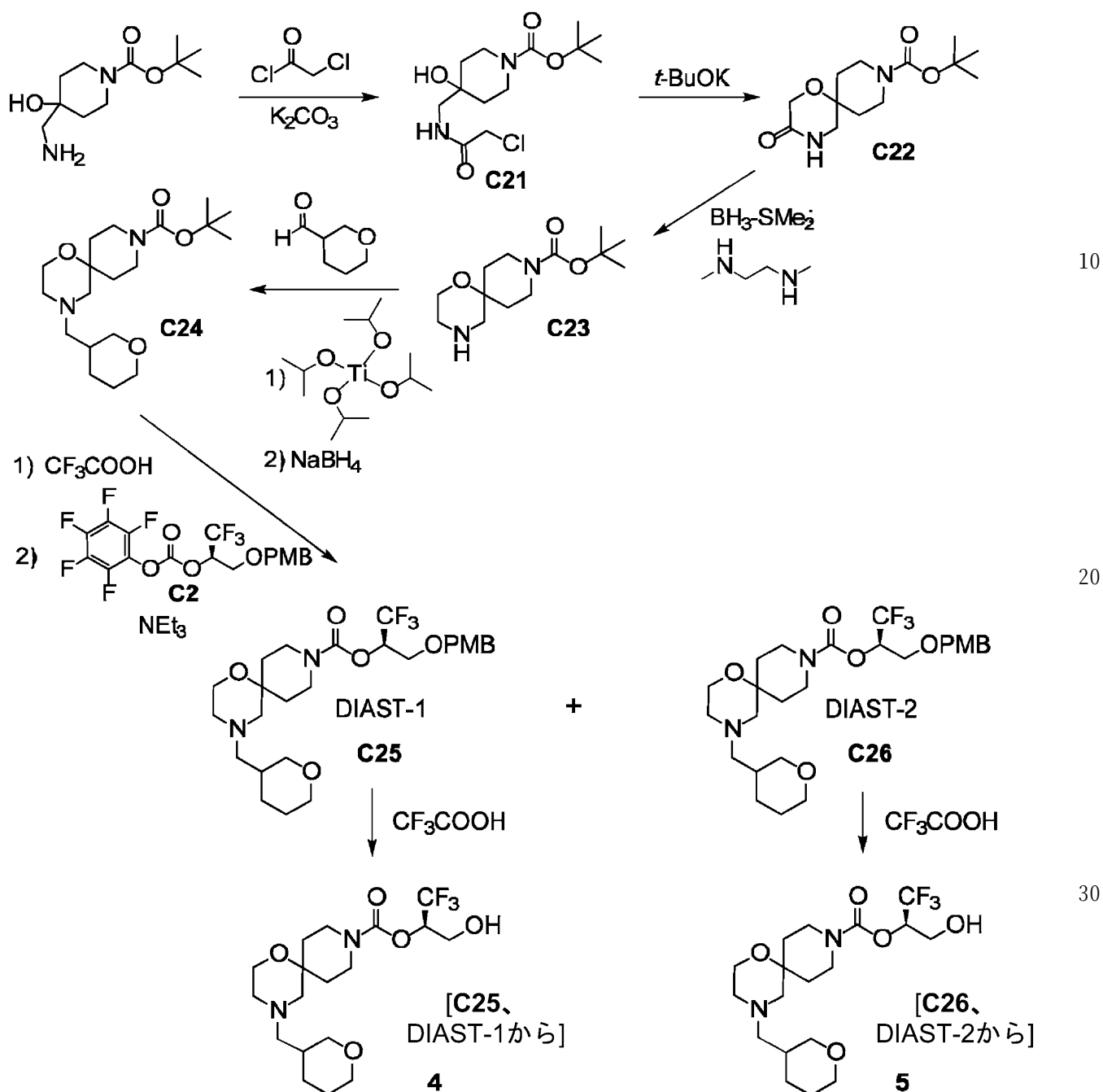
(実施例4および5)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート(4) [C25、DIAST-1から] および (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシラート(5) [C26、DIAST-2から]

20

## 【0361】

## 【化 4 7】



ステップ1. tert-ブチル4- { [ (クロロアセチル) アミノ] メチル } -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (C21) の合成。

水 (11 L) 中の炭酸カリウム (1.32 kg、9.55 mol) の溶液を、酢酸エチル (11 L) 中の tert-ブチル4- (アミノメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.10 kg、4.78 mol) の溶液に添加した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで、塩化クロロアセチル (595 g、5.27 mol) で滴下処理した。添加の完了後に、反応混合物を 25℃ に加温し、16 時間にわたって攪拌した。水層を酢酸エチル (3 × 10 L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；残渣を tert-ブチルメチルエーテル (10 L) で摩砕して、生成物 (1040 g) を得た。摩砕からの濾液を濃縮し、tert-ブチルメチルエーテルおよび石油エーテルの混合物 (1 : 1 ; 300 mL) で摩砕して、追加の生成物 (123 g) を白色の固体として得た。合わせた収量 : 1.16 kg、3.78 mol、79%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (br t, J=5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H),

3.88-3.70 (br m, 2H), 3.43-3.28 (br s, 2H), 3.20 (br dd, J=11, 11 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

#### 【0362】

ステップ2. tert-ブチル3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート (C22) の合成。

この反応を、2つの同様のバッチで実施した。2-プロパノール (20 L) 中の C21 (540 g、1.76 mol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (1.98 kg、17.6 mol) を25℃で添加し、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌した。真空中で溶媒を除去した後に、残渣を酢酸エチル (15 L) と水 (20 L) との間で分配した。水層を酢酸エチル (2×15 L) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル (2 L) で25℃で3時間にわたって摩砕して、生成物を白色の固体として得た。2つのバッチからの合計収量: 540 g、2.00 mmol、57%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78-6.59 (br m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96-3.74 (br s, 2H), 3.24 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.11 (br dd, J=12, 12 Hz, 2H), 1.89 (br d, J=13 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

10

#### 【0363】

ステップ3. tert-ブチル1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート (C23) の合成。

この反応を、次のとおりに12バッチで実施した。ボラン-硫化ジメチル複合体 (硫化ジメチル中10M、75 mL、750 mmol) を、テトラヒドロフラン (1.5 L) 中の C22 (50 g、180 mmol) の溶液に滴下添加した。反応混合物を6時間にわたって還流において (70℃) 加熱し、続いて、25℃で10時間にわたって攪拌した。次いで、これをメタノール (500 mL) でクエンチし、30分間にわたって25℃で攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた白色の固体をメタノール (1 L) に溶解し、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (65 g、740 mmol) で処理し、16時間にわたって還流において (70℃) 加熱した。12の反応混合物を合わせ、真空中で濃縮して、薄黄色の油状物を得；これを、ジクロロメタン (4 L) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (4×2 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル (500 mL) で、25℃で30分間にわたって摩砕して、生成物 (304 g) を白色の固体として得た。摩砕からの濾液を真空中で濃縮し、残渣を石油エーテル (200 mL) で25℃で36時間にわたって摩砕して、追加の生成物 (135 g) を白色の固体として得た。合計収量: 439 g、1.71 mol、77%。LCMS m/z 257.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85-3.59 (m, 4H), 3.14 (br dd, J=11, 11 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=4.9, 4.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.02-1.84 (br m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

20

30

#### 【0364】

ステップ4. tert-ブチル4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート (C24) の合成。

40

チタン (IV) イソプロポキシド (998 mg、3.51 mmol) を、エタノール (10 mL) 中の C23 (300 mg、1.17 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボアルデヒド (160 mg、1.40 mmol) の混合物に27℃で添加し、反応混合物を27℃で15時間にわたって攪拌した。次いで、これを0℃に冷却し、ホウ水素化ナトリウム (88.6 mg、2.34 mmol) で処理し、25℃で4時間にわたって攪拌した。水 (10 mL) をゆっくり添加し、得られた混合物を25℃で30分間にわたって攪拌した。C23 (50 mg、0.20 mmol) で実施された、より小さなスケールの反応からの混合物と合わせた後に、これを酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲル上でのクロマト

50

グラフィー（勾配：ジクロロメタン中0%～5%メタノール）により精製して、生成物を無色の油状物として得た。出発物質C23（200mg）も、黄色のゴム状物として回収した。収量：106mg、0.299mmol、22%（回収された出発物質に対して51%）。LCMS m/z 355.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.19-3.04 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.98-1.73 (m, 5H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 【0365】

ステップ5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサー4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、DIAST1 (C25) および (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサー4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、DIAST2 (C26) の合成

ジクロロメタン（2mL）中のC24（106mg、0.299mmol）の溶液を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（0.5mL）で処理した。反応混合物を25℃で50分間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮して、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサー4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、ビス-トリフルオロ酢酸塩を黄色の油状物として得た（100mg）。この物質をアセトニトリル（5mL）の中に入れ、0℃に冷却した。トリエチルアミン（151mg、1.49mmol）を添加し、反応混合物を0℃で数分間にわたって攪拌し、その後、C2（アセトニトリル中の反応溶液、0.49mmolを含有）を滴下添加した。得られた溶液を0℃で数分間にわたって攪拌し、次いで、25℃で15時間にわたって攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、追加のC2（アセトニトリル中の反応溶液、0.22mmolを含有）で滴下処理した。反応混合物を再び、数分間にわたって0℃で攪拌し、その後、25℃でさらに15時間にわたって攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：1：1の石油エーテル／酢酸エチル）に掛けて、ジアステレオ異性生成物の混合物を得た（100mg）。ジアステレオ異性体を超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Chiral Technologies Chiralpak AD、5μm；移動相：1：3のエタノール／二酸化炭素）により分離した。第1に溶離する化合物は、C25であり、薄黄色のゴム状物として得られた。収量：50mg、94μmol、31%。LCMS m/z 531.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク：δ 7.28-7.23 (m,

2H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 6.89

(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.53-5.44 (m, 1H), 4.51 (AB四重線, 低磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H),

3.90-3.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H),

3.15-3.07 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H),

2.05-1.93 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H)。

### 【0366】

第2に溶離するジアステレオ異性体はC26であり、同じく、薄黄色のゴム状物として得られた。収量：50mg、94μmol、31%。LCMS m/z 531.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク：δ 7.28-7.22 (m,

2H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 6.89

(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=12

Hz, Δν<sub>AB</sub>=26 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H),

3.45-3.35 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H),

2.36-2.28 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H),

1.46-1.34 (m, 2H).

【0367】

ステップ6. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(4) [C25、DIAST-1から]の合成。

トリフルオロ酢酸(1 mL)を、ジクロロメタン(4 mL)中のC25(50 mg、94 μmol)の0℃溶液に滴下添加し、反応混合物を0℃で1時間にわたって攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を添加し、混合物をジクロロメタン(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：1：1の酢酸エチル／石油エーテル)により、生成物を薄黄色のゴム状物として得た。収量：34.5 mg、84.0 μmol、89%。LCMS m/z 411.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31-5.18 (br m, 1H), 4.04-3.76 (m, 6H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.11 (br dd, J=10, 10 Hz, 1H), 2.68-2.46 (br m, 1H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-1.93 (m, 5H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 2H).

10

【0368】

ステップ7. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート [C26から、DIAST-2] (5)の合成

20

化合物C26を、C25から4を合成するために記載した方法を使用して当該生成物に変換した。生成物を黄色のゴム状物として単離した。収量：34.0 mg、82.8 μmol、88%。LCMS m/z 411.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.19 (br m, 1H), 4.05-3.77 (m, 6H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.12 (br dd, J=10, 10 Hz, 1H), 2.61-2.20 (m, 4H), 2.20-1.94 (m, 5H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H, 推定；水のピークにより一部不明確), 1.51-1.38 (m, 2H).

30

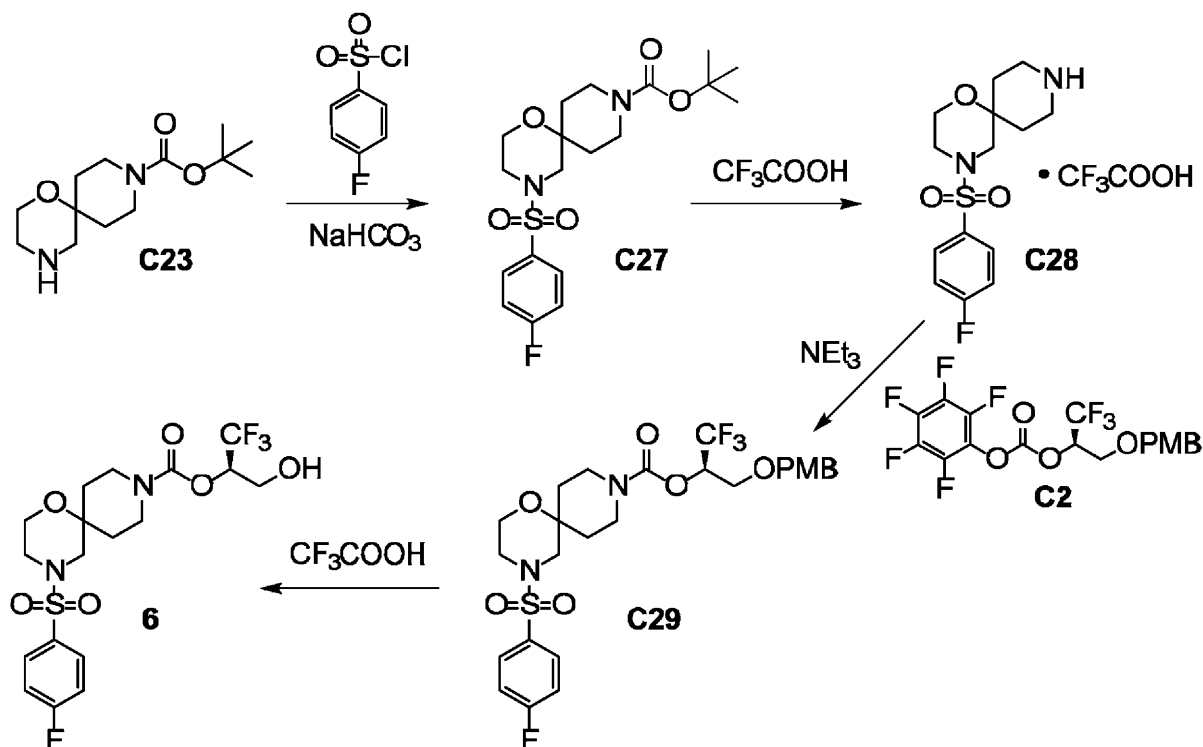
【0369】

(実施例6)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(6)

【0370】

## 【化 4 8】



10

20

30

40

50

ステップ1. tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート (C27) の合成。

4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (4.18 g、21.5 mmol) を、C23 (5.0 g、20 mmol)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (55 mL)、およびジクロロメタン (195 mL) の混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、その後、水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ジクロロメタン中 0%~10% メタノール) により、生成物を白色の泡状物として得た。収量: 8.4 g、20 mmol、定量。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.8-3.66 (m, 2H), 3.79 (dd, J=5.0, 5.0 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.89-2.67 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

## 【0371】

ステップ2. 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩 (C28) の合成。

トリフルオロ酢酸 (15 mL) を、C27 (3.16 g、7.62 mmol) およびジクロロメタン (38 mL) の溶液にゆっくり添加した。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌した後に、これを真空中で濃縮して、生成物を得、これを次のステップにおいて、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 315.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.75 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.81 (br dd, J=5.1, 4.7 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.04 (br dd, J=4.9, 4.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.24 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 1.82 (ddd, J=14.8, 13.3, 4.5 Hz, 2H)。

## 【0372】

ステップ3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート (C29) の合成

。

トリエチルアミン (5.3 mL、38 mmol) を、アセトニトリル (40 mL) 中の C28 (先行するステップから、 $\leq 7.62$  mmol) の 0 °C 溶液に添加した。反応混合物を 0 °C で数分間にわたって攪拌し、その後、C2 (アセトニトリル中の反応溶液、9.9 mmol を含有) を滴下添加した。温度を 0 °C で数分間にわたって維持し、次いで、反応混合物を室温で 3 日間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中 0 % ~ 50 % 酢酸エチル) を使用して精製して、生成物を白色の泡状物として得た。収量: 3.9 g、6.6 mmol、2 ステップで 87 %。LCMS m/z 635.5 [(M+HCOOH)-H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79-7.73 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.96-6.85 (m, 2H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, 低磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$ =28 Hz, 2H), 3.95-3.64 (m, 9H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 2H)。

10

## 【0373】

ステップ 4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (6) の合成。

トリフルオロ酢酸 (25 mL) をジクロロメタン (100 mL) 中の C29 (3.9 g、6.6 mmol) の 0 °C 溶液に滴下添加し、反応混合物を室温に加温し、2 時間にわたって攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し; 残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中 0 % ~ 100 % 酢酸エチル) により、生成物を白色の泡状物として得た。収量: 2.6 g、5.5 mmol、83 %。LCMS m/z 471.5 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.85-7.78 (m, 2H), 7.51 (br dd, J=8.9, 8.8 Hz, 2H), 5.30-5.16 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 6H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H)。

20

## 【0374】

6 (1 g) の結晶化を、酢酸エチル (10 mL) およびヘキサン (20 mL) を使用して実施して、生成物を白色の固体として得 (融点 132 °C); この物質は、粉末 X 線回折により、結晶質であると決定された。結晶化での収量: 826 mg、83 %。LCMS m/z 471.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.85-7.78 (m, 2H), 7.51 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.30-5.16 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 6H), 3.21-3.01 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 2H)。

30

## 【0375】

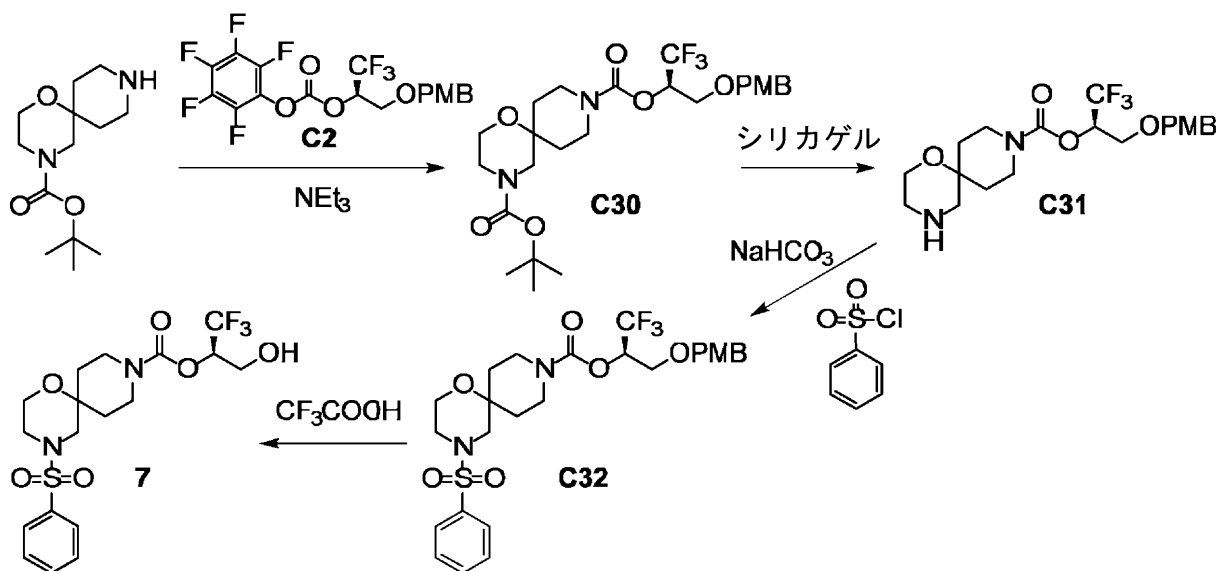
(実施例 7)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (7)

40

## 【0376】

## 【化 4 9】



10

20

30

40

50

ステップ 1. 4-tert-ブチル 9-[(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル]1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4,9-ジカルボキシラート (C30) の合成。

トリエチルアミン (9.28 g、91.7 mmol) を、アセトニトリル (60 mL) 中の tert-ブチル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシラート (4.70 g、18.3 mmol) の 0℃ 溶液に添加し；次いで、C2 (アセトニトリル中の反応溶液、27.5 mmol を含有) を滴下添加し、反応混合物を 0℃ で数分間にわたって攪拌した。次いで、これを 25℃ に加温し、15 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0%~100% ジクロロメタン) により精製した。生成物 (11.2 g) を黄色の油状物として単離し、これは、LCMS 分析によると、純粋ではなかった；この物質を、さらに精製することなく使用した。LCMS  $m/z$  555.1  $[M+Na]^+$ 。

## 【0377】

ステップ 2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (C31) の合成。

C30 (先行するステップから、4.5 g、 $\leq 7.4$  mmol) およびシリカゲル (5.0 g) の混合物を 150℃ で 3.5 時間にわたって攪拌し、その後、これを、C30 (4.5 g、 $\leq 7.4$  mmol) で実施した同様の反応と合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：ジクロロメタン中 0%~8% メタノール) により精製した。生成物を茶色の油状物として得た。収量：2.53 g、5.85 mmol、2 ステップで 40%。LCMS  $m/z$  433.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.88 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 5.54-5.43 (br m, 1H), 4.51 (AB 四重線,  $J_{AB}=11.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=27.5$  Hz, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.63 (m, 4H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.86 (dd,  $J=4.8, 4.5$  Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 2H)。

## 【0378】

ステップ 3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (C32) の合成。

塩化ベンゼンスルホニル (61.3 mg、0.347 mmol) を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中の C31 (100 mg、0.

23 mmol) の 5℃ 溶液に添加し、反応混合物を 5℃ で 16 時間にわたって攪拌した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液: 3:1 の石油エーテル/酢酸エチル) により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 116 mg、0.203 mmol、88%。LCMS  $m/z$  594.9  $[M+Na^+]$ 。

#### 【0379】

ステップ 4. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (7) の合成。

ジクロロメタン (10 mL) 中の C32 (203 mg、0.354 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL、30 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 10 分間にわたって攪拌した。反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により、約 8 の pH までクエンチし、得られた混合物をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。逆相 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18; 移動相 A: 水中 0.225% ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 40%~60% B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 101 mg、0.224 mmol、63%。LCMS  $m/z$  452.9  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.78-7.72 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 5.32-5.20

(br m, 1H), 4.05-3.95 (br m, 1H), 3.95-3.8 (m, 3H), 3.79 (dd,  $J=5.1, 4.8$  Hz, 2H), 3.32-3.13 (m, 2H), 3.10-2.92 (br m, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.34-2.22 (br m, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.6-1.44 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

#### 【0380】

(実施例 8 および 9)

(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (8) および (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (9)

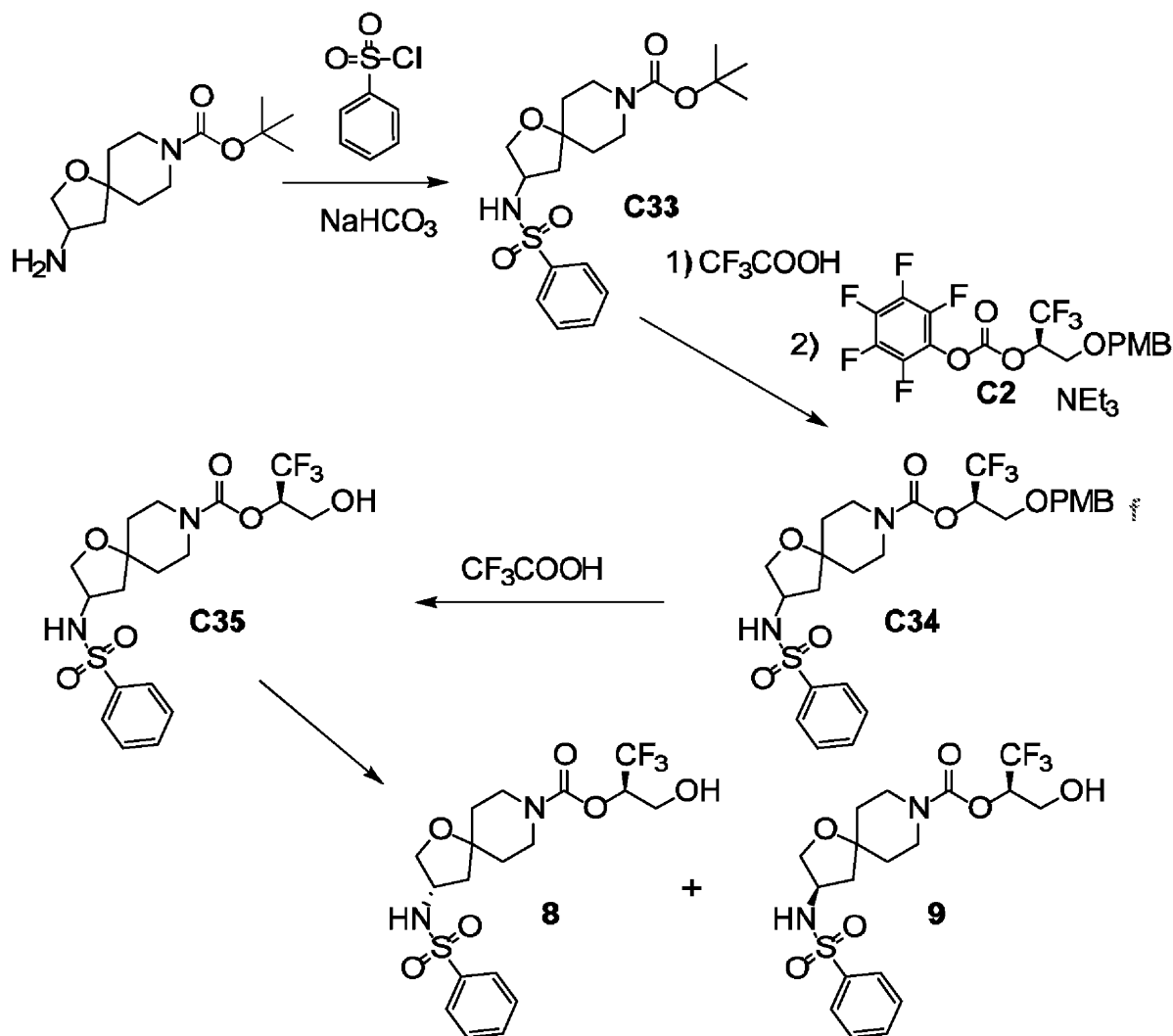
#### 【0381】

10

20

30

【化 5 0】



10

20

30

40

50

ステップ1. **tert**-ブチル 3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C33) の合成。

**tert**-ブチル 3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを、実施例7においてC31からC32を合成するために記載した方法を使用して当該生成物に変換した。生成物を無色のゴム状物として単離した。収量：200 mg、0.504 mmol、65%。LCMS  $m/z$  296.8  $[(M-\text{BOC})+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.85 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 4.82 (br d,  $J=8$  Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J=9.6, 5.7$  Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 1.97 (dd,  $J=13.3, 7.6$  Hz, 1H), 1.63-1.48 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.44 (s, 9H)。

【0382】

ステップ2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C34) の合成。

トリフルオロ酢酸 (2 mL) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の C33 (200 mg、0.504 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で1時間にわたって攪拌した。真空中で溶媒を除去して、N-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、トリフルオロ酢酸塩を無色のゴム状物として得た。LCMS  $m/z$  297.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。この物質をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  に冷却し、トリエチルアミン (153 mg、1.51 mmol) で処理した。この溶液を  $0^\circ\text{C}$  で数分間に

わたって攪拌した後に、C 2 (0.755 mmol) を含有するアセトニトリル中の反応溶液) を滴下添加し、攪拌を 0 °C で 30 分間にわたって継続した。次いで、反応混合物を 25 °C に加温し、18 時間にわたって攪拌し、その後、これを減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油中 1 % ~ 34 % 酢酸エチル) により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 180 mg、0.314 mmol、62 %。LCMS m/z 595.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (br d, J=7 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.23 (br d, J=8 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8 Hz, 2H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.50 (AB 四重線, J<sub>AB</sub>=11.3 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28 Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 4H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.72-1.38 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

10

### 【0383】

ステップ 3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C35) の合成。

トリフルオロ酢酸 (2 mL) を、ジクロロメタン (8 mL) 中の C34 (180 mg、0.314 mmol) の 0 °C 溶液に添加し、反応混合物を 0 °C で 30 分間にわたって攪拌し、その後、これを、pH が 7 を超えるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。水層を酢酸エチル (5 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液: 1:1 の石油エーテル/酢酸エチル) により、生成物のジアステレオ異性混合物を無色の油状物として得た。収量: 130 mg、0.287 mmol、91 %。

20

### 【0384】

ステップ 4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (8) および (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (9) の単離。

超臨界流体クロマトグラフィー (カラム: Chiral Technologies Chiral pak AD、5 μm; 移動相: 3:7 の 2-プロパノール/二酸化炭素) により、化合物 C35 (130 mg、0.287 mmol) をその構成成分のジアステレオ異性体に分離した。第 1 に溶離するジアステレオ異性体を、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液: 1:1 の石油エーテル/酢酸エチル) によりさらに精製して、8 を無色のゴム状物として得た。分離での収量: 62.0 mg、0.137 mmol、48 %。LCMS m/z 474.8 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.30-5.18 (br m, 1H), 4.89-4.77 (br m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.90-3.64 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 2H), 1.99 (dd, J=13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.75-1.44 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

30

40

第 2 に溶離するジアステレオ異性体は 9 であり、同じく、無色のゴム状物として単離した。分離での収量: 67.0 mg、0.148 mmol、52 %。LCMS m/z 475.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.41-3.21 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.75-1.39 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

### 【0385】

8 および 9 について示される絶対立体配置は、C48 の X 線結晶構造決定との関係により、次の手法で確立された (実施例 15 を参照されたい): C48 およびその鏡像異性体

50

C 4 9 を、この実施例に記載の方法を使用して 8 および 9 の一般構造のサンプルに変換した。超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Chiral Technologies Chiralpak AD、5  $\mu$ m；移動相 A：二酸化炭素；移動相 B：2-プロパノール；勾配：5%～60% B）は、C 4 8 に由来する物質と 9 との間の明らかな相関を示した（保持時間 7.44 および 7.45 分）。同様に、C 4 9 に由来する物質は、8 の保持時間と非常に類似した保持時間を示した（6.86 および 6.87 分）。

【0386】

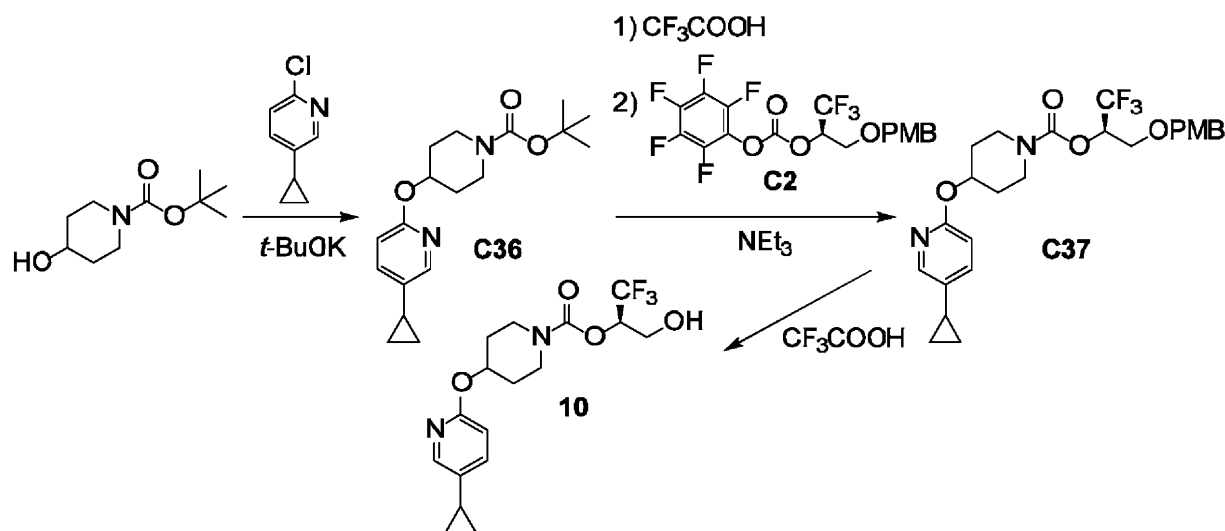
（実施例 10）

（2R）-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラート（10）

10

【0387】

【化 51】



20

ステップ 1. tert-ブチル 4-[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラート（C 3 6）の合成。

30

カリウム tert-ブトキシド（913 mg、8.14 mmol）を、N, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中の tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート（983 mg、4.88 mmol）の溶液に添加し、反応混合物を 2 時間にわたって 50 °C で加熱した。次いで、2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン（250 mg、1.63 mmol）を添加し、反応混合物を 100 °C で 18 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出し；合わせた有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中 0%～10% 酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：120 mg、0.377 mmol、23%。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  7.97-7.93 (m, 1H), 7.3-7.21 (m, 1H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)。

40

【0388】

ステップ 2. （2R）-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラート（C 3 7）の合成。

C 3 6 から C 3 7 への変換を、実施例 8 および 9 において C 3 3 から C 3 4 を合成するために記載した方法を使用して実施した。生成物を無色のゴム状物として単離した。収量

50



実施例 7 において C 3 1 から C 3 2 を合成するために記載した方法を使用して、C 3 1 から当該生成物への変換を実施して、C 3 8 を無色のゴム状物として得た。収量：1 3 0 m g、0. 2 2 0 m m o l、7 9 %。LCMS m/z 612.9 [M+Na<sup>+</sup>]

【0 3 9 2】

ステップ 2. (2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル 4 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 9 - カルボキシラート (1 1) の合成。

トリフルオロ酢酸 (2 m L、3 0 m m o l) を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中の C 3 8 (1 9 0 m g、0. 3 2 2 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物を 2 5 °C で 1 0 分間にわたって攪拌し、その後、これを、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で約 8 の p H に処理した。混合物をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。逆相 H P L C (カラム：P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 ; 移動相 A : 水中 0. 2 2 5 % ギ酸 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 4 3 % ~ 6 3 % B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量 : 9 3. 4 m g、0. 1 9 8 m m o l、6 1 %。LCMS m/z 470.9 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 3H), 3.80 (dd, J=5.0, 4.9 Hz, 2H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

【0 3 9 3】

(実施例 1 2)

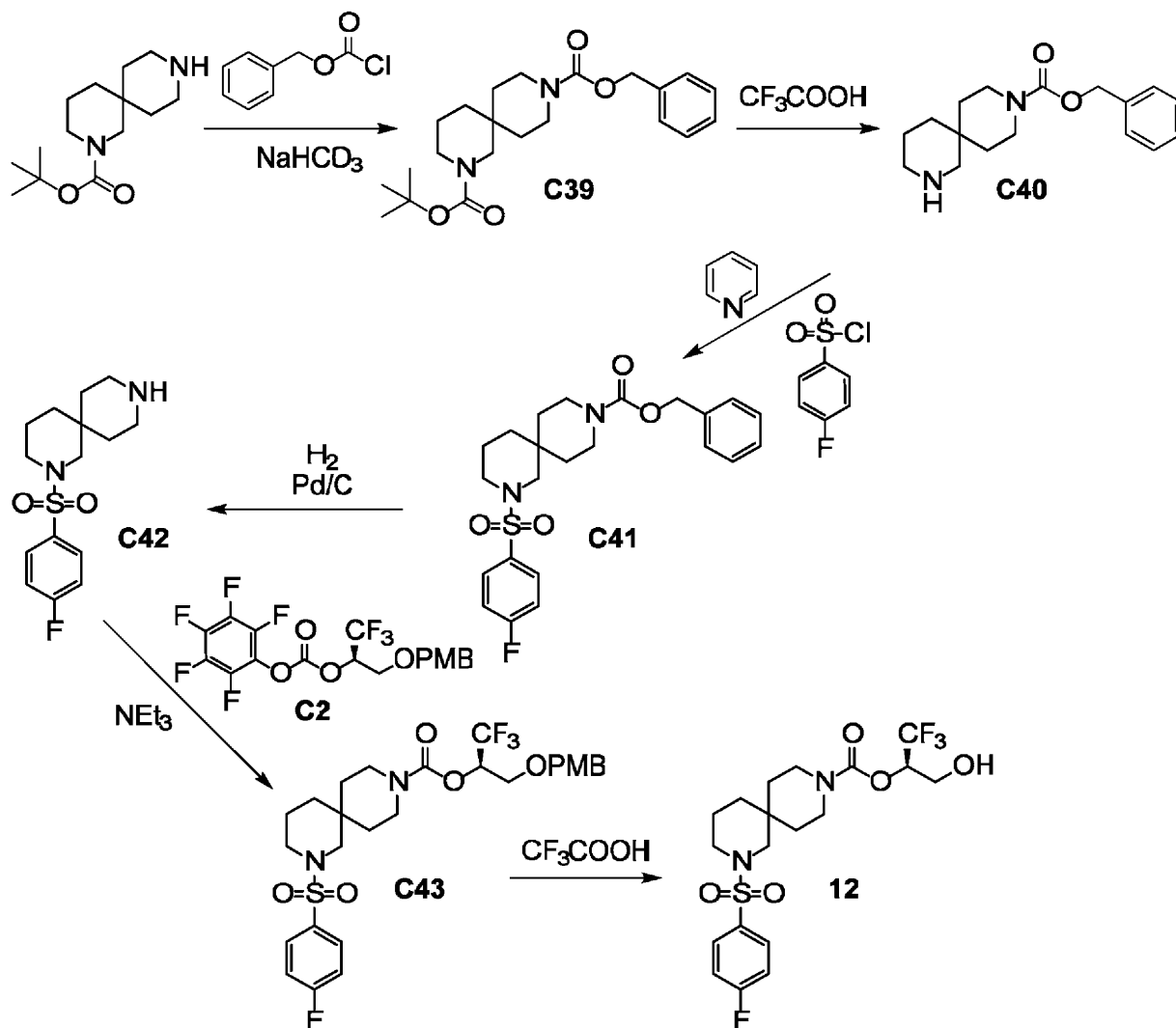
(2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル 2 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - 2, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 9 - カルボキシラート (1 2)

【0 3 9 4】

10

20

## 【化 5 3】



10

20

30

40

50

ステップ 1. 9-ベンジル 2-tert-ブチル 2,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-2,9-ジカルボキシレート (C39) の合成。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) およびクロロギ酸ベンジル (161 mg、0.944 mmol) を酢酸エチル (5 mL) 中の tert-ブチル 2,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-2-カルボキシレート (200 mg、0.786 mmol) の 0℃ 溶液に添加し、反応混合物を 18 時間にわたって 30℃ で攪拌した。水層を酢酸エチル (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0%～20% 酢酸エチル) により、生成物を油状物として得た。収量：235 mg、0.605 mmol、77%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.48-3.19 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 6H), 1.45 (m, 9H).

## 【0395】

ステップ 2. ベンジル 2,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-カルボキシレート (C40) の合成。

トリフルオロ酢酸 (3 mL) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の C39 (235 mg、0.605 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 30 分間にわたって室温で攪拌した。真空中で溶媒を除去した後に、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に入れ、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物をゴム状物として得た。収量：116 mg、0.402 mmol、66%。LCMS m/z 289.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0396】

ステップ3. ベンジル2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C41)の合成。

4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(117mg、0.601mmol)を、ピリジン(2mL)中のC40(116mg、0.402mmol)の溶液に添加し、反応混合物を18時間にわたって30℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン(20mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)との間で分配し、有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：石油エーテル中0%~25%酢酸エチル)により、生成物をゴム状物として得た。収量：140mg、0.314mmol、78%。LCMS m/z 446.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.22 (dd, J=8.8, 8.4 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 1H), 3.04-2.80 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.65-1.5 (m, 2H, 推定；水のピークにより不明確), 1.44 (ddd, J=14, 9, 4 Hz, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H).

10

## 【0397】

ステップ4. 2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン(C42)の合成。

テトラヒドロフラン(10mL)中のC41(60.0mg、0.134mmol)の溶液に、炭素上の10%パラジウム(14.3mg、13.4μmol)を添加し、混合物を水素雰囲気(45psi)下で、18時間にわたって50℃で攪拌した。反応混合物の濾過の後に、濾過ケーキをメタノール(20mL)で洗浄し；合わせた濾液を真空中で濃縮して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：42.0mg、0.134mmol、100%。LCMS m/z 312.9 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0398】

ステップ5. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C43)の合成。

実施例7においてC30を合成するために記載した方法を使用して、C42から当該生成物への変換を行った。この場合には、精製をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：3:1の石油エーテル/酢酸エチル)により実施して、生成物をゴム状物として得た。収量：55mg、93μmol、35%。LCMS m/z 611.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

30

## 【0399】

ステップ6. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(12)の合成。

反応を0℃で実施したことを除いて、実施例11においてC38から11を合成するために記載した方法を使用して、C43から当該生成物への変換を実施した。精製をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：9:1のジクロロメタン/メタノール)により行って、生成物を白色の固体として得た。収量：13mg、28μmol、30%。LCMS m/z 491.1 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (br dd, J=8.5, 5.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=8.5, 8.3 Hz, 2H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

40

## 【0400】

(実施例13)

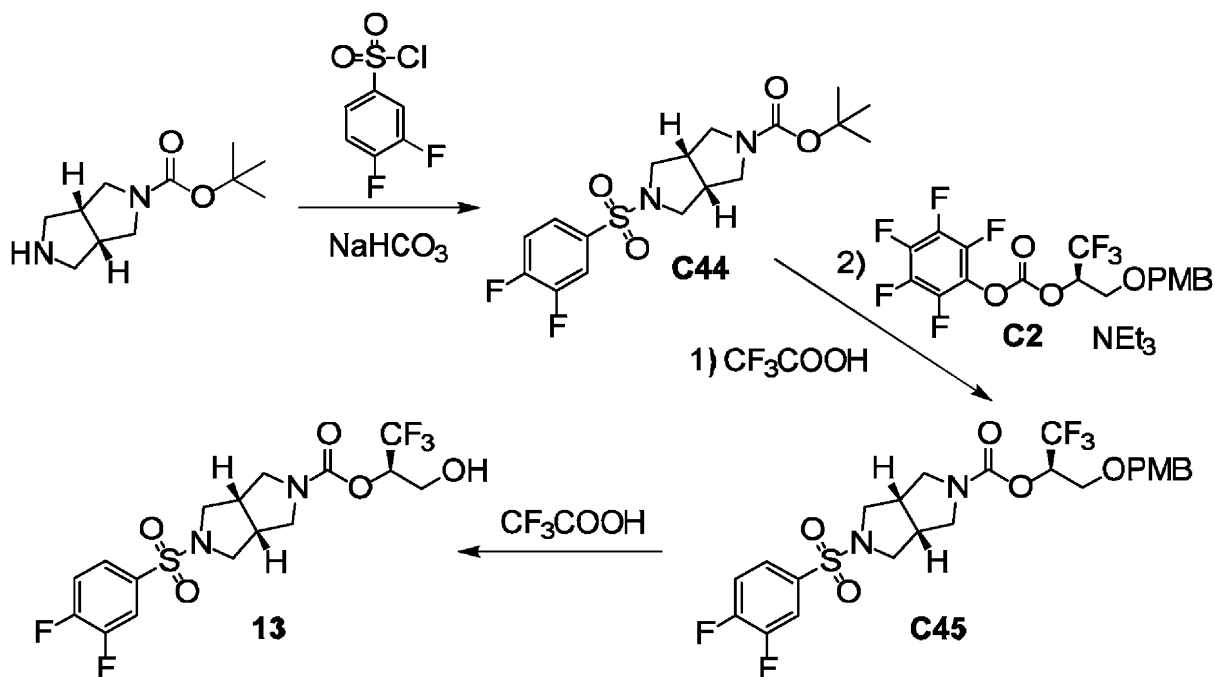
(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3aR, 6aS)-5-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロピロロ[3,

50

4-c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (13)

【0401】

【化54】



10

20

ステップ1. tert-ブチル (3aR, 6aS) -5- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (C44) の合成。

実施例7においてC31からC32を合成するために記載した方法を使用して、tert-ブチル (3aR, 6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラートをC44に変換した。生成物を白色の固体として得た。収量：100mg、0.257mmol、68%。LCMS m/z 410.9 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (ddd, J=9, 7, 2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.36 (ddd, J=9, 9, 7 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

30

【0402】

ステップ2. (2R) -1, 1, 1-トリフルオロ-3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル (3aR, 6aS) -5- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (C45) の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C44からC45への変換を行った。中間体 (3aR, 6aS) -2- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、トリフルオロ酢酸塩の<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ 7.80 (ddd, J=9.7, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.58 (ddd, J=10.0, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 4H)。この場合には、精製をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液：2：1の石油エーテル/酢酸エチル) により実施して、C45を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量：100mg、0.18mmol、69%。LCMS m/z 587.0 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.64 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), [3.83 (s) および 3.81 (s)

40

50

, 計3H], 3.77-3.55 (m, 4H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 2H).

【0403】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3aR, 6aS)-5-[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシラート(13)の合成。

実施例8および9においてC34からC35を合成するために記載した方法を使用して、C45から13への変換を実施した。生成物を、無色の油状物として単離した。収量：40mg、90μmol、50%。LCMS m/z 445.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (br dd, J=9.0, 7.3 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.42-3.07 (m, 5H), 2.99-2.84 (m, 2H).

10

【0404】

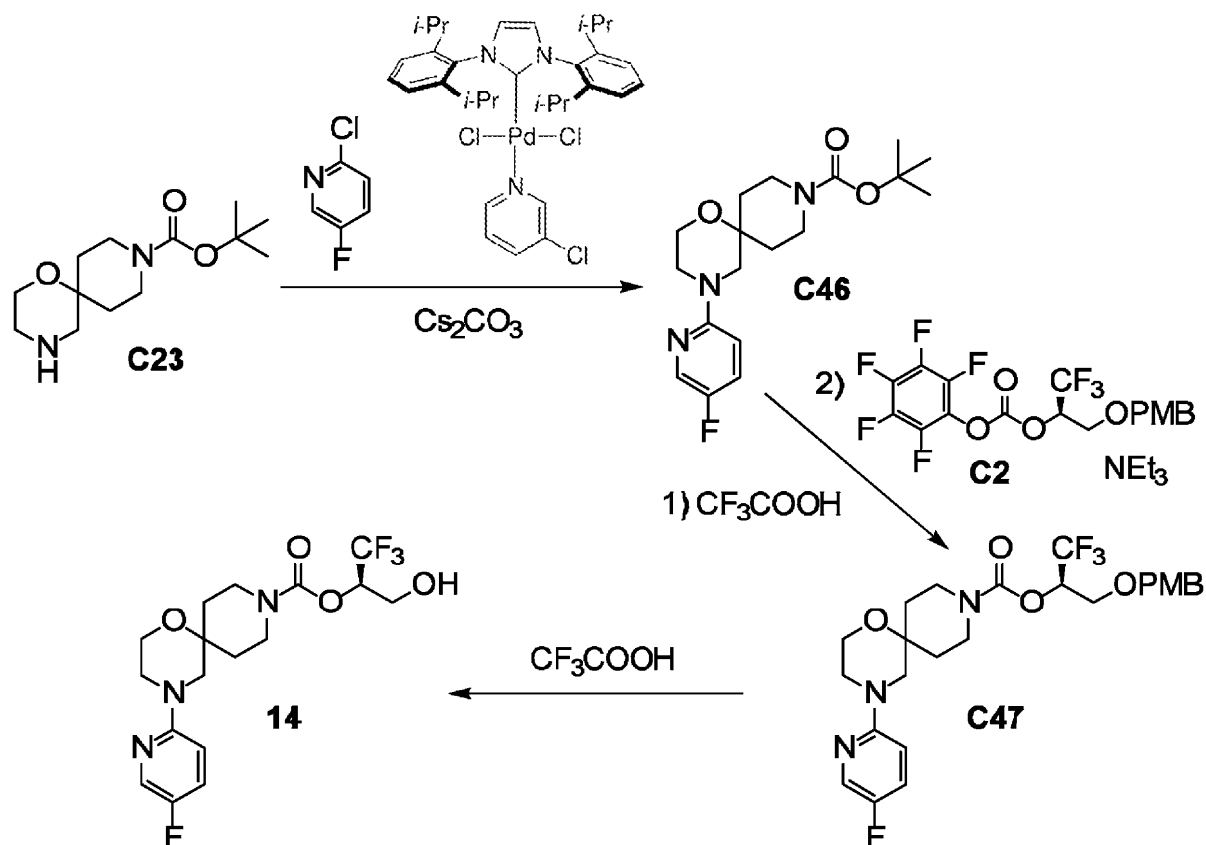
(実施例14)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(14)

【0405】

【化55】

20



30

40

ステップ1. tert-ブチル4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C46)の合成。

トルエン(10mL)中のC23(100mg、0.39mmol)、2-クロロ-5-フルオロピリジン(103mg、0.783mmol)、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム

50

ム (I I) ジクロリド (26.6 mg、39.1  $\mu\text{mol}$ )、および炭酸セシウム (381 mg、1.17 mmol) の混合物を3日間にわたって、120°Cで加熱した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し；シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中0%~10%メタノール）により、生成物を茶色のゴム状物として得た。収量：135 mg、0.384 mmol、98%。LCMS  $m/z$  352.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J=9.2, 7.7, 3.1$  Hz, 1H), 6.57

(dd,  $J=9.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J=6.0, 4.1$  Hz, 2H), 3.8-3.65 (m, 2H), 3.42 (dd,  $J=5.4, 4.8$  Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.19 (br dd,  $J=12, 12$  Hz, 2H), 1.91 (br d,  $J=13$  Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

10

#### 【0406】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (C47) の合成

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C46からC47への変換を実施した。中間体4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、ビス(トリフルオロ酢酸)塩のLCMS、 $m/z$  252.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。この場合には、分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：3：1の石油エーテル／酢酸エチル）を使用して精製を実施して、C47を薄黄色のゴム状物として得た。収量：70 mg、0.13 mmol、68%。LCMS  $m/z$  528.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

#### 【0407】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (14) の合成。

トリフルオロ酢酸 (1 mL) を、ジクロロメタン (5 mL) 中のC47 (70 mg、0.13 mmol) の0°C溶液に添加し、反応混合物を25°Cで1時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：2：3の石油エーテル／酢酸エチル）に掛けた。逆相HPLC（カラム：Agela Durashell C18、5  $\mu\text{m}$ ；移動相A：水中0.225%ギ酸；移動相B：アセトニトリル中0.225%ギ酸；勾配：38%~58%B）を使用してさらに精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：33.4 mg、82.0  $\mu\text{mol}$ 、63%。LCMS  $m/z$  408.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 6.59 (dd,  $J=9.2, 3.1$  Hz, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.06-3.77 (m, 6H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 4H), 2.68-2.38 (br s, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H).

