

(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2017-532294

(P2017-532294A)

(43) 公表日 平成29年11月2日 (2017. 11. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 217/52 (2006.01)	C07C 217/52 C S P	4 C O 2 2
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 37/02	4 C O 2 3
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4 C O 3 1
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4 C O 3 3
C07D 319/20 (2006.01)	C07D 319/20	4 C O 3 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 266 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-510289 (P2017-510289)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月20日 (2015. 8. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/046005
 (87) 国際公開番号 W02016/028959
 (87) 国際公開日 平成28年2月25日 (2016. 2. 25)
 (31) 優先権主張番号 62/039, 622
 (32) 優先日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

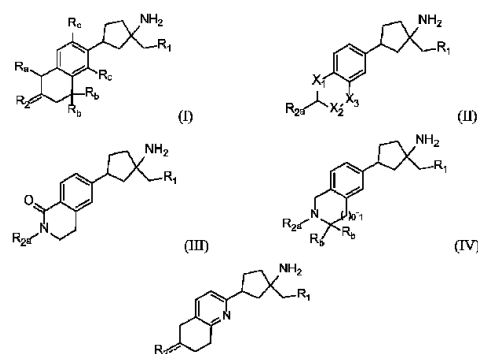
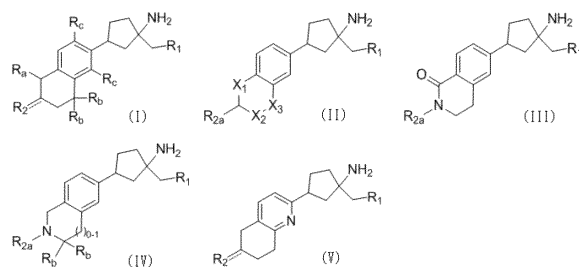
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換二環式化合物

(57) 【要約】

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物および／またはその塩であって、 R_1 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_2 、 R_{2a} 、 R_a 、 R_b 、および R_c が明細書中で定義されるとおりである、化合物等が開示される。かかる化合物をGタンパク質結合受容体S1P₁の選択的アゴニストとして用いる方法、およびかかる化合物を含む医薬組成物も開示される。これらの化合物は、自己免疫疾患および血管疾患などの種々の治療領域における疾患または障害の治療、予防またはその進行の遅延に有用である。

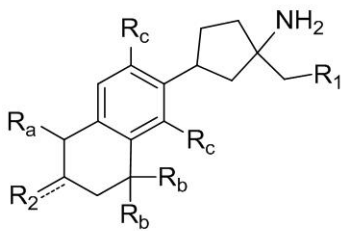


【特許請求の範囲】

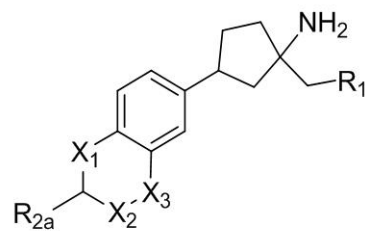
【請求項1】

式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)：

【化1】

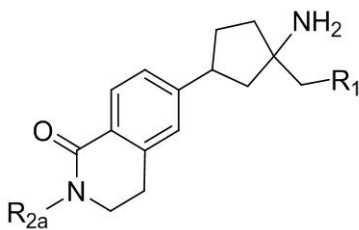


(I)

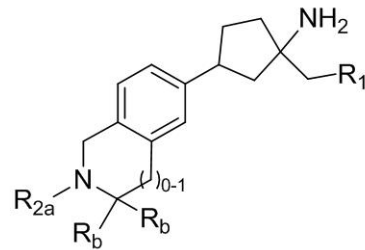


(II)

10

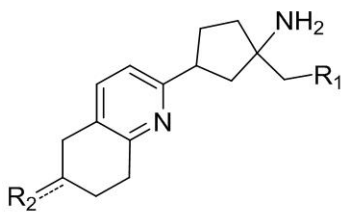


(III)



(IV)

20



(V)

〔式中：

R₁ は－OHまたは－OP(O)(OH)₂であり；X₁ はCH₂またはOであり；X₂ はCH₂またはOであり；X₃ はCH₂またはOである；ただし、X₁とX₃の両方が各々CH₂である場合に限り、X₂はOであり；R₂はR_{2a}またはR_{2b}であり；

30

【化2】

は、R_{2a}との単結合またはR_{2b}との二重結合のいずれかを表し；

R_{2a}は、－(CH₂)₃₋₄CH₃、－(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x、－(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂CH₃)、－CH=CH(CH₂)₁₋₃C(R_x)₃、－CH=CH(CH₂)₁₋₃OCH₃、－(CH₂)₁₋₃CH=CHCH=CR_xR_x、－CH=CH(CH₂)₁₋₃CH=CR_xR_x、－CH=CHR_z、－(CH₂)₁₋₃R_z、－(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₃R_z、－(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₃R_z、－CH₂S(O)R_z、－CH₂S(O)₂R_z、－O(CH₂)₁₋₂R_z、－O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₀₋₂R_z、－OC(O)R_z、－(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₉C(R_x)₃、－(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₉CF₃、－(CH₂)₁₋₄CR_xR_xO(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、－(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂)₀₋₃CH₃、－(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x、－(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄C(OH)R_xR_x、－(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₃CH₃、－(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、－(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₁₋₄S(CH₂)₀₋₃C(R_x)₃、－(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₁₋₄Si(CH₃)₃、－(CH₂)₁₋₃S(O)(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、－(CH₂)₁₋₃S(O)₂(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、－(CH₂)₁₋₅NR_xR_x、－O(CH₂

40

50

$\text{)}_{1-7} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4} \text{O}(\text{CH}_2)_{0-4} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4} \text{CH}=\text{CR}_x(\text{CH}_2)_{0-3} \text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4} \text{O}(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4} \text{O}(\text{CH}_2)_{1-3} \text{CH}=\text{CR}_x \text{R}_x$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4} \text{O}(\text{CH}_2)_{1-3} \text{C}\equiv\text{CR}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_x \text{R}_x(\text{CH}_2)_{0-4} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-5} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{NR}_x \text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-5} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-5} \text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{フルオロフェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{メトキシフェニル})$ 、フェニル、またはピリジニルであり；

10

R_{2b} は

(i) 1 個の酸素原子を有し、 R_b で置換される 6 員のスピロ環（ここで、 R_b は H または $-(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3$ である）であるか、あるいは

(ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2 \text{CH}_2$ （フェニル）、または $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2$ （フェニル）であり；

R_a は H または $-\text{OH}$ であり；

R_b は、各々、独立して H または $-\text{CH}_3$ であり；

R_c は、各々、独立して H、Cl、I または $-\text{CH}_3$ であり；

R_x は、各々、独立して H または $-\text{CH}_3$ であり；および

20

R_z は、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、チオフェニル、チアゾリル、オキセタニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アダマンタニル、またはテトラヒドロピラニルであり、その各々は、F、Cl、I、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{アルキル})$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-6} \text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2 \text{NR}_x \text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x \text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{アルキル})$ 、および $-\text{CH}_2 \text{C}(\text{O})\text{NR}_x \text{R}_x$ より独立して選択される 0～4 個の置換基で置換される；

ただし、(i) 該化合物が式 (I) の構造であり、 R_2 が $-(\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ であるならば、その場合、 R_b および R_c の少なくとも一つは H 以外の基であり；および (ii) 該化合物が式 (II) の構造であり、 X_1 、 X_2 および X_3 の各々が CH_2 であるならば、その場合、 R_{2a} は $-(\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3$ 以外の基である]

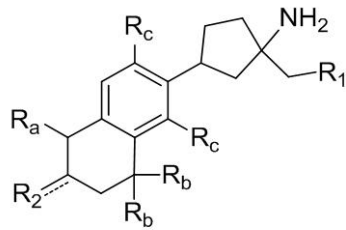
30

で示される化合物またはその塩。

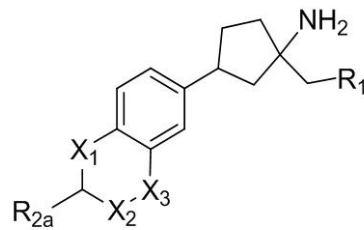
【請求項 2】

式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V)：

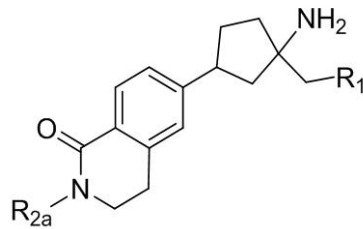
【化 3】



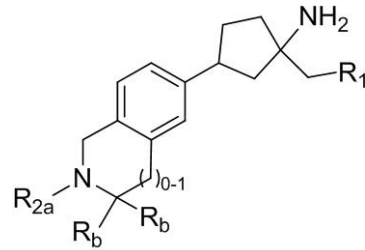
(I)



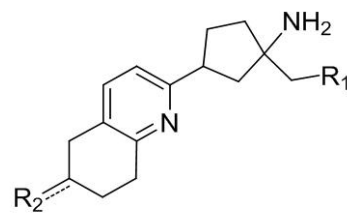
(II)



(III)



(IV)



(V)

[式中:]

R₁ は -OH または -OP(O)(OH)₂ であり;X₁ は CH₂ または O であり;X₂ は CH₂ または O であり;X₃ は CH₂ または O である:ただし、X₁ と X₃ の両方が各々 CH₂ である場合に限
り、X₂ は O であり;R₂ は R_{2a} または R_{2b} であり;

【化 4】

は、R_{2a} との単結合または R_{2b} との二重結合のいずれかを表し;

R_{2a} は、 $-(CH_2)_3-4CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$ 、 $-CH=CHR_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$ 、 $-CH_2S(O)R_z$ 、 $-CH_2S(O)_2R_z$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}R_z$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$ 、 $-OC(O)R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$ 、 $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$ (フェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$ (フルオロフェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_1$ (メトキシフェニル)、フェニル、またはピリジニルであり；

R_{2b} は

(i) 1 個の酸素原子を有し、 R_b で置換される 6 員のスピロ環（ここで、 R_b は H または $-(CH_2)_3CH_3$ である）であるか、あるいは

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $=N-OCH_2CH_2$ (フェニル)、または $=N-O-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル) であり；

R_a は H または $-OH$ であり；

R_b は、各々、独立して H または $-CH_3$ であり；

R_c は、各々、独立して H、Cl、I または $-CH_3$ であり；

R_x は、各々、独立して H または $-CH_3$ であり；および

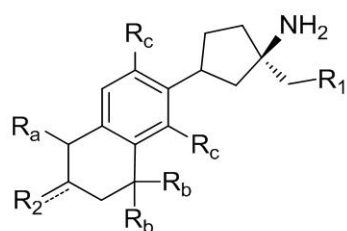
R_z は、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、チオフェニル、チアゾリル、オキセタニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アダマンタニル、またはテトラヒドロピラニルであり、その各々は、F、Cl、I、 C_{1-4} アルキル、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$ 、 $-CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ アルキル)、および $-CH_2C(O)NR_xR_x$ より独立して選択される 0~4 個の置換基で置換される]

で示される化合物またはその塩。

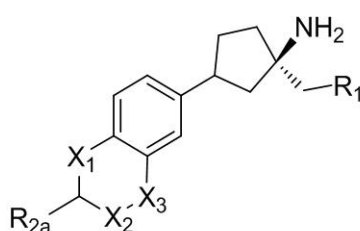
【請求項 3】

式 (Ic)、(IIc)、(IIIc)、(IVc) または (Vc)：

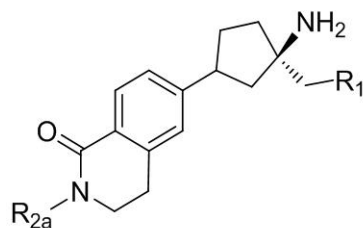
【化 5】



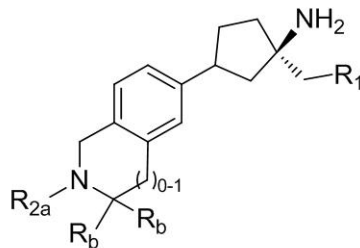
(Ic)



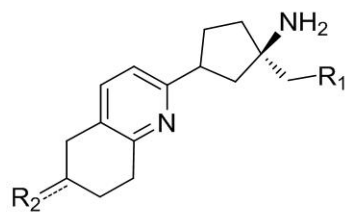
(IIc)



(IIIc)



(IVc)



(Vc)

で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物

【請求項 4】

10

20

30

40

50

50

$\text{H}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ (フェニル)
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-7\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$ (シクロヘキシル)、 $-\text{OCH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{OCH}_2$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ より選択される 0~1 個の置換基で置換される)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (シクロヘキシル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (メチルフェニル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (シクロブチル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (フェニル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チアゾリル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チオフェニル)、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フルオロフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (メトキシフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、フェニルまたはピリジニルであり；

10

20

R_{2b} は：

(i) 1 個の酸素原子を有し、 R_b で置換される 6 員のスピロ環 (ここで、 R_b は H または $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ である) であるか、あるいは

(ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、または $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル) であり；

30

R_a は H または $-\text{OH}$ であり；

R_b は、各々独立して、H または $-\text{CH}_3$ であり；および

R_c は、各々独立して、H、Cl、I または $-\text{CH}_3$ である；

ただし、 R_2 が $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ であるならば、 R_b および R_c の少なくとも一方は H 以外の基である]

で示される化合物またはその塩。

【請求項 5】

式 (I I) で示される構造式の請求項 1~3 のいずれか一項に記載の化合物であって、

R_1 が $-\text{OH}$ または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり；

40

X_1 が $-\text{CH}_2$ または O であり；

X_2 が $-\text{CH}_2$ または O であり；

X_3 が $-\text{CH}_2$ または O である；

ただし、 X_1 と X_3 の両方が各々 CH_2 である場合に限り、 X_2 は O であり；および

R_{2a} が $-(\text{CH}_2)_5-6\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-4\text{CH}_3$ である化合物またはその塩。

【請求項 6】

式 (I I I)、式 (I V) または式 (V) で示される構造式の請求項 1~3 のいずれか一項に記載の化合物であって、

R_1 が $-\text{OH}$ または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり；

50

R_2 が R_{2a} であり；

R_{2a} が $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3$ (フェニル)
または $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ であり；および

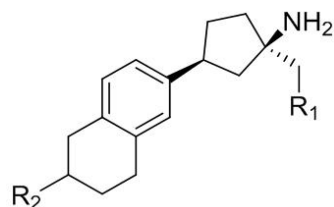
R_b が、各々、 $-CH_3$ である

化合物またはその塩。

【請求項 7】

構造式：

【化 6】



10

[式中：

R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり；および

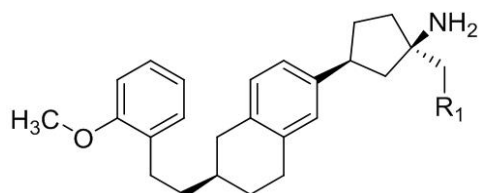
R_2 は $-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ (メトキシフェニル) または $-CH_2CH_2$ (メトキシフェニル) である]

で示される請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

構造式：

【化 7】



[式中：

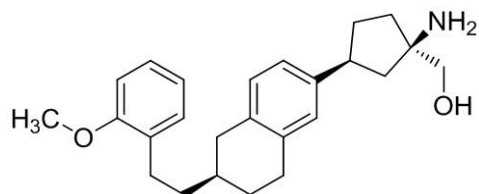
R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である]

で示される請求項 1～4 および 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

構造式：

【化 8】



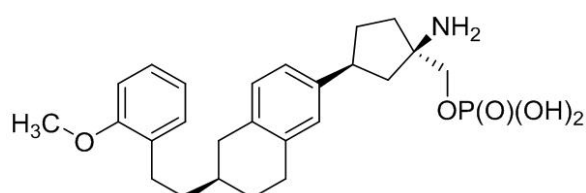
40

で示される請求項 1～4 および 7～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

構造式：

【化 9】



50

で示される請求項 1～4 および 7～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 1】

R_1 が $-OH$ であるところの、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

化合物またはその医薬的に許容される塩にて、 R_1 が $-OH$ であるところの、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬として用いるための請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

G タンパク質結合受容体 $S1P_1$ の活性に付随する疾患または障害を治療するための請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

自己免疫疾患または慢性炎症疾患を治療するための請求項 1 4 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、 $S1P_1$ アゴニストとして有用な置換二環式化合物に関する。本発明では、該置換二環式化合物、かかる化合物を含む組成物、およびその使用方法が提供される。本発明はさらには、該発明の少なくとも 1 つの化合物を含む、 $S1P_1$ の調節と関連付けられる、自己免疫疾患および血管疾患などの病態の治療に有用である、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン-1-リン酸 ($S1P$) は、セラミドを酵素切断することにより順次誘導されるスフィンゴシン (Sph) の双性イオンリゾリン脂質代謝産物である。 Sph の 2 種のキナーゼ ($SphK1$ および $SphK2$) による酵素でのリン酸化は、 $S1P$ を大部分は赤血球から誘導するが、放射線耐性供給源、場合によりリンパ管内皮からも誘導する (Pappu, R. ら、Sciencen 2007, 316, 295-298)。 $S1P$ は、元々、細胞内シグナル伝達分子として単独で作用すると考えられたが、その後、 $S1P_1$ または $S1P1$ 、 $S1P_2$ または $S1P2$ 、 $S1P_3$ または $S1P3$ 、 $S1P_4$ または $S1P4$ 、および $S1P_5$ または $S1P5$ (以前は、各々、 $EDG-1$ 、 $EDG-5$ 、 $EDG-3$ 、 $EDG-6$ および $EDG-8$ と称される) と命名された、5 個の構成員の内皮分化遺伝子 (EDG) 種の G 蛋白結合受容体 ($GPCR$) に対して高親和性のリガンドとして同定された (Chun, J. ら、Pharmacological Rev. 2010, 62, 579-587)。 $S1P$ と $S1P$ 受容体との相互作用は、細胞増殖、細胞形態、腫瘍細胞浸潤、血管形成、腫瘍形成、細胞骨格再形成、血管発生およびリンパ球移動を含む、多数のプロセスにおいて基本的な生理学的役割を果たす (Olivera, A; Rivera, J., Adv Exp Med Biol. 2011, 716, 123-142)。従って、 $S1P$ 受容体は、腫瘍増殖阻害、血管疾患および自己免疫疾患などの多種多様な治療用途の良好な標的である。

【0003】

5 種の $S1P$ 受容体のうち、 $S1P_1$ は広く分布している。それはリンパ球で発現される優勢的家族因子であり、リンパ球の移動に重要な役割を果たす。 $S1P$ とその受容体 $S1P_1$ との相互作用は免疫細胞がリンパ系器官 (胸腺およびリンパ節など) からリンパ管に脱出するのに必要とされる。 $S1P_1$ 受容体のダウンレギュレーション ($S1P_1$ のアゴニストを受容体の内在化を介して処理することで達成され得る) は、リンパ球遊走および種々の組織へのホーミングを妨げる。このことは、リンパ器官におけるリンパ球の隔離をもたらし、そのため罹患組織への遊走能を有する循環リンパ球の数は減少する。 $S1P$

10

20

30

40

50

₁ 受容体を調整する物質であって、自己免疫作用および異常な炎症性プロセスと関連付けられる標的部位にリンパ球が移動することを抑制する物質の開発は、多くの自己免疫および炎症性病態にて効果的であり得る。

【0004】

次の出願：WO 03/061567（米国特許出願番号2005/0070506）、WO 03/062248（米国特許第7,351,725号）、WO 03/062252（米国特許第7,479,504号）、WO 03/073986（米国特許第7,309,721号）、WO 03/105771、WO 05/058848、WO 05/000833、WO 05/082089（米国特許出願番号2007/0203100）、WO 06/047195、WO 06/100633、WO 06/115188、WO 06/131336、WO 2007/024922、WO 07/109330、WO 07/116866、WO 08/023783（米国特許出願番号2008/0200535）、WO 08/029370、WO 08/114157、WO 08/074820、WO 08/079382、WO 08/114157、WO 09/043889、WO 09/057079 および米国特許第6,069,143号は、S1P₁ アゴニストとしての化合物を記載する。Haleら、J. Med. Chem., 47:6662（2004）も参照のこと。

10

【0005】

S1P₁ アゴニストとして有用であり、その上でS1P₃ に比べて選択性を有する化合物に対する要求が今なおある。

【発明の概要】

20

【0006】

本発明は、S1P₁ 活性のモジュレーターとして有用である、置換された二環式化合物またはその塩を提供する。

【0007】

本発明はまた、式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）で示される化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

本発明はまた、Gタンパク質結合の受容体S1P₁の活性と関連付けられる疾患または障害の治療方法であって、式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）で示される化合物、および／またはその医薬的に許容される塩を哺乳動物の患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0009】

本発明はまた、式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）で示される化合物、および／またはその塩を製造するための方法および中間体を提供する。

【0010】

本発明はまた、療法にて用いるための式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）で示される化合物、および／またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0011】

本発明はまた、自己免疫疾患および血管系疾患などのS1P₁受容体関連の症状の治療または予防用の医薬を製造するための式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）で示される化合物、および／またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

40

【0012】

式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）の化合物、および式（I）、（II）、（III）、（IV）または（V）の化合物を含む組成物は、種々のS1P₁関連の症状を治療、予防または治療するのに用いられてもよい。これらの化合物を含む医薬組成物は、自己免疫疾患および血管系疾患などの、種々の治療領域における疾患または障害の進行の処理、防止または遅延に有用である。

【0013】

本発明のこれらのおよび他の特徴は、本発明の開示が続く限り、拡張された形態で示さ

50

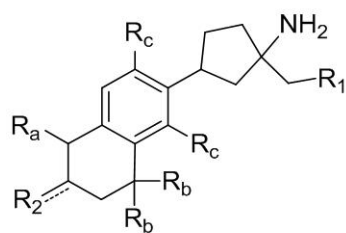
れるであろう。

【発明を実施するための形態】

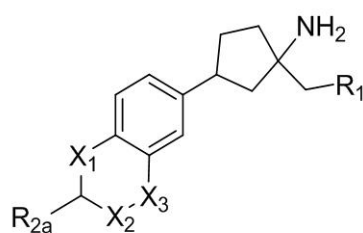
【0014】

本発明の第1の態様は、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)：

【化1】

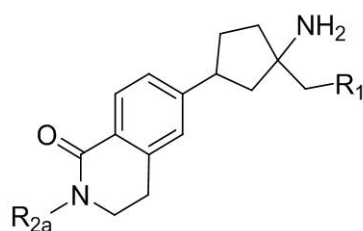


(I)

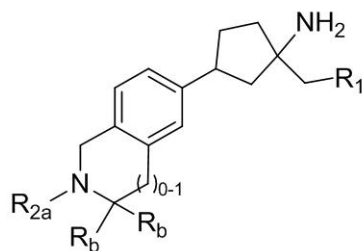


(II)

10

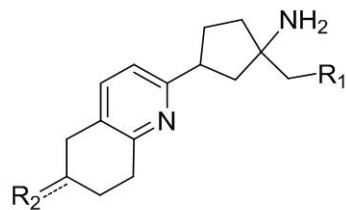


(III)



(IV)

20



(V)

[式中：

R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり；

X_1 は CH_2 または O であり；

X_2 は CH_2 または O であり；

X_3 は CH_2 または O である：ただし、 X_1 と X_3 の両方が各々 CH_2 である場合にのみ、 X_2 は O であり；

30

R_2 は R_{2a} または R_{2b} であり；

【化2】

は、 R_{2a} との単結合または R_{2b} との二重結合のいずれかを表し；

R_{2a} は、 $-(CH_2)_{3-6}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$ 、 $-CH=CHR_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$ 、 $-CH_2S(O)R_z$ 、 $-CH_2S(O)_2R_z$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}R_z$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$ 、 $-OC(O)R_z$ 、 $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S$

40

50

$(O)_2 (CH_2)_{0-4} C(R_x)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-5} NR_x R_x$ 、 $-O(CH_2)_{1-7} C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4} O(CH_2)_{0-4} C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4} CH=CR_x (CH_2)_{0-3} CH_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4} O(CH_2)_{0-3} C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4} O(CH_2)_{1-3} CH=CR_x R_x$ 、 $-O(CH_2)_{1-4} O(CH_2)_{1-3} C \equiv CR_x$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-4} C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4} C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)CR_x R_x (CH_2)_{0-4} C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)NR_x (CH_2)_{0-5} C(R_x)_3$ 、 $-NR_x C(O)NR_x (CH_2)_{0-5} C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5} C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$ (フェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$ (フルオロフェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$ (メトキシフェニル)、フェニル、またはピリジニルであり；

R_{2b} は

(i) 1 個の酸素原子を有し、 $-(CH_2)_3 CH_3$ より選択される 0 または 1 個の置換基で置換される 6 員のスピロ環、または

(ii) $=N-O-(CH_2)_3 CH_3$ 、 $=N-O-CH_2 CH(CH_3)_2$ 、 $=N-OCH_2 CH_2$ (フェニル)、または $=N-O-CH_2 CH_2 CH_2$ (フェニル) であり；

R_a は H または $-OH$ であり；

R_b は、各々、独立して H または $-CH_3$ であり；

R_c は、各々、独立して H、Cl、I または $-CH_3$ であり；

R_x は、各々、独立して H または $-CH_3$ であり；および

R_z は、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、チオフェニル、チアゾリル、オキセタニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アダマンタニル、またはテトラヒドロピラニルであり、その各々は、F、Cl、I、 C_{1-4} アルキル、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6} OCH_3$ 、 $-CH_2 NR_x R_x$ 、 $-C(O)NR_x R_x$ 、 $-C(O)NR_x (C_{1-4}$ アルキル)、および $-CH_2 C(O)NR_x R_x$ より独立して選択される 0～4 個の置換基で置換される；

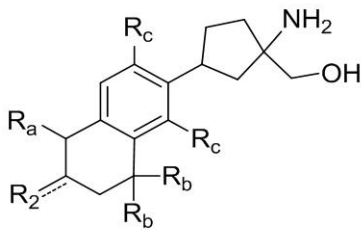
ただし、(i) 該化合物が式 (I) の構造であり、 R_2 が $-(CH_2)_5 CH_3$ であるならば、その場合、 R_b および R_c の少なくとも一つは H 以外の基であり；および (ii) 該化合物が式 (II) の構造であり、 X_1 、 X_2 および X_3 の各々が CH_2 であるならば、その場合、 R_{2a} は $-(CH_2)_5 CH_3$ 以外の基である]

で示される少なくとも 1 つの化合物またはその塩を提供する。

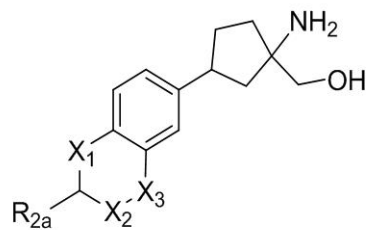
【0015】

1 の実施態様は、式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V) で示される少なくとも 1 種の化合物あるいはその塩であって、ここで R_1 が $-OH$ であり、 R_2 、 R_{2a} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_a 、 R_b および R_c が第 1 の態様にて定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) または (Va)：

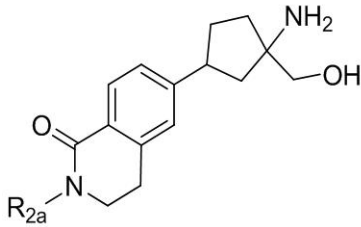
【化 3】



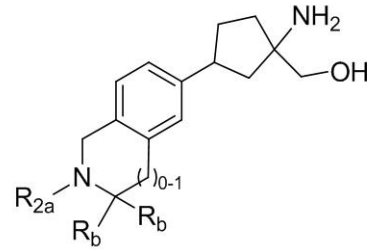
(I a)



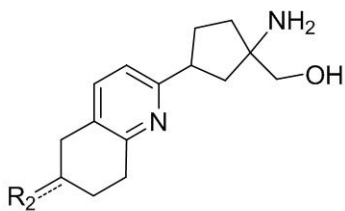
(I I a)



(I I I a)



(I V a)



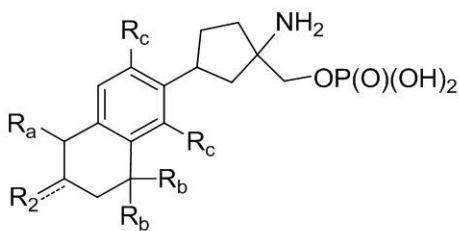
(V a)

で示される構造を有する。

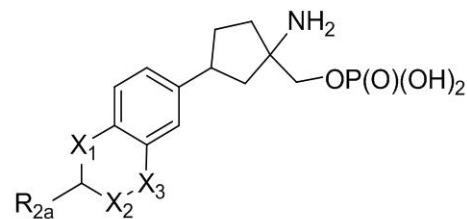
【0016】

1の実施態様は、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)で示される少なくとも1種の化合物あるいはその塩であって、ここで R_1 が $-OP(O)(OH)_2$ であり、 R_2 、 R_{2a} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_a 、 R_b および R_c が第1の態様にて定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式(Ib)、(IIb)、(IIIb)、(IVb)または(Vb)：

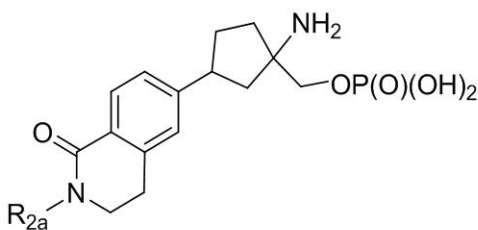
【化 4】



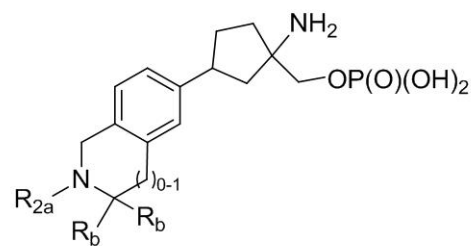
(Ib)



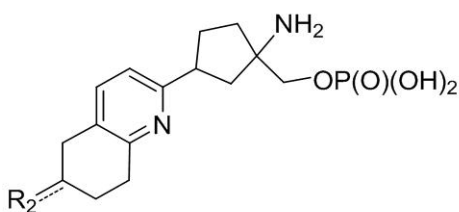
(IIb)



(IIIb)



(IVb)



(Vb)

で示される構造を有する。

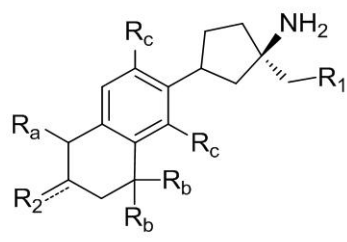
【0017】

式 (I a)、(I I a)、(I I I a)、(I V a) および (V a) の化合物またはその塩は、式 (I b)、(I I b)、(I I I b)、(I V b) および (V b) の対応する化合物、またはその塩のプロドラッグとして有用である。式 (I a)、(I I a)、(I I I a)、(I V a) および (V a) の化合物は、リン酸化を通してインビボにて活性化され、その対応するリン酸化化合物を提供する。式 (I b)、(I I b)、(I I I b)、(I V b) および (V b) のリン酸化化合物、またはその塩は、S 1 P₁ の選択的アゴニストとして活性である。

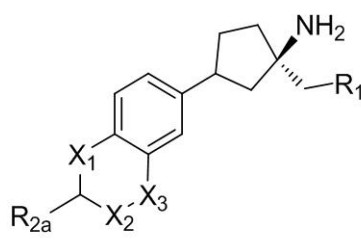
【0018】

1 の実施態様は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) または (V) で示される少なくとも 1 種の化合物であって、式 (I c)、(I I c)、(I I I c)、(I V c) または (V c) :

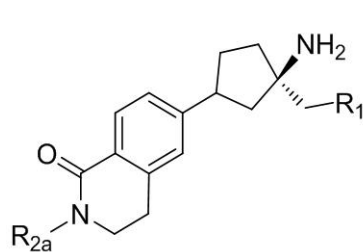
【化 5】



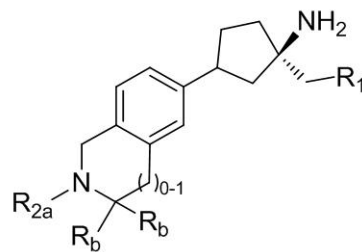
(Ic)



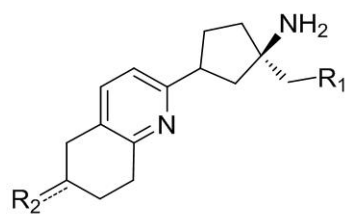
(IIc)



(IIIc)



(IVc)



(Vc)

で示される構造を有する、化合物を提供する。

【0019】

1 の実施態様は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) または (V) で示される化合物の少なくとも 1 種の化合物あるいはその塩であって、ここで

R_{2a} が $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-6CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_4CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-CH_3$ または $-OCH_3$ で置換される)、 $-CH=CH$ (テトラヒドロピラニル)、 $-(CH_2)_{1-3}$ (フェニル) (ここで、該フェニルは F、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ および $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ より独立して選択される 0~2 個の置換基で置換される)、 $-(CH_2)_2$ (メチルイミダゾリル)、 $-(CH_2)_2$ (メチルピラゾリル)、 $-(CH_2)_{1-2}$ (ピリジニル) (ここで、該ピリジニルは $-OCH_3$ より選択される 0~1 個の置換基で置換される)、 $-(CH_2)_2$ (ピリミジニル)、 $-(CH_2)$

)_2 (キノリニル)、 $-(\text{CH}_2)_2-3$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{フェニル})$ (ここで、該フェニルはF、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ より独立して選択される0~3個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{メトキシピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{トリフルオロメチル、メチルピラゾリル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ および $-\text{OCH}_3$ より選択される0~1個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{メチルピラゾリル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{チオフエニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{トリフルオロメチルチオフエニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{エチルチオフエニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{ジメチルチオフエニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{オキセタニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{テトラメチルシクロヘキシル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{フェニル})$ (ここで該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{OCH}_3$ より独立して選択される0~2個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{アダマンタニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{メチルピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{ピラジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-7\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{シクロヘキシル})$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ (ここで該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ より選択される0~1個の置換基で置換される)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{シクロヘキシル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{メチルフェニル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{チアゾリル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{チオフエニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$

10

20

30

40

50

$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フルオロフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (メトキシフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、フェニル、またはピリジニルであり；および

R_{2b} が

(i) 1 個の酸素原子を有し、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ より選択される 0 または 1 個の置換基で置換される 6 員のスピロ環であるか；または

(ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、または $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル) であり；ならびに

R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_a 、 R_b および R_c が第 1 の態様にて定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。式 (Ic)、(IIc)、(IIIc)、(IVc) または (Vc) の化合物がこの実施態様に含まれる。

【0020】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 が $-\text{OH}$ または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり； R_2 が R_{2a} または R_{2b} であり； R_{2a} が $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ または $-\text{OCH}_3$ で置換される)； $-\text{CH}=\text{CH}$ (テトラヒドロピラニル)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (フェニル) (ここで、該フェニルは F、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ より独立して選択される 0～2 個の置換基で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_2$ (メチルイミダゾリル)、 $-(\text{CH}_2)_2$ (メチルピラゾリル)、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ピリジニル) (ここで、該ピリジニルは $-\text{OCH}_3$ より選択される 0～1 個の置換基で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_2$ (ピリミジニル)、 $-(\text{CH}_2)_2$ (キノリニル)、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (フェニル) (ここで、該フェニルは F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ より独立して選択される 0～3 個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (メトキシピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (トリフルオロメチル、メチルピラゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$

10

20

30

40

50

(フェニル) (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ および $-\text{OCH}_3$ より選択される0~1個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (メチルピラゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (トリフルオロメチルチオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (エチルチオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (ジメチルチオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{オキセタニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{テトラメチルシクロヘキシル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_1-2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{フェニル})$ (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{OCH}_3$ より独立して選択される0~2個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{アダマンタニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{メチルピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{ピラジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-7\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{シクロヘキシル})$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ より選択される0~1個の置換基で置換される)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{シクロヘキシル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{メチルフェニル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{チアゾリル})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{チオフェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{フルオロフェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、フェニル、あるいはピリジニルであり； R_{2b} は(i) 1個の酸素原子を有し、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ より選択される0または1個の置換基で置換される6員のスピロ環であるか；または(ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、または $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ であり； R_a はHまたは $-\text{OH}$ であり； R_b は、各々独立して、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり；および R_c は、各々独立して、H、Cl、Iまたは $-\text{CH}_3$ である：ただし、 R_2 が $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ であるならば、その場合に R_b および R_c の少なくとも一方はH以外の基である、化合物またはその塩を提供する。式(Ic)の化合物がこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-\text{OH}$ である化合物もこの実施態様

10

20

30

40

50

に含まれる。

【0021】

1の実施態様は、式（I I）で示される少なくとも1つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および R_{2a} が第1の態様にて定義される、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_{2a} が $-(CH_2)_5-CH_3$ または $-CH_2O(CH_2)_3-CH_3$ である化合物はこの実施態様に含まれる。式（I I c）の化合物はこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-OH$ である化合物もこの実施態様に含まれる。

【0022】

1の実施態様は、式（I I I）、式（I V）または式（V）で示される少なくとも1つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_{2a} および R_b が第1の態様にて定義される、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_2 が R_{2a} である化合物はこの実施態様に含まれる。 R_2 が R_{2a} である化合物はこの実施態様に含まれる。 R_2 が R_{2a} であり； R_{2a} が $-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-CH_3$ 、 $-(CH_2)_3$ （フェニル）または $-C(O)(CH_2)_4-CH_3$ であり； R_b が、各々、 $-CH_3$ である化合物もこの実施態様に含まれる。さらには、式（I I I c）、（I V c）および（V c）である化合物もこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-OH$ である化合物もこの実施態様に含まれる。

【0023】

1の実施態様は、式（I）で示される少なくとも1つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 が R_{2a} であり； R_{2a} が $-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_4CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH$ （フェニル）（ここで、該フェニルは $-CH_3$ または $-OCH_3$ で置換される）、 $-CH=CH$ （テトラヒドロピラニル）、 $-(CH_2)_{1-3}$ （フェニル）（ここで、該フェニルはF、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ および $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ より独立して選択される0～2個の置換基で置換される）、 $-(CH_2)_2$ （メチル イミダゾリル）、 $-(CH_2)_2$ （メチル ピラゾリル）、 $-(CH_2)_{1-2}$ （ピリジニル）（ここで、該ピリジニルは $-OCH_3$ より選択される0～1個の置換基で置換される）、 $-(CH_2)_2$ （ピリミジニル）、 $-(CH_2)_2$ （キノリニル）、 $-(CH_2)_{2-3}$ （テトラヒドロピラニル）、 $-CH_2O(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ （フェニル）（ここで、該フェニルはF、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ （ CH_3 ）、 $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ および $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$ より独立して選択される0～3個の置換基で置換される）、 $-CH_2O$ （メトキシ ピリジニル）、 $-CH_2O$ （テトラヒドロピラニル）、 $-CH_2O$ （トリフルオロメチル、メチルピラゾリル）、 $-CH_2OCH_2$ （フェニル）（ここで、該フェニルは $-CH_3$ および $-OCH_3$ より選択される0～1個の置換基

10

20

30

40

50

で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (メチルピラゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (トリフルオロメチル チオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (エチル チオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (ジメチルチオフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (オキセタニル)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}$ (テトラメチルシクロヘキシル)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}$ (フェニル) (ここで該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{OCH}_3$ より独立して選択される0~2個の置換基で置換される)、 $-\text{CH}_2\text{S}$ (アダマンタニル)、 $-\text{CH}_2\text{S}$ (ピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{S}$ (メチルピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ (ピラジニル)、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ (ピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$ (シクロヘキシル)、 $-\text{OCH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{OCH}_2$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ より選択される0~1個の置換基で置換される)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (シクロヘキシル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (メチルフェニル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (シクロブチル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (フェニル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チアゾリル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (チオフェニル)、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (フルオロフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2$ (メトキシフェニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、フェニルまたはピリジニルであり； R_a はHまたは $-\text{OH}$ であり； R_b は、各々独立して、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり； R_c は、各々独立して、H、Cl、Iまたは $-\text{CH}_3$ である：ただし、 R_2 が $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ であるならば、その場合には R_b および R_c の少なくとも一方はH以外の基である、化合物またはその塩を提供する。式(Ic)の化合物はこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-\text{OH}$ である化合物もこの実施態様に含まれる。

【0024】

1の実施態様は、式(I)で示される少なくとも1つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 が $-\text{OH}$ または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり； R_2 が R_{2b} であり； R_{2b} が(i)1個の酸素原子を有し、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ より選択される0または1個

10

20

30

40

50

の置換基で置換される6員のスピロ環；または (i i) = N-O-(CH₂)₃CH₃、
=N-O-CH₂CH(CH₃)₂、=N-OCH₂CH₂(フェニル)または=N-O-
-CH₂CH₂CH₂(フェニル)であり；R_aがHまたは-OHであり；R_bが、各々
独立して、Hまたは-CH₃であり；R_cが、各々独立して、H、Cl、Iまたは-CH
₃である、化合物またはその塩を提供する。式(Ic)の化合物はこの実施態様に含まれ
る。R₁が-OHである化合物もこの実施態様に含まれる。

【0025】

1の実施態様は、式(I)で示される少なくとも1つの化合物あるいはその塩であって、
ここで、R₂がR_{2a}であり；R_{2a}が-(CH₂)₃₋₆CH₃、-(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x、-(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂CH₃)、-CH=CH
(CH₂)₁₋₃C(R_x)₃、-CH=CH(CH₂)₁₋₃OCH₃、-(CH₂)₁₋₃CH=CHCH=CR_xR_x、-CH=CH(CH₂)₁₋₃CH=CR_xR_x、
-CH=CHR_z、-(CH₂)₁₋₃R_z、-(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₃R_z、-(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₃R_z、-CH₂S(O)
(O)₂R_z、-O(CH₂)₁₋₂R_z、-O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₀₋₂R_z、-OC(O)R_z、-(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₉C(R_x)₃、-(CH₂)
1-4O(CH₂)₀₋₉CF₃、-(CH₂)₁₋₄CR_xR_xO(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、-(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂)₀₋₃CH
H₃、-(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃O
(CH₂)₁₋₄C(OH)R_xR_x、-(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄O(CH
2)₀₋₃CH₃、-(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、-(CH₂)
0-3O(CH₂)₁₋₄S(CH₂)₀₋₃C(R_x)₃、-(CH₂)₁₋₃S(CH
H₂)₁₋₄Si(CH₃)₃、-(CH₂)₁₋₃S(O)(CH₂)₀₋₄C(R_x
)₃、-(CH₂)₁₋₃S(O)₂(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃、-(CH₂)₁₋₅NR_xR_x、または-O(CH₂)₁₋₇C(R_x)₃であり；R₁、R_a、R_bおよ
びR_cは第1の態様にて定義されたとおりである、化合物またはその塩を提供する。R₂
aが-(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₅₋₆CH₃、-CH₂CH=CHCH₂CH
3、-CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₃、-(CH₂)₃CH=CHCH₃、-(C
H₂)₃CH=C(CH₃)₂、-(CH₂)₄CH=CH₂、-(CH₂)₄CH=C
HCH₃、-CH=CH(CH₂)₃CH₃、-CH=CH(CH₂)₃OCH₃、-C
H=CHCH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH=CHCH₂CH₂CH₂OCH₃、-
CH₂CH=CHCH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₂CH=CH₂、-CH=CH
(フェニル)(ここで、該フェニルは-CH₃または-OCH₃で置換される)、-
CH=CH(テトラヒドロピラニル)、-(CH₂)₁₋₃(フェニル)(ここで、該フ
ェニルはF、I、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂およ
び-CH₂C(O)N(CH₃)₂より独立して選択される0~2個の置換基で置換され
る)、-(CH₂)₂(メチルイミダゾリル)、-(CH₂)₂(メチルピラゾリル)、
-(CH₂)₁₋₂(ピリジニル)(ここで、該ピリジニルは-OCH₃より選択される
0~1個の置換基で置換される)、-(CH₂)₂(ピリミジニル)、-(CH₂)₂(
キノリニル)、-(CH₂)₂₋₃(テトラヒドロピラニル)、-CH₂O(CH₂)₃
-4CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OCH₂CH₂C(C
H₃)₃、-CH₂O(CH₂)₉CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH₂CF₃、-C
H₂OCH₂CH=CHCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH=C(CH₃)₂、-CH
2OCH₂CH=CHCH₂CH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH=CH₂、-C
H₂OCH₂CH₂CH₂CH=CH₂、-CH₂OCH₂CH₂CH=C(CH₃)₂
、-CH₂OCH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O
H、-CH₂OCH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂(OH)、-CH₂OCH₂CH₂O
CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH
2CH₃、-CH₂O(フェニル)(ここで、該フェニルはF、Cl、-CH₃、-CH
(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH₃、-OCF₃、-(CH₂)₁₋₆OCH

10

20

30

40

50

3 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ および $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$ より独立して選択される $0 \sim 3$ 個の置換基で置換される)、 $-CH_2O$ (メトキシピリジニル)、 $-CH_2O$ (テトラヒドロピラニル)、 $-CH_2O$ (トリフルオロメチル、メチルピラゾリル)、 $-CH_2OCH_2$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-CH_3$ および $-OCH_3$ より選択される $0 \sim 1$ 個の置換基で置換される) ; $-CH_2OCH_2$ (メチルピラゾリル)、 $-CH_2OCH_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-CH_2OCH_2$ (チオフェニル)、 $-CH_2OCH_2$ (トリフルオロメチル チオフェニル)、 $-CH_2OCH_2$ (エチルチオフェニル)、 $-CH_2OCH_2$ (ジメチルチオフェニル)、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2O$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2CH_2OCH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_3O$ (オキセタニル)、 $-(CH_2)_3O$ (テトラメチルシクロヘキシル)、 $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(CH_2)_2-4CH_3$ 、 $-CH_2SCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2S(CH_2)_1-2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ および $-OCH_3$ より独立して選択される $0 \sim 2$ 個の置換基で置換される)、 $-CH_2S$ (アダマンタニル)、 $-CH_2S$ (ピリジニル)、 $-CH_2S$ (メチルピリジニル)、 $-CH_2SCH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2SCH_2CH_2$ (ピラジニル)、 $-CH_2SCH_2CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2S(O)(フェニル)$ 、 $-CH_2S(O)_2(フェニル)$ 、 $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$ または $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$ である化合物はこの実施態様に含まれる。

【0026】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$ または $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C \equiv CR_x$ であり ; R_1 、 R_a 、 R_b および R_c が第 1 の態様にて定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。 R_{2a} が $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-3}CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OCH_2$ (シクロヘキシル)、 $-OCH_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-OCH_2$ (フェニル) (ここで、該フェニルは $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ および $-OCH_2CH_3$ より選択される $0 \sim 1$ 個の置換基で置換される)、 $-OCH_2CH_2O$ (シクロヘキシル)、 $-OCH_2CH_2O$ (メチルフェニル)、 $-OCH_2CH_2OCH_2$ (シクロブチル)、 $-OCH_2CH_2OCH_2$ (フェニル)、 $-OCH_2CH_2OCH_2$ (チアゾリル) または $-OCH_2CH_2OCH_2$ (チオフェニル) である化合物はこの実施態様に含まれる。

【0027】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、 $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)$

10

20

30

40

50

3 、 $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_0-4C(R_x)_3$ 、 $-OC(O)NR_x(CH_2)_0-5C(R_x)_3$ 、 $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_0-5C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_0-5C(R_x)_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_1-2$ (フェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_1-2$ (フルオロフェニル)、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_1-2$ (メトキシフェニル)、フェニルまたはピリジニルであり； R_1 、 R_a 、 R_b および R_c が第 1 の態様にて定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。 R_{2a} が $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)$ (フェニル)、 $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)=N-OCH_2$ (フェニル)、 $-C(CH_3)=N-OCH_2$ (フルオロフェニル)、 $-C(CH_3)=N-OCH_2$ (メトキシフェニル)、 $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$ (フェニル)、 $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3-4CH_3$ 、 $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$ 、フェニルまたはピリジニルである化合物はこの実施態様に含まれる。