30

#### 【0408】

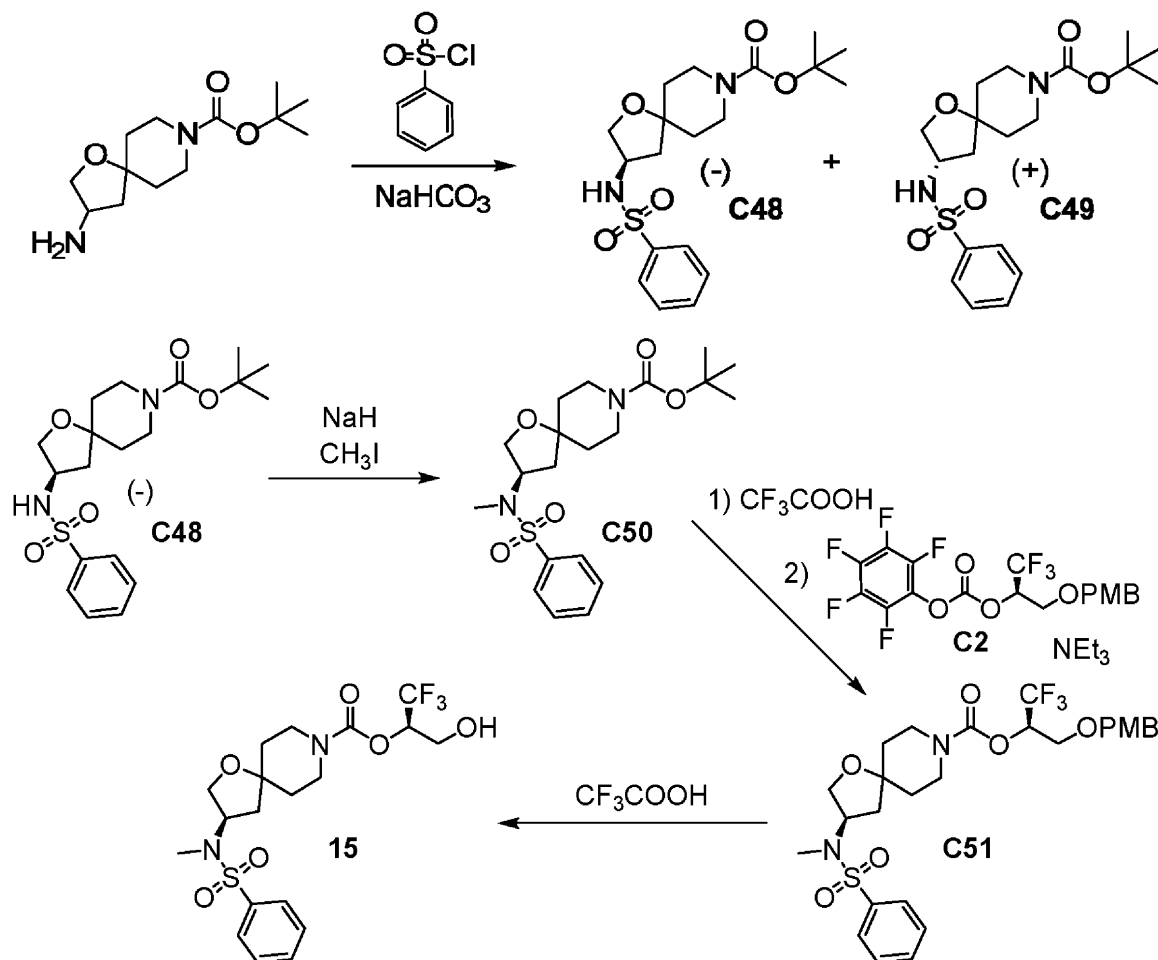
(実施例15)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R)-3-[(メチル(フェニルスルホニル)アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (15)

40

#### 【0409】

## 【化 5 6】



10

20

30

40

50

ステップ1.  $\text{tert}$ -ブチル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C48)および $\text{tert}$ -ブチル(3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C49)の合成。

実施例7においてC31からC32を合成するために記載したとおりに、 $\text{tert}$ -ブチル3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートと塩化ベンゼンスルホニルとの反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中20%~50%酢酸エチル)を使用して、ラセミ生成物を精製して、白色の固体(2.88g)を得、次いで、これを、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム：Phenomenex Lux Cellulose-3、5 $\mu\text{m}$ ；溶離液：二酸化炭素中7.5%(1:1のメタノール/アセトニトリル)]により、その構成成分の鏡像異性体に分離した。第1に溶離する生成物は、マイナスの(-)回転を示す粘着性の白色の固体として得られ、これをC48と称した。収量：1.35g、3.40mmol、45%。LCMS  $m/z$  395.5  $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.81 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J=9.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.97 (dd,  $J=13.4, 7.7$  Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

第2に溶離する生成物は、プラスの(+)回転を示す粘着性の白色の固体として得られ、これをC49と称した。収量：1.15g、2.90mmol、38%。LCMS  $m/z$  395.5  $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J=9.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.59-3.48 (m,

3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.97 (dd, J=13.4, 7.7 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

#### 【0410】

示されている絶対配置は、次のとおりに確立した：C48のこのバッチの一部をジクロロメタン／tert-ブチルメチルエーテルから再結晶化させ、その絶対配置を単結晶X線構造決定により決定した：

C48の単結晶X線構造決定

データ収集は、Bruker APEX回折計で室温で行った。データ収集は、オメガおよびファイスキャンからなった。

#### 【0411】

構造を、SHELXソフトウェアスーツを使用する直接的な方法により、空間群 $P2_12_12_1$ において解析した。構造を後で、フルマトリックス最小二乗法により精密化した。すべての非水素原子が見出され、異方性置換パラメーターを使用して精密化した。

#### 【0412】

窒素上に位置する水素原子をフーリエ差分マップから見出し、拘束距離で精密化した。残りの水素原子を、計算した位置に配置し、それらのキャリア原子に乗せた。最終精密化は、すべての水素原子での等方性置換パラメーターを含んだ。

#### 【0413】

尤度法を使用する絶対構造の解析(Hooft、2008)を、PLATON(Spek、2010)を使用して行った。結果は、絶対構造が正確に指定されたことを示す。この方法により、構造が正確である確率が100.0であると計算される。Hooftパラメーターは、0.09のesdで、0.015と報告される。

#### 【0414】

最終R指数は、4.2%であった。最終差分フーリエは、欠失または誤入電子密度がないことを明らかにした。

#### 【0415】

関連結晶、データ収集、および精密化情報を表1にまとめる。原子座標、結合長さ、結合角度、および置換パラメーターを表2～5に列挙する。

ソフトウェアおよび参考文献

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P.

McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, および J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R.

J. Gildea, J. A. K. Howard, および H.

Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, および A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

#### 【0416】

10

20

30

40

## 【表 1】

表1. C48の結晶データおよび構造精密化

|                        |                                                                                                    |    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 実験式                    | C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S                                    |    |
| 式量                     | 396.50                                                                                             |    |
| 温度                     | 276(2) K                                                                                           |    |
| 波長                     | 1.54178 Å                                                                                          | 10 |
| 結晶系                    | 斜方晶系                                                                                               |    |
| 空間群                    | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>                                                      |    |
| 単位格子寸法                 | a = 9.79150(10) Å      α = 90°<br>b = 11.11580(10) Å      β = 90°<br>c = 18.6694(2) Å      γ = 90° |    |
| 体積                     | 2031.98(4) Å <sup>3</sup>                                                                          |    |
| Z                      | 4                                                                                                  | 20 |
| 密度(計算値)                | 1.296 Mg/m <sup>3</sup>                                                                            |    |
| 吸収係数                   | 1.686 mm <sup>-1</sup>                                                                             |    |
| F(000)                 | 848                                                                                                |    |
| 結晶サイズ                  | 0.260 x 0.180 x 0.140 mm <sup>3</sup>                                                              |    |
| データ収集でのシータ範囲           | 4.630~68.568°                                                                                      |    |
| 指数範囲                   | -11<=h<=11,-13<=k<=13,<br>-20<=l<=22                                                               | 30 |
| 収集された反射                | 9404                                                                                               |    |
| 独立反射                   | 3633 [R(int) = 0.0247]                                                                             |    |
| シータ=70.31°についての完全性     | 99.3 %                                                                                             |    |
| 吸収補正                   | なし                                                                                                 |    |
| 精密化法                   | F <sup>2</sup> でフルマトリックス最小二乗                                                                       |    |
| データ/拘束/パラメーター          | 3633 / 1 / 251                                                                                     |    |
| F <sup>2</sup> に対する適合度 | 1.067                                                                                              | 40 |
| 最終R指数[I>2sigma(I)]     | R1 = 0.0418, wR2 = 0.1074                                                                          |    |
| R指数(全データ)              | R1 = 0.0441, wR2 = 0.1098                                                                          |    |
| 絶対構造パラメーター             | 0.017(9)                                                                                           |    |
| 吸光係数                   | n/a                                                                                                |    |
| 最大差分ピークおよびホール          | 0.428 および -0.457 e.Å <sup>-3</sup>                                                                 |    |

【表 2】

表2. **C48**の原子座標( $\times 10^4$ )および等価等方性置換パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。U(eq)は、直交 $U^{ij}$ テンソルのトレースの1/3と定義される。

|       | x        | y        | z        | U(eq) |    |
|-------|----------|----------|----------|-------|----|
| S(1)  | -3733(1) | 10920(1) | 849(1)   | 53(1) |    |
| N(1)  | -3045(3) | 9602(2)  | 839(2)   | 59(1) |    |
| N(2)  | 3033(2)  | 7292(2)  | 1366(2)  | 52(1) | 10 |
| O(1)  | -5113(3) | 10761(2) | 1075(1)  | 74(1) |    |
| O(2)  | -2848(3) | 11724(2) | 1218(1)  | 68(1) |    |
| O(3)  | 29(3)    | 8787(2)  | 1780(1)  | 68(1) |    |
| O(4)  | 5295(2)  | 7383(2)  | 1100(1)  | 53(1) |    |
| O(5)  | 4386(2)  | 5806(2)  | 1709(1)  | 55(1) |    |
| C(1)  | -4868(3) | 11071(3) | -483(2)  | 63(1) |    |
| C(2)  | -4920(4) | 11465(4) | -1195(2) | 76(1) | 20 |
| C(3)  | -3910(5) | 12188(4) | -1452(2) | 77(1) |    |
| C(4)  | -2853(5) | 12532(4) | -1029(2) | 80(1) |    |
| C(5)  | -2775(3) | 12136(3) | -315(2)  | 64(1) |    |
| C(6)  | -3796(3) | 11406(2) | -54(2)   | 49(1) |    |
| C(7)  | -1575(3) | 9468(3)  | 927(2)   | 49(1) |    |
| C(8)  | -1069(4) | 9583(4)  | 1697(2)  | 77(1) |    |
| C(9)  | 248(3)   | 8100(3)  | 1135(2)  | 48(1) |    |
| C(10) | -1087(3) | 8216(3)  | 724(2)   | 51(1) | 30 |
| C(11) | 601(3)   | 6821(3)  | 1356(2)  | 62(1) |    |
| C(12) | 1914(4)  | 6735(3)  | 1772(2)  | 67(1) |    |
| C(13) | 2776(3)  | 8526(3)  | 1137(2)  | 55(1) |    |
| C(14) | 1463(3)  | 8609(3)  | 722(2)   | 49(1) |    |
| C(15) | 4329(3)  | 6873(2)  | 1372(2)  | 46(1) |    |
| C(16) | 5650(3)  | 5100(3)  | 1749(2)  | 50(1) |    |
| C(17) | 6713(4)  | 5783(4)  | 2169(2)  | 69(1) |    |
| C(18) | 6126(5)  | 4758(4)  | 1005(2)  | 82(1) | 40 |
| C(19) | 5191(4)  | 3991(3)  | 2158(2)  | 62(1) |    |

【表 3 - 1】

表3. **C48**の結合長さ[Å]および角度[°]

|                |            |    |
|----------------|------------|----|
| S(1)-O(2)      | 1.423(3)   |    |
| S(1)-O(1)      | 1.426(2)   |    |
| S(1)-N(1)      | 1.613(2)   |    |
| S(1)-C(6)      | 1.772(3)   |    |
| N(1)-C(7)      | 1.456(4)   | 10 |
| N(2)-C(15)     | 1.353(4)   |    |
| N(2)-C(13)     | 1.459(4)   |    |
| N(2)-C(12)     | 1.468(4)   |    |
| O(3)-C(8)      | 1.400(4)   |    |
| O(3)-C(9)      | 1.441(4)   |    |
| O(4)-C(15)     | 1.214(4)   |    |
| O(5)-C(15)     | 1.344(3)   | 20 |
| O(5)-C(16)     | 1.467(3)   |    |
| C(1)-C(6)      | 1.372(5)   |    |
| C(1)-C(2)      | 1.400(5)   |    |
| C(2)-C(3)      | 1.362(6)   |    |
| C(3)-C(4)      | 1.358(6)   |    |
| C(4)-C(5)      | 1.405(5)   |    |
| C(5)-C(6)      | 1.376(4)   |    |
| C(7)-C(10)     | 1.520(4)   | 30 |
| C(7)-C(8)      | 1.525(5)   |    |
| C(9)-C(11)     | 1.520(4)   |    |
| C(9)-C(10)     | 1.521(4)   |    |
| C(9)-C(14)     | 1.526(4)   |    |
| C(11)-C(12)    | 1.506(5)   |    |
| C(13)-C(14)    | 1.503(4)   |    |
| C(16)-C(17)    | 1.508(5)   |    |
| C(16)-C(18)    | 1.514(5)   | 40 |
| C(16)-C(19)    | 1.518(4)   |    |
| O(2)-S(1)-O(1) | 120.73(17) |    |
| O(2)-S(1)-N(1) | 108.79(15) |    |
| O(1)-S(1)-N(1) | 106.64(15) |    |
| O(2)-S(1)-C(6) | 106.86(14) |    |

【 0 4 1 9 】

【 表 3 - 2 】

|                  |            |    |
|------------------|------------|----|
| O(1)-S(1)-C(6)   | 106.70(15) |    |
| N(1)-S(1)-C(6)   | 106.29(15) |    |
| C(7)-N(1)-S(1)   | 120.3(2)   |    |
| C(15)-N(2)-C(13) | 119.2(2)   |    |
| C(15)-N(2)-C(12) | 123.4(2)   |    |
| C(13)-N(2)-C(12) | 114.8(3)   | 10 |
| C(8)-O(3)-C(9)   | 110.9(2)   |    |
| C(15)-O(5)-C(16) | 122.1(2)   |    |
| C(6)-C(1)-C(2)   | 119.8(3)   |    |
| C(3)-C(2)-C(1)   | 119.6(4)   |    |
| C(4)-C(3)-C(2)   | 120.9(4)   |    |
| C(3)-C(4)-C(5)   | 120.4(4)   |    |
| C(6)-C(5)-C(4)   | 118.7(3)   |    |
| C(1)-C(6)-C(5)   | 120.6(3)   | 20 |
| C(1)-C(6)-S(1)   | 119.9(2)   |    |
| C(5)-C(6)-S(1)   | 119.4(3)   |    |
| N(1)-C(7)-C(10)  | 112.1(3)   |    |
| N(1)-C(7)-C(8)   | 114.8(3)   |    |
| C(10)-C(7)-C(8)  | 102.1(3)   |    |
| O(3)-C(8)-C(7)   | 107.5(3)   |    |
| O(3)-C(9)-C(11)  | 107.7(3)   | 30 |
| O(3)-C(9)-C(10)  | 104.4(2)   |    |
| C(11)-C(9)-C(10) | 114.3(3)   |    |
| O(3)-C(9)-C(14)  | 109.9(3)   |    |
| C(11)-C(9)-C(14) | 107.9(2)   |    |
| C(10)-C(9)-C(14) | 112.6(2)   |    |
| C(7)-C(10)-C(9)  | 102.8(2)   |    |
| C(12)-C(11)-C(9) | 113.1(3)   |    |
| N(2)-C(12)-C(11) | 110.1(3)   | 40 |
| N(2)-C(13)-C(14) | 110.9(3)   |    |
| C(13)-C(14)-C(9) | 112.6(2)   |    |
| O(4)-C(15)-O(5)  | 125.2(3)   |    |
| O(4)-C(15)-N(2)  | 124.5(3)   |    |
| O(5)-C(15)-N(2)  | 110.3(2)   |    |
| O(5)-C(16)-C(17) | 109.8(3)   |    |
| O(5)-C(16)-C(18) | 110.3(3)   | 50 |

【 0 4 2 0 】

【 表 3 - 3 】

C(17)-C(16)-C(18) 113.0(3)

O(5)-C(16)-C(19) 102.1(2)

C(17)-C(16)-C(19) 110.6(3)

C(18)-C(16)-C(19) 110.4(3)

---

等価原子を生成するために使用された対称転換

10

【 0 4 2 1 】

【表 4】

表4. **C48**での異方性置換パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。異方性置換因子指数は、式: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$ を取る。

|       | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |    |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----|
| S(1)  | 48(1)    | 42(1)    | 69(1)    | 2(1)     | 10(1)    | 8(1)     | 10 |
| N(1)  | 44(1)    | 42(1)    | 91(2)    | 9(1)     | 4(1)     | 3(1)     |    |
| N(2)  | 41(1)    | 49(1)    | 67(2)    | 17(1)    | 2(1)     | 2(1)     |    |
| O(1)  | 57(1)    | 69(1)    | 95(2)    | 19(1)    | 28(1)    | 18(1)    |    |
| O(2)  | 80(2)    | 52(1)    | 70(1)    | -7(1)    | -6(1)    | 9(1)     |    |
| O(3)  | 66(2)    | 88(2)    | 49(1)    | -8(1)    | -5(1)    | 24(1)    | 20 |
| O(4)  | 43(1)    | 49(1)    | 68(1)    | 7(1)     | 4(1)     | 0(1)     |    |
| O(5)  | 46(1)    | 46(1)    | 73(1)    | 16(1)    | 1(1)     | 4(1)     |    |
| C(1)  | 45(2)    | 51(2)    | 92(2)    | 0(2)     | -4(2)    | -4(1)    |    |
| C(2)  | 66(2)    | 78(2)    | 84(2)    | -6(2)    | -20(2)   | 2(2)     |    |
| C(3)  | 85(3)    | 77(2)    | 69(2)    | 6(2)     | -1(2)    | 2(2)     | 30 |
| C(4)  | 77(2)    | 83(3)    | 81(2)    | 12(2)    | 15(2)    | -22(2)   |    |
| C(5)  | 53(2)    | 65(2)    | 75(2)    | 1(2)     | 2(2)     | -18(2)   |    |
| C(6)  | 40(1)    | 36(1)    | 70(2)    | -2(1)    | 5(1)     | 4(1)     |    |
| C(7)  | 42(1)    | 44(1)    | 60(2)    | 2(1)     | 4(1)     | 4(1)     |    |
| C(8)  | 78(2)    | 83(2)    | 70(2)    | -22(2)   | -9(2)    | 27(2)    | 40 |
| C(9)  | 47(2)    | 49(2)    | 48(2)    | -1(1)    | 3(1)     | 6(1)     |    |
| C(10) | 46(1)    | 49(1)    | 57(2)    | -5(1)    | 1(1)     | 7(1)     |    |
| C(11) | 44(2)    | 54(2)    | 91(2)    | 21(2)    | 9(2)     | 1(1)     |    |
| C(12) | 50(2)    | 69(2)    | 83(2)    | 35(2)    | 10(2)    | 9(2)     |    |
| C(13) | 48(2)    | 48(2)    | 68(2)    | 10(1)    | -2(1)    | 0(1)     | 40 |
| C(14) | 51(2)    | 45(1)    | 51(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 5(1)     |    |
| C(15) | 44(1)    | 43(1)    | 50(1)    | 2(1)     | -1(1)    | 2(1)     |    |
| C(16) | 51(2)    | 51(2)    | 48(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 13(1)    |    |
| C(17) | 56(2)    | 80(2)    | 70(2)    | 17(2)    | -7(2)    | -6(2)    |    |
| C(18) | 120(4)   | 71(2)    | 56(2)    | 4(2)     | 14(2)    | 37(2)    |    |
| C(19) | 71(2)    | 51(2)    | 64(2)    | 12(1)    | -4(2)    | 10(2)    |    |

【 0 4 2 2 】

## 【表 5】

表5. C48での水素座標( $\times 10^4$ )および等方性置換パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

|        | x         | y        | z       | U(eq) |    |
|--------|-----------|----------|---------|-------|----|
| H(1X)  | -3660(30) | 8980(20) | 932(17) | 57(9) |    |
| H(1)   | -5558     | 10584    | -302    | 75    |    |
| H(2)   | -5639     | 11234    | -1490   | 91    | 10 |
| H(3)   | -3946     | 12450    | -1925   | 92    |    |
| H(4)   | -2177     | 13033    | -1212   | 96    |    |
| H(5)   | -2047     | 12362    | -25     | 77    |    |
| H(7)   | -1107     | 10063    | 628     | 59    |    |
| H(8A)  | -776      | 10401    | 1791    | 92    |    |
| H(8B)  | -1794     | 9380     | 2029    | 92    |    |
| H(10A) | -938      | 8151     | 212     | 61    |    |
| H(10B) | -1738     | 7606     | 872     | 61    | 20 |
| H(11A) | -137      | 6501     | 1645    | 75    |    |
| H(11B) | 674       | 6326     | 929     | 75    |    |
| H(12A) | 1811      | 7141     | 2229    | 81    |    |
| H(12B) | 2127      | 5898     | 1865    | 81    |    |
| H(13A) | 3526      | 8801     | 840     | 66    |    |
| H(13B) | 2726      | 9045     | 1554    | 66    |    |
| H(14A) | 1562      | 8173     | 275     | 59    | 30 |
| H(14B) | 1285      | 9446     | 607     | 59    |    |
| H(17A) | 7038      | 6448     | 1888    | 103   |    |
| H(17B) | 7462      | 5258     | 2281    | 103   |    |
| H(17C) | 6316      | 6080     | 2605    | 103   |    |
| H(18A) | 5376      | 4423     | 741     | 124   |    |
| H(18B) | 6844      | 4173     | 1040    | 124   |    |
| H(18C) | 6460      | 5461     | 763     | 124   |    |
| H(19A) | 4803      | 4229     | 2609    | 93    | 40 |
| H(19B) | 5962      | 3476     | 2242    | 93    |    |
| H(19C) | 4519      | 3565     | 1883    | 93    |    |

## 【0423】

ステップ2. tert-ブチル(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C50)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド中のC48(1.5g、3.8mmol)の溶液に0℃ 50

で、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液；227mg、5.67mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間にわたって攪拌し、その後、ヨードメタン（1.61g、11.3mmol）を添加し、攪拌を1時間にわたって継続した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得た。収量：1.53g、3.73mmol、98%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H),

7.56-7.50 (m, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.2, 7.4 Hz, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.55 (dd, J=10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.87 (dd, J=13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.63-1.54 (m, 3H), 1.44 (dd, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (br ddd, J=13, 10, 4 Hz, 1H).

10

#### 【0424】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C51)の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C50からC51への変換を実施した。この場合の精製は、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中0%~60%酢酸エチル）により行って、生成物を無色の油状物として得た。収量：1.7g、2.9mmol、77%。LCMS m/z 609.4 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.23 (br

20

d, J=8.7 Hz, 2H), 6.87 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.49 (AB四重線, 高磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28.4 Hz, 2H), 3.85-3.62 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.34-3.17 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.85 (dd, J=13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.71-1.53 (m, 3H), 1.46 (dd, J=13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J=13.5, 11.2, 4.4 Hz, 1H).

#### 【0425】

ステップ4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(15)の合成。

30

トリフルオロ酢酸(10.8mL)を、ジクロロメタン(30mL)中のC51(1.7g、2.9mmol)の0℃溶液に滴下添加し、反応混合物を1.5時間にわたって室温で攪拌した。真空中で溶媒を除去した後に、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中0%~80%酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：1.06g、2.27mmol、78%。LCMS m/z 467.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.98 (dd, ABXパターンの半分, J=12.5, 3.3 Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 3H), 3.80 (dd, J=10.3, 7.4 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.4-2.0 (v br s, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.48 (br dd, J=13, 6 Hz, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H).

40

#### 【0426】

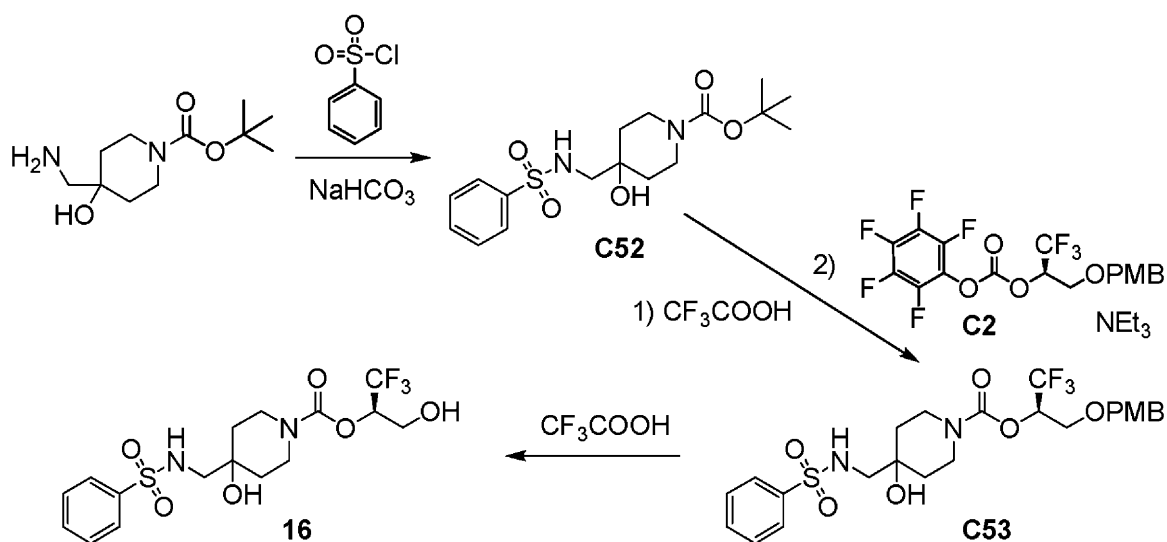
(実施例16)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-ヒドロキシ-4-{[(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(16)

50

【0427】

【化57】



10

ステップ1. *tert*-ブチル4-ヒドロキシ-4-〔〔(フェニルスルホニル)アミノ〕メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (C52) の合成。

20

実施例7においてC31からC32を合成するために記載した方法を使用して、*tert*-ブチル4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートをC52に変換した。分取薄層クロマトグラフィー (溶離液: 10:1 のジクロロメタン/メタノール) により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 127 mg、0.343 mmol、79%。LCMS  $m/z$  393.0  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.84 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 5.10 (br t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.17 (br dd,  $J=12, 11$  Hz, 2H), 2.92 (br d,  $J=6$  Hz, 2H), 2.16 (br s, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0428】

30

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-〔(4-メトキシベンジル)オキシ〕プロパン-2-イル4-ヒドロキシ-4-〔〔(フェニルスルホニル)アミノ〕メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (C53) の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C52からC53への変換を実施した。この場合の精製は、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液: 1:1 の酢酸エチル/石油エーテル) により行って、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 60 mg、0.11 mmol、3ステップで58%。LCMS  $m/z$  569.1  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

【0429】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-ヒドロキシ-4-〔〔(フェニルスルホニル)アミノ〕メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (16) の合成。

40

実施例1においてC12から1を合成するために記載した方法を使用して、C53から16への変換を実施した。逆相HPLC (カラム: Agela Durashell C18、5  $\mu\text{m}$ ; 移動相A: 0.1% 塩酸水溶液; 移動相B: アセトニトリル; 勾配: 28%~48%B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 23 mg、54  $\mu\text{mol}$ 、49%。LCMS  $m/z$  449.0  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )、特徴的ピーク:  $\delta$  7.85 (br d,  $J=7$

Hz, 2H), 7.59 (br dd, ABXパターンの半分,  $J=7, 7$  Hz, 1H), 7.53 (br dd, ABXパターンの半分,  $J=7, 7$  Hz, 2H), 5.87-5.69 (m, 1H),

50

5.33-5.20 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.39-3.16 (m, 2H), 1.74-1.38 (m, 4H).

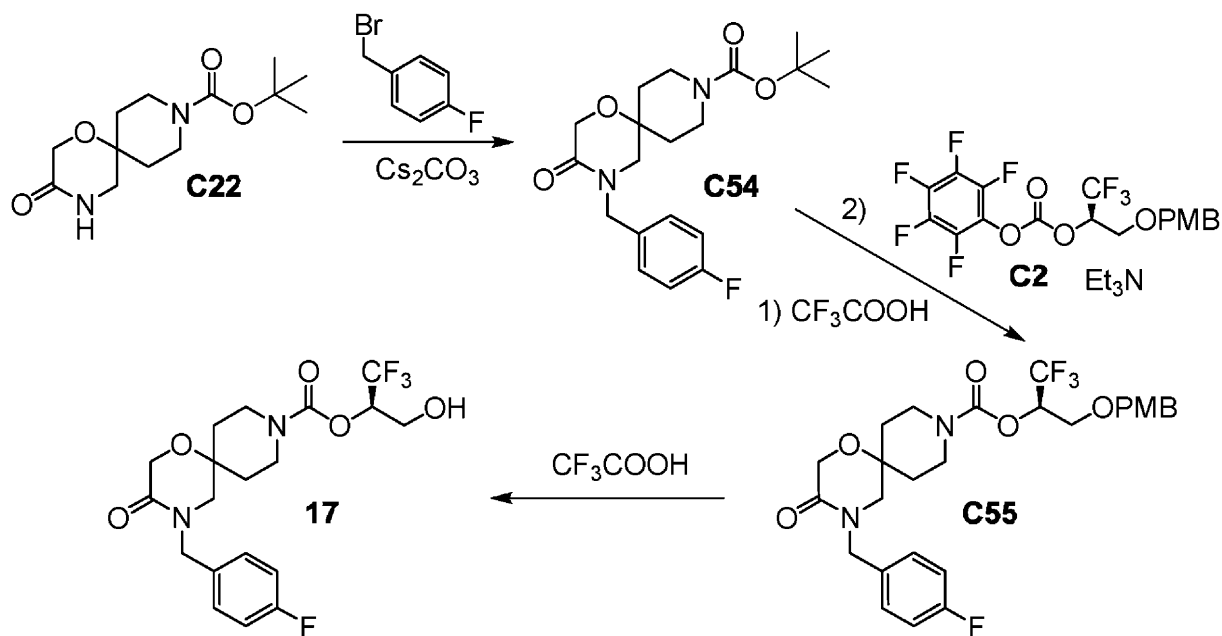
【0430】

(実施例17)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(17)

【0431】

【化58】



ステップ1. tert-ブチル4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C54)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中のC22(100 mg、0.370 mmol)、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(119 mg、0.629 mmol)、および炭酸セシウム(241 mg、0.740 mmol)の混合物を100℃で64時間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し；残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：1：1の石油エーテル／酢酸エチル)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：42 mg、0.11 mmol、30%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.21 (m, 2H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 7.04 (br dd, J=8.7, 8.5

Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.32 (m, 2H).

【0432】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C55)の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C54からC55への変換を実施した。精製を、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：1：1の酢酸エチル／石油エーテル)により行って、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：48 mg、87 μmol、2ステップで78%。LCMS m/z 577.3 [M+Na<sup>+</sup>].<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.19 (m, 4H, 推定；溶媒ピークにより一部不明確), 7.04 (br dd, J=8.7, 8.4

Hz, 2H), 6.92-6.82 (m, 2H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.64-4.40 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.24-2.97 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 2H).

#### 【0433】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(17)の合成。

実施例8および9においてC35からC34を合成するために記載した方法を使用して、C55から17への変換を実施した。逆相HPLC(カラム:Agela Durashell C18、5 $\mu$ m;移動相A:水中0.225%ギ酸;移動相B:アセトニトリル中0.225%ギ酸;勾配:B30%~50%)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量:15.4mg、35.4 $\mu$ mol、41%。LCMS m/z 435.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.21 (m, 2H, 推定;溶媒ピークにより一部不明確), 7.05 (br dd, J=8.5, 8.5

Hz, 2H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.66-4.49 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 3H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H).

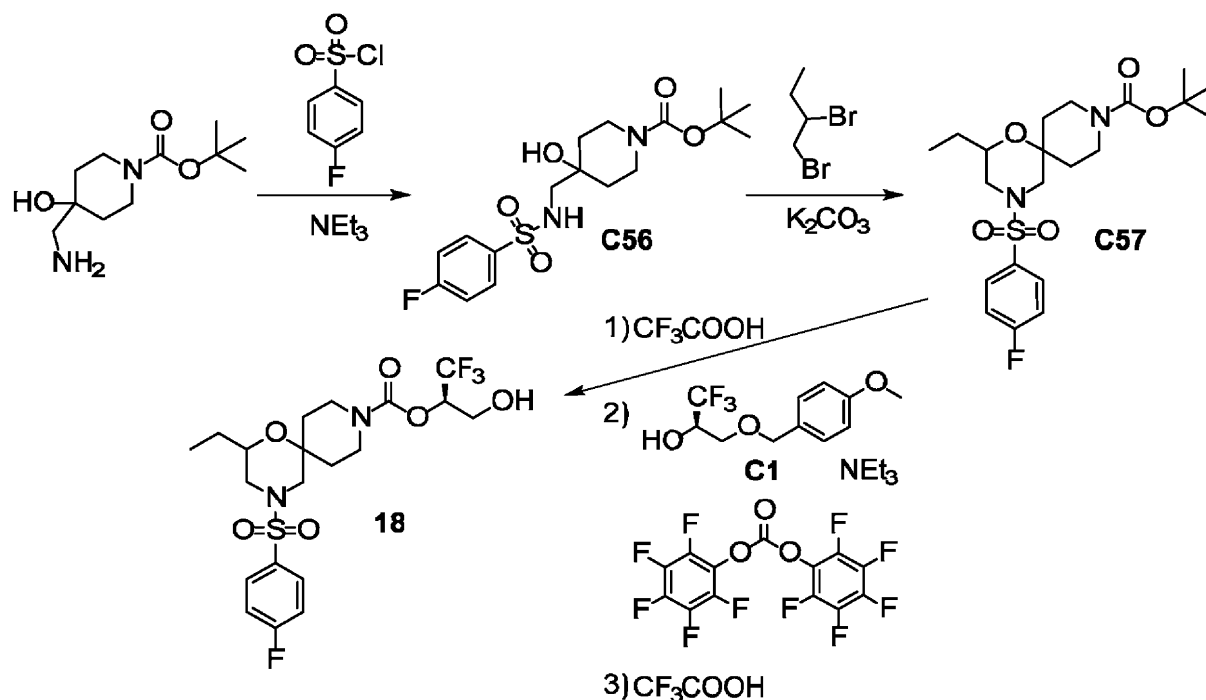
#### 【0434】

(実施例18)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 2-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(18)

#### 【0435】

【化59】



ステップ1. tert-ブチル 4-({[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(C56)の合成。

4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(2.21g、11.4mmol)を少量ずつ、ジクロロメタン(150mL)中のtert-ブチル 4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(2.95g、12.8mmol)およびトリエチルアミン(4.7mL、33.7mmol)の0℃溶液に添加し、反応混合物を室

温に加温し、1時間にわたって攪拌した。次いで、これをジクロロメタン（100 mL）で希釈し、水（200 mL）および飽和塩化ナトリウム水溶液（200 mL）で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、ヘプタン（100 mL）を添加して、固体を沈澱させた。溶媒を蒸発させ、生成物を白色の固体として得た。収量：4.3 g、11.1 mmol、97%。LCMS  $m/z$  387.4  $[M-H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91-7.86 (m, 2H), 7.22 (br dd,  $J=8.6, 8.5$  Hz, 2H), 5.2-4.9 (v br s, 1H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.12-1.94 (br s, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

#### 【0436】

10

ステップ2. tert-ブチル2-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C57)の合成。

1,2-ジブロモブタン（0.14 mL、1.2 mmol）を、N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中のC56（150 mg、0.386 mmol）の溶液に添加した。炭酸カリウム（330 mg、2.4 mmol）を添加し、反応混合物を1時間にわたって100℃で加熱した。次いで、これを室温に冷却し、追加の1,2-ジブロモブタン（0.14 mL、1.2 mmol）で、続いて、炭酸カリウム（330 mg、2.4 mmol）で処理した。反応温度を1時間にわたって110℃に上昇させ、その後、反応混合物を酢酸エチル（50 mL）と水（50 mL）との間で分配した。有機層を水（50 mL）および飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中0%~60%酢酸エチル）により、生成物を無色の粘稠性の油状物として得た。収量：115 mg、0.260 mmol、67%。LCMS  $m/z$  465.5  $[M+Na]^+$ 。

20

#### 【0437】

ステップ3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル2-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(18)の合成。

トリフルオロ酢酸（0.40 mL、5.2 mmol）をジクロロメタン（5 mL）中のC57（115 mg、0.260 mmol）の溶液に添加し、反応混合物を1時間にわたって室温で攪拌し、その後、これを、真空中で濃縮し、ジクロロメタン（5 mL）およびトリエチルアミン（1.5 mL、11 mmol）と混合した。別のフラスコ内で、テトラヒドロフラン（2 mL）中のC1（65.0 mg、0.260 mmol）の溶液をビス（ペンタフルオロフェニル）カルボナート（102 mg、0.259 mmol）およびトリエチルアミン（1.8 mL、13 mmol）で順に処理し、この反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。脱保護したC57を含有する溶液を、カルボナート反応混合物に添加し、攪拌を2時間にわたって室温で継続した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（100 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）との間で分配し、有機層を硫酸水素ナトリウム水溶液（1 M、60 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粘稠性油状物をジクロロメタン（5 mL）に入れ；トリフルオロ酢酸（2 mL）を室温で添加したが、その間、反応混合物を攪拌した。反応混合物をさらに30分間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し；残渣をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、もう一度濃縮した。精製を逆相HPLC（カラム：Waters Sunfire C18、5  $\mu$ m；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：35%~55%B）により実施して、生成物を得た。収量：12.3 mg、24.7  $\mu$ mol、10%。LCMS  $m/z$  499.2  $[M+H]^+$ 。保持時間：2.79分〔分析用HPLCカラム：Waters Atlantis dC18、4.6 $\times$ 50 mm、5  $\mu$ m；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：5.0%~95%B、4.0分かけて直線的；流速：2 mL/

30

40

50

分]。

【0438】

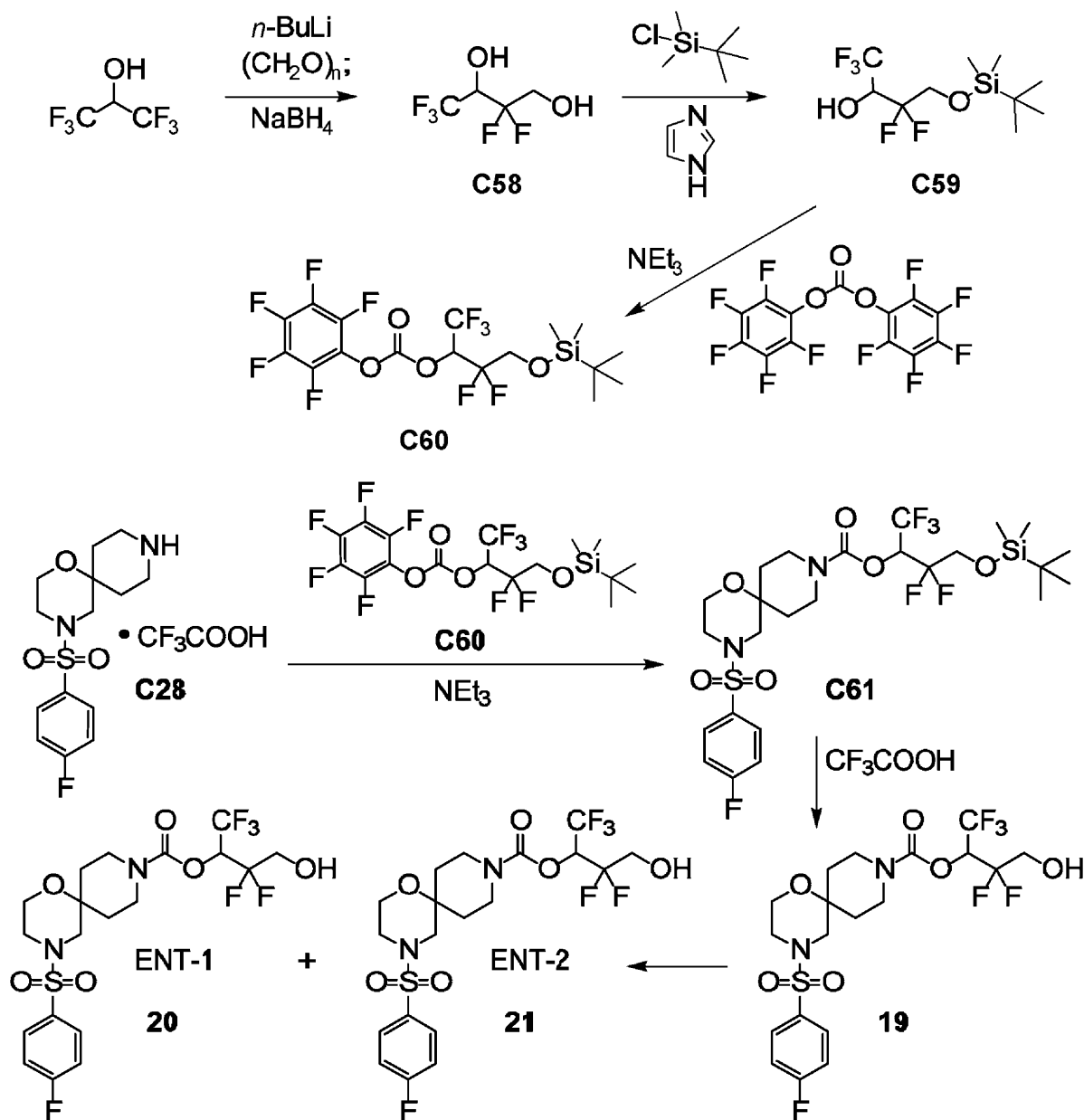
(実施例19、20、および21)

1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(19); 1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、ENT-1(20); および1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、ENT-2(21)

10

【0439】

【化60】



20

30

40

ステップ1. 2, 2, 4, 4, 4-ペンタフルオロブタン-1, 3-ジオール (C58) の合成。

$n$ -ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M溶液; 23.9mL、59.8mmol) を、テトラヒドロフラン (40mL) 中の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパ

50

ン-2-オール (4.90 g、29.2 mmol) の -78 °C 溶液に滴下添加した。反応混合物を10分間にわたって -78 °C で攪拌し、次いで、0 °C に加温し、1時間にわたって攪拌した。パラホルムアルデヒド (8.7 g、0.29 mol) を少量ずつ添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。水 (50 mL) を、続いて、ホウ水素化ナトリウム (3.7 g、98 mmol) を添加し {注意：気体発生を伴う発熱反応！}；その添加の経過中に、反応混合物を氷浴内で冷却して、反応を制御した。添加が完了したら、攪拌を終夜、室温で継続し、その後、反応を、1 M 塩酸水溶液 {注意：気体発生} の添加によりクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を黄色～茶色の油状物として得た。収量：4.5 g、25 mmol、86 %。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.50-4.38 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H).

10

#### 【0440】

ステップ2. 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロブタン-2-オール (C59) の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を、ジクロロメタン (60 mL) 中の C58 (6.30 g、35.0 mmol) および 1H-イミダゾール (2.62 g、38.5 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。次いで、tert-ブチル (ジメチル) シリルクロリド (5.27 g、35.0 mmol) を少量ずつ導入し、反応混合物を室温に加温し、4日間にわたって攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を添加し、水層をジクロロメタン (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル中5%酢酸エチル) により、生成物を黄色の油状物として得た。収量：3.0 g、10 mmol、29 %。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.44-4.31 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

20

#### 【0441】

ステップ3. 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロブタン-2-イルペンタフルオロフェニルカルボナート (C60) の合成。

ビス (ペンタフルオロフェニル) カルボナート (158 mg、0.401 mmol) を、アセトニトリル (4 mL) 中の C59 (118 mg、0.401 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。トリエチルアミン (122 mg、1.20 mmol) を反応混合物に滴下添加し、これを氷浴内で短時間攪拌し、次いで、25 °C に加温し、2時間にわたって攪拌した。C60の反応溶液をそのまま、次のステップにおいて使用した。

30

#### 【0442】

ステップ4. 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロブタン-2-イル4- [ (4-フルオロフェニル) スルホニル ] -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-カルボキシラート (C61) の合成。

トリエチルアミン (118 mg、1.17 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中の C28 (100 mg、0.233 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。数分後に、C60 (先行するステップからの反応溶液；0.401 mmol) を 0 °C 混合物に滴下添加し、これを、氷浴内で数分間にわたって攪拌し、28 °C で20時間にわたって攪拌し、次いで、0 °C に冷却した。C60の第2のバッチ (上記ステップ3と同じスケールおよび方法を使用；0.401 mmol) を調製し、0 °C 反応混合物に添加し、これを、室温に加温し、終夜攪拌した。真空中での揮発性物質の除去の後に、残渣を、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液：3：1の石油エーテル／酢酸エチル) を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：120 mg、0.189 mmol、81 %。

40

<sup>1</sup>H NMR 分析により、この物質は、回転異性体の混合物であると判断された。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.36 (br dd, J=8.7, 8.7

50

Hz, 2H), 5.84-5.70 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 5H), 3.3-3.15 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), [0.93 (s) および 0.90 (s), 計 9H], [0.12 (s), 0.10 (s), および 0.08 (s), 計 6H].

#### 【0443】

ステップ 5. 1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(19)の合成。

トリフルオロ酢酸(4 mL) および水(1 mL)を、ジクロロメタン(6 mL)中の C 61 (120 mg、0.189 mmol)の 0 °C 溶液に滴下添加し、反応混合物を 28 °C で 3 時間にわたって攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、酢酸エチル(50 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)との間で分配し;有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液:1:1の石油エーテル/酢酸エチル)により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量:73 mg、0.14 mmol、74%。LCMS m/z 521.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (br dd, J=8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.37 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.86-5.73 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 6H), 3.3-3.17 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H).