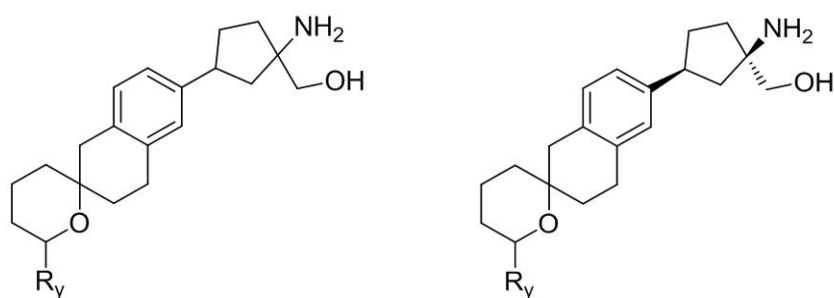
10

【0028】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 が R_{2b} であり； R_{2b} が 1 個の酸素原子を有し、 $-(CH_2)_3CH_3$ より選択される 0 または 1 個の置換基で置換される 6 員のスピロ環であり； R_a が H または $-OH$ であり； R_b が、各々独立して、 H または $-CH_3$ であり； R_c が、各々独立して、 H 、 Cl 、 I または $-CH_3$ である、化合物またはその塩を提供する。式 (Ic) の化合物はこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-OH$ である化合物もこの実施態様に含まれる。さらには、次の構造式：

20

【化 6】



30

[式中、 R_y は H または $-(CH_2)_3CH_3$ である]
 で示される化合物もこの実施態様に含まれる。

【0029】

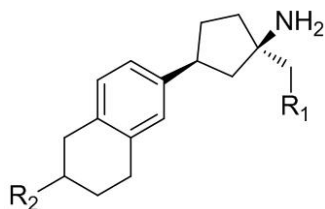
1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、ここで、 R_1 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 が R_{2b} であり； R_{2b} が $=N-O-(CH_2)_3CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $=N-OCH_2CH_2$ (フェニル) または $=N-O-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル) であり； R_a が H または $-OH$ であり； R_b が、各々独立して、 H または $-CH_3$ であり； R_c が、各々独立して、 H 、 Cl 、 I または $-CH_3$ である、化合物またはその塩を提供する。式 (Ic) の化合物はこの実施態様に含まれる。 R_1 が $-OH$ である化合物もこの実施態様に含まれる。

40

【0030】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、構造式：

【化 7】



〔式中： R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 は $-(CH_2)_5OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ (メトキシフェニル) または $-CH_2CH_2$ (メトキシフェニル) である〕

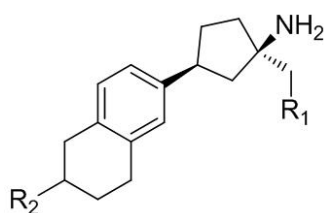
の化合物またはその塩を提供する。

10

【0031】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、構造式：

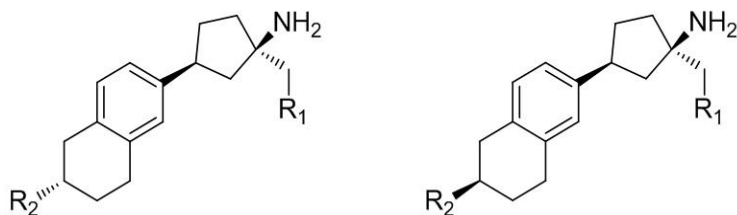
【化 8】



〔式中： R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 は $-(CH_2)_5OCH_3$ または $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ である〕

の化合物またはその塩を提供する。構造式：

【化 9】



20

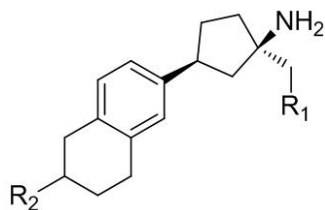
30

で示される化合物はこの実施態様に含まれる。

【0032】

1 の実施態様は、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物あるいはその塩であって、構造式：

【化 10】

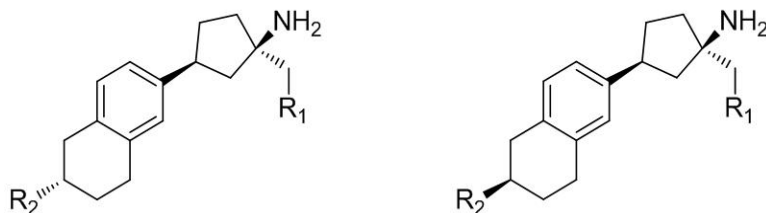


40

〔式中： R_1 は $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり； R_2 は $-CH_2O$ (メトキシフェニル) または $-CH_2CH_2$ (メトキシフェニル) である〕

の化合物またはその塩を提供する。構造式：

【化 1 1】



で示される化合物はこの実施態様に含まれる。

【0033】

1の実施態様は、((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(672)；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(673)；((1R, 3R)-1-アミノ-3-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(674)；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(678)；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(679)；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノールおよびそれらの塩より選択される化合物を提供する。

【0034】

1の実施態様は、((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート；およびそれらの塩より選択される化合物を提供する。

【0035】

1の実施態様は、((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(676)；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(677)；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(681)；((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(682)；((1R, 3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン

-2-イル)シクロペンチル)メタノール(683);((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(684);((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(685);((1R,3R)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール;((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール;((1R,3R)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール;およびその塩より選択される化合物を提供する。

10

【0036】

1の実施態様は、((1R,3R)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート(688);((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-((2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート(698);((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3R)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート;およびそれらの塩より選択される化合物を提供する。

20

30

【0037】

本発明は、その精神または本質的特性より逸脱することなく、他の特異的形態にて具現化され得る。本発明は本明細書に記載の発明の態様および／または実施態様のいずれかすべての組み合わせを包含する。本発明のあらゆるすべての実施態様は他のいずれの実施態様とも組み合わされて新たな実施態様を記載し得ると理解される。実施態様の個々の要素は、各々、いずれかの実施態様からの他のあらゆる要素と組み合わされて、新たな実施態様を記載するとも理解されるべきである。

40

【0038】

定義

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者によってさらに容易に理解されるであろう。明瞭にするのに、別個の実施態様に関連して前後に記載される本発明の特定の特徴を合わせて一の実施態様を形成してもよいことが分かるであろう。反対に、簡潔にするために、単一の実施態様に関連して記載される本発明の種々の特徴をそのサブコンビネーションを形成するのに合わせてもよい。ここで同定される実施態様は例示を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。

【0039】

本願明細書にて特記されない限り、単数は複数をも包含して言及するものである。例え

50

ば、「a」および「an」は、一または一以上のいずれをもいう。

【0040】

本明細書で用いるように、「化合物および／またはその塩」は、少なくとも1つの化合物、少なくとも1つのその塩、またはその組み合わせをいう。例えば、式(I)および／またはその塩は、式(I)の化合物；式(I)の2個の化合物；式(I)の化合物の塩；式(I)の化合物および式(I)の化合物の1または複数の塩；および式(I)の化合物の2個またはそれ以上の塩を包含する。

【0041】

特に断りがなければ、原子価が満たされていない原子は、原子価を満たすのに十分な水素原子を有するものとされる。

【0042】

ここに記載の定義は、出典明示により本願明細書の一部とされる、特許、特許出願および／または特許出願公開に記載の定義に優先する。

【0043】

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、(特定の場合で限定されない限り)個々に、またはより大きな基の一部として、明細書を通して使用される用語に適用される。

【0044】

本願明細書を通して、その基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0045】

当該分野にて使用される慣習に従って、

【化12】



は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である、結合を表すのに、本願明細書の構造式にて使用される。

【0046】

ここで使用される「アルキル」なる語は、例えば、1～12個の炭素原子、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を含有する、分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例は、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル)およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチルおよび4-メチルペンチルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定の基が含有しうる炭素原子の数をより特異的に規定する。例えば、「C₁₋₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。

【0047】

本明細書で用いるように、「アルキレン」は、一般式： $-(CH_2)_n-$ で示される、nがメチレン単位の数である、二価のアルキル基をいう。限定されるものではないが、例として、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンおよびヘキサメチレンが挙げられる。例えば、「 $(CH_2)_{1-6}$ 」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖のアルキレン基を意味する。さらには、例えば、「 $(CH_2)_{0-4}$ 」は、結合手あるいは1～4個の炭素原子を有する直鎖のアルキレン基をいう。

【0048】

ここで使用される「シクロアルキル」なる語は、飽和環の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより、非芳香族単環式または多環式の炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを包含する。数字が「C」記号の後に下付き文字である場合

10

20

30

40

50

、その下付き文字は、より具体的には、個々のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数を規定している。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は3ないし6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0049】

「医薬的に許容される」なる語は、本願明細書にて、正当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症がなく、利益／危険が合理的な割合で均衡している、使用に適する、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいうのに使用される。

【0050】

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物は、本発明の範囲内でもある塩を形成しうる。特記されない限り、本発明の化合物への言及はその1または複数の塩への言及を包含するものと理解される。「塩」なる語は無機および／または有機酸および塩基とで形成される酸性および／または塩基性塩を意味する。さらには、「塩」なる語は、例えば式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物が、アミンまたはピリジンあるいはイミダゾール環などの塩基性の部分、およびカルボン酸などの酸性の部分の両方を含有する場合に、両性イオン(内部塩)を包含してもよい。医薬的に許容される(すなわち、毒性がなく、生理学的に許容される)塩、例えばそのカチオンが塩の毒性または生物学的活性に有意に寄与しない許容される金属およびアミンなどの塩が好ましい。しかしながら、他の塩であっても、例えば調製の際に利用され得る単離または精製工程において有用であるかもしれず、かくして本発明の範囲内にあると考えられる。式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物の塩は、例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物を、一定量、例えば当量の酸または塩基と、塩が沈殿する媒体中にて、または水性媒体中にて反応させ、つづいて凍結乾燥させることにより形成され得る。

【0051】

典型的な酸付加塩として、アセタート(酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸で形成されるアセタート)、アジパート、アルギナート、アスコルバート、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、ビスルファート、ボラート、ブチラート、シトラート、カンホラート、カンホルスルホナート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルスルファート、エタンスルホナート、フマラート、グルコヘプタノアート、グリセロホスファート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、塩酸塩(塩酸で形成される)、臭化水素酸塩(臭化水素で形成される)、ヨウ化水素酸塩、マレアート(マレイン酸で形成される)、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクタート、メタンスルホナート(メタンスルホン酸で形成される)、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサラート、ペクチナート、ペルサルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、サチリラート、スクシナート、サルファート(硫酸で形成されるサルファート等)、スルホナート(本明細書に記載されるスルホナート等)、タートラート、チオシアナート、トシラート等のトルエンスルホナート、ウンデカノアート等が挙げられる。

【0052】

典型的な塩基性塩として、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛およびアルミニウム塩；トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の医薬的に許容されるアミンなどの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩；およびアルギニン、リシン等などのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性含窒素基は、低級アルキルハライド(例、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、プロミドおよびヨウダイド)、ジアルキルサルファート(例、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルファート)、長鎖ハライド(例、デシル、

ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨーダイド)、アラルキルハライド(例、ベンジルおよびフェネチルブロミド)等などの試薬で四級化されてもよい。好ましい塩として、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホナート、ホスファートまたはニトラート塩が挙げられる。

【0053】

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物は、非晶質固体または結晶性固体として提供され得る。凍結乾燥を利用して該化合物を固体として提供することができる。

【0054】

さらには、式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物の溶媒和物(例、水和物)も本発明の範囲内にあると認識されるべきである。「溶媒和物」なる語は、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物と、1または複数の溶媒分子(有機または無機のいずれであってもよい)との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を包含する。場合によっては、例えば1または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合に、溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノール溶媒和物、メタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和方法は当該分野にて公知である。

【0055】

加えて、式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物は、その調製の後で、単離かつ精製され、式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物を99重量%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物を得、次にそれをここに記載されるように使用または処方する。かかる「実質的に純粋な」式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物はまた、ここで本発明の一部を形成するものと考えられる。

【0056】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療剤に処方しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意図とする。本発明は安定な化合物を具現化するものとする。

【0057】

「治療上の有効量」は、S1P₁に対するアゴニストとして作用するのに効果的な、あるいは多発性硬化症および関節リウマチなどの自己免疫性および/または炎症性病態を治療または予防するのに効果的な量の本発明の化合物を単独で、または当該量の特許請求の範囲の化合物を組み合わせ、あるいは当該量の本発明の化合物を他の活性成分と合わせて含むものとする。

【0058】

本明細書で用いるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせることを包含する。

【0059】

本発明の化合物は、本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数が異なる、それらの原子を包含する。一般例であって、限定するものではなく、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を包含する。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを包含する。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用的技術により、さもなければ使用される標識されていない試薬の代わりに同位体で標識された適当な試薬を用い、ここに記載の方法と類似する方法により調製され得る。例えば、メチル(-CH₃)は-CD₃などの

重水素化メチル基も包含する。

【0060】

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)で示される化合物および／またはその医薬的に許容される塩は、治療されるべき症状に適する手段であって、部位特異的治療の必要性または送達されるべき式(I)の化合物の量に応じて投与され得る。

【0061】

式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／またはその医薬的に許容される塩と、一または複数の非毒性の医薬的に許容される担体および／または希釈剤および／またはアジュバント(包括的に、本願明細書にて「担体」物質という)と、所望により他の活性成分を含む一連の医薬組成物もまた、本発明の範囲内に含まれる。式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物は、いずれか適当な経路、好ましくはかかる経路に適する医薬組成物の形態にて、および意図する治療に効果的な用量にて投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的に、粘膜的に、あるいは非経口的に、例えば血管内的に、静脈内的に、腹腔内的に、皮下的に、筋肉内的に、および胸骨内的に、従前の医薬的に許容される担体、アジュバントおよびベヒクルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、医薬担体はマンニトールまたは乳糖および微結晶セルロースの混合物を含有してもよい。該混合物は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびクロスポビドンなどの崩壊剤等の添加成分を含有してもよい。担体の混合物はゼラチンカプセルに充填されてもよく、あるいは錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば、経口剤形または注入剤として投与されてもよい。

10

20

【0062】

経口投与の場合、該医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液剤の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で製造される。例えば、医薬組成物は約0.1~1000mg、好ましくは約0.25~250mg、より好ましくは約0.5~100mgの範囲にある一定量の活性成分を含有してもよい。ヒトまたは他の哺乳類の適当な日用量は、患者の状態および他の因子に応じて大きく変化してもよいが、慣用的操作を用いて決定することができる。

【0063】

本明細書に記載の医薬組成物はいずれも、例えば、許容され、かつ適切ないずれの経口製剤を介しても送達され得る。典型的な経口製剤として、限定されないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、シロップおよびエリキシルが挙げられる。経口投与用医薬組成物は経口投与用医薬組成物を製造する分野にて公知のいずれかの方法に従って調製され得る。医薬的に口に合う調製物を提供するために、本発明に係る医薬組成物は、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、粘滑剤、酸化防止剤および保存剤より選択される少なくとも1つの物質を含有する。

30

【0064】

錠剤は、例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の少なくとも1つの化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を、錠剤の製造に適する非毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合することにより調製され得る。代表的な賦形剤は、限定されないが、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、コーン澱粉およびアルギン酸などの造粒および崩壊剤；例えば、澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアカシアなどの結合剤；および、例えばステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどの滑沢剤を包含する。加えて、錠剤は、コーティングされないか、あるいは不快な味の薬物の嫌な味をマスクするか、または崩壊を妨げ、活性成分が消化管で吸収されるのを遅らせ、それにより活性成分の効果を長期間にわたって持続させるために公知技法によりコーティングさせることもできる。典型的な水溶性味マスキング材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピル-メチルセ

40

50

ルロースおよびヒドロキシプロピル-セルロースを包含する。代表的な遅延材料は、限定されないが、エチルセルロースおよびセルロースアセタートブチラートを包含する。

【0065】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその塩を、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンなどの少なくとも1つの不活性な固体希釈剤と混合することにより調製され得る。

【0066】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を、例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1つの水溶性担体；および例えば落花生油、流動パラフィンおよびオリーブ油などの少なくとも1つの油性媒体と混合することにより調製され得る。

【0067】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を、水性懸濁液の製造に適する少なくとも1つの賦形剤と混合することにより調製され得る。水性懸濁液の製造に適する典型的な賦形剤は、限定されないが、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムt、およびアカシアガムなどの沈殿防止剤；例えば、天然に存するホスファチド、例、レシチンなどの分散または湿潤剤；例えば、ポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物；例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノールなどのエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールより誘導される部分エステルとの縮合生成物；ならびに例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどのエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールより誘導される部分エステルとの縮合生成物を包含する。水性懸濁液は、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルなどの少なくとも1つの保存剤；少なくとも1つの着色剤；少なくとも1つの矯味矯臭剤；および／または少なくとも1つの甘味剤（限定されないが、例えば、シュクロース、サッカリンおよびアスパルタームを含む）を含有し得る。

【0068】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナッツ油などの植物油に；あるいは例えば、流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることにより調製され得る。油性懸濁液はまた、例えば、蜜ロウ；硬質パラフィン；およびセチルアルコールなどの少なくとも1つの増粘剤を含有し得る。口当たりのよい油性懸濁液を提供するために、少なくとも1つの上記される甘味剤、および／または少なくとも1つの矯味矯臭剤が該油性懸濁液に添加され得る。油性懸濁液はさらに、限定されないが、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびα-トコフェロールなどの酸化防止剤を含む、少なくとも1つの保存剤を含有し得る。

【0069】

分散性粉末または顆粒は、例えば、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を、少なくとも1つの分散剤および／または湿潤剤；少なくとも1つの沈殿防止剤；および／または少なくとも1つの保存剤と混合することにより調製され得る。適切な分散剤、湿潤剤および沈殿防止剤は上記されるとおりである。典型的な保存剤は、限定されないが、例えば、酸化防止剤、例、アスコルビン酸を包含する。加えて、分散性粉末および顆粒は、少なくとも1つの賦形剤（限定されないが、例えば、甘味剤；矯味矯正臭剤；お

よび着色剤を含む)を含有し得る。

【0070】

少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして調製され得る。式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物を含むそのエマルジョンの油相は既知の方法で既知の成分より構成されてもよい。油相は、限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油；例えば、流動パラフィンなどの鉱油；およびそれらの混合液により提供され得る。その相は乳化剤を含んでいるだけかもしれないが、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪または油、あるいは脂肪と油の両方との混合物を含んでもよい。適切な乳化剤は、限定されないが、例えば、天然に存するホスファチド、例、大豆レシチン；例えば、ソルビタンモノオレアートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物より誘導されるエステルまたは部分エステル；および、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物を包含する。親水性乳化剤が安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれるのが好ましい。油と脂肪の両方を含むのも好ましい。乳化剤は安定剤と一緒に配合してまたは配合することなく、いわゆる乳化ワックスを製造し、そのワックスは油および脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を製造する。エマルジョンはまた、甘味剤、矯味矯正臭剤、保存剤および酸化防止剤を含有し得る。本発明の処方での使用に適する乳化剤およびエマルジョン安定剤は、単独での、あるいは当該分野にて周知のワックスまたは他の材料と合わせた、ツウィーン(Tween) 60、スパン(Span) 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリルジステアートを包含する。

10

20

【0071】

式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩はまた、例えば、医薬的に許容され、かつ適切ないずれかの注射可能な形態を通して、静脈内的に、皮下的に、および/または筋肉内的に送達され得る。注射可能な形態の典型例は、限定されないが、例えば、許容されるベヒクルと、例えば水、リンガー溶液および生理食塩液などの溶媒とを含む滅菌水溶液；水中油型滅菌マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液を包含する。

30

【0072】

非経口投与用製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用製剤の使用に言及される一または複数の担体または希釈剤を用いて、あるいは他の適当な分散または湿潤剤および沈殿防止剤を用いることで、滅菌粉末または顆粒より調製され得る。該化合物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガントガムおよび/または種々の緩衝剤に溶かされてもよい。他のアジュバントおよび投与方法は医薬分野にて十分かつ広く知られている。活性成分はまた、生理食塩水、デキストロースまたは水を包含する適当な担体を、またはシクロデキストリン(すなわち、カプチソール(Captisol)、可溶化共溶媒(すなわち、プロピレングリコール)または可溶化ミセル(すなわち、ツィーン80)を含む用いる組成物として注射により投与されてもよい。

40

【0073】

滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中溶液であってもよい。とりわけ、許容される、使用可能なベヒクルおよび溶媒は、水、リンガー(Ringer's)溶液および生理食塩液である。加えて、滅菌性固定油が溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。この目的には、合成モノまたはジグリセリドを含む、刺激の少ない固定油が使用されてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製にて有用であることがわかる。

50

【0074】

水中油型滅菌性注射可能なマイクロエマルジョンは、例えば、1) 少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物を、例えば大豆油とレシチンの混合液などの油相に溶かし；2) 式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物を含有する油相を水およびグリセロールの混合液と合わせ；および3) その合わせたものを処理してマイクロエマルジョンを形成することにより調製され得る。

【0075】

滅菌水性または油性懸濁液は当該分野において既知の方法に従って調製され得る。例えば、滅菌の水性溶液または懸濁液は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒（例えば、1,3-ブタンジオールなど）で調製され得；滅菌の油性懸濁液は、滅菌の非毒

10

【0076】

本発明の医薬組成物に使用されてもよい、医薬的に許容される担体、アジュバントおよびベヒクルは、以下に限定されないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-アルファートコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化薬物送達システム(SEDDS)、ツィーン、クレモホル(CREMOPHOR(登録商標))界面活性剤(BASF)、または他に類似する高分子送達マトリックスなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清蛋白、リン酸塩などの緩衝剤、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素ジナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース基剤物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含する。アルファー、ベーターおよびガンマーシクロデキストリンなどのシクロデキストリンまたは2-および3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学的に修飾された誘導體、あるいは他の可溶化誘導體もまた、有利には、ここに記載の製剤における化合物の送達を強化するのに使用されてもよい。

20

【0077】

本発明の医薬的に活性な化合物は慣用的な製薬方法に従って処理され、ヒトおよび他の哺乳類を含む、患者への投与用の医薬品を生成することができる。その医薬組成物は、滅菌処理などの慣用的な製薬工程に供されてもよく、および／または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等などの慣用的アジュバントを含有してもよい。錠剤およびピルは付加的に腸溶性コーティングを施して調製され得る。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、矯味矯臭剤および香料などのアジュバントを含んでもよい。

30

【0078】

化合物の投与量ならびに本発明の化合物および／または組成物で病態を治療するための治療計画は、種々の要因（対象の年齢、体重、性別および病状、疾患の型、疾患の重篤度、投与経路および頻度、および利用される個々の化合物を含む）に依存する。このように、投与計画は大きく変化するが、標準的な方法を用いて大まかに決定され得る。約0.001~100mg/体重kg、好ましくは約0.0025~約50mg/体重kg、最も好ましくは約0.005~10mg/体重kgの日用量が適しているかもしれない。その日用量は一日に1ないし4回の用量で投与され得る。他の投与計画は週に1回の投与および隔日に1回の投与のサイクルを含む。

40

【0079】

治療用では、本発明の活性化合物は、通常、指示の投与経路に適する1または複数のアジュバントと合わせられる。経口投与されるならば、該化合物は、ラクトース、シュクロース、澱粉粉、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸の

50

ナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合され、次に一般的な投与用に打錠またはカプセル化される。かかるカプセルまたは錠剤は、活性化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させて提供されるように、放出制御製剤を含有してもよい。

【0080】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物および／または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩を含み、所望により医薬的に許容されるいずれかの担体、アジュバントおよびベヒクルより選択されるさらなる試剤を含んでもよい。本発明のもう一つ別の組成物は、本明細書に記載の式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物、および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはベヒクルを含む。

10

【0081】

有用性

ヒト免疫系は、感染、疾患または死をもたらしうる、微生物、ウイルスおよび寄生虫から人体を防御するのに進化してきた。複雑な調節機構は、免疫系の種々の細胞成分が異物または異種の有機体を標的とする一方で、個体に対して恒久的かつ有意な損傷を惹起しないことを確保する。現時点で、自己免疫病態における起因事象は十分に理解されていないが、免疫系は罹患個体の標的器官に対する炎症反応を対象とする。異なる自己免疫疾患は、典型的には、関節リウマチの場合は関節、橋本甲状腺炎の場合には甲状腺、多発性硬化症の場合には中枢神経系、I型糖尿病の場合には膵臓、および炎症性腸疾患の場合には腸などの、優勢的にまたは最初に影響を受けている標的器官または組織により特徴付けられる。かくして、免疫系または免疫系の特定の型の細胞(B-リンパ球、T-リンパ球、T細胞)に作用する治療剤が二以上の自己免疫疾患において有用性を有しうることが観察された。

20

【0082】

ここに記載の参考文献を含め、当該分野にて、S1P受容体が、自己免疫疾患を含む、多種多様な治療適用の優れた標的であることは十分に理解されている。個々の受容体は組織—および応答—特異的の両方であるため、S1P受容体は薬物の優れた標的となる。アゴニストまたはアンタゴニストを一の受容体について選択的に進行させることは、細胞応答をその受容体を含む組織に局在化し、望ましくない副作用を限定するため、S1P受容体の組織特異性は重要である。S1P受容体の応答特異性は、他の工程に影響を及ぼすことなく、特定の細胞応答を起動または抑制するアゴニストまたはアンタゴニストを進行させるため、その応答特異性も重要である。したがって、S1P受容体ファミリーのある構成員に作用する一方で、ファミリーの他の構成員に対する活性が小さいか、またはない化合物は、望ましく、副作用特性が改善された(すなわち、望ましくない副作用が軽減または除外された)治療効果を提供すると期待される。

30

【0083】

本明細書で用いるように、S1P₁に関する「アゴニスト」なる語は、T細胞の運動性の減少、T細胞の輸送の減少またはT細胞のリンパ系組織からの脱出の減少などの薬理的効果を発揮する作用物質をいう(Rosenら、Trends in Immunology、28:102(2007))。

40

【0084】

そのS1P₁のアゴニストとしての活性を理由として、本発明の化合物は自己免疫疾患または慢性炎症疾患を治療または予防するのに有用な免疫抑制剤である。本発明の化合物は、免疫抑制が、骨髄、臓器または移植片拒絶反応、自己免疫および慢性炎症疾患、例えば全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、I型真性糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、クローン(Crohn's)病、潰瘍性大腸炎、水疱類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋炎、ヴェグナー(Wegener's)肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼病および喘息にてあるように望ましい場合にて、免疫系を抑制

50

するのに有用である。

【0085】

より具体的には、本発明の化合物は、臓器または組織の移植、移植により惹起される対宿主移植片疾患、自己免疫症候群、例えば関節リウマチ、若年性特発性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、皮膚エリテマトーデス（円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマトーデス）およびループス腎炎、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、感染後自己免疫疾患、例えばリウマチ熱および感染後糸球体腎炎、炎症および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎（ANCA関連性血管炎、巨細胞性動脈炎、高安（Takayasu's）動脈炎、微小な多発性血管炎、中枢神経系血管炎、チャージーストラウス症候群（Churg-Strauss Syndrome）およびリウマチ性血管炎を含む）、紅斑、皮膚性好酸球増加症、紅斑性狼瘡、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット（Behcet's）病に伴うブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐形角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼類天疱瘡、モーレン（Mooren's）潰瘍、強膜炎、グレーブス（Graves'）眼病、ボークトーコヤナギーハラダ（Vogt-Koyanagi-Harada）症候群、サルコイドーシス、花粉症、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、ほこり喘息、慢性または常習性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症により惹起される血管性損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に伴う腸病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチュア症候群、溶血性尿毒性症候群、糖尿病性腎障害、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、ポリ神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドーシス病、赤芽球癆、再生不良性貧血、再生不良性貧血、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、類線維腫肺、突発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯セメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛を妨げることによる、あるいは発毛を提供すること、および／または発毛および育毛を促すことによる、男性型脱毛症または老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、保存することで生じる臓器の虚血－再灌流傷害、移植または虚血性疾患、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線照射により惹起される大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺－酸素または薬物により惹起される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、硝子体傷、角膜のアルカリ熱傷、皮膚炎紅斑性多形、リニアIgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘧疾、環境汚染により惹起される疾患、加齢、発癌、癌転移および高山病、ヒスタミンまたはロイコトリエン-C₄放出により惹起される疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、一部肝臓切除、急性肝臓壊死、トキシン惹起性壊死、ウイルス性肝炎、発作または酸素欠乏症、B型肝炎、非A／非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅延型発症肝不全、慢性肝不全の急性増悪（"acute-on-chronic" liver failure）、化学療法効果の増加、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷、神経因性疼痛、慢性細菌感染、血小板減少症、IgA腎症、メサングウム増殖性糸球体腎炎、IgG4関連性疾患、強直性脊椎炎および再発性多発性軟骨炎からなる群より選択される疾患または障害を治療または予防するのに有用である。若年性特発性関節炎は、少関節炎発症型若年性特発性関節炎、多関節炎発症型若年性特発性関節炎、全身発症型若年性特発性関節炎、若年性乾癬性関節炎および腱附着部炎関連の若年性特発性関節炎を包含する。

【0086】

10

20

30

40

50

一の実施態様は、自己免疫および／または炎症疾患を治療する方法であって、その必要とする哺乳類に、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。もう一つ別の実施態様は、自己免疫および／または炎症疾患の治療のための療法にて用いるための式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の態様において、自己免疫および／または炎症疾患の治療または予防用の医薬を製造するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上の有効量がこれらの実施態様にて使用されてもよい。好ましくは、これらの実施態様にて、自己免疫および炎症疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、乾癬および移植臓器の拒絶反応より選択される。本発明の実施態様の方法は、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に効果的な塩を医薬上有効な量にて投与することを含む。

10

【0087】

もう一つ別の実施態様において、その必要とする哺乳類に、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、血管性疾患の治療法が提供される。もう一つ別の実施態様は、血管性疾患の治療のための療法にて用いるための式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の態様において、血管性疾患の治療用の医薬を製造するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上の有効量がこれらの実施態様にて使用されてもよい。好ましくは、これらの実施態様にて、血管性疾患はアテローム性動脈硬化症および虚血再灌流傷害より選択される。

20

【0088】

もう一つ別の実施態様において、その必要とする哺乳類に、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、炎症性腸疾患の治療法が提供される。もう一つ別の態様において、炎症性腸疾患の治療用の医薬を製造するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上の有効量がこれらの実施態様にて使用されてもよい。好ましくは、これらの実施態様において、炎症性腸疾患は、クローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置性大腸炎(diversion colitis)、ベーチェット病および不定大腸炎(indeterminate colitis)より選択される。

30

【0089】

もう一つ別の実施態様において、その必要とする哺乳類に、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、ループスの治療法が提供される。もう一つ別の実施態様は、ループスの治療用の療法にて用いるための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。もう一つ別の態様において、ループスの治療用の医薬を製造するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上の有効量がこれらの実施態様にて使用されてもよい。ループスは全身性紅斑性狼瘡、皮膚エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマトーデスおよびループス腎炎を包含する。

40

【0090】

もう一つ別の実施態様において、その必要とする哺乳類に、少なくとも1つの式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、多発性硬化症の治療法が提供される。もう一つ別の実施態様は、多発性硬化症の治療用の療法にて用いるための、式(I)、(II)、(III)、

50

(I V) または (V) の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。もう一つ別の態様において、多発性硬化症の治療用の医薬を製造するための、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) または (V) の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上の有効量がこれらの実施態様にて使用されてもよい。好ましくは、これらの実施態様において、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症および再発進行型多発性硬化症を包含する。

【0091】

S1P₁ 関連病態の治療方法は式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) または (V) の化合物を、単独でまたは相互に、および／またはかかる病態の治療に有用な他の適当な治療剤と組み合わせて投与することから構成されてもよい。したがって、「治療上の有効量」はまた、S1P₁ 受容体でのアゴニストとして作用するのに効果的である本発明の化合物を併用した量を含むことも意図される。該化合物の併用は相乗的な組み合わせであることが好ましい。併用して投与した時の化合物の作用が、単独で単一の作用物質として投与した時の化合物の相加作用よりも大きい場合に、例えば、Chouら、Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984) に記載されるような相乗作用が生じる。一般に、相乗作用は化合物の最適以下の濃度で端的に示される。相乗作用は、個々の成分と比べた、その併用の細胞傷害性の低さ、効能の大きさ、または他の有益な作用を単位とすることができる。

【0092】

かかる他の治療剤の例として、副腎皮質ステロイドまたはグルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンおよびプレドニゾン；PDE 4 阻害剤、例えばロリプラム、シロミラスト、ロフルミラストおよびオグレミラスト；サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID) および p38 キナーゼ阻害剤、米国特許第 4200750 号に開示されるような 4-置換イミダゾ [1, 2-A] キノキサリン；CD2、CD3、CD4、CD8、CD20 (RITUXAN (登録商標) など)、CD25、CD30、CD40、CD69、CD80 (B7. 2)、CD90、CTLA、例えばアパタセプト (オレンシア (登録商標))、ベラタセプトまたは CD154 (GP39 または CD40L) を含むそのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体または融合蛋白；ヒトサイトカインまたは成長因子、例えば、TNF に対する抗体、融合蛋白または可溶性受容体、例、インフリキシマブ (レミケード (登録商標))、エタネルセプト (エンブレル)、アダリムマブ (フミラ (登録商標))、LT、IL-1、例、アナキンラ (キネレット (登録商標)) (IL-1 受容体アンタゴニスト)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、例、CNT0328 (キメラ抗 IL-6 抗体)、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-17、IL-21、IL-23、例、ウステキヌマブ (ヒト抗 IL-12/23 モノクローナル抗体) およびインターフェロン、例、インターフェロンベータ 1a (アボネックス (登録商標))、レビフ (登録商標)、インターフェロンベータ 1b (ベタセロン (登録商標))；インテグリン受容体アンタゴニスト、例、チサブリ (登録商標)；高分子剤、例、酢酸ガラティラメル (コパキソン (登録商標))；スルファサラジン、メサラミン、ヒドロキシクロロキン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、例、アスピリンを含むサリチレート、サルサレートおよびサリチル酸マグネシウムおよび非サリチレート、例、イブプロフェン、ナプロキセン、メロキシカム、セレコキシブおよびロフェコキシブ；抗ウイルス剤、例、アバカビル；抗増殖剤、例、メトトレキサート、メルカプトプリン、レフルノミド、シクロスポリン、マイコフェノレート、FK506 (タクロリムス、プログラフ (登録商標))；細胞傷害性剤、例、アザチオプリンおよびシクロホスファミド；核転座阻害剤、例、デオキシスベルグアリン (DSG)；含金製品、例、オーラノフィン；ペニシラミンおよびラバマイシン (シロリムスまたはラバムン (登録商標)) またはそれらの誘導体が挙げられる。

【0093】

本発明の化合物と併用して使用される場合の上記した他の治療剤は、例えば、Physicians' Desk Reference (PDR) に示される量にて、あるいはまた当業者により決定される量にて使用されてもよい。本発明の方法にて、かかる他の治療剤は、本発明の化合物の投

与の前に、と同時に、またはに続いて、投与されてもよい。

【0094】

調製方法

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に周知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者により理解されるようにそれに変形を加えて合成され得る。好ましい方法は、下記の方法に限定されないが、それらの方法を包含する。本明細書に引用される全ての文献は出典を明示することによりそのすべての内容を本明細書に組み込まれるものとする。

【0095】

本発明の化合物はこのセクションに記載の反応式および技法を用いて調製され得る。反応は、利用される試薬および材料に適切な溶媒中で行われ、変形がなされるのに適している。また、下記の合成方法の記載において、提案される反応条件は、溶媒の選択、反応環境、反応温度、実験の期間および後処理操作を含め、すべてにおいて、その反応に対して標準的な条件であるように選択され、それは当業者であれば容易に認識するはずである。分子の種々の部位にある官能基が提案される試薬および反応と適合しなければならないことは有機合成の分野における当業者により理解される。反応条件と適合しうる置換基に対するかかる制限は当業者にとって自明であり、その場合には別法を使用しなければならない。これは、時に、合成工程の順序を修飾する判断を、または本発明の所望の化合物を得るために他のスキームよりも好ましい一の特定のスキームを選択する判断を求めることとなる。この分野で合成経路を計画するのに別に大きく考慮すべきことは、本発明にて記載される化合物中に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基を正しく選択することであることも理解されよう。当業者に対して代替となる多数の保護基を記載する信頼できる参考書が、GreeneおよびWutsの書籍である (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley and Sons (2006))。

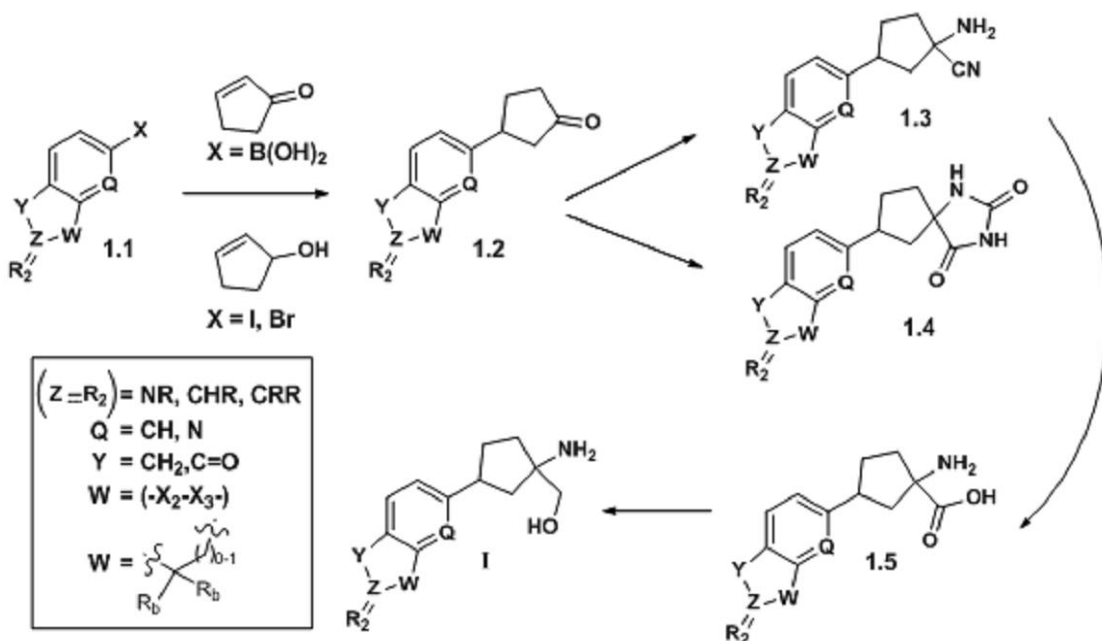
【0096】

式(I)の化合物は下記のスキームにて説明される方法を参照することにより調製されてもよい。そこに示されるように、最終生成物は式(I)と同じ構造式の化合物である。式(I)のいずれの化合物も置換に適する試薬を適切に選択することにより該スキームで生成され得ることが理解されよう。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者により容易に選択され得る。出発物質は市販されているか、当業者によって容易に製造される。化合物の構成要素はこのセクションまたは明細書のあらゆる所で定義されたとおりである。

【0097】

【化 1 3】

スキーム 1



10

20

【0098】

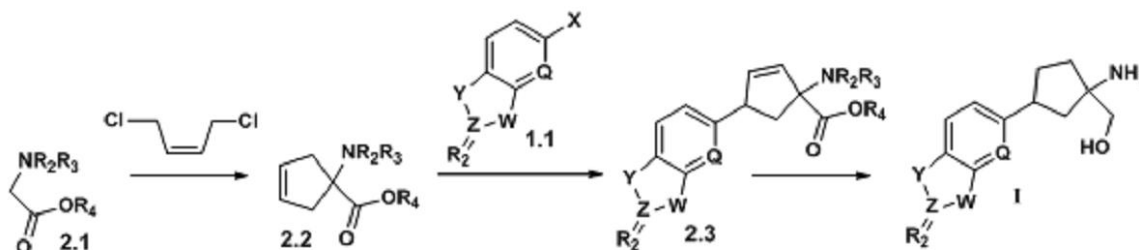
スキーム 1 に示されるように、式 I の化合物は、二環式化合物 1.1 で出発して、アリールまたはヘテロアリールボロン酸を共役付加反応（例えば、ロジウムまたは銅の複合体で触媒作用に供される）においてシクロペンタノンとカップリングさせ、ケトン 1.2 を得ることで製造され得る。この変形はキラルリガンド（BINAP など）の存在下で行うことができ、エナンチオマーに富む 1.2 を得ることができる。ケトン 1.2 はまた、アリールまたはヘテロアリールハロゲン化合物とシクロペンテン-2-エノールとを遷移金属触媒のカップリング反応を介して調製することもできる。ケトン 1.2 はアミノニトリル 1.3 またはヒダントイン 1.4 のいずれかに変換することができ、その各々は加水分解されてアミノ酸 1.5 を提供し得る。1.5 の酸を直接還元するか、最初にエステル化を行い、その後でカルボニルエステルを還元し、式 I の化合物に誘導する。

30

【0099】

【化 1 4】

スキーム 2



40

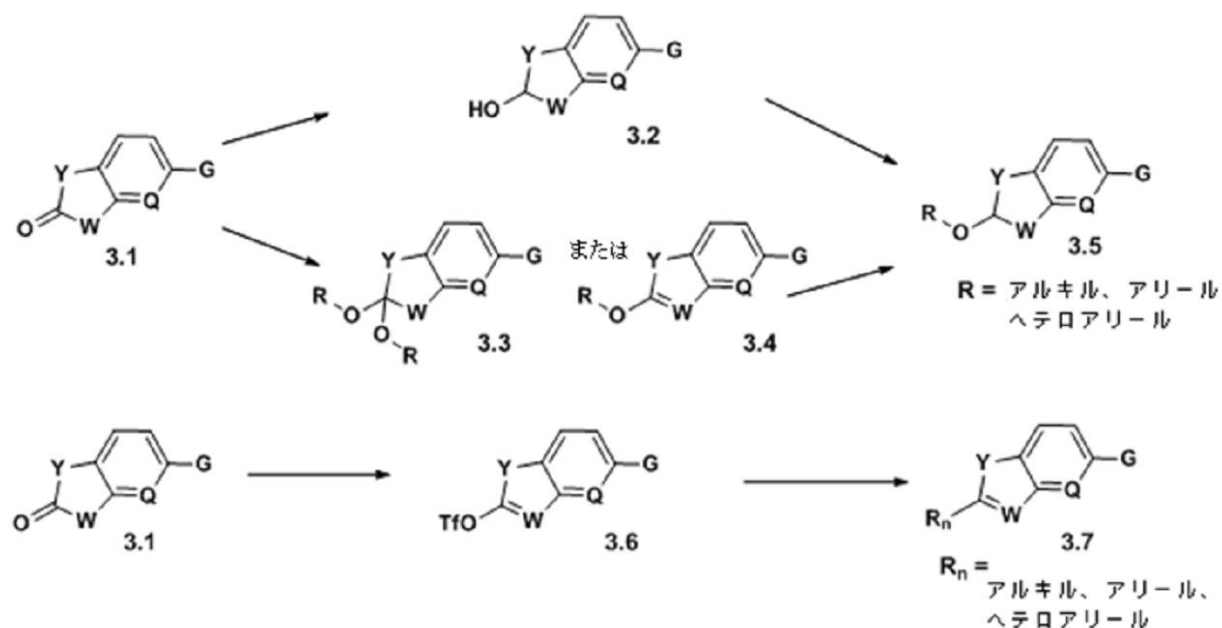
【0100】

別法として、I はオレフィンとカルボニルの還元を通して、2.3 から得ることができる。2.3 は 1.1 と 2.2 とを遷移金属を媒介するカップリング反応を通して調製され、2.2 は 2.1 と 1,4-ジクロロブタ-2-エンとを塩基性条件下でカップリングさせることで得られる。

【0101】

【化 1 5】

スキーム 3



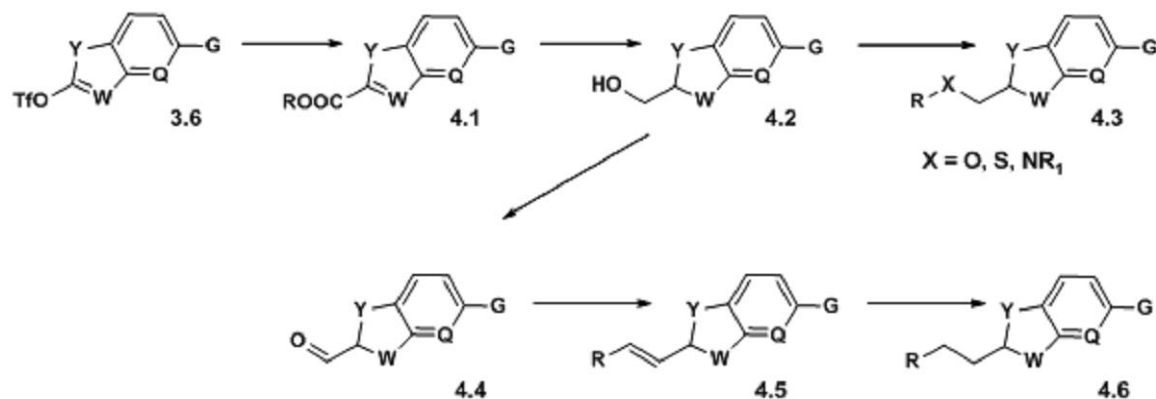
【0102】

式 I の化合物は、スキーム 3 に示されるように、カルボニル化合物 3.1 をアルコール 3.2 に還元し、つづいてアルキル化に供することにより調製され、エーテル 3.5 を得ることができる。別法として、3.1 をアルコールと縮合させてケタール 3.3 またはエノールエーテル 3.4 を得、そのいずれかを還元条件下で反応させ（パラジウム触媒の水素化など）、エーテル 3.5 を得ることができる。3.1 のエノールトリフレート 3.6 への変換は、金属介在性カップリング反応によりなされ、アルキル、アリールまたはヘテロアリール誘導体 3.7 を得ることができる。

【0103】

【化 1 6】

スキーム 4



【0104】

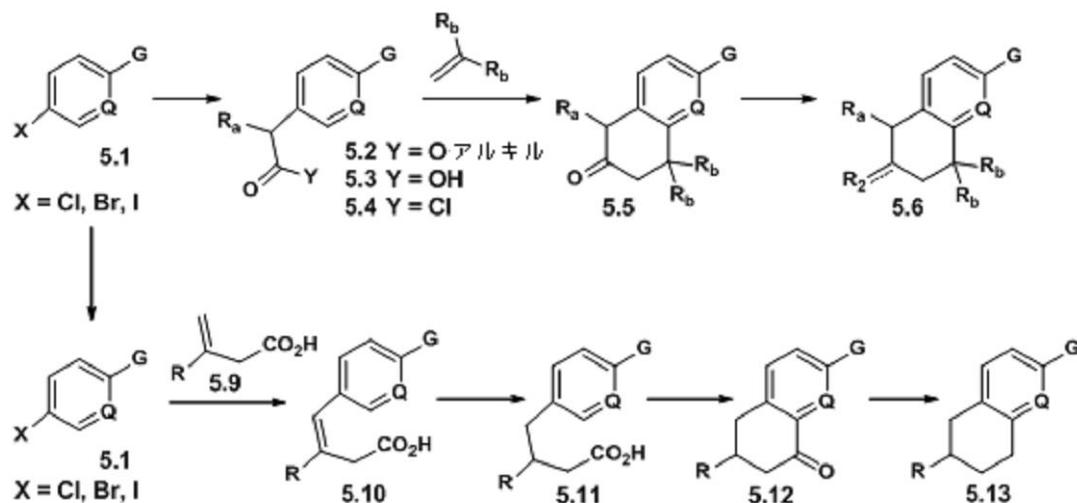
エノールトリフレート 3.6 はカルボニルエステル誘導体 4.1 にも変換することができ、それはさらにアルコール 4.2 に変換され得る。4.2 をアルキル化に付してエーテル 4.3 を得ることができるが、アルコールを脱離基（例、ハロゲンまたはトシラート）に変換し、つづいて求核剤との置換反応に供し、エーテル、アミンまたはチオエーテル誘導体としての 4.3 に誘導することもできる。4.2 を酸化し、つづいてオレフィン化に供して

4.5に誘導し、それをさらに還元して4.6とすることができる。

【0105】

【化17】

スキーム5



10

【0106】

20

本発明に有用な二環式フレームワークの調製をスキーム5に概説する。5.1を操作してカルボン酸エステル5.2とし、酸性または塩基性条件下で加水分解して酸5.3を得、酸クロリド5.4に変換し、つづいて末端オレフィンの存在下でカチオン性環化に供し、ケトン5.5を得、それはスキーム3および4にて上記されるように、例えば、化合物5.6に修飾され得る。5.1はまた、パラジウム触媒作用の下でオレフィン5.9とカップリングして5.10を生成し、それをアルケンの還元に供し、ついで酸性条件下（PPAまたは H_2SO_4 など）で環化し、二環5.12を得ることができる。5.12のケトン還元し、5.13を得る。

【0107】

30

実施例

本発明を以下の実施例にてさらに詳しく説明する。実施例は単なる例示と捉えられと理解すべきである。上記の考察および実施例から、当業者は発明の本質的特性を確認することができ、そして本発明を、その精神および範囲から逸脱することなく、種々の用途および条件に適合するように様々な変形および修飾を施すことができる。結果として、本発明は、下記の例示としての実施例により限定されることなく、むしろ添付した特許請求の範囲により限定される。

【0108】

【表 1】

A c	アセチル	
A cOH	酢酸	
a n h y d.	無水	
a q.	水性	
BH ₃ ・DMS	ボラン・ジメチルスルフィド	
BF ₃ ・E t ₂ O	三フッ化ボウ素ジエチルエテラート	
B n	ベンジル	
B o c ₂ O	ジ炭酸ジ- <u>tert</u> -ブチル	10
B u	ブチル	
B o c	<u>tert</u> -ブトキシカルボニル	
CV	カラム容量	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	20
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
E tOAc	酢酸エチル	
E t	エチル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E tOH	エタノール	
H または H ₂	水素	
<u>h</u> , h r 又は h r s	時間	
h e x または H e x	ヘキサン	30
i	イソ	
I P A	イソプロピルアルコール	
HOAc	酢酸	
HCl	塩酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
<i>i</i> -PrOH	イソプロパノール	
KHMDs	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
LC	液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	40
LDA	リチウムジイソプロピルアミン	

【表 2】

LiHMD S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
m-CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸	
M	モル	
mM	ミリモル	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeI	ヨウ化メチル	
MeOH	メタノール	10
MHz	メガヘルツ	
min.	分間	
mins	分間	
M ⁺	(M+H) ⁺	
MS	質量分析	
nまたはN	標準または規定	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
nm	ナノメートル	
nM	ナノモル	20
NMO	N-メチルモルホリン-N-オキシド	
NMP	N-メチルピロリジン	
Pd/C	炭素上パラジウム	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス- (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム	
Ph	フェニル	
PPA	ポリリン酸	
PFC	ピロホスホリルクロリド	30
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
Pr	プロピル	
PSI	ポンド・平方インチ	
Ret Time		
またはRt	保持時間	
sat.	飽和	
S-BINAP	(S)-(-)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル	
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー	40
t-BuOH	第3級ブタノール	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【0109】

HPLC分析条件：

条件A：カラム：ウォーターズ (Waters) アクウィティ (Acquity) UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μmの粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；温度：50℃；勾配：3分間にわたって0-100 % Bとし、次に100 % Bで0.75分間

保持する；流速：1.11 mL/分

【0110】

条件B：カラム：1-ウォーターズ C18 2.1 x 30 mm 3.5 μm (4分)；溶媒A = 10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA

【0111】

条件C：カラム：YMC コンビスクリーン (CombiScreen) S5 50 x 4.6 mm (4分)；溶媒A = 水 90% / MeOH 10% / H₃PO₄ 0.2%；溶媒B = MeOH 90% / 水 10% / H₃PO₄ 0.2%

【0112】

条件G：カラム：ウォーターズ・アクウィティ BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm；3分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL/分；溶媒A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；溶媒B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；温度 = 50℃；生成物を220 nmの波長/陽イオン化モードで検出した

【0113】

条件H：カラム：サンファイア (Sunfire) C18 (150 x 3.0 mm)、3.5 μm；25分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで5分間保持する；流速：1 mL/分；緩衝液：希アンモニアを用いてpHを2.5に調整した水中0.5% TFA；溶媒A：緩衝液：アセトニトリル (95：5)；溶媒B：緩衝液：アセトニトリル (5：95)；生成物を220 nmで検出した

【0114】

条件I：カラム：エクスブリッジ (Xbridge) フェニル (Phenyl) (150 x 3.0 mm)、3.5 μm；25分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで5分間保持する；流速：1 mL/分；緩衝液：希アンモニアを用いてpHを2.5に調整した水中0.5% TFA；溶媒A：緩衝液：アセトニトリル (95：5)；溶媒B：緩衝液：アセトニトリル (5：95)；生成物を220 nmで検出した

【0115】

条件J：カラム：クロモリス (Chromolith) スピード (Speed) ROD (4.6 x 50 mm)；4分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで1分間保持する；溶媒A：10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA；流速：4 mL/分；生成物を220 nmで検出した

【0116】

条件K：カラム：YMC プロC18 S5 ODS (50 x 4.6 mm)；4分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで1分間保持する；溶媒A：10% MeOH-90% H₂O-0.2% H₃PO₄；溶媒B：90% MeOH-10% H₂O-0.2% H₃PO₄；流速：4 mL/分；生成物を220 nmで検出した

【0117】

条件L：カラム：サンファイア C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm；12分間にわたって10-100%の溶媒Bとする線形勾配に付し、次に100%Bで3分間保持する；溶媒A = H₂O中0.05% TFA：MeCN (95：5)；溶媒B = H₂O中0.05% TFA：MeCN (5：95)；流速：1 mL/分；生成物を220 nmおよび256 nmで検出した

【0118】

条件M：ウォーターズ・アクウィティ BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm；1.5分間にわたって0-100%の溶媒Bとする線形勾配に付して100%Bとする；流速：1 mL/分；溶媒A：10：90 アセトニトリル：水+0.1% TFA；溶媒B

10

20

30

40

50

： 90 : 10 アセトニトリル：水 + 0.1 % T F A ; 温度 = 40 °C ; 生成物を 220 nm の波長 / 陽イオン化モードで検出した

【0119】

条件ジェミニ：カラム：フェノメネックス・ジェミニ (Phenomenex Gemini) C18、3 μm、4.6 x 150 mm ; 勾配時間：10 分間 ; 流速：1.0 mL / 分. ; 溶媒の勾配：30 - 100 % B ; 波長：220 nm (A = 5 % MeCN - 90 % H₂O - 0.1 % TFA ; B = 95 % MeCN - 5 % H₂O - 0.1 % TFA)

【0120】

実施例

以下の実施例は、本発明の特に好ましい実施態様を説明しており、本発明の範囲を限定するものではない。化学的な略語および記号ならびに科学的な略語および記号は、特記されない限り、それらのお決まりで慣習的な意義を有する。本明細書の実施例および他の箇所で使用されるさらなる略語は上記されるとおりである。共通の中間体は、一般に、2 以上の実施例の化合物の調製に有用であり、連番で特定される（例えば、中間体 1、中間体 2 等は Int. 1、Int. 2 等という形に省略される）。実施例の化合物は、実施例と、その化合物を調製する工程により（例えば、「1 - A」は実施例 1 の工程 A を意味する）、あるいは実施例だけ（その場合、化合物はその実施例の標記化合物である（例えば、「1」は実施例 1 の標記化合物を意味する））で特定される。ある場合には、中間体または実施例の別の調製法を記載する。当業者であれば、より短い反応時間、あまり高価でない出発物質、操作の容易性、触媒作用との適合性、毒性試薬の回避、特殊器具の入手性、およびリニアな工程数の減少などの 1 または複数の検討事項に基づいて、望ましい別の調製を考え出すことも多い。別の調製法を記載する意図は本発明の実施例の調製をさらに可能とするためである。ある場合には、実施例および特許請求の範囲に記載の官能基のいくつかは、当該分野にて知られる周知のバイオステリック (biosteric) 置換、例えば、カルボン酸基とテトラゾールまたはホスファート部分との置換により置き換えられてもよい。

【0121】

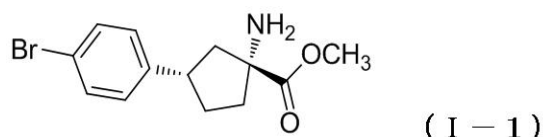
マイクロ波オーブンにて行われたとするそれらの実験は、パーソナル・ケミストリー (Personal Chemistry) 社製のスミスシンセサイザー (SmithSynthesizer) (登録商標) オーブンまたは CEM 社製のディスカバリー (Discover) (登録商標) マイクロ波オーブンで実施されてもよい。マイクロ波オーブンは 60 と 250 °C との間にあるように選択され得る温度を生じさせる。マイクロ波オーブンは 0 - 300 PSI にある圧力を自動的にモニター観察する。反応の保持時間および温度のセットポイントを報告する。

【0122】

中間体 1

(1R, 3S) - メチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタンカルボキシラート

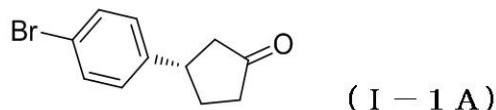
【化 18】



【0123】

中間体 1A : (S) - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタノン

【化 19】



【0124】

4-ブロモフェニルボロン酸 (20 g、100 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (120 mL) 中溶液を 500 mL のフラスコ中にて窒素で 5 分間バージした。S-BINAP (0.992 g、1.593 ミリモル) およびビス (ノルボルナジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボラート (0.559 g、1.494 ミリモル) を窒素の陽圧下で該溶液に順番に添加した。室温で 2 時間かき混ぜた後、水 (20 mL) を加え、つづいてシクロペンタ-2-エノン (8.06 mL、100 ミリモル) および Et₃N (13.88 mL、100 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で 16 時間攪拌させた。得られた暗色の固体を濾過で取り除き、濾液を 250 mL の酢酸エチル中に注いだ。溶液を水で 2 回洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 つのバッチに分け、各々を 330 g のシリカカラム、ヘキサン中 0% - 25% 酢酸エチルを用いて溶出した) に付して精製し、12.1 グラムの (S)-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンタノンを得た。HPLC 純度は >98% であり、キラル HPLC 分析はおよそ 90% の ee を示した。その材料を次の条件を用いてキラル SFC の下でさらに精製した：機器：ベルガー (Berger) SFC MGII；調製条件：カラム：キラルパック (ChiralPak) AD-H 25 x 5 cm、5 μm；カラム温度：40 °C；流速：200 mL/分；移動相：CO₂/MeOH = 80/20；検出器の波長：225 nm；分析条件：注入容量 1.0 mL；試料調製：210 mL の MeOH 中に 12.1 g (濃度：60 mg/mL)；カラム：キラルパック AD 25 x 0.46 cm、10 μm；カラム温度：40 °C；流速：2.0 分；移動相：CO₂/MeOH = 70/30；検出器の波長：220 nm；注入容量：5 mL

10

【0125】

20

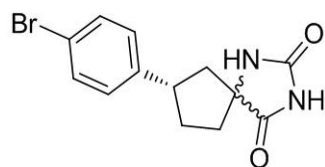
所望のエナンチオマー (主たる異性体) を単離し、溶離した順に「PK2」と名付けた。その単離した異性体のエナンチオマー純度は、SFC/UV (220 nm での面積%) で 99.6% よりも高いと測定された。濃縮した後、10.5 グラムの所望のエナンチオマーを回収した。HPLC 保持時間 = 8.19 分 (条件 G)；LC/MS M⁺ = 240.08；¹H NMR ((400 MHz、CD₃OD) δ ppm 7.43-7.51 (2 H, m)、7.10-7.19 (2 H, m)、3.32-3.46 (1 H, m)、2.67 (1 H, dd, J = 18.27、7.48 Hz)、2.39-2.54 (2 H, m)、2.23-2.39 (2 H, m)、1.97 (1 H, ddd, J = 12.98、11.00、9.02 Hz)

30

【0126】

中間体 1B：(7S)-7-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2,4-ジオン

【化20】



(I-1B)

【0127】

40

合計 9.8 g の (S)-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンタノンを用い、2 つのバッチ (その各々が 4.9 g を含有する) に分けた。その 2 つのバッチは、後記されるように同じ条件下で処理された。

【0128】

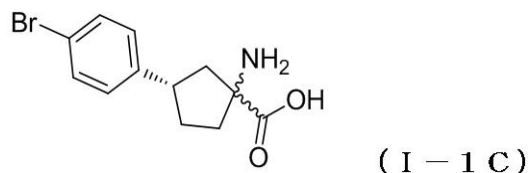
(S)-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンタノン (4.9 g、20.49 ミリモル) およびシアン化カリウム (1.935 g、29.7 ミリモル) のガラス製圧力容器に入れた EtOH (40 mL) および水 (20 mL) 中混合物に、炭酸アンモニウム (4.92 g、51.2 ミリモル) を添加した。その反応容器を密封し、80 °C に加熱した油浴に 24 時間置き、白色の固体を形成させた。その反応容器を氷浴で冷却した後、該容器を開封し、30 mL の水を加えて、さらなる固体を形成させた。固体を濾過で集め、5 mL の水で

50

2回洗浄し、次に高真空下で乾燥させた。2つのバッチを合わせ（合計で13.9gの（7S）-7-（4-ブロモフェニル）-1,3-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-2,4-ジオンを合わせ）、その材料をさらに精製することなくその後の工程に用いた。HPLC保持時間=0.82分（条件G）；LC/MS $M^{+1}=331.1$ ； ^1H NMR（400MHz、MeOD） δ ppm 7.43（2H, d, $J=7.7$ Hz）、7.22（2H, dd, $J=8.4$ 、6.2 Hz）、2.31–2.43（1H, m）、2.17（3H, d, $J=9.9$ Hz）、1.79–2.06（3H, m）

【0129】

中間体1C：（3S）-1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボン酸
【化21】



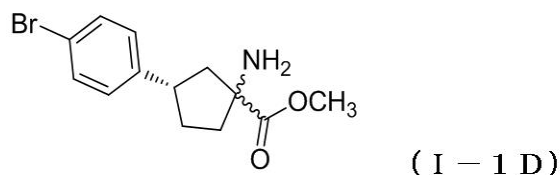
【0130】

丸底フラスコに入れた（7S）-7-（4-ブロモフェニル）-1,3-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-2,4-ジオン（13.9g、45.0ミリモル）／1,4-ジオキサン（40mL）に、NaOH水溶液（2N、100mL、200ミリモル）を添加した。混合物を95℃に加熱し、24時間攪拌した。さらにNaOH（25mL、50ミリモル）を加え、加熱をさらに2日間続けた。溶液を氷浴で冷却し、5N HClを用いてpHを略7にまで中和し、白色の沈殿物の形成がもたらされた。固体を濾過で集め、高真空下で2日間乾燥させ、14gの（3S）-1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボン酸を白色の固体として得た。その材料をさらに精製することなくその後の工程に直接用いた。HPLC保持時間=0.64分（条件G）；LC/MS $M^{+1}=284.1/286.1$

【0131】

中間体1D：（3S）-メチル 1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボキシレート

【化22】



【0132】

（3S）-1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボン酸（14g、49.3ミリモル）のMeOH（250mL）中の不均一な混合物に、塩化チオニル（36.0mL、493ミリモル）を滴下漏斗を通して室温で20分間にわたって滴下して加えた（発熱反応）。反応混合物を70℃に設定した油浴に4時間入れた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル（200mL）に溶かし、1N NaOHで2回洗浄した。次に有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して10.8gの（3S）-メチル 1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボキシレートを得た。HPLC保持時間=0.68分（条件G）；LC/MS $M^{+1}=298/300$

【0133】

中間体1：（1R,3S）-メチル 1-アミノ-3-（4-ブロモフェニル）シクロペンタンカルボキシレート

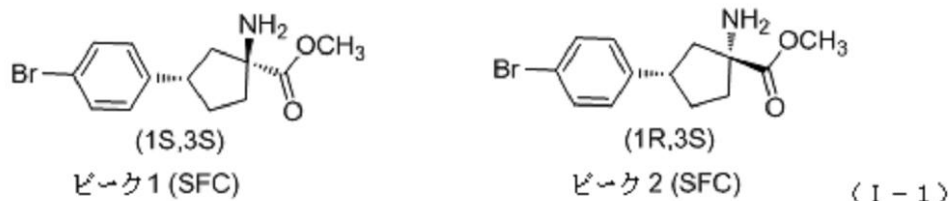
10

20

30

40

【化 2 3】



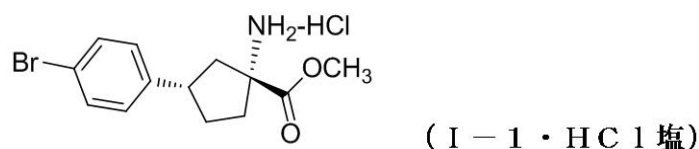
【0134】

ジアステレオマー (I-1D、9.5 g) の混合物をキラル SFC で分離した。中間体 1 およびそのジアステレオマーの絶対立体化学帰属はこれまでに記載されている (Wallace, G.A. ら、J. Org. Chem. 2009, 74, 4886-4889)。実験の詳細な内容は次のとおり：機器：プレパラティブ (Preparative)：Thar SFC 350；分析：ベルガー分析用 SFC；プレパラティブ条件：カラム：ラックスーセルローズ (Lux-Cellulose) - 4 25 x 3 cm、5 μm；カラム温度：35℃；流速：200 mL/分；移動相：CO₂ / (MeOH + 0.1% DEA) = 87 / 13；検出器の波長：220 nm；注入容量：0.6 mL；試料調製：400 mL の MeOH 中 9.5 g (濃度：23.7 mg/mL)；分析条件：カラム：ラックスーセルローズ - 4 25 x 0.46 cm、5 μm；カラム温度：35℃；流速：3 mL/分；移動相：CO₂ / (MeOH + 0.1% DEA) = 85 / 15；検出器の波長：220 nm；注入容量：5 mL である。中間体 1 は、ピーク 2 (4.06 g；上記のキラル SFC 分析条件に基づいて保持時間 = 6.64 分間；光学純度：98.2%；LC/MS M⁺ = 298 / 300)；ピーク 1 (3.96 g；上記のキラル SFC 分析条件に基づいて保持時間 = 5.47 分間；光学純度：99.4%) であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.89 (br. s., 2H)、7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.59 (dd, J = 13.6、7.5 Hz, 2H)、2.30-1.94 (m, 5H)；ピーク 1：3.96 g；上記のキラル SFC 分析条件に基づいて保持時間 = 5.47 分間；光学純度：99.4%

【0135】

別の調製法：中間体 1 の HCl 塩

【化 2 4】



【0136】

(3S)-1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸 (10.2 g、35.9 ミリモル) の MeOH (100 mL) 中溶液を氷浴中にて冷却し、つづいて SOCl₂ (15.72 mL、215 ミリモル) を滴下して加えた。添加の終了後、その溶液を 3 時間還流させ、EA-HPLC によってその時点で反応は完了していると決定された。溶液を濃縮してメタノールを除去し、固体を得た。その固体を 50 mL の EtOAc 中 3% H₂O に溶かし、30 分間にわたって十分に攪拌した。形成した白色固体を濾過で集め、その湿った白色の固体を 50 mL の 1,2-ジメトキシエタン中 4% H₂O に溶かし、50℃で 3 時間加熱し、次に室温で一夜攪拌した。得られた白色の固体を濾過で集め、乾燥させて生成物の (1R,3S)-メチル 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンタンカルボキシレート・塩酸塩 (3.5 g、10.35 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 6.6 分 (条件 H)；LC/MS M⁺ = 298 / 300；¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.95 (br. s., 3H) 7.50-7.53 (m, 2H)、7.35-7.37 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.17-3.28 (m

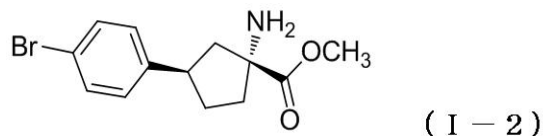
, 1 H)、2.57 (dd, J = 14、7 Hz, 1 H)、2.0 – 2.28 (m, 5 H)

【0137】

中間体 2

(1R, 3R) - メチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタンカルボキシラート

【化25】

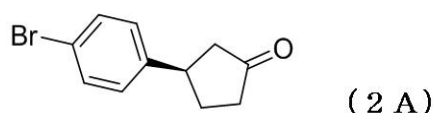


10

【0138】

中間体 2A : (R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペントノン

【化26】



【0139】

4 - ブロモフェニルボロン酸 (20 g、100 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (120 mL) 中溶液に窒素を 10 分間パージした。(R) - BINAP (0.992 g、1.593 ミリモル) およびビス (ノルボルナジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボラート (0.559 g、1.494 ミリモル) を順に添加し、その懸濁液を 5 分間超音波処理に付した。混合物を 20 分間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、反応混合物を均一にした。10 分後、シクロペンタ - 2 - エノン (8.06 mL、100 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。HPLC および LCMS 分析は、反応は進行したけれども、生成物よりもさらに多くの出発物質が残っていることを示唆した。反応混合物をセライト (Celite) のパッドを通して濾過し、そのセライトを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (150 mL) でさらに希釈し、水 (2 x) で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。その生成物の混合物を酢酸エチルとヘキサンの混合液を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、(R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペントノン (6.09 g、25.5 ミリモル) を白色の固体として得た。生成物は HPLC によれば純度が 98 % であり、保持時間 = 2.11 分間 (条件 J) であった。LC/MS $M^+1 = 241$; ^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.57 – 7.39 (m, 2 H)、7.22 – 7.06 (m, 2 H)、3.39 (ddd, J = 10.9、6.8、4.1 Hz, 1 H)、2.67 (dd, J = 18.2、7.4 Hz, 1 H)、2.57 – 2.38 (m, 2 H)、2.38 – 2.21 (m, 2 H)、1.99 – 1.85 (m, 1 H)

20

30

【0140】

キラル HPLC は該化合物が 90 – 95 % のエナンチオピュアーであることを示した。その化合物 (6.03 g) を下記に列挙される条件を用いるキラル SFC に付してさらに精製した。所望のエナンチオマーを単離し、溶離した順に「PK1」と名付けた。その単離した異性体のエナンチオマー純度は、SFC/UV (220 nm での面積%) で 99.9 % よりも高いと測定された。所望のエナンチオマー (5.45 g) は濃縮した後に回収された。実験の詳細な内容は以下のとおり：機器：ベルガー SFC MGI II；プレパラティブ (Prep.) 条件；カラム：キラルパック (ChiralPak) AD-H 25 x 3 cm、5 μ m；カラム温度：40 °C；流速：180 mL/分；移動相：CO₂/MeOH = 87/13；検出器の波長：225 nm；注入容量：0.5 mL；試料調製：100 mL の MeOH 中に 6.03 g (濃度：60 mg/mL)；分析条件：カラム：キラルパック AD 25 x 0.46 cm、10 μ m；カラム温度：40 °C；流速：2.0 分；移動相：CO

40

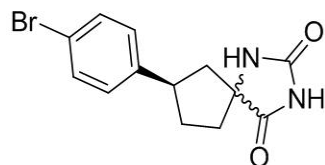
50

$2 / \text{MeOH} = 70 / 30$; 検出器の波長 : 220 nm ; 注入容量 : 5 mL であった。

【0141】

中間体 2 B : (7 R) - 7 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 2, 4 - ジオン

【化27】



(I-2B)

10

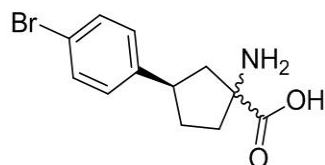
【0142】

ガラス製圧力容器中の (R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタノン (5.4 g、22.58 ミリモル) およびシアン化カリウム (2.132 g、32.7 ミリモル) の EtOH (40 mL) および水 (20 mL) 中混合物に、炭酸アンモニウム (5.42 g、56.5 ミリモル) を添加した。該反応容器を密封し、 80°C に加熱した油浴に 20 時間入れた。多量の白色で自由流動性の固体が淡黄色の溶液中に形成した。LCMS による分析は、反応がさらに 24 時間続くくらいに出発物質が残っていることを示した。変換が終わっていないため、油浴の温度を 120°C に上げた。白色の固体はその高温で完全に溶解した。3 時間後、該溶液を室温まで冷やした。該溶液を氷浴にてさらに冷却し、水 (30 mL) を加え、得られた白色の固体を濾過で集め、水で洗浄し、風乾させ、次に高真空下に置き、標的となる化合物 (6.9 g、22.32 ミリモル) を得、それをさらに精製することなくその後の反応に用いた。HPLC 保持時間 = 0.81 分 (条件 G) ; LC/MS $M^+ = 309 / 311$; $2M^+H = 619$

20

【0143】

中間体 2 C : (3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタンカルボン酸
【化28】



(I-2C)

30

【0144】

(7 R) - 7 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 2, 4 - ジオン (6.80 g、22 ミリモル) のジオキサン (20 mL) および NaOH (2 N 水溶液) (120 mL、240 ミリモル) の溶液を 95°C に設定した油浴にて加熱した。得られた透明で、淡黄色の溶液を週末にわたって放置して攪拌させた。その溶液を氷浴中で冷却し、6 N HCl を用いて沈殿物の形成をもたらす pH を約 7 に中和した。固体を集め、放置して一夜風乾させた。その白色固体を熱エタノール (約 100 mL) 中でスラリーにし、濾過により再び集め、その固体を風乾させ、次に高真空下に置いた (5.8 g、20.41 ミリモル)。HPLC 保持時間 = 0.64 分 (条件 G) ; LC/MS $M^+ = 284 / 286$; ^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) δ 7.52 - 7.38 (m, 2H)、7.31 - 7.17 (m, 2H)、3.55 - 3.40 (m, 1H)、2.68 (dd, $J = 13.3, 6.7 \text{ Hz}$, 1H (単一のジアステレオマーから由来))、2.58 - 2.39 (m, 1H)、2.26 - 2.15 (m, 1H)、2.10 - 1.98 (m, 1H)、1.98 - 1.81 (m, 1H)、1.70 (dd, $J = 13.2, 11.8 \text{ Hz}$, 1H (単一のジアステレオマーから由来))

40

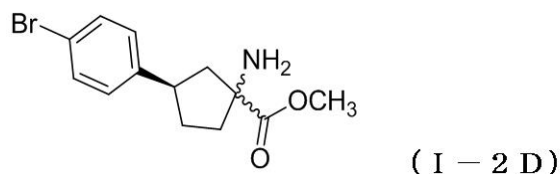
【0145】

中間体 2 D : (3 R) - メチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタンカ

50

ルボキシラート

【化 29】



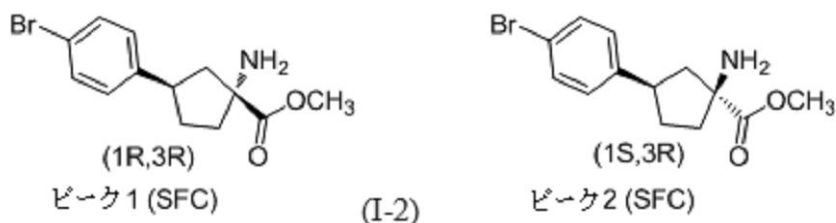
【0146】

攪拌棒を入れた500 mLの丸底フラスコにおいて、(3R)-1-アミノ-3-(4-プロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸(5.4 g、19.00ミリモル)をメタノール(100 mL)に懸濁させ、白色のスラリーを得た。塩化チオニル(13.87 mL、190ミリモル)を含む滴下漏斗を装着し、混合物が還流温度に達しない速度で試薬を滴下して加えた。添加が終了した後、淡黄色の乳状の溶液を70℃に設定した油浴に入れ、空冷式復水器を取り付けた。溶液を数時間加熱し、次に室温に一夜冷却させた。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、1N NaOH(水性)で洗浄し、水で洗浄し、次に濾過する前にMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。得られた黄色の固体を加熱した酢酸エチル中にて超音波処理に付してスラリー状にし、ついで濾過した。固体を風乾させ、真空下に置き、濾液を蒸発させて固体1(白色の固体、4.28 g)を得た。LCMSは>98% APを示す。濾液を蒸発させて黄色の固体(1.89 g)を得た。その濾液からの固体を最少量の熱酢酸エチル中にて超音波処理に付してスラリー状にし、次に冷却(氷浴)し、冷濾過に供した。固体を風乾させ、真空下に置き、固体2(1.44 g、白色固体)を得た。固体を合わせた(5.7 g)。

【0147】

中間体2：(1R,3R)-メチル 1-アミノ-3-(4-プロモフェニル)シクロペンタンカルボキシラート

【化 30】



【0148】

(3R)-メチル 1-アミノ-3-(4-プロモフェニル)シクロペンタンカルボキシラート(4 g)の固体を合わせ、そのジアステレオマーをキラルSFC分離操作を用いて分離した。中間体2およびそのジアステレオマーの絶対立体化学帰属はこれまでに記載されている(Wallace, G.A.ら、J. Org. Chem. 2009, 74, 4886-4889)。実験の詳細な内容は次のとおり：機器：プレパラティブ：Thar SFC 350；分析：Thar 分析MDS；プレパラティブ条件：カラム：キラルパックAD-H 25 x 5 cm、5 μm；カラム温度：35℃；流速：300 mL/分；移動相：CO₂ / (MeOH + 0.1% DEA) = 82 / 18；検出器の波長：230 nm；注入容量：0.4 - 0.5 mL；試料調製：120 mLのMeOH中4 g(濃度：33 mg/mL)；分析条件：カラム：キラルパックAD-H 25 x 0.46 cm、5 μm；カラム温度：35℃；流速：3 mL/分；移動相：CO₂ / (MeOH + 0.1% DEA) = 80 / 20；検出器の波長：222 nm；注入容量：5 mLであった。中間体2はピーク1(1.56 g(222 nmで99.3%の光学純度)；キラルSFC分析で保持時間=7.18分；¹H NMR(500 MHz、メタノール-d₄) δ 7.45-7.39(m, 2H)、7.23-7.17(m, 2H)、3.78(s, 3H)、3.40-3.48(m, 1H)、2.40(ddd, J=13.

0、8.9、3.6 Hz, 1H)、2.28–2.21 (m, 1H)、2.18 (dd, J = 13.0、11.7 Hz, 1H)、2.04 (dd, J = 13.0、7.2 Hz, 1H)、1.88–1.79 (m, 1H)、1.79–1.70 (m, 1H)であり；ピーク2：1.8 g (222 nmで97.2%の光学純度)；キラルSFC分析分析で保持時間=7.71分；¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) δ 7.45–7.38 (m, 2H)、7.26–7.20 (m, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.28–3.20 (m, 1H)、2.66–2.57 (m, 1H)、2.25 (ddd, J = 12.8、11.0、7.2 Hz, 1H)、2.10 (dt, J = 12.2、6.8 Hz, 1H)、2.03–1.93 (m, 1H)、1.84 (ddd, J = 13.0、7.8、2.2 Hz, 1H)、1.65 (dd, J = 13.3、11.1 Hz, 1H)であった。

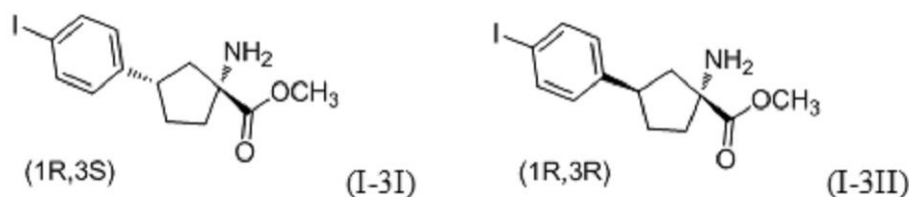
10

【0149】

中間体3-Iおよび3-II

(1R,3S)-メチル 1-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタンカルボキシラート・塩酸塩 (I-3I) および (1R,3R)-メチル 1-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタンカルボキシラート・塩酸塩 (I-3II)

【化31】

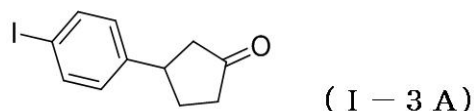


20

【0150】

中間体3A：3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタノン

【化32】



30

【0151】

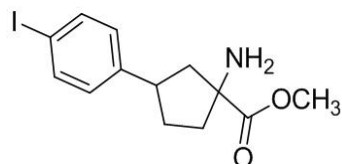
シクロペンタ-2-エノン (3.39 g、0.0407 mol)、酢酸ナトリウム (6.65 g、0.0813 mol) および (4-ヨードフェニル) ボロン酸 (10 g、0.0407 mol) の酢酸 (325 mL) 中溶液に、酢酸パラジウム (II) (0.9728 g、0.00406 mol) および塩化アンチモン (III) (0.9279 g、0.00406 mol) を窒素雰囲気下で添加した。25℃で2時間攪拌した後、黒色の沈殿物を濾過し、その濾液をブラインで希釈し、次にジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出液を炭酸水素ナトリウム飽和液と一緒に30分間攪拌し、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去して黄色の油を得た。さらなる精製 (フラッシュカラム、クロロホルム溶出液) に付して、6.5 gの3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタノンを白色の固体として得た。

40

【0152】

工程B：メチル 1-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタンカルボキシラート

【化33】



【0153】

50

3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタノン(10 g、0.03496 mol)のメタノール性アンモニア(7 M、105 mL)中溶液に、シアン化ナトリウム(3.42 g、0.06993 mmol)および塩化アンモニウム(3.74 g、0.06993 mmol)を添加した。その混合物を室温で72時間攪拌させた。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を真空蒸留しながら硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その得られた粗混合物をその後の反応にそのまま用いた。1-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタンカルボニトリルの粗混合物を濃塩酸に溶かし、70℃で一夜還流させた。反応混合物を蒸留させ、次に水と共に蒸留させた。アセトン将该反応物に添加し、それを30分間攪拌し、得られた固体(7 g)を濾過した。その固体をその後の工程に直接用いた。固体をメタノール(140 mL)に溶かし、塩化チオニル(19.9 g、0.169184 mol)を氷浴で冷却しながら窒素下で添加した。次に反応混合物を70℃で一夜攪拌させた。メタノールを蒸留により除去し、水性炭酸水素ナトリウムを添加した。該溶液を酢酸エチルで抽出した。溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して生成物(4.5 g)を褐色の油として得た。

【0154】

工程C：中間体3Iおよび3II

メチル 1-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)シクロペンタンカルボキシラート(およそ5 g)を下記の条件下でキラルSFCを用いて精製した。4種の異性体を単離し、その溶離した順に「Pk1」、「Pk2」、「Pk3」および「Pk4」と名付けた。単離した各異性体のジアステレオアイソマー純度をSFC/UV/220 nmでの面積%で測定し、それを以下に要約する。メタノールを蒸発させ、4種の個々の異性体を赤みがかった褐色の油として得た。プロトンNMRデータに基づき、ピーク1と4が鏡像異性的であり、ピーク2と3が鏡像異性的であった。絶対配置は、共通する生成物に変換した後に、中間体1Aおよび中間体1Bに対する相関性を通して確立された。機器：ベルガー SFC MGI II；プレパラティブ条件：カラム：キラルパックAD-H 25 x 5 cm、5 μm；カラム温度：35℃；流速：135 mL/分；移動相：CO₂ / (MeOH + 0.5% DEA) = 65 / 35；注入容量：0.7 mL；検出器の波長：220 nm；試料濃度(mg/mL) 30 mg/mL

【0155】

【表3】

各異性体のジアステレオアイソマー純度(面積%)

	Pk1	Pk2	Pk3	Pk4
ジアステレオアイソマー純度(面積%)	97.5%	96.3%	95.6%	95.6%
重量	1.178 g	1.372 g	1.312 g	1.216 g

【0156】

中間体3I(Pk1)：HPLC保持時間=10.62分(条件I)；LC/MS M⁺ = 346.0；¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.71-7.55(m, J=8.1 Hz, 2H)、7.16-7.02(m, J=8.1 Hz, 2H)、3.76(s, 3H)、3.28-3.10(m, 1H)、2.61(dd, J=13.2、7.9 Hz, 1H)、2.31-2.19(m, 1H)、2.15-2.05(m, 1H)、2.03-1.91(m, 1H)、1.88-1.79(m, 1H)、1.64(dd, J=13.1、11.3 Hz, 1H)

【0157】

中間体3II(Pk3)：HPLC保持時間=10.64分(条件I)；LC/MS M⁺ = 346.0；¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.71-7.56(m, J=8.4 Hz, 2H)、7.18-7.01(m, J=8.1 Hz, 2H)、3

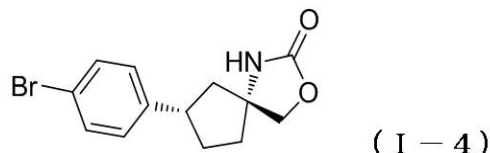
.75 (s, 3H)、3.49–3.36 (m, 1H)、2.40 (ddd, $J=12.7$ 、8.8、3.4 Hz, 1H)、2.29–2.13 (m, 2H)、2.10–1.99 (m, 1H)、1.90–1.69 (m, 2H)

【0158】

中間体4

(5R, 7S) - 7 - (4-ブロモフェニル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化34】

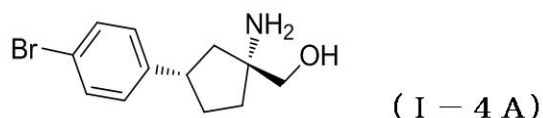


10

【0159】

中間体4A: ((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンチル)メタノール

【化35】



20

【0160】

((1R, 3S) - メチル 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンタンカルボキシラート・HCl (15 g、44.8ミリモル) の0℃でのMeOH (100mL) 中混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (4 g、106ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、HPLC分析により反応が完了したと決定されるまで、水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ添加した。水を加えて反応をクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。水層を数回逆抽出に供した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物 (11 g) を濃縮した後に回収した。HPLC保持時間=0.65分 (条件G) ; LC/MS $M^{+1} = 272$; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.51–7.40 (m, 2H)、7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、3.32–3.20 (m, 2H)、3.09–2.92 (m, 1H)、2.11 (dd, $J=12.9$ 、8.7 Hz, 1H)、1.98–1.87 (m, 1H)、1.80 (qd, $J=11.1$ 、7.9 Hz, 1H)、1.69–1.58 (m, 1H)、1.48 (ddd, $J=12.4$ 、7.9、2.2 Hz, 1H)、1.32 (dd, $J=12.8$ 、10.1 Hz, 1H)

30

【0161】

中間体4:

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンチル)メタノール (11 g、40.7ミリモル) およびピリジン (3.29mL、40.7ミリモル) のジオキサン (300mL) 中混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (19.81 g、122ミリモル) を添加した。反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M HCl、ブラインおよび飽和NaHCO₃で洗浄した。混合物を数回逆抽出に供した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して10.5 gの所望の生成物を灰白色の固体として得た。HPLC保持時間=0.87分 (条件G) LC/MS $M^{+1} = 297.9$; ¹H NMR (400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.42 (br. s., 1H)、4.41–4.21 (m, 2H)、3.17–2.91 (m, 1H)、2.34 (dd, $J=13.3$ 、7.4 Hz, 1H)、2.23–2.11 (m, 2H)、2.01–1.90 (m, 2H)、1.88–1.74 (m, 1H)

40

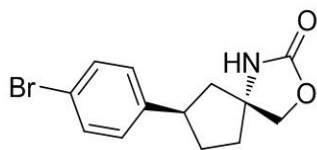
50

【0162】

中間体 5

(5R, 7R) - 7 - (4-ブロモフェニル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化36】

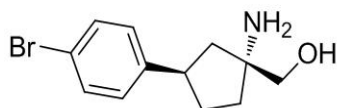


(I-5)

10

中間体 5A: ((1R, 3R) - 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンチル) メタノール

【化37】



(I-5A)

【0163】

(1R, 3R) - メチル 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンタンカルボキシラート (3.88 g、13.01ミリモル) を MeOH (65.1 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (1.477 g、39.0ミリモル) を少しずつ添加した。さらなる水素化ホウ素ナトリウムを、HPLC 分析によって反応が完了したと決定されるまで、少しずつ添加した (1時間毎に 0.5 当量)。2 時間後に反応が完了していることが判明した。反応混合物を水でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈した。水層を EtOAc で 3 回逆抽出に供した。有機層を合わせ、飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して ((1R, 3R) - 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンチル) メタノール (3.19 g、11.81ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.68 分 (cond); LC/MS M⁺ = 272; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、3.49 (s, 2H)、3.32 - 3.41 (m, 1H)、2.19 - 2.25 (m, 1H)、1.98 - 2.07 (m, 1H)、1.90 - 1.95 (m, 1H)、1.66 - 1.74 (m, 2H)、1.52 - 1.60 (m, 1H)

20

30

【0164】

中間体 5:

((1R, 3R) - 1-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) シクロペンチル) メタノール (3.19 g、11.81ミリモル) を THF (59.0 ml) に溶かした。ピリジン (0.955 ml、11.81ミリモル) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (5.74 g、35.4ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、LCMS で追跡した。完了後、該混合物を EtOAc で希釈し、1M HCl で洗浄した。水層を EtOAc で 2 回逆抽出に付した。有機層を合わせ、飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム; 溶出液: ヘキサンで 2 カラム容量 (CV)、つづいて 15 CV で 100% EtOAc の勾配とする) に付した後に、(5R, 7R) - 7 - (4-ブロモフェニル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (2.5 g、8.44ミリモル) を得た。

40

【0165】

HPLC 保持時間 = 0.91 分 (cond); LC/MS M⁺ = 298; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、5.72 - 5.81 (m, 1H)、4.35 (dd, J = 13 Hz, 8 Hz, 2H)、3.19 - 3.24 (m, 1H)、2.38 - 2.44 (m, 1H)、2.15 - 2.26 (m, 1H)、2.11 - 2.14 (m, 1H)、1.99 - 2.05

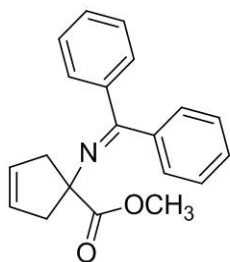
50

(m, 1H)、1.79–1.85 (m, 1H)、1.65–1.72 (m, 1H)

【0166】

中間体6

メチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)シクロペンタ-3-エンカルボキシラート
【化38】



(I-6)

10

【0167】

(N,N-ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル(4g、14.96ミリモル)の0℃でのTHF(3mL)中混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(16.46mL、16.46ミリモル)を30分間にわたって滴下して加えた。30分間攪拌した後、次に得られた溶液をシス-1,4-ジクロロ-2-ブテン(1.823mL、16.46ミリモル)/THF(1mL)に滴下して加えた。1時間後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(14.96mL、14.96ミリモル)を0℃で添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、その後でNH₄Cl飽和水溶液(30mL)および水(10mL)でクエンチさせた。混合物を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で濃縮した。その粗材料をシリカのショートプラグを通して濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製した。HPLC保持時間=5.06分(条件H); LC/MS M⁺1=320; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.23–7.18 (m, 2H)、7.17–7.10 (m, 2H)、3.72–3.56 (m, 2H)、3.24–3.08 (m, 1H)、2.71 (s, 3H)、2.60 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.44 (ddd, J=13.4、7.1、1.3Hz, 1H)、2.18 (t, J=7.6Hz, 3H)、2.03–1.89 (m, 3H)、1.75 (t, J=12.8Hz, 1H)、1.69–1.56 (m, 4H)、1.45–1.27 (m, 2H)

20

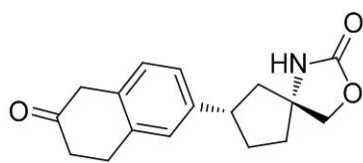
30

【0168】

中間体7

(5R,7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化39】



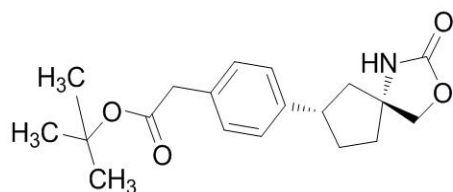
(I-7)

40

【0169】

中間体7A: tert-ブチル 2-(4-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)フェニル)アセタート

【化 4 0】



(I-7A)

【0170】

(5R, 7S) - 7 - (4-ブロモフェニル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (1 g、3.38 ミリモル) の室温でのジオキサン (10 mL) 中混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (3.71 mL、3.71 ミリモル) を添加した。混合物を30分間攪拌し、ついで1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン (0.121 g、0.169 ミリモル)、Pd2 (dba)₃ (0.155 g、0.169 ミリモル) および (2- (tert-ブトキシ) - 2-オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (8.10 mL、4.05 ミリモル) を添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をEtOAc/ヘキサン勾配 (20分間にわたって0-100% EtOAcとする) を用いるシリカゲルカートリッジ (40 g) に付して精製し、950 mgのtert-ブチル 2- (4- ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) フェニル) アセタートを得た。HPLC保持時間=0.93分 (条件G) ; LC/MS M⁺ = 332

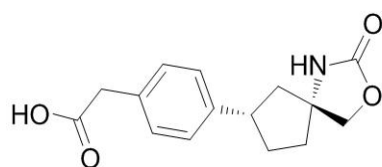
10

20

【0171】

中間体7B: 2- (4- ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) フェニル) 酢酸

【化 4 1】



(I-7B)

30

【0172】

tert-ブチル 2- (4- ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) フェニル) アセタート (1 g、3.02 ミリモル) のDCM (20 mL) 中混合物に、TFA (10 mL) を添加した。2時間後、溶液を真空下で濃縮し、その後の工程のためにさらに精製することなくそのまま使用した。HPLC保持時間=0.65分 (条件G) ; LC/MS M⁺ = 276

【0173】

中間体7:

2- (4- ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) フェニル) 酢酸 (800 mg、2.91 ミリモル) のDCM (20 mL) 中混合物に、塩化オキサリル (1 mL、11.42 ミリモル) および2, 3滴のDMFを添加した。1時間後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をガラス製圧力容器中にてDCM (20 mL) に再び溶かした。粒状の塩化アンモニウム (1550 mg、11.62 ミリモル) を添加し、反応混合物を-78℃に低減した。エチレンを該溶液に5分間通気し、ついで該反応容器を密封した。反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、4時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、ジクロロメタンで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をMeOH/DCM勾配 (13 CVで0-10% MeOHとする) を用いるシリカゲルカートリッジ (80 g) に付して精製した。

40

50

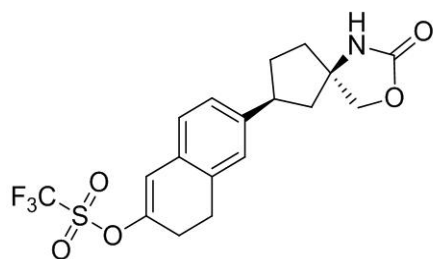
生成物を含有するフラクションを集め、真空下で乾燥させ、770mgの(5R,7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。HPLC保持時間=0.74分(条件G);LC/MS $M^{+1}=286$; ^1H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.20-7.00(m, 3H)、5.49(br.s., 1H)、4.45-4.25(m, 2H)、3.59(s, 2H)、3.08(t, J=6.8Hz, 3H)、2.58(t, J=6.7Hz, 2H)、2.38(dd, J=13.2、7.3Hz, 1H)、2.27-2.11(m, 2H)、2.05-1.92(m, 2H)、1.92-1.74(m, 1H)

【0174】

中間体8

6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート

【化42】



(I-8)