#### 【0444】

ステップ 6. 1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、ENT-1(20)、および 1, 1, 1, 3, 3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、ENT-2(21)の単離。

ラセミ体 19 を、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム:Chiral Technologies Chiralcel OD、3 μm; 勾配:二酸化炭素中 5%~40% (0.05% ジエチルアミンを含有する 2-プロパノール)]により、その構成成分の鏡像異性体に分離した。第 1 に溶離する鏡像異性体は、20 であり、無色のゴム状物として得られた。収量:19.9 mg、38.2 μmol、分離は 27%。LCMS m/z 521.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (br dd, J=8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.37 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.86-5.73 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 6H), 3.3-3.17 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H)。超臨界流体クロマトグラフィーによる保持時間:3.97 分(カラム:Chiral Technologies Chiralcel OD-3、4.6 mm×150 mm I.D.、3 μm; 移動相 A:二酸化炭素; 移動相 B:0.05% ジエチルアミンを含有する 2-プロパノール; 勾配:5%~40% B; 流速:2.5 mL/分)。

#### 【0445】

第 2 に溶離する鏡像異性体は、21 であり、同じく、無色のゴム状物として単離された。収量:19.6 mg、37.6 μmol、分離では 27%。LCMS m/z 521.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 5.85-5.73 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 6H), 3.3-3.17 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H)。超臨界流体クロマトグラフィーによる保持時間:4.38 分(20 のために記載した分析条件と同じ分析条件)。

#### 【0446】

10

20

30

40

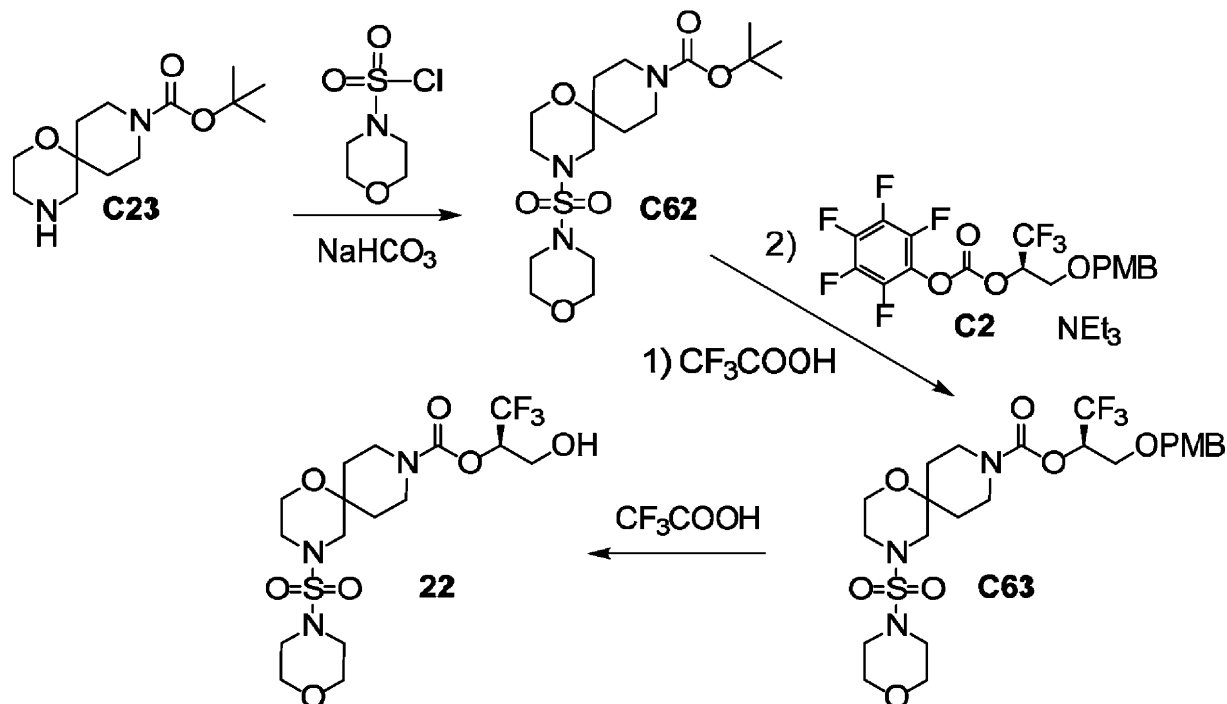
50

(実施例 22)

(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-(モルホリン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(22)

【0447】

【化61】



10

20

ステップ1. tert-ブチル 4-(モルホリン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C62)の合成。

実施例7においてC31からC32を合成するために記載した方法を使用して、C23とモルホリン-4-スルホニルクロリドとの反応を実施して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：100mg、0.247mmol、63%。LCMS m/z 428.2 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81-3.70 (m, 8H), 3.29-3.21 (m, 6H), 3.15 (br dd, J=12, 12 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

30

【0448】

ステップ2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-(モルホリン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C63)の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C62からC63への変換を実施した。中間体 4-(モルホリン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩のLCMS: m/z 306.0 [M+H]<sup>+</sup>。この場合には、分取薄層クロマトグラフィー(溶離液: 1:1の石油エーテル/酢酸エチル)を使用して精製を実施して、C63を無色のゴム状物として得た。収量: 90.0mg、0.155mmol、65%。LCMS m/z 603.9 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.52-5.41 (m, 1H),

40

4.50 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28.2

Hz, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.64 (m, 8H), 3.28-3.16 (m, 8H), 3.07-3.00 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

50

## 【0449】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(モルホリン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(22)の合成。

実施例8および9においてC34からC35を合成するために記載した方法を使用して、C63から22への変換を実施した。逆相HPLC(カラム: Agela Durashell C18、5  $\mu$ m; 移動相A: 水中0.225%ギ酸; 移動相B: アセトニトリル中0.225%ギ酸; 勾配: 25%~45%B)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 33.4 mg、72.3  $\mu$ mol、47%。LCMS m/z 462.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.32-5.21 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.82-3.69 (m, 6H), 3.34-3.18 (m, 8H), 3.07 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.6-1.42 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

10

## 【0450】

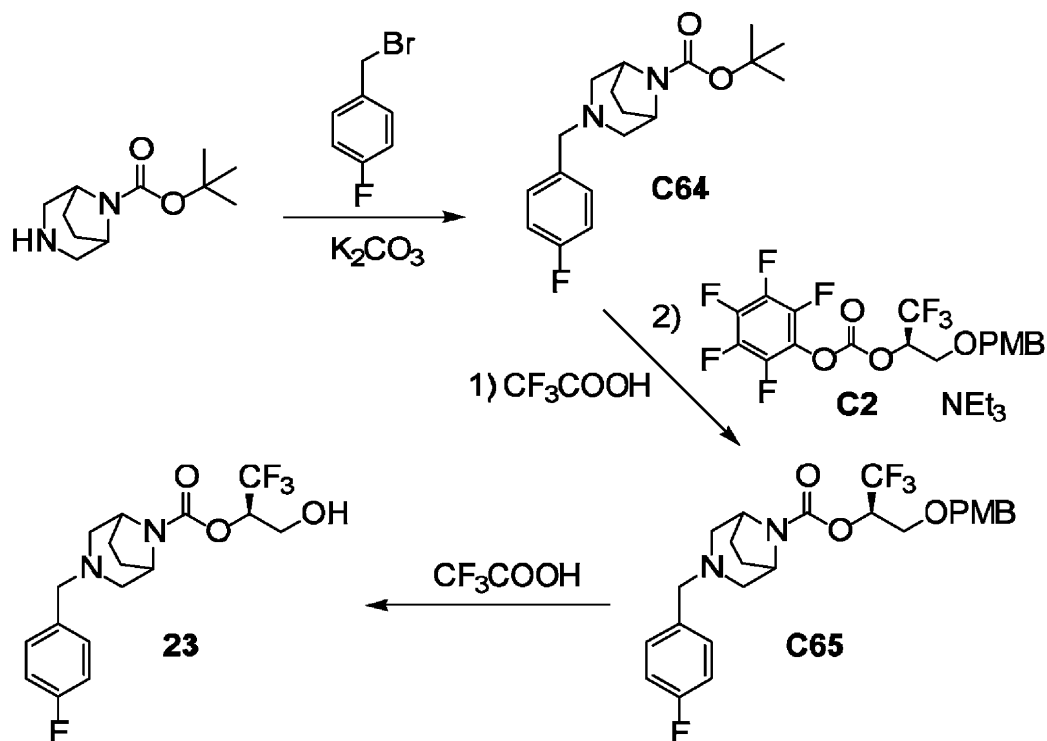
(実施例23)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(23)

## 【0451】

【化62】

20



30

40

ステップ1. tert-ブチル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(C64)の合成。

アセトニトリル(3 mL)中の1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(134 mg、0.709 mmol)の溶液を、アセトニトリル(12 mL)中のtert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(150 mg、0.706 mmol)および炭酸カリウム(293 mg、2.12 mmol)の、室温の混合物にゆっくり添加し、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌した。次いで、これを濾過し、濾液を真空中で濃縮し; シリカゲルクロマトグラフィー(勾配: 石油エーテル中0%~20%酢酸エチル)により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量:

50

226 mg、0.705 mmol、定量。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 6.99 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 4.26-4.03 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.58 (dd, J=10.7, 2.3 Hz, 2H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

#### 【0452】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(C65)の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C64からC65への変換を実施した。中間体3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、ビス(トリフルオロ酢酸)塩のLCMS:m/z 221.1 [M+H]<sup>+</sup>。この場合には、精製を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中0%~5%メタノール)により実施して、C65を無色のゴム状物として得た。収量:150 mg、0.302 mmol、2ステップで88%。LCMS m/z 497.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0453】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(4-フルオロベンジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(23)の合成。

実施例7においてC32から7を合成するために記載した方法を使用して、C65から23への変換を実施した。この場合には、精製を逆相HPLC(カラム:Agela Durashell C18、5 μm;移動相A:水中0.225%ギ酸;移動相B:アセトニトリル中0.225%ギ酸;勾配:10%~30%B)により行って、生成物を無色のゴム状物として得た。収量:75 mg、0.199 mmol、66%。LCMS m/z 377.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.23 (m, 2H, 推定;溶媒ピークにより一部不明確), 7.01 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.00-1.84 (m, 4H)。

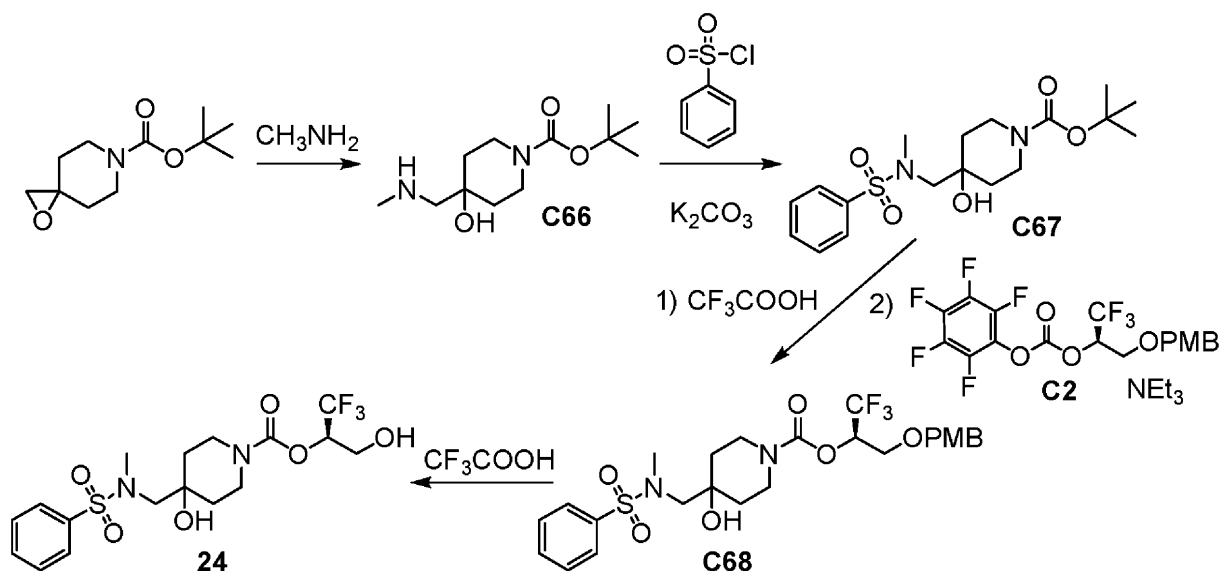
#### 【0454】

(実施例24)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-ヒドロキシ-4-{[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(24)

#### 【0455】

【化63】



10

20

30

40

50

ステップ 1. tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-[(メチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (C 6 6) の合成。

メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M 溶液; 0. 2 4 5 mL、0. 4 9 0 mmol) を、エタノール (2 mL) 中の tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-カルボキシラート (9 5 mg、0. 4 4 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 2 0 時間にわたって 8 0 °C に加熱した。真空中で濃縮して、生成物を油状物 (1 0 5 mg) として得; この物質を、次のステップにおいて、さらに精製することなく使用した。

#### 【0 4 5 6】

ステップ 2. tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-{[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート (C 6 7) の合成。 10

アセトニトリル (2 mL) 中の C 6 6 (先行するステップから; 1 0 5 mg、 $\leq$  0. 4 4 mmol) の溶液に、塩化ベンゼンスルホニル (0. 1 1 0 mL、0. 8 6 2 mmol) および炭酸カリウム (1 1 9 mg、0. 8 6 1 mmol) を添加した。反応混合物を 2 5 °C で 3 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し; シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) により、生成物をゴム状物として得た。収量: 1 1 5 mg、0. 2 9 9 mmol、2 ステップで 6 8 %。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82-7.77 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H),

7.58-7.52 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H),

2.90 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). 20

#### 【0 4 5 7】

ステップ 3. (2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-ヒドロキシ-4-{[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート (C 6 8) の合成。

実施例 8 および 9 において C 3 3 から C 3 4 を合成するために記載した方法を使用して、C 6 7 から C 6 8 への変換を実施した。中間体 N-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド、トリフルオロ酢酸塩の LCMS: m/z 285.0 [M+H]<sup>+</sup>。この場合には、精製を、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 4 0 % ~ 6 0 % 酢酸エチル) により実施して、C 6 8 を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR 分析により、これは、ジアステレオ異性体の混合物であると判断された。収量: 1 3 0 mg、0. 2 3 2 mmol、2 ステップで 7 8 %。LCMS m/z 583.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.25

(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, 高磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz,  $\Delta$  v<sub>AB</sub>=29

Hz, 2H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 2H), [3.82 (s) および 3.77 (s), 計 3H], 3.37-3.22 (m, 2H), 3.01-2.79

(m, 2H), [2.91 (s) および 2.87 (s), 計 3H], 1.75-1.64 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H).

#### 【0 4 5 8】

ステップ 4. (2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-ヒドロキシ-4-{[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート (2 4) の合成。 40

トリフルオロ酢酸 (1. 2 mL、1 6 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中の C 6 8 (1 3 0 mg、0. 2 3 2 mmol) の 0 °C 溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間にわたって攪拌し、その後、混合物が約 8 の pH に達するまで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体を得た; 逆相 HPLC (カラム: Agela Duras he11 C18、5  $\mu$ m; 移動相 A: 水中 0. 2 2 5 % ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 3 0 % ~ 5 0 % B) により精製して、生成物を得た。収量: 5 1. 6 mg、0. 1 1 7 mmol、5 0 %。LCMS m/z 463.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.8 50

3-7.77 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84-2.74 (br s, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H).

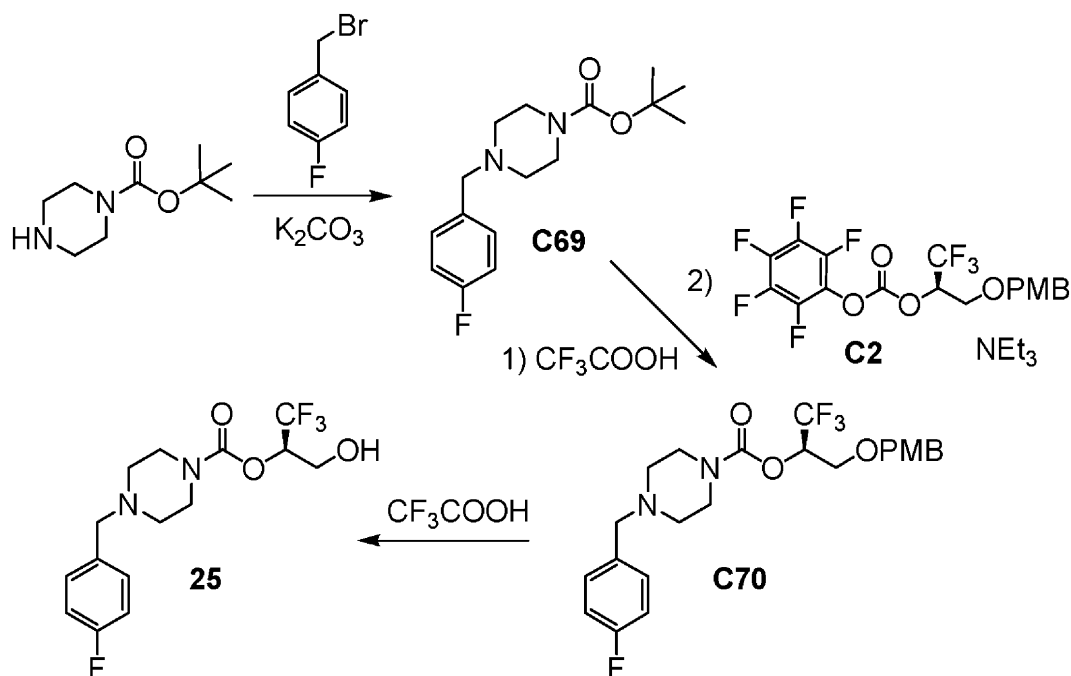
【0459】

(実施例25)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシラート(25)

【0460】

【化64】



ステップ1. tert-ブチル4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシラート(C69)の合成。

アセトニトリル(8 mL)中のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート(200 mg、1.07 mmol)および炭酸カリウム(445 mg、3.22 mmol)の30℃溶液に、アセトニトリル(2 mL)中の1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン(203 mg、1.07 mmol)の溶液を滴下添加した。反応混合物を16時間にわたって30℃で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(勾配：石油エーテル中0%~20%酢酸エチル)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：250 mg、0.849 mmol、79%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (br dd, J=8.2, 5.5 Hz, 2H), 7.01 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.43 (br dd, J=5, 5 Hz, 4H), 2.37 (br dd, J=5, 5 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H)。

【0461】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシラート(C70)の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C69からC70への変換を実施した。この場合には、分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：3：1の石油エーテル/酢酸エチル)を使用して精製を実施して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：71 mg、0.15 mmol、2ステップで74%。LCMS m/z 471.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.22 (m, 4H), 7.01 (br dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 6.88 (br d,

10

20

30

40

50

J=8.8 Hz, 2H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.51 (AB四重線,  $J_{AB}=11.7$  Hz,  $\Delta v_{AB}=27.9$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, ABXパターンの半分,  $J=11.1$ , 4.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, ABXパターンの半分,  $J=11.2$ , 7.0 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.51-2.36 (m, 4H).

#### 【0462】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシラート(25)の合成。

トリフルオロ酢酸(1 mL)を、ジクロロメタン(4 mL)中のC70(61 mg、0.13 mmol)の0℃溶液に添加した。反応混合物を25℃で1時間にわたって攪拌し、その後、これを、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加によりpH7に塩基性にし、ジクロロメタン(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー(溶離液: 10:1のジクロロメタン/メタノール)により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 24.2 mg、69.1 μmol、53%。LCMS m/z 351.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (br dd,  $J=8.2$ , 5.6 Hz, 2H), 7.02 (br dd,  $J=8.7$ , 8.7 Hz, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.00 (br dd, ABXパターンの半分,  $J=12$ , 3 Hz, 1H), 3.86 (dd, ABXパターンの半分,  $J=12.4$ , 6.8 Hz, 1H), 3.63-3.43 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.52-2.34 (m, 4H).

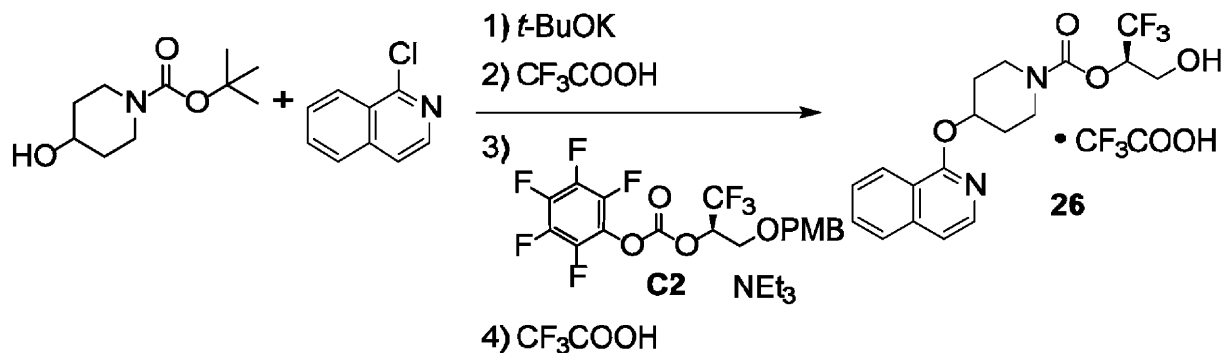
#### 【0463】

(実施例26)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(イソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート、トリフルオロ酢酸塩(26)

#### 【0464】

#### 【化65】



N, N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(30.2 mg、0.15 mmol)の溶液を、反応バイアル内の1-クロロキノリン(24.5 mg、0.15 mmol)に添加した。カリウムtert-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1 M溶液; 0.45 mL、0.45 mmol)を添加した、反応混合物を60℃で18時間にわたって、次いで、100℃で1時間にわたって振盪した。次いで、これを、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.5 mL)と酢酸エチル(2.4 mL)との間で分配し、ボルテックス処理に掛け、続いて、遠心分離して、乳剤を分解した。有機層を、硫酸ナトリウム(約1 g)を装填された固相抽出カートリッジ(6 mL)で溶離し; この抽出手順を2回繰り返し、合わせた溶離液を真空中で濃縮した。トリフルオロ酢酸および1, 2-ジクロロエタン(1:1、1 mL)の混合物を添加し、反応混合物を室温で2.5時間にわたって振盪し、その後、これを真空中で濃縮し、ボルテックス処理を行いながら1, 2-ジクロロエタン(2.4 mL)に溶解した。この物質をSCX(強力なカチオン交換体)固相抽出カートリッジ(Silicycle、6 mL、1 g)上にロードし; バイアルをメタノールおよび1, 2-ジクロロエ

タンの混合物（1：1；2×2.4 mL）ですすいだ。カートリッジをメタノール（5 mL）、続いて、メタノール中のトリエチルアミンの溶液（1 M、7.5 mL）で溶離して、脱保護中間体を溶離した。所望の物質を含有する画分を真空中で濃縮し、残渣をトルエン（2×1 mL）と共沸して、痕跡量のメタノールを除去した。残渣をジクロロメタン（0.5 mL）に溶解した。

#### 【0465】

C2の粗製の溶液を別に、次のとおりに調製した：ビス（ペンタフルオロフェニル）カルボナート（1.89 g、4.80 mmol）およびトリエチルアミン（13.4 mL、96.1 mmol）を、テトラヒドロフラン（15 mL）中のC1（1.23 g、4.91 mmol）の攪拌溶液に添加した。合計体積を32 mLにするために十分なテトラヒドロフランを添加し、反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。この粗製のC2溶液の一部（1.0 mL、0.15 mmolのC2および3 mmolのトリエチルアミン）を上記で調製した脱保護されたアミン溶液に添加し、反応混合物を室温で終夜振盪した。次いで、これを半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1.5 mL）と酢酸エチル（2.4 mL）との間で分配し、ボルテックス処理した。有機層を、硫酸ナトリウム（約1 g）を装填された固相抽出カートリッジ（6 mL）を通して溶離し；この抽出手順を2回繰り返し、合わせた溶離液を真空中で濃縮した。この物質をトリフルオロ酢酸および1,2-ジクロロエタンの混合物（1：1、1 mL）で処理し、室温で1時間にわたって振盪し、その後、これを真空中で濃縮し、逆相HPLC（カラム：Waters Sunfire C18、5 μm；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：20%～100%B）を使用して精製して、生成物を得た。収量：2.5 mg、6.5 μmol、4%。LCMS m/z 385.1 [M+H]<sup>+</sup>。保持時間3.01分〔分析用HPLC条件—カラム：Waters Atlantis dC18、4.6×50 mm、5 μm；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：5.0%～95%B、4.0分かけて直線的；流速：2 mL/分〕。

#### 【0466】

（実施例27）

（2R）-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-（ピリジン-2-イルアミノ）-1-オキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボキシラート（27）

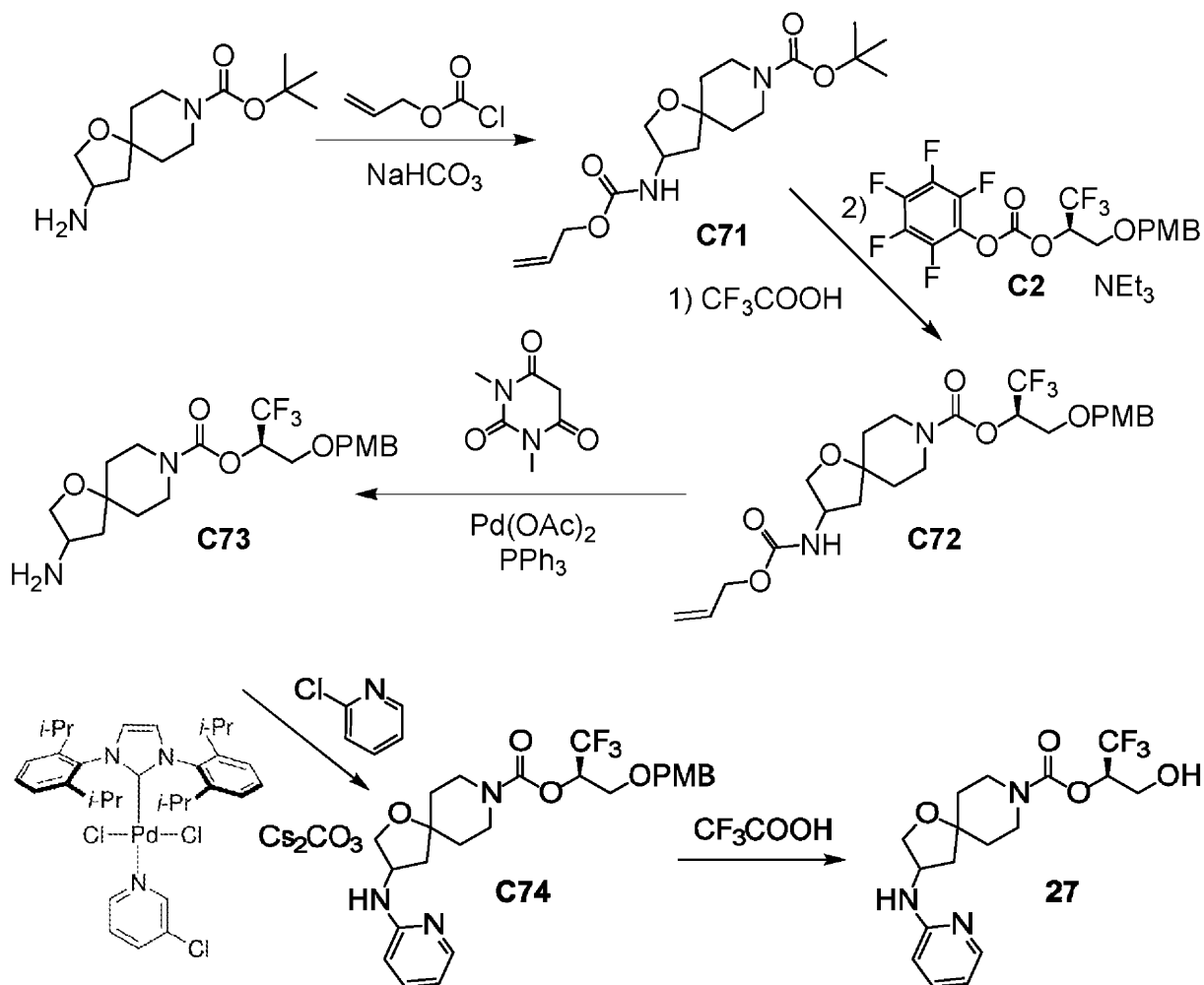
#### 【0467】

10

20

30

## 【化 6 6】



10

20

30

40

50

ステップ 1. tert-ブチル 3- { [ (プロパー 2-エン-1-イルオキシ) カルボニル] アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (C71) の合成。

プロパー 2-エン-1-イルカルボノクロリダート (9.87 g、81.9 mmol) を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) 中の tert-ブチル 3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (14.0 g、54.6 mmol) の 0℃ 溶液に添加した。反応混合物を 22℃ で 16 時間にわたって攪拌し、その後、これを濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液から水層を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム溶液 (3×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を黄色の油状物として得たが、これは放置すると、室温で固化した。収量：18.3 g、53.8 mmol、98%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.98-5.85 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.56 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, J=9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (br dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.37-3.24 (m, 2H), 2.13 (dd, J=13.3, 7.6 Hz, 1H), 1.72-1.49 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.46 (s, 9H)。

## 【0468】

ステップ 2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3- [ (4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル 3- { [ (プロパー 2-エン-1-イルオキシ) カルボニル] アミノ } -1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (C72) の合成。

実施例 8 および 9 において C 3 3 から C 3 4 を合成するために記載した方法を使用して、C 7 1 から C 7 2 への変換を行った。生成物を、薄黄色の油状物として単離した。収量：12.6 g、24.2 mmol、2 ステップで 89%。LCMS  $m/z$  539.1  $[M+Na^+]$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.88 (br d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.98-5.85 (m, 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 3H), 4.46 (d, AB 四重線の半分,  $J=11.7$  Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.41-3.25 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.78-1.46 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

10

**【0469】**

ステップ 3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C 7 3) の合成。

酢酸パラジウム (II) (520 mg、2.32 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中の C 7 2 (12.6 g、24.2 mmol)、1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-トリオン (7.62 g、48.8 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (1.92 g、7.32 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 5 時間にわたって 35 °C に加熱し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油中 0% ~ 100% 酢酸エチル、続いて、ジクロロメタン中 0% ~ 10% メタノールの勾配) により精製して、生成物をオレンジ色の固体として得た。収量：9.40 g、21.7 mmol、90%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.87 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 5.53-5.41 (m, 1H), 4.50 (AB 四重線,  $J_{AB}=11.7$  Hz,  $\Delta v_{AB}=26.7$  Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.87-3.62 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.42-3.17 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.86-1.59 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 1H)。

20

**【0470】**

ステップ 4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-(ピリジン-2-イルアミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C 7 4) の合成。

30

トルエン (9 mL) 中の C 7 3 (100 mg、0.231 mmol)、2-クロロピリジン (52.5 mg、0.462 mmol)、[1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イルイデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド (15.8 mg、23.2  $\mu$ mol)、および炭酸セシウム (226 mg、0.694 mmol) の混合物を 18 時間にわたって 130 °C で加熱した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (溶離液：酢酸エチル) に、続いて、第 2 の分取薄層クロマトグラフィー精製 [溶離液：0.5% 水酸化アンモニウムを含有する (1:1 の酢酸エチル/石油エーテル)] に掛けて、生成物を薄黄色のゴム状物として得た。収量：36 mg、71  $\mu$ mol、31%。LCMS  $m/z$  532.2  $[M+Na^+]$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=8, 8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.88 (br d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.38 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, AB 四重線の半分,  $J=12$  Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.8-3.65 (m, 4H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.85-1.51 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

40

**【0471】**

ステップ 5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-(ピリジン-2-イルアミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (27) の合成。

トリフルオロ酢酸 (1 mL) をジクロロメタン (2 mL) 中の C 7 4 (18 mg、35

50

$\mu\text{mol}$ ) の  $0^{\circ}\text{C}$  溶液に添加した。反応混合物を 45 分間にわたって攪拌し、その後、これを炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、ジクロロメタン ( $3 \times 15\text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell C18、 $5\mu\text{m}$ ；移動相 A: 水中 0.225% ギ酸；移動相 B: アセトニトリル；勾配: 8% ~ 28% B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 10.0 mg、 $25.7\mu\text{mol}$ 、73%。LCMS  $m/z$  389.9  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )、特徴的ピーク:  $\delta$  7.93 (br d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (br dd,  $J=8, 7\text{ Hz}$ , 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J=9, 6\text{ Hz}$ , 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 4H), 2.26 (dd,  $J=13, 8\text{ Hz}$ , 1H).

10

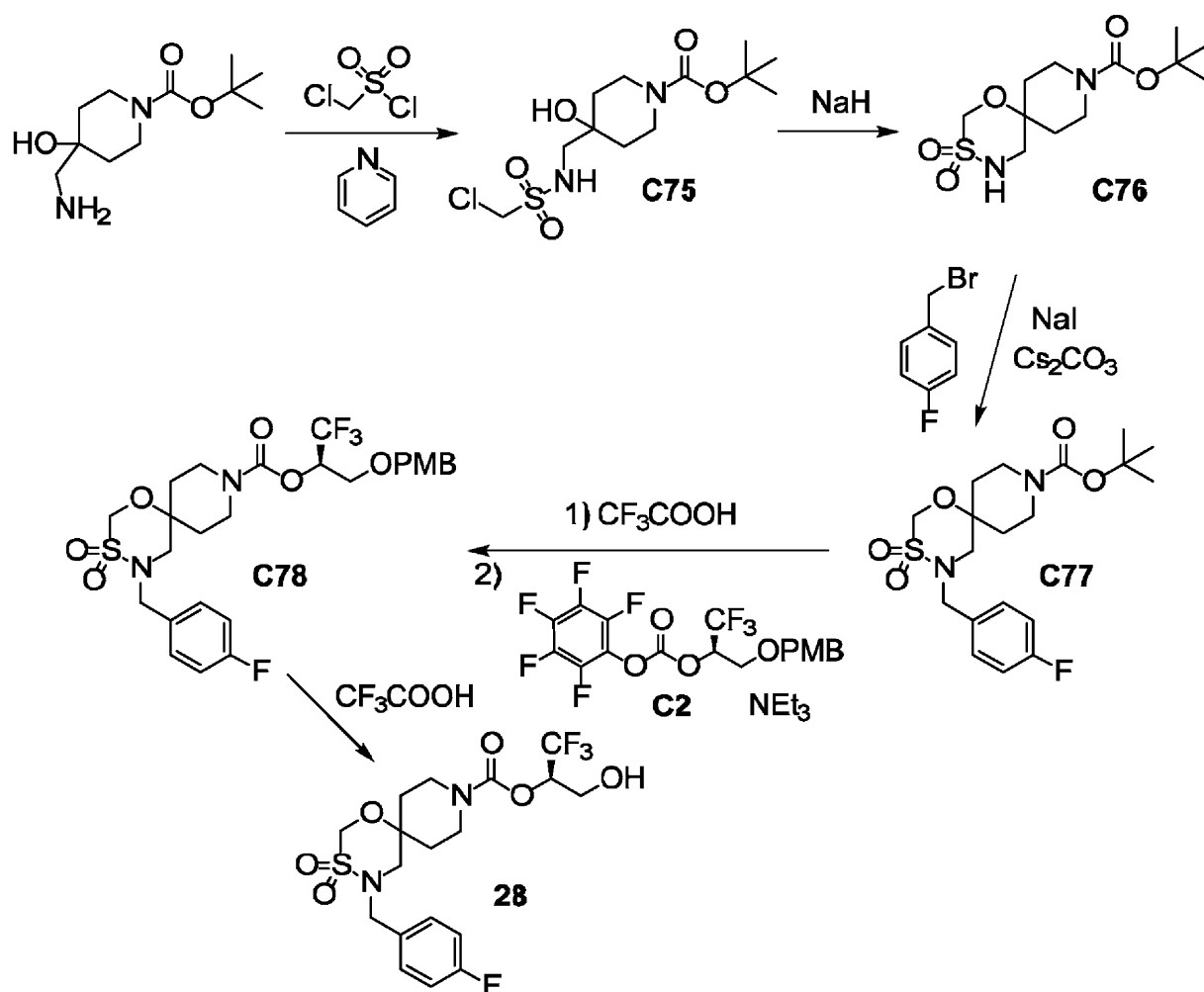
【0472】

(実施例 28)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシピロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-3-チア-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート 3, 3-ジオキシド (28)

【0473】

【化 67】



20

30

40

ステップ 1. tert-ブチル 4-( { [ (クロロメチル) スルホニル] アミノ } メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (C75) の合成。

ピリジン (3.0 mL、37 mmol) を、ジクロロメタン (40 mL) 中の tert-ブチル 4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (2 g、8.7 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却した。次いで、ジクロロ

50

メタン (40 mL) 中のクロロメタンスルホニルクロリド (0.930 mL、10.2 mmol) の溶液を25分かけて滴下添加し、反応混合物を0℃で5分間にわたって攪拌し、その後、室温に加温し、2日間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘプタン中50%、次いで、75%、次いで、90%酢酸エチル) により、生成物を粘着性の黄色の固体として得た。収量: 851 mg、2.48 mmol、28%。LCMS m/z 341.5 [M-H<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.28 (br t, J=6.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.83 (br ddd, J=13.6, 4, 4 Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.56 (ddd, J=13.5, 11.1, 4.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

10

#### 【0474】

ステップ2. tert-ブチル1-オキサ-3-チア-4,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-カルボキシラート3,3-ジオキシド (C76) の合成。

テトラヒドロフラン (7 mL) 中のC75 (360 mg、1.05 mmol) の溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液; 109 mg、2.72 mmol) で処理した。反応混合物を2日間にわたって、室温で攪拌した後に、さらなる水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液; 109 mg、2.72 mmol) を添加し、攪拌を2日間にわたって、室温で継続した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで希釈し; 水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中25%~50%酢酸エチル) により、生成物を白色の固体として得た。収量: 430 mg、定量的であると推定される。GCMS m/z 306.1 [M<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.67 (s, 2H), 4.63 (br t, J=7 Hz, 1H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.45 (br d, J=7 Hz, 2H), 3.06 (br dd, J=12, 11 Hz, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.49 (ddd, J=14.0, 11.8, 4.7 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

20

#### 【0475】

ステップ3. tert-ブチル4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-3-チア-4,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-カルボキシラート3,3-ジオキシド (C77) の合成。

30

C76 (100 mg、0.326 mmol)、ヨウ化ナトリウム (74 mg、0.49 mmol)、炭酸セシウム (319 mg、0.979 mmol)、およびアセトニトリル (3 mL) の混合物を1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (63 μL、0.51 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、フィルターパッドをアセトニトリルですすいだ。合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣を2回、シリカゲルクロマトグラフィー (1回目-勾配: ヘプタン中10%~33%酢酸エチル; 2回目-溶離液としてジクロロメタン、続いて、ヘプタン中5%~33%酢酸エチルの勾配) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 128 mg、0.309 mmol、95%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.07 (br dd, J=8.6, 8.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.27-4.17 (br s, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (ddd, J=14.1, 11.3, 4.6 Hz, 2H).

40

#### 【0476】

ステップ4. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-3-チア-4,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-カルボキシラート3,3-ジオキシド (C78) の合成。

実施例8および9においてC33からC34を合成するために記載した方法を使用して、C77からC78への変換を行った。中間体4-(4-フルオロベンジル)-1-オキ

50

サー 3-チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン 3, 3-ジオキシド、トリフルオロ酢酸塩の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7.44-7.38 (m, 2H), 7.11 (br dd,  $J=8.8$ , 8.8

Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.58 (ddd,  $J=15, 13, 5$  Hz, 2H); LCMS  $m/z$  315.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . この場合には、精製を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー（溶離液：ヘプタン中 10%、次いで、25%、次いで、50% 酢酸エチル）により行って、C78 を粘着性の白色の固体として得た。収量：156 mg、0.264 mmol、85%。LCMS  $m/z$  613.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.29 (br dd,  $J=8.6, 5.3$  Hz, 2H), 7.26-7.16 (br m, 2H), 7.07 (br dd,  $J=8.6, 8.6$ , 2H), 6.91-6.81 (br m, 2H), 5.49-5.38 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.55-4.39 (m, 2H), 4.33-4.14 (m, 2H), 3.88-3.7 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (dd, ABX パターンの半分,  $J=11.1, 3.8$  Hz, 1H), 3.65 (dd, ABX パターンの半分,  $J=11.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.22-2.99 (m, 4H), 2.12-1.91 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 2H).

10

#### 【0477】

ステップ 5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-[(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-3-チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート 3, 3-ジオキシド (28) の合成。

トリフルオロ酢酸 (1 mL) を少量ずつ、ジクロロメタン (4 mL) 中の C78 (151 mg、0.256 mmol) の 0°C 溶液に添加した。反応混合物を 1 時間にわたって室温で攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上においてクロマトグラフィー処理して（溶離液：ヘプタン中 10%、次いで、25%、次いで、50% 酢酸エチル）、生成物を粘着性の白色の固体として得た。収量：109 mg、0.232 mmol、91%。LCMS  $m/z$  471.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (br dd,  $J=8.5, 5.4$  Hz, 2H), 7.08 (br dd,  $J=8.6, 8.5$  Hz, 2H),

20

5.27-5.17 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 2H), 4.34-4.13 (m, 2H), 3.98 (dd, ABX パターンの半分,  $J=12.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 3H), 3.27-3.01 (m, 4H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.43-1.3 (m, 2H).

30

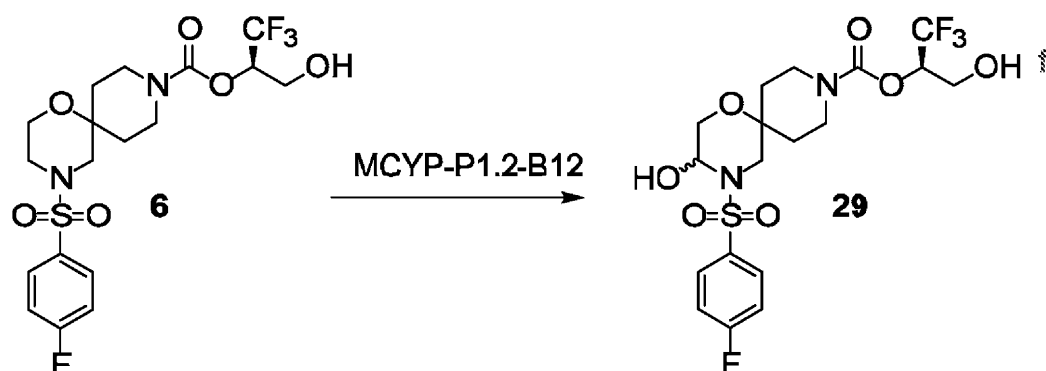
#### 【0478】

(実施例 29)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ヒドロキシ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシラート (29)

#### 【0479】

【化 68】



40

is ; 519.0 mg) を脱イオン水 (28.1 mL) と混合して、NADP<sup>+</sup>、グルコース、グルコースデヒドロゲナーゼ、およびリン酸カリウムを含有する緩衝液を得た。化合物 6 (6.0 mg、13 μmol) をジメチルスルホキシド (0.72 mL) および緩衝液 (0.24 mL) の混合物に溶解した。

#### 【0480】

MCYP-P1.2-B12 (Codexis ; 6.8 mg、0.72 nmol / mg) を、上記で調製した緩衝液 (27.4 mL)、続いて、上記で調製した 6 の溶液で処理した。反応混合物を半分に分け (それぞれ 14.2 mL)、2 つの 25 mL ガラスバイアルに移し ; 反応混合物を大気開放したままにし、オービタルシェーカー (30 °C、225 rpm) 上で 24 時間にわたって振盪した。合わせた反応混合物は :

[MCYP-P1.2-B12] = 0.24 mg / mL (0.17 μM、6.8 mg、4.89 nmol)

[6] = 0.21 mg / mL (0.44 mM、6.0 mg、13 μmol)

2.5 % ジメチルスルホキシド

[NADP<sup>+</sup>] = 0.75 mg / mL (0.99 mM、21.5 mg、28.1 μmol)

[グルコース] = 3.55 mg / mL (19.7 mM、100.8 mg、559.7 μmol)

[グルコースデヒドロゲナーゼ] = 0.39 mg / mL (11.2 mg)

0.1 M リン酸カリウム緩衝液、pH 8.0

を含有した。

#### 【0481】

24 時間後に、粗製の反応混合物を合わせ、逆相 HPLC (カラム : Phenomenex Luna (2) C18、5 μm ; 移動相 A : 水中 0.1 % ギ酸 ; 移動相 B : アセトニトリル中 0.1 % ギ酸 ; 勾配 : 50 % ~ 100 % B) により精製して、生成物を固体 (3.0 mg) として得たが、これは、ジアステレオ異性体の混合物であると推定された。一次元および二次元 NMR 分光学的研究により、29 について示されたとおりの酸化の位置化学が立証された。<sup>1</sup>H NMR は、多少の不純物が存在することを示し ; 生成物に属するピークが 2D NMR により同定された。定量 NMR により補正された収量 : 1.6 mg、3.3 μmol、25 %。LCMS m/z 469.2 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup> および 509.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)、特徴的ピーク :

δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.42 (br

dd, J=8.9, 8.8 Hz, 2H), 5.25-5.17 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 5H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.19 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H).

#### 【0482】

(実施例 30)

(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩 (30)

#### 【0483】

10

20

30

40

20

(m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.80 (dd, J=10.0, 7.4 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.55 (dd, J=10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 2.76 (s, 3H), 1.91 (br dd, J=13.3, 9.3 Hz, 1H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.51 (dd, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H).

3.63-3.25 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 1.94 (dd, J=13.6, 9.3 Hz, 1H), 1.79-1.57 (m,

30

40

50

3H), 1.57-1.40 (m, 1H), 1.49 (dd, J=13.7, 6.7 Hz, 1H).

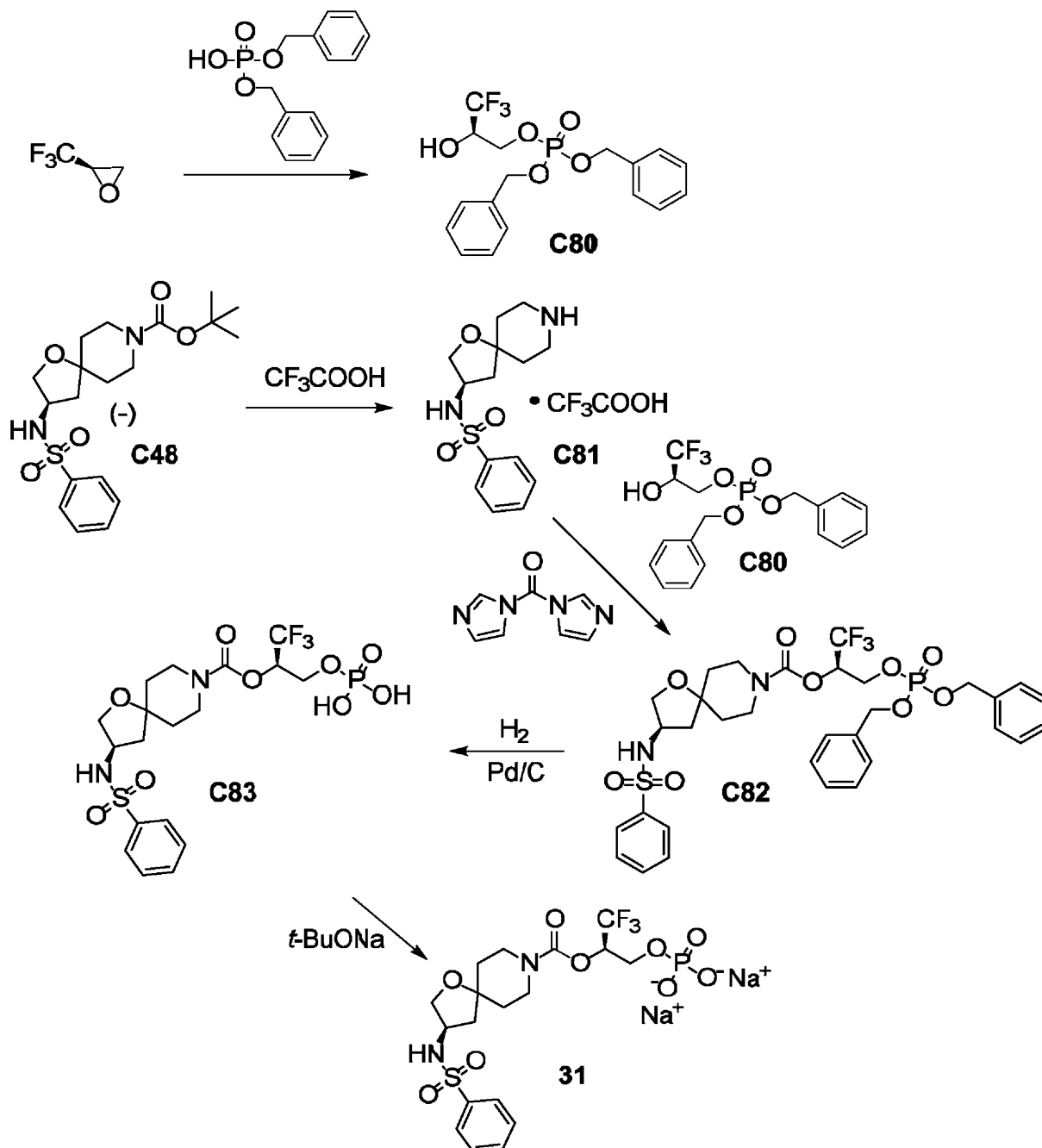
【0485】

(実施例31)

(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(31)

【0486】

【化70】



ステップ1. ジベンジル(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピルホスフェート(C80)の合成。

(2R)-2-(トリフルオロメチル)オキシラン(14.85g、132.5mmol)を、コハク色ボトル内のリン酸水素ジベンジル(99%、10.8g、38.4mmol)に添加し、濃厚なスラリーを65℃油浴内で25時間にわたって加熱した。過剰の(2R)-2-(トリフルオロメチル)オキシランを、真空中での濃縮により除去した。

10

20

30

40

50

得られた油状物をジクロロメタン（10 mL）で希釈し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中5%、次いで、10%、次いで、15%、次いで、20%酢酸エチル）に掛けて、淡黄色の油状物を得、これをヘプタン（90 mL）で処理し、激しく攪拌した。得られた固体を1.5時間にわたって粒状化し、その後、それらを濾過によって収集し、ヘプタン（38 mL）で洗浄して、生成物を白色の固体として得た。収量：9.11 g、23.3 mmol、61%。融点：示差走査熱分析によると約45℃。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.42-7.34 (m, 10H), 5.06 (d, J=8.3 Hz, 4H), 4.27-4.14 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H).

#### 【0487】

ステップ2. N-[(3R)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、トリフルオロ酢酸塩（C81）の合成。

実施例1においてC9からC10を合成するために記載した方法を使用して、C48（1.3 g、3.3 mmol）からC81への変換を実施した。生成物を無色の油状物として得、さらに精製せずに、続けた。<sup>1</sup>H NMRは、生成物が純粋ではないことを示した。収量：2.17 g、定量的であると推定される。LCMS m/z 297.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 生成物のピークのみ:

δ 7.89-7.85 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, ABXパターンの半分, J=9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.62 (br dd, J=9.8, 4.4 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 4H), 2.05 (dd, J=13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H).

#### 【0488】

ステップ3. (2R)-3-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート（C82）の合成。

化合物C80（1.90 g、4.87 mmol）を、アセトニトリル（23 mL）中の1,1'-カルボニルジイミダゾール（790 mg、4.87 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を1.5時間にわたって室温で攪拌し、その後、アセトニトリル（2 mL）中のC81（先行するステップから、2.00 g）の溶液を1分かけて滴下添加した。反応混合物をさらに5時間にわたって室温で攪拌した後に、これを、酢酸エチル（250 mL）と水（250 mL）との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中30%~80%酢酸エチル）により、生成物を無色の油状物として得た。収量：2.02 g、2.83 mmol、2ステップで66%。LCMS m/z 713.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 10H), 5.46-5.36 (m, 1H), 5.09-4.96 (m, 4H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.31-3.14 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.44-1.3 (m, 1H).

#### 【0489】

ステップ4. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート（C83）の合成。

メタノール（50 mL）中のC82（1.80 g、2.53 mmol）の溶液を炭素上の10%パラジウム（180 mg）で処理し、25 psiで、Parr反応器を使用して4時間にわたって室温で水素化した。反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、油状物を得、これをメタノール（20 mL）中に入れ、再び減圧下で濃縮した。生成物を脆い泡状物として得た。収量：1.14 g、2.14 mmol、85%。LCMS m/z 533.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H),

5.53-5.41 (m, 1H), 4.39-4.15 (m, 2H), 3.98-3.18 (m, 7H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.88-1.43 (m, 5H).