【0175】

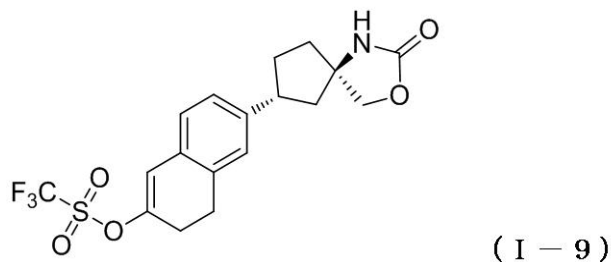
(5R,7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(340mg、1.192ミリモル)およびDMPU(0.431mL、3.57ミリモル)の-78℃でのTHF(10mL)中混合物に、LDA(1.456mL、2.62ミリモル)を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホンメタンスルホンアミド(639mg、1.787ミリモル)/THF(10mL)を添加した。反応混合物を0℃までの加温に付した。1時間後、反応物を水でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaCl飽和水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサン勾配(20分間にわたって0-100%EtOAcとする)を用いるシリカゲルカートリッジ(40g)に付して精製し、400mgの6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナートを得た。HPLC保持時間=1.01分(条件G);LC/MS $M^{+1}=418$; ^1H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.17-6.95(m, 3H)、6.74(s, 1H)、6.48(s, 1H)、4.48-4.20(m, 2H)、3.17-2.95(m, 3H)、2.81-2.60(m, 2H)、2.33(dd, J=13.3、7.2Hz, 1H)、2.24-2.08(m, 2H)、2.05-1.74(m, 3H)

【0176】

中間体9

6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート

【化 4 3】



【0177】

10

(5R,7R)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(250mg、0.876ミリモル)およびDMPU(317 μ l、2.63ミリモル)の-78℃でのTHF(10mL)中混合物に、LDA(1071 μ l、1.928ミリモル)を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホンメタンスルホンアミド(470mg、1.314ミリモル)/THF(4381 μ l)を添加した。反応混合物を0℃までの加温に供し、1時間攪拌した。LCMSは変換の完了を示した。反応物を水でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサン勾配(12CVで0-100%EtOAcとする)を用いるシリカゲルカートリッジ(80g)に供して精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、真空下で乾燥させ、6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート(200mg、0.479ミリモル)を得た。HPLC保持時間=1.12分(条件G); LC/MS $M^{+1}=418.3$

20

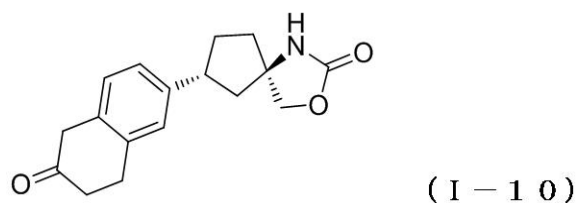
【0178】

中間体10

(5R,7R)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 4 4】

30

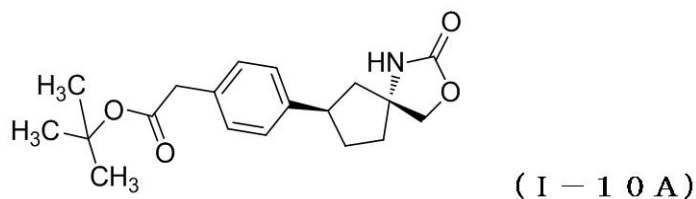


【0179】

中間体10A: tert-ブチル 2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)フェニル)アセタート

40

【化 4 5】



【0180】

(5R,7R)-7-(4-ブロモフェニル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-

50

2-オン（中間体4、2.1 g、7.09ミリモル）の室温でのTHF（25.3 ml）中溶液に、LiHMDS（7.80 ml、7.80ミリモル）を添加した。該溶液を15分間攪拌した。次に、Pd₂(dba)₃（0.195 g、0.213ミリモル）、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン（0.151 g、0.213ミリモル）および（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）亜鉛（II）ブロミド、テトラヒドロフラン（7.07 g、21.27ミリモル）を連続して添加した。スラリーを24℃で2時間攪拌した。LCMS分析は出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を25CVでヘキサン：アセトン 100：0～0：100とするシリカゲルカートリッジ（40 g）に付して精製した。Tert-ブチル 2-（4-（（5 R, 7 R）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）フェニル）アセタート（2.35 g、7.09ミリモル）を単離した。HPLC保持時間=0.95分（条件I）；LC/MS M⁺ = 332；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d）δ 7.27-7.21（m, 2H）、7.21-7.15（m, 2H）、5.11（b r . s . , 1H）、4.40-4.26（m, 2H）、3.53（s, 2H）、3.22-3.01（m, 1H）、2.36（dd, J=13.2、7.3 Hz, 1H）、2.25-2.10（m, 2H）、2.04-1.92（m, 2H）、1.91-1.76（m, 1H）、1.47（s, 9H）

10

【0181】

20

中間体10:

褐色の液体のtert-ブチル 2-（4-（（5 R, 7 R）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）フェニル）アセタート（2.35 g、7.09ミリモル）をDCM（60 mL）に溶かし、つづいてトリフルオロ酢酸（20 mL、260ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その際に溶媒を減圧下で除去した。得られた材料をDCM（60 mL）に溶かし、酸/塩基抽出で精製し、真空下に1時間置いた。褐色のガム状物を得、その2-（4-（（5 R, 7 R）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）フェニル）酢酸（1.952 g、7.09ミリモル）をDCM（60 mL）に溶かし、つづいて塩化オキサリル（1.862 mL、21.27ミリモル）およびDMF（0.027 mL、0.355ミリモル）を添加した。得られた溶液を、ガスの発生が止むまで（約30分間）、室温で攪拌した。MeOHでクエンチしたアリコート

をLCMSに付し、それは酸の完全な消費（RT=0.65分間、条件I）、およびメタノールでのクエンチにより唯一の生成物としての推定メチルエステルの出現（RT=0.77分間、条件I）を示した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を真空下に置いた。褐色のガム状物をDCM（60 mL）を入れた密封した管に移した（完全に溶解するわけではないが、褐色の懸濁液が得られた）。反応混合物を-78℃に冷却し、つづいて粒状の塩化アルミニウム（2.84 g、21.27ミリモル）を添加した。エチレンを該溶液に7分間通気し、該管を密封した。沈殿物が形成され、反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、ついで室温に到達させた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、ついで減圧操作に付した。LCMS分析は、出発材料の消失、およびテトラロン生成物の出現を示した。反応混合物を氷上に注ぎ、DCMで希釈し、氷が溶けて無くなるまで攪拌した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲル上で精製し、（5 R, 7 R）-7-（6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（1.05 g、3.68ミリモル）を得た。HPLC保持時間=0.74分（条件I）；LC/MS M⁺ = 286；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d）δ 7.23-7.11（m, 3H）、5.68（b r . s . , 1H）、4.45-4.30（m, 2H）、3.59（s, 2H）、3.31-3.18（m, 1H）、3.08（t, J=6.8 Hz, 2H）、2.58（t, J=6.7 Hz, 2H）、2.42-2.39（m, 1H）、2.32-2.15（m, 2H）、2.09-1.99（m, 1H）、1.91-1.83（m, 1H）、1.82-1.72（m, 1H）

30

40

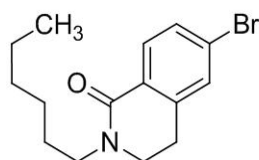
【0182】

50

中間体 12

6-ブromo-2-ヘキシル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

【化46】



(I-12)

【0183】

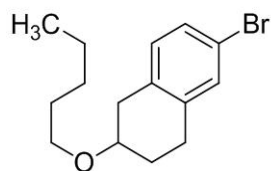
6-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (0.6 g、2.65ミリモル) および1-ヨードヘキサン (0.783 mL、5.31ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の攪拌した混濁溶液に、水素化ナトリウム (0.212 g、5.31ミリモル) の60%鉱油分散液を20分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を窒素下の室温で1時間、および65℃で3時間攪拌した。さらに水素化ナトリウム (0.25 g) および1-ヨードヘキサン (1 mL) を添加した。混合物を65℃で1時間攪拌した。無水DMF (3 mL) を室温で添加した後、混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (6 mL) および水 (3 mL) でクエンチさせた。ヘキサン (20 mL) を添加した。有機溶液を分離し、水 (10 mL) で洗浄した。水溶液を合わせ、酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中0~50%酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、6-ブromo-2-ヘキシル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (667 mg、2.150ミリモル) を黄色がかった固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 310$ 、312; ^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J = 8.3$ 、1.9 Hz, 1H)、7.36–7.30 (m, 1H)、3.60–3.46 (m, 4H)、2.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、1.68–1.57 (m, 2H)、1.32 (b r s., 6H)、0.93–0.83 (m, 3H)

【0184】

中間体 13

6-ブromo-2-(ペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

【化47】

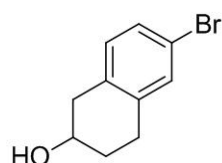


(I-13)

【0185】

工程 A: 6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール

【化48】



(I-13A)

【0186】

6-ブromo-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン (2.00 g、8.89ミリモル) のエタノール (15 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液に、水素化ホウ

素ナトリウム（0.336 g、8.89ミリモル）を窒素下の室温で少しずつ添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。反応物をアセトン（2 mL）でクエンチさせた。室温で1時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液（5 mL）、水（3 mL）および酢酸エチル（10 mL）の間に分配した。水層を分離し、酢酸エチル（3 x 3 mL）で抽出した。酢酸エチル溶液を合わせ、乾燥（無水硫酸ナトリウム）させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（40 g シリカゲルカラム、ヘキサン中5～100%酢酸エチルからの勾配溶出）に付して精製し、6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール（1.55 g、6.83ミリモル）を液体として得た。LC/MS $[M-H_2O]^+ = 209, 211$ ；キラルSFC分離（AD-H（5 x 25 cm）、CO₂中15% MeOH、300 mL/分、220 nm、35℃）に付し、PK 1（560 mg）およびPK 2（580 mg）を黄色の液体として得た。異性体は両方共に、下記されるように、それらのアミルエーテルに変換された。

10

【0187】

工程B：中間体13

6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール（0.58 g、2.55ミリモル）（PK 2）の無水テトラヒドロフラン（20 mL）中攪拌溶液に、水素化ナトリウムの60%鉱油分散液（0.511 g、12.77ミリモル）を少しずつ添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後でヨウ化n-アミル（1.340 mL、10.22ミリモル）を添加した。混合物を窒素下の室温で2日間攪拌した。さらなる量の水素化ナトリウムの60%鉱油分散液（0.511 g、12.77ミリモル）、ヨウ化n-アミル（1.340 mL、10.22ミリモル）および無水テトラヒドロフラン（20 mL）を添加し、その混合物を室温で2日間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液（9 mL）をゆっくりと添加した。混合物を濃縮した。水性残渣を酢酸エチル（4 x 5 mL）で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥（無水硫酸ナトリウム）させ、減圧下で濃縮して液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（120 g シリカゲルカラム、ヘキサン中0～5%酢酸エチルの勾配溶出）に付し、6-ブロモ-2-(ペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン（0.61 g、2.052ミリモル）を黄色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ 7.24–7.18（m, 2 H）、6.93（d, J = 7.9 Hz, 1 H）、3.75–3.66（m, 1 H）、3.57–3.45（m, 2 H）、3.04–2.85（m, 2 H）、2.79–2.66（m, 2 H）、2.08–1.98（m, 1 H）、1.85–1.74（m, 1 H）、1.64–1.55（m, 2 H）、1.39–1.25（m, 4 H）、0.95–0.85（m, 3 H）

20

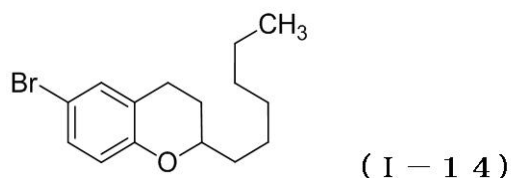
30

【0188】

中間体14

6-ブロモ-2-ヘキシルクロマン

【化49】

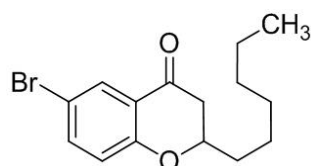


40

【0189】

工程A：6-ブロモ-2-ヘキシルクロマン-4-オン

【化50】



50

【0190】

5'-プロモ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (3.2 g、14.88ミリモル) および n-ヘプトアルデヒド (2.199 mL、16.37ミリモル) のメタノール (50 mL) 中攪拌溶液に、ピロリジン (2.484 mL、29.8ミリモル) を窒素下の室温で添加した。混合物を 70℃ で 2 時間および室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (330 g シリカゲルカラム; ヘキサン中 0~10% 酢酸エチルの勾配溶出) に付し、6-プロモ-2-ヘキシルクロマン-4-オン (3.58 g、11.50ミリモル) を液体として得た。

【0191】

工程 B: 中間体 14

6-プロモ-2-ヘキシルクロマン-4-オン (1.8 g、5.78ミリモル) のエタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.109 g、2.89ミリモル) を添加した。得られた混合物を窒素下の室温で 2 時間攪拌し、その後で濃縮した。残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液 (5 mL)、水 (3 mL) および酢酸エチル (6 mL) と混合した。水層を分離し、酢酸エチル (3 x 3 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して液体を得た。

【0192】

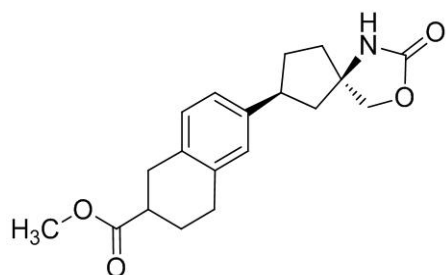
その液体をトリエチルシラン (4.62 mL、28.9ミリモル) と混合した。トリフルオロ酢酸 (2.228 mL、28.9ミリモル) を窒素下の室温で滴下して加えた。混合物を室温で 2 時間激しく攪拌し、その後で水 (10 mL) を添加した。水層を分離し、酢酸エチルとヘキサンの混合液 (1:1; 3 x 3 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、水で、ついでそれが塩基性になるまで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。ISCO (40 g シリカゲルカラム、15 分間にわたってヘキサン中 0%~30% 酢酸エチルとする) を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、6-プロモ-2-ヘキシルクロマン (1.4 g、4.71ミリモル) を黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.18-7.11 (m, 2H)、6.67 (d, J=9.2 Hz, 1H)、3.95 (dddd, J=9.8、7.3、5.1、2.2 Hz, 1H)、2.85-2.66 (m, 2H)、1.97 (dddd, J=13.6、5.9、3.5、2.3 Hz, 1H)、1.79-1.21 (m, 11H)、0.93-0.85 (m, 3H); その液体をキラル SFC 分離 (キラルセル (Chiralcel) OJ-H 3 x 250 cm、5 μm; CO₂/IPA=95/5; 180 mL/分; 220 nm) に付し、異性体 1 (0.37 g) および異性体 2 (0.4 g) を黄色の液体として得た。

【0193】

中間体 15

メチル 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート

【化51】



(I-15)

【0194】

中間体 15A: メチル 4-オキソ-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート

10

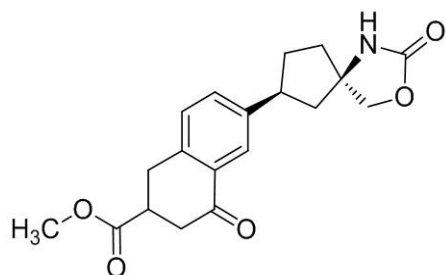
20

30

40

50

【化 5 2】



(I-15A)

【0195】

10

炭酸カリウム (523 mg、3.78 ミリモル)、(5R,7S)-7-(4-ブロモフェニル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (800 mg、2.70 ミリモル)、イタコン酸 (457 mg、3.51 ミリモル) およびアセトニトリル (8 mL) の混合物に、水 (2.4 mL) を添加した。二酸化炭素の放出が止むまで、その混合物を攪拌し、次に窒素を3分間通気した。酢酸パラジウム (II) (30.3 mg、0.135 ミリモル) およびトリ-*o*-トリルホスフィン (82 mg、0.270 ミリモル) を添加し、その混合物に窒素をさらに3分間通気した。混合物を80℃で20時間攪拌し、ついで濃縮した。残渣を水 (40 mL) で混合し、炭酸カリウムで塩基性にし、濾過した。濾液をジエチルエーテル (2 x 15) で洗浄し、ついで6 N 水性塩酸で pH を約2の酸性にした。固体を分離し、水溶液を THF/EtOAc の混合液 (3:1) (4 x 10 mL) で抽出した。固体と抽出液を合わせ、濃縮した。LC/MS $[M-H_2O]^+ = 328$

20

【0196】

残渣を THF (5 mL)、酢酸エチル (5 mL)、メタノール (20 mL) および 10% Pd/C (400 mg、0.376 ミリモル) と混合し、水素バルーンの下で一夜水素添加に供した。触媒を膜フィルターを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、凍結乾燥させて固体を得た。LC/MS $[M-H_2O]^+ = 330$

【0197】

固体を98%硫酸 (15 mL、281 ミリモル) と混合した。透明な溶液を室温で4時間攪拌した。メタノール (8 mL、198 ミリモル) を水浴で冷却しながらゆっくりと添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後で水 (150 g) 上に注いだ。混合物を酢酸エチル (4 x 40 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中10~100% 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、メチル 4-オキソ-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (440 mg、1.281 ミリモル) を得た。LC/MS $M^+ = 344$

30

【0198】

中間体 15:

メチル 4-オキソ-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (440 mg、1.281 ミリモル)、MeOH (15 mL)、酢酸 (1.5 mL) および 10% Pd/C (200 mg、0.188 ミリモル) の混合物を水素バルーンの下で週末にわたって水素添加に供した。混合物を膜フィルターを通して濾過した。濾液を濃縮し、メチル 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (337 mg、1.023 ミリモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^+ = 330$

40

【0199】

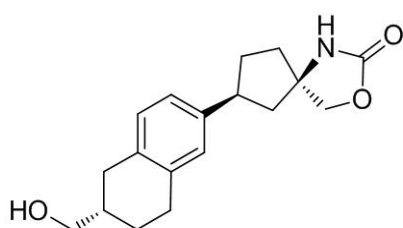
中間体 16-I および 16-II

(5R,7S)-7-((S)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタ

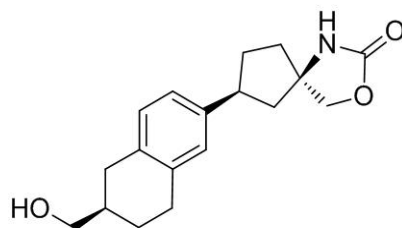
50

レン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(I-16-I)および(5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(I-16-I)

【化53】



(I-16-I)



(I-16-II)

10

【0200】

メチル 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(337mg、1.023ミリモル)、無水テトラヒドロフラン(3mL)および水素化ホウ素リチウムの2N THF溶液(2.56mL、5.12ミリモル)の混合物を70℃で4時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液を0℃でゆっくりと添加し、反応物をクエンチさせた。水および酢酸エチルを加えた。その水溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して(5R,7S)-7-((6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(300mg、0.995ミリモル)を得た。LC/MS $M^+1 = 302$

20

【0201】

キラルSFC分離(AD-H(.46x25cm)、CO₂中45%MeOH、3mL/分、220nm、35℃)に付し、エナンチオマー1および2を白色の固体として得た。異性体1:中間体16-I(5R,7S)-7-((S)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン;HPLC保持時間=2.87分(条件C);LC/MS $M^+1 = 330$; ^1H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.06(d, J=7.9Hz, 1H)、6.96(d, J=7.8Hz, 1H)、6.92(s, 1H)、5.22(br.s., 1H)、4.38-4.18(m, 2H)、3.73(s, 3H)、3.07-2.91(m, 3H)、2.89-2.79(m, 2H)、2.78-2.68(m, 1H)、2.31(dd, J=13.3、7.3Hz, 1H)、2.25-2.16(m, 1H)、2.16-2.07(m, 2H)、2.01-1.76(m, 4H);異性体2:中間体16-II(5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン;HPLC保持時間=2.88分(条件C);LC/MS $M^+1 = 330$; ^1H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.06(d, J=7.9Hz, 1H)、6.96(d, J=7.9Hz, 1H)、6.92(s, 1H)、5.05(br.s., 1H)、4.35-4.24(m, 2H)、3.73(s, 3H)、3.08-2.92(m, 3H)、2.90-2.79(m, 2H)、2.78-2.68(m, 1H)、2.32(dd, J=13.3、7.2Hz, 1H)、2.25-2.06(m, 3H)、2.01-1.74(m, 4H)

30

40

【0202】

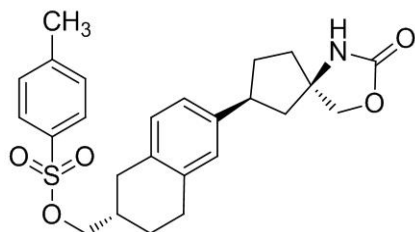
中間体17-Iおよび17-II

((S)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(I-17-I)および((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1

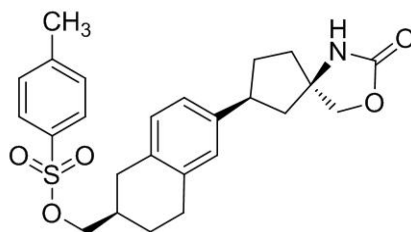
50

-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (I-17-II)

【化54】



(I-17-I)



(I-17-II)

10

【0203】

Int-17-II: (5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (エナンチオマー2; 690mg、2.289ミリモル) を乾燥ピリジン (5mL) に溶かし、塩化p-トルエンスルホン (1309mg、6.87ミリモル) を一度に添加した。得られた混合物を室温で4時間反応させた。溶媒を真空下で除去した。残渣を塩化メチレンおよびメタノールに溶かした。フラッシュクロマトグラフィー (40gシリカゲルカラム、ヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、((R) - 6 - ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (860mg、1.888ミリモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^+ 1 = 456$

20

【0204】

Int-17-I は、中間体17-IIと同様に一般的操作に従って、(5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オンを用いて調製され、((S) - 6 - ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホナートを得た。

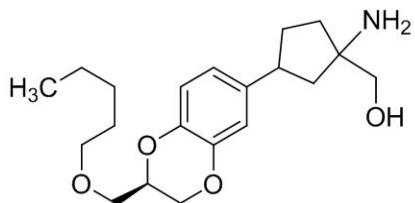
30

【0205】

実施例1~4

(1-アミノ-3-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-6-イル)シクロペンチル)メタノール

【化55】



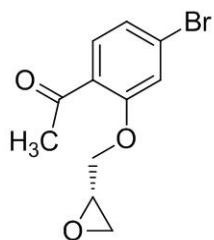
(1~4)

40

【0206】

調製例1A: (S) - 1 - (4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)エタノン

【化 5 6】



(1 A)

【0 2 0 7】

10

4-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン (2.54 g、11.81ミリモル) の無水DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、0.520 g、12.99ミリモル) を添加した。該混合物を室温で40分間攪拌し、その後で(2S)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホナート (3.37 g、12.99ミリモル) の無水DMF (5 mL) 中溶液を窒素下の室温で滴下して加えた。該混合物を70℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDMFを除去し、残渣を10%水性クエン酸でクエンチさせてpHを約3とした。混合物を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 x 10 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (80 g シリカゲルカラム、ヘキサン中0~40%酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、(S)-1-(4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)エタノン (2.68 g、9.89ミリモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^{+23} = 293, 295$; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.19 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H)、7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、4.40 (dd, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H)、4.00 (dd, $J = 11.0, 6.2$ Hz, 1H)、3.45–3.38 (m, 1H)、3.00–2.93 (m, 1H)、2.78 (dd, $J = 4.8, 2.6$ Hz, 1H)、2.65 (s, 3H)

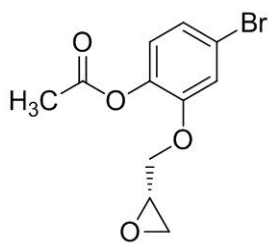
20

【0 2 0 8】

調製例 1 B: (S)-4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル アセター

30

【化 5 7】



(1 B)

【0 2 0 9】

40

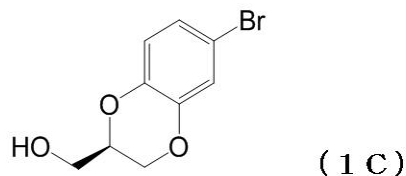
(S)-1-(4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)エタノン (0.76 g、2.80ミリモル) の塩化メチレン (30 mL) 中攪拌溶液に、炭酸水素ナトリウム (1.6 g、19.05ミリモル) およびm-CPPA (1.257 g、5.61ミリモル) を添加した。混合物を40℃で5時間、そして室温で一夜攪拌した。固体を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムの混合水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中0~40%酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、(S)-4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル アセター (0.72 g、2.508ミリモル) を無色の液体として得た。LC/MS $M^{+23} = 309, 311$

50

【0210】

調製例 1 C：(R) - (6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-2-イル) メタノール

【化 58】



10

【0211】

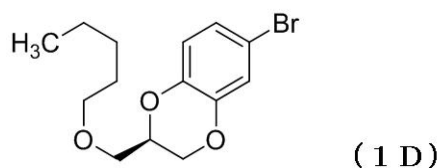
(S) - 4-ブロモ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ) フェニル アセタート (0.72 g、2.508 ミリモル) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶かし、水酸化ナトリウムの 2 M 水溶液 (1.442 mL、2.88 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 2.5 日間激しく攪拌した。ヘキサン (7 mL) を添加した。水層を分離し、酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、(R) - (6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-2-イル) メタノール (0.54 g、2.203 ミリモル) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、6.96 (dd, J = 8.7、2.3 Hz, 1 H)、6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.30 (dd, J = 11.3、2.3 Hz, 1 H)、4.27 - 4.21 (m, 1 H)、4.10 (dd, J = 11.3、7.7 Hz, 1 H)、3.95 - 3.80 (m, 2 H)

20

【0212】

調製例 1 D：(R) - 6-ブロモ-2-(ペンチルオキシ) メチル - 2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ

【化 59】



30

【0213】

(R) - (6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-2-イル) メタノール (0.38 g、1.551 ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散液、0.310 g、7.75 ミリモル) を窒素下の室温で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後でヨウ化 n-アミル (1.017 mL、7.75 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 2 日間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液 (4 mL) およびヘキサン (10 mL) を添加した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 3 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、(R) - 6-ブロモ-2-(ペンチルオキシ) メチル - 2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ (0.39 g、1.237 ミリモル) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、6.92 (dd, J = 8.6、2.2 Hz, 1 H)、6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.31 - 4.23 (m, 2 H)、4.07 - 3.98 (m, 1 H)、3.71 - 3.63 (m, 1 H)、3.58 (dd, J = 10.3、5.9 Hz, 1 H)、3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2

40

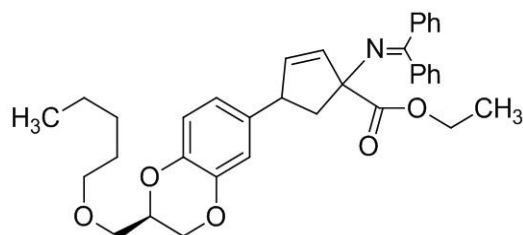
50

H)、1.64-1.51 (m, 2H)、1.37-1.27 (m, 4H)、0.93-0.86 (m, 3H)

【0214】

調製例1E：エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロペンタ-2-エンカルボキシラート

【化60】



(1E)

10

【0215】

攪拌棒の入ったオープン乾燥したマイクロ波バイアルに(R)-6-ブロモ-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(390mg、1.237ミリモル)、エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)シクロペンタ-3-エンカルボキシラート(593mg、1.856ミリモル)、トリフェニルホスフィン(64.9mg、0.247ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(27.8mg、0.124ミリモル)、酢酸カリウム(243mg、2.475ミリモル)およびDMA(3mL)を入れた。該混合液に窒素を3分間拡散させた。混合物をパーソナル・ケミストリー(Personal Chemistry)にてマイクロ波を用いて処理した(140℃で60分間)。混合物を水(60mL)と混合し、酢酸エチル(5x5mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40gシリカゲルカラム、ヘキサン中5~100%酢酸エチルの勾配溶出)に付して精製し、エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロペンタ-2-エンカルボキシラート(300mg、0.542ミリモル)を粘着性の液体として得た。LC/MS $M^{+1} = 554$

20

30

【0216】

実施例1

エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロペンタ-2-エンカルボキシラート(300mg、0.542ミリモル)および水(0.27mL)のジエチルエーテル(8mL)中攪拌溶液に、6N水性塩酸(0.542mL、3.25ミリモル)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次に炭酸カリウム固体および水(1mL)で塩基性にした。その混合物を酢酸エチル(4x4mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して液体を得た。その液体をEtOH(10mL)に溶かした。水素化ホウ素ナトリウム(123mg、3.25ミリモル)を加えた。その混合物を室温で一晩攪拌した。次に、6N水性塩酸(2mL)をゆっくりと添加し、pHを約2にした。混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を2N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを約12の塩基性にした。室温で30分間攪拌した後、該混合物を濃縮した。水性残渣を酢酸エチル(4x4mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して固体を得た。

40

【0217】

その固体材料をMeOH(10mL)および酢酸(1mL)に溶かした。次に、10%Pd/C(100mg、0.094ミリモル)を窒素下で添加した。混合物を水素バレー

50

ンの下で一夜水素添加に供した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮した。残渣を水 (3 mL) で混合し、固形炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチル (5 x 3 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカゲルカラム、EtOAc 中 0 → 20 % のメタノール中 2 M アンモニア溶液の勾配溶出) に付して精製し、(1-アミノ-3-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロペンチル)メタノール (180 mg、0.515 ミリモル) を半固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 350$

【0218】

その半固体をキラル SFC (セル (Cell) - 4 (25 x 3 cm、5 μ m)、CO₂ / (MeOH + 0.5 % DEA) = 60 / 40、130 mL / 分、284 nm、35 °C) を用いて 3 つのフラクションに分けた。フラクション 1 および 3 が個々に濃縮され、逆相 HPLC (フェノメネックス・ルナ (Phenomenex Luna) 5 μ 30 x 100 mm (Axia)、溶媒 A : 10 % MeOH : 90 % H₂O : 0.1 % TFA、溶媒 B : 90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA) を用いて精製された。濃縮し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出して対応する化合物を得た。フラクション 2 が濃縮され、キラル SFC (セル (Cell) - 2-H (3 x 25 cm)、40 % IPA w 0.1 % DEA および 0.1 % 水 / CO₂、150 mL / 分、220 nm、50 °C) を用いて分離され、フラクション 2-A および フラクション 2-B をガラス状の固体として得た。4 種の異性体はすべて同じ分子量であった。LC/MS $M^{+1} = 350$

【0219】

実施例 1 (フラクション 1) : ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、6.75-6.73 (m, 2H)、4.30-4.21 (m, 2H)、4.04-3.96 (m, 1H)、3.71-3.57 (m, 2H)、3.53-3.40 (m, 4H)、2.97 (tt, J = 11.3、7.1 Hz, 1H)、2.19 (dd, J = 13.1、7.6 Hz, 1H)、2.04-1.63 (m, 4H)、1.63-1.54 (m, 2H)、1.54-1.43 (m, 1H)、1.40-1.29 (m, 4H)、0.96-0.87 (m, 3H)

【0220】

実施例 2 (フラクション 3) : ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、6.75-6.73 (m, 2H)、4.29-4.21 (m, 2H)、4.03-3.95 (m, 1H)、3.70-3.57 (m, 2H)、3.54-3.40 (m, 4H)、2.97 (tt, J = 11.3、7.1 Hz, 1H)、2.19 (dd, J = 12.8、7.3 Hz, 1H)、2.04-1.63 (m, 4H)、1.63-1.54 (m, 2H)、1.54-1.45 (m, 1H)、1.39-1.30 (m, 4H)、0.95-0.87 (m, 3H)

【0221】

実施例 3 (フラクション 2-A) : ¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 6.77-6.68 (m, 3H)、4.29-4.20 (m, 2H)、4.03-3.96 (m, 1H)、3.71-3.55 (m, 2H)、3.53-3.44 (m, 4H)、3.26-3.17 (m, 1H)、2.16-2.05 (m, 1H)、2.03-1.95 (m, 1H)、1.93-1.85 (m, 1H)、1.74-1.53 (m, 4H)、1.41-1.23 (m, 5H)、0.95-0.88 (m, 3H)

【0222】

実施例 4 (フラクション 2-B) : ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 6.78-6.68 (m, 3H)、4.29-4.21 (m, 2H)、4.04-3.96 (m, 1H)、3.71-3.57 (m, 2H)、3.56-3.46 (m, 4H)、3.22 (q, J = 7.3 Hz, 1H)、2.17-1.87 (m, 3H)、1.75-1.53 (m, 4H)、1.41-1.23 (m, 5H)、0.97-0.86 (m, 3H)

【0223】

10

20

30

40

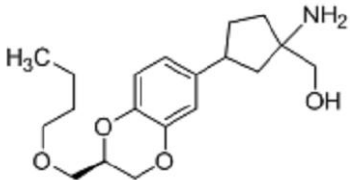
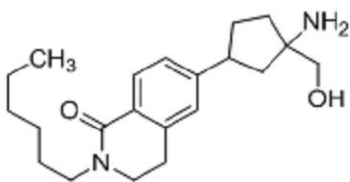
50

実施例 1 ないし 4 を調製する一般的操作を用い、以下の化合物を対応する臭化アリール中間体より調製した。化合物は H P L C（条件 C）を用いて分析された。

【 0 2 2 4 】

【表 4】

表 1

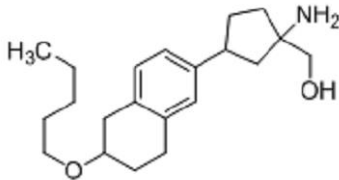
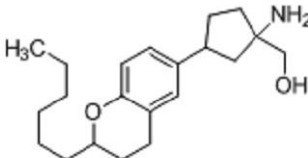
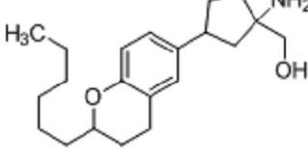
Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	MS (M+1)	注記
5		335.4	2.50	336	シス-シクロペンチル 異性体 1
6		335.4	2.49	336	シス-シクロペンチル 異性体 2
7		344.5	2.61	345	異性体 1
8		344.5	2.63	345	異性体 2
9		344.5	2.61	345	異性体 3
10		344.5	2.63	345	異性体 4

【 0 2 2 5 】

10

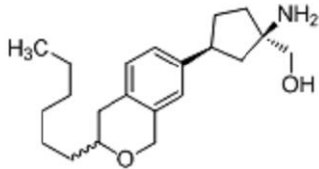
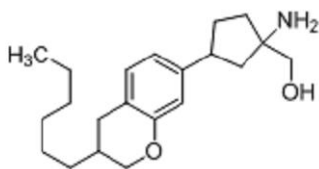
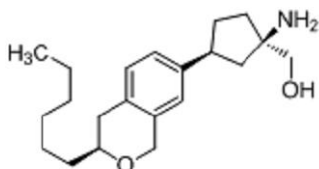
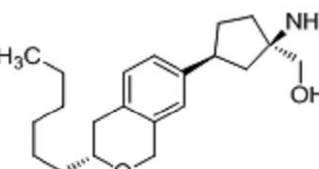
20

【表 5】

11		331.5	3.09	332	シクロヘキサン異性体 1 2種のトランスシクロペンチル異性体の混合物
12		331.5	3.08	332	シクロヘキサン異性体 1 2種のシスシクロペンチル異性体の混合物
13		331.5	3.05	332	シクロヘキサン異性体 2 2種のトランスシクロペンチル異性体の混合物
14		331.5	3.05	332	シクロヘキサン異性体 2 2種のシスシクロペンチル異性体の混合物
15		331.5	3.38	332	ピラン異性体 1 シス-シクロペンチル異性体 1
16		331.5	3.36	332	ピラン異性体 1 シス-シクロペンチル異性体 2
17		331.5	3.35	332	ピラン異性体 2 シス-シクロペンチル異性体 1
18		331.5	3.36	332	ピラン異性体 2 シス-シクロペンチル異性体 2

【 0 2 2 6 】

【表 6】

19		331.5	3.31	332	2種のジアステレオマー の混合物
20		331.5	3.41	332	ピラン異性体 1 シス-シクロペンデル 異性体 1
21		331.5	3.51	332	ピラン異性体 1 シス-シクロペンデル 異性体 2
22		331.5	3.38	332	ピラン異性体 2 シス-シクロペンデル 異性体 1
23		331.5	3.52	332	ピラン異性体 2 シス-シクロペンデル 異性体 1
24		331.5	3.22	332	
25		331.5	3.23	332	

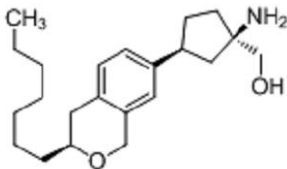
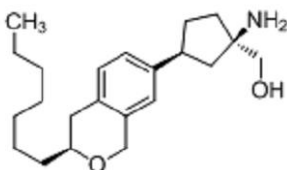
10

20

30

【 0 2 2 7 】

【表 7】

26		345.5	3.43	346	
27		345.5	3.52	346	

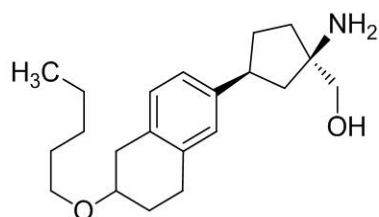
10

【0228】

実施例 28 および 29

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(6-(ペンチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 61】



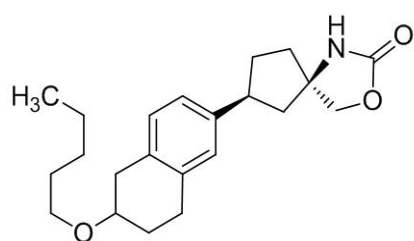
(28 および 29)

20

【0229】

調製例 28A: (5R, 7S) - 7-(6-(ペンチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化 62】



(28A)

30

【0230】

1-ペンタノール (10 mL、92 ミリモル)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (8.00 mg、0.042 ミリモル) およびトリメトキシメタン (0.613 mL、5.61 ミリモル) の混合物を窒素をゆっくりと流しながら 100 °C で 2 時間攪拌し、メタノールの副生成物を除去した。残りの液体を (5R, 7S) - 7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (400 mg、1.402 ミリモル) と混合し、窒素下の 100 °C で 2.5 時間攪拌した。次に、10% Pd/C (400 mg) を室温で添加し、つづいて酢酸エチル (5 mL) を加えた。混合物を水素バルーンの下で 4 時間激しく攪拌した。該混合物を膜フィルターを通して濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0~100% 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、(5R, 7S) - 7-(6-(ペンチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (350 mg、0.979 ミリモル) を粘着性の固体と

40

50

して得た。LC/MS $M^{+1} = 358$ ；該固体をキラル分離（ラックスーアミー 2（Lux-Amy-2）（3 x 25 cm）、25% MeOH、120 mL/分、220 nm、45℃）に付し、2種の異性体を得た。各異性体を次の方法で加水分解に付した。

【0231】

実施例 28（異性体 1）

（5R,7S）-7-（6-（ペンチルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（110 mg、0.308 ミリモル）、水酸化リチウム・一水和物（155 mg、3.69 ミリモル）、ジオキサン（1 mL）および水（1 mL）の混合物を窒素下の90℃で15時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチル（4 x 1 mL）で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相 HPLC（フェノメネックス・ルナ 5 μ 30 x 100 mm（Axia）；8分間にわたって30～100%溶媒Bの勾配；溶媒A：10% MeOH：90% H₂O：0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA）を用いて精製し、濃縮し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出して（（1R,3S）-1-アミノ-3-（6-（ペンチルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（61 mg、0.173 ミリモル）を白色の固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 332$ ；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ 7.03–6.95（m, 3H）、3.73–3.63（m, 1H）、3.57–3.42（m, 4H）、3.09–2.97（m, 2H）、2.95–2.85（m, 1H）、2.82–2.68（m, 2H）、2.27（dd, J=13.3, 7.8 Hz, 1H）、2.13–2.01（m, 2H）、1.97–1.46（m, 7H）、1.37–1.29（m, 4H）、0.94–0.87（m, 3H）

10

20

【0232】

実施例 29（異性体 2）

¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ 7.03–6.95（m, 3H）、3.73–3.64（m, 1H）、3.57–3.49（m, 2H）、3.48–3.40（m, 2H）、3.09–2.96（m, 2H）、2.95–2.86（m, 1H）、2.81–2.69（m, 2H）、2.25（dd, J=13.2, 7.9 Hz, 1H）、2.13–2.00（m, 2H）、1.95–1.83（m, 1H）、1.82–1.55（m, 5H）、1.48（dd, J=13.2, 11.0 Hz, 1H）、1.37–1.29（m, 4H）、0.93–0.87（m, 3H）

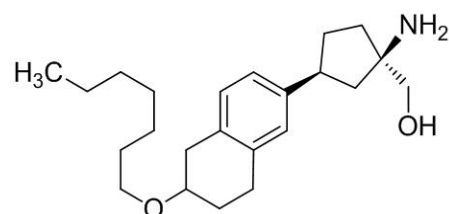
30

【0233】

実施例 30 および 31

（（1R,3S）-1-アミノ-3-（6-（ヘプチルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール

【化 63】



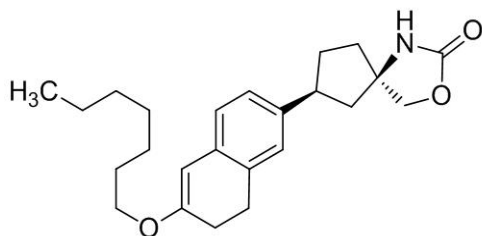
（30 および 31）

40

【0234】

調製例 30A：（5R,7S）-7-（6-（ヘプチルオキシ）-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン

【化 6 4】



(30A)

【0235】

10

(5R,7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(100mg、0.350ミリモル)および1-ヘプタノール(500 μ l、3.54ミリモル)のトルエン(2mL)中混合物に、p-トルエンスルホン酸・一水和物(5mg、0.026ミリモル)を添加した。オープン乾燥した3Åのモレキュラーシーブを添加し、混合物を還流温度で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサンの勾配(20分間にわたって0-100%EtOAcとする)を用いるシリカゲルカートリッジ(40g)に付して精製し、55mgの(5R,7S)-7-(6-(ヘプチルオキシ)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。HPLC保持時間=

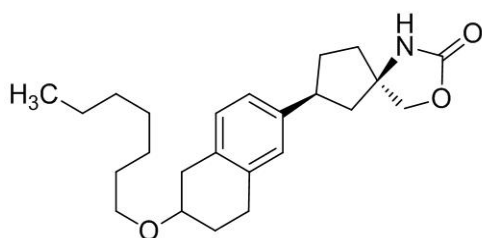
20

【0236】

調製例30B:(5R,7S)-7-(6-(ペンチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

30

【化 6 5】



(30B)

【0237】

40

(5R,7S)-7-(6-(ヘプチルオキシ)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(53mg、0.138ミリモル)のMeOH(10mL)中混合物に、パールマン(Pearlman)触媒(19.41mg、0.138ミリモル)を添加した。反応混合物をH₂のバルーン下で2時間水素添加に供した。触媒を濾去し、次に真空下で濃縮した。個々の異性体をキラルパック(CHIRALPAK)(登録商標)AS-Hカラムを用い、SFC条件(CO₂中30%MeOH)下で分離した。

【0238】

異性体1(30-B-i、9mg)キラルHPLC保持時間=8.55分間;LC/MS M⁺1=386; ¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.10-7.03(m, 1H)、7.00-6.91(m, 2H)、5.29(br.s., 1

50

H)、4.40-4.26 (m, 2H)、3.78-3.67 (m, 1H)、3.55 (qd, $J=6.6$ 、 2.4 Hz, 2H)、3.13-2.98 (m, 2H)、2.98-2.88 (m, 1H)、2.84-2.71 (m, 2H)、2.33 (dd, $J=13.2$ 、 7.3 Hz, 1H)、2.23-2.04 (m, 3H)、1.96 (dd, $J=13.1$ 、 10.9 Hz, 2H)、1.88-1.74 (m, 2H)、1.61 (quin, $J=6.9$ Hz, 4H)、1.43-1.21 (m, 6H)、0.95-0.85 (m, 3H)

【0239】

異性体2 (30-B-i i、9 mg) キラルHPLC保持時間=9.81分間; LC/MS $M^{+1}=386$; ^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.09-7.03 (m, 1H)、7.00-6.90 (m, 2H)、5.25 (s, 1H)、4.40-4.24 (m, 2H)、3.80-3.67 (m, 1H)、3.55 (qd, $J=6.6$ 、 2.4 Hz, 2H)、3.14-2.99 (m, 2H)、2.98-2.87 (m, 1H)、2.84-2.69 (m, 2H)、2.33 (dd, $J=13.2$ 、 7.3 Hz, 1H)、2.22-2.04 (m, 3H)、2.02-1.90 (m, 2H)、1.88-1.74 (m, 2H)、1.60 (q, $J=7.0$ Hz, 4H)、1.43-1.20 (m, 6H)、0.95-0.85 (m, 3H); それら異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

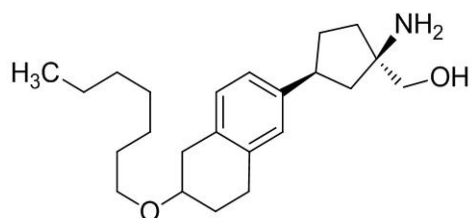
10

【0240】

実施例30: ((1R, 3S)-1-アミノ-3-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化66】

20



(30C)

【0241】

((5R, 7S)-7-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(異性体1) (30B-i、9 mg、0.023ミリモル) のジオキサン (4 mL) 中混合物に、1 N NaOHを添加した。反応混合物を100℃で一夜加熱し、次に冷却してTFAで酸性にした。混合物を真空下で濃縮し、次にMeOHでトリチュレートし、濾過した。濾液をHPLCに供して精製した。HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム (30 x 100 mm); MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA); 15分間にわたって20%-100%の勾配; 30 mL/分。正しい質量のフラクションを単離し、一夜凍結乾燥させた。5 mgの((1R, 3S)-1-アミノ-3-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(実施例30)を回収した。HPLC保持時間=9.31分(条件H); LC/MS $M^{+1}=360$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.07-6.98 (m, 3H)、3.83-3.73 (m, 1H)、3.71-3.51 (m, 4H)、3.18-3.08 (m, 1H)、3.04 (dd, $J=16.6$ 、 5.0 Hz, 1H)、2.96-2.85 (m, 1H)、2.82-2.68 (m, 2H)、2.42 (ddd, $J=13.3$ 、 7.1 、 1.2 Hz, 1H)、2.17-2.01 (m, 2H)、2.00-1.89 (m, 3H)、1.88-1.77 (m, 1H)、1.73 (t, $J=12.8$ Hz, 1H)、1.59 (quin, $J=6.9$ Hz, 2H)、1.45-1.22 (m, 8H)、0.96-0.86 (m, 3H)

30

40

【0242】

実施例31: ((1R, 3S)-1-アミノ-3-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

50

(5R,7S)-7-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(異性体2)(30-B-i i、8mg、0.021ミリモル)のジオキサン(4mL)中混合物に、1N NaOHを添加した。混合物を100℃で一夜加熱し、次に冷却してTFAで酸性にした。混合物を真空下で濃縮し、次にMeOHでトリチュレートし、濾過した。濾液をHPLCで精製した。HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm)；MeCN(0.1%TFA)／水(0.1%TFA)；15分間にわたって20%－100%の勾配とする；30mL／分。正しい質量のフラクションを単離し、一夜凍結乾燥させた。正しい質量のフラクションを単離し、一夜凍結乾燥させた。5mgの((1R,3S)-1-アミノ-3-(6-(ヘプチルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(実施例31)を回収した。HPLC保持時間=9.34分(条件H)；LC/MS $M^{+1}=360$ ； ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 7.03(s, 2H)、7.00(s, 1H)、3.83－3.73(m, 1H)、3.70－3.61(m, 2H)、3.61－3.50(m, 2H)、3.18－3.08(m, 1H)、3.04(dd, $J=16.4$ 、 4.7 Hz, 1H)、2.97－2.84(m, 1H)、2.81－2.66(m, 2H)、2.42(ddd, $J=13.4$ 、 7.1 、 1.1 Hz, 1H)、2.19－2.01(m, 2H)、2.00－1.89(m, 3H)、1.88－1.77(m, 1H)、1.73(t, $J=12.8$ Hz, 1H)、1.59(quin, $J=6.9$ Hz, 2H)、1.44－1.23(m, 8H)、0.97－0.87(m, 3H)