【0490】

ステップ5. (2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(31)の合成。

ナトリウム *tert*-ブトキシド (テトラヒドロフラン中2 M溶液、1.98 mL、3.96 mmol) を5分かけて、アセトニトリル(20 mL)中のC83(1.08 g、2.03 mmol)の0℃溶液に滴下添加し、反応混合物を室温に加温し、2時間にわたって攪拌した。得られた固体をTeflonフィルター上で収集して、生成物を白色の固体として得た。収量：1.02 g、1.77 mmol、87%。LCMS *m/z* 532.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.90 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.66 (br dd, J=8, 8 Hz, 2H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 3H), 3.68-3.31 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 5H).

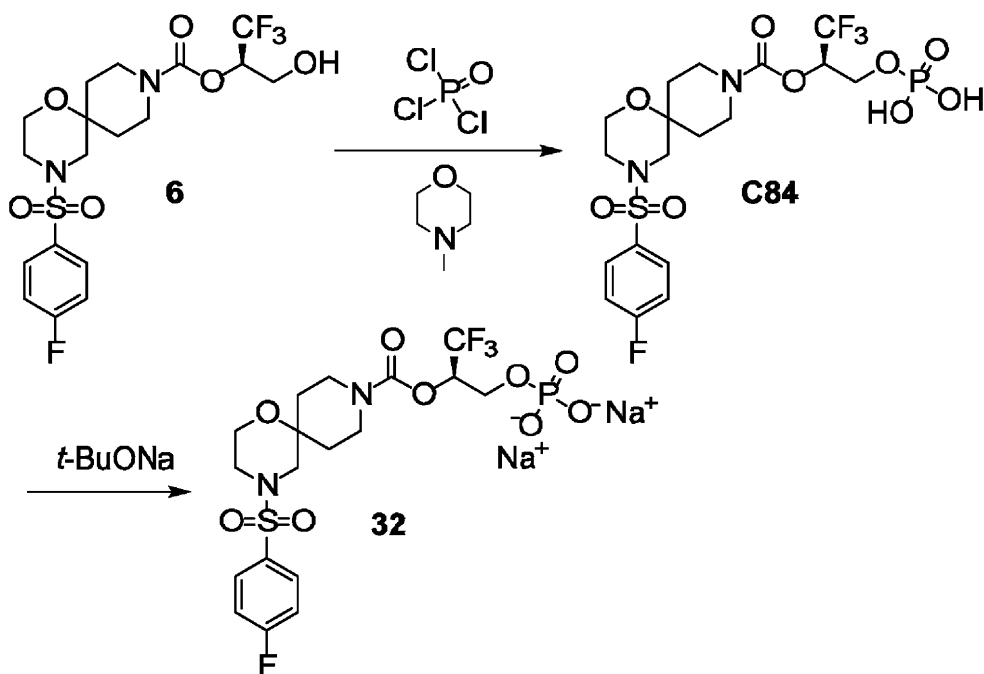
【0491】

(実施例32)

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(32)

【0492】

【化71】



ステップ1. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート(C84)の合成。

4-メチルモルホリン(14.5 mL、132 mmol)を、アセトニトリル(750 mL)中の6(12.3 g、26.1 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を氷塩浴内で-10℃に冷却した。オキシ塩化リン(2.9 mL、31 mmol)を1分かけて、激しく攪拌しながら添加し、反応混合物を-10℃で1時間にわたって攪拌し、その後、これを氷水(500 mL)に注ぎ入れ、1.5時間にわたって攪拌して、過剰な試薬が完全にクエンチされることを保証した。元の体積の約半分に混合物を濃縮した後に、残りの液

体を酢酸エチル（1 L）で抽出し、有機層を塩酸水溶液（1 M；3 × 3 0 0 m L）および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を、<sup>1</sup>H NMR分析によると多少の酢酸エチルを含有する脆い泡状物（1 5 . 0 g）として得た。酢酸エチルについて補正した収量：1 4 . 2 g、2 5 . 8 m m o l、9 9 %。LCMS m/z 550.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク：δ 7.81-7.73 (m, 2H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.35-3.11 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H).

#### 【0493】

ステップ2. (2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(32)の合成。

水(1.2 L)中のC84(20.0 g、36.3 mmol)の攪拌溶液を、混合物のpHが約7になるまで固体炭酸水素ナトリウムで処理した。混合物を酢酸エチル(500 mL)で洗浄し、水層を、濃塩酸を少量ずつ添加することによりpH1.5~2に酸性化した。次いで、これを酢酸エチル(1.5 L)で抽出し；有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体(20 g)を得た。この物質をアセトニトリル(600 mL)に溶解し、0℃に冷却し、5分かけて、テトラヒドロフラン中のナトリウムtert-ブトキシドの溶液(2 M；35.4 mL、70.9 mmol)で滴下処理した。反応物を1時間にわたって0℃で攪拌した後に、これを減圧下で濃縮して、固体(21.4 g)を得た。この物質をエタノール(30 mL)と混合し、室温で30分間にわたって攪拌し、その後、固体を濾過によって収集し、生成物を固体(21.3 g)として得たが、これは、<sup>1</sup>H NMR分析によると多少の溶媒を含有した。溶媒について補正した収量：20.8 g、35.0 mmol、96%。LCMS m/z 551.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.9, 8.7 Hz, 2H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.93-3.8 (m, 1H), 3.83 (dd, J=5.0, 4.8 Hz, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.34-3.13 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 2H).

#### 【0494】

実施例32の代替合成。

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(32)

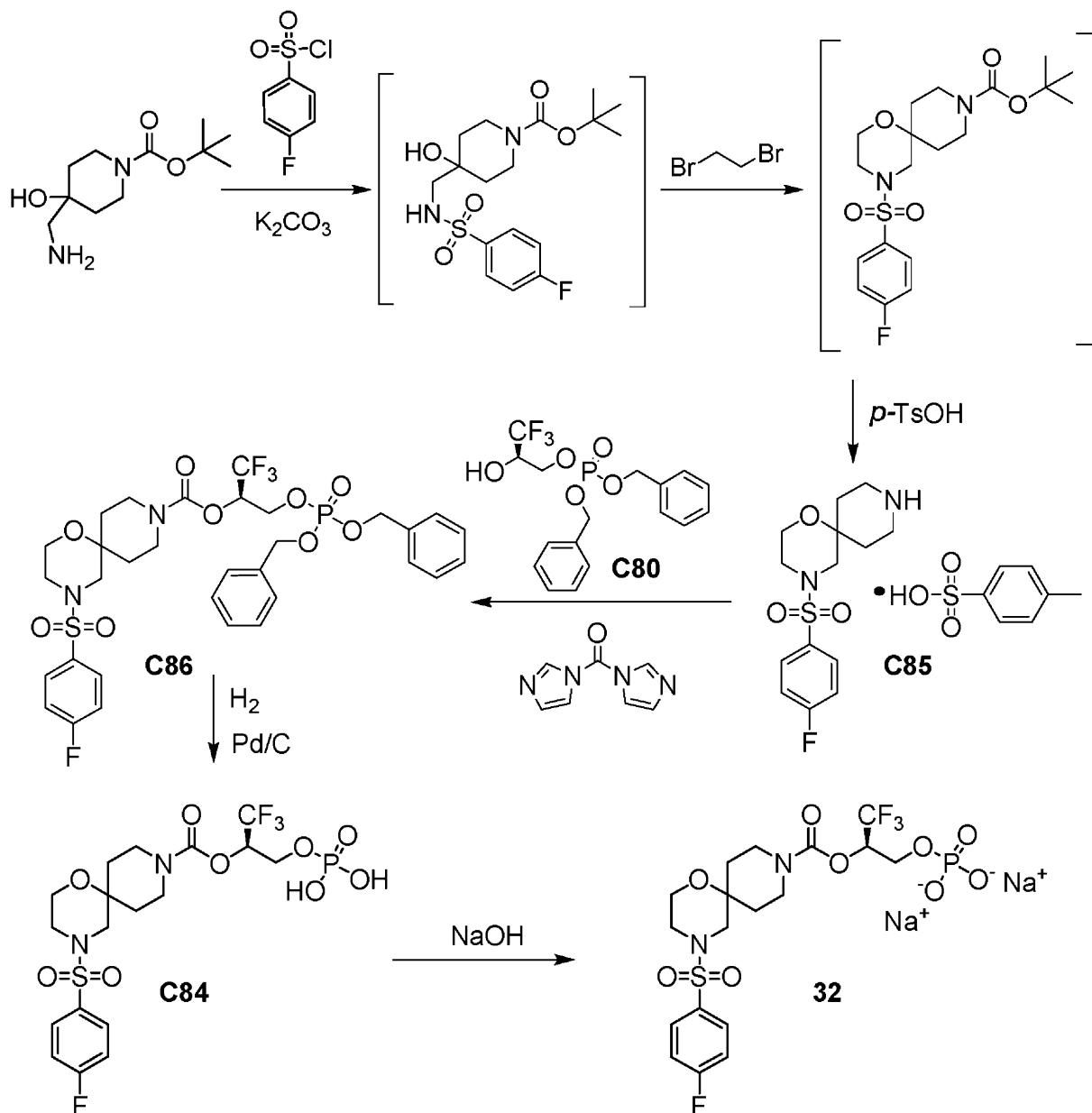
#### 【0495】

10

20

30

## 【化 7 2】



ステップ 1. 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアスピロ[5.5]ウンデカン、パラトルエンスルホン酸塩(C85)の合成。

炭酸カリウム(24.0g、174mmol)を、アセトニトリル(35mL)中のtert-ブチル4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(5.00g、21.7mmol)の溶液に添加し、反応混合物を5分間にわたって攪拌した。アセトニトリル(15mL)中の4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(4.31g、22.1mmol)の溶液を5分かけてゆっくり添加し、得られた懸濁液を25℃で攪拌し；1時間後に、1,2-ジブプロモエタン(7.50mL、87.0mmol)を添加し、反応混合物を27時間にわたって80℃で加熱し、その後、これを25℃に冷却し、濾過した。反応フラスコをアセトニトリル(2×18mL)ですすぎ、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、酢酸エチル(72mL)で希釈した。パラトルエンスルホン酸一水和物(8.38g、44.0mmol)を一度に添加し、溶液が得られるまで、反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。次いで、これを1.5時間にわたって50℃で加熱し、その時点で、これを25℃に冷却し、2時間にわたって攪拌して、沈澱物を粒状化した。この物質を濾過によって収集し、酢酸エチルですすいで、生成物を白色の

40

50

固体として得た。収量：7.26 g、14.9 mmol、69%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (br dd, J=8, 5 Hz, 2H), 7.71 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 (br dd, J=8.5, 8.5 Hz, 2H), 7.24 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 3.81 (dd, J=5.0, 4.7 Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H).

#### 【0496】

ステップ2. (2R)-3-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (C86) の合成。

アセトニトリル (75 mL) 中の C80 (28.0 g、71.7 mmol) の溶液を15分かけて、アセトニトリル (93 mL) 中の 1,1'-カルボニルジイミダゾール (97%、12.6 g、77.7 mmol) の混合物に添加した。C80 溶液をアセトニトリル (5 mL) ですすぎ、反応混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。化合物 C85 (37.0 g、76.0 mmol) を一度に添加し、攪拌を室温で6時間にわたって継続し、その後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (520 mL) と混合し、混合物を水 (2×260 mL) で2回洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘプタンの混合物 (1:1、206 mL) に溶解し、酢酸エチルおよびヘプタンの混合物 (1:1、1.3 L) を使用してシリカパッドゲル (150 g) を通して分離した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して、生成物を得た。収量：42.1 g、57.6 mmol、80%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.80-7.74 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 10H), 7.34 (dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.09-4.99 (m, 4H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 4H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.51-1.26 (m, 2H).

#### 【0497】

ステップ3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート (C84) の合成。

テトラヒドロフラン (26 mL) 中の C86 (2.0 g、2.7 mmol) の溶液を、Biota<sub>g</sub>e Atla<sub>n</sub>tis 反応器内の炭素上の5%パラジウム (Evonik Noblyst P1142; 40 mg) に添加した。追加のテトラヒドロフラン (4.0 mL) を使用して、出発物質を含有する容器をすすぎ、これを、反応混合物に添加した。反応器を、反応混合物を攪拌しながら窒素で3回パージし、次いで、攪拌せずに水素で3回パージした。水素圧を25℃で5 psigにし、次いで、15 psigにした。攪拌を4時間にわたって1200 rpmに上昇させ、その後、反応器を窒素で3回パージし、反応混合物を濾過した。濾過ケーキをテトラヒドロフラン (20 mL) ですすぎ、合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をtert-ブチルメチルエーテル (300 mL) に溶解し、再び濃縮した。この溶解/濃縮を繰り返して、生成物を白色の泡状物として得た。収量：1.35 g、2.45 mmol、91%。

#### 【0498】

ステップ4. (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩 (32) の合成

水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、12.0 mL、12.0 mmol) を1分かけて、エタノール (35.0 mL) 中の C84 (97%、3.50 g、6.17 mmol) の溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で1.5時間にわたって攪拌し、エタノール (120 mL) を添加し、攪拌を30分間にわたって継続し、その後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキをエタノール (25 mL) で洗浄して、生成物を白色の固体として得た。収量：

2. 88 g、4. 84 mmol、78%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.85 (br dd, J=7, 5 Hz, 2H), 7.38 (br dd, J=9, 8 Hz, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 2H), 3.84 (br dd, J=5, 4 Hz, 2H), 3.35-3.15 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H).

【0499】

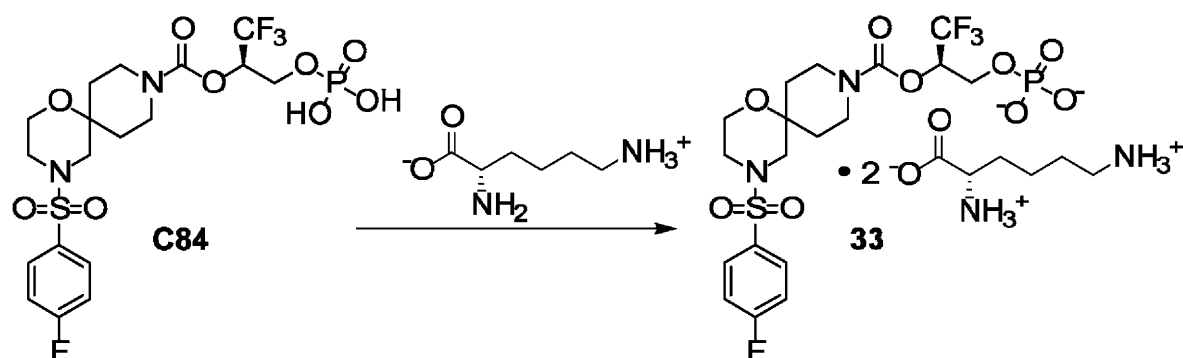
(実施例33)

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸(ビス)-L-リシン塩(33)

10

【0500】

【化73】



20

水(14 mL)中のL-リシン(3. 63 g、24. 8 mmol)の溶液を、メタノール(56 mL)中のC84(7. 00 g、12. 7 mmol)の溶液に添加した。リシン溶液を水(3 mL)ですすぎ、反応混合物を室温で攪拌した。メタノール(280 mL)を添加して、スラリーの攪拌を改善し、攪拌を室温で1時間にわたって継続した。反応混合物を40℃に加熱し、30分間にわたって攪拌し、次いで、攪拌しながら0℃～5℃に冷却した。0℃で30分間にわたって保持した後に、これを、室温に加熱し、30分間にわたって攪拌し、その後、これを、ビュヒナー漏斗を通して濾過した。収集した物質をメタノール(140 mL)で洗浄して、白色の固体(9. 44 g)を得た。この物質のバルク(8. 44 g)をメタノール(140 mL)中でスラリー化し、室温で4時間にわたって攪拌し、その後、これを、ビュヒナー漏斗を通して濾過して、生成物を白色の固体として得た。収量：8. 24 g、9. 77 mmol、86%(再スラリー化の前に除去された物質について補正)。LCMS m/z 551.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.88-7.81 (m, 2H), 7.38 (br dd, J=8.8, 8.8 Hz, 2H), 5.48-5.38 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.94-3.8 (m, 1H), 3.84 (br dd, J=5.0, 4.9 Hz, 2H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.71 (dd, J=6.2, 6.0 Hz, 2H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.99 (dd, J=7.7, 7.5 Hz, 4H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 6H), 1.76-1.54 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 4H).

30

40

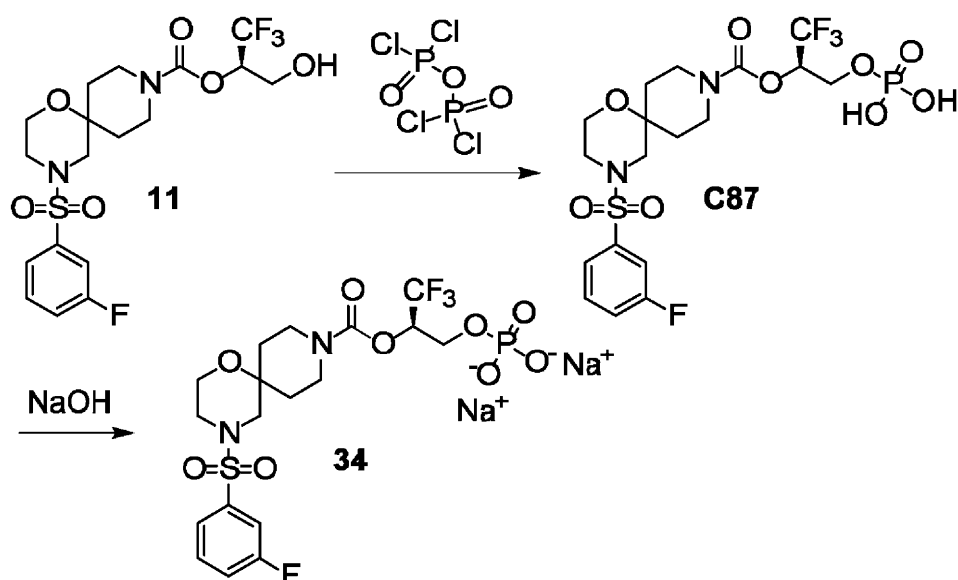
【0501】

(実施例34)

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩(34)

【0502】

## 【化 7 4】



10

ステップ 1. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル 4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート (C87) の合成。

20

四塩化ジホスホリル (2.63 mL, 19.0 mmol) を 5 分かけて、アセトニトリル (20 mL) 中の 11 (1.74 g, 3.70 mmol) の 0 °C 溶液に滴下添加し、反応混合物を 0 °C で 3 時間にわたって攪拌し、その後、これを、水 (20 g) に注ぎ入れ、室温で 1.75 時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水性残渣を酢酸エチル (50 mL) と塩酸水溶液 (1 M; 10 mL) との間で分配し; 有機層を塩酸水溶液 (1 M; 10 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 10 mL) で順に洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた濃厚な油状物を水 (75 mL) 中に入れ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および固体炭酸水素ナトリウムを添加することにより塩基性にし、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。次いで、水層の pH を、濃塩酸を使用して約 2 に調節し、生成物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと混合し、0.45 μm 膜フィルターを通して濾過し; 濾液を減圧下で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。収量: 1.36 g, 2.47 mmol, 67%。LCMS m/z 551.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76-7.70 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 2H).

30

## 【0503】

ステップ 2. (2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル]カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩 (34) の合成。

40

水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 4.78 mL, 4.78 mmol) を 3 分かけて、エタノール (15 mL) 中の C87 (1.35 g, 2.45 mmol) の溶液に滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。次いで、エタノール (50 mL) を懸濁液に添加し、これを 5 分間にわたって攪拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをエタノール (10 mL) ですすいで、生成物を白色の固体として得た。収量: 1.01 g, 1.70 mmol, 69%。LCMS m/z 551.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.67 (ddd, ABXY パターンの半分, J=8.0, 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, ABXY パターンの半分, J=7.8, 1.4, 1.3 Hz, 1H),

50

7.60-7.56 (m, 1H), 7.49 (dddd, J=8.7, 8.0, 2.5, 1 Hz, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.93-3.64 (m, 2H), 3.84 (dd, J=5.2, 4.8 Hz, 2H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 2H).

【0504】

方法A

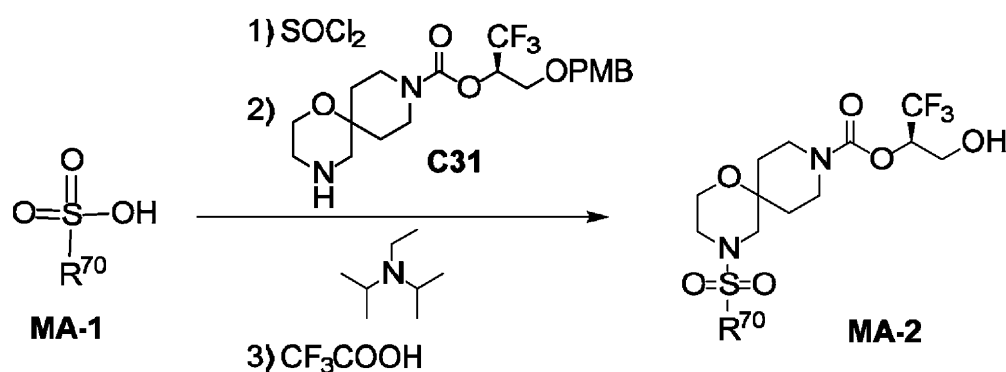
方法Aでは、本発明のある種の例示的化合物を調製するための具体的な合成方法を記載する。

C31のスルホニル化による(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル4-(R<sup>70</sup>-スルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート類似体(MA-2)の合成、続く、脱保護

10

【0505】

【化75】



20

N, N-ジメチルホルムアミド(0.15 mL)中のスルホン酸MA-1(0.15 mmol)の溶液を、塩化チオニル(0.12 mL、1.6 mmol)で処理し、反応混合物を、振盪しながら16時間にわたって50℃で加熱した。揮発性物質を、Genevac蒸発器を使用して除去し；1,2-ジクロロエタン(2 mL)を添加し、混合物を再び濃縮した。1,2-ジクロロエタン(0.5 mL)中のC31(25.9 mg、60.0 mmol)の溶液を、粗製のスルホニル塩化物、続いて、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.225 mL、1.29 mmol)に添加し、反応混合物を終夜、室温で振盪した。次いで、これを半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.5 mL)と酢酸エチル(2.4 mL)との間で分配し、ボルテックス処理に掛けた。有機層を、硫酸ナトリウム(約1 g)を装填された固相抽出カートリッジ(6 mL)を通して溶離し；この抽出手順を2回繰り返し、合わせた溶離液を真空中で濃縮した。トリフルオロ酢酸および1,2-ジクロロエタン(1:1、1 mL)の混合物を添加し、反応混合物を室温で2時間にわたって振盪し、その後、これを真空中で濃縮し、逆相HPLC(カラム：Waters Sunfire C18、5 μm；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；勾配：5%~100% B)による精製に掛けた。

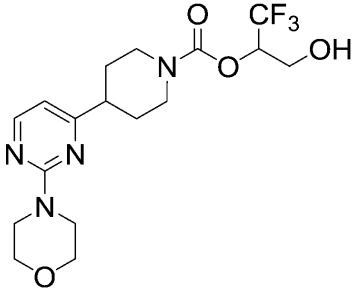
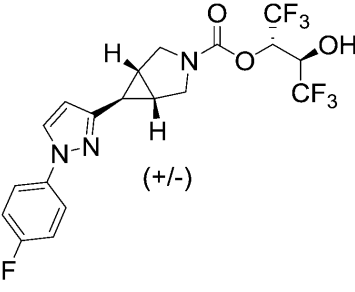
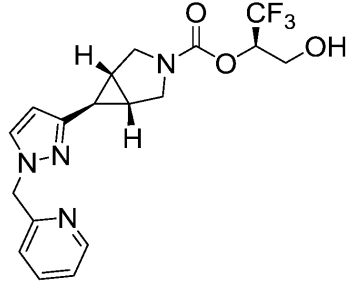
30

40

【0506】

【表 6 - 1】

表 6. 実施例 35~91 の合成方法、構造、および物理化学的特性

| 実施例<br>番号 | 合成<br>方法;非<br>市販出発<br>物質                    | 構造                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ;質量スペクトル、観察されたイオン m/z[M+H] <sup>+</sup> または HPLC 保持時間;質量スペクトル m/z[M+H] <sup>+</sup> (別段に示さない限り)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35        | 脚注 1, 2                                     |    | 8.25 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.89 (br dd, ABX パターンの半分, J=12, 7 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.68 (tt, J=11.5, 3.6 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H); 405.1                                                                                                                                                                                        |
| 36        | <b>C19</b> <sup>3,4</sup>                   |   | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.03 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.20 (br dd, J=8.9, 8.5 Hz, 2H), [6.27 (d, J=2.5 Hz)および 6.26 (d, J=2.5 Hz), 計 1H], 5.50-5.40 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), [1.77 (dd, J=3.6, 3.5 Hz)および 1.72 (dd, J=3.4, 3.4 Hz), 計 1H]; 468.0                                                            |
| 37        | 実施例 3 <sup>5</sup> ; <b>C6</b> , <b>C17</b> |  | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.51 (br d, J=5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=7.3, 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), [6.11 (d, J=2.3 Hz)および 6.10 (d, J=2.4 Hz), 計 1H], 5.37 (s, 2H), 5.32-5.22 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), [1.76 (dd, J=3.5, 3.4 Hz)および 1.70 (dd, J=3.6, 3.4 Hz), 計 1H]; 396.9 |

10

20

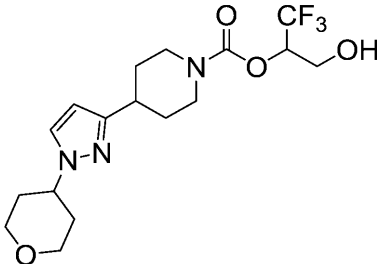
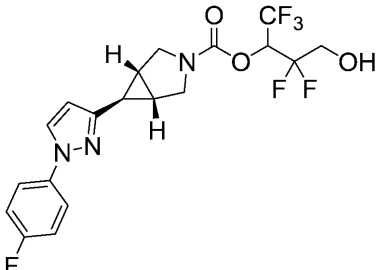
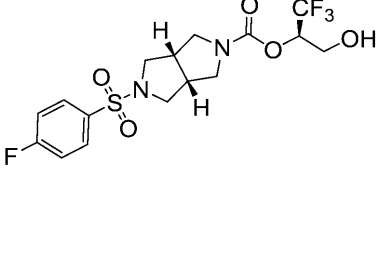
30

40

50

【 0 5 0 7 】

【 表 6 - 2 】

|    |                                                        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 | 実施例<br>6 <sup>6,7</sup> ; <b>C13</b>                   |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.58 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.88 (br dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =12, 4 Hz, 1H), 3.79 (dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =12.4, 6.9 Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.76-1.53 (m, 2H); 391.9                 |
| 39 | 実施例<br>19, 20<br>および<br>21; <b>C19</b> ,<br><b>C59</b> |   | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.33-8.30 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.30 (br dd, <i>J</i> =8.9, 8.8 Hz, 2H), [6.33 (d, <i>J</i> =2.4 Hz)および 6.31 (d, <i>J</i> =2.4 Hz), 計 1H], 5.88-5.83 (m, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 3.83-3.56 (m, 6H), 2.06-1.98 (m, 2H), [1.82 (dd, <i>J</i> =3.4, 3.4 Hz)および 1.76 (dd, <i>J</i> =3.4, 3.3 Hz), 計 1H]; 450.2 |
| 40 | 実施例<br>13; <b>C17</b>                                  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 3.49-3.25 (m, 3H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.96-2.82 (m, 2H); 426.9                                                                                                                                                                     |

10

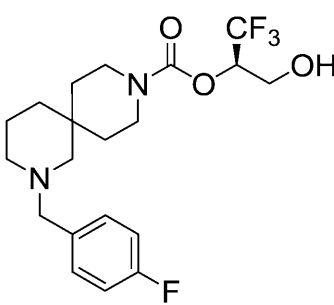
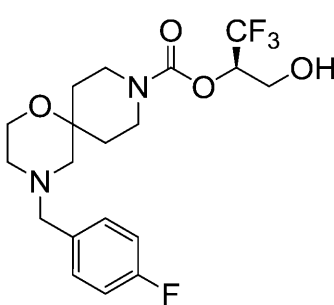
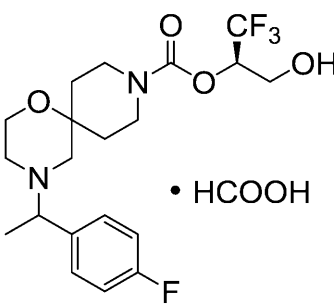
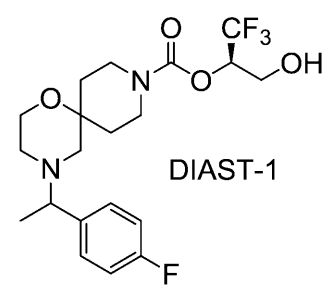
20

30

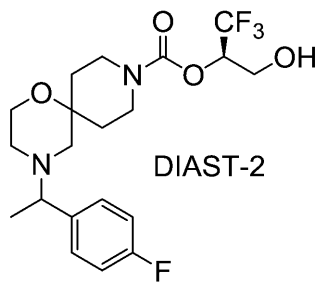
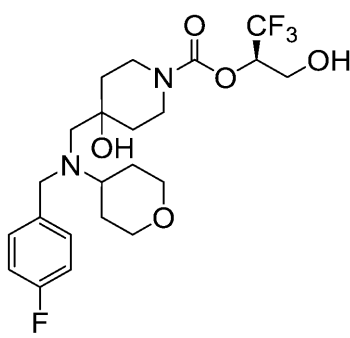
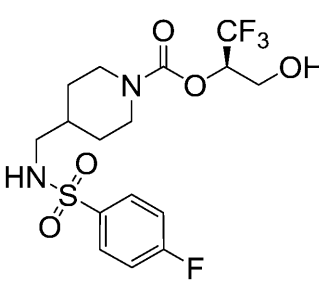
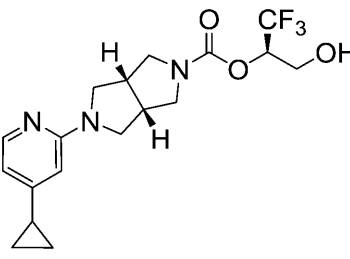
40

【 0 5 0 8 】

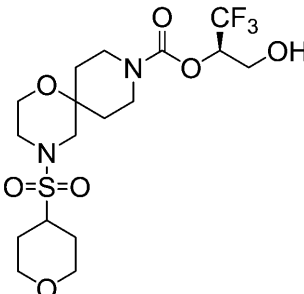
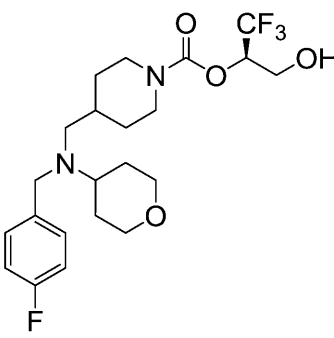
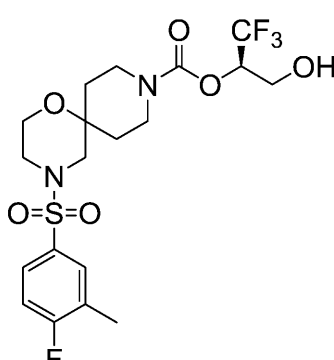
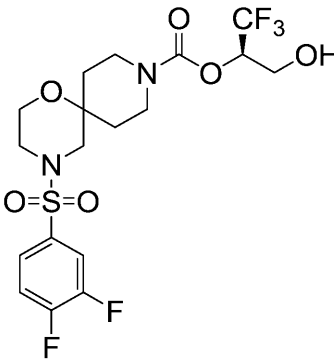
【表 6 - 3】

|    |                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|----|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 41 | 実施例<br>6 <sup>8</sup> ; <b>C2</b>                  |    | 7.32-7.21 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.27-5.16 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.51-2.32 (m, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.71-1.41 (m, 6H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.41-1.30 (m, 2H); 419.2                          | 10 |
| 42 | 実施例<br>23; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b>               |   | 7.31-7.23 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.01 (br dd, $J=8.8, 8.5$ Hz, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 3.99 (br dd, ABX パターンの半分, $J=12, 3$ Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 3H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.33-3.15 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H); 421.1 | 20 |
| 43 | 実施例<br>13 <sup>9</sup> ; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |  | 7.31-7.23 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.01 (br dd, $J=8.8, 8.5$ Hz, 2H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.90-3.69 (m, 5H), 3.36-3.13 (m, 3H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.40-2.05 (m, 5H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.45-1.3 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); 435.2                                        | 30 |
| 44 | 実施例<br>13 <sup>10</sup>                            |  | 7.26 (br dd, $J=8.5, 5.6$ Hz, 2H), 7.00 (br dd, $J=8.8, 8.7$ Hz, 2H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 5H), 3.33-3.14 (m, 3H), 2.65-2.44 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); 435.2                       | 40 |

【表 6 - 4】

|    |                              |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 45 | 実施例<br>13 <sup>10</sup>      |  <p>DIAS-2</p> | 7.30-7.22 (m, 2H), 7.00 (br dd, $J=8.7$ , 8.7 Hz, 2H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 5H), 3.32-3.12 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.98-1.63 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 435.2                                                                            | 10 |
| 46 | 実施例<br>24 <sup>11</sup> ; C2 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.42-7.33 (m, 2H), 7.02 (br dd, $J=8.5$ , 8.5 Hz, 2H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.91-3.72 (m, 6H), 3.3-3.12 (m, 4H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 6H); 479.1                                                  | 20 |
| 47 | 実施例<br>13; C2                |               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.95-7.88 (m, 2H), 7.32 (br dd, $J=8.8$ , 8.8 Hz, 2H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.88 (br dd, ABX パターンの半分, $J=12$ , 4 Hz, 1H), 3.78 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.3$ , 6.7 Hz, 1H), 2.95-2.76 (m, 2H), 2.77 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.24-1.01 (m, 2H); 429.0 | 30 |
| 48 | 実施例<br>14; C2                |              | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。[8.01 (d, $J=6.0$ Hz)および 7.96 (d, $J=6.0$ Hz), 計 1H], 6.35-6.23 (m, 2H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.03-3.64 (m, 7H), 3.61-3.38 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H); 386.0                                                                              | 40 |

【表 6 - 5】

|    |                                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 | 実施例<br>13; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |    | 5.32-5.20 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H),<br>4.04-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H),<br>3.76 (br dd, $J=4.9, 4.8$ Hz, 2H), 3.45-3.32<br>(m, 4H), 3.32-3.10 (m, 5H), 2.53-2.34 (m,<br>1H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.60-1.43 (m,<br>2H); 461.1                                                                                                            |
| 50 | 実施例<br>23 <sup>12</sup> ; <b>C2</b>  |    | 7.31-7.23 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークによ<br>り一部不明確), 7.00 (br dd, $J=8.5, 8.5$<br>Hz, 2H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.18-3.95 (m,<br>5H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 2H),<br>3.35-3.26 (m, 2H), 2.87-2.59 (m, 3H),<br>2.47-2.38 (m, 1H), 2.35 (d, $J=6.8$ Hz,<br>2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 4H,<br>推定; 溶媒ピークにより一部不明確),<br>1.09-0.92 (m, 2H); 463.2 |
| 51 | 実施例<br>13; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |  | 7.63-7.53 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=9.0, 8.7$<br>Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.06-3.96 (m,<br>1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.80 (br dd,<br>$J=5.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.32-3.13 (m, 2H),<br>3.09-2.91 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 2H),<br>2.43-2.24 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.05-<br>1.91 (m, 2H), 1.69-1.43 (m, 2H, 推定; 水<br>のピークにより一部不明確); 485.1             |
| 52 | 実施例<br>13; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |  | 7.59 (ddd, $J=9.2, 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.56-<br>7.50 (m, 1H), 7.38 (ddd, $J=9.0, 8.8, 7.4$<br>Hz, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.05-3.97 (m,<br>1H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.81 (dd, $J=4.9,$<br>4.9 Hz, 2H), 3.32-3.13 (m, 2H), 3.10-2.95<br>(m, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.5-2.2 (br m,<br>1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.6-1.43 (m, 2H);<br>489.1         |

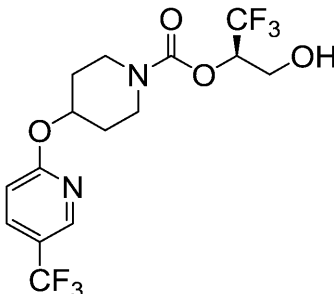
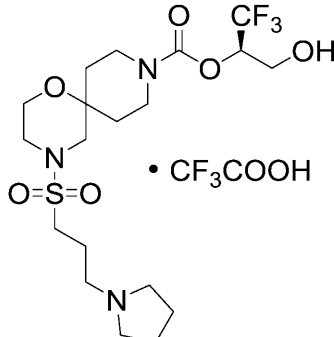
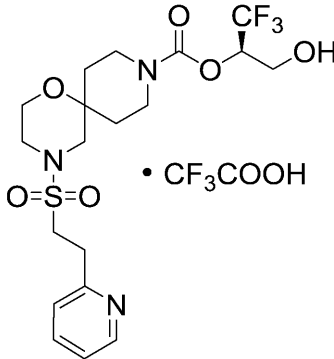
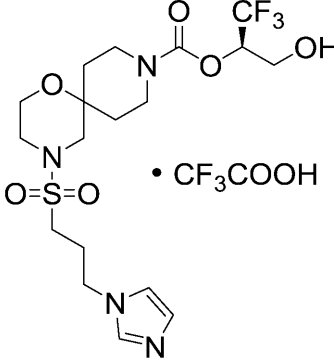
10

20

30

40

【表 6 - 6】

|    |               |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 | 実施例<br>13; C2 |                                | 8.42 (br s, 1H), 7.79 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 3H), 3.59-3.40 (m, 2H), 2.55-2.32 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H); 403.0 |
| 54 | 方法 A          |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>   | 1.65 分 <sup>13</sup> ; 488.2                                                                                                                                                                                                          |
| 55 | 方法 A          |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>  | 1.65 分 <sup>13</sup> ; 482.1                                                                                                                                                                                                          |
| 56 | 方法 A          |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> | 1.63 分 <sup>13</sup> ; 485.1                                                                                                                                                                                                          |

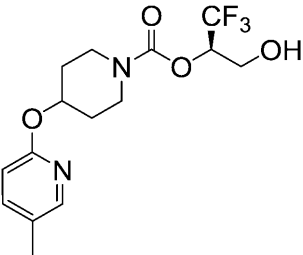
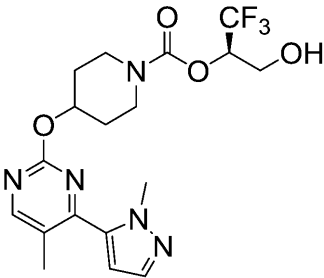
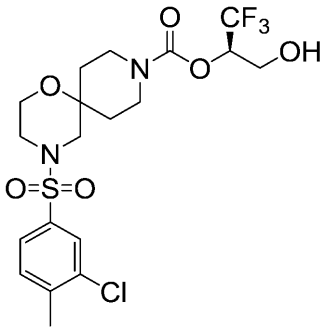
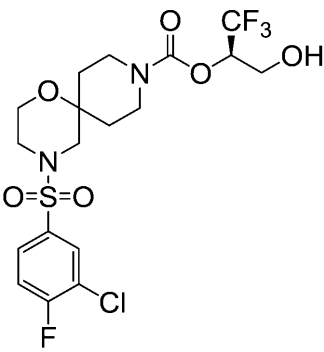
10

20

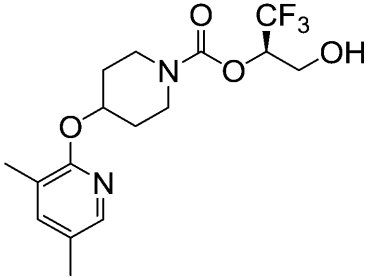
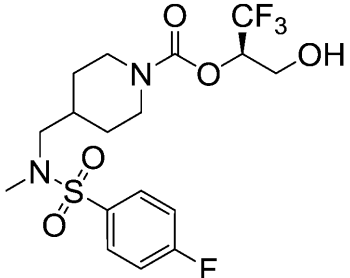
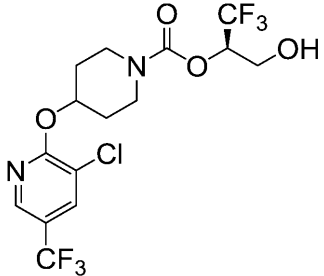
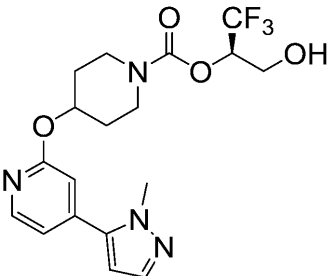
30

40

【表 6 - 7】

|    |                                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 57 | 実施例<br>10; <b>C2</b>                 |    | 7.97-7.92 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 6.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.02 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 348.9                                                                                 | 10 |
| 58 | 実施例<br>10; <b>C2</b>                 |    | 8.46 (s, 1H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.32-5.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-1.87 (m, 4H); 430.1                                                                                                                                                                                | 20 |
| 59 | 実施例<br>13; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |  | 7.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, ABX パターンの半分, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, AB 四重線の半分, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.80 (dd, $J=5.0, 4.8$ Hz, 2H), 3.32-3.13 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.6-1.44 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 523.1 [M+Na <sup>+</sup> ] | 30 |
| 60 | 実施例<br>13; <b>C23</b> ,<br><b>C2</b> |  | 7.82 (dd, $J=6.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J=8.6, 4.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.5, 8.4$ Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.81 (dd, $J=5.0, 4.9$ Hz, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 527.1 [M+Na <sup>+</sup> ]                     | 40 |

【表 6 - 8】

|    |                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 | 実施例<br>10; <b>C2</b>                |    | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.73 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 3.89 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.79 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 363.0 |
| 62 | 実施例<br>13 <sup>14</sup> ; <b>C2</b> |    | 7.84-7.77 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=8.7, 8.5$ Hz, 2H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.5, 7$ Hz, 1H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.30-1.15 (m, 2H); 443.1                                                                                                           |
| 63 | 実施例<br>10; <b>C2</b>                |   | 8.33-8.30 (m, 1H), 7.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 4H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 3H); 437.0                                                                                                                                                        |
| 64 | 実施例<br>10 <sup>15</sup> ; <b>C2</b> |  | 8.21 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=5.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.39-5.31 (m, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.03 (dd, ABX パターンの半分, $J=12, 3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.90 (dd, $J=13, 7$ Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H); 415.1  |

10

20

30

40

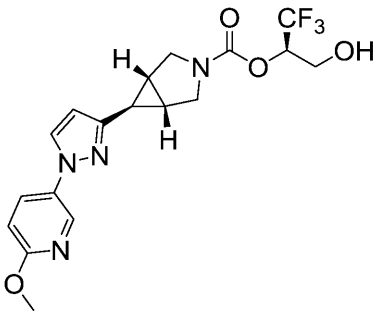
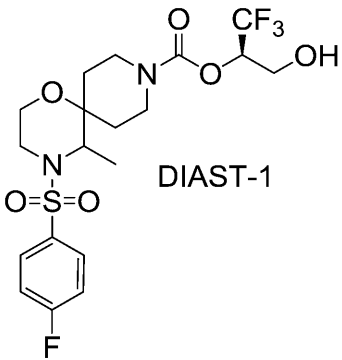
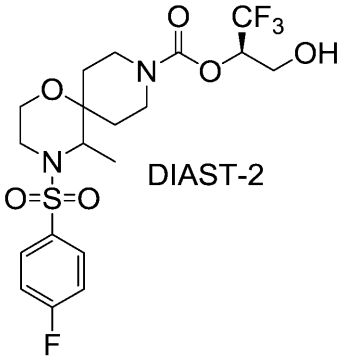
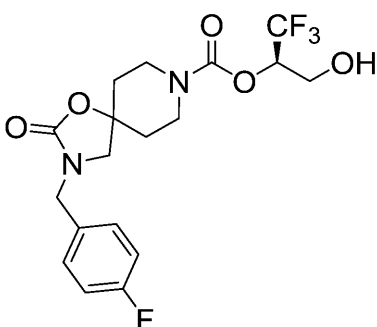
10

20

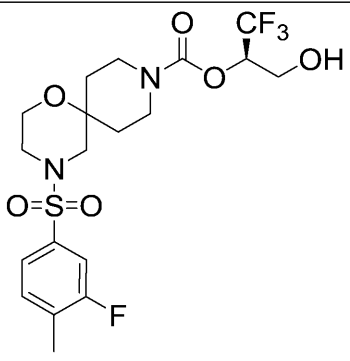
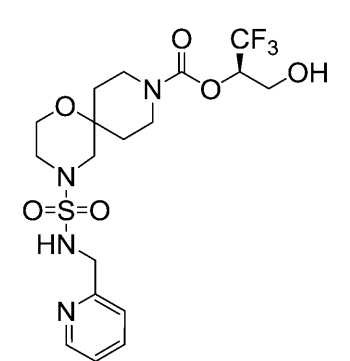
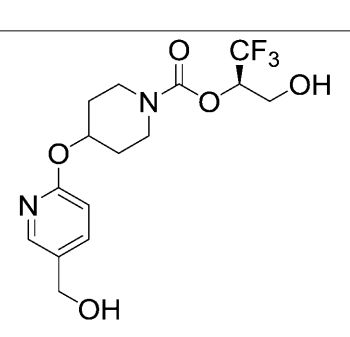
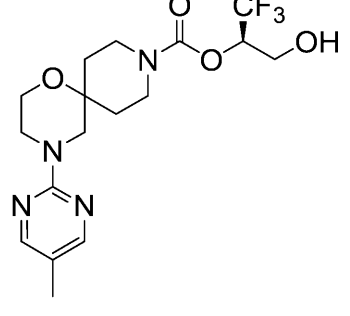
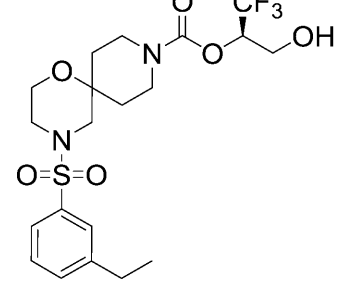
30

40

【表 6 - 1 0】

|    |                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|----|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 69 | 実施例 3;<br><b>C6, C17</b>                  |    | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 8.39 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), [6.20 (d, <i>J</i> =2.3 Hz)および 6.19 (d, <i>J</i> =2.3 Hz), 計 1H], 5.31-5.21 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H); 413.0 | 10 |
| 70 | 実施例<br>18 <sup>21,22</sup> ,<br><b>C2</b> |   | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 7.84-7.76 (m, 2H), 7.20 (br dd, <i>J</i> =8.5, 8.5 Hz, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.04-3.63 (m, 7H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.31-2.96 (m, 3H), 2.59-2.47 (m, 1H), 1.62-1.23 (m, 4H), 1.04-0.91 (m, 3H); 485.0                                                                                                                     | 20 |
| 71 | 実施例<br>18 <sup>21,22</sup> ,<br><b>C2</b> |  | <sup>1</sup> H NMR 分析により、これは回転異性体の混合物と判定された。 7.84-7.76 (m, 2H), 7.21 (br dd, <i>J</i> =8.8, 8.3 Hz, 2H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 6H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.32-2.99 (m, 3H), 2.60-2.43 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 3H); 485.0                                                                               | 30 |
| 72 | 実施例<br>13 <sup>23,24</sup> ,<br><b>C2</b> |  | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.32 (br dd, <i>J</i> =8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.19 (br dd, <i>J</i> =9.0, 8.8 Hz, 2H), 5.26-5.17 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.38-3.24 (m, 2H, 推定: 水のピークにより不明確), 3.24-3.20 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 4H); 421.2                                                                           | 40 |

【表 6 - 1 1】

|    |                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 | <b>C31</b> <sup>25</sup>            |    | 3.20 分 <sup>26</sup> ; 485                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 74 | 実施例<br>7 <sup>27</sup> ; <b>C31</b> |    | 8.59-8.54 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 5.75 (br t, J=5 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.0 Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 3H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.30-3.11 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.52-1.33 (m, 2H); 483.0 |
| 75 | 実施例<br>26; <b>C2</b>                |   | 1.72 分 <sup>13</sup> ; 365.1                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 76 | 実施例<br>27; <b>C31</b>               |  | 8.15 (s, 2H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 7H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.56-2.37 (br s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H); 405.0                                                                                               |
| 77 | <b>C31</b> <sup>17</sup>            |  | 3.26 分 <sup>26</sup> ; 481                                                                                                                                                                                                                                                                 |

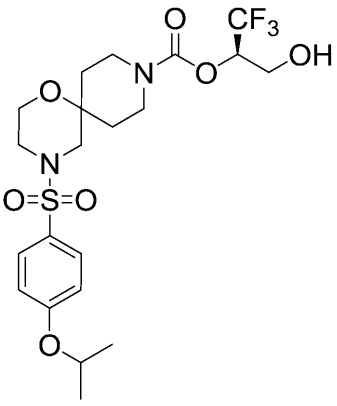
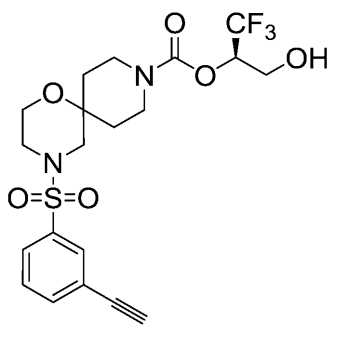
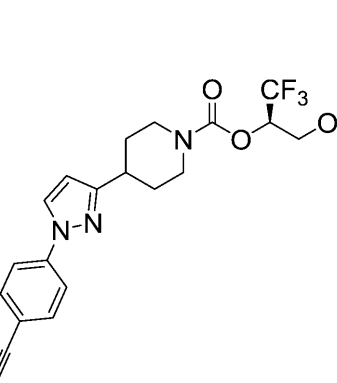
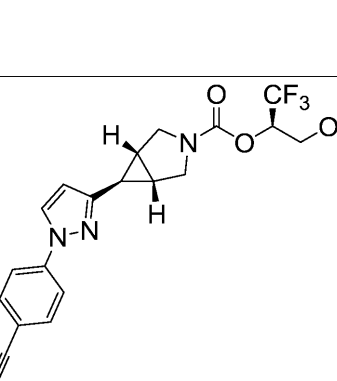
10