10

20

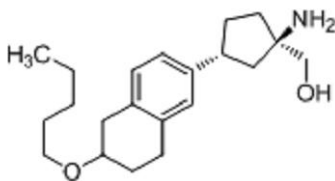
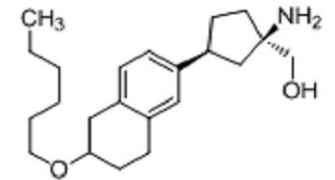
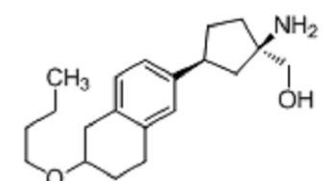
【0243】

次の化合物は実施例28および29の一般的操作に従って調製された。

【0244】

【表8】

表2

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間(分間)	HPLC 条件	MS (M^{+1})	注記
32		331.5	3.23	K	332	異性体1
33		331.5	3.23	K	332	異性体2
34		345.5	3.29	C	346	異性体1
35		345.5	3.26	C	346	異性体2
36		317.5	7.59	H	318	異性体1
37		317.5	7.59	H	318	異性体2

30

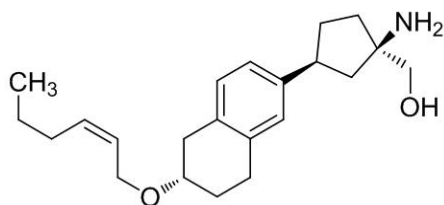
40

【0245】

実施例38

50

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-((Z) - ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール
【化67】



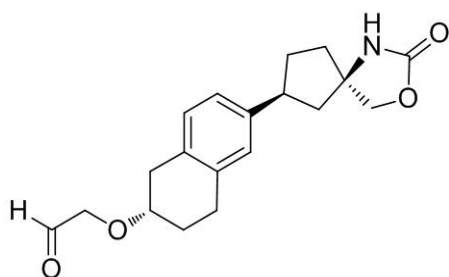
(38)

10

【0246】

調製例38A: 2-(((S) - 6-((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキシ) アセトアルデヒド

【化68】



(38A)

20

【0247】

ジ塩化オキサリル (68.9 mg、0.543ミリモル) のDCM (3 ml) 中溶液をN₂下で攪拌し、-78℃に冷却した。次にDMSO (64.2 μl、0.905ミリモル) を滴下して加え、その温度で1時間攪拌し、(5R, 7S) - 7-((S) - 6-(2-ヒドロキシエトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (150 mg、0.453ミリモル) のDCM (3 mL) 中溶液を滴下して加え (数滴のDMSOを添加し、この化合物の溶解を助成し)、その混合物を-78℃で30分間攪拌した。次にTEA (252 μl、1.810ミリモル) を滴下して加え、該混合物を-78℃で15分間攪拌し、室温への加温に供し、15分間攪拌した。混合物を0℃で水 (1 mL) でクエンチさせ、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和NH₄Cl (2 x 30 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮して2-(((S) - 6-((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキシ) アセトアルデヒド (150 mg) を白色の固体として得た。LC/MS M⁺ = 330

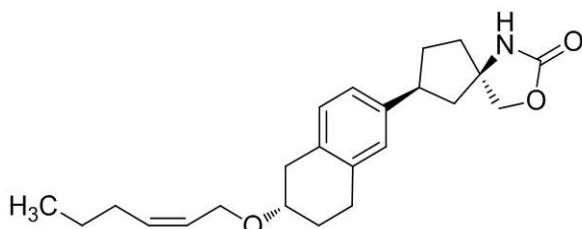
30

【0248】

調製例38B (異性体1) (条件1): (5R, 7S) - 7-((S) - 6-((Z) - ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

40

【化69】



(38B - 異性体1)

50

【0249】

臭化ブチルトリフェニルホスホニウム（116mg、0.364ミリモル）の -78°C の窒素下でのTHF（3mL）中溶液に、n-ブチルリチウム／ヘキサン（239 μl 、0.383ミリモル）をゆっくりと添加した。溶液を -78°C で15分間攪拌し、次に 0°C で30分間攪拌した（明橙色）。該溶液に、2-（（（S）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）オキシ）アセトアルデヒド（60mg、0.182ミリモル）／THF（3mL）を -78°C で添加した。反応混合物を -78°C で15分間攪拌し、室温で2時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を飽和 NH_4Cl （3x20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して所望の生成物の（5R,7S）-7-（（（S）-6-（（Z）-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン）を白色の固体として得た。LC/MS $\text{M}^{+1} = 370$

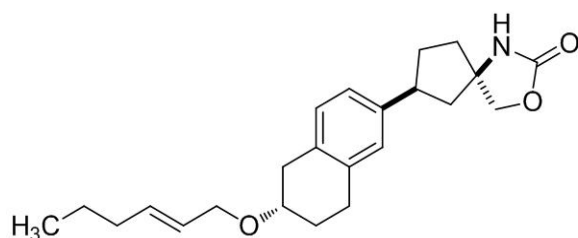
10

【0250】

調製例38B（異性体2）（条件2）：（5R,7S）-7-（（（S）-6-（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン

【化70】

20



(38B - 異性体2)

【0251】

KHMDS（683 μl 、0.683ミリモル）を5-（ブチルスルホニル）-1-フェニル-1H-テトラゾール（80mg、0.301ミリモル）および2-（（（S）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）オキシ）アセトアルデヒド（90mg、0.273ミリモル）の -78°C でのTHF（15mL）中溶液に滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、室温までの加温に付し、16時間攪拌した。次に、水（1mL）をアセトンドライアイスで冷却しながら添加し、該混合物を室温への加温に供し、つづいて水（10mL）を添加し、EtOAc（30mL）で抽出し、飽和 NaHCO_3 （2x15mL）、ブライン（20mL）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、真空下で濃縮して所望の生成物を得、それをISCOカラム（12g、EtOAc／ヘキサン＝0%－40%）を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、（5R,7S）-7-（（（S）-6-（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（15mg）を得た。LC/MS $\text{M}^{+1} = 370$

30

40

【0252】

実施例38：

（5R,7S）-7-（（（S）-6-（（Z）-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（90mg、0.244ミリモル）のジオキサン（2mL）中溶液に、水酸化リチウム（58.3mg、2.436ミリモル）／水（1mL）を添加し、 100°C で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロタベイパー（rotavapor）上で濃縮して粗生成物を得、それをプレパラテ

50

イブHPLC（カラム：フェノメネックス・ルナ C18 5 μ 21.2 x 100 mm；溶媒A：10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA；勾配時間=15分間；開始B=0%、最終B=100%；停止時間=25分間）に付して精製し、（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（（Z）-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノールを得た。LC/MS M⁺1=344；HPLC保持時間=8.20分間（条件L）；¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄） δ 7.10-6.90（m, 3H）、5.70-5.60（m, 2H）、4.2（m, 2H）、3.8（m, 1H）、3.65（m, 2H）、3.25-2.72（m, 5H）、2.40（m, 1H）、2.15（m, 3H）、2.10-1.72（m, 6H）、1.44（m, 3H）、0.92（t, J=7.5Hz, 3H）

10

【0253】

実施例38の一般的操作を用いて、次の化合物が調製された。

【0254】

【表9】

表3

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
39		343.5	8.21	L	344	工程B 条件1
40		343.5	7.23	L	344	工程B 条件2
41		343.5	7.25	L	344	工程B 条件2
42		357.5	7.62	L	358	工程B 条件1

20

30

40

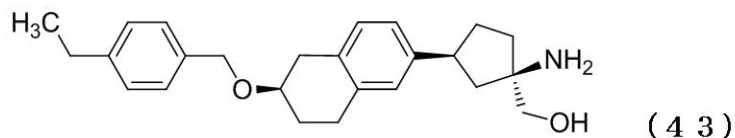
【0255】

実施例43

（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（R）-6-（（4-エチルベンジル）オキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール

50

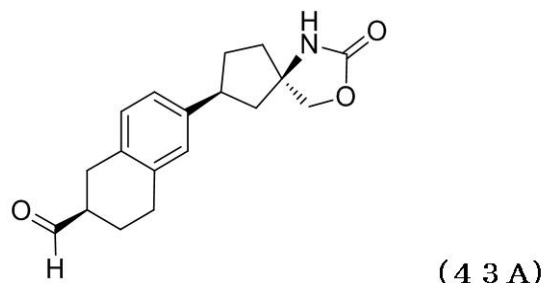
【化 7 1】



【0256】

調製例 43A: (R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

【化 7 2】



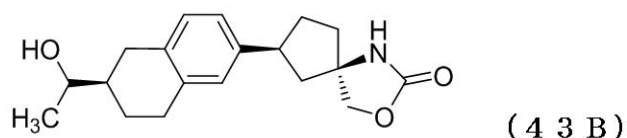
【0257】

塩化オキサリル (261 μ l、2.99 ミリモル) の DCM (5 ml) 中溶液を N_2 下で攪拌し、 $-78^\circ C$ に冷却した。次に DMSO (424 μ l、5.97 ミリモル) を滴下して加え、その温度で 1 時間攪拌し、(5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (調製例 51C、600 mg、1.991 ミリモル) の DCM (3 ml) / DMSO (1 ml) 中溶液を滴下して加え、該混合物をその同じ温度で 30 分間攪拌した。次に TEA (1110 μ l、7.96 ミリモル) を滴下して加え、その混合物を 15 分間攪拌し、室温への加温に供し、さらに 15 分間攪拌した。混合物を $0^\circ C$ にて水 (1 ml) でクエンチさせ (1 ml)、EtOAc (50 ml) で希釈し、飽和 NH_4Cl (2 x 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (25 g、EtOAc / ヘキサン = 0 - 100%、勾配時間 = 15 分間) に付して精製し、500 mg の所望の生成物、(R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド (500 mg) を回収した。LC/MS $M^+ - 1 = 300$

【0258】

調製例 43B: (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 7 3】



【0259】

(R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド (500 mg、1.670 ミリモル) および THF (5 mL) の攪拌混合物に、臭化メチルマグネシウムの溶液 (2227 μ l、6.68 ミリモル) (ジエチルエーテル中 3 M) を $-78^\circ C$ で滴下して加えた。その溶液を室温にまで徐々に加温させ、窒素下で一夜攪拌した。反応物を $0^\circ C$ に

10

20

30

40

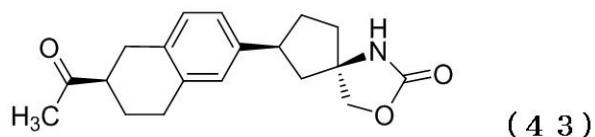
50

て水でクエンチさせた。その混合物を E t O A c (3 0 m l) で抽出し、飽和 N H ₄ C l (2 x 3 0 m l)、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、フラッシュクロマトグラフィー (2 5 g、E t O A c / ヘキサン = 0 - 1 0 0 %、勾配時間 = 1 2 . 5 分間) に付して精製し、(5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (4 6 0 m g) を回収した。L C / M S M ⁺ 1 = 3 1 6

【 0 2 6 0 】

調製例 4 3 C : (5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - アセチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン

【 化 7 4 】



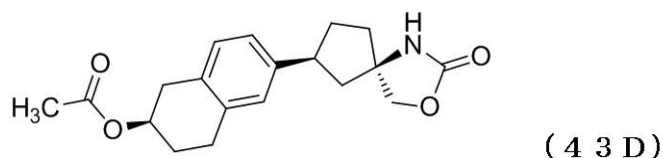
【 0 2 6 1 】

塩化オキサリル (5 1 1 μ l、5 . 8 3 ミリモル) の D C M (5 m l) 中溶液を N ₂ 下で攪拌し、- 7 8 ° C に冷却した。次に D M S O (6 2 1 μ l、8 . 7 5 ミリモル) を滴下して加え、該混合物を - 7 8 ° C で 1 時間攪拌した。(5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (4 6 0 m g、1 . 4 5 8 ミリモル) の D C M (3 m l) 中溶液を滴下して加え、その混合物を - 7 8 ° C で 3 0 分間攪拌した。ついで T E A (1 2 2 0 μ l、8 . 7 5 ミリモル) を滴下して加え、該混合物を 1 5 分間攪拌し、室温までの加温に供し、1 5 分間攪拌した。混合物を 0 ° C にて水 (1 m l) でクエンチさせ、E t O A c (5 0 m l) で希釈し、それを飽和 N H ₄ C l (2 x 3 0 m l) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、真空下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2 5 g、E t O A c / ヘキサン = 0 - 1 0 0 %、勾配時間 = 1 5 分間) に付して精製し、所望の化合物 (5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - アセチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (2 3 9 m g) を回収した。L C / M S M ⁺ 1 = 3 1 4

【 0 2 6 2 】

調製例 4 3 D : (R) - 6 - ((5 R, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル アセタート

【 化 7 5 】

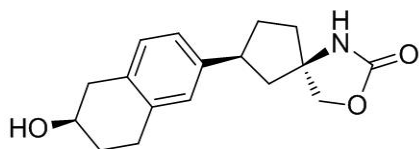


【 0 2 6 3 】

(5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - アセチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (2 2 0 m g、0 . 7 0 2 ミリモル) の D C M (4 m l) 中溶液に、7 7 % m - C P B A (3 1 5 m g、1 . 4 0 4 ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で 6 0 時間攪拌し、その後でそれを 0 . 2 N 水性 N a O H (1 0 m l) で洗浄した。その洗浄液を D C M (2 x 1 5 m l) で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空下で溶媒を除去した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 2 g、E t O A c / ヘキサン = 0 - 6 0 %、勾配時間 = 1 5 分間) に付して精製し、所望の生成物である (R) - 6 - ((5 R, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ

フタレン-2-イル アセタート (220 mg) を回収した。LC/MS $M^{+1} = 330$
【0264】

調製例 43E: (5R, 7S)-7-((R)-6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン
【化76】



(43E)

10

【0265】

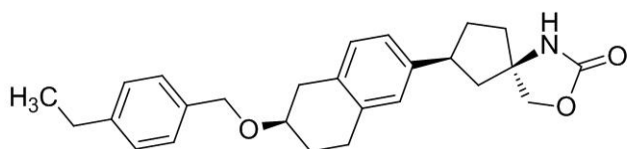
(R)-6-((5R, 7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル アセタート (200 mg、0.607 ミリモル) の MeOH (2 ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム (1822 μ l、1.822 ミリモル) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 ml) に溶かし、飽和 NaHCO₃ (10 ml) およびブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮して所望の生成物である (5R, 7S)-7-((R)-6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (165 mg) を得、それをそのまま次の工程に用いた。LC/MS $M^{+1} = 288$

20

【0266】

調製例 43F: (5R, 7S)-7-((R)-6-((4-エチルベンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化77】



(43F)

30

【0267】

(5R, 7S)-7-((R)-6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (15 mg、0.052 ミリモル) を乾燥した 8 ml の管中にて無水ニトロメタン (1.5 ml) に溶かした。無水塩化第二鉄 (III) (2 mg、0.012 ミリモル)、4-エチルベンズアルデヒド (14.01 mg、0.104 ミリモル) およびトリエチルシラン (12.14 mg、0.104 ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に、10 ml の水を加え、水層を DCM (2 x 15 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。混合物を濾過して濃縮した。その残渣をグラジエントフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0-60% EtOAc、ISCO カラム 12 g) を介して精製し、所望の生成物である (5R, 7S)-7-((R)-6-((4-エチルベンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (18 mg) を得た。LC/MS $M^{+1} = 406$

40

【0268】

実施例 43:

(5R, 7S)-7-((R)-6-((4-エチルベンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (20 mg、0.049 ミリモル) を水酸化リチウム・水和物 (31.0 mg、0.740 ミリ

50

モル)と1,4-ジオキサン(2ml)および水(0.5ml)中にて混合し、その混合物をN₂下の100℃で一夜攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣をDCM(40ml)に溶かし、水(15ml)およびブライン(10ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させて濃縮した。固体をMeCN(2ml)と混合し、溶媒を除去し、その固体を真空下で一夜にわたって乾燥させて粗生成物を得、それをプレパラティブHPLC(フェノメネックス・ルナ(Phenomenex Luna)C18 5μ(21.2x150mm)、溶媒A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA、開始B%=0、最終%B=100;勾配時間=15分間、停止時間=20分間)を用いて精製し、((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((4-エチルペンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(15mg)を得た。LC/MS M⁺1=380;HPLC RT=7.61(条件L);¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 7.35-7.25(m, 2H)、7.23-7.15(m, 2H)、7.06-6.94(m, 3H)、4.66-4.55(m, 2H)、3.94-3.83(m, 1H)、3.57-3.41(m, 2H)、3.12-2.88(m, 3H)、2.84-2.59(m, 4H)、2.26-1.66(m, 7H)、1.59-1.46(m, 1H)、1.29-1.17(m, 3H)

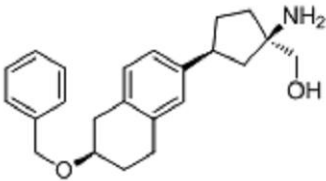
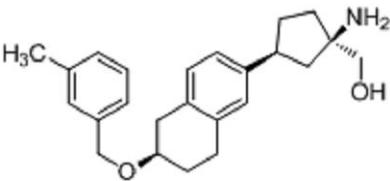
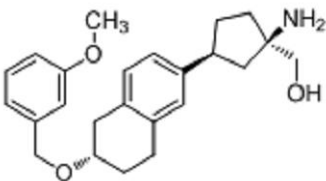
【0269】

表4に列挙される実施例は実施例43の一般的操作に従って調製された。

【0270】

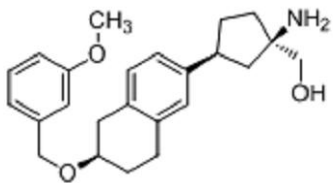
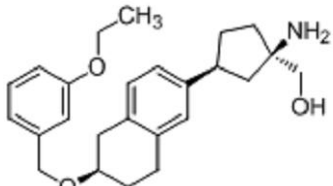
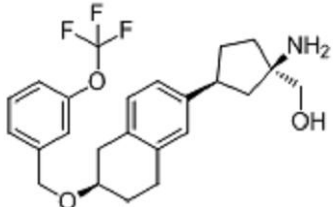
【表10】

表4

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺ 1)
44		351.49	6.70	L	352
45		365.51	8.17	L	366
46		381.51	6.82	L	382

【0271】

【表 1 1】

47		381.51	6.82	L	382
48		395.54	7.10	L	396
49		435.48	8.82	L	436

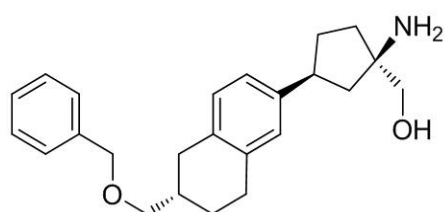
【0272】

20

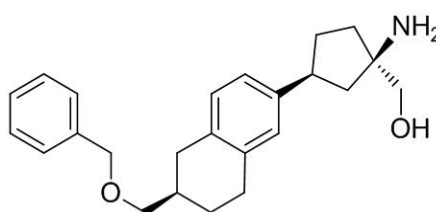
実施例 50 および 51

((1R,3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール

【化 7 8】



(50)



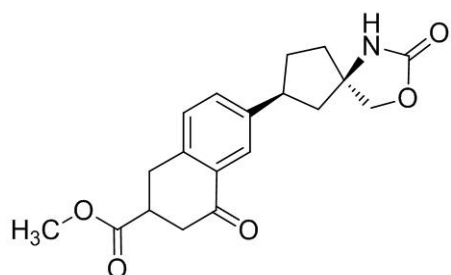
(51)

30

【0273】

調製例 50A: メチル 4-オキソ-6-((5R,7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート

【化 7 9】



(50A)

40

【0274】

炭酸カリウム (523 mg、3.78 ミリモル)、(5R,7S) - 7 - (4-ブロモフェニル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (800 mg、2.70 ミリモル)、イタコン酸 (457 mg、3.51 ミリモル) およびアセトニトリル (8 mL) の混合物に、水 (2.4 mL) を添加した。その混合物を二酸化炭素の放出が止むまで攪拌し、次に窒素を 3 分間通気した。酢酸パラジウム (II) (30.3 mg、0.135 ミリ

50

モル) およびトリ-*o*-トリルホスフィン (82 mg、0.270ミリモル) を添加した後、該混合物に窒素をさらに3分間通気した。混合物を80℃で20時間攪拌し、ついで濃縮した。残渣を水 (40 mL) と混合し、炭酸カリウムで塩基性にし、濾過した。濾液をジエチルエーテル (2 x 15 mL) で洗浄し、6 N 水性塩酸でその pH を約 2 の酸性にした。固体を分離し、水溶液を THF / EtOAc (3 : 1) の混合液 (4 x 10 mL) で抽出した。固体と抽出液を合わせ、濃縮した。LC/MS $[M-H_2O]^+ = 328$

【0275】

残渣を THF (5 mL)、酢酸エチル (5 mL)、メタノール (20 mL) および 10 % Pd/C (400 mg、0.376ミリモル) と混合し、水素バルーンの下で一夜水素添加に付した。触媒を膜フィルターを通して濾去し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、凍結乾燥させて固体を得た。LC/MS $[M-H_2O]^+ = 330$

10

【0276】

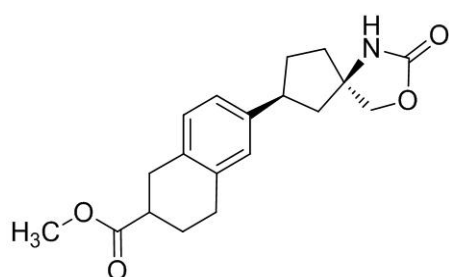
その固体を 98 % 硫酸 (15 mL、281ミリモル) と混合した。その透明な溶液を室温で4時間攪拌した。メタノール (8 mL、198ミリモル) を水浴で冷却しながらゆっくりと添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後で氷 (150 g) 上に注いだ。混合物を酢酸エチル (4 x 40 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 10 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、メチル 4-オキソ-6-((5*R*, 7*S*)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (440 mg、1.281ミリモル) を得た。LC/MS $M^+ = 344$

20

【0277】

調製例 50B : メチル 6-((5*R*, 7*S*)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート

【化80】



(50B)

30

【0278】

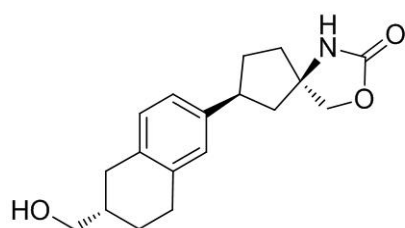
メチル 4-オキソ-6-((5*R*, 7*S*)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (440 mg、1.281ミリモル)、MeOH (15 mL)、酢酸 (1.5 mL) および 10 % Pd/C (200 mg、0.188ミリモル) の混合物を水素バルーンの下で2日間にわたって水素添加に供した。混合物を膜フィルターを通して濾過した。濾液を濃縮し、メチル 6-((5*R*, 7*S*)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (337 mg、1.023ミリモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^+ = 330$

40

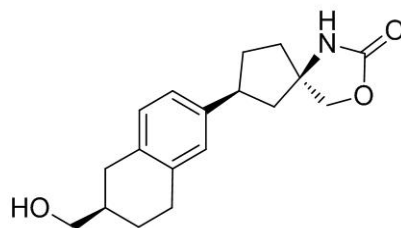
【0279】

調製例 50C および 51C : (5*R*, 7*S*)-7-(6-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化 8 1】



(50C)



(51C)

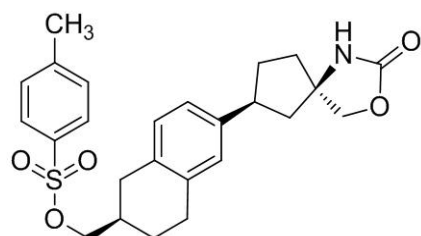
【0280】

メチル 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (337mg、1.023ミリモル)、無水テトラヒドロフラン (3mL) および水素化ホウ素リチウムの 2N THF 溶液 (2.56mL、5.12ミリモル) の混合物を 70℃ で 4 時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液を 0℃ でゆっくりと添加し、その反応物をクエンチさせた。水および酢酸エチルを添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して (5R,7S)-7-(6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (300mg、0.995ミリモル) を得た。LC/MS $M^+ = 302$; キラル SFC 分離 (AD-H (4.6 x 25 cm)、CO₂ 中 45% MeOH、3mL/分、220nm、35℃) に付し、エナンチオマー 50C および 51C を白色の固体として得た。異性体 50C : (5R,7S)-7-((S)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン; 異性体 51C : (5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン; エナンチオマーは、各々独立して、以下に記載されるように誘導体に変換された。

【0281】

調製例 51D : ((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート

【化 8 2】



(51D)

【0282】

((5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (エナンチオマー 51C ; 690mg、2.289ミリモル) を乾燥ピリジン (5mL) に溶かし、p-トルエンスルホンクロリド (1309mg、6.87ミリモル) を一度に添加した。得られた混合物を室温で 4 時間反応させた。溶媒を真空下で除去した。残渣を塩化メチレンおよびメタノールに溶かした。フラッシュクロマトグラフィー (40g シリカゲルカラム、ヘキサン中 20~100% 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (860m

10

20

30

40

50

g、1.888ミリモル)を白色の固体として得た。LC/MS $M^+1 = 456$

【0283】

実施例51:

ベンジルアルコール(0.031mL、0.296ミリモル)およびカリウムtert-ブトキシドの1N THF溶液(0.263mL、0.263ミリモル)の攪拌混合物に、((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(15mg、0.033ミリモル)を添加した。得られた混合物を窒素下の70℃で一夜攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を水(0.5mL)、水酸化リチウム・一水和物(28mg、0.66ミリモル)およびジオキサン(1mL)と混合した。得られた混合物を窒素下の100℃で7時間および室温で一夜攪拌した。混合物を酢酸エチル(4x1mL)で抽出し、酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥させて濃縮した。粗材料を以下の条件を用いるプレパラティブLC/MS(カラム:ウォーターズ・エックスブリッジ(Waters XBridge) C18、19x150mm、5- μ m粒子;ガードカラム:ウォーターズ・エックスブリッジ C18、19x10mm、5- μ m粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:15分間にわたって15-100%Bとし、ついで100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分)に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、乾燥させて((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((ベンジルオキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(8.0mg、0.022ミリモル)を固体として得た。HPLC保持時間=1.66分(条件A);LC/MS $M^+1 = 366$; ^1H NMR(500MHz、メタノール- d_4) δ 7.38-7.34(m, 4H)、7.33-7.27(m, 1H)、7.03-6.96(m, 3H)、4.56(s, 2H)、3.56-3.44(m, 4H)、3.08-2.97(m, 1H)、2.87(dd, J=15.9、4.5Hz, 1H)、2.83-2.77(m, 2H)、2.47(dd, J=16.3、10.9Hz, 1H)、2.26(dd, J=12.9、7.4Hz, 1H)、2.16-1.98(m, 3H)、1.98-1.86(m, 1H)、1.84-1.69(m, 2H)、1.61-1.53(m, 1H)、1.51-1.40(m, 1H)

10

20

30

【0284】

実施例50:

実施例50は工程Dおよび工程Eの操作を用いて異性体50C:(5R,7S)-7-((S)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンより調製された。HPLC保持時間=1.65分(条件A);LC/MS $M^+1 = 366$; ^1H NMR(500MHz、メタノール- d_4) δ 7.62(s, 1H)、7.34-7.38(m, 3H)、7.30(dq, J=8.8、4.2Hz, 1H)、7.04-6.96(m, 3H)、4.56(s, 2H)、3.61-3.50(m, 2H)、3.48(d, J=6.9Hz, 2H)、3.10-2.98(m, 1H)、2.88(dd, J=16.3、4.5Hz, 1H)、2.83-2.76(m, 2H)、2.47(dd, J=16.3、10.4Hz, 1H)、2.33(dd, J=13.4、7.4Hz, 1H)、2.17-1.99(m, 3H)、1.99-1.79(m, 3H)、1.66(t, J=12.4Hz, 1H)、1.51-1.39(m, 1H)

40

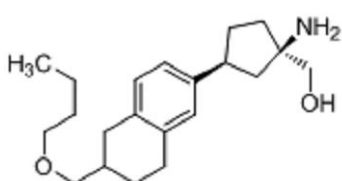
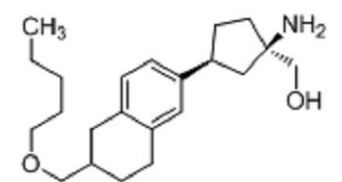
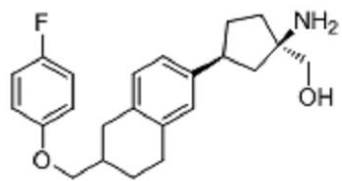
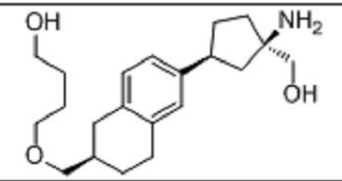
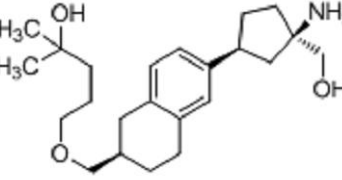
【0285】

表5に列挙される実施例は実施例50および51の一般的操作に従って調製された。

【0286】

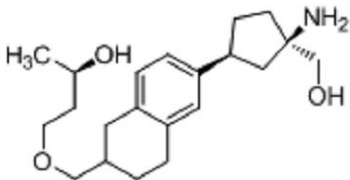
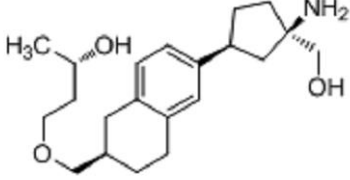
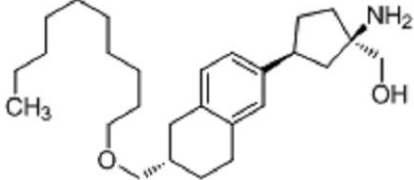
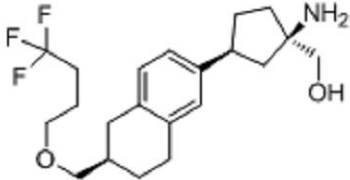
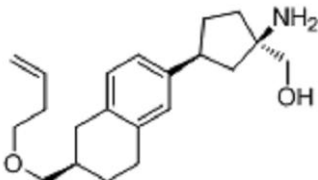
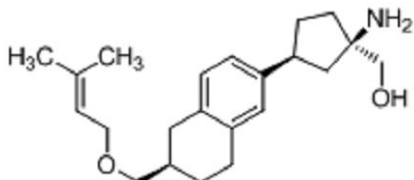
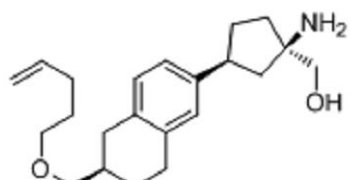
【表 1 2】

表5

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持 時間 (分)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
52		331.5	1.68	A	332	異性体 1
53		331.5	3.09	A	332	異性体 2
54		345.5	1.85	A	346	異性体 1
55		345.5	1.85	A	346	異性体 2
56		369.5	1.68	A	370	異性体 1
57		369.5	3.18	A	370	異性体 2
58		347.5	1.06	A	348	異性体 1
59		361.5	1.18	A	362	異性体 1

【 0 2 8 7 】

【表 1 3】

60		347.5	1.07	A	348	異性体 1
61		347.5	1.07	A	348	異性体 2
62		347.5	1.07	A	348	異性体 1
63		415.7	2.51	A	416	
64		385.5	1.39	A	386	
65		329.5	6.62	L	330	
66		343.5	6.97	L	344	
67		343.5	7.15	L	344	

【 0 2 8 8 】

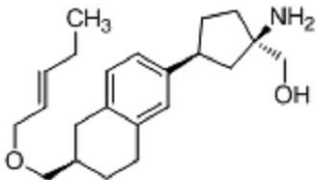
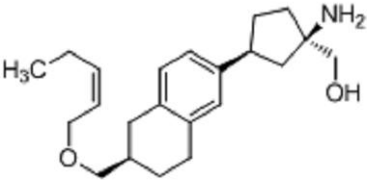
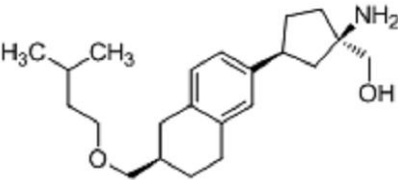
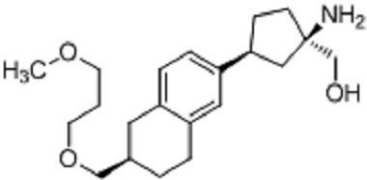
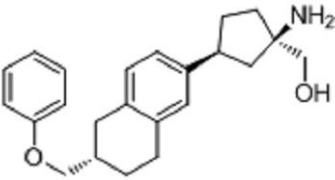
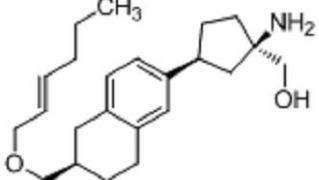
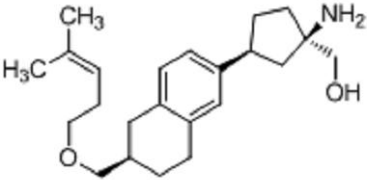
10

20

30

40

【表 1 4】

68		343.5	7.17	L	344	
69		343.5	7.11	L	344	
70		345.5	3.25	C	346	
71		347.5	5.60	L	348	
72		351.5	8.26	L	353	調製例 (6S)-50D を用いた
73		357.5	7.83	L	358	
74		357.5	7.65	L	358	

【 0 2 8 9 】

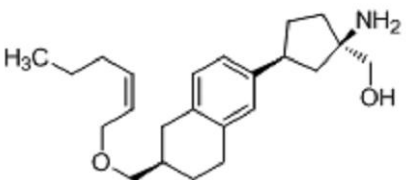
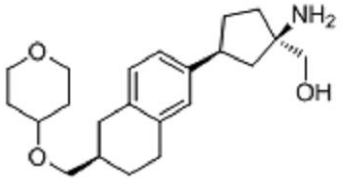
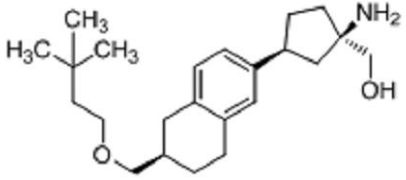
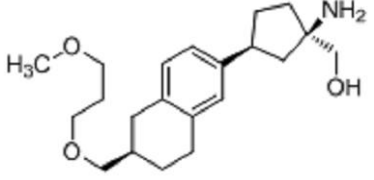
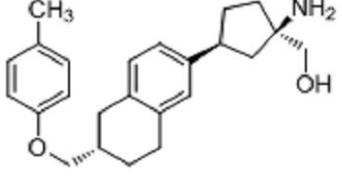
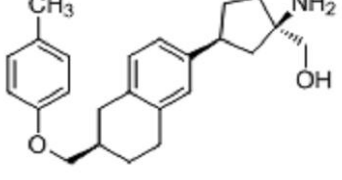
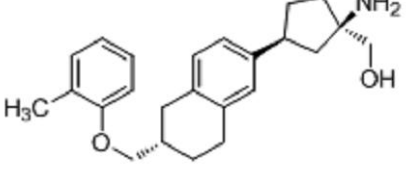
10

20

30

40

【表 15】

75		357.5	7.73	L	358	
76		359.5	6.50	L	360	
77		359.6	3.33	C	360	
78		361.5	5.97	L	362	
79		365.5	7.64	L	366	調製例 (6S)-50D を用いた
80		365.5	8.78	L	366	
81		365.5	7.76	L	366	調製例 (6S)-50D を用いた

【0290】

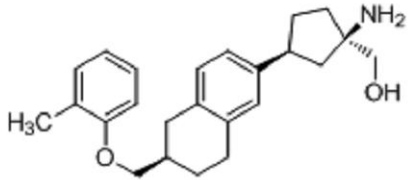
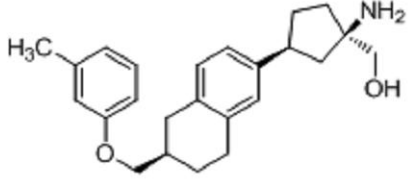
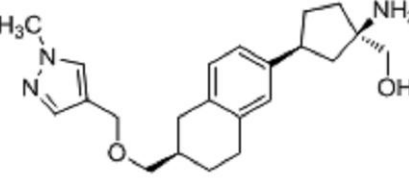
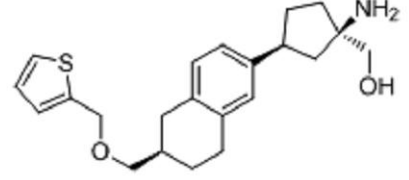
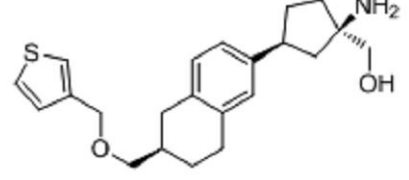
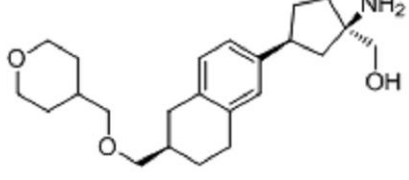
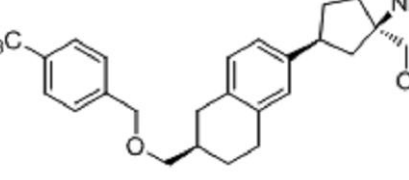
10

20

30

40

【表 16】

82		365.5	8.84	L	366	
83		365.5	8.75	L	366	
84		369.5	5.09	L	370	
85		371.5	6.89	L	372	
86		371.5	6.80	L	372	
87		373.5	6.97	L	374	
88		379.5	7.51	L	380	

【0291】

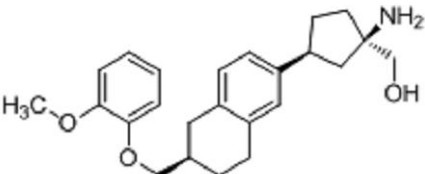
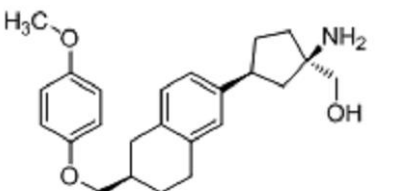
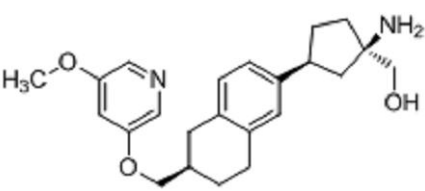
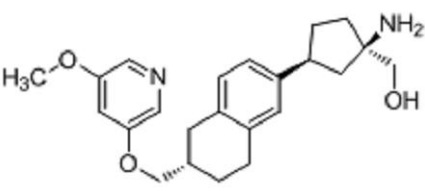
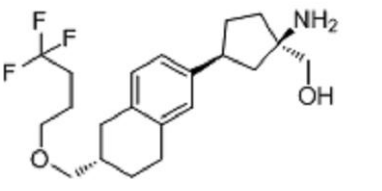
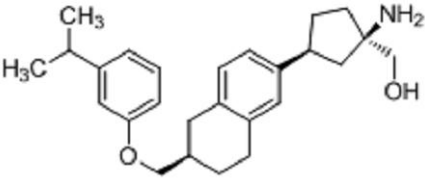
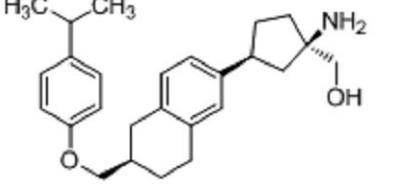
10

20

30

40

【表 17】

89		381.5	2.88	C	382	
90		381.5	3.01	C	382	
91		382.5	4.23	L	383	
92		382.5	4.22	L	383	調製例 (6S)-50D を用いた
93		385.5	2.96	C	386	
94		393.6	8.49	L	394	
95		393.6	8.58	L	394	

【0292】

10

20

30

40

【表 18】

96		395.5	6.98	L	396	
97		395.5	7.11	L	396	調製例 (6 <i>S</i>)-50D を用いた
98		395.5	7.03	L	396	調製例 (6 <i>S</i>)-50D を用いた
99		395.5	6.97	L	396	
100		395.5	7.07	L	396	
101		395.5	7.56	L	396	
102		399.5	6.50	L	360	

10

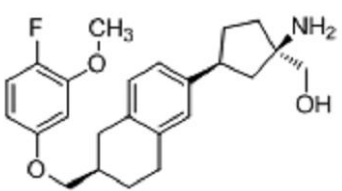
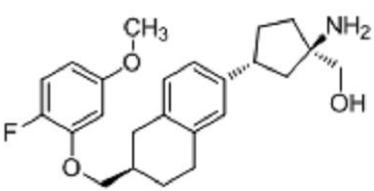
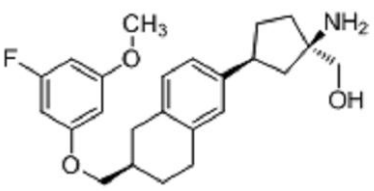
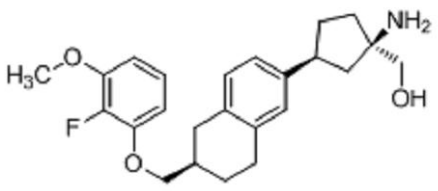
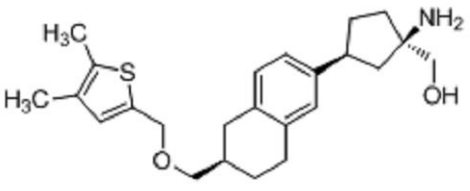
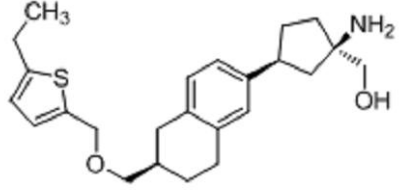
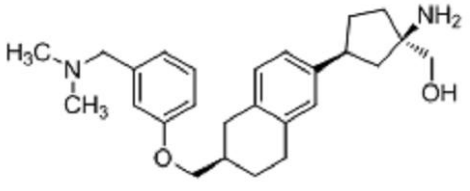
20

30

40

【0293】

【表 19】

103		399.5	8.21	L	400	
104		399.5	7.12	L	400	
105		399.5	7.56	L	400	
106		399.5	7.04	L	400	
107		399.6	7.72	L	400	
108		399.6	7.82	L	400	
109		408.6	5.50	L	409	

10

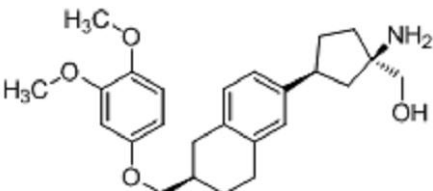
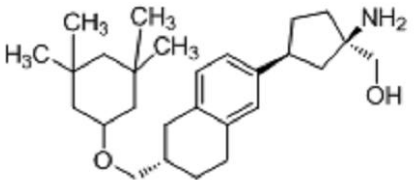
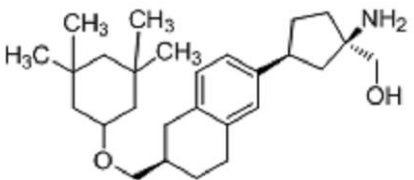
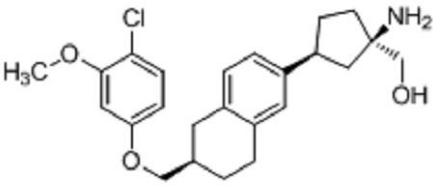
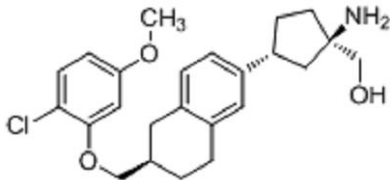
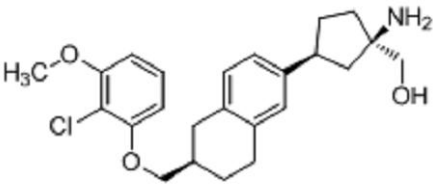
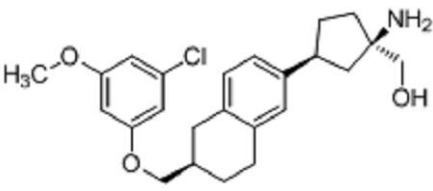
20

30

40

【0294】

【表 2 0】

110		411.5	2.86	C	412	
111		413.6	2.34	A	414	
112		413.6	2.15	A	414	
113		416.0	8.77	L	416	
114		416.0	7.63	L	416	
115		416.0	7.25	L	416	
116		415.9	8.02	L	416	

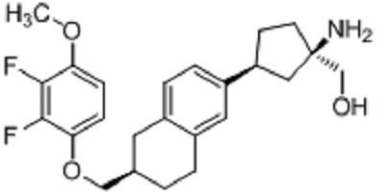
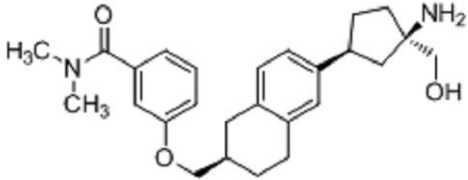
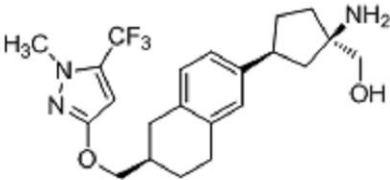
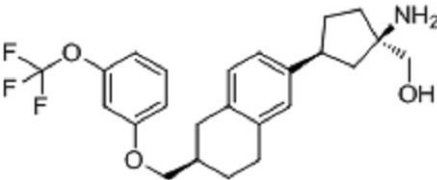
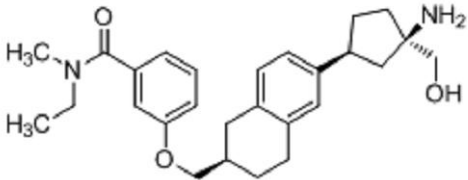
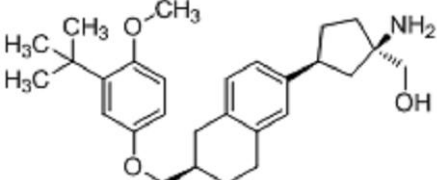
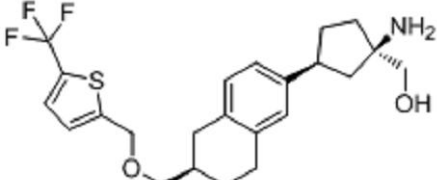
10

20

30

40

【表 2 1】

117		417.5	3.11	C	418	
118		422.6	5.88	L	523	
119		423.5	7.14	L	424	
120		435.5	8.26	L	436	
121		436.6	6.21	L	437	
122		437.6	3.64	C	438	
123		439.5	7.89	L	440	

10

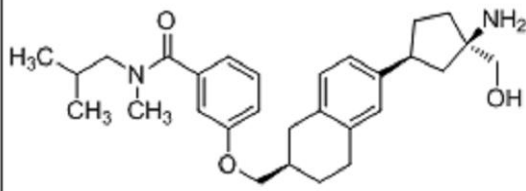
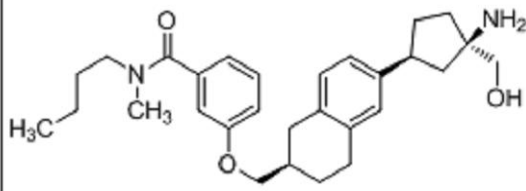
20

30

40

【 0 2 9 6 】

【表 2 2】

124		464.7	6.93	L	465	
125		464.7	6.99	L	465	

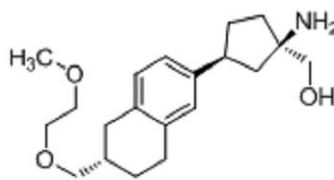
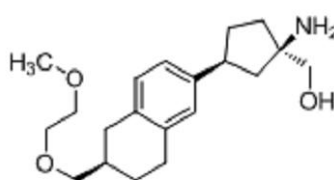
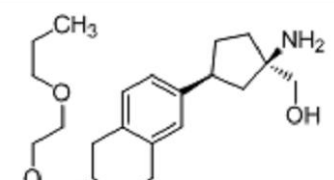
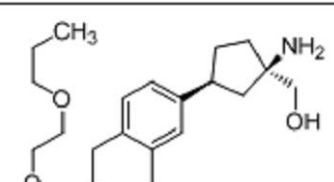
【0 2 9 7】

表 6 に列挙される実施例は実施例 5 0 および 5 1 の一般的操作に従って調製された。

【0 2 9 8】

【表 2 3】

表 6

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
126		333.5	0.28	A	334	異性体 1
127		333.5	0.25	A	334	異性体 2
128		361.5	0.44	A	362	異性体 1
129		361.5	0.66	A	362	異性体 2

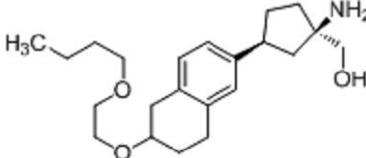
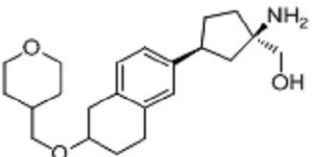
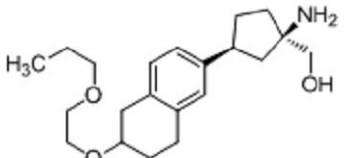
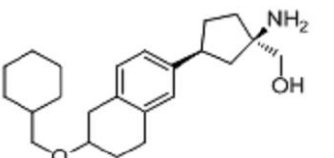
【0 2 9 9】

表 7 に列挙される実施例は実施例 3 0 および 3 1 の一般的操作に従って調製された。

【 0 3 0 0 】

【 表 2 4 】

表 7

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
130		361.5	7.41	L	362	異性体 1
131		361.5	7.46	L	362	異性体 2
132		359.2	6.18	L	360	異性体 1
133		359.2	6.20	L	360	異性体 2
134		347.5	7.14	L	348	異性体 1
135		347.5	6.80	L	348	異性体 2
136		357.5	8.07	L	358	異性体 1
137		357.5	8.97	L	358	異性体 2

【 0 3 0 1 】

表 8 に列挙される実施例は実施例 5 0 および 5 1 の一般的操作に従って調製された。

【 0 3 0 2 】

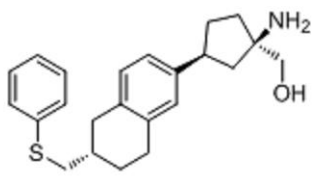
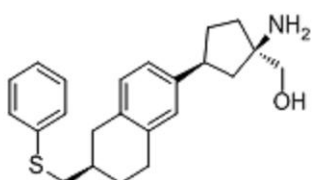
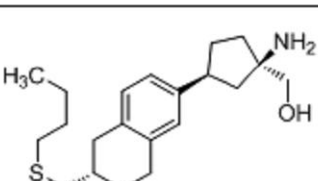
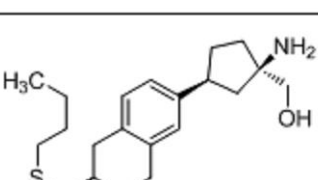
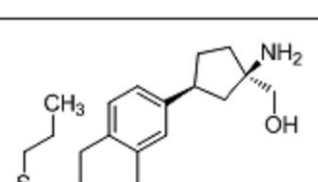
10

20

30

【表 2 5】

表 8

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
138		367.5	1.72	A	368	異性体 1
139		367.5	1.73	A	368	異性体 2
140		347.6	1.53	A	348	異性体 1
141		347.6	1.53	A	348	異性体 2
142		333.5	3.15	C	334	

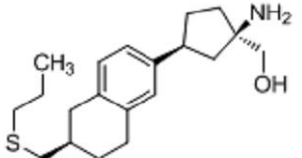
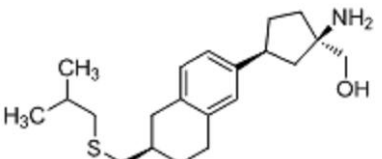
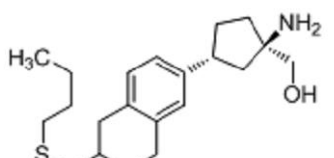
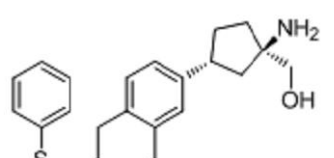
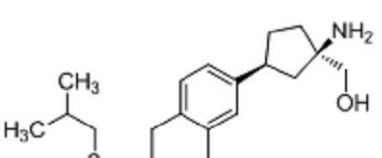
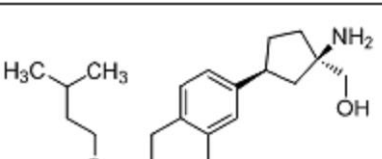
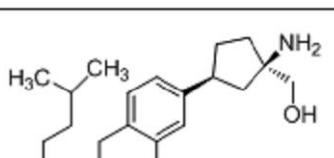
【 0 3 0 3 】

10

20

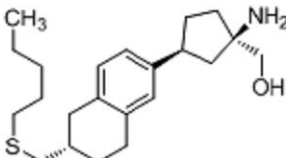
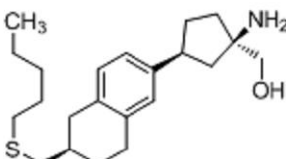
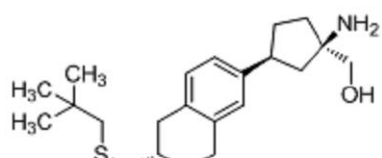
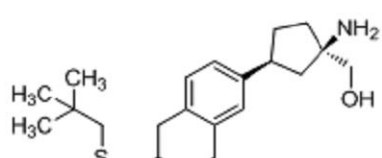
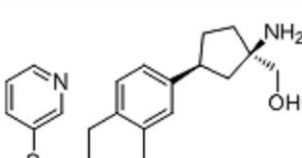
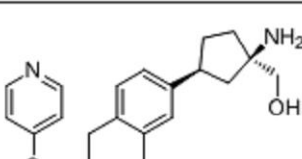
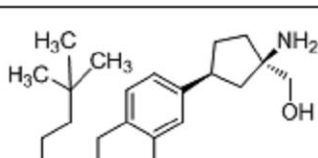
30

【表 2 6】

143		333.5	3.12	C	334	
144		347.6	3.30	C	348	
145		347.6	8.91	L	348.1	異性体 1
146		347.6	8.90	L	348.1	異性体 2
147		367.6	8.56	L	368.1	異性体 1
148		367.6	8.55	L	368.1	異性体 2
149		347.6	3.26	C	348	
150		361.6	2.05	A	362	
151		361.6	3.43	C	362	

【 0 3 0 4 】

【表 2 7】

152		361.6	3.43	C	362	
153		361.6	3.49	C	362	
154		361.6	3.47	C	362	
155		361.6	3.40	C	362	
156		368.5	2.42	C	369	
157		368.5	1.66	C	369	
158		375.6	3.59	C	376	

【 0 3 0 5 】

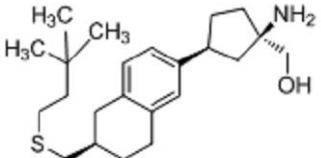
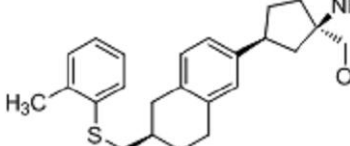
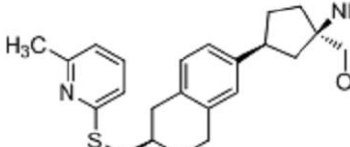
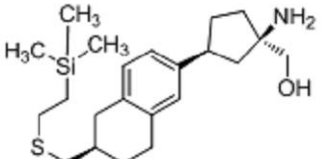
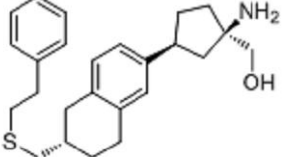
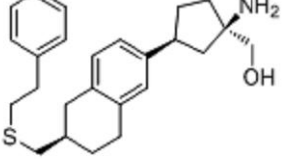
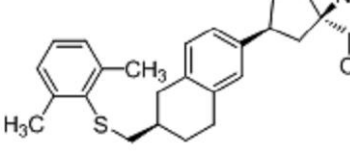
10

20

30

40

【表 2 8】

159		375.6	3.49	C	376	
160		381.6	3.40	C	382	
161		382.6	2.13	C	283	
162		391.7	2.03	A	392	
163		395.6	3.38	C	396	
164		395.6	3.36	C	396	
165		395.6	3.63	C	396	

【 0 3 0 6 】

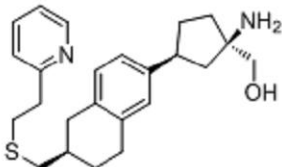
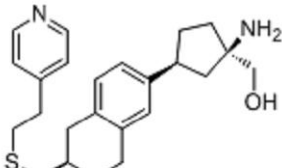
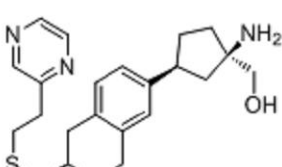
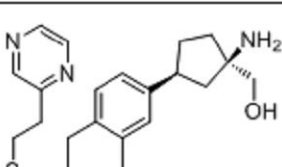
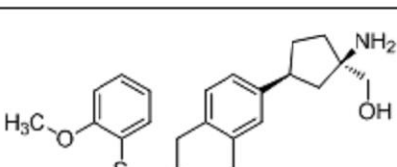
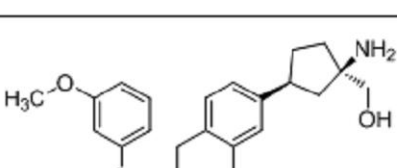
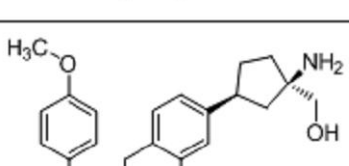
10

20

30

40

【表 2 9】

166		396.6	0.99	A	397	
167		396.6	1.79	C	397	
168		397.6	1.36	A	398	
169		397.6	2.56	C	398	
170		397.6	3.05	C	398	
171		397.6	3.21	C	398	
172		397.6	3.21	C	398	

【 0 3 0 7 】

10

20

30

40

【表 3 0】

173		409.6	3.58	C	410	
174		425.7	2.16	A	426	
175		427.6	3.03	C	428	

10

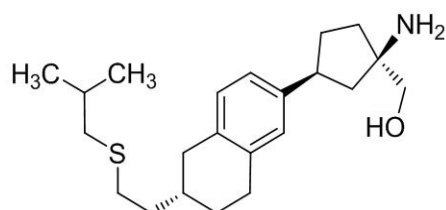
【0308】

実施例 176

20

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S)-6-(2-(イソブチルチオ)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化 8 3】



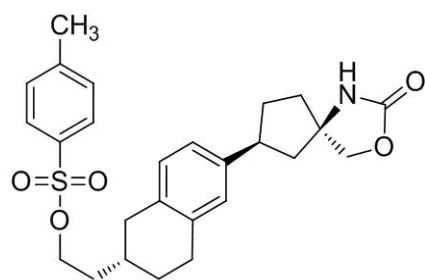
(176)

30

【0309】

調製例 176A: 2-((S)-6-((5R, 7S)-2-オキシ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

【化 8 4】



(176A)

40

【0310】

(5R, 7S)-7-((S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (130mg、0.412ミリモル)を乾燥ピリジン(1mL)に溶かし、塩化p-トルエンスルホン(236mg、1.236ミリモル)を一度に添加した。得られた混合物を室温で2時間反応させた。溶媒を真空下で除去した。残渣をDCMに溶かし、カラム上にロードさせた。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中0→100%酢酸エチル)に付して精製し、

50

2 - ((S) - 6 - ((5 R , 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (1 6 9 m g 、 0 . 3 6 0 ミリモル) を固体として得た。H P L C 保持時間 = 3 . 4 6 分 (条件 C) ; L C / M S $M^{+1} = 470$

【 0 3 1 1 】

実施例 1 7 6 :

イソブチルメルカプタン (0 . 0 2 1 m L 、 0 . 1 9 2 ミリモル) 、 2 - ((S) - 6 - ((5 R , 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (3 0 m g 、 0 . 0 6 4 ミリモル) およびジオキサン (0 . 5 m L) の攪拌混合物に、 2 N 水性 NaOH (0 . 0 9 6 m L 、 0 . 1 9 2 ミリモル) を窒素下の 0 °C で添加した。得られた混合物をその同じ温度で 1 5 分間および 6 0 °C で 6 時間攪拌した。次に、 2 N 水性 NaOH (0 . 6 3 9 m L 、 1 . 2 7 8 ミリモル) を添加し、得られた混合物を窒素下の 9 0 °C で一夜攪拌した。混合物を酢酸エチル (4 x 1 m L) で抽出し、酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させて濃縮した。逆相 H P L C (フェノメネックス・ルナ 5 μ 3 0 x 1 0 0 m m (Axia) ; 8 分間にわたって 3 0 ~ 1 0 0 % の溶媒 B の勾配 ; 溶媒 A : 1 0 % MeOH : 9 0 % H₂O : 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B : 9 0 % MeOH 、 1 0 % H₂O 、 0 . 1 % TFA) を用いて精製し、濃縮し、 2 N 水性 NaOH を用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出して ((1 R , 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((S) - 6 - (2 - (イソブチルチオ) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (2 2 m g 、 0 . 0 5 7 ミリモル) を白色の固体として得た。H P L C 保持時間 = 3 . 3 9 分 (条件 C) ; L C / M S $M^{+1} = 362$; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C H L O R O F O R M - d) δ 7 . 1 0 - 6 . 8 7 (m , 3 H) 、 3 . 5 7 - 3 . 3 8 (m , 2 H) 、 3 . 1 5 - 2 . 9 6 (m , 1 H) 、 2 . 9 2 - 2 . 7 5 (m , 3 H) 、 2 . 6 8 - 2 . 5 8 (m , 2 H) 、 2 . 4 8 - 2 . 3 7 (m , 3 H) 、 2 . 2 9 (d d , J = 1 3 . 1 、 7 . 5 H z , 1 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 2 . 0 0 - 1 . 3 7 (m , 1 0 H) 、 1 . 0 2 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H)

【 0 3 1 2 】

表 9 に列挙される実施例は実施例 1 7 6 の一般的操作に従って調製された。

【 0 3 1 3 】

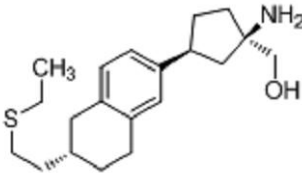
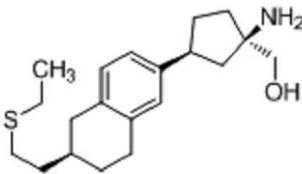
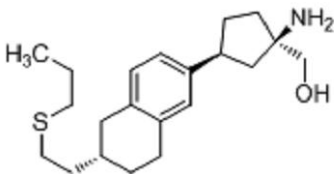
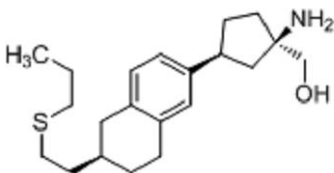
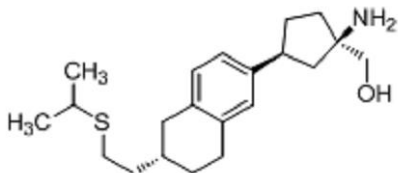
10

20

30

【表 3 1】

表 9

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M^{+1})	注記
177		333.5	3.04	C	334	
178		333.5	3.12	C	334	
179		347.6	3.24	C	348	
180		347.6	3.25	C	348	
181		347.6	3.24	C	348	

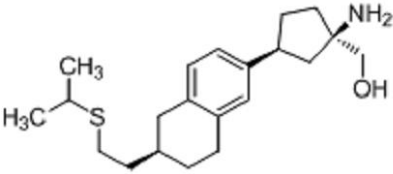
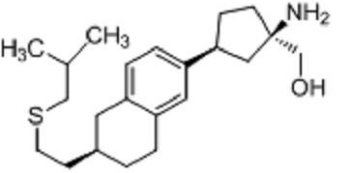
【 0 3 1 4 】

10

20

30

【表 3 2】

182		347.6	3.29	C	348	
183		361.6	3.41	C	362	

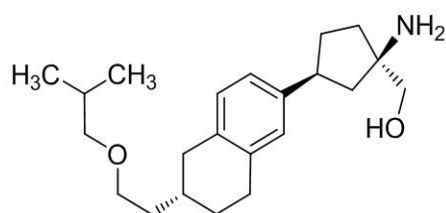
10

【0315】

実施例 184

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-イソブトキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化 8 5】



(184)

20

【0316】

2-メチルプロパン-1-オール (0.3 mL、3.25 ミリモル) および 2-((S)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート (40 mg、0.085 ミリモル) の攪拌混合物に、カリウム tert-ブトキシドの 1 N THF 溶液 (0.852 mL、0.852 ミリモル) を窒素下の 0 °C で添加した。得られた混合物を 70 °C で 6 時間攪拌し、その後で 2 N 水性 NaOH (0.426 mL、0.852 ミリモル) を添加した。混合物を濃縮して THF を除去した。ジオキサン (0.5 mL) を添加し、混合物を窒素下の 90 °C で一夜攪拌した。混合物を酢酸エチル (4 x 1 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させて濃縮した。逆相 HPLC (フェノメネックス・ルナ 5 μ 30 x 100 mm (Axia) ; 8 分間にわたって 30 ~ 100 % の溶媒 B の勾配 ; 溶媒 A : 10 % MeOH : 90 % H₂O : 0.1 % TFA ; 溶媒 B : 90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA) を用いて精製し、濃縮し、2 N NaOH を用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出して ((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-イソブトキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (27 mg、0.076 ミリモル) を固体として得た。HPLC 保持時間 = 3.41 分 (条件 C) ; LC/MS M⁺ = 346 ; ¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.00–6.94 (m, 3H)、3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、3.45 (br, 2H)、3.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、3.08–2.96 (m, 1H)、2.88–2.75 (m, 3H)、2.41 (dd, J = 16.4、10.5 Hz, 1H)、2.26 (dd, J = 13.2、7.9 Hz, 1H)、2.11–2.00 (m, 1H)、1.99–1.34 (m, 10H)、0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

30

40

【0317】

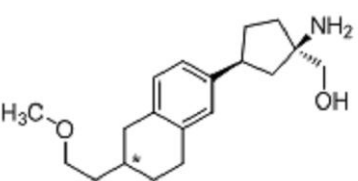
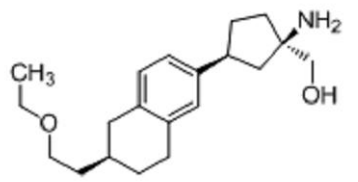
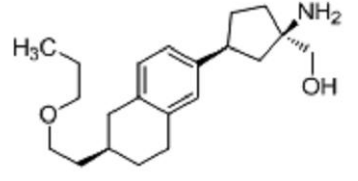
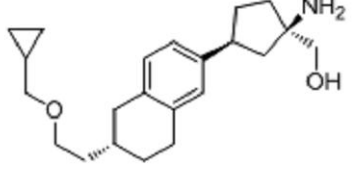
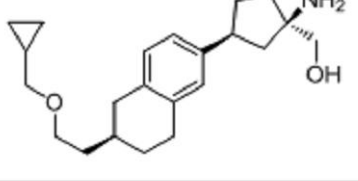
50

表 10 に列挙される実施例は実施例 184 の一般的操作に従って調製された。

【0318】

【表 33】

表 10

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M^{-1})	注記
185		303.4	5.58	L	304	
186		303.4	5.57	L	304	
187		317.5	6.28	L	318	
188		331.5	7.11	L	332	
189		343.5	2.94	C	344	
190		343.5	2.83	C	344	

【0319】

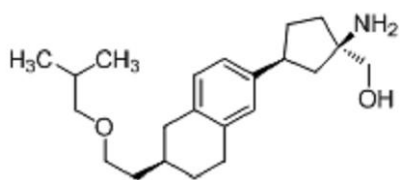
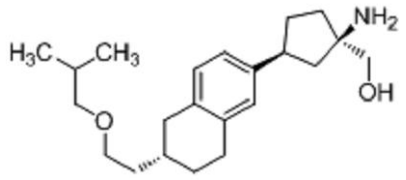
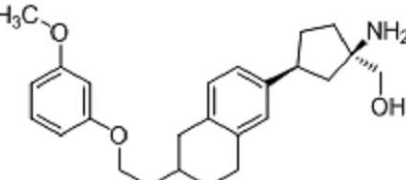
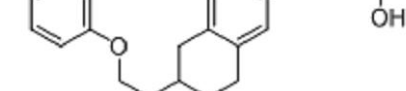
10

20

30

40

【表 3 4】

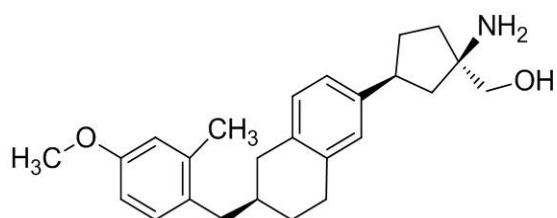
191		345.5	3.22	C	346	
192		345.5	3.41	C	346	
193		395.5	7.50	L	396	異性体 1
194		395.5	7.50	L	396	異性体 2

【0320】

実施例 195

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-(4-メトキシ-2-メチルベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 8 6】

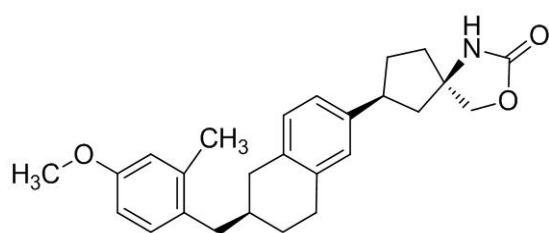


(195)

【0321】

調製例 195A: ((5R, 7S) - 7-((S) - 6-(4-メトキシ-2-メチルベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 8 7】



(195A)

【0322】

((R) - 6-((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (35 mg、0.077ミリモル) および臭化銅(I) (33.1 mg、0.230ミリモル) の THF (3 mL) 中溶液に、臭化(4-メトキシ-2-メチルフェニル)マグネシウム (4610 μl、2.305ミリモル) を -78℃ で添加した。反応混合物

を -78°C で攪拌し、16時間にわたって室温にまで加温させた。反応混合物を飽和 NH_4Cl および水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロトベーパー上で濃縮し、(5R,7S)-7-((S)-6-(4-メトキシ-2-メチルベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(20mg)を白色の固体として得た。 $\text{LC/MS } \text{M}^+ = 406$

【0323】

実施例195：

(5R,7S)-7-((S)-6-(4-メトキシ-2-メチルベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(20mg、0.049ミリモル)のジオキサン(3mL)および水(1mL)中溶液に、 LiOH (11.81mg、0.493ミリモル)を添加した。反応混合物を 100°C で16時間攪拌して粗生成物を得、それをプレパラティブHPLC(HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(21.2x100mm)； MeOH (0.1%TFA)／水(0.1%TFA)；15分間にわたって0%–100%の勾配；20mL／分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離して集め、一夜において凍結乾燥させた。10mgの((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(4-メトキシ-2-メチルベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFAを回収した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.20–6.35(m, 6H)、3.6(s, 3H)、3.5(m, 2H)、3.2–2.6(m, 5H)、2.4(m, 1H)、2.3(s, 3H)、2.2(m, 1H)、2.2–1.5(m, 7H)； $\text{LC/MS } \text{M}^+ = 380$

10

20

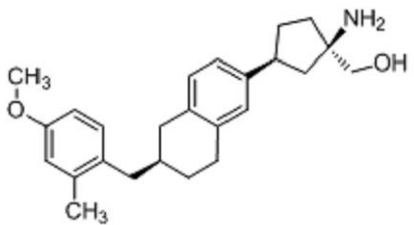
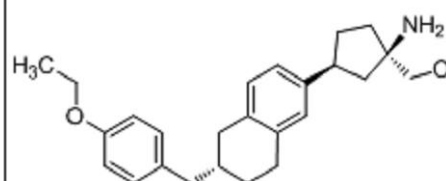
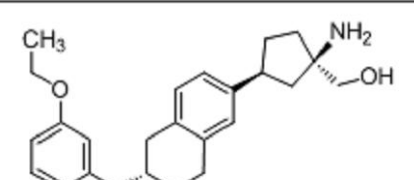
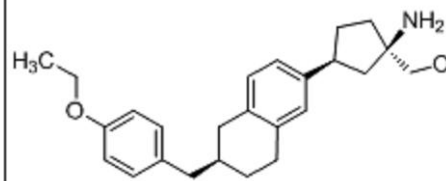
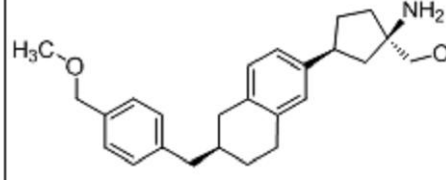
【0324】

表11に列挙される実施例は実施例195の一般的操作に従って調製された。

【0325】

【表 3 5】

表 1 1

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M ⁺)	注記
195		379.5	7.52	L	380	
196		379.5	7.74	L	380	調製例 (6S)-50D を用 いた
197		379.5	8.80	L	380	調製例 (6S)-50D を用 いた
198		379.5	8.81	L	380	
199		379.5	7.13	L	380	

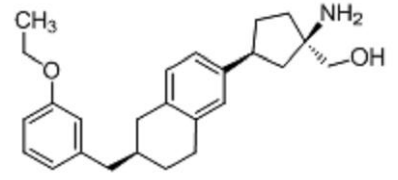
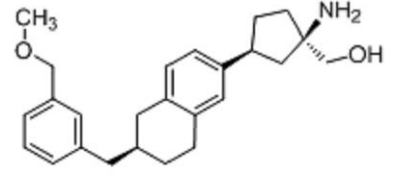
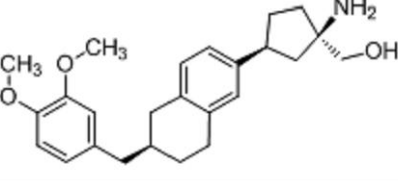
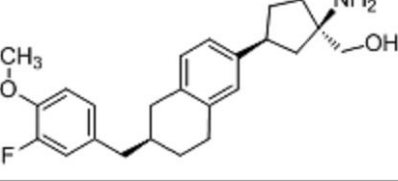
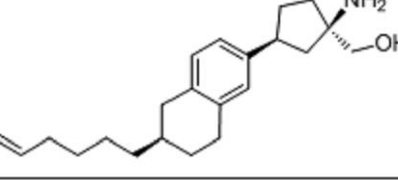
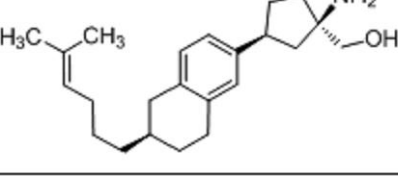
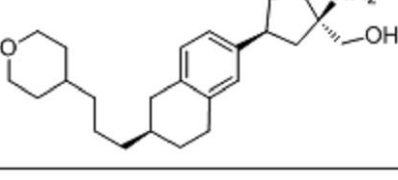
【 0 3 2 6 】

10

20

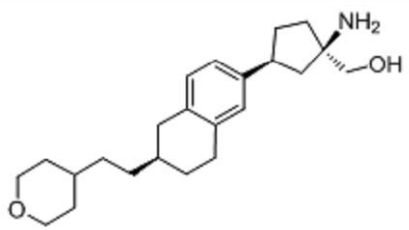
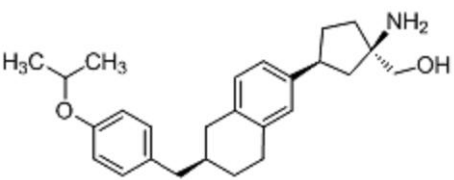
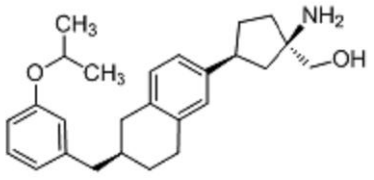
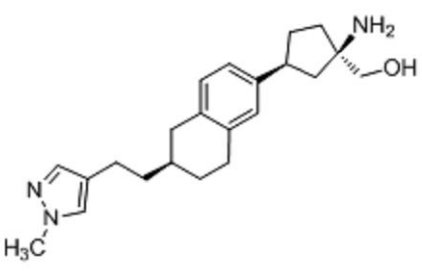
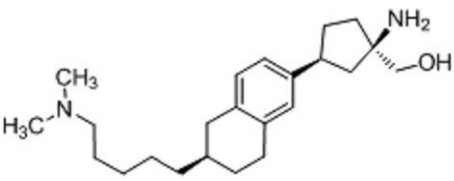
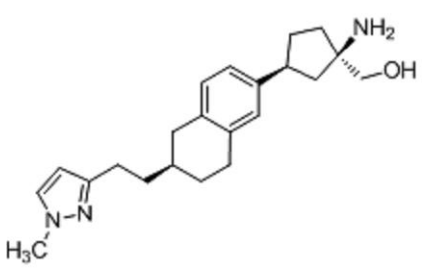
30

【表 3 6】

200		379.5	8.81	L	380	
201		379.5	7.12	L	380	
202		395.5	6.64	L	380	
203		383.5	7.28	L	384	
204		327.5	8.33	L	328	
205		341.5	8.80	L	342	
206		371.6	7.30	L	372	

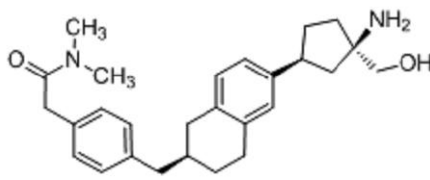
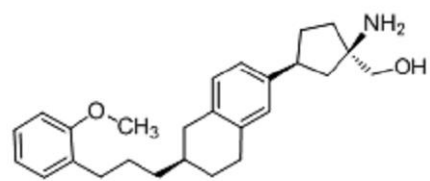
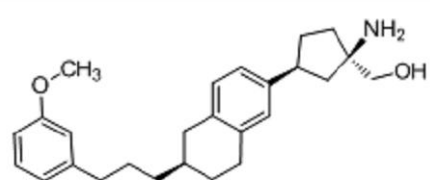
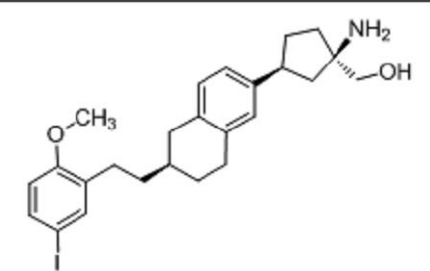
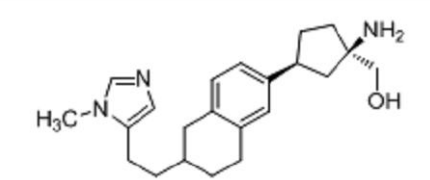
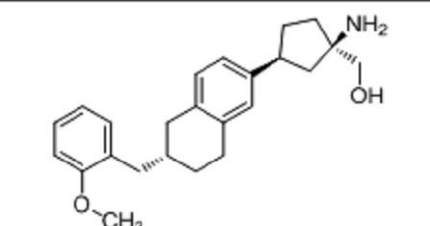
【 0 3 2 7 】

【表 3 7】

207		357.5	6.73	L	358	
208		393.6	8.07	L	394	
209		393.6	8.01	L	394	
210		353.5	5.56	L	354	
211		358.6	4.28	L	359	
212		353.5	5.27	L	354	

【 0 3 2 8 】

【表 3 8】

213		420.6	6.12	L	421	
214		393.6	8.39	L	394	
215		393.6	8.19	L	394	
216		505.4	8.87	L	506	
217		353.5	3.77	L	354	
218		353.5	3.77	L	354	
219		365.5	7.45	L	366	

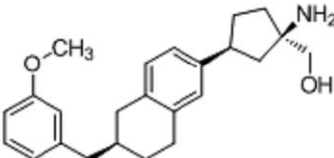
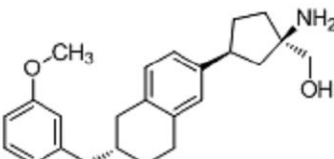
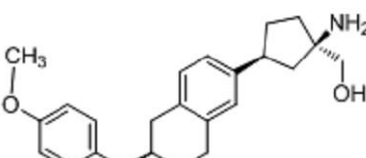
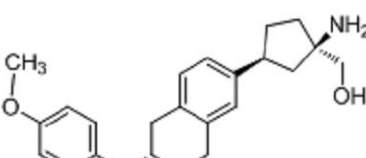
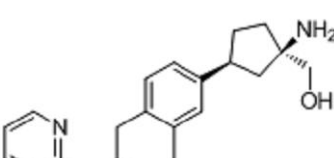
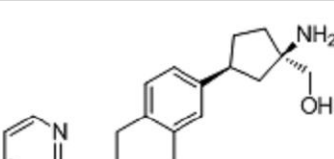
10

20

30

【 0 3 2 9 】

【表 3 9】

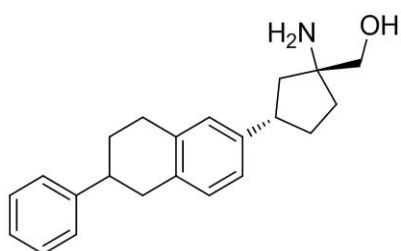
220		365.5	7.26	L	366	
221		365.5	7.25	L	366	
222		365.5	7.31	L	366	
223		365.5	7.24	L	366	
224		336.5	3.19	L	337	異性体 1
225		336.5	3.20	L	337	異性体 2

【0330】

実施例 226 および 227

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(2-ヘキシル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 88】



(226 および 227)

【0331】

調製例 226A: (5R, 7S) - 7-(6-フェニル-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

10

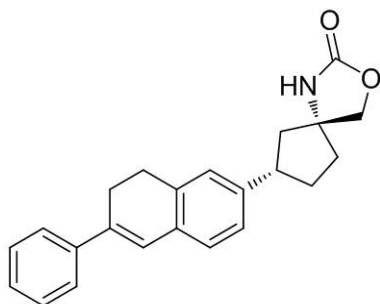
20

30

40

50

【化 89】



(226A)

10

【0332】

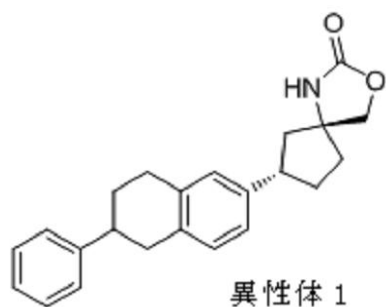
6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート (75 mg、0.180ミリモル)、トリフェニルホスフィン (10 mg、0.038ミリモル) およびアセチルアセトンコバルト (III) 塩 (4 mg、0.011ミリモル) の THF (5 mL) 中混合物に、臭化フェニルマグネシウム (0.539 mL、0.539ミリモル) を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、この間に室温まで加温させた。反応物を水でクエンチさせ、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc/ヘキサン の勾配 (13 CV で 0-100% EtOAc とする) を用いるシリカゲルカートリッジ (24 g) 上で精製し、55 mg の (5R,7S)-7-(6-フェニル-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。HPLC 保持時間 = 1.06 分 (条件 G) ; LC/MS $M^+ = 346$

20

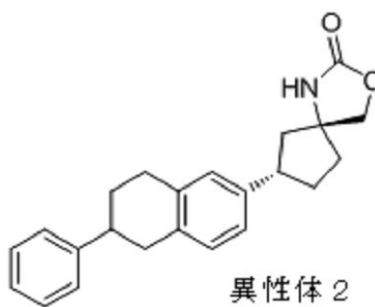
【0333】

調製例 226B: (5R,7S)-7-(6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 90】



異性体 1



異性体 2

30

【0334】

(5R,7S)-7-(6-フェニル-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (55 mg、0.159ミリモル) の MeOH (10 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (22.36 mg、0.159ミリモル) を添加した。その混合物を H_2 のバルーン下で1時間水素添加に供した。混合物を濾過して触媒を除去し、濃縮して38 mg の (5R,7S)-7-(6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。個々の異性体は、SFC 条件 (CO_2 中 50% MeOH) 下でキラルパック (登録商標) AD-H カラムを用いて分離された。異性体 1 (226B、12 mg) にてキラル HPLC での保持時間は 10.3 分間であり ; MS ($m+1$) = 348 であった。異性体 2 (227B、12 mg) にてキラル HPLC での保持時間は 13.3 分間であり ; MS ($m+1$) = 348 であった。異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

40

【0335】

実施例 226 および 227 :

50

(5R, 7S) - 7 - (6 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (12 mg、0.035 ミリモル、226 B、異性体 1) のジオキサン (2 mL) 中混合物に、2 N NaOH を添加した。反応混合物を 100 °C で一夜加熱し、冷却し、次に TFA を用いて酸性にした。溶媒を、MeOH (1.8 mL) を添加し、混合物を濾過して固体を取り除き、HPLC (HPLC 条件：フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム (30 x 100 mm) ; MeCN (0.1 % TFA) / 水 (0.1 % TFA) ; 15 分間にわたって 20 % - 100 % の勾配 ; 30 mL / 分) に付して精製した。8 mg の ((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (異性体 1、実施例 226) を回収した。HPLC 保持時間 = 8.22 分 (条件 H) ; LC / MS $M^{+1} = 322$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.40 - 7.25 (m, 4H)、7.25 - 7.15 (m, 1H)、7.11 - 6.97 (m, 3H)、3.81 - 3.55 (m, 2H)、3.24 - 3.06 (m, 1H)、3.03 - 2.79 (m, 5H)、2.45 (ddd, $J = 13.4$ 、7.1、1.1 Hz, 1H)、2.23 - 2.06 (m, 2H)、2.04 - 1.86 (m, 4H)、1.75 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H) ; MS ($m+1$) = 322

10

【0336】

(5R, 7S) - 7 - (6 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (12 mg、0.035 ミリモル、227 B、異性体 2) のジオキサン (2 mL) 中混合物に、2 N NaOH を添加した。反応混合物を 100 °C で一夜加熱し、冷却し、次に TFA を用いて酸性にした。溶媒を除去し、MeOH (1.8 mL) を添加し、その混合物を濾過して固体を取り除き、HPLC (HPLC 条件：フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム (30 x 100 mm) ; MeCN (0.1 % TFA) / 水 (0.1 % TFA) ; 15 分間にわたって 20 % - 100 % の勾配とし ; 30 mL / 分) に付して精製した。4.5 mg の ((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (実施例 227、異性体 2) を回収した。HPLC 保持時間 = 8.24 分 (条件 H) ; LC / MS $M^{+1} = 322$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.36 - 7.27 (m, 4H)、7.24 - 7.17 (m, 1H)、7.05 (s, 3H)、3.73 - 3.58 (m, 2H)、3.21 - 3.08 (m, 1H)、3.05 - 2.82 (m, 5H)、2.44 (ddd, $J = 13.4$ 、7.1、1.1 Hz, 1H)、2.21 - 2.07 (m, 2H)、2.04 - 1.88 (m, 4H)、1.75 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H) ; MS ($m+1$) = 322

20

30

【0337】

表 12 に列挙される実施例は実施例 226 および 227 の一般的操作に従って調製された。

【0338】

【表 4 0】

表 1 2

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
228		335.5	8.87	H	336	異性体 1
229		335.5	8.92	H	336	異性体 2
230		349.5	9.15	H	350	異性体 1
231		349.5	9.16	H	350	異性体 2
232		322.5	3.78	H	323	異性体 1
233		322.5	0.5	G	323	異性体 2
234		315.5	9.57	L	316	異性体 1
235		315.5	9.67	L	316	異性体 2
236		301.5	9.05	L	302	異性体 1
237		301.5	9.02	L	302	異性体 2

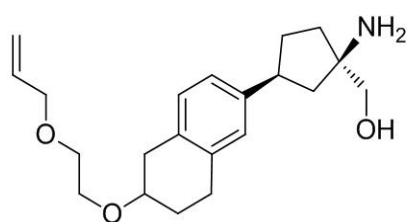
【0 3 3 9】

実施例 2 3 8 および 2 3 9

((1 R , 3 S) - 3 - (6 - (2 - (アリルオキシ) エトキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ

ナフタレン - 2 - イル) - 1 - アミノシクロペンチル) メタノール

【化 9 1】



(2 3 8 および 2 3 9)

【0 3 4 0】

調製例 2 3 8 A : (5 R , 7 S) - 7 - (3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [[1 , 3] ジ

10

20

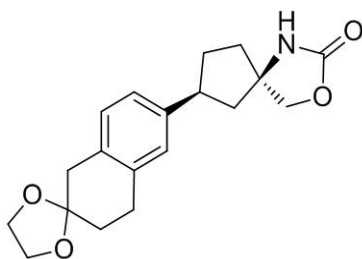
30

40

50

オキサラン-2,2'-ナフタレン]-6'-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化92】



(238A)

10

【0341】

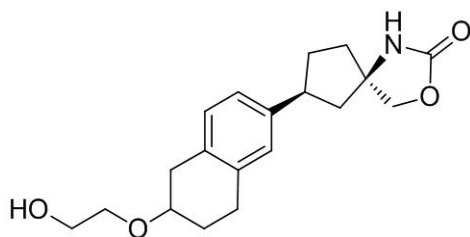
(5R,7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(200mg、0.701ミリモル)およびエタン-1,2-ジオール(870mg、14.02ミリモル)のMeCN(5ml)中混合物に、p-トルエンスルホン酸(26.7mg、0.140ミリモル)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAc(50ml)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃(3x20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して205mgの粗(5R,7S)-7-(3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-ナフタレン]-6'-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。HPLC保持時間=2.58分(条件B);LC-MS M⁺1=330

20

【0342】

調製例238B:(5R,7S)-7-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化93】



(238B)

30

【0343】

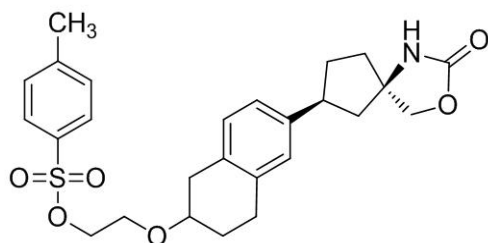
(5R,7S)-7-(3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-ナフタレン]-6'-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(50mg、0.152ミリモル)およびBF₃·OEt₂(192μl、1.52ミリモル)のTHF(5ml)中混合物に、NaCNBH₄(76mg、1.21ミリモル)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を0℃にて水(1ml)でクエンチさせた。混合物をEtOAc(40ml)で希釈し、飽和NaHCO₃(2x20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して50mgの(5R,7S)-7-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。HPLC保持時間=2.42分(条件B);LC-MS M⁺1=332

40

【0344】

調製例238C:2-((6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

【化 9 4】



(238C)

【0345】

10

(5R,7S)-7-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(300mg、0.905ミリモル)の乾燥ピリジン(5ml)中混合物に、塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(518mg、2.72ミリモル)を0℃で一度に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、混合物をEtOAc(80ml)で希釈し、飽和NaHCO₃(3x30ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンの勾配(40分間にわたって0-65%のEtOAcとする)を用いるシリカゲルカートリッジ(40g)で精製し、360mgの2-((6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナートを得た。HPLC保持時間=3.33分(条件B); LC-MS M⁺ = 486; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.77(d, J=8.1Hz, 2H)、7.40(d, J=7.9Hz, 2H)、7.04-6.94(m, 3H)、4.42-4.26(m, 2H)、4.17(t, J=4.5Hz, 2H)、3.73(dt, J=9.5, 4.5Hz, 3H)、3.08-2.81(m, 3H)、2.74-2.60(m, 2H)、2.45(s, 3H)、2.34-2.27(m, 1H)、2.09(s, 2H)、1.95(s, 3H)、1.82-1.75(m, 2H)

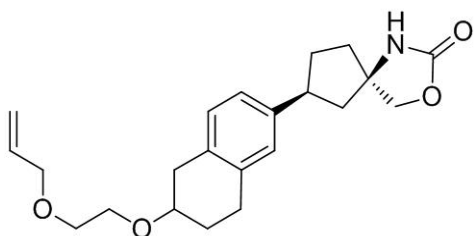
20

【0346】

調製例238Dおよび239D: (5R,7S)-7-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

30

【化 9 5】



(238Dおよび239D)

【0347】

40

2-((6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート(80mg、0.165ミリモル)およびプロパ-2-エン-1-オール(28.7mg、0.494ミリモル)のTHF(2ml)中混合物に、KOtBu(92mg、0.824ミリモル)を添加し、その混合物を室温で16時間、次に65℃で1.5時間攪拌した。混合物を0℃にて水(1ml)でクエンチさせ、EtOAc(40ml)で希釈し、飽和NaHCO₃(2x20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して60mgの(5R,7S)-7-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2

50

-オンを得た。個々の異性体を、キラルOD-H 25 x 3 cm ID、5 μmを用い、SFC条件(CO₂中20%MeOH)下で分離した。

【0348】

調製例238D：異性体1(10mg)、HPLC保持時間=3.20分間(条件B)；MS(m+1)=372；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.05-6.94(m, 3H)、6.00-5.82(m, 1H)、5.33-5.08(m, 2H)、4.43-4.26(m, 2H)、4.03(dt, J=5.6、1.4Hz, 2H)、3.89-3.58(m, 5H)、3.12-2.85(m, 3H)、2.83-2.69(m, 2H)、2.29(dd, J=13.0、7.0Hz, 1H)、2.18-2.02(m, 3H)、2.01-1.74(m, 4H)

10

【0349】

調製例239D：異性体2(8mg)、HPLC保持時間=3.19分間(条件B)；MS(m+1)=372；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.11-6.94(m, 3H)、6.01-5.84(m, 1H)、5.35-5.11(m, 2H)、4.47-4.25(m, 2H)、4.03(dt, J=5.6、1.4Hz, 2H)、3.88-3.56(m, 5H)、3.13-2.87(m, 3H)、2.83-2.67(m, 2H)、2.29(dd, J=13.0、7.0Hz, 1H)、2.17-1.71(m, 7H)；該異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

【0350】

実施例238および239：

20

(5R,7S)-7-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(調製例238D、10mg、0.027ミリモル)およびLiOH-H₂O(13.6mg、15当量)のジオキサン(1.5ml)および水(0.5ml)中混合物を100℃で16時間加熱した。冷却後、該混合物をDCM(50ml)および水(20ml)で希釈し、有機層を分離し、水層を飽和NaHCO₃(10ml)に添加し、DCM(30ml)で抽出した。DCM混合液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮してプレパラティブHPLC(カラム：フェノメネックス・ルナ C18 5μ 21.2 x 100mm；溶媒A：10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA；溶媒B：90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA；勾配時間=15分間；開始B=0%、最終B=100%；停止時間：25分間)に付して精製した。所望のピークを集め、飽和NaHCO₃でpHを約8の塩基性にし、溶媒を減圧下で除去し、水層をDCM(3 x 30ml)で抽出し、それをNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、MeCN(2ml)および水(1ml)に再び溶かし、一夜にわたって凍結乾燥させ、実施例238(6mgの異性体1)((1R,3S)-3-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1-アミノシクロペンチル)メタノールを得た。HPLC保持時間=8.0分(条件L)；LC-MS M⁺1=346；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.08-6.94(m, 3H)、5.92(ddt, J=17.2、10.7、5.4Hz, 1H)、5.34-5.12(m, 2H)、4.03(dt, J=5.6、1.5Hz, 2H)、3.89-3.58(m, 7H)、3.21-2.86(m, 3H)、2.82-2.71(m, 2H)、2.48-2.36(m, 1H)、2.19-2.02(m, 2H)、2.01-1.81(m, 4H)、1.72(t, J=12.7Hz, 1H)

30

40

【0351】

実施例239(5mgの異性体2)((1R,3S)-3-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1-アミノシクロペンチル)メタノールが、8mgの調製例239Dの(5R,7S)-7-(6-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンより同様にして調製された。HPLC保持時間=7.99分(条件L)；LC-MS M⁺1=346；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.08-6.95(m, 3H)、6.02-5.82(m, 1H)、5.33-

50

5.12 (m, 2H)、4.03 (dt, $J = 5.5$ 、 1.4 Hz, 2H)、3.88–3.54 (m, 7H)、3.14–2.87 (m, 3H)、2.82–2.66 (m, 2H)、2.33 (dd, $J = 13.2$ 、 6.4 Hz, 1H)、2.15–2.02 (m, 2H)、1.98–1.80 (m, 4H)、1.65 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H)