20

30

40

【表 6 - 1 2】

|    |                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78 | <b>C31</b> <sup>17</sup>         |    | 3.30 分 <sup>26</sup> ; 511                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 79 | 実施例 68; <b>C31</b>               |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.83 (br s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> =7.9, 7.7 Hz, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 6H), 3.75 (s, 1H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 2H); 477.5                                                                                                                 |
| 80 | 実施例 13 <sup>28</sup> ; <b>C2</b> |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (br s, 1H), 7.63 (AB 四重線, <i>J</i> <sub>AB</sub> =7.7 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =66.8 Hz, 4H), 6.40 (br s, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.89 (dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =12.4, 3.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =12.3, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.18-2.93 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 2H); 408.2 |
| 81 | 実施例 3; <b>C6, C17</b>            |  | 7.84-7.80 (m, 1H), 7.58 (br AB 四重線, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8.3 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =21.3 Hz, 4H), 6.24-6.19 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H); 406.0                                                                                                                                  |

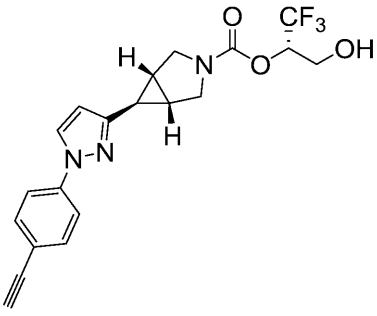
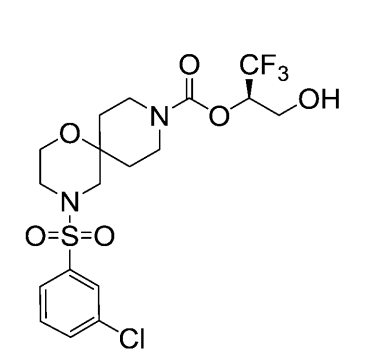
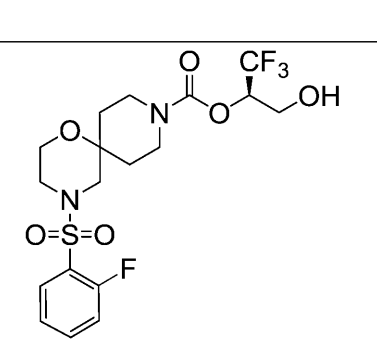
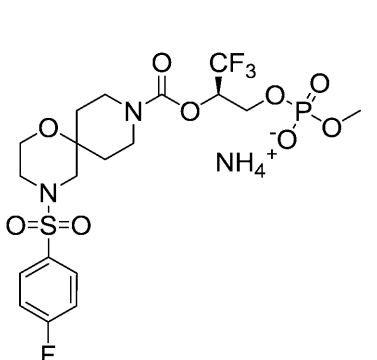
10

20

30

40

【表 6 - 1 3】

|    |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 82 | 実施例<br>3 <sup>29</sup> ; <b>C6</b> |    | 7.82 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.58 (br AB 四重線, $J_{AB}=8.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=21.2$ Hz, 4H), 6.24-6.19 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H); 406.0                                                                                                                        |
| 83 | 実施例 6;<br><b>C23, C2</b>           |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, ABC 系の成分, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 6H), 3.3-3.12 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H); 486.9                                                                     |
| 84 | <b>C31</b> <sup>25</sup>           |   | 3.00 分 <sup>26</sup> ; 471                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 85 | <b>6</b> <sup>30,31</sup>          |  | リン原子回りのジアステレオマーの混合物と推定; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.88-7.81 (m, 2H), 7.37 (br d, $J=9.0, 8.6$ Hz, 2H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=5.1, 4.9$ Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 2H); 565.3 |

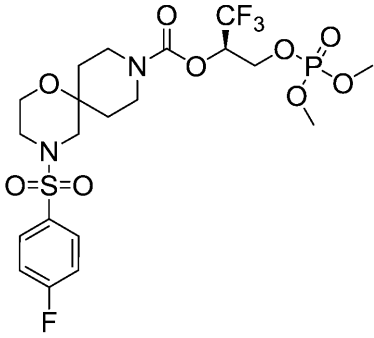
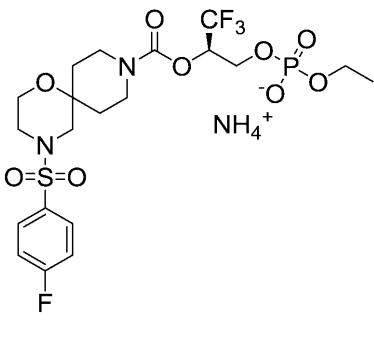
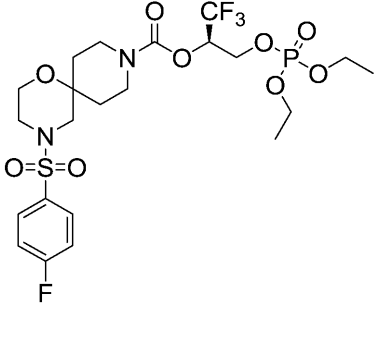
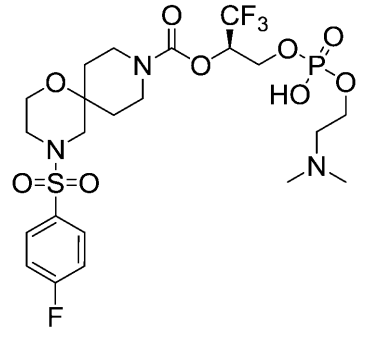
10

20

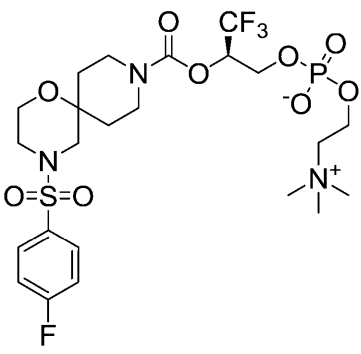
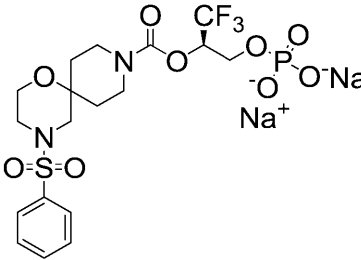
30

40

【表 6 - 1 4】

|    |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 86 | <b>6</b> <sup>30,31</sup>          |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), 特徴的ピーク: δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 8H), 3.3-3.15 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H); 579.3                                                                                    | 10 |
| 87 | <b>6</b> <sup>30,32</sup>          |    | リン原子回りのジアステレオマーの混合物と推定; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.79 (dd, J=5.1, 4.8 Hz, 2H), 3.3-3.12 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 3H); 579.2 | 20 |
| 88 | <b>6</b> <sup>30,32</sup>          |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.7, 8.6 Hz, 2H), 5.58-5.49 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 4H), 3.93-3.8 (m, 2H), 3.80 (dd, J=5.1, 4.8 Hz, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 6H); 607.2                          | 30 |
| 89 | 実施例<br>85 <sup>33</sup> ; <b>6</b> |  | リン原子回りのジアステレオマーの混合物と推定; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 8.7 Hz, 2H), 5.56-5.46 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 3H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.80 (dd, J=5.0, 4.9 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.3-3.14 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 8H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 2H); 622.5 | 40 |

【表 6 - 1 5】

|    |                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90 | 実施例<br>85 <sup>34</sup> ; 6 |   | リン原子回りのジアステレオマーの混合物と推定; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.80 (dd, J=5.2, 4.7 Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 11H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 2H); 636.2 |
| 91 | 実施例<br>30; 7                |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 7.82-7.77 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.93-3.63 (m, 2H), 3.83 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 3.36-3.12 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 2H); 533.1                                       |

10

20

30

40

50

1. 実施例 19、20 および 21 において C58 から C59 を合成するために記載した方法を使用して、3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールを、3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールに変換した。
2. N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、4-[4-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]モルホリン、塩酸塩をビス(トリクロロメチル)カルボナートおよび 3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(脚注 1 を参照されたい)と反応させて、3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル 4-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。この物質を、水およびテトラヒドロフランの混合物中で酢酸で処理することにより脱シリル化して、実施例 35 を得た。
3. rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2,3-ジオールおよび rel-(2R,3R)-1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2,3-ジオールの NMR スペクトルにおける結合定数の試験により、rel-(2S,3R) 異性体として実施例 36 のために使用された出発物質の仮の指定が可能になった。
4. N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、C19 をビス(トリクロロメチル)カルボナートおよび rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2,3-ジオールと反応させて、実施例 36 を得た。
5. 水酸化カリウムの存在下で、アセトン中で、C6 を 2-(クロロメチル)ピリジンでアルキル化して、必要な tert-ブチル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートを得た。
6. 炭酸セシウムおよびヨウ化カリウムの存在下で、高温で、N,N-ジメチルホルムアミド中で、C13 をテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナートと反応させて、必要な tert-ブチル 4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。
7. この場合に使用されたカルボナート試薬は、実施例 3 において C17 を合成するために記載した一般方法を使用して 3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(脚注 1 を参照されたい)から調製された 1-((3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオンであった。

【0521】

【表6-16】

8. 実施例6においてC29を合成するために記載した方法を使用して、tert-ブチル 2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボキシラートを、2-tert-ブチル 9-((2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)プロパン-2-イル)2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,9-ジカルボキシラートに変換した。トリフルオロ酢酸で処理して、両方の保護基を除去して、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得、次いで、これを、4-フルオロベンズアルデヒドおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドリドでの還元的アミノ化に掛けて、実施例41を得た。

9. 1H-ベンゾトリアゾールおよび酢酸の存在下で、C23を4-フルオロベンズアルデヒドと反応させて、対応するイミンを得、次いで、臭化メチルマグネシウムとその場で処理して、必要なtert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得た。実施例43は、ジアステレオ異性混合物であり、立体化学は両方とも、メチル基に存在する。

10

10. その構成成分のジアステレオ異性体への実施例43の分離を、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム:Chiral Technologies Chiralpak AD、5  $\mu$ m;移動相:4:1 二酸化炭素:(エタノール中0.1%水酸化アンモニウム)]により行った。第1に溶離するジアステレオ異性体は、実施例44であり、第2に溶離するジアステレオ異性体は、実施例45であった。

11. この場合には、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシラートをテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンと反応させ、得られたtert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラートを、炭酸カリウムの存在下で1-(ブROMOMETHYL)-4-フルオロベンゼンでN-アルキル化し、これにより、必要なtert-ブチル 4-[(4-フルオロベンジル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

20

12. 硫酸マグネシウムおよびシリカゲル、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを使用して、tert-ブチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートでテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを還元的アミノ化することにより、tert-ブチル 4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラートを合成した。

13. 分析用HPLCのための条件。カラム:Waters Atlantis dC18、4.6  $\times$  50mm、5  $\mu$ m;移動相A:水中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相B:アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);勾配:5.0%~95%B、4.0分かけて直線的;流速:2mL/分。

30

14. 中間体tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートをヨードメタンおよび炭酸カリウムと反応させて、tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

15. [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)により媒介される2-クロロ-4-ヨードピリジンと1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールとの間の鈴木反応により、必要な2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジンを調製した。

16. [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)により媒介される2-ブROMO-6-クロロピリジンおよび1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの鈴木反応により、2-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジンを得た。

40

17. 対応するブROMO化合物から、高温でN,N-ジメチルホルムアミド中の二亜硫酸カリウム、酢酸パラジウム(II)、トリフェニルホスフィン、臭化テトラエチルアンモニウム、ギ酸ナトリウム、および1,10-フェナントロリンの混合物と反応させることにより、必要なスルホン酸を調製した。スルホン酸を0°Cに冷却し、C31およびN-クロロスクシンイミドで処理し、30°Cで1時間にわたって攪拌した。得られたスルホンアミドを、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理することにより脱保護して、実施例の生成物を得た。

18. 分析用HPLCのための条件。カラム:Waters XBridge C18、2.1  $\times$  50mm、5  $\mu$ m;移動相A:水中0.0375%トリフルオロ酢酸;移動相B:アセトニトリル中0.01875%トリフルオロ酢酸;勾配:4.0分かけて10%~100%B;流速:0.8mL/分。

50

【0522】

【表6-17】

19. この場合には、N-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドをスルホン化試薬として、トリエチルアミンおよびアセトニトリルの混合物中で使用した。
20. C31 および 4-ブロモベンゼンスルホンクロリドの反応により、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-[(4-ブロモフェニル)スルホン]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得、次いで、これを、エチニル(トリメチル)シラン、ヨウ化銅(I)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)との反応により、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-[(4-エチニルフェニル)スルホン]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートに変換した。脱シリル化を、炭酸カリウムおよびメタノールでの処理により行って、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 4-[(4-エチニルフェニル)スルホン]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得、トリフルオロ酢酸を使用する最終脱保護により、実施例 68 を得た。
21. tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートをニトロエタンおよびトリエチルアミンと反応させて、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(1-ニトロエチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得、これを水素化して、tert-ブチル 4-(1-アミノエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートを得た。この物質を、4-フルオロベンゼンスルホンクロリドおよび炭酸カリウムで、続いて、1,2-ジブロモエタンで処理して、必要な中間体 tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)スルホン]-5-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得た。
22. 実施例 70 および 71 のジアステレオ異性体を得る分離を、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム:Chiral Technologies Chiralpak AD、5  $\mu$ m;移動相 A:二酸化炭素;移動相 B:2-プロパノール;勾配:25%~100%B]により行った。第 1 に分離するジアステレオ異性体の実施例 70 であり、第 2 に分離するジアステレオ異性体の実施例 71 であった。
23. tert-ブチル 2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを水素化ナトリウムおよび 1-(クロロメチル)-4-フルオロベンゼンで処理して、tert-ブチル 3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得、1,4-ジオキサン中の塩化水素で脱保護して、必要な 3-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンを得た。
24. この場合には、最終脱保護を、トリフルオロ酢酸ではなく 1,4-ジオキサン中の塩化水素で行った。
25. 化合物 C31 を適切なスルホン塩化物およびトリエチルアミンと反応させ、得られたスルホンアミドをジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸で脱保護して、実施例の生成物を得た。
26. 分析用 HPLC のための条件。カラム:Waters XBridge C18、2.1  $\times$  50mm、5  $\mu$ m;移動相 A:水中 0.0375%トリフルオロ酢酸;移動相 B:アセトニトリル中 0.01875%トリフルオロ酢酸;勾配:0.6 分かけて 1%~5%B;3.4 分かけて 5%~100%B;流速:0.8mL/分。
27. 2-ブロモエタノールを、ジクロロメタン中のクロロスルホンイソシアナートの溶液に 0°C でゆっくり添加した。1 時間後に、1-(ピリジン-2-イル)メタンアミンおよびトリエチルアミンの混合物を、0°C 反応混合物にゆっくり添加した。溶媒を除去して、2-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドを得、この場合には、これを、トリエチルアミンおよびアセトニトリルの混合物中でスルホン化試薬として使用した。
28. 必要な tert-ブチル 4-[1-(4-エチニルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートを次のとおりに調製した:実施例 1 および 3 において見出される C4 から C18 を合成するために記載した方法を使用して、tert-ブチル 4-アセチルピペリジン-1-カルボキシラートを tert-ブチル 4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートに変換した。エチニル(トリメチル)シラン、ヨウ化銅(I)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と反応させ、続いて、メタノール中の炭酸カリウムで処理することでシリル基を除去することにより、tert-ブチル 4-[1-(4-エチニルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

10

20

30

40

50

【0523】

【表6-18】

29. この場合には、C1の鏡像異性体を使用し;これは、同様に、(2R)-2-(トリフルオロメチル)オキシランではなく、(2S)-2-(トリフルオロメチル)オキシランの使用により、調製することができる。

30. アセトニトリル中の6の0°C溶液を5当量の四塩化ジホスホリルで処理し;0°Cでの1~2時間後に、適切なアルコール(40当量)を添加して、モノ-およびジ-アルキルリン酸エステルの混合物を生じさせた。

31. 逆相 HPLC を使用して、モノメチルおよびジメチルリン酸エステルを分離した。カラム:Phenomenex Gemini NX C18、5  $\mu$ m;移動相 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム;移動相 B:アセトニトリル中 0.1%水酸化アンモニウム;勾配:50%~100%B。第1に溶離する生成物が実施例 85 であり、第2に溶離する生成物が実施例 86 であった。

32. 逆相 HPLC を使用して、モノエチルおよびジエチルリン酸エステルを分離した。カラム:Phenomenex Gemini NX C18、5  $\mu$ m;移動相 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム;移動相 B:アセトニトリル中 0.1%水酸化アンモニウム;勾配:50%~100%B。第1に溶離する生成物が実施例 87 であり、第2に溶離する生成物が実施例 88 であった。

33. この場合には、メタノールの代わりに、2-(ジメチルアミノ)エタノールを使用した。生成物を、逆相 HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18、5  $\mu$ m;移動相 A:水中 0.1%ギ酸;移動相 B:アセトニトリル中 0.1%ギ酸;勾配:50%~100%B)を使用して精製した。

34. この場合には、メタノールの代わりに、2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチルエタンアミニウムクロリドを使用した。

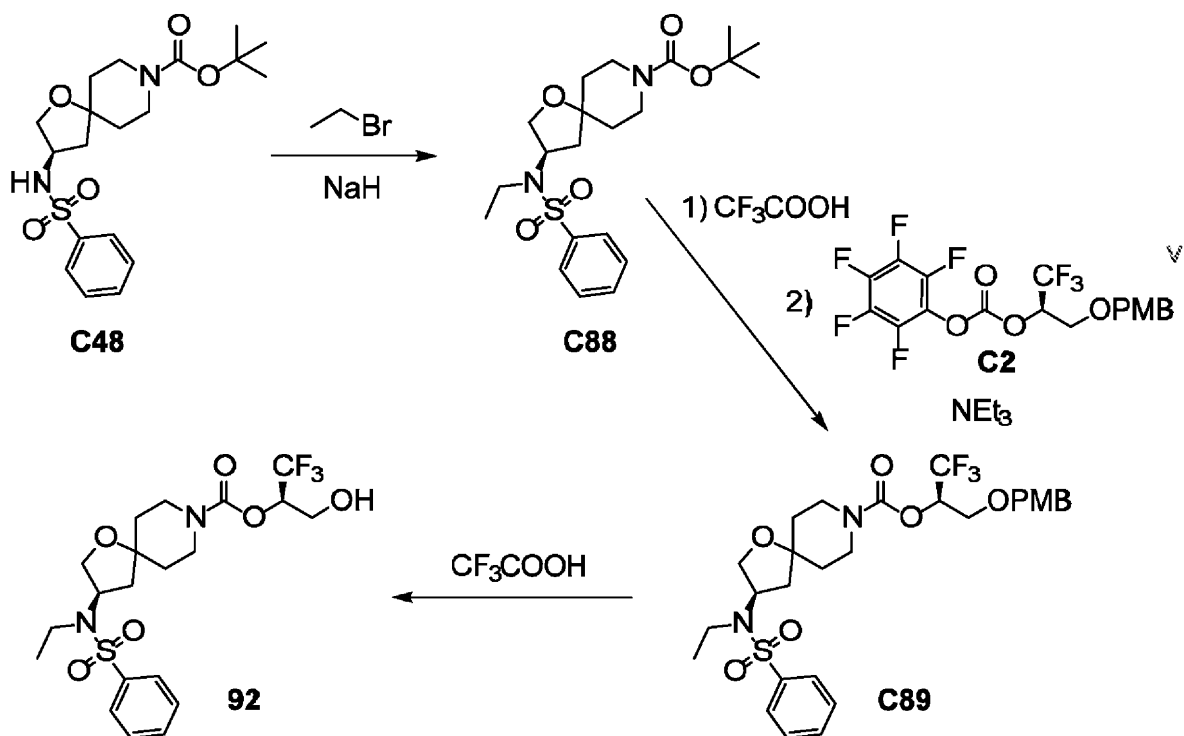
【0524】

(実施例92)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(92)

【0525】

【化76】



30

40

50

ステップ1. tert-ブチル(3R)-3-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C88)の合成。

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液; 15mg、0.38mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中のC48(50.0mg、0.126mmol)の0℃溶液に添加した。反応混合物を0℃で30分間にわたって攪拌した後に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)中のプロモエタン(27.5mg、0.252mmol)の溶液を添加し、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌した。続いて、これを0℃に冷却し、追加の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液; 15mg、0.38mmol)を添加し; 攪拌を0℃で30分間にわたって継続し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)中のプロモエタン(20mg、0.18mmol)の溶液を添加した。次いで、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌した。水(30mL)を添加し、得られた混合物をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液: 2:1の石油エーテル/酢酸エチル)に掛けて、生成物を薄黄色のゴム状物として得た。収量: 40mg、94μmol、75%。LCMS m/z 447.2 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (br d, J=7 Hz, 2H), 7.58 (br dd, J=7.4, 7.3 Hz, 1H), 7.51 (br dd, J=7.9, 7.2 Hz, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.80 (dd, J=9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.66-3.5 (m, 2H), 3.50 (dd, J=9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.28-3.10 (m, 4H), 1.94 (dd, J=13.2, 8.8 Hz, 1H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.47 (dd, J=13.3, 8.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H).

#### 【0526】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(3R)-3-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C89)の合成。

トリフルオロ酢酸(1mL)を、ジクロロメタン(1mL)中のC88(39.0mg、91.9μmol)の0℃溶液に滴下添加し、反応混合物を15℃で1時間にわたって攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去して、N-エチル-N-[(3R)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、トリフルオロ酢酸塩を黄色のゴム状物として得た。LCMS m/z 325.1 [M+H]<sup>+</sup>。この物質をアセトニトリル(1mL)に溶解し、0℃に冷却し、C2(0.11mmol)を含有するアセトニトリル中の反応溶液)およびトリエチルアミン(73.3mg、0.724mmol)で処理した。反応混合物を20℃で16時間にわたって攪拌した後に、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(勾配: 石油エーテル中0%~50%酢酸エチル)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 35mg、58μmol、63%。LCMS m/z 623.1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.23 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 6.87 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.49 (AB四重線, 高磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28.4 Hz, 2H), 3.88-3.62 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.36-3.10 (m, 4H), 1.93 (dd, J=13.2, 8.8 Hz, 1H), 1.7-1.55 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.50 (dd, J=13.2, 8.1 Hz, 1H), 1.39 (dddd, J=13.5, 11.2, 4.3 Hz, 1H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H).

#### 【0527】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[エチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(92)の合成。

ジクロロメタン(1mL)中のC89(35mg、58μmol)の0℃懸濁液に、ト

リフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。反応混合物を 18 °C で 1 時間にわたって攪拌し、その後、これを 0 °C に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) でゆっくり処理したが、その間に、紫色の混合物が無色になった。次いで、これをジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell, 5 μm; 移動相 A: 0.225 % ギ酸を含有する水; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 44 % ~ 84 % B) を使用して精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量: 7.5 mg、16 μmol、28 %。LCMS m/z 481.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.60 (br dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (br dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 5.30-5.17 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 4H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.39-3.09 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 2H, 推定; 水のピークにより大いに不明確), 1.57-1.35 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H).

10

**【0528】**

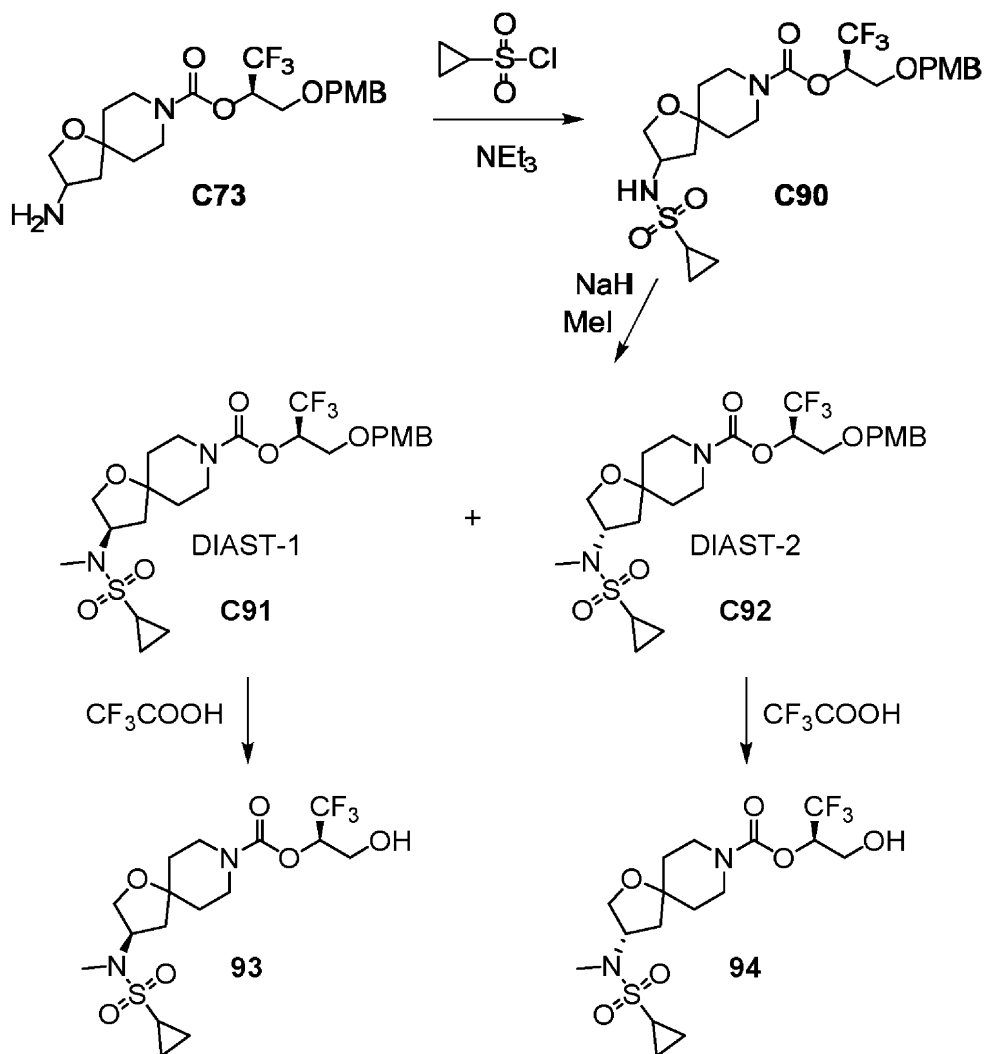
(実施例 93 および 94)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル) (メチル) アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (93) および (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3S)-3-[(シクロプロピルスルホニル) (メチル) アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (94)

20

**【0529】**

【化 77】



10

20

30

40

50

ステップ1. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C90) の合成。

シクロプロパンスルホニルクロリド (650 mg、4.62 mmol) およびトリエチルアミン (1.17 g、11.6 mmol) をジクロロメタン (8 mL) 中の C73 (1.00 g、2.31 mmol) の 18℃ 懸濁液に添加し、反応混合物を 10℃ で 12 時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した後に、残渣を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：ジクロロメタン中 0%～15% メタノール) を使用して精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：641 mg、1.19 mmol、52%。LCMS  $m/z$  559.1  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

【0530】

ステップ2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル (3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (DIAST-1) (C91) および (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル (3S)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (DIAST-2) (C92) の合成。

N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の C90 (641 mg、1.19 mmol)

）の 0℃ 溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液；95.6 mg、2.39 mmol）を添加し、反応混合物を 0℃ で 30 分間にわたって攪拌した。ヨードメタン（254 mg、1.79 mmol）を 0℃ で添加し、反応混合物を 15℃ で 3 時間にわたって攪拌し、その後、これを水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中 0%～50% 酢酸エチル）により精製して、C91 および C92 の混合物を無色のゴム状物として得た。収量：310 mg、0.563 mmol、47%。構成成分のジアステレオ異性体を、超臨界流体クロマトグラフィー〔カラム：Chiral Technologies Chiralpak IC、10 μm；移動相：二酸化炭素中 40%（2-プロパノール中 0.1% 水酸化アンモニウム）〕により分離して、C91 を第 1

10

C91－収量：147 mg、0.267 mmol、22%。LCMS m/z 573.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 5.55-5.42 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=29.3

Hz, 2H), 3.96 (dd, ABX パターンの半分,

J=10.0, 7.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, ABX パターンの半分, J=10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.8-3.64 (m, 4H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.26 (tt, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.45 (ddd, J=13.7, 11.2, 4.4 Hz, 1H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H).

20

C92－収量：155 mg、0.282 mmol、24%。LCMS m/z 573.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク: δ 7.25 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, 高磁場 d が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.9 Hz, Δν<sub>AB</sub>=29.0

Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.26 (tt, J=8, 5 Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 1H), 1.84-1.7 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H).

30

#### 【0531】

ステップ 3. (2R)－1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)－3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]－1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(93)の合成。

トリフルオロ酢酸(2 mL)を、ジクロロメタン(8 mL)中の C91 (147 mg、0.267 mmol)の 0℃ 溶液に添加した。反応混合物を 16℃ で 1 時間にわたって攪拌し、その後、これを 0℃ に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)でゆっくり処理したが、その間に、紫色の混合物が無色になった。得られた混合物をジクロロメタン(20 mL)および酢酸エチル(2×20 mL)で順に抽出し；合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中 0%～70% 酢酸エチル）により、生成物を黄色の油状物として得た。収量：49.7 mg、0.115 mmol、43%。LCMS m/z 431.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32-5.20 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.94-3.75

40

(m, 4H), 3.46-3.24 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.21 (m, 1H), 2.26 (tt, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 2H).

50

## 【0532】

ステップ4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3S)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(94)の合成。

C91から93を合成するために記載した方法を使用して、C92から当該生成物への変換を実施した。生成物を黄色の油状物として単離した。収量：63mg、0.15mmol、53%。LCMS m/z 431.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31-5.20 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.92-3.71 (m, 4H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.08 (dd, J=13.3, 9.0 Hz, 1H), 1.86-1.67 (m, 3H), 1.81 (dd, J=13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 2H).

10

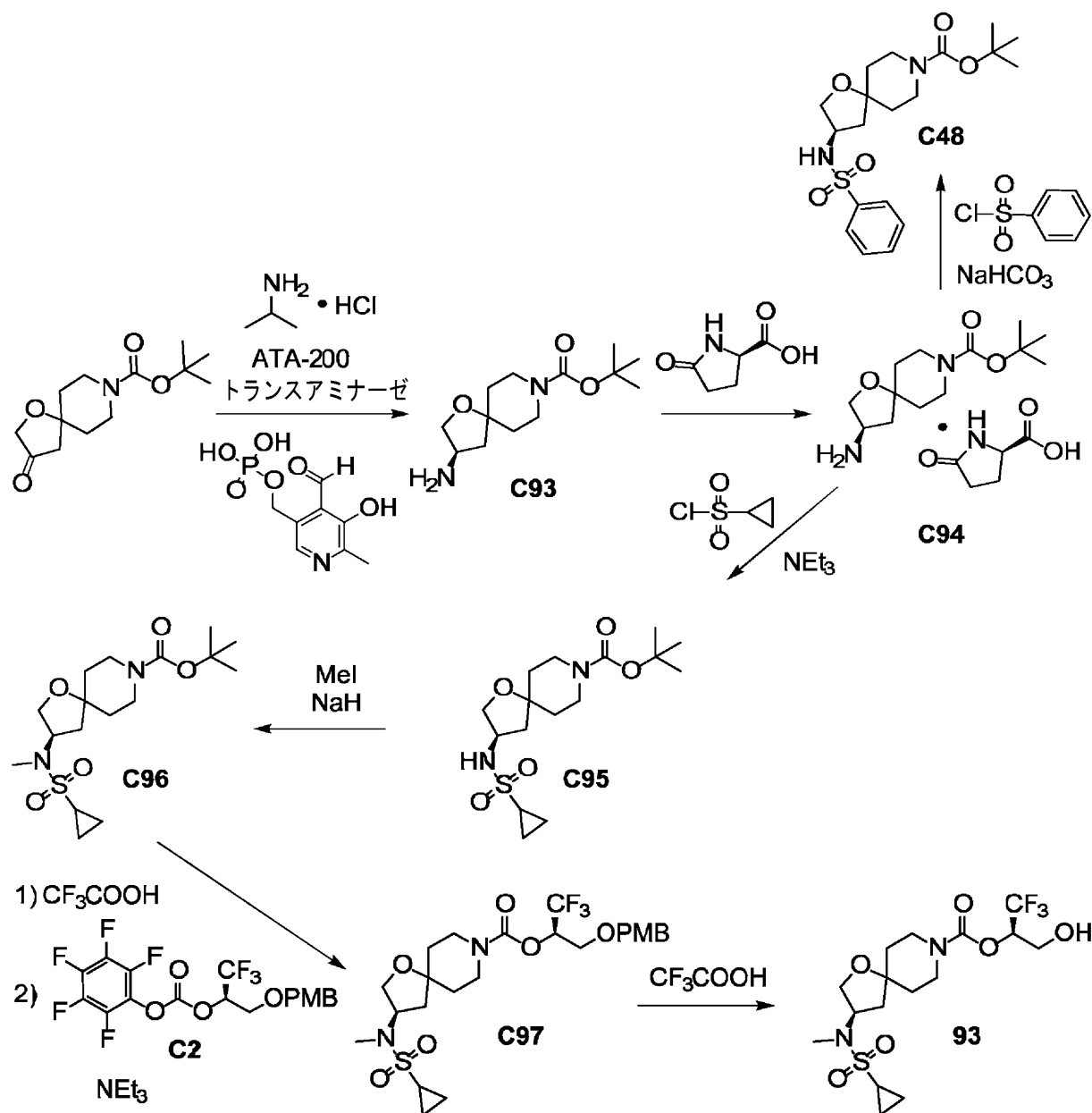
## 【0533】

実施例93の代替合成。

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(93)

## 【0534】

## 【化 7 8】



10

20

30

40

50

ステップ 1. *tert*-ブチル (3*R*)-3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (**C93**) の合成。

0.1Mリン酸カリウム水溶液および2mM塩化マグネシウムを含有するpH8.0緩衝液を調製した。基質のストック溶液を次のとおりに調製した：*tert*-ブチル3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (18.0g、70.5mmol)を、4%ジメチルスルホキシドを含有する水 (14.4mL)に溶解した。加温および攪拌が溶解のために必要であり、得られた溶液を40℃で維持した。プロパン-2-アミン塩酸塩 (16.8g、176mmol)を、5'-リン酸ピリドキサール-水和物 (1.87g、7.05mmol)およびpH8.0緩衝液 (300mL)の混合物に添加した。得られたpHは約6.5であった；pHを、水酸化カリウム水溶液 (6M；約4mL)の添加により8に調節した。基質のストック溶液を、シリンジにより5mLポーションで添加して、懸濁液を生じさせたが、まだpH8であった。**Codex** (登録商標) **ATA-200** トランスアミナーゼ (バッチ#11099；1.4g)をpH8緩衝液 (20mL)にほぼ完全に溶解し、反応混合物に注ぎ入れた。追加のpH8緩衝液 (25.6mL)を使用して、酵素の完全な移動を保証した。反応混合物を35

℃で、反応表面の約 0.5 cm 上に設置された針により窒素掃引 (32 mL/分) しながら攪拌した。攪拌が困難であるので、真空 (220 Torr、300 mbar) を 3 時間後に適用して、トランスアミノ化反応により生成したアセトン除去した。懸濁した固体を手動で破壊したが、これにより、反応混合物の攪拌が改善された。26 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、塩酸水溶液 (6 M、5 mL) を添加して、pH を 8 から 6.5 にした。酢酸エチル (200 mL) の添加の後に、混合物を 5 分間にわたって激しく攪拌し、次いで、珪藻土 (43 g; このフィルター助剤を水中でスラリー化し、その後、濾過用漏斗に導入した。次いで、水を除去して、密に充填された床を得た) を通して濾過した。フィルターパッドを水 (120 mL) および酢酸エチル (100 mL) で順に洗浄し、合わせた濾液の水層を、水酸化カリウム水溶液 (6 M; 約 10 mL) で pH 9~9.5 に調節した。次いで、水層をジクロロメタン (200 mL) で処理し、得られた混合物を 5 分間にわたって激しく攪拌し、その後、珪藻土のパッドを通して濾過した。フィルターパッドをジクロロメタン (100 mL) で洗浄し、上記と同じ手法で、合わせた濾液の水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、pH を 9~10 に調節した (これは、両方の場合に、6 M 水酸化カリウム水溶液約 2 mL を必要とした)。ジクロロメタン抽出物のすべてを合わせ、激しく攪拌しながら、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過し、真空中で濃縮して、生成物を油性の黄色の固体 (14.76 g) として得た。第 4 の抽出を同じ手法で実施したが、この場合は、水層を 10 超の pH に調節した。この抽出から得られた生成物は、白色の固体 (1.9 g) であった。合計収量: 16.61 g、64.79 mmol、92%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.6-2.2 (v br s, 2H), 2.07 (dd, J=13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

10

20

30

40

50

#### 【0535】

ステップ 2. tert-ブチル (3R)-3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート、(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸塩 (C94) の合成。

エタノール (400 mL) 中の C93 (16.61 g、64.79 mmol) の溶液を 63℃ に加熱し、(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (7.78 g、60.3 mmol) で少量ずつ処理した。次いで、反応混合物を加熱浴から取り外し、終夜冷却した。混合物を氷浴内で 12℃ に冷却し、濾過した。収集した固体を冷エタノール (2×50 mL) で、次いで、ジエチルエーテル (100 mL) で洗浄して、生成物を淡黄色の固体 (19.2 g) として得た。合わせた濾液を真空中で濃縮して、溶媒約 400 mL を除去した。固体の薄い線が、フラスコの内部表面周囲に形成された。これを残りの溶媒中に、渦を巻くように攪拌させて戻し; ジエチルエーテル (100 mL) を添加し、混合物を、攪拌しながら氷浴内で冷却した。約 15 分後に、混合物を濾過し、収集した固体をジエチルエーテル (100 mL) で洗浄して、追加の生成物を黄色の固体 (1.5 g) として得た。合計収量: 20.7 g、53.7 mmol、89%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.16 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, ABX パターンの半分, J=10.4, 5.8 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.93 (dd, J=10.3, 3.1 Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 2H), 2.53-2.36 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.85 (dd, J=14.1, 4.6 Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.59 (ddd, ABXY パターンの半分, J=18, 9, 4.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

絶対立体化学を評価するための、C94 から C48 への変換

C94 の少量のサンプルを、塩化ベンゼンスルホンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と 1 時間にわたって 40℃ で反応させることにより誘導体化した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を窒素流下で、抽出物から除去した。超臨界流体クロマトグラフィー分析 (カラム: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H、5 μm; 移動相 A: 二酸化炭素; 移動相 B: メタノール; 勾配: 5%~60% B)

は、99%超の鏡像異性体過剰率を有する生成物を明らかにした。C48およびC49のサンプルの同じ条件下での注入は、C48と同一の誘導体化生成物を立証し、その絶対配置を、X線結晶解析により決定した（上記を参照されたい）。

#### 【0536】

ステップ3. tert-ブチル(3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C95)の合成。

シクロプロパンスルホニルクロリド(56.8mg、0.404mmol)およびトリエチルアミン(136mg、1.34mmol)を、ジクロロメタン(1mL)中のC94(100mg、0.26mmol)の懸濁液に16℃で添加した。反応混合物を10℃で14時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、C94(30mg、78μmol)を使用して実施した同様の反応からの物質と合わせた。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ジクロロメタン中0%~15%メタノール)により精製して、生成物を黄色のゴム状物として得た。収量：90mg、0.25mmol、74%。LCMS m/z 383.3 [M+Na<sup>+</sup>]。

#### 【0537】

ステップ4. tert-ブチル(3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C96)の合成。

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中のC95(90mg、0.25mmol)の0℃懸濁液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液；20mg、0.50mmol)を添加し、反応混合物を0℃で30分間にわたって攪拌した。ヨードメタン(53.2mg、0.375mmol)を0℃で添加し、反応混合物を15℃で2時間にわたって攪拌した。次いで、これを飽和塩化ナトリウム水溶液(40mL)で処理し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：石油エーテル中0%~50%酢酸エチル)により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：78mg、0.21mmol、84%。LCMS m/z 397.3 [M+Na<sup>+</sup>]。

#### 【0538】

ステップ5. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C97)の合成。

実施例92においてC88からC89を合成するために記載した方法を使用して、C96から生成物への変換を実施した。生成物を無色のゴム状物として得た。収量：67mg、0.12mmol、57%。LCMS m/z 573.0 [M+Na<sup>+</sup>]。

#### 【0539】

ステップ6. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(93)の合成。

実施例93においてC91から93を合成するために記載した方法を使用して、C97(67mg、0.12mmol)から当該生成物への変換を実施した。この場合には、精製を、逆相HPLC(カラム：Agela Durashell C18、5μm；移動相A：0.225%ギ酸を含有する水；移動相B：アセトニトリル；勾配：35%~55%B)を使用して行って、生成物を茶色のゴム状物として得た。収量：10.0mg、23.2μmol、19%。LCMS m/z 431.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32-5.20(m, 1H), 4.73-4.63(m, 1H), 4.04-3.93(m, 2H), 3.93-3.74(m, 4H), 3.46-3.24(m, 2H), 2.88(s, 3H), 2.55-2.25(v br s, 1H), 2.30-2.21(m, 1H), 2.14-2.02(m, 1H), 1.86-1.68(m, 4H), 1.56-1.41(m, 1H), 1.22-1.14(m, 2H), 1.04-0.96(m, 2H)。

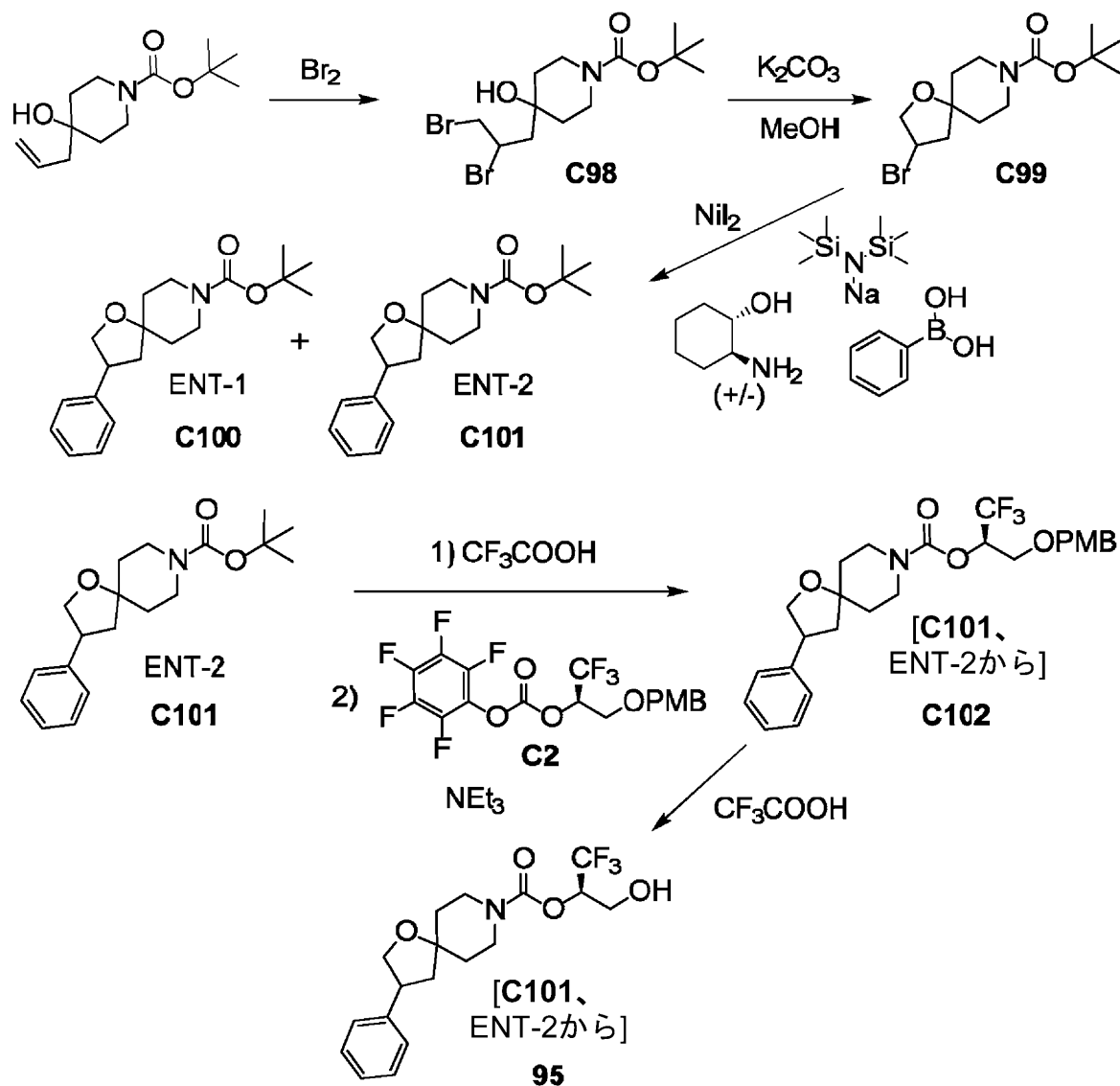
【0540】

(実施例95)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート[C101から、ENT-2](95)

【0541】

【化79】



ステップ1. tert-ブチル4-(2, 3-ジブロモプロピル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(C98)の合成。

この反応を、2つの同一のバッチで実施した。ジクロロメタン(1.2L)中のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(プロパー2-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(209g、0.866mol)の溶液を、冷水浴内で冷却した。ジクロロメタン(250mL)中の臭素(152g、0.951mol)の溶液を、反応混合物の色が強くないような速度で添加した。添加の終了時に、チオ硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを含有する水溶液を反応混合物に添加し、混合物が完全に脱色するまで、攪拌を継続した。この時点で、2つのバッチを合わせた。水層をジクロロメタン(3×400mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(2×200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、生成物を赤色のゴム状物として得た。収量：600g、1.5mol、87%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43-4.

33 (m, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.91 (dd, J=10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10.0, 9.8 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.47 (dd, ABXパターンの半分, J=15.8, 2.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, ABXパターンの半分, J=15.7, 8.9 Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.47 (s, 9H).

#### 【0542】

ステップ2. tert-ブチル3-ブロモ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C99) の合成。

炭酸カリウム (119 g、861 mmol) を、メタノール (1.5 L) 中の C98 (230 g、573 mmol) の冷却溶液に添加し、反応混合物を 10℃~15℃で16時間 にわたって攪拌した。粗製の反応混合物を、C98 (350 g、873 mmol; および 20 g、50 mmol) を使用した2つの同様の反応からの粗製の反応混合物と合わせ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた赤色の油状物を、石油エーテル (150 mL) から 0℃で再結晶化させて、薄黄色の固体 (360 g) を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン) に掛け、精製した物質を石油エーテル (120 mL) から再結晶化させ、石油エーテル (3×40 mL) で洗浄して、生成物を白色の固体として得た (180 g)。再結晶化からの母液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0%~20% 酢酸エチル) により精製した。得られた物質を石油エーテル (100 mL) から再結晶化させ、石油エーテル (3×40 mL) で洗浄して、追加の生成物を白色の固体として得た (95 g)。合計収量: 275 g、0.859 mol、57%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.71-4.63 (m, 1H), 4.12 (dd, J=10.4, 4.9

Hz, 1H), 3.90 (dd, J=10.5, 3.8 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 2.41 (dd, J=14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=14.0, 4.0 Hz, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.65 (br ddd, ABXYパターンの半分, J=13, 10, 4 Hz, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

#### 【0543】

ステップ3. tert-ブチル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、ENT-1 (C100) および tert-ブチル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、ENT-2 (C101) の合成。

2-プロパノール (3 mL、分子ふるい上で予め乾燥) 中の C99 (150 mg、0.468 mmol)、フェニル硼酸 (114 mg、0.935 mmol)、trans-2-アミノシクロヘキサノール (10.8 mg、93.7 μmol) およびヨウ化ニッケル (II) (29.3 mg、93.7 μmol) の混合物をナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液; 0.937 mL、0.937 mmol) で処理した。次いで、反応容器に蓋をし、60℃に加温し、14時間 にわたって攪拌した。得られた懸濁液を、C99 (50 mg、0.16 mmol) を使用して実施した同様の反応混合物と合わせ、珪藻土のパッドを通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0%~40% 酢酸エチル) により精製して、ラセミ生成物を白色の固体として得た。収量: 170 mg、0.536 mmol、85%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.3-7.21 (m, 3H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 4.23 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=9, 9 Hz, 1H), 3.70-3.47 (m, 3H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.27 (dd, J=12.5, 8 Hz, 1H), 1.84 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.47 (s, 9H).