【0352】

表13に列挙される実施例は実施例238および239の一般的操作に従って調製された。

【0353】

【表41】

表13

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^+)	注記
240		373.5	8.71	L	374	異性体 1
241		373.5	8.73	L	374	異性体 2
242		395.5	8.94	L	396	異性体 1
243		395.5	8.95	L	396	異性体 2
244		395.5	8.94	L	396	異性体 1
245		395.5	8.95	L	396	異性体 2

【0354】

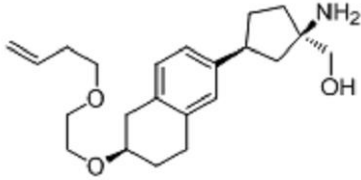
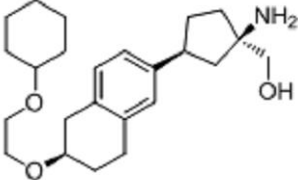
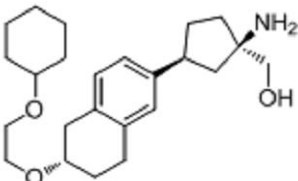
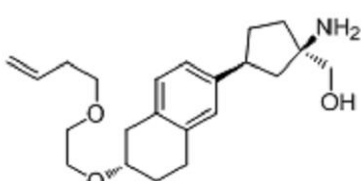
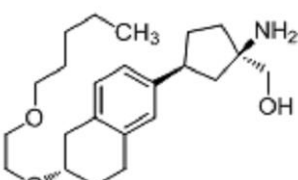
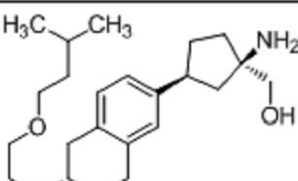
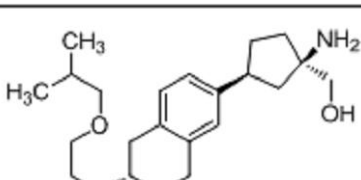
10

20

30

40

【表 4 2】

246		359.5	7.06	L	360	OH-Is#2
247		387.6	8.03	L	388	
248		387.6	6.87	L	388	
249		359.5	6.05	L	360	
250		375.6	7.00	L	376	
251		375.6	6.97	L	376	
252		361.5	6.51	L	362	

【 0 3 5 5 】

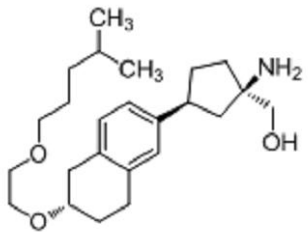
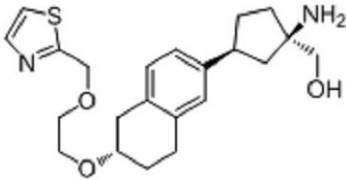
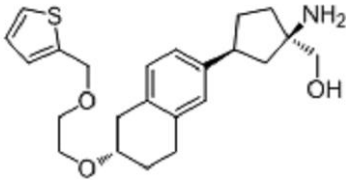
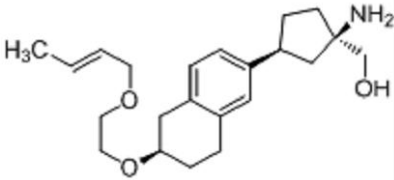
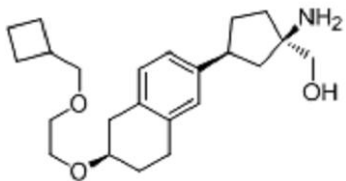
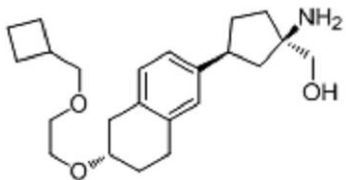
10

20

30

40

【表 4 3】

253		389.6	7.50	L	390	
254		402.6	5.08	L	403	
255		401.6	6.33	L	402	
256		359.5	5.88	L	360	
257		373.5	7.81	L	374	
258		373.5	6.58	L	374	

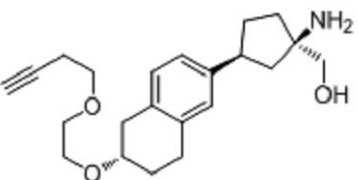
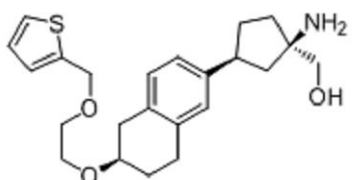
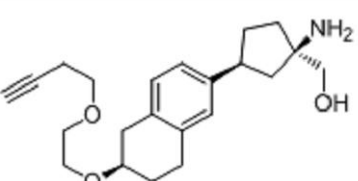
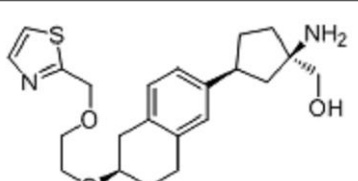
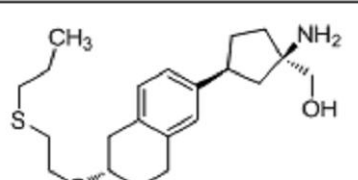
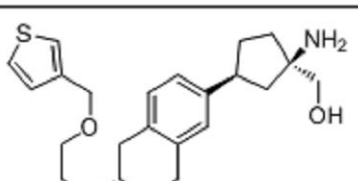
【 0 3 5 6 】

10

20

30

【表 4 4】

259		357.4	5.75	L	358	
260		401.5	6.37	L	402	
261		357.4	5.76	L	358	
262		402.5	5.09	L	403	
263		363.5	6.78	L	364	
264		401.5	6.29	L	402	

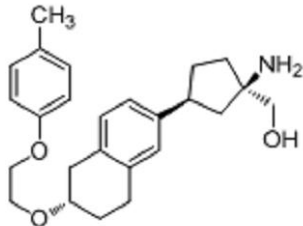
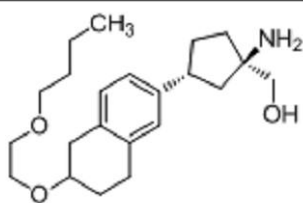
【 0 3 5 7 】

10

20

30

【表 4 5】

265		395.5	7.10	L	396	
266		361.5	8.73	L	362	異性体 1
267		361.5	8.74	L	362	異性体 2

10

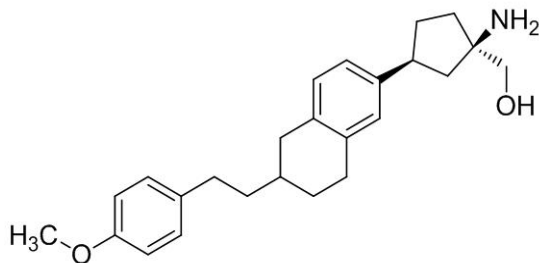
【0358】

実施例 268 および 269

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(6-(4-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 96】

20



(268 および 269)

【0359】

6-((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート (100 mg、0.240 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (4.56 mg、0.024 ミリモル) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (16.82 mg、0.024 ミリモル) の TEA (3 mL) 中混合物に、1-エチニル-4-メトキシベンゼン (63.3 mg、0.479 ミリモル) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc / ヘキサンの勾配 (13 CV で 0-100 % の EtOAc とする) を用いるシリカゲルカートリッジ (24 g) 上で精製し、(5R, 7S) - 7-(6-((4-メトキシフェニル) エチニル) - 7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (68 mg、0.170 ミリモル) を得た。LC/MS M⁺ = 402

30

40

【0360】

(5R, 7S) - 7-(6-((4-メトキシフェニル) エチニル) - 7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (62 mg、0.155 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (10.90 mg、0.078 ミリモル) を添加した。フラスコを水素で充填させ、バルーン下で 2 時間水素添加に供した。触媒を濾去し、混合物を真空下で濃縮し、45 mg の (5R, 7S) - 7-(6-(4-メトキシフェネチル) - 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オンを得た。2つのジアステレオマーをキラル AS-H 25 x 3 cm ID、5 μm カラム上で、60/40 CO₂ / MeOH で 85.

50

0 mL/分にて溶出する SFC 条件下で分離した。各異性体は次の工程に適用された。LC/MS $M+1=406$

【0361】

実施例 268:

(5R,7S)-7-(6-(4-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(18 mg、0.044 ミリモル)の DMSO (1 mL) および MeOH (1 mL) 中混合物に、1N NaOH (0.5 mL) を添加した。反応混合物を 90 °C で一夜加熱した。その混合物を TFA を用いて酸性にし、つづいて大部分の溶媒を除去した。混合物を濾過し、HPLC (HPLC 条件: フェノメネックス・ルナ 5 μ C18 カラム (30 x 100 mm); MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA); 15 分間にわたって 20% - 100% の勾配にする; 30 mL/分) に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-(6-(4-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (14 mg、0.026 ミリモル) を得た。¹H NMR in CD₃OD (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.04 - 6.96 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.71 - 3.55 (m, 2H)、3.19 - 3.01 (m, 1H)、2.95 - 2.73 (m, 3H)、2.73 - 2.63 (m, 2H)、2.42 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 2H)、2.21 - 2.06 (m, 1H)、2.05 - 1.85 (m, 4H)、1.80 - 1.59 (m, 4H)、1.43 (dtd, J = 12.8, 10.5, 6.1 Hz, 1H); MS (m+1) = 380; HPLC ピーク RT = 10.16 分間 (条件 L); 純度 = 92 %

10

20

【0362】

実施例 269:

(5R,7S)-7-(6-(4-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(17 mg、0.044 ミリモル)の DMSO (1 mL) および MeOH (1 mL) 中混合物に、1N NaOH (0.5 mL) を添加した。該混合物を 90 °C で一夜加熱した。その混合物を TFA を用いて酸性にし、つづいて大部分の溶媒を除去した。該混合物を濾過し、HPLC (HPLC 条件: フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム (30 x 100 mm); MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA); 15 分間にわたって 20% - 100% の勾配にする; 30 mL/分) に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-(6-(4-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (14 mg、0.026 ミリモル) を得た。¹H NMR / CD₃OD (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.04 - 6.96 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.70 - 3.55 (m, 2H)、3.19 - 3.03 (m, 1H)、2.97 - 2.74 (m, 3H)、2.73 - 2.62 (m, 2H)、2.42 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 2H)、2.21 - 2.06 (m, 1H)、2.05 - 1.87 (m, 4H)、1.81 - 1.58 (m, 4H)、1.43 (dtd, J = 12.7, 10.6, 5.9 Hz, 1H); MS (m+1) = 380; HPLC ピーク RT = 10.16 分間 (条件 L); 純度 = 99 %

30

40

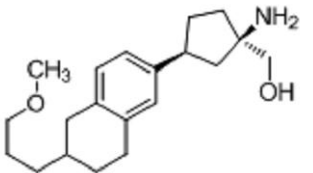
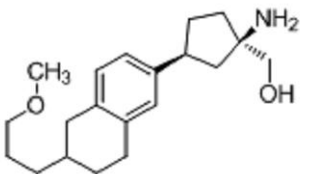
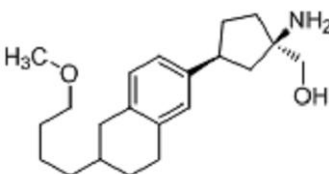
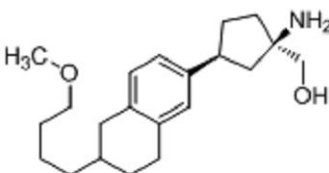
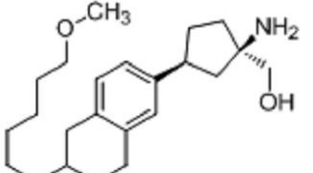
【0363】

表 14 に列挙される実施例は実施例 268 および 269 の一般的操作に従って調製された。

【0364】

【表 4 6】

表 1 4

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁻¹)	注記
270		317.5	7.18	L	318	異性体 1
271		317.5	7.16	L	318	異性体 2
272		331.5	7.64	L	332	異性体 1
273		331.5	7.64	L	332	異性体 2
274		359.6	7.58	L	360	異性体 1

【 0 3 6 5 】

10

20

30

【表 4 7】

275		359.6	7.58	L	360	異性体 2
276		345.5	8.18	L	346.4	異性体 1
277		345.5	8.17	L	346.4	異性体 2

10

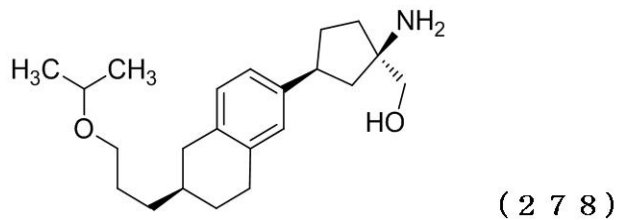
【0366】

実施例 278

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-イソプロポキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化97】

20

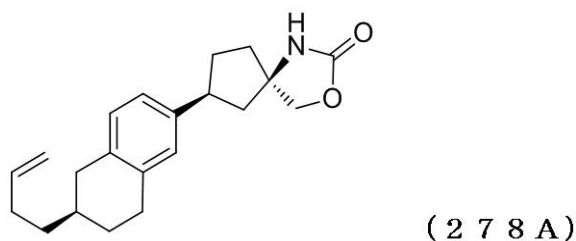


【0367】

調製例 278A: ((5R,7S)-7-((R)-6-(ブタ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

30

【化98】



40

【0368】

臭化アリルマグネシウム (4.39 mL、4.39 ミリモル) のジエチルエーテル溶液 (1 M) を臭化銅 (I) (63.0 mg、0.439 ミリモル)、((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (100 mg、0.220 ミリモル) および無水テトラヒドロフラン (2 mL) の窒素下の -78 °C での攪拌溶液に添加した。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、その後で温度を室温にまでゆっくりと昇温させた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液 (3 mL) をゆっくりと添加し、反応物をクエンチさせた。酢酸エチル (4 mL) および水 (1 mL) を添加した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 3 mL) で抽出した。有機溶液を合わ

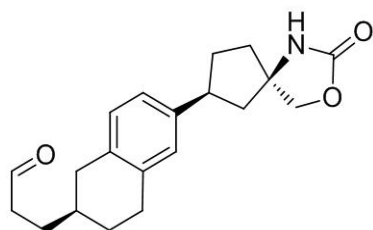
50

せ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して (5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (ブタ-3-エン-1-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (90 mg、0.277 ミリモル) を得た。LC/MS $M^{+1} = 326$

【0369】

調製例 278B: 3 - ((S) - 6 - ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロパナール

【化99】



(278B)

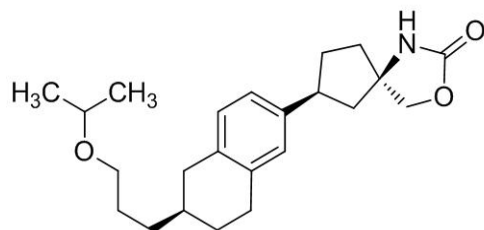
【0370】

(5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (ブタ-3-エン-1-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (0.09 g、0.277 ミリモル) の THF (1.5 mL) 中の透明な溶液に、水中 50% NMO (0.115 mL、0.553 ミリモル) および水中 4% 四酸化オスミウム (0.051 mL、8.30 マイクロモル) を室温で添加した。該溶液を室温で一夜激しく攪拌した。さらなる水中 50% NMO (0.06 mL) を添加した。その溶液を室温で一日激しく攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (0.237 g、1.106 ミリモル) / H_2O (1 mL) を加え、その混合物を窒素下の室温で 30 分間激しく攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 15~100% 酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、3 - ((S) - 6 - ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロパナール (63 mg、0.192 ミリモル) を固体として得た。HPLC 保持時間 = 2.92 分 (条件 C) ; LC/MS $M^{+1} = 328$

【0371】

調製例 278C: (5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (3-イソプロポキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化100】



(278C)

【0372】

3 - ((S) - 6 - ((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロパナール (21 mg、0.064 ミリモル)、イソプロポキシトリメチルシラン (0.057 mL、0.321 ミリモル) およびトリエチルシラン (0.051 mL、0.321 ミリモル) のニトロメタ

ン (1 mL) 中の攪拌溶液に、塩化第二鉄 (1.040 mg、6.41 マイクロモル) を窒素下の 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 15 分間および室温で 30 分間攪拌し、その後でクエンチさせた。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (1 mL) と混合し、酢酸エチル (3 x 1 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮し、(5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (3-イソプロポキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (23 mg、0.062 ミリモル) を固体として得た。LC/MS $\text{M}^+ = 372$ 【0373】

実施例 278 :

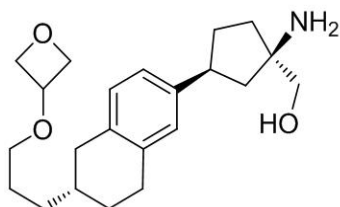
(5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (3-イソプロポキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (23 mg、0.062 ミリモル)、2N 水性 NaOH (0.619 mL、1.238 ミリモル) およびジオキサン (0.5 mL) の混合物を窒素下の 90 °C で一夜攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチル (4 x 1 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相 HPLC (フェノメネックス・ルナ 5 μ 30 x 100 mm (Axia) ; 8 分間にわたって 30 ~ 100 % の溶媒 B の勾配 ; 溶媒 A : 10 % MeOH : 90 % H_2O : 0.1 % TFA ; 溶媒 B : 90 % MeOH、10 % H_2O 、0.1 % TFA) を用いて精製し、濃縮し、2N 水性 NaOH で塩基性にし、酢酸エチルで抽出して ((1R, 3S) - 1-アミノ-3 - ((S) - 6 - (3-イソプロポキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール (21 mg、0.052 ミリモル) を白色の固体として得た。HPLC 保持時間 = 3.04 分 (条件 C) ; LC/MS $\text{M}^+ = 346$; ^1H NMR (400 MHz、 CHLOROFORM-d) δ 7.03 - 6.93 (m, 3H)、3.55 (dt, $J = 12.2$ 、6.1 Hz, 1H)、3.51 - 3.37 (m, 4H)、3.08 - 2.93 (m, 1H)、2.89 - 2.71 (m, 3H)、2.38 (dd, $J = 16.2$ 、10.7 Hz, 1H)、2.26 (dd, $J = 13.0$ 、7.7 Hz, 1H)、2.04 (br.s., 1H)、1.98 - 1.60 (m, 7H)、1.56 - 1.45 (m, 1H)、1.45 - 1.32 (m, 3H)、1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)

【0374】

実施例 279

((1R, 3S) - 1-アミノ-3 - ((R) - 6 - (3-(オキセタン-3-イルオキシ) プロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 101】



(279)

【0375】

調製例 279A : (5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

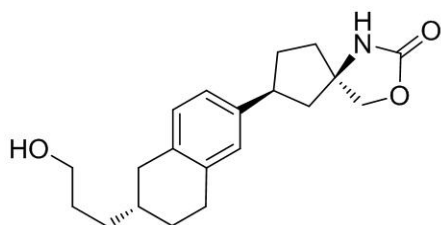
10

20

30

40

【化 102】



(279A)

【0376】

3 - ((R) - 6 - ((5R, 7S) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパナール (162 mg、0.495 ミリモル) (実施例 278、工程 B) の 100% エタノール (8 mL) およびジクロロメタン (2 mL) 中攪拌溶液に、 NaBH_4 (18.72 mg、0.495 ミリモル) を窒素下の室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。その反応物を NH_4Cl 飽和水溶液 (1 mL) および水 (1 mL) でクエンチさせ、該混合物を酢酸エチル (4 mL、2 x 1 mL) で抽出した。その有機溶液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して (5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (170 mg、0.516 ミリモル) を白色の固体として得た。HPLC 保持時間 = 3.03 分 (条件 C) ; LC/MS $\text{M}^+ 1 = 330$

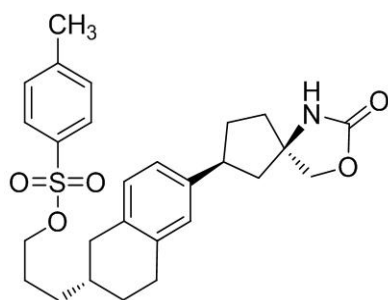
10

20

【0377】

調製例 279B: 3 - ((R) - 6 - ((5R, 7S) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホナート

【化 103】



(279B)

30

【0378】

上記の中間体は調製例 176A と同じ操作を用いて調製された。

【0379】

実施例 279

3 - ((R) - 6 - ((5R, 7S) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホナート (30 mg、0.062 ミリモル) およびオキセタン - 3 - オール (0.06 mL、1.016 ミリモル) の攪拌混合物に、カリウム tert-ブトキシドの 1N THF 溶液 (0.620 mL、0.620 ミリモル) を窒素下の 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 5 時間および 60 °C で 1 時間攪拌し、その後で 2N 水性 NaOH (0.310 mL、0.620 ミリモル) を添加した。混合物を濃縮して THF を除去した。ジオキサン (0.5 mL) を加え、その混合物を窒素下の 70 °C で 15 時間および 100 °C で 5 時間攪拌した。該混合物を冷却し、酢酸エチル (4 x 1 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させて濃縮した。逆相 HPLC (フェノメネックス・ルナ 5 μ 30 x 100 mm (Axia) ; 9 分間にわたって 20 ~ 100% の溶媒 B とする ; 溶媒 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA) を用いて精製し、濃縮し、2N NaOH を用いて塩基

40

50

性にし、酢酸エチルで抽出して（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（R）-6-（3-（オキセタン-3-イルオキシ）プロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（19mg、0.045ミリモル）を固体として得た。HPLC保持時間＝2.78分（条件C）；LC/MS $M^{+1} = 360$ ； ^1H NMR（400MHz、CHLOROFORM-d） δ 7.05－6.87（m, 3H）、4.81－4.70（m, 2H）、4.61（t, $J = 6.2$ Hz, 2H）、4.57－4.48（m, 1H）、3.37（t, $J = 6.6$ Hz, 2H）、3.02（br.s., 1H）、2.90－2.72（m, 3H）、2.45－2.18（m, 2H）、2.13－1.61（m, 10H）、1.56－1.31（m, 4H）

【0380】

表15に列挙される実施例は実施例278および279の一般的操作に従って調製された。

【0381】

【表48】

表15

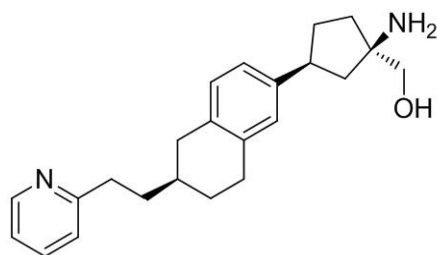
Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M^{+1})	注記
280		343.5	6.96	L	344	異性体 1
281		343.5	6.93	L	344	異性体 2
282		345.5	3.08	C	346	
283		359.5	2.80	C	360	
284		363.6	7.03	L	364	異性体 1
285		363.6	7.01	L	364	異性体 2

【0382】

実施例286

（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（2-（ピリジン-2-イル）エチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール

【化 1 0 4】

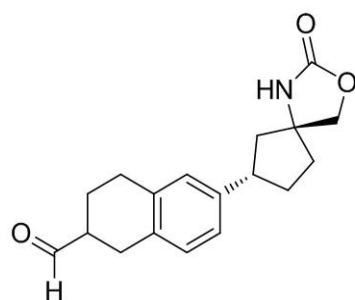


(286)

【0383】

調製例 286A: 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

【化 1 0 5】

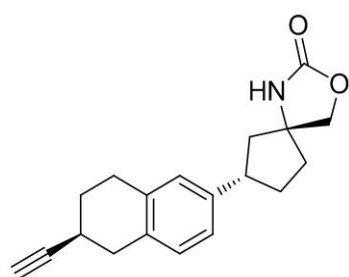


(286A)

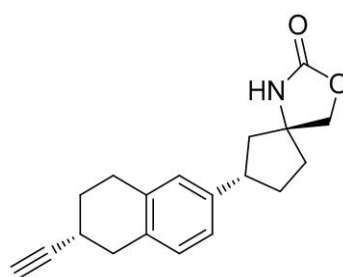
【0384】

調製例 286Bおよび286C: (5R,7S)-7-((S)-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンおよび(5R,7S)-7-((R)-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 1 0 6】



(286B)



(286C)

【0385】

6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド(718mg、2.4ミリモル)および炭酸カリウム(995mg、7.20ミリモル)のMeOH(3mL)中混合物に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート(0.540mL、3.60ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサンの勾配(12CVで20-100%のEtOAcとする)を用いるシリカゲルカートリッジ(40g)上で精製し、580mgの(5R,7S)-7-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。ジアステレオマー混合物をキラルバックIC、25x3cmID、5μmカラムを用い、90/10CO₂/MeOHにて85.0mL/分で溶出するSFCに付して精製した。ピーク1を単離し、(5R,7S)-7-((S)-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(225mg、0.762ミリモル)を得た。ピーク2を単

10

20

30

40

50

離し、(5R,7S)-7-((R)-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(245mg、0.829ミリモル)を得た。絶対立体化学は調製例286Bを調製例677Bに変換することにより決定された。キラルHPLC分析は、化合物が同一であり、286Bがアルキニル中心でS立体化学に帰属することを示した、次に調製例286CはR配置に帰属された。

【0386】

実施例286：

オーブン乾燥した丸底フラスコを、窒素下にて、炭酸セシウム(66.2mg、0.203ミリモル)およびビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(3mg、4.24マイクロモル)で充満させた。混合物を真空下で3回脱気処理に供し、つづいて2-ブロモピリジン(10 μ l、0.105ミリモル)、(5R,7S)-7-((R)-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(20mg、0.068ミリモル)およびアセトニトリル(1mL)を段階的に添加した。反応混合物を80℃で一夜加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をMeOH(2mL)に溶かした。パールマン触媒(5mg、0.036ミリモル)を添加し、その混合物をH₂のバルーン下で1時間水素添加に供した。触媒を濾過で除去した。次に、1N NaOH(2mL)を該濾液に添加し、混合物を95℃で6時間加熱した。混合物をTFAで酸性にし、次に濾過し、HPLC(HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm)；MeCN(0.1%TFA)／水(0.1%TFA)；15分間にわたって20%－100%の勾配とする；30mL／分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させて((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(13mg、0.033ミリモル)を得た。HPLCピークRT=3.66分間(条件L)；純度=90%；MS(m+1)=351；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.44(dd, J=5.1、0.9Hz, 1H)、7.77(td, J=7.7、1.8Hz, 1H)、7.37(d, J=7.9Hz, 1H)、7.26(dd, J=7.5、5.1、1.1Hz, 1H)、6.99(s, 3H)、3.62－3.46(m, 2H)、3.14－2.98(m, 1H)、2.93(t, J=7.8Hz, 2H)、2.89－2.69(m, 2H)、2.45(dd, J=16.3、9.7Hz, 1H)、2.31(dd, J=13.2、6.4Hz, 1H)、2.12－1.98(m, 2H)、1.97－1.87(m, 3H)、1.87－1.72(m, 4H)、1.63(t, J=12.5Hz, 1H)、1.46(dtd, J=12.8、10.4、5.9Hz, 1H)

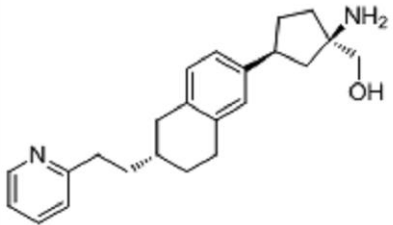
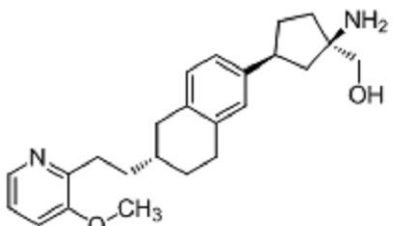
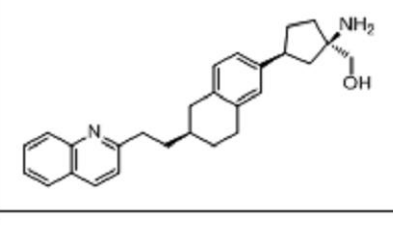
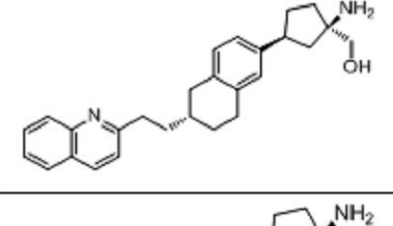
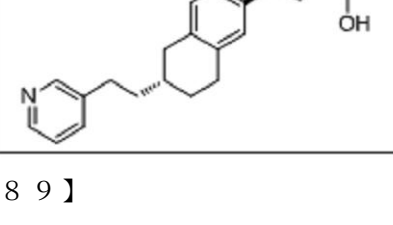
【0387】

表16に列挙される実施例は実施例286の一般的操作に従って調製された。

【0388】

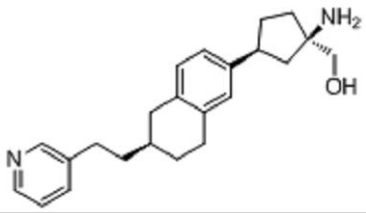
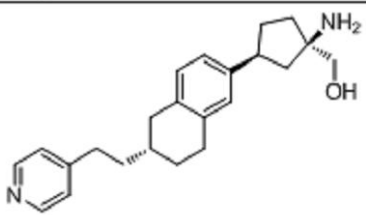
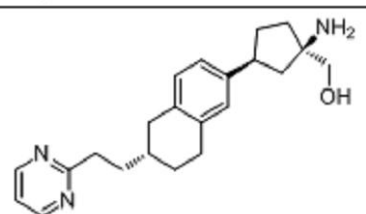
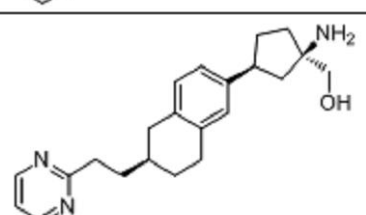
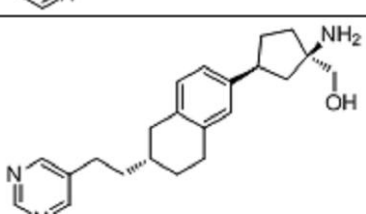
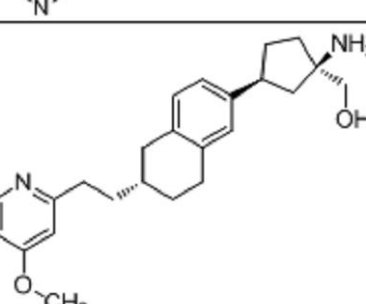
【表 4 9】

表 1 6

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)
287		350.5	3.62	L	351
288		380.5	4.09	L	381
289		400.6	4.37	L	401
290		400.6	4.45	L	401
291		350.5	3.82	L	351

【 0 3 8 9 】

【表 5 0】

292		350.1	3.86	L	351
293		350.1	3.77	L	351
294		351.5	4.94	L	352
295		351.5	4.95	L	352
296		351.5	5.17	L	352
297		380.5	5.13	L	381

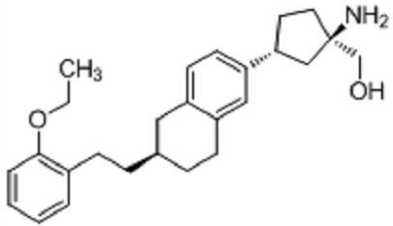
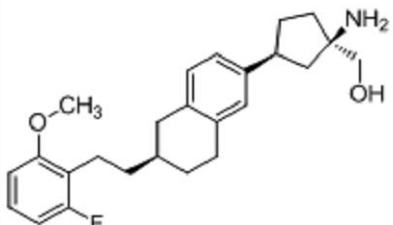
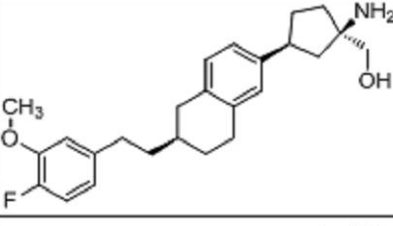
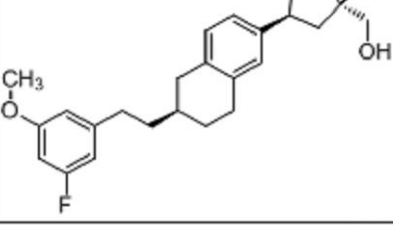
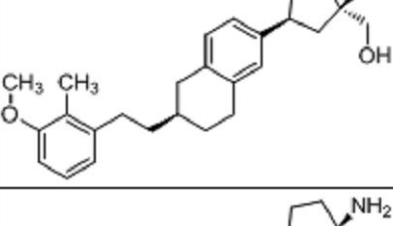
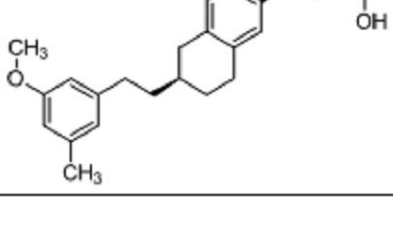
【 0 3 9 0 】

10

20

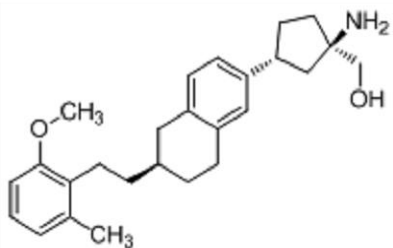
30

【表 5 1】

298		393.6	8.41	L	394
299		397.5	7.97	L	398
300		397.5	7.89	L	398
301		397.5	9.02	L	398
302		393.6	8.17	L	394
303		393.6	8.14	L	394

【 0 3 9 1 】

【表 5 2】

304		393.6	8.26	L	394
-----	---	-------	------	---	-----

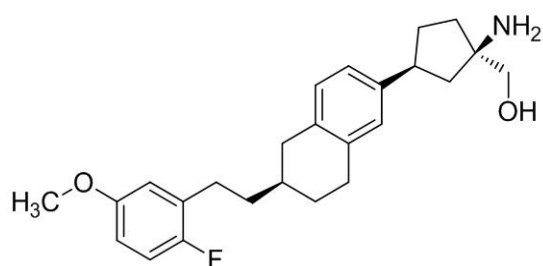
【0392】

10

実施例 305

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化107】



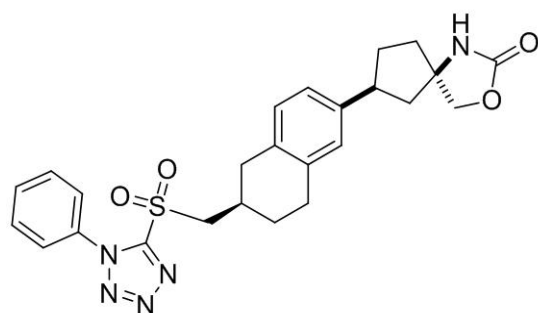
(305)

20

【0393】

調製例 305A: ((5R,7S)-7-((R)-6-(((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化108】



(305A)

30

【0394】

((R)-6-(((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (1 g、2.195ミリモル) および炭酸カリウム (0.910 g、6.59ミリモル) の DMF (10 mL) 中混合物に、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール (0.782 g、4.39ミリモル) を添加した。反応混合物を 80℃ で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc/ヘキサン の勾配 (13 CV で 0-100% の EtOAc とする) を用いるシリカゲルカートリッジ (40 g) 上で精製し、((5R,7S)-7-((R)-6-(((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (0.94 g、2.036ミリモル) を得た。LC/MS M⁺ = 462

40

【0395】

50

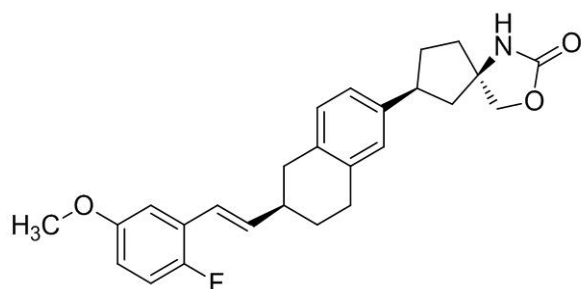
0℃での過酸化水素（8.32 mL、81ミリモル）に、モリブデン酸アンモニウム・四水和物（0.503 g、0.407ミリモル）を添加した。得られた溶液を（5R,7S）-7-（（R）-6-（（（1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル）チオ）メチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（0.94 g、2.036ミリモル）の0℃でのTHF（30 mL）中混合物に添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して（5R,7S）-7-（（R）-6-（（（1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル）スルホニル）メチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（1 g、2.026ミリモル）を得、それをさらに精製することなく用いた。LC/MS $M^{+1} = 494$

10

【0396】

調製例305B：（5R,7S）-7-（（R）-6-（（E）-2-フルオロ-5-メトキシスチリル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン

【化109】



(305B)

20

【0397】

2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド（30.0 mg、0.194ミリモル）および（5R,7S）-7-（（R）-6-（（（1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル）スルホニル）メチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（32 mg、0.065ミリモル）のTHF中混合物に、KHMDs（0.259 mL、0.259ミリモル）を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応物をMeOHでクエンチさせた。反応混合物をHPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって20%－100%の勾配とする；30 mL／分）に付して精製した。正しい質量のフラクションを集め、一夜にわたって凍結乾燥させた。（5R,7S）-7-（（R）-6-（（E）-2-フルオロ-5-メトキシスチリル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（6 mg、0.014ミリモル）を回収した。LC/MS $M^{+1} = 422$

30

【0398】

実施例305：

（5R,7S）-7-（（R）-6-（（E）-2-フルオロ-5-メトキシスチリル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（6 mg、0.014ミリモル）のMeOH（2 mL）中混合物に、パールマン触媒（0.5 mg、3.56マイクロモル）を添加した。該混合物を水素バルーンの下で1時間水素添加に供した。触媒を濾過で除去した。次に、1N NaOH（2 mL）を添加し、その混合物を加熱して一夜還流させた。混合物を冷却し、TFAで酸性にし、次にHPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって20%－100%の勾配とする；30 mL／分）に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-

40

50

6-(2-フルオロ-5-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA(4mg、7.66マイクロモル)を得た。

^1H NMR/ CD_3OD (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.03-6.98(m, 3H)、6.95(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)、6.80(dd, $J=6.2$ 、 3.1Hz , 1H)、6.73(dt, $J=8.8$ 、 3.5Hz , 1H)、3.77(s, 3H)、3.71-3.56(m, 2H)、3.17-3.04(m, 1H)、2.90(dd, $J=16.6$ 、 4.3Hz , 1H)、2.85-2.68(m, 4H)、2.52-2.35(m, 2H)、2.20-2.08(m, 1H)、2.07-1.88(m, 4H)、1.82-1.59(m, 4H)、1.44(dtd, $J=12.8$ 、 10.4 、 6.1Hz , 1H); MS($m+1$)=398; HPLC ピークRT=8.01分間(条件L); 純度=98%

10

【0399】

表17に列挙される実施例は実施例305の一般的操作に従って調製された。

【0400】

【表53】

表17

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M^+)
306		397.5	7.99	L	398
307		397.5	7.70	L	398
308		397.5	8.07	L	398
309		393.6	8.36	L	394

20

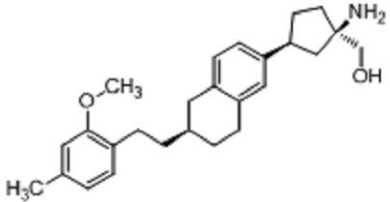
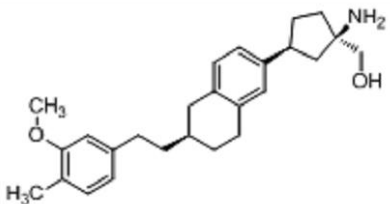
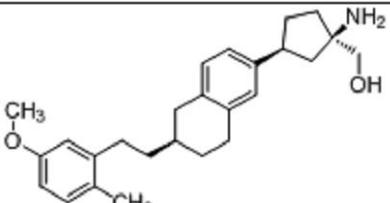
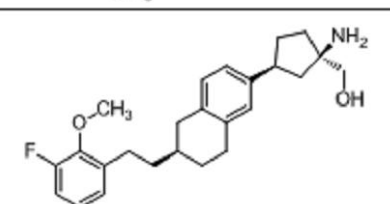
30

40

【0401】

50

【表 5 4】

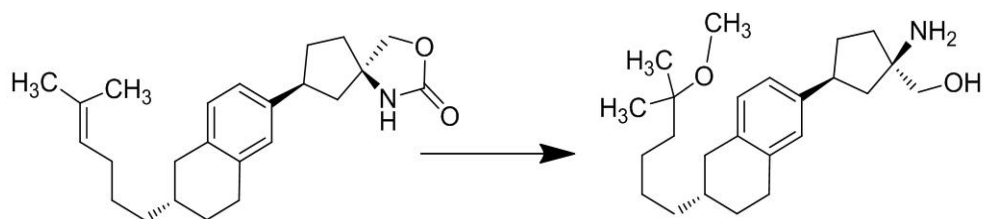
310		393.6	8.38	L	394
311		393.6	8.33	L	394
312		393.6	1.83	A	393
313		397.5	9.04	L	398

【0402】

実施例 314

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-(5-メトキシ-5-メチルヘキシル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化110】



(314)

【0403】

((5R, 7S) - 7-((S) - 6-(5-メチルヘキサ-4-エン-1-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (20mg、0.054ミリモル) の MeOH (10mL) 中混合物に、酢酸第二水銀 (26.0mg、0.082ミリモル) を添加した。1時間後、LCMSはHgアダクトとして所望の生成物の質量を有する新たなピークに略完全に変換されたことを示した。水素化ホウ素ナトリウム (10.29mg、0.272ミリモル) の水酸化ナトリウム (0.5mL、0.500ミリモル) 中溶液を反応混合物に加え、Hgを取り除いた。混合物を濾過し、固体を除去した。次に、さらなる1N NaOHを該濾液に加え、その混合物を95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、TFAを用いて酸性にし、ついでHPLC (HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム (30x100mm); MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA); 15分間にわたって20% - 100%の勾配とする; 30mL/分) に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単

離し、一夜凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシ-5-メチルヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA(10mg、0.019ミリモル)を得た。HPLC ピークRT=7.62分(条件L);MS(m+1)=374;¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 7.03-6.96(m, 3H)、3.72-3.55(m, 2H)、3.20(s, 3H)、3.15-3.04(m, 1H)、2.89-2.73(m, 3H)、2.48-2.31(m, 2H)、2.19-2.05(m, 1H)、2.03-1.88(m, 4H)、1.81-1.62(m, 2H)、1.59-1.49(m, 2H)、1.48-1.29(m, 7H)、1.17(s, 6H)

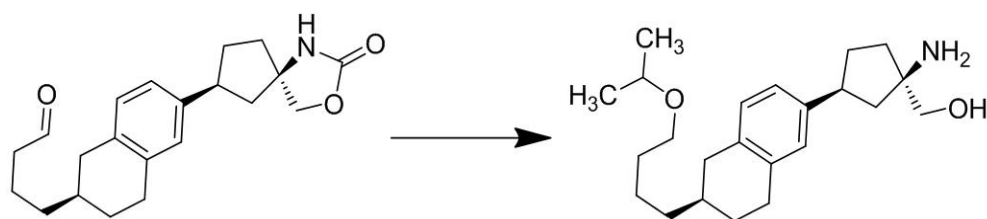
【0404】

10

実施例315

((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(4-イソプロポキシブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化111】



(315)

20

【0405】

4-((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)butanal(27mg、0.079ミリモル)、イソプロポキシトリメチルシラン(0.070mL、0.395ミリモル)およびトリエチルシラン(0.063mL、0.395ミリモル)のニトロメタン(1mL)中の攪拌溶液に、塩化第二鉄(1.283mg、7.91マイクロモル)を窒素下の0℃で添加した。混合物を0℃で15分間および室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(1mL)と混合し、酢酸エチル(3x1mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をMeOH/DMSO(1:1)に溶かし、1N NaOHを用いて95℃で一晩にわたって処理した。LCMSは加水分解の完了を示す。混合物をTFAを用いて酸性にし、ついで濾過し、HPLC(HPLC条件:フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm);MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA);15分間にわたって20%-100%の勾配とする;30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(4-イソプロポキシブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA(25mg、0.048ミリモル)を得た。MS(m+1)=360;HPLC ピークRT=7.48分(条件L);¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 7.03-6.95(m, 3H)、3.74-3.56(m, 3H)、3.48(t, J=6.4Hz, 2H)、3.18-3.03(m, 1H)、2.93-2.71(m, 3H)、2.49-2.31(m, 2H)、2.20-2.05(m, 1H)、2.03-1.87(m, 4H)、1.73(t, J=12.8Hz, 2H)、1.58(q, J=6.5Hz, 2H)、1.54-1.45(m, 2H)、1.45-1.30(m, 3H)、1.17(d, J=6.2Hz, 6H)

30

40

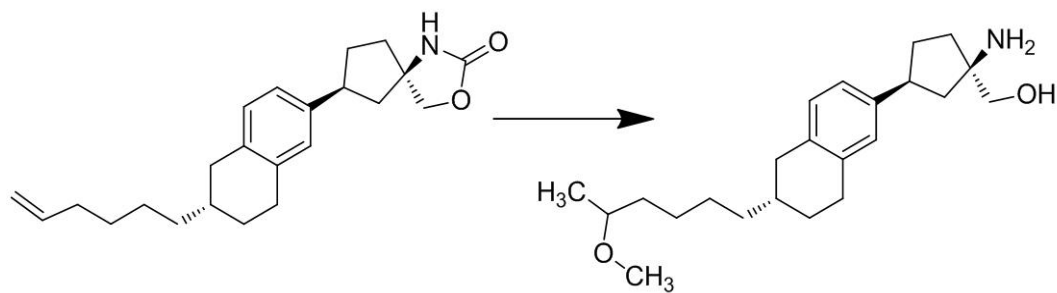
【0406】

実施例316

((1R,3S)-1-アミノ-3-((6S)-6-(5-メトキシヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

50

【化 1 1 2】



(316)

【0407】

10

(5R,7S)-7-((S)-6-(ヘキサ-5-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(38mg、0.107ミリモル)のMeOH(1mL)中混合物に、酢酸第二水銀(34.3mg、0.107ミリモル)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次にLCMSによりチェックした。LCMSによりHgを付加した所望の生成物の質量が確認された。水素化ホウ素ナトリウム(20.33mg、0.537ミリモル)の1M水酸化ナトリウム(1.075mL、1.075ミリモル)中溶液を添加した。混合物を1時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を取り除いた。次に濾液を1N NaOH/MeOH中95℃にて一夜にわたって加熱し、冷却し、TFAを用いて酸性にし、ついでHPLC(HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm)；MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)；15分間にわたって20%～100%の勾配とする；30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((6S)-6-(5-メトキシヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA(18mg、0.037ミリモル)を得た。HPLC ピークRT=7.69/分(条件L)；MS(m+1)=360；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.03-6.96(m, 3H)、3.72-3.56(m, 2H)、3.39-3.35(m, 1H)、3.34(s, 3H)、3.18-3.03(m, 1H)、2.91-2.74(m, 3H)、2.49-2.30(m, 2H)、2.18-2.05(m, 1H)、2.03-1.87(m, 4H)、1.80-1.64(m, 2H)、1.56(d, J=3.7 Hz, 1H)、1.50-1.27(m, 8H)、1.15(d, J=6.2 Hz, 3H)

20

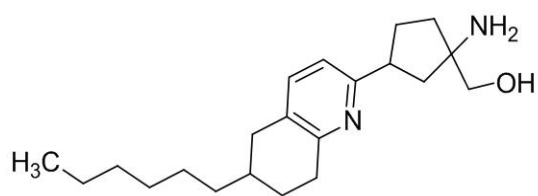
30

【0408】

実施例 317～322

(1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化 1 1 3】



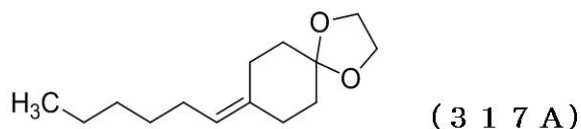
(317)

40

【0409】

調製例 317A：8-ヘキシリデン-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

【化 1 1 4】



【0 4 1 0】

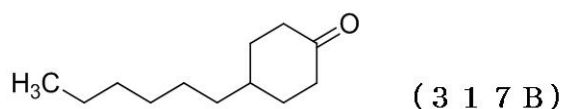
ヘキシルトリフェニルホスホニウム・ヨードライド塩 (25.6 g、54ミリモル) の THF (100 mL) 中混合物に、LiHMDS (60 mL、60.0ミリモル) を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、次に1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (8.43 g、54.0ミリモル) / THF (100 mL) を滴下して加えた。反応混合物を一夜攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc / ヘキサンの勾配 (4 CV では100%ヘキサンで、6 CV にわたって0-30% EtOAc とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (120 g) 上で精製した。所望の生成物を含むフラクションを単離し、濃縮して真空下で乾燥させた。3.5 g の8-ヘキシリデン-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンを回収した。

10

【0 4 1 1】

調製例 3 1 7 B : 4-ヘキシルシクロヘキサノン

【化 1 1 5】



20

【0 4 1 2】

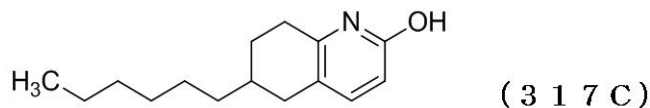
8-ヘキシリデン-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (3.5 g、15.60ミリモル) の MeOH (30 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (0.219 g、1.560ミリモル) を添加した。反応混合物を 50 psi で2時間水素添加に供した。混合物を濾過して濃縮した。残渣をアセトンに溶かし、1N HCl (各20 mL) で処理した。1時間攪拌した後、該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して4-ヘキシルシクロヘキサノン (2.8 g、15.36ミリモル) を得た。

30

【0 4 1 3】

調製例 3 1 7 C : 6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オール

【化 1 1 6】



【0 4 1 4】

4-ヘキシルシクロヘキサノン (2.8 g、15.36ミリモル)、ピロリジン (1.397 mL、16.89ミリモル) および p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.088 g、0.461ミリモル) のトルエン (100 mL) 中混合物に、モレキュラーシーブを添加した。反応混合物を100℃で一夜加熱した。混合物を濾過し、溶媒を除去した。この材料をステンレススチール製の圧力容器中で MeOH (30 mL) に溶かした。該容器を-78℃に冷却し、アンモニアを10分間通気した。プロピオール酸メチル (3.87 mL、46.1ミリモル) を添加し、該容器を密封し、100℃で4時間加熱した。反応混合物を氷浴にて冷却し、ついで通気口を開けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を20% MeOH / DCM : DCM の勾配 (15 CV にわたって0-50% 20% MeOH / DCM とする)

40

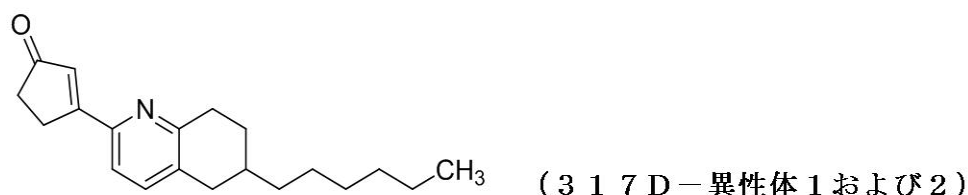
50

を用いてシリカゲルカートリッジ（80 g）上で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、真空下で乾燥させて6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オール（2.5 g、10.71ミリモル）を得た。

【0415】

調製例317D：2-ブロモ-6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン（異性体1および2）

【化117】



10

【0416】

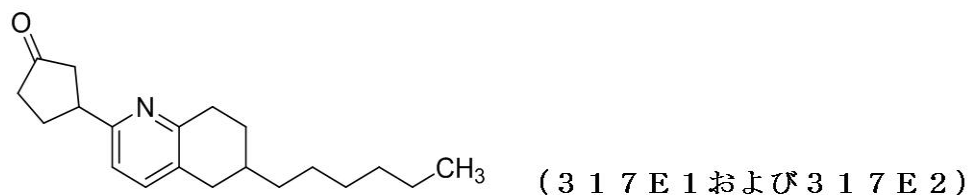
6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オール（580 mg、2.486ミリモル）および三臭化リン（4.97 mL、4.97ミリモル）のトルエン（5 mL）中混合物に、オキシ臭化リン（713 mg、2.486ミリモル）を添加した。反応混合物を100℃で3日間加熱した。混合物を0℃に冷却し、次に氷上に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc／ヘキサン（12 CVにわたって0-50% EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（40 g）上で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、2-ブロモ-6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン（300 mg、1.013ミリモル）を得た。

20

【0417】

調製例317E1および317E2：3-（6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル）シクロペンタ-2-エノン（異性体1および2）

【化118】



30

【0418】

2-ブロモ-6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン（885 mg、2.99ミリモル）のTHF（5 mL）中混合物に、n-BuLi（2.80 mL、4.48ミリモル）を滴下して加えた。反応混合物を30分間攪拌した。次に、3-エトキシシクロペンタ-2-エノン（1.774 mL、14.94ミリモル）および塩化ランタン（1465 mg、5.97ミリモル）を添加した。反応混合物を0℃までの加温に供した。3時間後、反応物を水でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc／ヘキサンの勾配（20 CVにわたって0-30% EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（80 g）上で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、440 mgの3-（6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル）シクロペンタ-2-エノンを得た。¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d）

40

δ 7.57-7.42 (m, 2H)、6.85 (s, 1H)、3.18 (dd, J=5.0、2.5 Hz, 3H)、3.07-2.86 (m, 2H)、2.62 (dt, J=5.0、2.4 Hz, 2H)、2.49 (dd, J=16.9、10.3 Hz, 1H)、2.16-2.02 (m, 1H)、1.80 (br.s., 1H)、1.54 (dt, J=13.2、11.0、5.5 Hz, 1H)、1.42 (br.s., 4H)、1.33 (br.s., 6H)、1.