構成成分の鏡像異性体を、超臨界流体クロマトグラフィー [カラム: Chiral Technologies Chiralpak AD、10 μm; 移動相: 二酸化炭素中 35% (メタノール中 0.1% 水酸化アンモニウム)] を使用して分離した。第1に溶離

する鏡像異性体をC 1 0 0と指定した。収量：6 5 m g、分離では3 8 %。LCMS m/z 262.1[(M-2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>。第2に溶離する鏡像異性体をC 1 0 1と指定した。収量：7 0 m g、分離では4 1 %。LCMS m/z 262.1[(M-2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>。

#### 【0 5 4 4】

ステップ4. (2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート(C 1 0 2) [C 1 0 1、ENT-2から]の合成。

トリフルオロ酢酸(0. 6 m L)を、ジクロロメタン(2 m L)中のC 1 0 1(7 0. 0 m g、0. 2 2 0 m m o l)の溶液に滴下添加し、反応混合物を2 5℃で2時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、トリフルオロ酢酸塩を黄色のゴム状物として得た。この物質をアセトニトリル(2 m L)に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン(8 9. 5 m g、0. 8 8 4 m m o l)でゆっくり処理した。この溶液を3 0分間にわたって攪拌した後に、C 2(0. 2 2 1 m m o lを含有するアセトニトリル中の反応溶液)を0℃で添加した。反応混合物を2 5℃で1 8時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：3：1の石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、生成物を黄色のゴム状物(1 2 0 m g)として得た。この物質をそのまま、次のステップに入れた。LCMS m/z 516.1 [M+Na<sup>+</sup>]。

10

#### 【0 5 4 5】

ステップ5. (2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート(9 5) [C 1 0 1、ENT-2から]の合成。

20

トリフルオロ酢酸(0. 5 m L)を、ジクロロメタン(1. 5 m L)中のC 1 0 2(先行するステップから；1 2 0 m g、≤0. 2 2 0 m m o l)の0℃溶液に添加した。反応混合物を2 5℃で2時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液：3：1の石油エーテル/酢酸エチル)に掛けた。次いで、得られた物質(4 0 m g)を、逆相H P L C(カラム：D a i s o C 1 8、5 μm；移動相A：0. 2 2 5 %ギ酸を含有する水；移動相B：アセトニトリル；勾配：4 2 %～7 2 % B)を使用して精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：1 0. 1 m g、2 7. 0 μm o l、2ステップで1 2 %。LCMS m/z 373.9 [M+H<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.24 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, ABXパターンの半分, J=12.4, 2.9 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 4H), 3.60-3.35 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 5H, 推定；水のピークにより一部不明確)。

30

#### 【0 5 4 6】

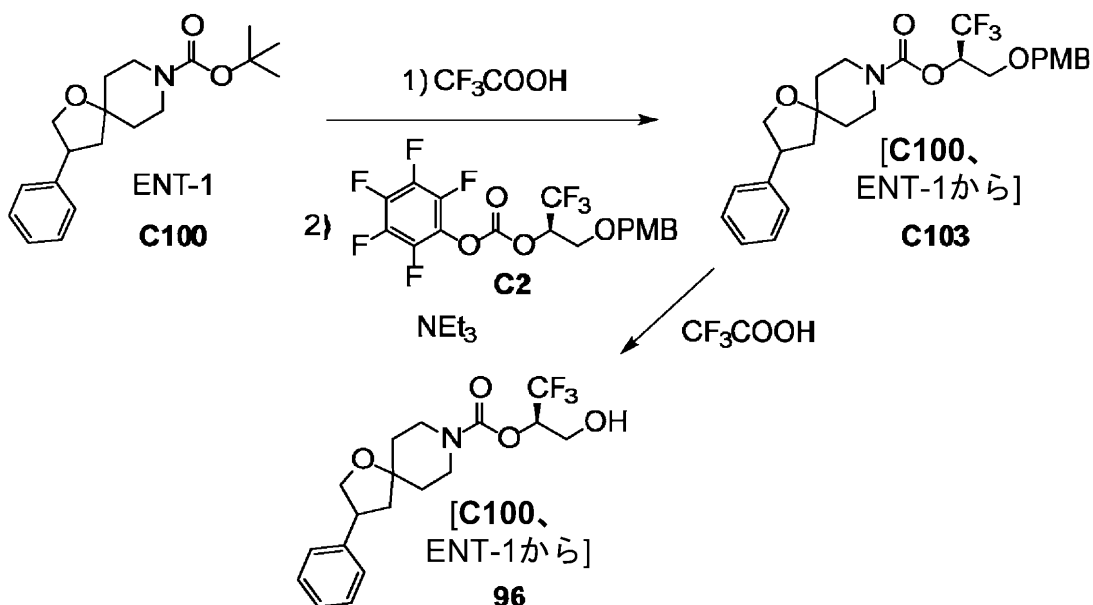
(実施例9 6)

(2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート(9 6) [C 1 0 0、ENT-1から]

#### 【0 5 4 7】

40

## 【化 80】



10

ステップ 1. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (C103) [C100、ENT-1から] の合成。

20

トリフルオロ酢酸 (2 mL) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の C100 (65 mg、0.20 mmol) の 0 °C 懸濁液に添加した。反応混合物を 18 °C で 2 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮して、脱保護された物質を黄色のゴム状物として得た。ゴム状物をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、0 °C に冷却し、C2 (0.24 mmol を含有するアセトニトリル中の反応溶液) およびトリエチルアミン (166 mg、1.64 mmol) で処理した。この反応混合物を 18 °C で 16 時間にわたって攪拌し、次いで、追加の C2 (0.24 mmol を含有するアセトニトリル中の反応溶液) で処理した。攪拌を 18 °C でさらに 16 時間にわたって継続した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 % ~ 100 % 酢酸エチル) に掛けて、生成物を黄色のゴム状物 (101 mg) として得た。この物質を、さらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS m/z 516.1 [M+Na<sup>+</sup>]

30

## 【0548】

ステップ 2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-フェニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (96) [C100、ENT-1から] の合成。

トリフルオロ酢酸 (2 mL) を、ジクロロメタン (2 mL) 中の C103 (先行するステップから；≤ 0.20 mmol) の 0 °C 懸濁液に添加し、反応混合物を 20 °C で 1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却した後に、炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) をゆっくり添加すると、紫色の混合物が無色になった。これを、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 % ~ 50 % 酢酸エチル) に続いて、逆相 HPLC (カラム：Agela Durashell、5 μm；移動相 A：0.225 % ギ酸を含有する水；移動相 B：アセトニトリル；勾配：5 % ~ 95 % B) を行い、生成物を黄色の油状物として得た。収量：15.2 mg、40.7 μmol、2 ステップで 20 %。LCMS m/z 373.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.24 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 4H), 3.60-3.32 (m, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.27 (dd, J=12.6, 8.3 Hz, 1H), 1.89-1.6 (m, 4H), 1.87 (dd, J=12.0, 10.8 Hz, 1H).

40

50

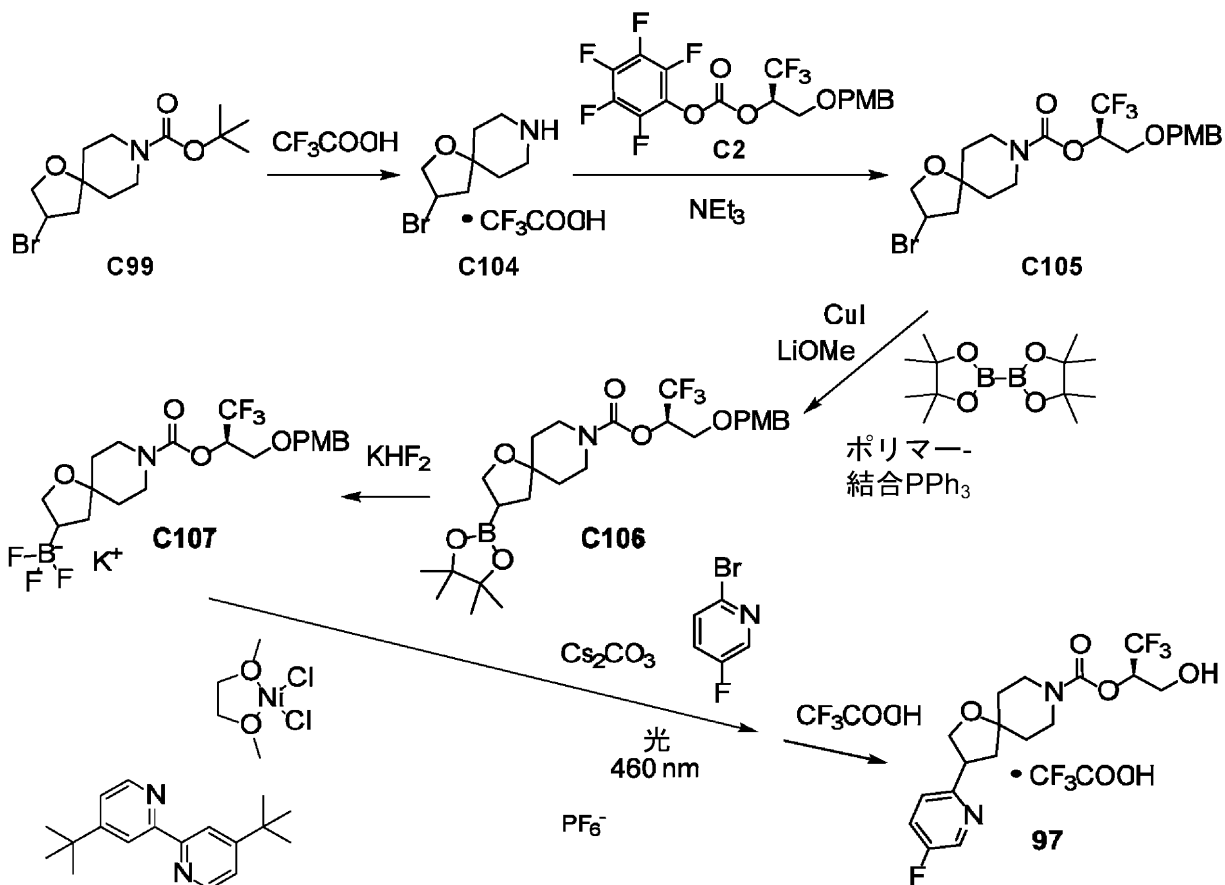
【0549】

(実施例97)

(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、トリフルオロ酢酸塩(97)

【0550】

【化81】



10

20

30

40

50

ステップ1. 3-ブロモ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、トリフルオロ酢酸塩(C104)の合成。

トリフルオロ酢酸(100 mL)を、ジクロロメタン(400 mL)中のC99(25.0 g、78.1 mmol)の0℃溶液に滴下添加した。反応混合物を13℃で15時間にわたって攪拌した後に、これを真空中で濃縮して、生成物を茶色の油状物(30 g)として得た。この物質を、さらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.63-4.55 (m, 1H), 4.20 (dd, ABXパターンの半分, J=10.5, 4.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, ABXパターンの半分, J=10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.3-3.21 (m, 4H), 2.50 (dd, ABXパターンの半分, J=14.6, 7.0 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.97 (ddd, J=14, 10, 6.5 Hz, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H)。

【0551】

ステップ2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル3-ブロモ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C105)の合成。

トリエチルアミン(39.5 g、390 mmol)を、アセトニトリル(400 mL)中のC104(先行するステップから; 30 g、≦78.1 mmol)の15℃溶液に添加した。得られた溶液を15℃で1時間にわたって攪拌し、その後、これを0℃に冷却し、C2[85.9 mmol]を含有するアセトニトリル中の反応溶液(400 mL)で処

理した。反応混合物を13℃で15時間にわたって攪拌した後に、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中5%～9%酢酸エチル）により2回精製した。最終シリカゲルクロマトグラフィー精製（勾配：石油エーテル中0%～9%酢酸エチル）により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：20.3g、40.9mmol、2ステップで52%。LCMS m/z 519.8（臭素同位体パターンが観察された） $[M+Na^+]$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51 (AB四重線, 高磁場二重線が広がっている,  $J_{AB}=11.7$  Hz,  $\Delta v_{AB}=29.1$  Hz, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.19 (dd, J=10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.91-3.63 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.81-1.47 (m, 3H).

10

### 【0552】

ステップ3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C106)の合成。

N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中のC105(6.50g、13.1mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビー1,3,2-ジオキサボロラン(4.99g、19.6mmol)、ポリマー結合トリフェニルホスフィン(687mg、2.62mmol)、リチウムメトキシド(995mg、26.2mmol)、およびヨウ化銅(I)(249mg、1.31mmol)の混合物を1℃～10℃で16時間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタン(150mL)で希釈し、濾過し；濾過ケーキをジクロロメタン(150mL)で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。得られた油状物を飽和塩化アンモニウム水溶液(150mL)と混合し、ジエチルエーテル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を水(150mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(150mL)で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を淡黄色のゴム状物として得た。収量：7.00g、12.9mmol、98%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51 (AB四重線,  $J_{AB}=11.7$  Hz,  $\Delta v_{AB}=27.2$  Hz, 2H), 4.03 (dd, J=8.3, 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.63 (m, 5H), 3.45-3.30 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.72-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 12H).

20

30

### 【0553】

ステップ4. カリウムトリフルオロ{8-[({(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル}オキシ)カルボニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル}ボラート(1-)(C107)の合成。

フッ化水素カリウム水溶液(4.5M、11.5mL、51.8mmol)を、テトラヒドロフラン(50mL)中のC106(7.00g、12.9mmol)の0℃溶液に添加し、反応混合物を0℃～5℃で16時間にわたって攪拌した。真空中で揮発性物質を除去して、濃厚な油状物を得、これを、アセトン(4×75mL)で抽出した。合わせたアセトン層を濾過し、濾液を、約20mLの体積まで濃縮し、0℃に冷却し、ジエチルエーテル(150mL)で希釈した。白色の粘着性の物質が現れ；溶媒をデカンテーションにより除去し、残りのゴム状物をジエチルエーテル(150mL)で摩砕して、生成物を白色の固体として得た。収量：3.8g、7.26mmol、56%。LCMS m/z 483.9  $[M^-]$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ )  $\delta$  7.27 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 6.91 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.52 (AB四重線,  $J_{AB}=11.6$  Hz,  $\Delta v_{AB}=19.0$  Hz, 2H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.53 (m, 3H),

40

50

3.44-3.23 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 1H).

【0554】

ステップ5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、トリフルオロ酢酸塩(97)の合成。

2-ブロモ-5-フルオロピリジン(17.6mg、0.100mmol)、C107(78.3mg、0.150mmol)、 $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]^+\text{PF}_6^-$ (2.5mg、2.4 $\mu\text{mol}$ )、炭酸セシウム(48.9mg、0.150mmol)、塩化ニッケル(II)、1, 2-ジメトキシエタン付加物(1.1mg、5.0 $\mu\text{mol}$ )、および4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン(1.4mg、5.2 $\mu\text{mol}$ )の混合物を真空下で脱気し、次いで、窒素でパージし；この脱気-パージサイクルを合計3回実施した。1, 4-ジオキサン(7mL)を添加し、反応混合物を超音波処理し、振盪して、懸濁液を得た。次いで、反応混合物に、60ワット青色LEDストリップからの青色可視光(波長：460nm)を18時間にわたって照射した。真空中で揮発性物質を除去した後に、ジクロロメタン(0.5mL)およびトリフルオロ酢酸(0.5mL)の混合物を添加し、得られた反応混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相HPLC(カラム：Waters Sunfire C18、5 $\mu\text{m}$ ；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；勾配：10%~100%B)により精製した。生成物は、2つのジアステレオ異性体の混合物であると推定された。収量：1.4mg、2.7 $\mu\text{mol}$ 、3%。LCMS m/z 393.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。保持時間：2.96分[分析用HPLC条件-カラム：Waters Atlantis dC18、4.6 $\times$ 50mm、5 $\mu\text{m}$ ；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v)；勾配：5.0%~95%B、4.0分かけて直線的、流速：2mL/分]。

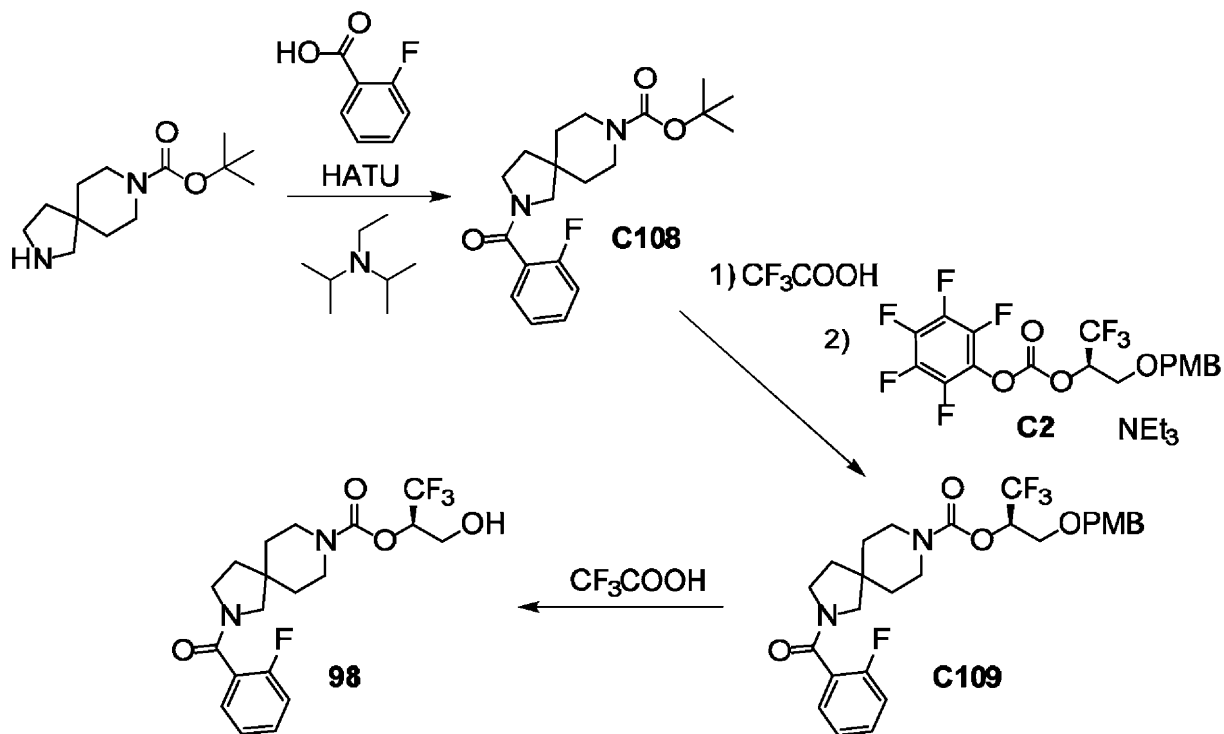
【0555】

(実施例98)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル2-(2-フルオロベンゾイル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(98)

【0556】

## 【化 8 2】



10

20

30

40

ステップ1. tert-ブチル 2-(2-フルオロベンゾイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (C108) の合成。

アセトニトリル (2 mL) 中の tert-ブチル 2-(2-フルオロベンゾイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (200 mg、0.832 mmol) の懸濁液に、2-フルオロ安息香酸 (175 mg、1.25 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU; 506 mg、1.33 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (323 mg、2.50 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 16 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。残渣をメタノール (8 mL) に溶解し、イオン交換樹脂 Amberlyst (登録商標) A26、水酸化物形 [3.6 g、メタノール (7 mL) で予め洗浄] で処理し、25℃ で 1 時間にわたって攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0%~50% 酢酸エチル) に掛けて、生成物を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR 分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量: 231 mg、0.637 mmol、77%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.55-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.46-3.3 (m, 4H), 3.21 (br s, 1H), [1.94 (dd,  $J=7.5, 7.3$  Hz) および 1.87 (dd,  $J=7.3, 7.0$  Hz), 計 2H], 1.66-1.48 (m, 4H), [1.47 (s) および 1.43 (s), 計 9H].

## 【0557】

ステップ2. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 2-(2-フルオロベンゾイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (C109) の合成。

実施例 92 において C88 から C89 を合成するために記載した方法を使用して、C108 から当該生成物への変換を実施した。生成物を、無色のゴム状物として得た。収量: 500 mg、0.93 mmol、定量。LCMS  $m/z$  539.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0558】

ステップ3. (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル

50

ル 2 - ( 2 - フルオロベンゾイル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 9 8 ) の合成。

実施例 9 2 において C 8 9 から 9 2 を合成するために記載した方法を使用して、C 1 0 9 から当該生成物への変換を実施した。この場合には、H P L C 精製のために使用した勾配は、3 6 % ~ 5 6 % B であり、生成物を無色のゴム状物として単離した。<sup>1</sup> H N M R 分析により、これは、回転異性体の混合物であると判断された。収量：8 9 m g、0 . 2 1 m m o l、2 3 %。LCMS m/z 419.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.37 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 2.6-2.3 (br m, 1H), [1.90 (dd, J=7.5, 7.3 Hz) および 1.82 (dd, J=7.0, 7.0 Hz), 計 2H], 1.74-1.47 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

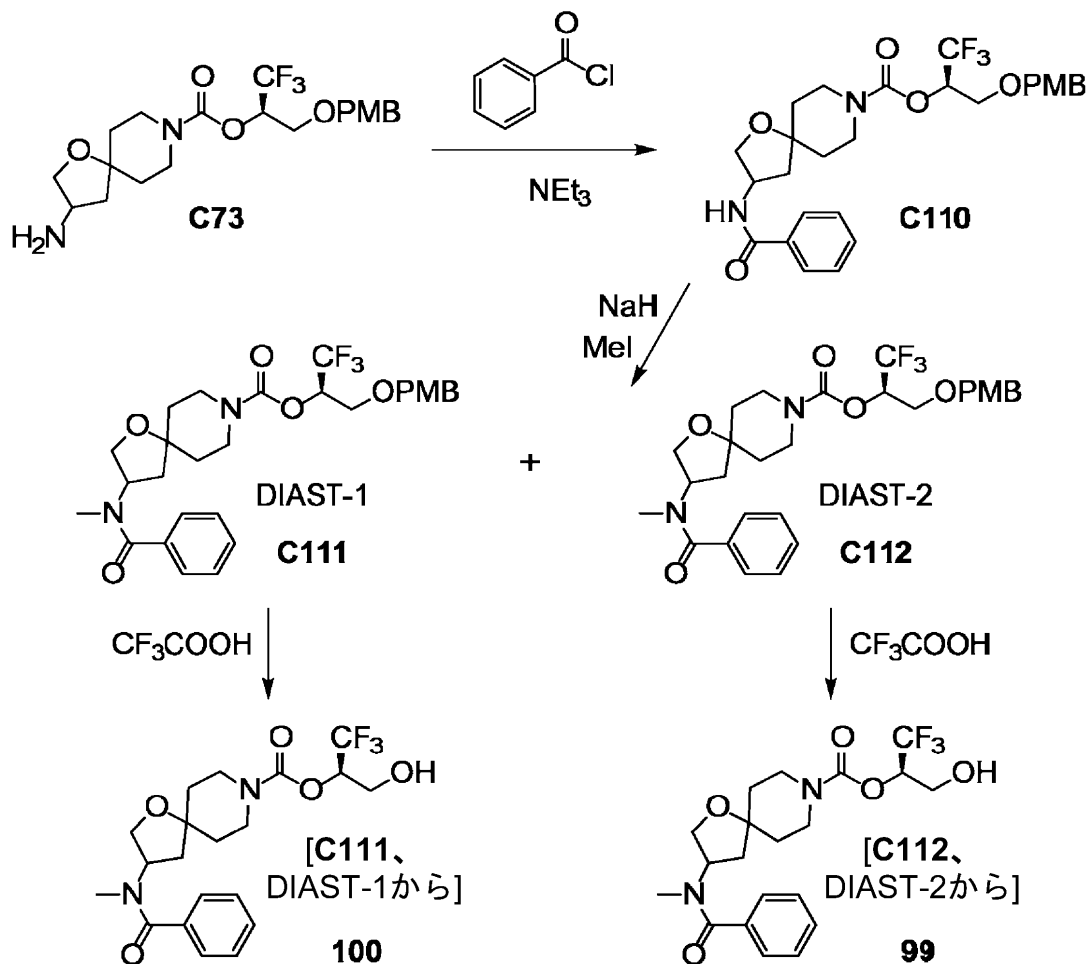
【 0 5 5 9 】

( 実施例 9 9 および 1 0 0 )

( 2 R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル 3 - [ ベンゾイル ( メチル ) アミノ ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 9 9 ) [ C 1 1 2、D I A S T - 2 から ] および ( 2 R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル 3 - [ ベンゾイル ( メチル ) アミノ ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 1 0 0 ) [ C 1 1 1、D I A S T - 1 から ]

【 0 5 6 0 】

【 化 8 3 】



ステップ 1. ( 2 R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - [ ( 4 - メトキシベンジル )

オキシ] プロパン-2-イル3- (ベンゾイルアミノ) -1-オキサー8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (C 1 1 0) の合成。

ジクロロメタン (0. 5 mL) 中の塩化ベンゾイル (58. 5 mg、0. 416 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (2 mL) 中の C 7 3 (150 mg、0. 347 mmol) およびトリエチルアミン (105 mg、1. 04 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。反応混合物を 25 °C で 3 時間にわたって攪拌し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を添加し、得られた混合物をジクロロメタン (2 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 3 mL) で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 5 % ~ 20 % 酢酸エチル) により、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 135 mg、0. 252 mmol、73 %。LCMS m/z 559.1 [M+Na<sup>+</sup>].

10

#### 【0561】

ステップ 2. (2R) -1, 1, 1-トリフルオロ-3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル3- [ベンゾイル (メチル) アミノ] -1-オキサー8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート、D I A S T-1 (C 1 1 1) および (2R) -1, 1, 1-トリフルオロ-3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] プロパン-2-イル3- [ベンゾイル (メチル) アミノ] -1-オキサー8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート、D I A S T-2 (C 1 1 2) の合成。

水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散液; 17. 1 mg、0. 428 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (2 mL) 中の C 1 1 0 (115 mg、0. 214 mmol) の 0 °C 溶液に添加し、反応混合物を 0 °C で 30 分間にわたって攪拌した。ヨードメタン (45. 6 mg、0. 321 mmol) を添加し、攪拌を 25 °C で 2 時間にわたって継続した。次いで、反応混合物を、C 1 1 0 (20 mg、37 μmol) を使用した同様の反応混合物と合わせ、0 °C に冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 5 mL) で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物、C 1 1 1 および C 1 1 2 のジアステレオ異性混合物を無色のゴム状物として得た。ジアステレオ異性生成物の混合物の収量: 130 mg、0. 236 mmol、94 %。LCMS m/z 573.2 [M+Na<sup>+</sup>].

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク: δ 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.24

30

(br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28.4 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.85-3.63 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.19 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 3H).

#### 【0562】

構成成分のジアステレオ異性体を、超臨界流体クロマトグラフィー (カラム: Chiral Technologies Chiralpak IC、10 μm; 移動相: 二酸化炭素中 40 % (2-プロパノール中 0. 1 % 水酸化アンモニウム)) により分離した。第 1 に溶離するジアステレオ異性体が C 1 1 1 (50 mg) であり、第 2 に溶離するジアステレオ異性体が C 1 1 2 (55 mg) であった。

40

#### 【0563】

ステップ 3. (2R) -1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3- [ベンゾイル (メチル) アミノ] -1-オキサー8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (99) [C 1 1 2、D I A S T-2 から] の合成。

トリフルオロ酢酸 (0. 5 mL) を、ジクロロメタン (1 mL) 中の C 1 1 2 (55 mg、0. 10 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 18 °C で 2 時間にわたって攪拌した。pH が 8 ~ 9 に達するまで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、得られた混合物をジクロロメタン (2 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濾過し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell 1、5 μm; 移動相 A: 0. 225 % ギ酸を含有

50

する水；移動相 B：アセトニトリル；勾配：8%～58% B）により、生成物を白色の固体として得た。収量：15.6 mg、36.2 μmol、36%。LCMS m/z 431.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)、特徴的ピーク：δ 7.46-7.34 (m, 5H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.92-3.68 (m, 4H), 3.44-3.15 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.46-1.96 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 3H)。

#### 【0564】

ステップ4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-[ベンゾイル(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(100) [C111、DIAST-1から]の合成。

C112から99を合成するために使用された方法を使用して、C111から当該生成物への変換を行った。収量：17.4 mg、40.4 μmol、44%。LCMS m/z 431.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)、特徴的ピーク：δ 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.94-3.70 (m, 4H), 3.48-3.21 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 3H)。

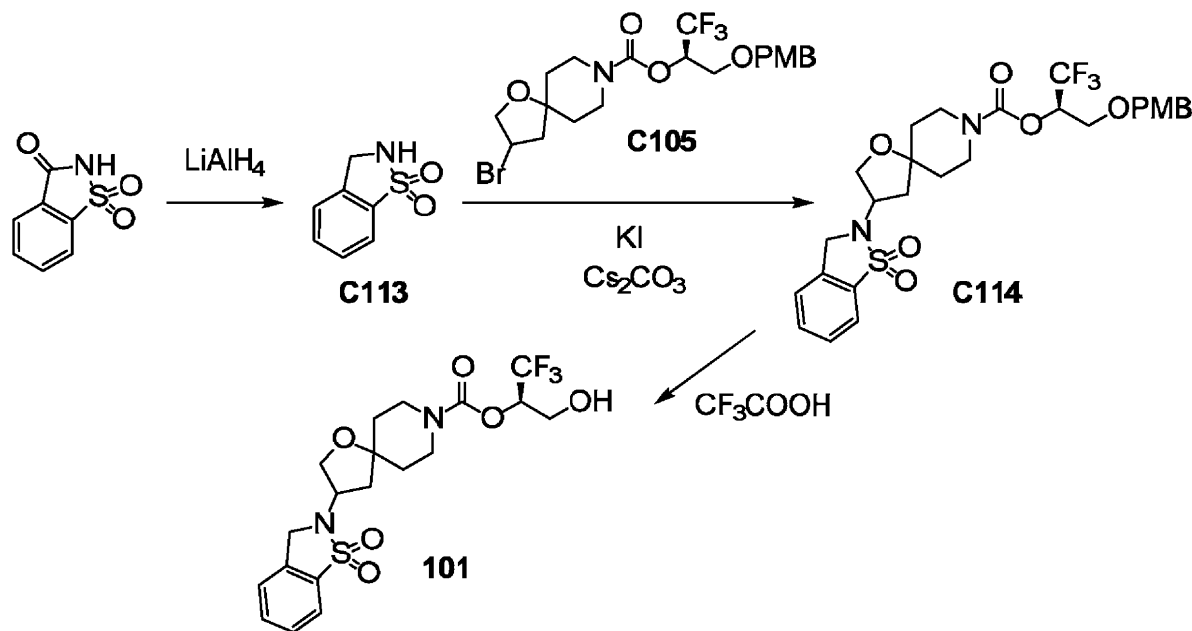
#### 【0565】

(実施例101)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-(1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンゾチアゾール-2(3H)-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(101)

#### 【0566】

【化84】



ステップ1. 2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンゾチアゾール 1, 1-ジオキシド (C113)の合成。

テトラヒドロフラン(2 mL)中の1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン1, 1-ジオキシド(200 mg、1.09 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(3 mL)中の水素化アルミニウムリチウム(45.6 mg、1.20 mmol)の0℃懸濁液に滴下添加した。反応混合物を30分間にわたって0℃で攪拌した後に、これを、15℃に徐々に加温し、15℃で16時間にわたって攪拌した。白色の懸濁液を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、次いで、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を灰色の固体として得た。収量：160 mg、0.946 mmol、87%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J=7.

8 Hz, 1H), 7.63 (dd, ABXパターンの半分, J=7.5, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, ABXパターンの半分,

J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.95-4.80 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H).

#### 【0567】

ステップ2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル3-(1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンゾチアゾール-2(3H)-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C114)の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中のC105(80 mg、0.16 mmol)、C113(39.3 mg、0.232 mmol)、炭酸セシウム(114 mg、0.350 mmol)、およびヨウ化カリウム(28.9 mg、0.174 mmol)の混合物を80℃で16時間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液(3×30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液: 1:3の酢酸エチル/石油エーテル)により、生成物を薄黄色の油状物として得た。収量: 55 mg、94 μmol、59%。LCMS m/z 607.0 [M+Na<sup>+</sup>].

10

#### 【0568】

ステップ3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンゾチアゾール-2(3H)-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(101)の合成。

20

トリフルオロ酢酸(2 mL)を、ジクロロメタン(6 mL)中のC114(55 mg、94 μmol)の0℃溶液に滴下添加した。反応混合物を0℃で1時間にわたって攪拌し、その後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、逆相HPLC(カラム: Agela Durashell C18、5 μm; 移動相A: 0.225%ギ酸を含有する水; 移動相B: アセトニトリル; 勾配: 30%~50%B)により精製した。生成物が白色の固体として得られ、ジアステレオ異性体の混合物であると推定された。収量: 6.0 mg、13 μmol、14%。LCMS m/z 487.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (br dd, J=7, 7 Hz, 1H), 7.42 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.41 (br AB四重線, J<sub>AB</sub>=14 Hz, Δν<sub>AB</sub>=12 Hz, 2H), 4.4-4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, ABXパターンの半分, J=9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, ABXパターンの半分, J=9.8, 5.5 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H).

30

#### 【0569】

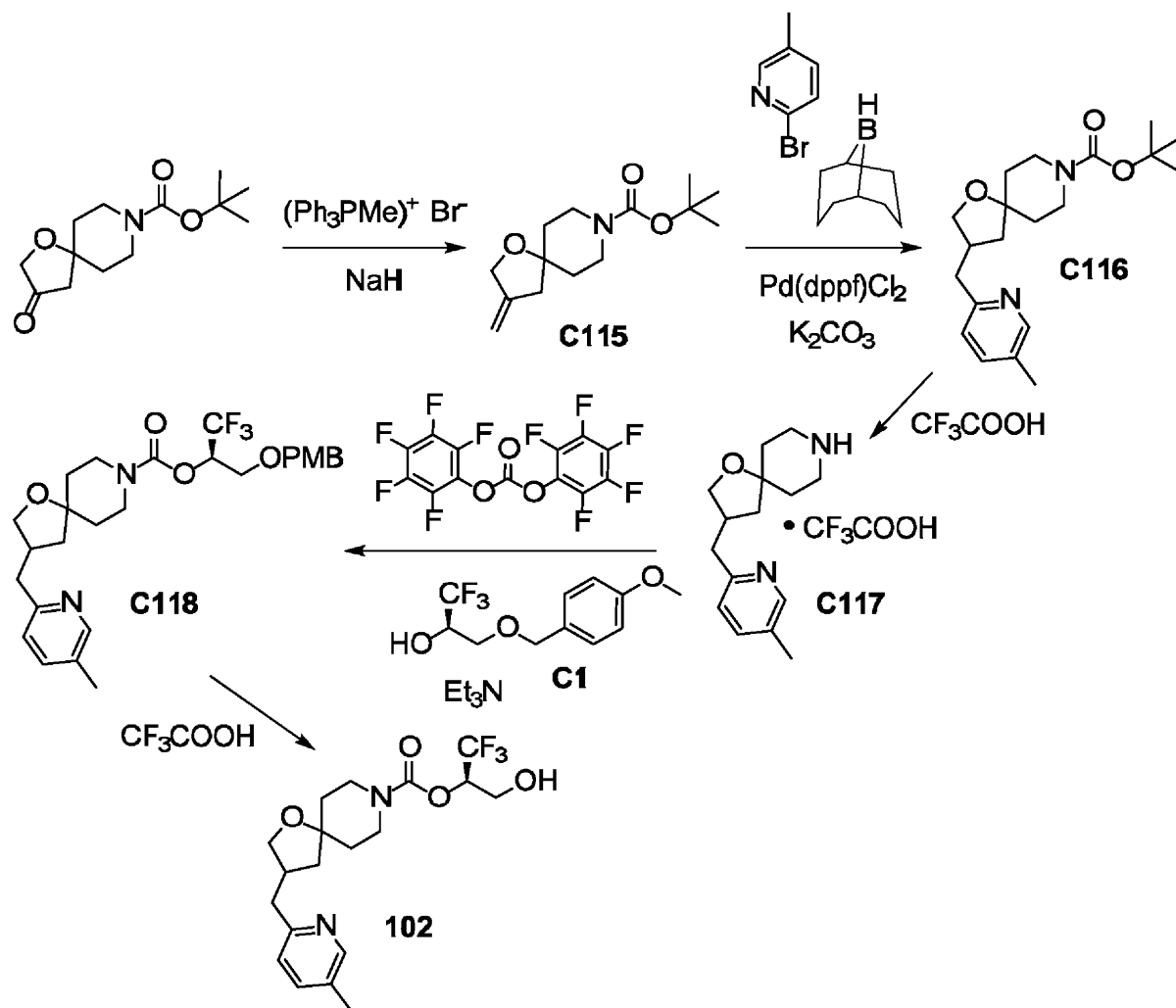
(実施例102)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(102)

40

#### 【0570】

【化 8 5】



10

20

30

40

50

ステップ1. tert-ブチル 3-メチリデン-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (C115) の合成。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (8.4 g、24 mmol) を少量ずつ、ジメチルスルホキシド (40 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液; 940 mg、23.5 mmol) の混合物に添加し、反応混合物を 30 分間にわたって室温で攪拌した。次いで、ジメチルスルホキシド (18 mL) 中の tert-ブチル 3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (2.0 g、7.8 mmol) の溶液を滴下添加し、反応混合物を室温で 72 時間にわたって攪拌し続けた。次いで、反応物を水 (250 mL) で慎重にクエンチし、ジエチルエーテル (5 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘプタンで 3 回摩砕して、オフホワイト色の固体を得、これは分析で、大部分、トリフェニルホスフィンオキシドであることが証明された。摩砕から合わせたヘプタン部分を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘプタン中 0%、続いて、10% および 20% 酢酸エチル) に掛けて、生成物を無色の油状物として得た。収量: 1.77 g、6.99 mmol、90%。GCMS  $m/z$  253.1 [ $\text{M}^+$ ]。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.02-4.98 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13, 5, 5$  Hz, 2H), 3.34 (ddd,  $J=13.3, 9.9, 3.3$  Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.55 (ddd,  $J=13.3, 10.0, 4.5$  Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0571】

ステップ2. tert-ブチル 3-[(5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-1

ーオキサー 8ーアザスピロ [4. 5] デカンー 8ーカルボキシラート (C 1 1 6) の合成。

化合物 C 1 1 5 (200 mg、0.789 mmol) を 9ーボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン溶液 (テトラヒドロフラン中 0.5 M; 1.58 mL、0.79 mmol) に溶解した。反応容器に蓋をした後に、反応混合物を 70 °C で 1 時間にわたって攪拌し、その後、これを室温に冷却し、N, Nージメチルホルムアミド (1.7 mL) および水 (170 µL) の混合物中の 2ーブロモー 5ーメチルピリジン (123 mg、0.715 mmol)、[1, 1'ービス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)、ジクロロメタン複合体 (32 mg、39 µmol)、および炭酸カリウム (109 mg、0.789 mmol) の混合物に添加した。反応容器に蓋をし、60 °C で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、これを水に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘプタン中 10%、続いて、25%、50%、および 75% 酢酸エチル) により精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量: 91 mg、0.26 mmol、36%。LCMS m/z 347.3 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39-8.35 (m, 1H), 7.44 (br d, J=7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=8.6, 6.6 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.55 (dd, J=8.5, 7.8 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (dd, J=12.5, 7.3 Hz, 1H), 1.7-1.5 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

10

20

#### 【0572】

ステップ 3. 3ー [(5ーメチルピリジンー 2ーイル) メチル]ー 1ーオキサー 8ーアザスピロ [4. 5] デカン、トリフルオロ酢酸塩 (C 1 1 7) の合成。

ジクロロメタン (3 mL) 中の C 1 1 6 (91 mg、0.26 mmol) の溶液を 0 °C に冷却した。トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加した、反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、生成物を淡黄色の油状物 (185 mg) として得、これをそのまま、次のステップにおいて使用した。GCMS m/z 246.1 [M<sup>+</sup>]。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65-8.62 (br s, 1H), 8.17 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=8.8, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=8.6, 8.2 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H), 3.25 (dd, ABX パターンの半分, J=14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, ABX パターンの半分, J=14.3, 8.3 Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.11-1.80 (m, 5H), 1.63-1.54 (m, 1H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

30

#### 【0573】

ステップ 4. (2R)ー 1, 1, 1ートリフルオロー 3ー [(4ーメトキシベンジル) オキシ] プロパンー 2ーイル 3ー [(5ーメチルピリジンー 2ーイル) メチル]ー 1ーオキサー 8ーアザスピロ [4. 5] デカンー 8ーカルボキシラート (C 1 1 8) の合成。

ビス (ペンタフルオロフェニル) カルボナート (132 mg、0.335 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中の C 1 (84 mg、0.34 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。次いで、トリエチルアミン (180 µL、1.29 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。別のフラスコ内で、アセトニトリル (3 mL) 中の C 1 1 7 (先行するステップから; 185 mg、≤ 0.26 mmol) の溶液を 0 °C に冷却し、トリエチルアミン (360 µL、2.6 mmol) で処理し; この混合物を氷浴内で数分間にわたって攪拌した後に、C 1 から調製されたカルボナート溶液を、C 1 1 7 を含有する溶液に滴下添加した。反応混合物を 0 °C で数分間にわたって攪拌し、次いで、室温で終夜攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、得られた油状物を酢酸エチルに入れ、1 M 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘプタン中 10%、続いて、25%、50%、およ

40

50

び 75%酢酸エチル)により、生成物を無色の油状物として得た。収量：93mg、0.18mmol、2ステップで69%。LCMS m/z 523.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38-8.35 (m, 1H), 7.42 (br dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 5.53-5.41 (m, 1H), 4.50 (AB四重線, 高磁場二重線が広がっている, J<sub>AB</sub>=11.7 Hz, Δν<sub>AB</sub>=26.8 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.62 (m, 4H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 5H)。

**【0574】**

10

ステップ5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-[(5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(102)の合成。

トリフルオロ酢酸(2.5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中のC118(93mg、0.18mmol)の0℃溶液に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で75分間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離液：ヘプタン中50%、続いて、100%酢酸エチル)により、生成物を、ジアステレオ異性体の混合物であると推定される無色の油状物として得た。収量：54mg、0.13mmol、72%。LCMS m/z 403.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 7.43 (br dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 3.85 (dd, ABXパターンの半分, J=12.3, 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.48-3.25 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 2H)。

20

**【0575】**

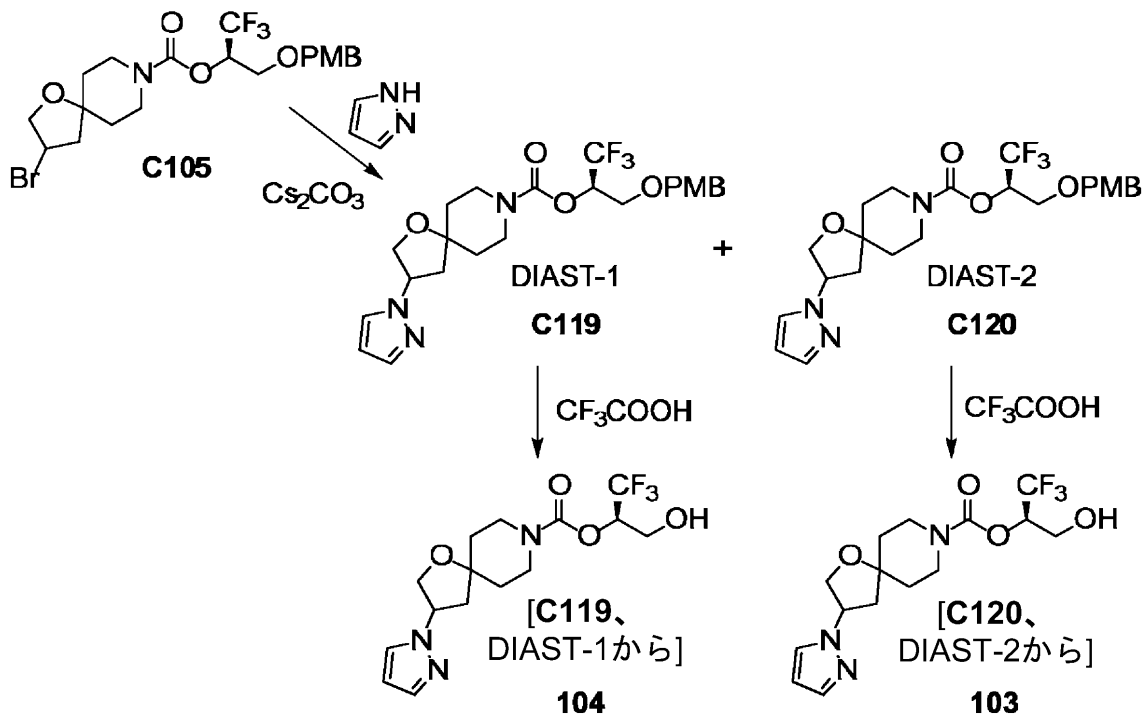
(実施例103および104)

30

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(103)[C120、DIAST-2から]および(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(104)[C119、DIAST-1から]

**【0576】**

## 【化 8 6】



10

20

ステップ 1. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、DIAST-1 (C119) および (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート、DIAST-2 (C120) の合成。

N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の C105 (200 mg、0.403 mmol)、1H-ピラゾール (54.9 mg、0.806 mmol)、および炭酸セシウム (394 mg、1.21 mmol) の混合物を 20℃ で 16 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出し；合わせた有機層を水 (3×10 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (3×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル中 0%、次いで、10%、次いで、25% 酢酸エチル) により、ジアステレオ異性生成物 C119 および C120 の混合物を無色の油状物として得た。収量：60 mg、0.124 mmol、31%。この物質を、C105 で実施した同様の反応からのジアステレオ異性生成物混合物 (30 mg) と合わせ、超臨界流体クロマトグラフィー (カラム：Chiral Technologies Chiralpak AD、10 μm；移動相：2：3 (メタノール中 0.1% 水酸化アンモニウム) / 二酸化炭素) による分離に掛けた。第 1 に溶離するジアステレオ異性体を C119 と指定し、第 2 に溶離するジアステレオ異性体を C120 と指定した。両方とも、無色の油状物として得られた。C119：収量：43 mg、分離では 48%。LCMS m/z 506.1 [M+Na<sup>+</sup>]。C120：収量：38 mg、分離では 42%。LCMS m/z 506.1 [M+Na<sup>+</sup>]。

30

40

## 【0577】

ステップ 2. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (103) [C120、DIAST-2 から] の合成。

ジクロロメタン (4 mL) 中の C120 (38 mg、78 μmol) の 0℃ 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣をジクロロメタン (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶

50

液 (20 mL) との間で分配した。水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18、4 μm; 移動相 A: 0.225% ギ酸を含有する水; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 19% ~ 49% B) により、生成物を茶色のゴム状物として得た。収量: 17.0 mg、46.7 μmol、60%。LCMS m/z 363.8 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=2, 2 Hz, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 4.01 (br dd, J=12.5, 3 Hz, 1H), 3.92-3.73 (m, 3H), 3.50-3.31 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.94-1.56 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

10

## 【0578】

ステップ 3. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (104) [C119、DIAS T-1 から] の合成。

C120 から 103 を合成するために記載した方法を使用して、C119 から当該生成物への変換を行った。この場合には、逆相 HPLC を、37% ~ 57% B の勾配を使用して実施して、生成物を茶色のゴム状物として得た。収量: 18.2 mg、50.0 μmol、56%。LCMS m/z 363.8 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク: δ 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.49-3.30 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H)。

20

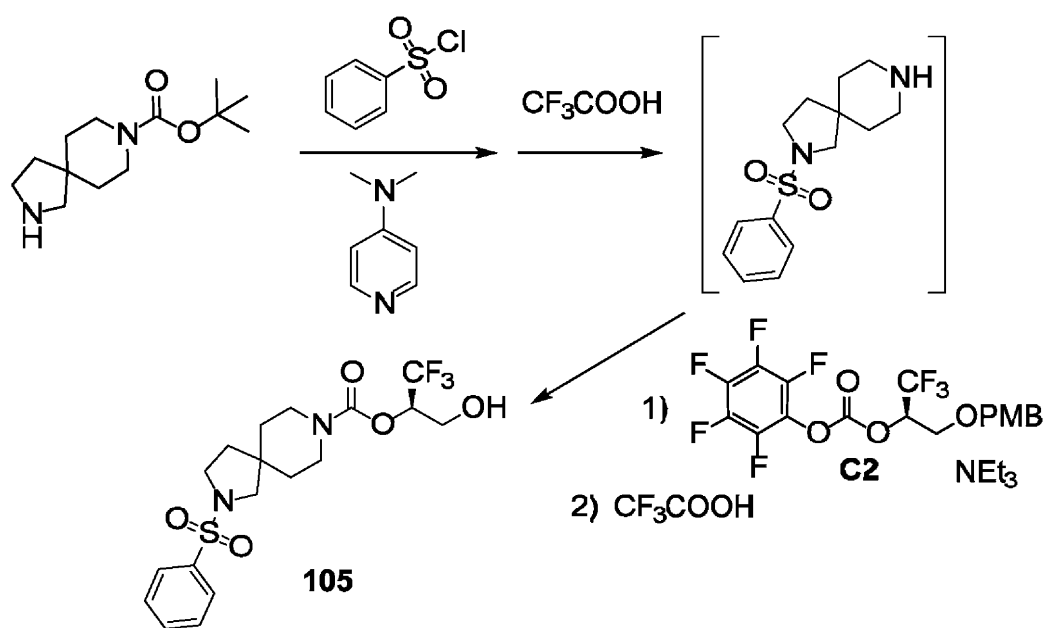
## 【0579】

(実施例 105)

(2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル 2-(フェニルスルホニル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (105)

## 【0580】

【化 87】



30

40

ピリジン (0.4 mL) 中の tert-ブチル 2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート (36 mg、0.15 mmol) の溶液を、ピリジン (0.4 mL) 中の塩化ベンゼンスルホニル (39.7 mg、0.225 mmol) および N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.25 mg、2.0 μmol) の溶液に添加し、反応

50

混合物を室温で2日間にわたって振盪した。ピリジンを真空中で除去し、残渣を半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1.5 mL）と酢酸エチル（2.4 mL）との間で分配した。混合物をボルテックス処理した後に、有機層を、硫酸ナトリウム（約1 g）を装填された固相抽出カートリッジ（6 mL）を通して溶離し；この抽出手順を2回繰り返し、合わせた溶離液を真空中で濃縮した。残渣を1, 2-ジクロロエタンおよびトリフルオロ酢酸（1:1; 1 mL）の混合物で処理し、室温で2.5時間にわたって振盪し、減圧下で濃縮した。残りの物質を1, 2-ジクロロエタン（2.4 mL）に溶解し、ボルテックス処理し、SCX（強力なカチオン交換体）固相抽出カートリッジ（Silicycle、6 mL、1 g）上にロードし；バイアルをメタノールおよび1, 2-ジクロロエタンの混合物（1:1; 2×2.4 mL）ですすいだ。カートリッジをメタノール（5 mL）で、続いて、メタノール中のトリエチルアミンの溶液（1 M、7.5 mL）で溶離して、脱保護された中間体を溶離した。所望の物質を含有する画分を真空中で濃縮し、残渣をトルエン（2×1 mL）と共に沸かせて、痕跡量のメタノールを除去した。得られた物質をジクロロメタン（0.5 mL）に溶解した。

10

#### 【0581】

C2の粗製の溶液を別に、次のとおりに調製した：ビス（ペンタフルオロフェニル）炭酸塩（5.8 g、15 mmol）およびトリエチルアミン（41 mL、290 mmol）を、テトラヒドロフラン（30 mL）中のC1（3.75 g、15.0 mmol）の攪拌溶液に添加した。合計体積を98 mLにするために十分なテトラヒドロフランを添加し、反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。この粗製のC2溶液のポーション（1.0 mL、0.15 mmolのC2および3 mmolのトリエチルアミン）を、上記で調製した脱保護アミン溶液に添加し、反応混合物を室温で5日間にわたって振盪した。次いで、これを半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1.5 mL）と酢酸エチル（2.4 mL）との間で分配し、ボルテックス処理に掛けた。有機層を、硫酸ナトリウム（約1 g）を装填された固相抽出カートリッジ（6 mL）を通して溶離し；この抽出手順を2回繰り返し、合わせた溶離液を真空中で濃縮した。この物質をトリフルオロ酢酸および1, 2-ジクロロエタンの混合物（1:1、1 mL）で処理し、室温で1時間にわたって振盪し、その後、これを真空中で濃縮し、逆相HPLC（カラム：Waters Sunfire C18、5 μm；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：25%~95% B）を使用して精製した。収量：4.8 mg、11 μmol、7%。分析保持時間：2.64分（分析用HPLC条件—カラム：Waters Atlantis dC18、4.6×50 mm、5 μm；移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；移動相B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）；勾配：5.0%~95% B、4.0分かけて直線的；流速：2 mL/分）。LCMS m/z 437.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

#### 【0582】

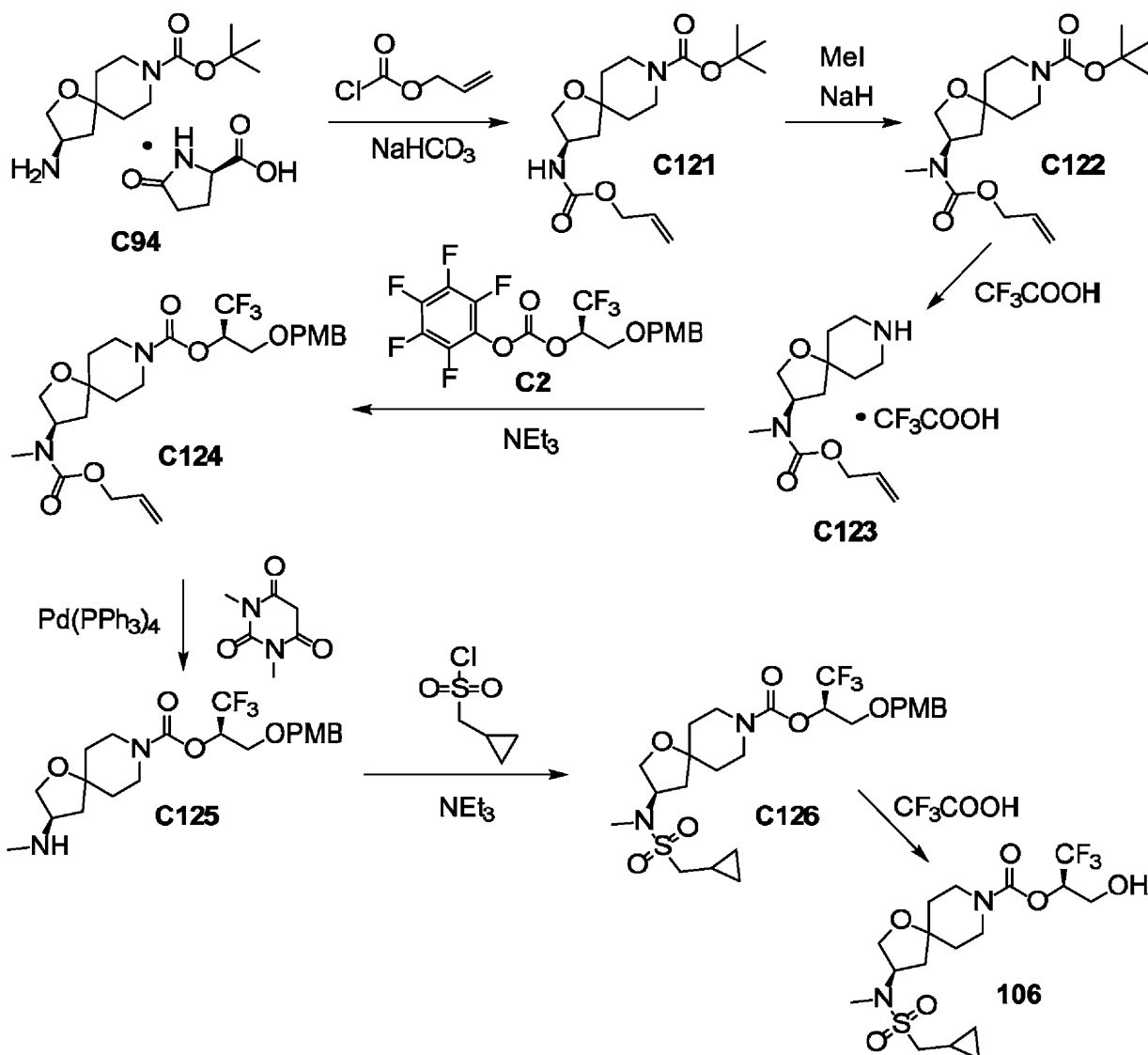
（実施例106）

（2R）-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル（3R）-3-[[（シクロプロピルメチル）スルホニル]（メチル）アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート（106）

40

#### 【0583】

## 【化 8 8】



10

20

30

ステップ 1. tert-ブチル (3R) - 3 - { [(プロパー 2-エン-1-イルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (C121) の合成。

プロパー 2-エン-1-イルカルボノクロリダート (7.13 g、59.2 mmol) を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (160 mL) およびテトラヒドロフラン (40 mL) 中の C94 (15.2 g、39.4 mmol) の 0 °C 溶液に滴下添加した。反応混合物を 10 °C で 14 時間にわたって攪拌し、その後、これを酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を淡黄色のゴム状物 (13.6 g) として得た。この物質をそのまま、次のステップにおいて使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98-5.85 (m, 1H), 5.31 (見かけ上 br dd,  $J=17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.23 (br d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J=9.4, 5.6$  Hz, 1H), 3.73-3.52 (m, 3H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.13 (dd,  $J=13.3, 7.8$  Hz, 1H), 1.74-1.57 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

40

## 【0584】

ステップ 2. tert-ブチル (3R) - 3 - {メチル [(プロパー 2-エン-1-イルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシラート (C122) の合成。

50

水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液；2.36 g、59.0 mmol）を、テトラヒドロフラン（200 mL）中のC121（先行するステップから；13.4 g、 $\leq$ 38.8 mmol）の0℃溶液に添加し、反応混合物を0℃で30分間にわたって攪拌した。ヨードメタン（16.8 g、118 mmol）を滴下添加し、攪拌を16時間にわたって0℃～5℃で継続した。水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液；2.36 g、59.0 mmol）を再び添加し、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌し、その後、これを、飽和塩化アンモニウム水溶液（200 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（600 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を茶色のゴム状物（16 g）として得た。これを、さらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  5.99-5.89 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.09-4.85 (br m, 1H), 4.59 (ddd, J=5.5, 1.5, 1.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, ABXパターンの半分, J=9.7, 7.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, ABXパターンの半分, J=9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.09 (dd, J=13.1, 9.0 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H, 推定；水のピークにより一部不明確), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

10

## 【0585】

ステップ3. プロパー-2-エン-1-イルメチル[(3R)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]カルバマート、トリフルオロ酢酸塩(C123)の合成

20

トリフルオロ酢酸（20 mL）を、ジクロロメタン（100 mL）中のC122（先行するステップから；16 g、 $\leq$ 38.8 mmol）の溶液に添加し、反応混合物を15℃で2時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空中で除去して、生成物を茶色のゴム状物（20 g）として得た。この物質をそのまま、次のステップにおいて使用した。LCMS m/z 255.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0586】

ステップ4. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(3R)-3-{メチル[(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C124)の合成。

30

トリエチルアミン（19.9 g、197 mmol）を、アセトニトリル（250 mL）中のC123（先行するステップから；20 g、 $\leq$ 38.8 mmol）の0℃溶液にゆっくり添加した。反応混合物を0℃で30分間にわたって攪拌し、その後、C2[40 mmol]を含有するアセトニトリル中の反応溶液（80 mL）を添加し、攪拌を13℃で18時間にわたって継続した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中9%～50%酢酸エチル）により精製して、生成物を淡黄色のゴム状物として得た。収量：16.67 g、31.4 mmol、4ステップで81%。LCMS m/z 553.1 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  7.24 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.08-4.86 (br m, 1H), 4.60 (ddd, J=5.5, 1.5, 1.2 Hz, 2H), 4.51 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=11.5 Hz,  $\Delta v_{AB}$ =28.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, J=9.8, 7.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.64 (m, 5H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.47 (ddd, J=13.6, 10.8, 4.3 Hz, 1H).

40

## 【0587】

ステップ5. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル(3R)-3-(メチルアミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C125)の合成。

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)（2.12 g、1.83 mmol）

50

o 1) を、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の C 1 2 4 (6.50 g、12.2 mmol) および 1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-トリオン (2.87 g、18.4 mmol) の 10 °C 溶液に添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間にわたって攪拌した後に、固体炭酸ナトリウム (65 mg、0.61 mmol) を添加し、攪拌を 10 °C で 20 分間にわたって継続した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配：ジクロロメタン中 0 % ~ 10 % メタノール) により 2 回精製して、生成物を黄色のゴム状物として得た。収量：3.8 g、8.5 mmol、70 %。LCMS m/z 447.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51 (AB 四重線, J<sub>AB</sub>=11.6 Hz, Δν<sub>AB</sub>=28.0 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.8-3.64 (m, 5H), 3.43-3.28 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.85-1.46 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

10

#### 【0588】

ステップ 6. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル (3R)-3-{[(シクロプロピルメチル)スルホニル] (メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (C 1 2 6) の合成。

ジクロロメタン (5 mL) 中の C 1 2 5 (400 mg、0.896 mmol) の 15 °C 溶液に、シクロプロピルメタンスルホニルクロリド (208 mg、1.35 mmol) およびトリエチルアミン (453 mg、4.48 mmol) を添加した。反応混合物を 15 °C で 16 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 % ~ 50 % 酢酸エチル) により精製した。生成物を無色のゴム状物として得た。収量：430 mg、0.762 mmol、85 %。LCMS m/z 587.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

20

#### 【0589】

ステップ 7. (2R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル (3R)-3-{[(シクロプロピルメチル)スルホニル] (メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシラート (106) の合成。

トリフルオロ酢酸 (3 mL) を、ジクロロメタン (12 mL) 中の C 1 2 6 (430 mg、0.762 mmol) の 0 °C 溶液に添加した。反応混合物を 15 °C で 2 時間にわたって攪拌し、その後、pH を、炭酸水素ナトリウムを添加することにより 6 ~ 7 に調節した。得られた混合物をジクロロメタン (15 mL) および酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 % ~ 50 % 酢酸エチル) に続いて、逆相 HPLC (カラム：Agela Durashell C18、5 μm; 移動相 A：0.225 % ギ酸を含有する水; 移動相 B：アセトニトリル; 勾配：30 % ~ 50 % B) を行い、生成物を無色のゴム状物として得た。収量：211 mg、0.475 mmol、62 %。LCMS m/z 445.2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.19 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.89-3.69 (m, 4H), 3.44-3.23 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.82-2.64 (br m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.55-1.39 (m, 1H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.76-0.62 (m, 2H), 0.42-0.29 (m, 2H)。

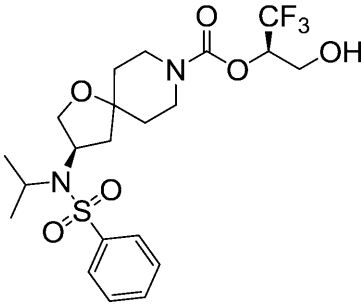
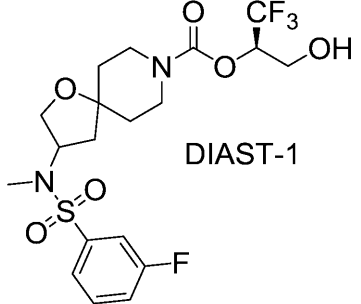
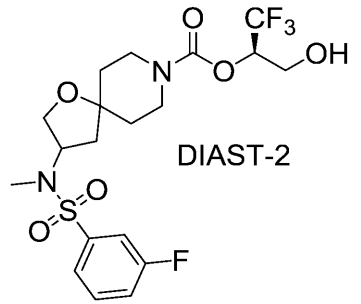
30

40

#### 【0590】

【表 7 - 1】

表 6A. 実施例 107~150 の合成方法、  
構造、および物理化学的特性

| 実施例<br>番号 | 合成方<br>法;非市<br>販出発<br>物質                               | 構造                                                                                             | $^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ;質量ス<br>ペ<br>クトル、観察されたイオン $m/z[\text{M}+\text{H}]^+$<br>または HPLC 保持時間;質量スペクトル<br>$m/z[\text{M}+\text{H}]^+$ (別段に示さない限り)                                                                                                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107       | 実施例<br>92 <sup>35</sup> ;<br><b>C48</b> ,<br><b>C2</b> |               | 7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.57 (br dd, ABX<br>パターンの半分, $J=7.5$ , 7.0 Hz, 1H),<br>7.51 (br dd, ABX パターンの半分,<br>$J=7.5$ , 7.0 Hz, 2H), 5.31-5.19 (m, 1H),<br>4.16-3.95 (m, 3H), 3.92-3.68 (m, 5H),<br>3.50-3.30 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 1H),<br>2.29-2.15 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H),<br>1.79-1.47 (m, 3H, 推定; 水のピークに<br>より一部不明確), 1.26-1.18 (m, 6H);<br>495.1 |
| 108       | 実施例<br>11 <sup>36,37</sup> ;<br><b>C73</b>             | <br>DIAST-1 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7.72-<br>7.63 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.24-<br>5.14 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.77-<br>3.59 (m, 4H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.3-<br>3.12 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.96-1.85 (m,<br>1H), 1.65-1.49 (m, 3H), 1.49-1.35 (m,<br>2H); 485.3                                                              |
| 109       | 実施例<br>11 <sup>36,37</sup> ;<br><b>C73</b>             | <br>DIAST-2 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7.73-<br>7.62 (m, 3H), 7.62-7.54 (m, 1H), 5.23-<br>5.14 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 3.78-<br>3.58 (m, 4H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.3-<br>3.11 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.91 (dd,<br>$J=13.4$ , 9.1 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 3H),<br>1.48-1.31 (m, 2H); 485.3                                               |

10

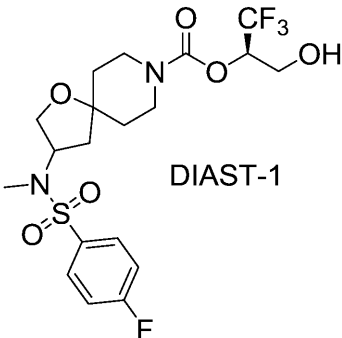
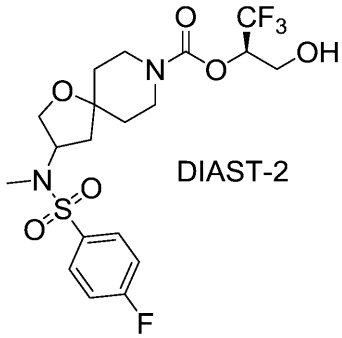
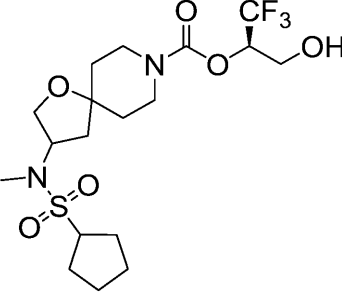
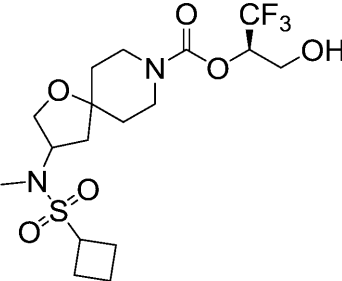
20

30

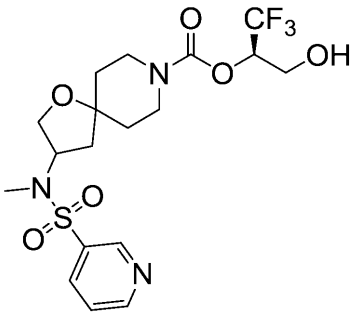
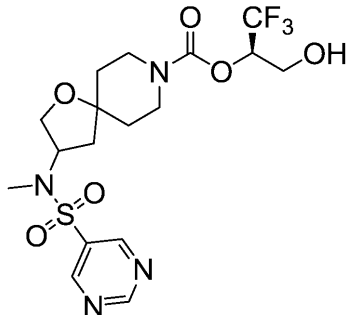
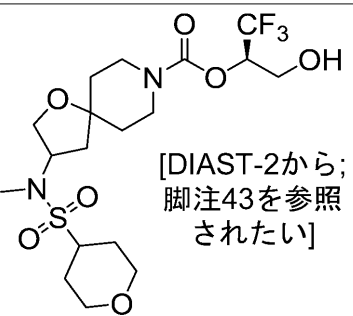
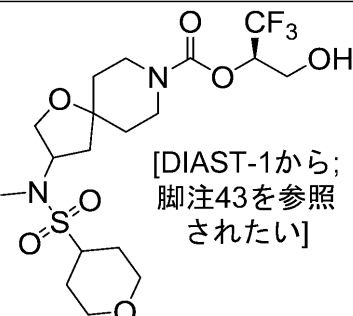
40

【0591】

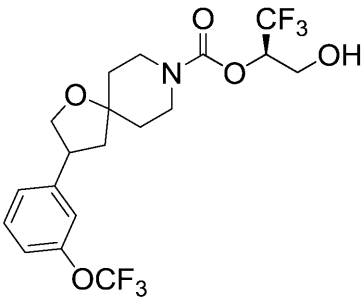
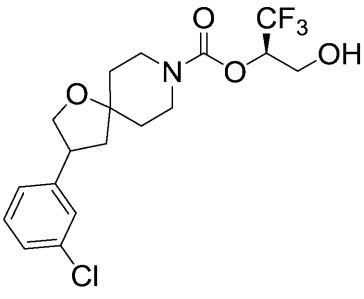
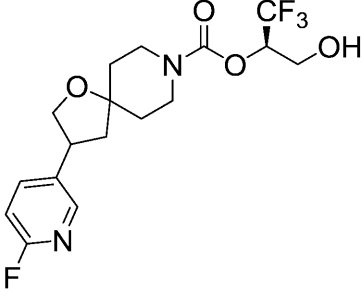
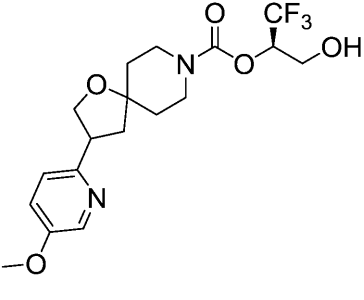
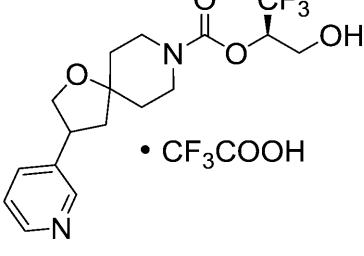
【表 7 - 2】

|     |                                                    |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 110 | 実施例<br>109 <sup>38</sup> ;<br><b>C73</b>           |  <p>DIAST-1</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.91-7.84 (m, 2H), 7.46 (br dd, <i>J</i> =8.8, 8.8 Hz, 2H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.3-3.12 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.89 (br dd, <i>J</i> =13, 9.5 Hz, 1H), 1.65-1.49 (m, 3H), 1.49-1.34 (m, 2H); 485.3 | 10 |
| 111 | 実施例<br>109 <sup>38</sup> ;<br><b>C73</b>           |  <p>DIAST-2</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.46 (br dd, <i>J</i> =8.8, 8.8 Hz, 2H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.3-3.13 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.89 (br dd, <i>J</i> =13, 9.5 Hz, 1H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 2H); 485.3 | 20 |
| 112 | 実施例<br>93 およ<br>び 94 <sup>39</sup> ;<br><b>C73</b> |               | ジアステレオマー2種の混合物; 特徴的ピーク: 5.30-5.20 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 4H), 3.48-3.23 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.88-1.59 (m, 7H); 459.3                                                                                                                      | 30 |
| 113 | 実施例<br>93 およ<br>び 94 <sup>39</sup> ;<br><b>C73</b> |               | ジアステレオマー2種の混合物; 5.32-5.19 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.96-3.68 (m, 6H), 3.44-3.19 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.46-2.19 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.55-1.43 (m, 1H); 445.2                                                                                                           | 40 |

【表 7 - 3】

|     |                                                           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 114 | 実施例<br>11 <sup>40,39</sup> ,<br><b>C73</b>                |                                             | ジアステレオマー2種の混合物; 9.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (ddd, $J=8.0, 2.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 4H), 3.65 (dd, $J=10.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.38-3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.74-1.6 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 2H); 468.0 | 10 |
| 115 | 実施例<br>114 <sup>41</sup> ,<br><b>C73</b>                  |                                            | ジアステレオマー2種の混合物; 9.42 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.95-3.74 (m, 4H), 3.70 (dd, $J=10.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.38-3.14 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.45-2.22 (br m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.76-1.6 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.52 (dd, $J=13.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.5-1.40 (m, 1H); 469.0                                               | 20 |
| 116 | 実施例<br>92 <sup>42,43</sup> ,<br><b>C99</b> ,<br><b>C2</b> |  <p>[DIAST-2から;<br/>脚注43を参照<br/>されたい]</p> | 5.31-5.20 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 4H), 3.43-3.20 (m, 4H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.44-2.23 (m, 1H), 2.10 (dd, $J=13.3, 9.0$ Hz, 1H), 1.98-1.67 (m, 8H), 1.6-1.46 (m, 1H); 475.1                                                                                                                              | 30 |
| 117 | 実施例<br>92 <sup>42,43</sup> ,<br><b>C99</b> ,<br><b>C2</b> |  <p>[DIAST-1から;<br/>脚注43を参照<br/>されたい]</p> | 5.32-5.20 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.92-3.73 (m, 4H), 3.46-3.26 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.98-1.68 (m, 8H), 1.6-1.42 (m, 1H); 475.1                                                                                                                                            | 40 |

【表 7 - 4】

|     |                                                         |                                                                                     |                                                 |
|-----|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 118 | 実施例<br>102 <sup>44</sup> ;<br><b>C99</b> ,<br><b>C1</b> |    | ジアステレオマー2種の混合物; 3.35 分<br><sup>13</sup> ; 458.2 |
| 119 | 実施例<br>102 <sup>45</sup> ;<br><b>C1</b>                 |    | ジアステレオマー2種の混合物; 3.25 分<br><sup>13</sup> ; 408.2 |
| 120 | 実施例<br>97;<br><b>C107</b>                               |   | ジアステレオマー2種の混合物; 2.45 分<br><sup>13</sup> ; 393.3 |
| 121 | 実施例<br>97;<br><b>C107</b>                               |  | ジアステレオマー2種の混合物; 2.18 分<br><sup>13</sup> ; 405.3 |
| 122 | 実施例<br>97;<br><b>C107</b>                               |  | ジアステレオマー2種の混合物; 1.40 分<br><sup>13</sup> ; 375.1 |

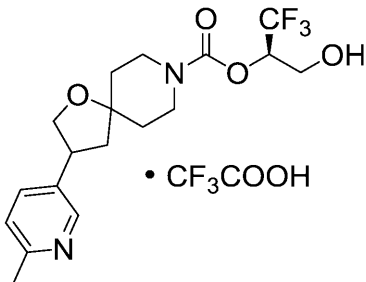
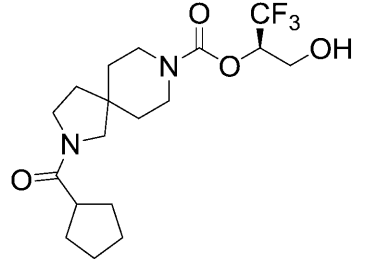
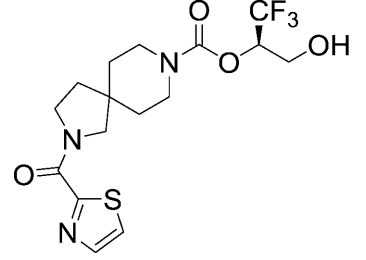
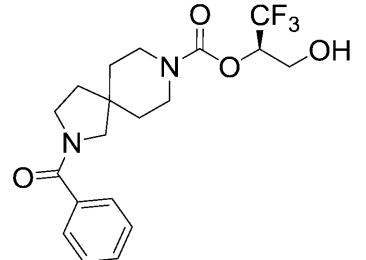
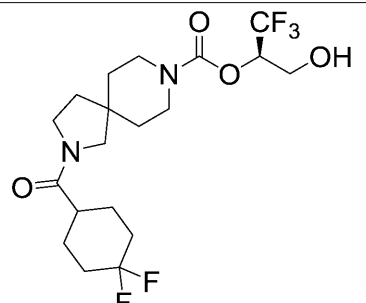
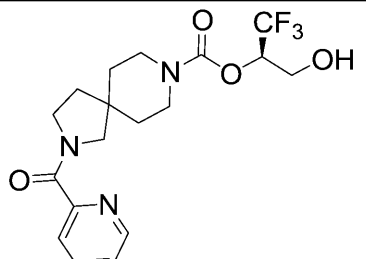
10

20

30

40

【表 7 - 5】

|     |                                         |                                                                                                               |                                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 123 | 実施例<br>97;<br><b>C107</b>               |  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> | ジアステレオマー2種の混合物; 2.36 分 <sup>13</sup> ; 389.3                                                                                                                   |
| 124 | 実施例<br>98; <b>C2</b>                    |                              | 5.33-5.20 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H),<br>3.89-3.77 (m, 1H), 3.76-3.07 (m, 9H),<br>2.81-2.66 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 8H),<br>1.64-1.46 (m, 6H); 392.9            |
| 125 | 実施例<br>105 <sup>46</sup> ;<br><b>C2</b> |                             | 2.35 分 <sup>13</sup> ; 408.2                                                                                                                                   |
| 126 | 実施例<br>105 <sup>46</sup> ;<br><b>C2</b> |                            | 2.38 分 <sup>13</sup> ; 401.3                                                                                                                                   |
| 127 | 実施例<br>98; <b>C2</b>                    |                            | 特徴的ピーク: 5.33-5.20 (m, 1H), 4.05-<br>3.96 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.78-<br>3.24 (m, 8H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.29-<br>2.15 (m, 2H), 1.99-1.65 (m, 9H); 443.0 |
| 128 | 実施例<br>105 <sup>46</sup> ;<br><b>C2</b> |                            | 1.97 分 <sup>13</sup> ; 402.3                                                                                                                                   |

10

20

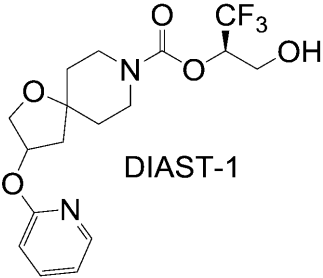
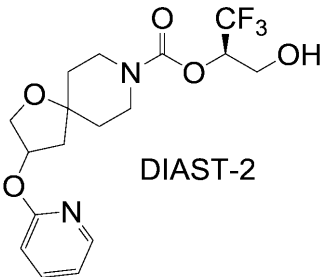
30

40

50

【 0 5 9 5 】

【 表 7 - 6 】

|     |                                            |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 129 | 実施例<br>92 <sup>47,48.</sup> ,<br><b>C2</b> |  <p>DIAST-1</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (ddd, <i>J</i> =5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (ddd, <i>J</i> =7.2, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, <i>J</i> =8.3, 0.9, 0.8 Hz, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> =10.5, 4.6 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 3H), 3.50-3.3 (m, 2H), 2.20 (dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.07 (ddd, ABXY パターンの半分, <i>J</i> =14.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 3H); 390.9                                |
| 130 | 実施例<br>92 <sup>47,48.</sup> ,<br><b>C2</b> |  <p>DIAST-2</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (ddd, <i>J</i> =5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (ddd, <i>J</i> =7.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> =10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (ddd, <i>J</i> =10.4, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 3.87 (br dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =12.3, 4.0 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.20 (dd, ABX パターンの半分, <i>J</i> =13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.07 (br d, <i>J</i> =14.0 Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 3H); 390.9 |

【 0 5 9 6 】

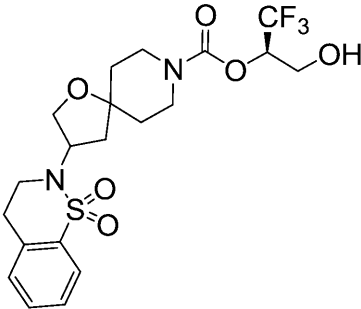
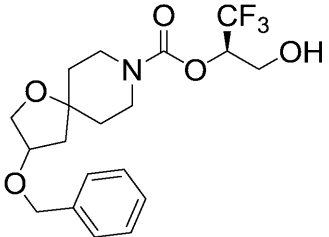
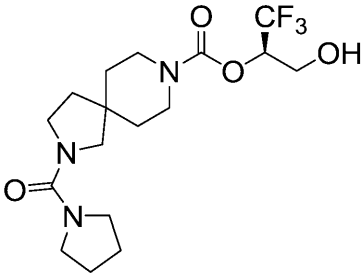
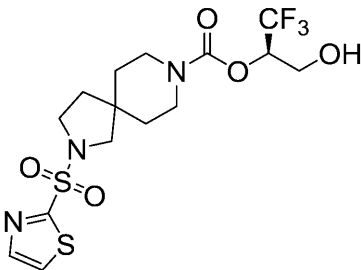
10

20

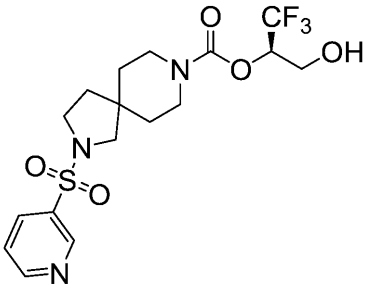
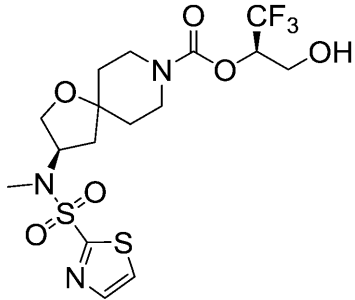
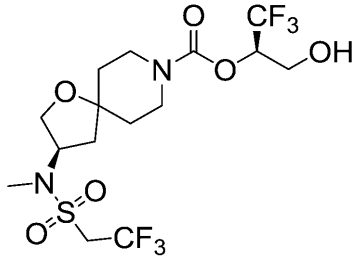
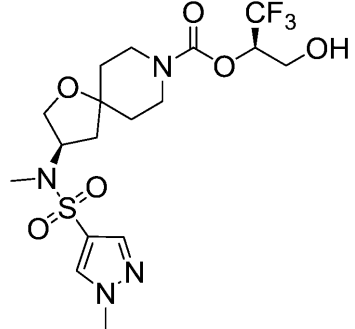
30

40

【表 7 - 7】

|     |                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 131 | 実施例<br>101;<br><b>C105</b>              |    | ジアステレオマー2種の混合物; 7.85 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.92-3.68 (m, 6H), 3.46-3.20 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.6-1.43 (m, 1H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 479.2 | 10 |
| 132 | 実施例<br>102 <sup>49</sup> ;<br><b>C1</b> |   | ジアステレオマー2種の混合物; 2.92 分 <sup>13</sup> ; 404.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20 |
| 133 | <b>C2</b> <sup>50,51</sup>              |  | 5.31-5.21 (m, 1H), 3.96 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.83 (dd, ABX パターンの半分, $J=12.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.66-3.29 (m, 10H), 3.29-3.22 (br s, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.74 (dd, $J=7.3, 7.0$ Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 4H); 394.1                                                                                                                              | 30 |
| 134 | 実施例<br>6 <sup>50</sup>                  |  | 8.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 4H), 3.45-3.18 (m, 4H), 2.58-2.43 (br s, 1H), 1.79 (dd, $J=7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.51-1.37 (m, 4H); 443.8                                                                                                                                 | 40 |

【表 7 - 8】

|     |                            |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 135 | 実施例<br>6 <sup>50</sup>     |    | 9.09-9.05 (br s, 1H), 8.85 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.13 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 3.99 (br dd, ABX パターンの半分, $J=12.5, 3$ Hz, 1H), 3.85 (br dd, ABX パターンの半分, $J=12, 7$ Hz, 1H), 3.59-3.25 (m, 6H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.47-2.30 (br s, 1H), 1.74 (dd, $J=7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 4H); 437.9                                            |
| 136 | 実施例<br>106;<br><b>C125</b> |   | 7.98 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.92 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.91-3.71 (m, 4H), 3.42-3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.7-1.37 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 474.0                                                                                                                |
| 137 | 実施例<br>106;<br><b>C125</b> |  | 5.32-5.20 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.93-3.7 (m, 4H), 3.74 (q, $J_{HF}=9.3$ Hz, 2H), 3.45-3.23 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 1H); 473.2                                                                                                                                                                                   |
| 138 | 実施例<br>106;<br><b>C125</b> |  | 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.71 (m, 3H), 3.87 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.67 (br dd, ABX パターンの半分, $J=10.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.40-3.19 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.58 (dd, $J=13.3, 7.0$ Hz, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H); 471.2 |

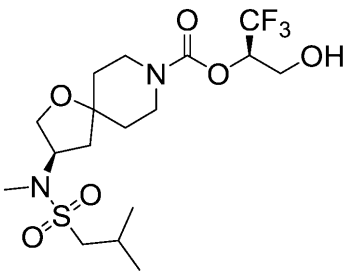
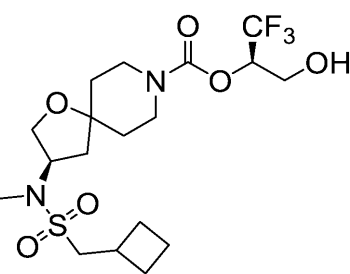
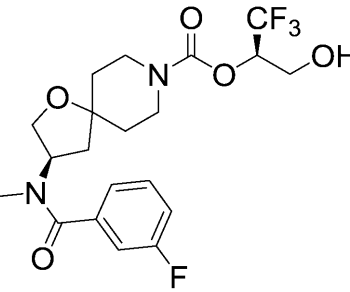
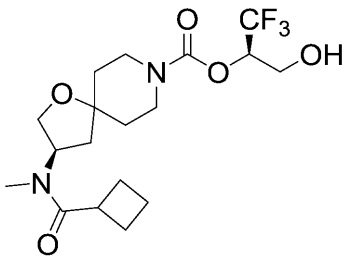
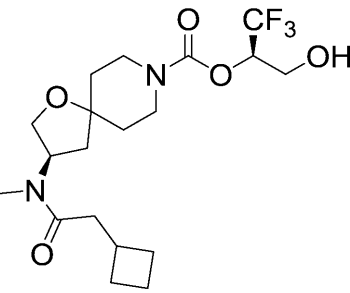
10

20

30

40

【表 7 - 9】

|     |                            |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 139 | 実施例<br>106;<br><b>C125</b> |    | 5.31-5.19 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H),<br>4.03-3.90 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 4H),<br>3.45-3.23 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (br<br>d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H),<br>2.30-2.16 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H),<br>1.80-1.66 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 1H),<br>1.09 (br d, $J=6.8$ Hz, 6H); 447.3                                |
| 140 | 実施例<br>106;<br><b>C125</b> |    | 5.31-5.19 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H),<br>4.03-3.90 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 4H),<br>3.45-3.24 (m, 2H), 2.99 (br d, $J=7.5$ Hz,<br>2H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.81 (s, 3H),<br>2.69-2.58 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H),<br>2.12-2.01 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H),<br>1.91-1.79 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 4H),<br>1.55-1.40 (m, 1H); 459.2 |
| 141 | <b>C125</b> <sup>52</sup>  |   | 2.82 分 <sup>26</sup> ; 449                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 142 | <b>C125</b> <sup>52</sup>  |  | 2.47 分 <sup>53</sup> ; 409                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 143 | <b>C125</b> <sup>52</sup>  |  | 2.86 分 <sup>26</sup> ; 423                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

10

20

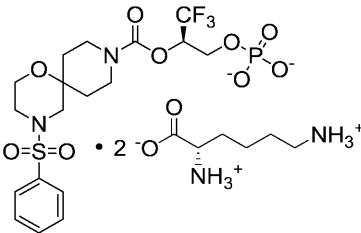
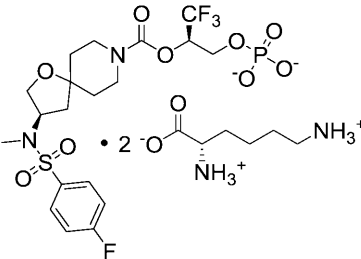
30

40

【表 7 - 1 0】

|     |                                     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144 | C125 <sup>52</sup>                  |  | 2.80 分 <sup>26</sup> ; 411                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 145 | C125 <sup>52</sup>                  |  | 2.44 分 <sup>53</sup> ; 409                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 146 | C125 <sup>52</sup>                  |  | 2.26 分 <sup>53</sup> ; 432                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 147 | 実施例<br>97;<br>C107                  |  | ジアステレオマー2種の混合物; 2.77 分 <sup>13</sup> ; 399.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 148 | 実施例<br>33 <sup>54,55</sup> ;<br>C79 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O), 特徴的ピーク: δ 7.84 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.63 (br dd, ABX パターンの半分, J=7.8, 7.6 Hz, 2H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.65-3.22 (m, 5H), 2.98 (dd, J=7.6, 7.4 Hz, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.95 (dd, J=13.7, 9.2 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 7H), 1.54-1.33 (m, 6H); 547.3 |

【表 7 - 1 1】

|     |                                           |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149 | 実施例<br>33 <sup>56,57</sup> ,<br>実施例<br>91 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 7.83-7.78 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.65 (br dd, J=7.8, 7.4 Hz, 2H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 1H), 3.83 (br dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.71 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.11-3.0 (m, 2H), 2.99 (dd, J=7.6, 7.4 Hz, 4H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 6H), 1.74-1.64 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 4H); 533.1 |
| 150 | 実施例<br>33 <sup>58,59</sup> ,<br>C125      |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O), 特徴的ピーク: δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.35 (br dd, J=8.9, 8.8 Hz, 2H), 5.44-5.35 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.87 (dd, J=10.0, 7.9 Hz, 1H), 3.68 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.98 (dd, J=7.7, 7.5 Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.97 (dd, J=13.5, 9.3 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 5H), 1.73-1.63 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 7H); 565.3     |

10

20

30

35. 中間体 tert-ブチル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)(プロパン-2-イル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを、C48 と 2-プロパノールとの間の光延反応により合成した。

36. 最終脱保護の前に、中間体(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートをカリウム tert-ブトキシドで脱プロトン化し、硫酸ジメチルでメチル化して、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[(3-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得た。

37. 実施例 108 および 109 を混合物として合成し、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Phenomenex Lux アミロース-2、5 μm;移動相:87.5:12.5 の二酸化炭素/2-プロパノール)を使用して、構成成分のジアステレオ異性体に分離した。実施例 108 が第 1 に溶離するジアステレオ異性体であり、実施例 109 が第 2 に溶離するジアステレオ異性体であった。

40

38. 実施例 110 および 111 を混合物として合成し、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Phenomenex Lux アミロース-2、5 μm;移動相:85:15 の二酸化炭素/2-プロパノール)を使用して、構成成分のジアステレオ異性体に分離した。実施例 110 が第 1 に溶離するジアステレオ異性体であり、実施例 111 が第 2 に溶離するジアステレオ異性体であった。

39. この場合には、生成物の 2 つのジアステレオ異性体を分離しなかった。

## 【表 7-12】

40. 最終脱保護の前に、中間体(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートをナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドで脱プロトン化し、ヨードメタンでメチル化して、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[メチル(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得た。
41. この場合には、C73 のスルホニル化を、ジクロロメタン中の炭酸水素ナトリウム水溶液ではなく、テトラヒドロフラン中のピリジンを使用して行った。
42. 必要な tert-ブチル 3-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを、C99 とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミドとの炭酸カリウム媒介反応により合成した。次いで、得られた tert-ブチル 3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを、水素化ナトリウムおよびヨードメタンを使用してメチル化した。
43. 最終脱保護の前に、中間体(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 3-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiral Technologies Chiralcel OD、5  $\mu$ m;移動相 A:二酸化炭素;移動相 B:2-プロパノール中 0.1%水酸化アンモニウム;勾配:30%~35%B)により、その構成成分のジアステレオ異性体に分離した。第 1 に溶離するジアステレオ異性体を、DIAST-1 と指定し、第 2 に溶離するジアステレオ異性体を DIAST-2 と指定した。
44. 実施例 95 において C99 から C100 および C101 の混合物を合成するために記載した方法を使用して、C99 と[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸との反応を実施した。生成物を、1,4-ジオキサンおよびジクロロメタン中の塩化水素で脱保護して、必要な 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩を得た。
45. tert-ブチル 3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートと 3-クロロフェニルマグネシウムブロミドとを反応させて、tert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得た。これを、トリエチルシラン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートおよびトリフルオロ酢酸に掛けて、部分的な脱酸素を得、続いて、メタノールおよび酢酸中で水素化して、3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た。
46. この場合には、第 1 のステップは、スルホンアミド形成ではなく、アミド形成であった。N,N-ジメチルホルムアミド中の 2-[2-オキソ-1(2H)-ピリジル]-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TPTU)および N,N-ジイソプロピルエチルアミンを使用して、tert-ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを適切なカルボン酸と反応させた。
47. tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートをカリウム tert-ブトキシドで脱プロトン化し、2-クロロピリジンと反応させて、必要な tert-ブチル 3-(ピリジン-2-イルオキシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得た。
48. 逆相 HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18、5  $\mu$ m;移動相 A:0.225%ギ酸を含有する水;移動相 B:アセトニトリル;勾配:25%~45%B)を使用して、実施例 129 および 130 の混合物を、その構成成分のジアステレオ異性体に分離した。第 1 に溶離するジアステレオ異性体の実施例 129 であり、第 2 に溶離するジアステレオ異性体の実施例 130 であった。
49. tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを水素化ナトリウムおよび臭化ベンジルと反応させて、tert-ブチル 3-(ベンジルオキシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得、これを、塩酸で脱保護して、必要な 3-(ベンジルオキシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た。

## 【0602】

## 【表 7-13】

50. 実施例 27 において tert-ブチル 3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートから C73 を合成するために記載した方法を使用して、tert-ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートに変換した。この場合には、最終ステップのために使用されるパラジウム触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)であった。
51. N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(脚注 50 を参照されたい)を 4-ニトロフェニルピロリジン-1-カルボキシラート(E.Bridgeman および N.C.O.Tomkinson, Synlett 2006、243~246 を参照されたい)と反応させて、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]プロパン-2-イル 2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得、これを、トリフルオロ酢酸で脱保護して、実施例 133 を得た。
52. 1,4-ジオキサン中の 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシドおよび N,N-ジイソプロピルエチルアミンを使用して、化合物 C125 を適切なカルボン酸と反応させた。得られた生成物をトリフルオロ酢酸で脱保護して、実施例を得た。
53. 分析用 HPLC での条件。カラム:Waters XBridge C18、2.1×50mm、5 μm;移動相 A:水中 0.05%水酸化アンモニウム;移動相 B:アセトニトリル;勾配:0.5 分間にわたって 5%B;2.9 分かけて 5%~100%B;0.8 分間にわたって 100%B;流速:0.8mL/分。
54. この場合には、実施例 32 の代替合成において C85 から C84 を合成するために記載した方法を使用して、p-トルエンスルホン酸で脱保護し、得られたアミンを C79 に変換することにより、C79 を C50 から合成した。
55. この場合には、最終生成物を、反応混合物から沈殿しなかった。したがって、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を温メタノールに溶解し、濾過し、減圧下で濃縮し、メタノール/tert-ブチルメチルエーテルから結晶化させて、実施例 148 を得た。
56. 実施例 91 の水溶液を 0℃で濃塩酸で酸性化した。室温での 30 分の後に、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、必要な実施例 91 の(中性)ホスファートを得た。
57. この場合には、最終生成物を、反応混合物から沈殿しなかった。したがって、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を温メタノールに溶解し、0℃に冷却し、tert-ブチルメチルエーテルで処理した。濾過により、実施例 149 を得た。
58. 実施例 11 において記載した方法を使用して、C125 を、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル(3R)-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートに変換した。次いで、実施例 30 において 15 を C79 に変換するために使用した化学を使用するホスファート形成により、必要な(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル(3R)-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得た。
59. この場合には、反応混合物を 40℃で加熱した後に、これを、tert-ブチルメチルエーテル(3mL)でゆっくり処理した。懸濁液を室温に、次いで、0℃に冷却した後に、これを濾過して、実施例 150 を得た。

## 【0603】

実施例 A A : M A G L および F A A H 酵素アッセイ

M A G L 阻害の評価では、ヒト組換えモノアシルグリセロールリパーゼおよび蛍光原基質 7-ヒドロキシクマリニルアラキドナート (7-H C A、B i o m o l S T-502) を利用する。漸減濃度の試験化合物 400 n L (150 μ M から下に 1.5 n M の範囲) を、L a b c y t e E c h o を使用して 384 ウェル黒色 (b a c k) プレート (P e r k i n E l m e r、6007279) にスポットし、続いて、アッセイ緩衝液 (50 m M H E P E S、p H 7.4、100 m M N a C l、5 m M M g C l<sub>2</sub>、0.1% T r i t o n X-100 および 25% グリセリン) 中の M A G L 酵素 10 μ L を添加した。すぐに (T = 0 分)、または 30 分のインキュベーションの後に (T = 30 分)、10% D M S O を含むアッセイ緩衝液中の等体積の 7-H C A を添加して、反応を開始した

。MAGL酵素の最終濃度は88 pMであり、7-HCA基質は5 μMであった。これらの希釈の後に、試験化合物の最終濃度は、3 μM～0.03 nMの範囲であった。反応を60分間にわたって進行させ、その後、プレートを340/465のEx/Emで読み取った。阻害パーセントを、化合物を含有しない(0%阻害)、および対照化合物(例えば、その活性が既知であるか、または文献において以前に報告されたMAGL阻害薬、例えば、約100%阻害を示すもの)を含有する対照ウェルに対して計算した。IC<sub>50</sub>値を、IDBSからのABASEソフトウェアを使用して4パラメーターフィットモデルに基づき生成した。例えば、Wang, Y. ら、「A Fluorescence-Based Assay for Monoacylglycerol Lipase Compatible with Inhibitor Screening」、Assay and Drug Development Technologies、2008、Vol. 6 (3)、387～393頁(MAGL活性を測定するためのアッセイを報告)を参照されたい。

10

#### 【0604】

MAGL不活性化を測定するために、(T=0分)MAGL阻害IC<sub>50</sub>アッセイのための同じプロトコルを行い、データを毎分収集して、化合物の漸減濃度での酵素進行曲線を得た。K<sub>obs</sub>値を、このデータから計算し、k<sub>inact</sub>/K<sub>I</sub>比を、K<sub>obs</sub>値対化合物濃度のプロットから決定した。

#### 【0605】

FAAH阻害の評価では、ヒト組換えFAAHおよび蛍光基質、アラキドノイル-AMCを利用する。漸減濃度の試験化合物400 nLを、Labcyte Echoを使用して384ウェル黒色プレート(PerkinElmer、6007279)中にスポットし、続いて、アッセイ緩衝液(50 mM トリス、pH 9.0、1 mM EDTA)中のFAAH酵素(Cayman 10010183)10 μlを添加した。室温での30分のインキュベーションの後に、アラキドニル(Arachidonyl)-AMCA 10 μLを、16% DMSOを含むアッセイ緩衝液に添加した。FAAH酵素の最終濃度は、0.0125 ユニットであり、AMCA基質を5 μMのK<sub>m</sub>で使用した。これらの希釈の後に、試験化合物の最終濃度は、3 μM～0.03 nMの範囲であった。反応を60分間にわたって進行させ、その後、プレートを、Molecular Devices FlexStationリーダーで355/460のEx/Emで読み取った。阻害パーセントを、化合物を含有しない(0%阻害)、および対照化合物(例えば、その活性が既知であるか、または文献において以前に報告されたFAAH阻害薬、例えば、約100%阻害を示すもの)を含有する対照ウェルに対して計算した。IC<sub>50</sub>値を、IDBSからのABASEソフトウェアを使用して4パラメーターフィットモデルに基づき生成した。

20

30

#### 【0606】

【表 8 - 1】

表 AA-1. 実施例 1~150 の生物学的データ (MAGL IC<sub>50</sub>、  
FAAH IC<sub>50</sub>、および MAGL k<sub>inact</sub>/K<sub>i</sub>)。

| 実施例<br>番号 | 化合物名                                                                                                                                         | MAGL (T<br>= 0 分)<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) <sup>a</sup> | MAGL (T<br>= 30 分)<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) <sup>a</sup> | FAAH (T<br>= 30 分)<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) <sup>a</sup> | MAGL<br>k <sub>inact</sub> /K <sub>i</sub><br>(1/s per<br>M) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1         | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1α,5α,6α)-6-[1-(5-メト<br>キシピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-<br>3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-<br>3-カルボキシラート   | 0.085                                                      | 0.014                                                       | N.D. <sup>b</sup>                                           | 7806                                                                      |
| 2         | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[1-(4-フルオロフェ<br>ニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]ピペリジ<br>ン-1-カルボキシラート                                     | 0.056                                                      | 0.008                                                       | 1.14 <sup>d</sup>                                           | 6109                                                                      |
| 3         | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1α,5α,6α)-6-[1-(4-フル<br>オロフェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]-<br>3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カル<br>ボキシラート        | 0.035                                                      | 0.003                                                       | 2.48                                                        | 20005                                                                     |
| 4         | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピ<br>ラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジア<br>ザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシ<br>ラート [C25、DIAST-1 から] | 0.166 <sup>d</sup>                                         | 0.019 <sup>d</sup>                                          | N.D.                                                        | 5489                                                                      |
| 5         | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピ<br>ラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジア<br>ザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシ<br>ラート [C26、DIAST-2 から] | 1.70 <sup>d</sup>                                          | 0.161 <sup>d</sup>                                          | N.D.                                                        | N.D.                                                                      |

10

20

30

40

【表 8 - 2】

|    |                                                                                                                |                    |                    |                    |        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 6  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザス<br>ピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト | 0.083 <sup>c</sup> | 0.007 <sup>c</sup> | >30.0 <sup>d</sup> | 13406  |
| 7  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(フェニルスルホニ<br>ル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウン<br>デカン-9-カルボキシラート             | 0.029 <sup>c</sup> | 0.003 <sup>c</sup> | >24.1              | 29124  |
| 8  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3S)-3-[(フェニルスル<br>ホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ<br>[4.5]デカン-8-カルボキシラート         | 0.057              | 0.005              | >30.0 <sup>d</sup> | 6754   |
| 9  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスル<br>ホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ<br>[4.5]デカン-8-カルボキシラート         | 0.040              | 0.004              | >30.0 <sup>d</sup> | 8588   |
| 10 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(5-シクロプロピル<br>ピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-<br>カルボキシラート                     | 0.077 <sup>c</sup> | 0.007 <sup>c</sup> | >30.0 <sup>d</sup> | 5205   |
| 11 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザス<br>ピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト | 0.014              | 0.001              | >30.0 <sup>d</sup> | 147964 |
| 12 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-[(4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウ<br>ンデカン-9-カルボキシラート           | 0.188              | 0.017              | >30.0 <sup>d</sup> | 1801   |

10

20

30

40

【表 8 - 3】

|    |                                                                                                                         |       |       |                    |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|-------|
| 13 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3aR,6aS)-5-[(3,4-ジフ<br>ルオロフェニル)スルホニル]ヘキサヒド<br>ロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボ<br>キシラート | 0.368 | 0.035 | N.D.               | N.D.  |
| 14 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(5-フルオロピリジン<br>-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                | 0.485 | 0.045 | N.D.               | N.D.  |
| 15 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(フェニ<br>ルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザ<br>スピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート               | 0.017 | 0.002 | N.D.               | 44421 |
| 16 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-ヒドロキシ-4-[[[(フェ<br>ニルスルホニル)アミノ]メチル}ピペリ<br>ジン-1-カルボキシラート                         | 1.84  | 0.161 | N.D.               | N.D.  |
| 17 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジ<br>ル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート               | 0.951 | 0.110 | N.D.               | N.D.  |
| 18 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-エチル-4-[(4-フルオ<br>ロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート    | 0.524 | 0.049 | N.D.               | N.D.  |
| 19 | 1,1,1,3,3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ<br>ブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)<br>スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート               | 0.095 | 0.008 | >30.0 <sup>d</sup> | 2397  |

10

20

30

40

【表 8 - 4】

|    |                                                                                                                     |                    |                    |                    |       |    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|----|
| 20 | 1,1,1,3,3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ<br>ブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)<br>スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、<br>ENT-1 | 0.061              | 0.006              | >30.0 <sup>d</sup> | 4611  |    |
| 21 | 1,1,1,3,3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ<br>ブタン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニル)<br>スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート、<br>ENT-2 | 0.599              | 0.053              | N.D.               | N.D.  | 10 |
| 22 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(モルホリン-4-イル<br>スルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート            | 2.638              | 0.192              | N.D.               | N.D.  | 20 |
| 23 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(4-フルオロベンジ<br>ル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-<br>8-カルボキシラート                     | >1.52              | 0.078              | N.D.               | N.D.  |    |
| 24 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-ヒドロキシ-4-[[メチ<br>ル(フェニルスルホニル)アミノ]メチル}<br>ピペリジン-1-カルボキシラート                   | 1.90 <sup>d</sup>  | 0.195 <sup>d</sup> | N.D.               | N.D.  | 30 |
| 25 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジ<br>ル)ピペラジン-1-カルボキシラート                                           | 0.794 <sup>d</sup> | 0.071 <sup>d</sup> | N.D.               | N.D.  |    |
| 26 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(イソキノリン-1-イ<br>ルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラー<br>ト、トリフルオロ酢酸塩                         | 0.031              | 0.002              | 7.73 <sup>d</sup>  | 16949 | 40 |

【表 8 - 5】

|    |                                                                                                                        |                      |                      |      |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| 27 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(ピリジン-2-イルア<br>ミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ<br>ン-8-カルボキシラート                       | 0.484                | 0.043                | N.D. | N.D.  |
| 28 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジ<br>ル)-1-オキサ-3-チア-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート<br>3,3-ジオキシド  | 0.696                | 0.085                | N.D. | N.D.  |
| 29 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-3-ヒドロキシ-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カ<br>ルボキシラート | 0.109 <sup>c</sup>   | 0.024 <sup>c</sup>   | N.D. | 85270 |
| 30 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3R)-3-[メ<br>チル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オ<br>キサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル}カ<br>ルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナト<br>リウム塩     | >3.00 <sup>d,e</sup> | 0.549 <sup>e</sup>   | N.D. | N.D.  |
| 31 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3R)-3-<br>[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ<br>-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル}カルボ<br>ニル)オキシ]プロピルリン酸二ナトリウ<br>ム塩        | >3.00 <sup>d</sup>   | >3.00 <sup>d</sup>   | N.D. | N.D.  |
| 32 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-フル<br>オロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}<br>カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナ<br>トリウム塩        | >3.00 <sup>d,e</sup> | >3.00 <sup>d,e</sup> | N.D. | N.D.  |

10

20

30

40

【表 8 - 6】

|    |                                                                                                                                                                      |                      |                      |      |      |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------|------|----|
| 33 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-フル<br>オロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}<br>カルボニル)オキシ]プロピルリン酸(ビ<br>ス)-L-リシン塩                                                  | >3.00 <sup>d,e</sup> | >3.00 <sup>d,e</sup> | N.D. | N.D. |    |
| 34 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3-フル<br>オロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}<br>カルボニル)オキシ]プロピルリン酸二ナ<br>トリウム塩                                                      | N.D.                 | N.D.                 | N.D. | N.D. | 10 |
| 35 | 1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロ<br>パン-2-イル 4-[2-(モルホリン-4-イル)ピ<br>リミジン-4-イル]ピペリジン-1-カルボ<br>キシラート                                                                               | 0.339                | 0.032 <sup>d</sup>   | N.D. | N.D. | 20 |
| 36 | rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロ-<br>3-ヒドロキシブタン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-<br>6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾー<br>ル-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ<br>ン-3-カルボキシラート | 0.132                | 0.012                | 13.2 | 3736 |    |
| 37 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(ピリジ<br>ン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イ<br>ル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カ<br>ルボキシラート            | 0.357 <sup>c</sup>   | 0.027                | N.D. | 1616 | 30 |
| 38 | 1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロ<br>パン-2-イル 4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピ<br>ラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピ<br>ペリジン-1-カルボキシラート                                                                   | 1.47                 | 0.077                | N.D. | N.D. | 40 |

【表 8 - 7】

|    |                                                                                                                                                                   |                    |       |                    |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|------|
| 39 | 1,1,1,3,3-ペンタフルオロ-4-ヒドロキシ<br>ブタン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-フルオ<br>ロフェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]-3-<br>アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボ<br>キシラート   | 0.034              | 0.002 | 6.012              | 9893 |
| 40 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-5-[(4-フルオ<br>ロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロピ<br>ロロ[3,4- <i>c</i> ]ピロール-2(1 <i>H</i> )-カルボキシ<br>ラート | 0.494              | 0.050 | N.D.               | N.D. |
| 41 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(4-フルオロベンジ<br>ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-<br>カルボキシラート                                                            | 1.58               | 0.166 | N.D.               | N.D. |
| 42 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジ<br>ル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウン<br>デカン-9-カルボキシラート                                                      | 0.304 <sup>c</sup> | 0.032 | N.D.               | 2591 |
| 43 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[1-(4-フルオロフェ<br>ニル)エチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト、ギ酸塩                                       | 0.145              | 0.013 | >30.0 <sup>d</sup> | 3478 |
| 44 | (2 <i>R</i> )-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[1-(4-フルオロフェ<br>ニル)エチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト、DIAS-1                                    | 0.179              | 0.017 | >30.0 <sup>d</sup> | 3701 |

10

20

30

40

【表 8 - 8】

|    |                                                                                                                           |                    |       |                    |      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|------|
| 45 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[1-(4-フルオロフェ<br>ニル)エチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト、DIAST-2    | 0.191              | 0.018 | >30.0 <sup>d</sup> | 3134 |
| 46 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[4-(4-フルオロベンジ<br>ル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ア<br>ミノ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-<br>1-カルボキシラート | 0.560              | 0.046 | N.D.               | N.D. |
| 47 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(((4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル)アミノ)メチル)ピペリジ<br>ン-1-カルボキシラート                             | 0.174              | 0.017 | >30.0              | 5046 |
| 48 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3aR,6aS)-5-(4-シクロ<br>プロピルピリジン-2-イル)ヘキサヒドロ<br>ピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキ<br>シラート     | >3.00 <sup>d</sup> | 0.926 | N.D.               | N.D. |
| 49 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(テトラヒドロ-2H-ピ<br>ラン-4-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート      | >3.00 <sup>d</sup> | 0.654 | N.D.               | N.D. |
| 50 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[4-(4-フルオロベンジ<br>ル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ア<br>ミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシ<br>ラート         | 0.857              | 0.071 | N.D.               | N.D. |

10

20

30

40

【表 8 - 9】

|    |                                                                                                                                                   |                    |       |                    |       |    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|----|
| 51 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロ-3-メチ<br>ルフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート                              | 0.043              | 0.004 | >30.0 <sup>d</sup> | 10340 |    |
| 52 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3,4-ジフルオロフ<br>ェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジア<br>ザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシ<br>ラート                                 | 0.056              | 0.005 | >30.0 <sup>d</sup> | 7262  | 10 |
| 53 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[5-(トリフルオロメ<br>チル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジ<br>ン-1-カルボキシラート                                                    | 0.053              | 0.006 | >30.0              | 6900  | 20 |
| 54 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[3-(ピロリジン-1-イ<br>ル)プロピル]スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート、トリフルオロ酢酸塩                  | >3.00 <sup>d</sup> | >1.68 | N.D.               | N.D.  |    |
| 55 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[2-(ピリジン-2-イ<br>ル)エチル]スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジ<br>アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキ<br>シラート、トリフルオロ酢酸塩                    | 0.447              | 0.043 | N.D.               | N.D.  | 30 |
| 56 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[3-(1 <i>H</i> -イミダゾー<br>ル-1-イル)プロピル]スルホニル]-1-オキ<br>サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-<br>カルボキシラート、トリフルオロ酢酸<br>塩 | 2.34               | 0.167 | N.D.               | N.D.  | 40 |

【表 8 - 1 0】

|    |                                                                                                                              |                    |                    |                    |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 57 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(5-メチルピリジン-<br>2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキ<br>シラート                                       | 0.126              | 0.010              | N.D.               | 5998  |
| 58 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[5-メチル-4-(1-メチ<br>ル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)ピリミジン-<br>2-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボキ<br>シラート | 0.249              | 0.033              | N.D.               | N.D.  |
| 59 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-クロロ-4-メチル<br>フェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジ<br>アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキ<br>シラート          | 0.015              | 0.001              | N.D.               | 59048 |
| 60 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-クロロ-4-フルオ<br>ロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート         | 0.037              | 0.002              | N.D.               | 19870 |
| 61 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3,5-ジメチルピリ<br>ジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カル<br>ボキシラート                                    | 0.053              | 0.005              | N.D.               | 7304  |
| 62 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-{{{4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル}(メチル)アミノ}メチル)<br>ピペリジン-1-カルボキシラート                           | 0.067 <sup>d</sup> | 0.007 <sup>d</sup> | >30.0 <sup>d</sup> | 216   |
| 63 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[3-クロロ-5-(トリフ<br>ルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}<br>ピペリジン-1-カルボキシラート                         | 0.007              | 0.001              | 3.01               | 7347  |

【表 8 - 1 1】

|    |                                                                                                                                                              |       |        |                    |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------------------|--------|
| 64 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[4-(1-メチル-1H-ピ<br>ラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]オキ<br>シ}ピペリジン-1-カルボキシラート                                                     | 0.550 | 0.042  | N.D.               | N.D.   |
| 65 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[6-(1-メチル-1H-ピ<br>ラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]オキ<br>シ}ピペリジン-1-カルボキシラート                                                     | 0.359 | 0.030  | N.D.               | N.D.   |
| 66 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[[3-(プロパン-2-イ<br>ル)フェニル]スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート                                        | 0.003 | 0.0002 | 7.87 <sup>d</sup>  | 430364 |
| 67 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(ベンジルスルファ<br>モイル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]<br>ウンデカン-9-カルボキシラート                                                         | 0.029 | 0.004  | N.D.               | 30591  |
| 68 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-エチニルフェニ<br>ル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザス<br>ピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト                                               | 0.056 | 0.006  | >30.0 <sup>d</sup> | 16586  |
| 69 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(6-メト<br>キシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-<br>3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-<br>3-カルボキシラート | 0.104 | 0.011  | N.D.               | 4621   |
| 70 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-5-メチル-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート、DIAST-1                                 | 0.655 | 0.069  | N.D.               | N.D.   |

10

20

30

40

50

【 0 6 1 7 】

【 表 8 - 1 2 】

|    |                                                                                                                              |       |       |                    |        |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|--------|
| 71 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-5-メチル-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート、DIAST-2 | 0.099 | 0.017 | N.D.               | 9358   |
| 72 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(4-フルオロベンジ<br>ル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピ<br>ロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート                      | 0.220 | 0.028 | N.D.               | N.D.   |
| 73 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-フルオロ-4-メチ<br>ルフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-<br>ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボ<br>キシラート         | 0.005 | 0.001 | >30.0 <sup>d</sup> | 96515  |
| 74 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(ピリジン-2-イルメ<br>チル)スルファモイル]-1-オキサ-4,9-ジ<br>アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキ<br>シラート           | 0.392 | 0.052 | N.D.               | N.D.   |
| 75 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-{[5-(ヒドロキシメチ<br>ル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-<br>1-カルボキシラート                                | 0.688 | 0.079 | N.D.               | N.D.   |
| 76 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-(5-メチルピリミジン<br>-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                     | 0.658 | 0.083 | N.D.               | N.D.   |
| 77 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-エチルフェニル)<br>スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                    | 0.005 | 0.001 | 5.95 <sup>d</sup>  | 403739 |

10

20

30

40

50

【 0 6 1 8 】

【 表 8 - 1 3 】

|    |                                                                                                                                                                  |                    |                    |                    |                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 78 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-{[4-(プロパン-2-イル<br>オキシ)フェニル]スルホニル}-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カ<br>ルボキシラート                                         | 0.006              | 0.001              | 2.58 <sup>d</sup>  | 16865              |
| 79 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-エチニルフェニ<br>ル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザス<br>ピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラー<br>ト                                                   | 0.007              | 0.001              | 10.0               | 26513              |
| 80 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[1-(4-エチニルフェ<br>ニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]ピペリジ<br>ン-1-カルボキシラート                                                         | 0.007              | 0.001              | 7.92 <sup>d</sup>  | 126124             |
| 81 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-エチ<br>ニルフェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]-<br>3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カル<br>ボキシラート | 0.008              | 0.001              | 7.54 <sup>d</sup>  | 45138              |
| 82 | (2S)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(4-エチ<br>ニルフェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]-<br>3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カル<br>ボキシラート | >2.75              | 0.598              | N.D.               | N.D.               |
| 83 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(3-クロロフェニル)<br>スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ<br>[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                                                        | 0.019 <sup>c</sup> | 0.002 <sup>c</sup> | >30.0 <sup>d</sup> | 21997 <sup>d</sup> |

10

20

30

40

【 0 6 1 9 】

【表 8 - 1 4】

|    |                                                                                                                                                                       |                    |                    |                   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------|
| 84 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 4-[(2-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザス<br>ピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラ<br>ート                                                        | 0.026              | 0.002              | 19.2 <sup>d</sup> | 49166 |
| 85 | メチル(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-<br>[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オ<br>キサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-<br>イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン<br>酸アンモニウム塩                                                | >3.00 <sup>d</sup> | 0.818              | N.D.              | N.D.  |
| 86 | (2R)-3-[(ジメトキシホスホリル)オキ<br>シ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル<br>4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-<br>オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ<br>ン-9-カルボキシラート                                             | 0.097              | 0.008              | N.D.              | 132   |
| 87 | エチル(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-<br>[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オ<br>キサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-<br>イル}カルボニル)オキシ]プロピルリン<br>酸アンモニウム塩                                                | 0.198              | 0.015              | N.D.              | N.D.  |
| 88 | (2R)-3-[(ジエトキシホスホリル)オキ<br>シ]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル<br>4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-<br>オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ<br>ン-9-カルボキシラート                                             | >3.00 <sup>d</sup> | >3.00 <sup>d</sup> | N.D.              | N.D.  |
| 89 | (9R)-10,10,10-トリフルオロ-6-ヒドロ<br>キシ-2-メチル-6-オキシド-5,7-ジオキサ<br>-2-アザ-6λ <sup>5</sup> -ホスファデカン-9-イル 4-<br>[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オ<br>キサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-<br>9-カルボキシラート | >3.00 <sup>d</sup> | >3.00 <sup>d</sup> | N.D.              | N.D.  |

10

20

30

40

【表 8 - 1 5】

|    |                                                                                                                               |                    |                    |                  |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| 90 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-フル<br>オロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル}<br>カルボニル)オキシ]プロピル 2-(トリメ<br>チルアンモニオ)エチルホスフェート | >3.00 <sup>d</sup> | >3.00 <sup>d</sup> | N.D.             | N.D.   |
| 91 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(4-(フェニ<br>ルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル)オ<br>キシ]プロピルリン酸二ナトリウム塩                       | N.D.               | N.D.               | N.D.             | N.D.   |
| 92 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[エチル(フェニ<br>ルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザ<br>スピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート                     | 0.006              | 0.001              | >30 <sup>d</sup> | 215500 |
| 93 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピ<br>ルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ<br>-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート            | 0.318 <sup>c</sup> | 0.029 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 3282   |
| 94 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3S)-3-[(シクロプロピ<br>ルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ<br>-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート            | 0.316 <sup>c</sup> | 0.027 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 3764   |
| 95 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-フェニル-1-オキサ-<br>8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート [C101、ENT-2 から]                        | 0.016              | 0.001              | 8.72             | 131495 |
| 96 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-フェニル-1-オキサ-<br>8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート [C100、ENT-1 から]                        | 0.062              | 0.005              | 9.52             | 18560  |

10

20

30

40

【表 8 - 1 6】

|     |                                                                                                                         |                    |                    |                  |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------|
| 97  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(5-フルオロピリジン<br>-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート                     | 0.192              | 0.020              | >30 <sup>d</sup> | 1897  |
| 98  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(2-フルオロベンゾイ<br>ル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート                            | 0.071 <sup>c</sup> | 0.007 <sup>c</sup> | >30 <sup>d</sup> | 4933  |
| 99  | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[ベンゾイル(メチル)<br>アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート [C112、<br>DIAST-2 から] | 0.107              | 0.011              | >30 <sup>d</sup> | 16883 |
| 100 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[ベンゾイル(メチル)<br>アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート [C111、<br>DIAST-1 から] | 0.086              | 0.010              | >28.7            | 5664  |
| 101 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(1,1-ジオキシド-1,2-<br>ベンゾチアゾール-2(3H)-イル)-1-オキ<br>サ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート | 0.180              | 0.021              | 6.54             | 2454  |
| 102 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[(5-メチルピリジン-<br>2-イル)メチル]-1-オキサ-8-アザスピロ<br>[4.5]デカン-8-カルボキシラート                 | 0.215              | 0.026              | 18.3             | 1336  |
| 103 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イ<br>ル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート [C120、DIAST-2<br>から]  | 0.334              | 0.030              | >30 <sup>d</sup> | N.D.  |

10

20

30

40

50

【 0 6 2 2 】

【 表 8 - 1 7 】

|     |                                                                                                                           |       |       |                  |        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|--------|
| 104 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(1H-ピラゾール-1-イ<br>ル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート [C119、DIAS-1<br>から]     | 1.86  | 0.157 | N.D.             | N.D.   |
| 105 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(フェニルスルホニ<br>ル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート                                | 0.022 | 0.002 | 9.76             | 59993  |
| 106 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピ<br>ルメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-<br>1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カ<br>ルボキシラート    | 0.238 | 0.020 | >30 <sup>d</sup> | 2856   |
| 107 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスル<br>ホニル)(プロパン-2-イル)アミノ]-1-オ<br>キサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボ<br>キシラート     | 0.010 | 0.001 | >30 <sup>d</sup> | 127771 |
| 108 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[(3-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキ<br>サ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート、DIAS-1 | 0.051 | 0.003 | 10.7             | 15960  |
| 109 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[(3-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-オキ<br>サ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート、DIAS-2 | 0.021 | 0.002 | >30 <sup>d</sup> | 34918  |

10

20

30

40

【 0 6 2 3 】

【表 8 - 1 8】

|     |                                                                                                                            |       |       |                  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|-------|
| 110 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[[4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル](メチル)アミノ]-1-オキ<br>サ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート、DIAST-1 | 0.070 | 0.006 | 7.09             | 8796  |
| 111 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[[4-フルオロフェニ<br>ル)スルホニル](メチル)アミノ]-1-オキ<br>サ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート、DIAST-2 | 0.028 | 0.002 | >30 <sup>d</sup> | 33483 |
| 112 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[(シクロペンチルス<br>ルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-<br>アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラ<br>ート             | 0.064 | 0.007 | >30 <sup>d</sup> | 14232 |
| 113 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[(シクロブチルスル<br>ホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-ア<br>ザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラー<br>ート             | 0.139 | 0.010 | >25.5            | 6254  |
| 114 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[メチル(ピリジン-3-<br>イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-ア<br>ザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラー<br>ート            | 0.163 | 0.015 | >30 <sup>d</sup> | 6263  |
| 115 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[メチル(ピリミジン-<br>5-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-<br>アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラ<br>ート            | 0.341 | 0.027 | >30 <sup>d</sup> | 2917  |

10

20

30

40

【表 8 - 1 9】

|     |                                                                                                                                                     |       |        |                  |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------------|--------|
| 116 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[メチル(テトラヒド<br>ロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミ<br>ノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート [表 6、脚注 43 の<br>DIAST-2 から] | 0.986 | 0.084  | N.D.             | N.D.   |
| 117 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[メチル(テトラヒド<br>ロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミ<br>ノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート [表 6、脚注 43 の<br>DIAST-1 から] | 1.97  | 0.153  | N.D.             | N.D.   |
| 118 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-[3-(トリフルオロメ<br>トキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピ<br>ロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート                                              | 0.002 | 0.0004 | >24.8            | 172844 |
| 119 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(3-クロロフェニル)-<br>1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カ<br>ルボキシラート                                                       | 0.032 | 0.003  | 3.57             | 23176  |
| 120 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(6-フルオロピリジン<br>-3-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート                                                 | 0.166 | 0.021  | >30 <sup>d</sup> | 1516   |
| 121 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(5-メトキシピリジン<br>-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート                                                 | 0.149 | 0.020  | 14.7             | 1207   |
| 122 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(ピリジン-3-イル)-1-<br>オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート、トリフルオロ酢酸塩                                             | 0.385 | 0.032  | N.D.             | N.D.   |

10

20

30

40

50

【 0 6 2 5 】

【 表 8 - 2 0 】

|     |                                                                                                                  |                 |       |                  |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------------|------|
| 123 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(6-メチルピリジン-<br>3-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ<br>ン-8-カルボキシラート、トリフルオロ<br>酢酸塩 | 0.349           | 0.030 | 24.6             | N.D. |
| 124 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(シクロペンチルカ<br>ルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン<br>-8-カルボキシラート                    | 0.092           | 0.010 | >30 <sup>d</sup> | 6720 |
| 125 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(1,3-チアゾール-2-イ<br>ルカルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート             | 0.065           | 0.007 | >30 <sup>d</sup> | 5464 |
| 126 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-ベンゾイル-2,8-ジア<br>ザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラー<br>ト                             | 0.112           | 0.012 | >30 <sup>d</sup> | 3723 |
| 127 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-[(4,4-ジフルオロシ<br>クロヘキシル)カルボニル]-2,8-ジアザ<br>スピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート         | 0.163           | 0.017 | >30 <sup>d</sup> | 2067 |
| 128 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(ピリジン-2-イルカ<br>ルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン<br>-8-カルボキシラート                  | 0.423           | 0.050 | N.D.             | N.D. |
| 129 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(ピリジン-2-イルオ<br>キシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ<br>ン-8-カルボキシラート、DIAST-1         | >3 <sup>d</sup> | 0.474 | N.D.             | N.D. |

10

20

30

40

【 0 6 2 6 】

【表 8 - 2 1】

|     |                                                                                                                                |       |       |                  |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|-------|
| 130 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(ピリジン-2-イルオ<br>キシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ<br>ン-8-カルボキシラート、DIAST-2                       | 0.076 | 0.006 | 25.7             | 12483 |
| 131 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(1,1-ジオキシド-3,4-<br>ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-2-イ<br>ル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート | 0.086 | 0.011 | 17.4             | 4241  |
| 132 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(ベンジルオキシ)-1-<br>オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート                                    | 0.130 | 0.012 | N.D.             | 8426  |
| 133 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(ピロリジン-1-イル<br>カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ<br>ン-8-カルボキシラート                               | 0.174 | 0.020 | 4.75             | 3614  |
| 134 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(1,3-チアゾール-2-イ<br>ルスルホニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート                           | 0.096 | 0.007 | >23.4            | 9930  |
| 135 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 2-(ピリジン-3-イルス<br>ルホニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン<br>-8-カルボキシラート                                | 0.168 | 0.013 | >30 <sup>d</sup> | 4723  |
| 136 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(1,3-チ<br>アゾール-2-イルスルホニル)アミノ]-1-<br>オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート        | 0.052 | 0.005 | >30 <sup>d</sup> | 15516 |

10

20

30

40

【表 8 - 2 2】

|     |                                                                                                                                |       |       |                  |      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|------|
| 137 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{メチル[(2,2,2-<br>トリフルオロエチル)スルホニル]アミ<br>ノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-<br>8-カルボキシラート     | 0.126 | 0.011 | >30 <sup>d</sup> | 7582 |
| 138 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{メチル[(1-メチ<br>ル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]<br>アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カン-8-カルボキシラート | 0.185 | 0.015 | 16.3             | 2154 |
| 139 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{メチル[(2-メチ<br>ルプロピル)スルホニル]アミノ}-1-オキサ<br>-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキ<br>シラート           | 0.153 | 0.015 | >30 <sup>d</sup> | 3058 |
| 140 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{[(シクロブチル<br>メチル)スルホニル](メチル)アミノ}-1-<br>オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート         | 0.094 | 0.009 | >30 <sup>d</sup> | 4595 |
| 141 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{(3-フルオロベ<br>ンゾイル)(メチル)アミノ}-1-オキサ-8-<br>アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラ<br>ート              | 0.077 | 0.007 | >30 <sup>d</sup> | 3519 |
| 142 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-{(シクロブチル<br>カルボニル)(メチル)アミノ}-1-オキサ-<br>8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート              | 0.084 | 0.009 | >30 <sup>d</sup> | 3961 |

10

20

30

40

【表 8 - 2 3】

|     |                                                                                                                        |                 |       |                  |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------------|------|
| 143 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロブチル<br>アセチル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-<br>アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラ<br>ート       | 0.096           | 0.010 | >30 <sup>d</sup> | 2585 |
| 144 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(3-メチ<br>ルブタノイル)アミノ]-1-オキサ-8-アザ<br>スピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート             | 0.105           | 0.010 | >30 <sup>d</sup> | 2802 |
| 145 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[(シクロプロピ<br>ルアセチル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-<br>8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート      | 0.198           | 0.019 | >30 <sup>d</sup> | 1476 |
| 146 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(ピリジ<br>ン-2-イルカルボニル)アミノ]-1-オキサ-<br>8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート、ギ酸塩 | 0.539           | 0.048 | N.D.             | N.D. |
| 147 | (2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ<br>プロパン-2-イル 3-(3-シアノフェニル)-<br>1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カ<br>ルボキシラート                          | 0.060           | 0.006 | >26.4            | 5973 |
| 148 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-[(3R)-3-[メ<br>チル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オ<br>キサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル}カ<br>ルボニル)オキシ]プロピルリン酸(ビス)-<br>L-リシン塩 | >3 <sup>d</sup> | >1.23 | N.D.             | N.D. |
| 149 | (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-([4-(フェニ<br>ルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル)オ<br>キシ]プロピルリン酸(ビス)-L-リシン塩            | N.D.            | N.D.  | N.D.             | N.D. |

10

20

30

40

50

【 0 6 2 9 】

【 表 8 - 2 4 】

|     |                                                                                                                                                      |      |      |      |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| 150 | (2 <i>R</i> )-3,3,3-トリフルオロ-2-({[(3 <i>R</i> )-3-<br>{[(4-フルオロフェニル)スルホニル](メ<br>チル)アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ<br>[4.5]デカ-8-イル]カルボニル}オキシ)プ<br>ロピルリン酸(ビス)-L-リシン塩 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|

10

- a. 報告された IC<sub>50</sub> 値または k<sub>inact</sub>/K<sub>i</sub> 値は、別段に示さない限り、2~4 つの決定の相乗平均である。  
b. N.D.=未決定  
c. 報告された IC<sub>50</sub> 値または k<sub>inact</sub>/K<sub>i</sub> 値は、5 つ以上の決定の相乗平均である。  
d. IC<sub>50</sub> 値または k<sub>inact</sub>/K<sub>i</sub> 値は、単一の決定からのものである。  
e. この場合には、塩ではなく、対応するホスファート自体を試験した。

【 0 6 3 0 】

(実施例 B B)

プロドラッグの *in vivo* データ

ラット

20

試験化合物（実施例 3 1 および 3 2）を、2 匹からなるラットの群に静脈内投与した。  
実験用ラットの特徴を表 B B - 1 において示す。

【 0 6 3 1 】

【 表 9 】

表 BB-1: 研究で使用した実験用ラットの特徴

| 種       | ラット                |
|---------|--------------------|
| 型       | Wistar Hann        |
| 匹数および性別 | 2 匹の雄              |
| 概算年齢    | 7~11 週齢            |
| 概算体重    | 処置開始時 250~320g     |
| 供給元     | Charles River Labs |

30

【 0 6 3 2 】

血液サンプルを投与後の様々な時点で採取し、LC-MS-MS アッセイを使用して、  
親化合物（実施例 9 または 6）およびプロドラッグ化合物（それぞれ実施例 3 1 または 3  
2）の分析に掛けた。Watson LIMS 7. 2. 003 (Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA) を使用して、血漿分析データに  
由来する薬物動態パラメーターを決定した。結果を、表 B B - 2 ~ B B - 5 において示す  
。

40

【 0 6 3 3 】

【表 1 0】

表BB-2: 1.48mg/kgでのIV投与後の、Wistar Hannラットにおける実施例31の  
薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>ラット01      | 対象<br>ラット02 | 平均値    | S.D |
|-----------------|----------|------------------|-------------|--------|-----|
| 元の用量<br>(実施例31) | mg/kg    | 1.48             | 1.48        |        |     |
| AUC間隔           |          | (0-0.5時間)        | (0-0.25時間)  |        |     |
| AUC             | ng*時間/mL | 43.1             | 42.9        | 43.0   |     |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 43.6             | 43.6        | 43.6   |     |
| % AUC外挿         | %        | 1.19             | 1.62        | 1.41   |     |
| Co              | ng/mL    | 399              | 553         | 476    |     |
| CL              | mL/分/kg  | 566              | 566         | 566    |     |
| T1/2            | 時間       | 0.0805           | 0.0445      | 0.0625 |     |
| Vdss            | L/kg     | 2.86             | 1.59        | 2.23   |     |
| 速度定数            | 1/時間     | 8.61             | 15.6        | 12.1   |     |
| 回帰点             | 時間       | 0.083, 0.25, 0.5 | 0.083, 0.25 |        |     |

10

20

【 0 6 3 4 】

【表 1 1】

表BB-3: 1.48mg/kgでの実施例31のIV投与後の、Wistar Hannラットにおける実施例9の

## 薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>ラット<br>01 | 対象<br>ラット02 | 平均値   | S.D. |
|-----------------|----------|-----------------|-------------|-------|------|
| 元の用量<br>(実施例31) | mg/kg    | 1.48            | 1.48        |       |      |
| Cmax            | ng/mL    | 253             | 378         | 316   |      |
| Tmax            | 時間       | 0.083           | 0.083       | 0.083 |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 118             | 173         | 146   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 121             | 178         | 150   |      |
| % AUC外挿         | %        | 2.08            | 2.83        | 2.46  |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 0.560           | 0.440       | 0.500 |      |
| T1/2            | 時間       | 1.24            | 1.57        | 1.41  |      |
| 回帰点             | 時間       | 4, 7            | 1, 2, 4, 7  |       |      |

10

20

【 0 6 3 5 】

## 【表 1 2】

表 BB-4: 実施例 32(2mg/kg 活性)の IV 投与後の、ラットにおける実施例 32 の薬物動態

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>ラット03 | 対象<br>ラット04 | 平均値   | S.D. |
|-----------------|----------|-------------|-------------|-------|------|
| 元の用量<br>(実施例32) | mg/kg    | 2           | 2           |       |      |
| AUC間隔           |          | (0-1時間)     | (0-0.5時間)   |       |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 185         | 133         | 159   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 185         | 134         | 160   |      |
| % AUC外挿         | %        | 0.232       | 0.832       | 0.532 |      |
| Co              | ng/mL    | 4480        | 3040        | 3760  |      |
| CL              | mL/分/kg  | 180         | 249         | 215   |      |
| T1/2            | 時間       | 0.147       | 0.0971      | 0.122 |      |
| Vdss            | L/kg     | 0.515       | 0.679       | 0.597 |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 4.73        | 7.14        | 5.94  |      |
| 回帰点             | 時間       | 0.5, 1      | 0.25, 0.5   |       |      |

10

20

## 【 0 6 3 6 】

## 【表 1 3】

表BB-5: 2mg/kgでの実施例32のIV投与後の、Wistar Hannラットにおける実施例6の

## 薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>ラット03  | 対象<br>ラット04 | 平均値   | S.D. |
|-----------------|----------|--------------|-------------|-------|------|
| 元の用量<br>(実施例32) | mg/kg    | 2            | 2           |       |      |
| Cmax            | ng/mL    | 234          | 384         | 309   |      |
| Tmax            | 時間       | 0.083        | 0.033       | 0.058 |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 102          | 213         | 158   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 109          | 215         | 162   |      |
| % AUC外挿         | %        | 6.04         | 0.880       | 3.46  |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 2.86         | 1.57        | 2.22  |      |
| T1/2            | 時間       | 0.242        | 0.442       | 0.342 |      |
| 回帰点             | 時間       | 0.25, 0.5, 1 | 0.5, 1, 3   |       |      |

30

40

## 【 0 6 3 7 】

50

イヌ

試験化合物（実施例 3 1 および 3 2）を、2 匹からなるイヌの群に静脈内投与した。実験用イヌの特徴を表 B B - 6 において示す。

【 0 6 3 8 】

【表 1 4】

表 BB-6: 研究で使用した実験用イヌの特徴

|         |                |
|---------|----------------|
| 種       | イヌ             |
| 型       | ビーグル           |
| 匹数および性別 | 2 匹の雌          |
| 概算年齢    | 2～5 年齢         |
| 概算体重    | 処置開始時 9～13kg   |
| 供給元     | Marshall Farms |

10

【 0 6 3 9 】

血液サンプルを投与後の様々な時点で採取し、L C - M S - M S アッセイを使用して、親化合物（実施例 9 または 6）およびそのプロドラッグ化合物（それぞれ実施例 3 1 または 3 2）の分析に掛けた。Watson LIMS 7. 2. 003（Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA）を使用して、血漿分析データに由来する薬物動態パラメーターを決定した。結果を、表 B B - 7 ～ B B - 1 0 において示す。

20

【 0 6 4 0 】

【表 1 5】

表BB-7: 0.7mg/kgでのIV投与後の、ビーグル犬における実施例31の  
薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>イヌ01       | 対象<br>イヌ02       | 平均値    | S.D. |
|-----------------|----------|------------------|------------------|--------|------|
| 元の用量<br>(実施例31) | mg/kg    | 0.7              | 0.7              |        |      |
| AUC間隔           |          | (0-0.5時間)        | (0-0.5時間)        |        |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 108              | 53.8             | 80.9   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 108              | 53.9             | 81.0   |      |
| % AUC外挿         | %        | 0.181            | 0.103            | 0.142  |      |
| Co              | ng/mL    | 1630             | 821              | 1230   |      |
| CL              | mL/分/kg  | 108              | 216              | 162    |      |
| T1/2            | 時間       | 0.0614           | 0.0620           | 0.0617 |      |
| Vdss            | L/kg     | 0.235            | 0.465            | 0.350  |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 11.3             | 11.2             | 11.3   |      |
| 回帰点             | 時間       | 0.083, 0.25, 0.5 | 0.083, 0.25, 0.5 |        |      |

10

20

【 0 6 4 1 】

【表 1 6】

表BB-8: 0.7mg/kgでの実施例31のIV投与後の、ビーグル犬における実施例9の  
薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>イヌ01 | 対象<br>イヌ02  | 平均値    | S.D. |
|-----------------|----------|------------|-------------|--------|------|
| 元の用量<br>(実施例31) | mg/kg    | 0.7        | 0.7         |        |      |
| Cmax            | ng/mL    | 614        | 789         | 702    |      |
| Tmax            | 時間       | 0.25       | 0.083       | 0.17   |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 1350       | 1460        | 1410   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 1550       | 1560        | 1560   |      |
| % AUC外挿         | %        | 12.6       | 6.12        | 9.36   |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 0.0648     | 0.0863      | 0.0756 |      |
| T1/2            | 時間       | 10.7       | 8.03        | 9.37   |      |
| 回帰点             | 時間       | 4, 7, 24   | 2, 4, 7, 24 |        |      |

10

20

【 0 6 4 2 】

【表 17】

表BB-9: 1mg/kgでのIV投与後の、ビーグル犬における実施例32の  
薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>イヌ03   | 対象<br>イヌ04   | 平均値    | S.D. |
|-----------------|----------|--------------|--------------|--------|------|
| 元の用量<br>(実施例32) | mg/kg    | 1            | 1            |        |      |
| AUC間隔           |          | (0-1時間)      | (0-1時間)      |        |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 146          | 229          | 188    |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 146          | 229          | 188    |      |
| % AUC外挿         | %        | 0.0443       | 0.150        | 0.0972 |      |
| Co              | ng/mL    | 1220         | 2370         | 1800   |      |
| CL              | mL/分/kg  | 114          | 72.8         | 93.4   |      |
| T1/2            | 時間       | 0.136        | 0.137        | 0.137  |      |
| Vdss            | L/kg     | 0.751        | 0.357        | 0.554  |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 5.08         | 5.06         | 5.07   |      |
| 回帰点             | 時間       | 0.25, 0.5, 1 | 0.25, 0.5, 1 |        |      |

【0643】

10

20

【表 18】

表BB-10: 1mg/kgでの実施例32のIV投与後の、ビーグル犬における実施例6の  
薬物動態パラメーター

| パラメーター          | 単位       | 対象<br>イヌ03 | 対象<br>イヌ04 | 平均値   | S.D. |
|-----------------|----------|------------|------------|-------|------|
| 元の用量<br>(実施例32) | mg/kg    | 1          | 1          |       |      |
| Cmax            | ng/mL    | 514        | 653        | 584   |      |
| Tmax            | 時間       | 0.083      | 0.083      | 0.083 |      |
| AUC             | ng*時間/mL | 591        | 705        | 648   |      |
| AUC外挿           | ng*時間/mL | 595        | 710        | 653   |      |
| % AUC外挿         | %        | 0.630      | 0.733      | 0.682 |      |
| 速度定数            | 1/時間     | 0.169      | 0.129      | 0.149 |      |
| T1/2            | 時間       | 4.10       | 5.36       | 4.73  |      |
| 回帰点             | 時間       | 4, 7, 24   | 7, 24      |       |      |

10

20

## 【0644】

本明細書に記載の形態に加えて、本発明の様々な変更形態が、上述の記載から当業者には明らかであろう。そのような変更形態も、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図されている。本出願において引用した各参照文献（すべての特許、特許出願、雑誌論文、書籍、および任意の他の刊行物を含む）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/054266

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D401/04 C07D401/12  
C07D405/12 C07D471/10 C07D493/10 C07D498/10 C07D515/10

ADD.

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | <p>PATEL JAYENDRA Z ET AL: "Loratadine analogues as MAGL inhibitors", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 7, 24 February 2015 (2015-02-24), pages 1436-1442, XP029148590, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2015.02.037 the whole document</p> <p>-----<br/>-/--</p> | 1-25                  |



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 application or patent 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

13 October 2016

Date of mailing of the international search report

31/10/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/054266

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
| X                                                    | JAE WON CHANG ET AL: "Highly Selective Inhibitors of Monoacylglycerol Lipase Bearing a Reactive Group that Is Bioisosteric with Endocannabinoid Substrates",<br>CHEMISTRY & BIOLOGY,<br>vol. 19, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01),<br>pages 579-588, XP055153225,<br>ISSN: 1074-5521, DOI:<br>10.1016/j.chembiol.2012.03.009<br>the whole document<br>Figure 2. (A) | 1-25                  |
| A                                                    | -----<br>WO 2013/103973 A1 (ABIDE THERAPEUTICS<br>[US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US])<br>11 July 2013 (2013-07-11)<br>abstract<br>examples 1-140; tables 6-8<br>-----                                                                                                                                                                                               | 1-25                  |
| A                                                    | WO 2008/130581 A1 (SCHERING CORP [US];<br>BOYLE CRAIG D [US]; NEELAMKAVIL SANTHOSH<br>FRANCIS []) 30 October 2008 (2008-10-30)<br>Abstract;<br>examples Examples 23, 550 excluded by the<br>provisos<br>-----                                                                                                                                                     | 1-25                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/054266

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2013103973 A1                          | 11-07-2013          | AU 2013207252 A1<br>CA 2862417 A1<br>CL 2014001792 A1<br>CN 104159581 A<br>CO 7101246 A2<br>CR 20140365 A<br>EA 201491299 A1<br>EP 2800565 A1<br>HK 1199399 A1<br>JP 2015508407 A<br>KR 20140117486 A<br>PE 17022014 A1<br>PH 12014501560 A1<br>SG 11201403876R A<br>UA 109991 C2<br>US 2015018335 A1<br>US 2015148330 A1<br>WO 2013103973 A1 | 14-08-2014<br>11-07-2013<br>30-01-2015<br>19-11-2014<br>31-10-2014<br>03-12-2014<br>30-12-2014<br>12-11-2014<br>03-07-2015<br>19-03-2015<br>07-10-2014<br>19-11-2014<br>08-10-2014<br>28-08-2014<br>26-10-2015<br>15-01-2015<br>28-05-2015<br>11-07-2013 |
| WO 2008130581 A1                          | 30-10-2008          | AR 066121 A1<br>CA 2684633 A1<br>CL 2008001126 A1<br>CN 102015677 A<br>EP 2148869 A1<br>JP 2010524940 A<br>PE 01512009 A1<br>TW 200900403 A<br>US 2010190687 A1<br>WO 2008130581 A1                                                                                                                                                           | 22-07-2009<br>30-10-2008<br>24-10-2008<br>13-04-2011<br>03-02-2010<br>22-07-2010<br>26-02-2009<br>01-01-2009<br>29-07-2010<br>30-10-2008                                                                                                                 |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)  
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)  
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4995 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/205 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)  
 C 0 7 D 515/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/547 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/453 (2006.01)  
 C 0 7 D 211/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5415 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)

C 0 7 D 403/04  
 A 6 1 K 31/4178  
 C 0 7 D 498/10 S  
 A 6 1 K 31/5386  
 C 0 7 D 401/12  
 A 6 1 K 31/4545  
 C 0 7 D 471/10 1 0 1  
 A 6 1 K 31/438  
 C 0 7 D 487/04 1 3 7  
 A 6 1 K 31/407  
 C 0 7 D 491/107  
 A 6 1 K 31/445  
 C 0 7 D 487/08  
 A 6 1 K 31/4995  
 C 0 7 D 295/205  
 A 6 1 K 31/495  
 A 6 1 K 31/4725  
 C 0 7 D 515/10  
 A 6 1 K 31/547  
 A 6 1 K 31/675  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/4155  
 C 0 7 D 405/14  
 C 0 7 D 405/12  
 A 6 1 K 31/453  
 C 0 7 D 211/28  
 A 6 1 K 31/506  
 C 0 7 D 498/10 A  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/5415  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 1/08  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/20  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/06  
 A 6 1 P 19/00

4 C 0 8 6  
 4 H 0 5 0

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 25/24  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/10  |       |
| A 6 1 P | 27/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02  |       |
| A 6 1 P | 27/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/18  |       |
| A 6 1 P | 27/14  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/24  |       |
| A 6 1 P | 7/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 27/06  |       |
| A 6 1 P | 25/30  | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02  |       |
| A 6 1 P | 1/16   | (2006.01) | A 6 1 P | 27/14  |       |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/00   |       |
| A 6 1 P | 11/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/30  |       |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16   |       |
| A 6 1 P | 35/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00  |       |
| A 6 1 P | 37/08  | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06  |       |
| A 6 1 P | 37/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00  |       |
| A 6 1 P | 17/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02  |       |
| A 6 1 P | 7/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08  |       |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06  |       |
| A 6 1 P | 17/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00  |       |
| A 6 1 P | 31/12  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/06   |       |
| A 6 1 P | 25/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  |       |
| A 6 1 P | 25/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 19/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/10  |       |
| A 6 1 P | 17/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12  |       |
| A 6 1 P | 13/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04  |       |
| A 6 1 P | 13/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06  |       |
| A 6 1 P | 25/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/06  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/02  |       |
| C 0 7 F | 9/6561 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/02  |       |
|         |        |           | A 6 1 P | 13/10  |       |
|         |        |           | A 6 1 P | 25/02  |       |
|         |        |           | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
|         |        |           | C 0 7 F | 9/6561 | Z     |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

# 1. T E F L O N

- (72)発明者 エリザベス メアリー ベック  
イギリス国 イー・エイチ 1 1 1 ピー・ジェイ エディンバラ アイビー・テラス 3 1
- (72)発明者 マイケル アーロン ブロドニー  
アメリカ合衆国 0 2 4 6 1 マサチューセッツ州 ニュートン市 アップランド・アベニュー 1 0 0
- (72)発明者 クリストファー ライアン バトラー  
アメリカ合衆国 0 2 0 2 1 マサチューセッツ州 カントン市 スプリング・レーン 1 2 1

- (72)発明者 アダム マシュー ギルバート  
アメリカ合衆国 06437 コネチカット州 ギルフォード市 デニソン・ドライブ 178
- (72)発明者 クリストファー ジョン ヘラルド  
アメリカ合衆国 06355 コネチカット州 ミスティック市 エルム・ストリート 18
- (72)発明者 ダグラス スコット ジョンソン  
アメリカ合衆国 01742 マサチューセッツ州 コンコード市 アディン・ドライブ 85
- (72)発明者 ローラ アン マカリスター  
アメリカ合衆国 02474 マサチューセッツ州 アーリントン市 マサチューセッツ・アヴェニュー 428 アpartment 6
- (72)発明者 ジャスティン イアン モンゴメリー  
アメリカ合衆国 06339 コネチカット州 レッドヤード市 スパイサー・ヒル・ロード 61
- (72)発明者 スティーブン ヴィクター オニール  
アメリカ合衆国 06333 コネチカット州 イースト・ライム市 ピア・グローブ 2
- (72)発明者 ブルース ネルソン ロジャース  
アメリカ合衆国 02478 マサチューセッツ州 ベルモント市 コモン・ストリート 252
- (72)発明者 パトリック ロバート ヴァーホスト  
アメリカ合衆国 02460 マサチューセッツ州 ニュートン市 カルヴィン・ロード 23
- (72)発明者 ダミアン ウェップ  
アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックリン市 ビーコン・ストリート 1110 #2ビー

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA03 AA04 BB04 BB07 CC04 CC08 CC16 EE01 EE02  
FF01 GG01 GG04 HH01  
4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF04 FF16 FF24  
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 BB09 CC12 CC15 CC22 CC29  
CC78 DD08 DD10 DD22 EE01  
4C065 AA16 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 JJ09 KK09  
KK10 LL01 LL10 PP03  
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE03 EE07 FF07 GG07 GG09 HH02  
HH05 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC30 BC36 BC38 BC42 BC50 BC73  
CB03 CB05 CB09 CB22 CB31 DA38 GA02 GA07 GA08 GA09  
NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA33 ZA34 ZA36 ZA38 ZA42 ZA45 ZA55 ZA59 ZA70 ZA71  
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15  
ZB26 ZB27 ZB35 ZC20 ZC21 ZC39  
4H050 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23 AB24 AB25 AB27 AB28 AB29

- (54)【発明の名称】MAGL阻害薬としての1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバマート誘導体および1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イルカルバマート誘導体