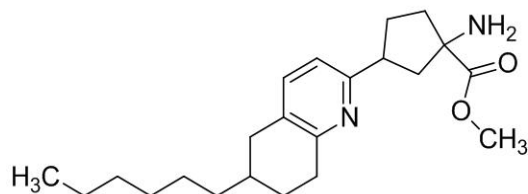
50

0.0–0.82 (m, 3H) ; 異性体をSFCによりキラルパックAD–H、25 x 3 cm ID、5 μm カラムを用い、70/30 CO₂/MeOHにて85.0 mL/分で溶出して分離した。2つのフラクションを回収し、濃縮して真空下で乾燥させた。異性体1 : 3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタ-2-エノン(210 mg、0.706ミリモル)を回収した。異性体2 : 3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタ-2-エノン(210 mg、0.706ミリモル)を回収した。

【0419】

調製例317F1および317F2 :

【化119】



(317F1および317F2)

【0420】

3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタ-2-エノン(210 mg、0.706ミリモル)(異性体1 ; 調製例317E1)のMeOH(10 mL)および酢酸(1 mL)中混合物に、パールマン触媒(50 mg、0.356ミリモル)を添加した。反応混合物をH₂のバルーン下で水素添加に供した。3時間後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。異性体をSFCによりキラルパックIA–H、25 x 2.1 cm ID、5 μm カラムを用い、95/5 CO₂/MeOH–ACN 1–1で50.0 mL/分にて溶出して分離した。2つのフラクションを回収し、それらを濃縮し、真空下で乾燥させた。異性体1A ; 45 mgを回収した ; NMRは所望する生成物と一致した。¹H NMR(400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.37–7.25 (m, 1H)、6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.61–3.43 (m, 1H)、3.04–2.76 (m, 3H)、2.74–2.53 (m, 2H)、2.52–2.21 (m, 4H)、2.21–2.08 (m, 1H)、2.08–1.95 (m, 1H)、1.87–1.60 (m, 2H)、1.58–1.44 (m, 1H)、1.44–1.21 (m, 9H)、1.01–0.81 (m, 3H) ; 異性体1B ; 33 mgを回収した ; NMRは所望する生成物と一致した。¹H NMR(400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、3.60–3.44 (m, 1H)、3.03–2.75 (m, 3H)、2.71–2.54 (m, 2H)、2.54–2.34 (m, 3H)、2.34–2.22 (m, 1H)、2.22–2.09 (m, 1H)、2.09–1.98 (m, 1H)、1.85–1.66 (m, 2H)、1.60–1.44 (m, 1H)、1.44–1.23 (m, 9H)、0.97–0.86 (m, 3H)

【0421】

調製例317G1および317G2 :

メチル 1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタンカルボキシレート(異性体1および2)

3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタノン(45 mg、0.150ミリモル)、塩化アンモニウム(40.2 mg、0.751ミリモル)およびシアニ化ナトリウム(36.8 mg、0.751ミリモル)のDCM(5 mL)中混合物に、アンモニア/MeOH(0.429 mL、3.01ミリモル)を添加した。反応混合物を密封し、3日間攪拌した。反応はLCMS分析により示されるように未完了であった。シアニ化ナトリウム(36.8 mg、0.751ミリモル)および塩化アンモニウム(40.2 mg、0.751ミリモル)をさらに加え、反応混合物をもう一日攪拌した。L

CMSで反応の完了を確認した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をジオキサン(1 mL)に、ついで酢酸(1 mL)に溶かし、濃 HCl (1 mL)を添加した。反応混合物を 100°C で一晩加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、ついで粗材料を MeOH に溶かした。 HCl (g)を5分間通気した。混合物を 70°C で1時間加熱した。LCMSは所望するメチルエステルへの変換を示した。混合物を真空下で濃縮し、HPLC(HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30 x 100 mm); MeCN (0.1% TFA)/水(0.1% TFA); 15分間にわたって20%–100%の勾配とする; 30 mL/分)に付して精製した。正しい質量のフラクションを単離し、一夜凍結乾燥させた。メチル 1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート・TFA(37 mg、0.078ミリモル)を回収した。 ^1H NMR(400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.33–8.06(m, 1H)、7.91–7.62(m, 1H)、3.93(s, 3H)、3.90–3.79(m, 1H)、3.28–2.98(m, 3H)、2.90(dd, $J=13.9$ 、7.7 Hz, 1H)、2.79–2.40(m, 4H)、2.38–2.08(m, 3H)、1.85(br.s., 1H)、1.69–1.51(m, 1H)、1.52–1.24(m, 10H)、1.06–0.83(m, 3H); 異性体をSFCによりキラルパックOZ-H、25 x 3 cm ID、5 μm カラムを用い、65/35 CO_2 /MeOHw/0.1% DEAで85.0 mL/分にて溶出して精製した。2つのフラクションを回収し、それを濃縮して真空下で乾燥させた。異性体1: メチル 1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート・TFA(15 mg、0.032ミリモル); 異性体2: メチル 1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート(18 mg、0.050ミリモル)

10

20

30

40

【0422】

実施例317:

メチル 1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート・TFA(15 mg、0.032ミリモル)(異性体1; 調製例317G1)の MeOH (3 mL)中混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(7.21 mg、0.190ミリモル)を添加した。2時間後、反応物を水でクエンチさせた。反応混合物を濃縮し、残渣をTFA/ MeCN 中でトリチュレートし、ついで濾過した。濾液をHPLC(HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30 x 100 mm); MeCN (0.1% TFA)/水(0.1% TFA); 15分間にわたって10%–100%の勾配とする; 30 mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、(1-アミノ-3-(6-ヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・2 TFA(12.6 mg、0.021ミリモル)を得た。 ^1H NMR/ CD_3OD は所望の生成物と一致した(400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.21(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.73(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、3.80(ddd, $J=10.7$ 、7.5、3.3 Hz, 1H)、3.75–3.63(m, 2H)、3.28–3.01(m, 3H)、2.56(dd, $J=17.2$ 、10.6 Hz, 1H)、2.48–2.25(m, 3H)、2.22–2.08(m, 2H)、2.07–1.89(m, 2H)、1.89–1.77(m, 1H)、1.59(dtd, $J=13.3$ 、11.0、5.8 Hz, 1H)、1.47(d, $J=3.1$ Hz, 4H)、1.36(d, $J=3.1$ Hz, 6H)、1.00–0.88(m, 3H); HPLC保持時間=6.81分(条件L); LC/MS $\text{M}^+1=331$.

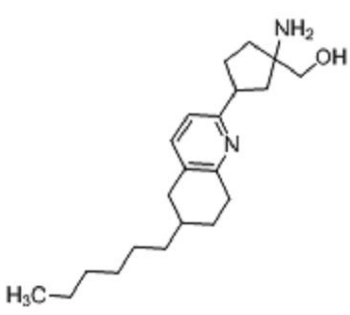
【0423】

表18に列挙される実施例318–322は実施例317の一般的操作に従って調製された。

【0424】

【表 5 5】

表 1 8

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
318		330.5	6.73	L	331	異性体 1A2
319		330.5	6.80	L	331	異性体 1B1
320		330.5	6.73	L	331	異性体 1B2
321		330.5	6.95	L	331	異性体 2A 2種のジアステレ オマーの混合物
322		330.5	6.95	L	331	異性体 2B 2種のジアステレ オマーの混合物

10

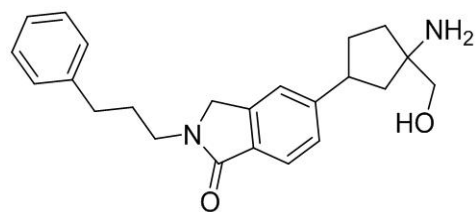
20

【0 4 2 5】

実施例 3 2 6 ~ 3 2 9

5 - (3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 2 - (3 - フェニルプロピル) イソインドリン - 1 - オン

【化 1 2 0】



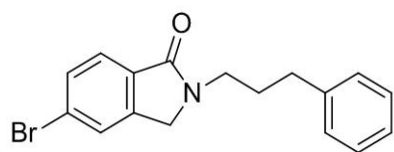
(3 2 6)

30

【0 4 2 6】

調製例 3 2 6 A : 6 - ブロモ - 2 - (ペンチルオキシ) キノリン

【化 1 2 1】



(3 2 6 A)

40

【0 4 2 7】

メチル 4 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) ベンゾアート (2 . 0 0 0 g 、 6 . 4 9 ミリモ
ル) および 3 - フェニル - 1 - プロピルアミン (1 . 0 1 6 m L 、 7 . 1 4 ミリモル) の E t
O H (1 5 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (1 . 3 4 6 g 、 9 . 7 4 ミリモル) を添加した

50

。反応混合物を40℃で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗油状物を30-60% EtOAc / ヘキサンの勾配を用いて80gのシリカゲルカートリッジ上で精製し、5-プロモ-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-1-オン(1.43g、4.33ミリモル)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.77-7.71(m, 1H)、7.66-7.59(m, 2H)、7.35-7.26(m, 2H)、7.24-7.15(m, 3H)、4.35(s, 2H)、3.69(t, J=7.3Hz, 2H)、2.79-2.66(m, 2H)、2.13-1.96(m, 2H)

【0428】

実施例326~329:

攪拌棒を入れたオープン乾燥したマイクロ波バイアルを5-プロモ-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-1-オン(750mg、2.271ミリモル)、エチル 1-(ジフェニルメチレン) アミノ) シクロペンタ-3-エンカルボキシラート(1233mg、3.86ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(102mg、0.454ミリモル)、トリフェニルホスフィン(238mg、0.908ミリモル)、酢酸カリウム(446mg、4.54ミリモル)およびDMA(20mL)で満たした。混合物に窒素を10分間散布した。溶液をCEMマイクロ波にて60分間140℃で加工処理に供した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc / ヘキサンの勾配(20分間にわたって0-100% EtOAcとする)を用いてシリカゲルカートリッジ(80g)上で精製し、825mgの材料を得た。この残渣をエーテル(20mL)に溶かし、6N HClで30分間処理した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。この残渣をエタノール(20mL)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(859mg、22.71ミリモル)を、残りの出発物質が無くなるまで、数時間にわたって滴下して加えた。反応物を1N HClでクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。この残渣をMeOHに溶かし、10% Pd/Cを加えた。反応混合物をH₂のバルーン下で1時間水素添加に供した。反応混合物を濾過し、HPLC(HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm); MeCN(0.1% TFA) / 水(0.1% TFA); 10分間にわたって30%-100%の勾配とする; 30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、EtOAcで2回逆抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して275mgの5-(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル) シクロペンチル)-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-1-オンを得た。個々の異性体をキラルパック(登録商標) AD-Hカラムを用い、SFC条件(CO₂中20% MeOH+0.5% DEA)下で分離した。

【0429】

実施例326(33mg) HPLC保持時間=5.55分(条件H); LC/MS M⁺ 1=X; ¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.78(d, J=7.9Hz, 1H)、7.38-7.27(m, 5H)、7.25-7.16(m, 3H)、4.34(s, 2H)、3.68(t, J=7.3Hz, 2H)、3.52(d, J=5.9Hz, 2H)、2.16-1.87(m, 8H)、1.83-1.66(m, 2H)、1.66-1.52(m, 1H)

【0430】

実施例327(105mg) HPLC保持時間=5.61分(条件H); LC/MS M⁺ 1=X; ¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.77(d, J=8.4Hz, 1H)、7.40-7.34(m, 2H)、7.33-7.26(m, 2H)、7.25-7.16(m, 3H)、4.34(s, 2H)、3.68(t, J=7.3Hz, 2H)、3.56(b r. s., 2H)、3.20(t, J=7.5Hz, 1H)、2.

7.7 – 2.61 (m, 2H)、2.45 – 2.31 (m, 1H)、2.21 – 2.08 (m, 1H)、2.08 – 1.90 (m, 3H)、1.83 (br.s., 2H)、1.65 (t, J = 12.0 Hz, 1H)

【0431】

実施例 328 (25 mg) HPLC 保持時間 = 5.47 分 (条件 H) ; LC/MS $M^+ - 1 = X$; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.38 – 7.26 (m, 4H)、7.25 – 7.17 (m, 3H)、4.34 (s, 2H)、3.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.36 (dd, J = 10.1、4.2 Hz, 1H)、2.80 – 2.63 (m, 2H)、2.14 – 1.91 (m, 5H)、1.88 – 1.67 (m, 2H)、1.62 (dd, J = 12.7、5.2 Hz, 1H)

10

【0432】

実施例 329 (100 mg) HPLC 保持時間 = 5.60 分 (条件 H) ; LC/MS $M^+ - 1 = X$; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 – 7.33 (m, 2H)、7.31 – 7.25 (m, 2H)、7.23 – 7.14 (m, 3H)、4.33 (s, 2H)、3.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、3.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、2.34 (dd, J = 12.8、8.1 Hz, 1H)、2.21 – 1.88 (m, 6H)、1.87 – 1.64 (m, 2H)、1.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H)

20

【0433】

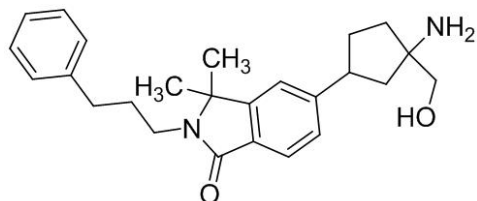
異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

【0434】

実施例 330 ~ 332

5-(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-3,3-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-1-オン

【化122】

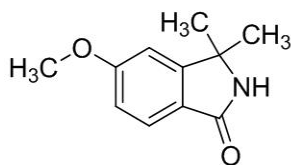


30

【0435】

調製例 330A : 5-メトキシ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン

【化123】



(330A)

40

【0436】

2-(3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸 (13.01 g、67 ミリモル) および Et₃N (9.34 mL、67.0 ミリモル) の 0℃でのトルエン (200 mL) 中混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (14.40 mL、67.0 ミリモル) を添加した。0℃で30分経過した後、反応混合物を室温までの加温に供し、ついで一夜還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。この粗残渣を DCE (100 mL) に溶かし、塩化鉄 (III) (23.91 g、147 ミリモル) の 0℃での DCE (300 mL) 中スラリーに滴下して加えた。混合物を2時間攪拌し、室温までの加温に供した。反応

50

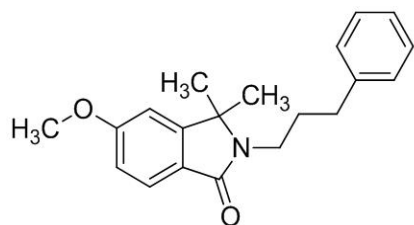
混合物を1 M酒石酸溶液で希釈し、30分間攪拌した。有機層を分離し、次にMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc／ヘキサンの勾配（11 CVにわたって40－100% EtOAcとし、ついで生成物が溶出し終わるまで100% EtOAcで保持する）を用いてシリカゲルカートリッジ（40 g）上で精製し、4.9 gの5-メトキシ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オンを得た。HPLC保持時間＝0.87分（条件G）；LC/MS $M^{+1} = 192$ ；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ ppm 7.74（1H, d, J = 7.70 Hz）、7.40（1H, brs）、6.97（1H, d, J = 7.48 Hz）、6.87（1H, brs）、3.90（3H, brs）、1.55（6H, brs）

【0437】

10

調製例330B：5-メトキシ-3,3-ジメチル-2-（3-フェニルプロピル）イソインドリン-1-オン

【化124】



(330B)

20

【0438】

5-メトキシ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン（1.8 g、9.41ミリモル）のDMF（50 mL）中混合物に、水素化ナトリウム（0.565 g、14.12ミリモル）を少しずつ添加した。添加終了後、反応混合物を80℃で1時間加熱し、つづいて3-ヨードプロピルベンゼン（3.03 mL、18.83ミリモル）を添加した。2時間後、反応は完了していなかった。さらに水素化ナトリウム（0.565 g、14.12ミリモル）を加え、反応混合物を一夜加熱した。反応はまだ完了しなかった。水素化ナトリウム（0.565 g、14.12ミリモル）をさらに加え、加熱を4時間以上続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc／ヘキサンの勾配（13 CVにわたって0－100% EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（40 g）上で精製し、850 mgの5-メトキシ-3,3-ジメチル-2-（3-フェニルプロピル）イソインドリン-1-オンを得た。HPLC保持時間＝1.00分（条件G）；LC/MS $M^{+1} = 310$ ；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ 7.75（d, J = 8.4 Hz, 1H）、7.46－7.14（m, 5H）、6.96（dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H）、6.86（d, J = 2.0 Hz, 1H）、3.90（s, 3H）、2.75（td, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H）、2.16－2.02（m, 2H）、2.00－1.86（m, 2H）、1.60（s, 3H）、1.46（s, 3H） MS（m+1）＝310

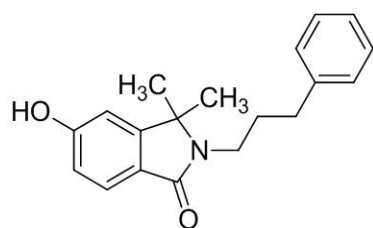
30

【0439】

調製例330C：5-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-（3-フェニルプロピル）イソインドリン-1-オン

40

【化125】



(330C)

【0440】

50

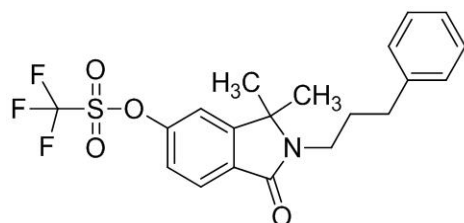
5-メトキシ-3,3-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-1-オン(850mg、2.75ミリモル)のDCM(容量:10mL)中混合物に、BBr₃/DCM(5.49mL、5.49ミリモル)を添加した。反応混合物を50℃で5時間加熱した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。DCMを添加し、固形材料を沈殿させた。混合物を1時間冷蔵庫に入れた。固体を濾過で集め、乾燥させて450mgの5-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-1-オンを黄褐色の固体として得た。HPLC保持時間=0.87分(条件G);LC/MS M⁺1=296;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 10.08(1H, s)、7.43(1H, d, J=8.14Hz)、7.13-7.35(5H, m)、6.92(1H, d, J=1.98Hz)、6.82(1H, dd, J=8.25、2.09Hz)、3.36-3.41(2H, m)、2.60-2.73(2H, m)、1.80-1.98(2H, m)、1.39(6H, s);MS(m+1)=295

10

【0441】

調製例330D:3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-5-イルトリフルオロメタンスルホナート

【化126】



(330D)

20

【0442】

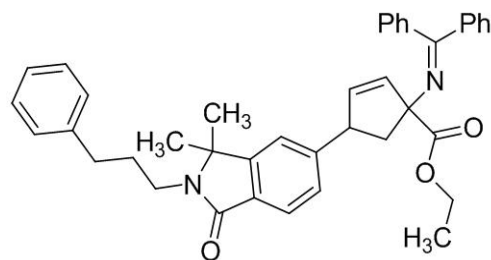
5-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-1-オン(440mg、1.490ミリモル)およびピリジン(361μl、4.47ミリモル)のDCM中混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(triflic anhydride)(377μl、2.234ミリモル)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して600mgの3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-5-イルトリフルオロメタンスルホナートを得、それを次の工程に直接用いた。HPLC保持時間=1.09分(条件G);LC/MS M⁺1=428

30

【0443】

調製例330E:エチル 4-(3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-5-イル)-1-(ジフェニルメチレンアミノ)シクロペンタ-2-エンカルボキシラート

【化127】



(330E)

40

【0444】

攪拌棒を入れたオープン乾燥したマイクロ波バイアルに、3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)イソインドリン-5-イルトリフルオロメタンスルホナート(662mg、1.550ミリモル)、エチル 1-(ジフェニルメチレン)アミノシ

50

クロペンタ-3-エンカルボキシラート (330 mg、1.033ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (46.4 mg、0.207ミリモル)、トリフェニルホスフィン (108 mg、0.413ミリモル)、酢酸カリウム (203 mg、2.066ミリモル) およびDMA (4 mL) で満たした。混合物に窒素を10分間散布した。該溶液をCEMマイクロ波にて140℃で60分間加工処理に供した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサンの勾配 (20分間にわたって0-100% EtOAcとする) を用いてシリカゲルカートリッジ (80 g) 上で精製し、330 mgのエチル 4-(3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-5-イル)-1-(ジフェニルメチレンアミノ) シクロペンタ-2-エンカルボキシラートを得た。HPLC 保持時間=1.05分 (条件G) ; LC/MS M⁺ = 597

10

【0445】

実施例 330~332:

エチル 4-(3,3-ジメチル-1-オキソ-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-5-イル)-1-(ジフェニルメチレン) アミノ) シクロペンタ-2-エンカルボキシラート (330 mg、0.553ミリモル) のエーテル (10 mL) 中混合物に、6N HCl (5 mL) を添加した。反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。この残渣をMeOH (10.00 mL) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (105 mg、2.76ミリモル) を添加した。さらなる水素化ホウ素ナトリウム (105 mg、2.76ミリモル) を、LCMSが発見物質すべての変換を示すまで、添加した。反応物を1N HClでクエンチさせ、次に該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。この残渣をMeOHに溶かし、Pd/C (58.8 mg、0.553ミリモル) を添加した。反応混合物をH₂のバルーン下で1時間水素添加に供し、ついで濾過し、HPLC (HPLC条件: フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム (30 x 100 mm) ; MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA) ; 15分間にわたって20%-100%の勾配にする ; 30 mL/分) に付して精製した。100 mgの5-(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル) シクロペンチル)-3,3-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル) イソインドリン-1-オンを回収した。個々の異性体をキラルパック (CHIRALPAK) (登録商標) AS-Hカラムを用い、SFC条件 (CO₂ 中15% MeOH / IPA (1:1) + 0.5% DEA) 下で分離した。

20

30

【0446】

実施例 330: フラクション1 (4 mg、2つの異性体の混合物) ; HPLC 保持時間=6.98分 (条件H) ; LC/MS M⁺ = 393 ; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.77-7.64 (m, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.47-7.38 (m, 1H)、7.35-7.23 (m, 4H)、7.22-7.14 (m, 1H)、3.81-3.61 (m, 2H)、3.55-3.45 (m, 3H)、2.74 (t, J=7.8 Hz, 2H)、2.36-2.18 (m, 2H)、2.11-2.00 (m, 3H)、1.99-1.76 (m, 3H)、1.50 (s, 6H)

40

【0447】

実施例 331: フラクション2 (13 mg、ホモキラル) ; HPLC 保持時間=7.02分 (条件H) ; LC/MS M⁺ = 393 ; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.48-7.39 (m, 1H)、7.34-7.24 (m, 4H)、7.23-7.11 (m, 1H)、3.60-3.42 (m, 4H)、3.24 (ddd, J=11.2、7.1、4.0 Hz, 1H)、2.74 (t, J=7.7 Hz, 2H)、2.31 (dd, J=13.0、7.7 Hz, 1H)、2.18-1.97 (m, 4H)、1.92-1.71 (m, 2H)、1.68-1.56 (m, 1H)、1.49 (s, 6H)、MS (m+1) = 393

50

【0448】

実施例 332: フラクシオン 3 (17 mg、ホモキラル) HPLC 保持時間 = 6.99 分 (条件 H); LC/MS $M^+1 = 393$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.43 (dd, $J = 7.9$ 、1.1 Hz, 1H)、7.33–7.23 (m, 4H)、7.22–7.15 (m, 1H)、3.57–3.44 (m, 4H)、3.23 (ddd, $J = 10.9$ 、7.4、3.7 Hz, 1H)、2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、2.31 (dd, $J = 13.1$ 、7.8 Hz, 1H)、2.15–1.97 (m, 4H)、1.89–1.69 (m, 2H)、1.67–1.56 (m, 1H)、1.49 (s, 6H)、MS ($m+1$) = 393

【0449】

異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

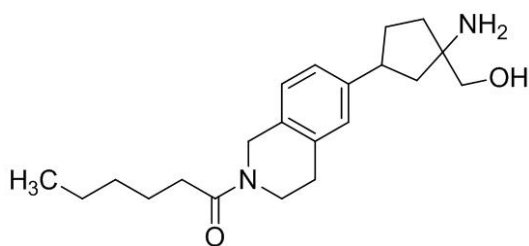
10

【0450】

実施例 333～335

1-(6-(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ヘキサン-1-オン

【化128】

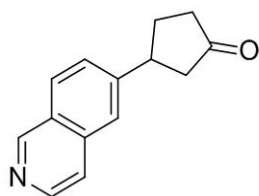


20

【0451】

調製例 333A: 3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタノン

【化129】



(333A)

30

【0452】

6-ブロモイソキノリン (2 g、9.61 ミリモル)、シクロペンタ-2-エノール (2.021 g、24.03 ミリモル) および酢酸カリウム (2.83 g、28.8 ミリモル) の DMF (50 mL) 中混合物に、テトラブチル塩化アンモニウム (2.67 g、9.61 ミリモル) および酢酸パラジウム (II) (0.216 g、0.961 ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素で脱気処理に供し、次に 80 °C で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc/ヘキサンの勾配 (10 CV にわたって 20–100 % EtOAc とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (80 g) 上で精製し、750 mg の 3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタノンを得た。HPLC 保持時間 = 0.52 分 (条件 H); LC/MS $M^+1 = 212$; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 8.92 (dd, $J = 4.2$ 、1.8 Hz, 1H)、8.22–8.08 (m, 2H)、7.74–7.61 (m, 2H)、7.43 (dd, $J = 8.4$ 、4.2 Hz, 1H)、3.65 (tt, $J = 10.7$ 、6.9 Hz, 1H)、2.80 (dd, $J = 18.3$ 、7.7 Hz, 1H)、2.66–2.30 (m, 4H)、2.20–2.02 (m, 1H)

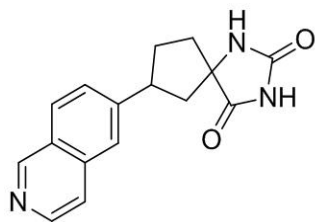
40

【0453】

調製例 333B: 7-(イソキノリン-6-イル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン

50

【化 1 3 0】



(333B)

【0454】

3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタノン(820mg、3.88ミリモル)およびシアン化カリウム(379mg、5.82ミリモル)の圧力容器中のEtOH(20mL)および水(10mL)中混合物に、シアン化カリウム(379mg、5.82ミリモル)を添加した。該容器を密封し、90℃で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、通気口を開けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して890mgの7-(イソキノリン-6-イル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンを得た。HPLC保持時間=0.65分(条件G); LC/MS M⁺ = 393; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.65(d, J=12.3Hz, 1H)、8.86(dd, J=4.2、1.5Hz, 1H)、8.40(s, 1H)、8.36-8.25(m, 1H)、7.99(d, J=8.6Hz, 1H)、7.84(d, J=2.2Hz, 1H)、7.74(ddd, J=16.5、8.7、2.1Hz, 1H)、7.52(dd, J=8.4、4.2Hz, 1H)、3.65-3.39(m, 1H)、2.56(dd, J=13.6、8.1Hz, 1H)、2.41-2.08(m, 3H)、2.03-1.78(m, 2H)

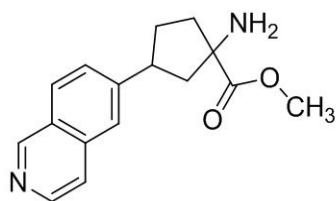
10

20

【0455】

調製例333C:メチル 1-アミノ-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラート

【化 1 3 1】



(333C)

30

【0456】

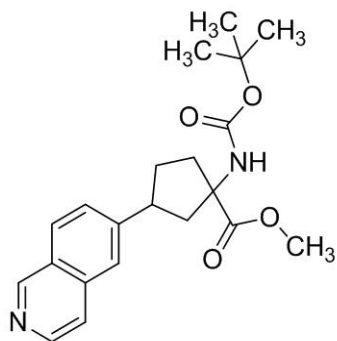
7-(イソキノリン-6-イル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン(890mg、3.16ミリモル)のMeOH(20mL)中混合物に、2N NaOHを添加した。2日間加熱した後、反応混合物を真空下で濃縮し、乾燥させた。粗生成物をMeOHに懸濁させた。HCl(g)を15分間にわたって通気させ、次に反応混合物を80℃に加熱した。溶媒を真空下で一部除去し、次に該混合物を濾過し、HPLC(HPLC条件:フェノメネックス・ルナ C18 5ミクロン カラム(250x30mm); 10-100%MeCN/水(0.1%TFA); 25分間の勾配; 30mL/分)に付して精製した。750mgのメチル 1-アミノ-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラートを回収した。HPLC保持時間=0.43分(条件G); LC/MS M⁺ = 271

40

【0457】

調製例333D:メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラート

【化 1 3 2】



10

【0 4 5 8】

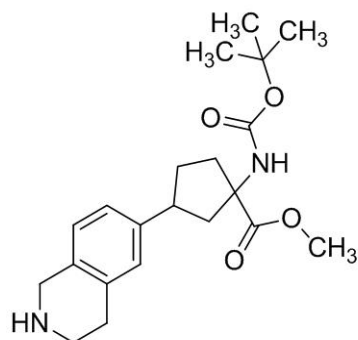
メチル 1-アミノ-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラートおよびDIEA(1.022mL、5.85ミリモル)のアセトニトリル(10mL)中混合物に、(Boc)₂O(1.359mL、5.85ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサンの勾配(12CVにわたって0-100%EtOAcとする)を用いてシリカゲルカートリッジ(24g)上で精製した。380mgのメチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラートを得た。HPLC保持時間=0.72分(条件G);LC/MS M⁺1=371;¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d)δ 8.88(dd, J=4.2、1.8Hz, 1H)、8.09(dd, J=18.3、8.8Hz, 2H)、7.73-7.63(m, 2H)、7.39(dd, J=8.3、4.3Hz, 1H)、5.36-5.02(m, 1H)、3.81(d, J=3.1Hz, 3H)、3.68-3.43(m, 1H)、2.67-2.25(m, 3H)、2.21-1.80(m, 3H)、1.47(d, J=5.1Hz, 9H)

20

【0 4 5 9】

調製例333E:メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラート

【化 1 3 3】



30

40

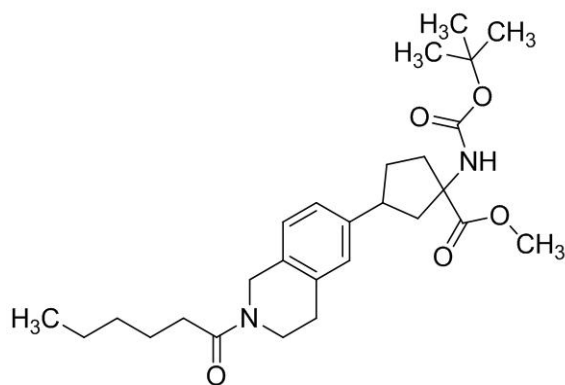
【0 4 6 0】

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(イソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラート(280mg、0.756ミリモル)の酢酸(10mL)中混合物に、酸化白金(IV)(17.16mg、0.076ミリモル)を添加した。反応混合物をパール(Parr)震盪器を用いて40PSIの水素で2時間水素添加に供した。触媒を濾過で除去し、該混合物を濃縮し、200mgのメチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロペンタンカルボキシラートを得た。HPLC保持時間=0.70分(条件G);LC/MS M⁺1=375

【0 4 6 1】

50

調製例 3 3 3 F : メチル 1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2-ヘキサノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロペンタンカルボキシラート
【化 1 3 4】



(3 3 3 F)

10

【0 4 6 2】

メチル 1 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロペンタンカルボキシラート (200 mg、0.534 ミリモル) および D I E A (200 μ l、1.145 ミリモル) の D C M (5 mL) 中混合物に、塩化ヘキサノイル (74.7 μ l、0.534 ミリモル) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 N a C l で洗浄した。有機層を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を E t O A c / ヘキサンの勾配 (13 C V にわたって 0 - 100 % E t O A c とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (24 g) 上で精製した。140 mg のメチル 1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2-ヘキサノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロペンタンカルボキシラートを回収した。H P L C 保持時間 = 1.12 分 (条件 G) ; L C / M S M⁺ = 473

20

【0 4 6 3】

実施例 3 3 3 ~ 3 3 5 :

メチル 1 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2-ヘキサノイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロペンタンカルボキシラート (140 mg、0.296 ミリモル) の D C M (2 mL) 中混合物に、T F A (2 mL) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。L C M S は B o c 基が完全に外れていることを示した。混合物を真空下で濃縮し、M e O H (5 mL) を添加し、つづいて水素化ホウ素ナトリウム (56.0 mg、1.481 ミリモル) を少しずつ加えた。1 時間後、さらなる水素化ホウ素ナトリウム (112.0 mg、3.5 ミリモル) を添加した。反応物を水でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 N a C l で洗浄した。有機層を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。H P L C 条件 (フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C 18 カラム (30 x 100 mm) ; M e C N (0.1 % T F A) / 水 (0.1 % T F A) ; 15 分間にわたって 10 % - 100 % の勾配とする ; 30 mL / 分) ; 44 mg の 1 - (6 - (3-アミノ-3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) -イル) ヘキサン-1-オンを回収した。個々の異性体をキラルパック (登録商標) A S - H カラムを用い、S F C 条件 (C O₂ 中 15 % M e O H + 0.1 % D E A) 下で分離した。

30

40

【0 4 6 4】

実施例 3 3 3 : 異性体 1 (9 mg、ラセミ体) ; H P L C 保持時間 = 6.60 分 (条件 H) ; L C / M S M⁺ = 393. ¹ H N M R (400 M H z、メタノール-d₄) δ 7.17 (b r . s . , 3 H)、3.77 (t, J = 6.5 H z, 2 H)、3.58 - 3.43 (m, 2 H)、3.10 (t t, J = 11.3、7.2 H z, 1 H)、2.73 (t, J = 6.5 H z, 2 H)、2.54 (t, J = 7.5 H z, 2 H)、2.29 (d d, J = 13.1、7.6 H z, 1 H)、2.03 - 1.90 (m, 3 H)、1.89 - 1.70 (m, 2 H

50

)、1.69–1.53 (m, 3H)、1.42–1.16 (m, 5H)、0.97–0.81 (m, 3H)

【0465】

実施例334：異性体2 (10mg、ホモキラル)；HPLC保持時間=6.54分(条件H)；LC/MS $M^{+1}=393$ ； ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.13 (b r . s . , 3H)、3.76 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、3.62–3.45 (m, 2H)、3.43–3.36 (m, 1H)、2.85 (q, $J=7.3$ Hz, 1H)、2.72 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)、2.28–2.01 (m, 2H)、1.98–1.87 (m, 2H)、1.81–1.51 (m, 5H)、1.45–1.10 (m, 6H)、0.89 (b r . s . , 3H)

10

【0466】

実施例335：異性体3 (8.5mg、ホモキラル)；HPLC保持時間=6.54分(条件H)；LC/MS $M^{+1}=393$ ； ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.43 (dd, $J=7.9$ 、1.1 Hz, 1H)、7.33–7.23 (m, 4H)、7.22–7.15 (m, 1H)、3.57–3.44 (m, 4H)、3.23 (ddd, $J=10.9$ 、7.4、3.7 Hz, 1H)、2.74 (t, $J=7.8$ Hz, 2H)、2.31 (dd, $J=13.1$ 、7.8 Hz, 1H)、2.15–1.97 (m, 4H)、1.89–1.69 (m, 2H)、1.67–1.56 (m, 1H)、1.49 (s, 6H)、MS ($m+1$) = 393

20

【0467】

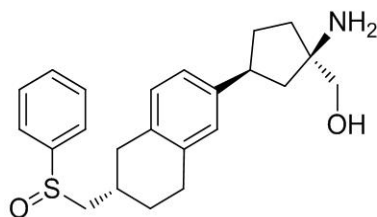
異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

【0468】

実施例336

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((6S)-6-((フェニルスルフィニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化135】



(336)

30

【0469】

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルチオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (6mg、0.016ミリモル)、DMSO (0.035mL、0.490ミリモル) および L-10-(−)-カンフルスルホン酸 (18.96mg、0.082ミリモル) のドライアイスで冷却したジクロロメタン (0.5mL) およびメタノール (0.2mL) 中の攪拌した透明な溶液に、77% m-CpBA (3.66mg、0.016ミリモル) を添加した。温度を30分間にわたって0℃に上げた。混合物を0℃で30分間、そして室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相HPLC (ウォーターズ・エクスブリッジC18 19x100mm；8分間にわたって20~100%の溶媒Bとする勾配；溶媒A：10% MeOH：90% H_2O ：0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA) を用いて精製し、濃縮し、 K_2CO_3 で塩基性にし、酢酸エチルで抽出して ((1R, 3S)-1-アミノ-3-((6S)-6-((フェニルスルフィニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (6mg、0.015ミリモル) をガラス状の固体として得た。LC/MS $M^{+1}=384$ 。 ^1H NMR (500MHz、CHLOROFORM- d) δ 7.68–7.62 (m, 2H)、7.56–7.47 (m, 3H)、7.03–6.94 (m, 3H)、3.50–3.41 (m, 2H)、3.

40

50

1.8–2.90 (m, 3H)、2.87–2.77 (m, 2H)、2.73–2.52 (m, 2H)、2.47–2.36 (m, 1H)、2.26 (dd, $J=13.3$ 、 7.8 Hz, 1H)、2.21–1.97 (m, 2H)、1.96–1.82 (m, 1H)、1.79–1.70 (m, 1H)、1.70–1.58 (m, 2H)、1.49 (dd, $J=13.3$ 、 11.1 Hz, 1H)

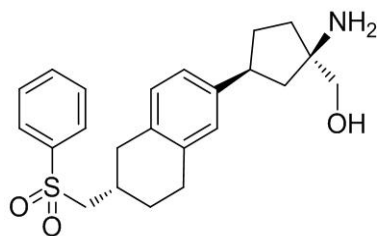
【0470】

実施例 337

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルスルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化136】

10



(337)

【0471】

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルチオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (2 mg、5.44 マイクロモル) および L-10-(−)-カンフルスルホン酸 (6.32 mg、0.027 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液に、77% m-CPPA (3.13 mg、10.88 マイクロモル) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。逆相 HPLC (ウォーターズ・エクスブリッジ C18 19 x 100 mm; 8 分間にわたって 30~100% の溶媒 B の勾配; 溶媒 A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA) を用いて精製し、濃縮し、K₂CO₃ 水溶液を用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出して ((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルスルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (2 mg、4.76 マイクロモル) を固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 400$; HPLC 保持時間 = 7.04 分 (条件 L); ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.99–7.93 (m, 2H)、7.77–7.70 (m, 1H)、7.68–7.61 (m, 2H)、7.01–6.87 (m, 3H)、3.53–3.42 (m, 2H)、3.27 (dd, $J=6.3$ 、 5.0 Hz, 2H)、3.07–2.88 (m, 2H)、2.80–2.71 (m, 2H)、2.55 (dd, $J=16.3$ 、 9.9 Hz, 1H)、2.40–2.14 (m, 2H)、2.09–1.95 (m, 2H)、1.95–1.67 (m, 3H)、1.64–1.49 (m, 2H)

20

30

【0472】

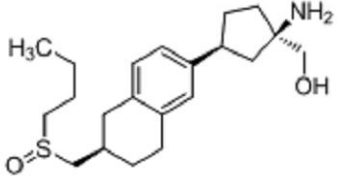
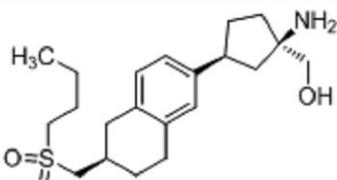
表 19 に列挙される実施例は実施例 336 および 337 の一般的操作に従って調製された。

40

【0473】

【表 5 6】

表 1 9

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M^{+1})
338		363.6	2.21	C	364
339		379.6	2.17	C	380

10

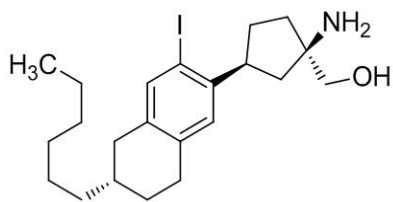
20

【0 4 7 4】

実施例 3 4 3

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-ヘキシル-3-ヨード-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・TFA

【化 1 3 7】



(3 4 3)

30

【0 4 7 5】

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-ヘキシル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・TFA (PCT/US 2014/017534を参照のこと) (10mg、0.023ミリモル) のTFA (1mL) 中溶液に、NIS (15.22mg、0.068ミリモル) を室温で添加した。1時間後、LCMSは出発物質がすべて消費されたことを示した。溶媒を除去し、プレパラティブHPLC上での精製を行った。HPLC：条件=2mLの注入、5分間の勾配時間、開始B=20%~100%、15分間の停止時間、溶媒A=0.1%TFA/水、溶媒B=0.1%TFA/MeCN、カラム=ルナ (LUNA)、220nmの波長；((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-ヘキシル-3-ヨード-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・TFA (3.5mg、5.78マイクロモル) を>95%純度で単離した。HPLC保持時間=12.3分 (条件L)；LC/MS $M^{+1}=456$ ； ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.56 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、3.54-3.41 (m, 2H)、3.01 (tt, $J=11.1$ 、7.2Hz, 1H)、2.87-2.69 (m, 3H)、2.34 (dd, $J=16.2$ 、10.5Hz, 1H)、2.20 (dd, $J=13.0$ 、7.5Hz, 1H)、2.07-1.84 (m, 3H)、1.83-1.60 (m, 3H)、1.60-1.48 (m, 1H)、1.47-1.2

40

50

5 (m, 11 H)、1.00–0.88 (m, 3 H)

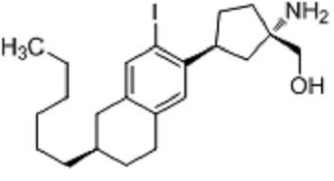
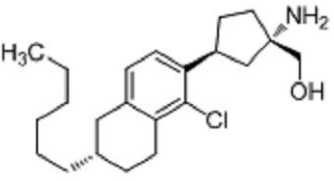
【0476】

表20に列挙される実施例は実施例343の一般的操作に従って調製された。

【0477】

【表57】

表20

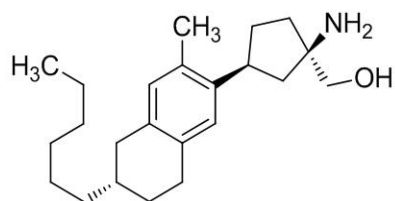
Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M ⁺)
344		455.4	12.2	L	456
345		363.9	10.9	L	364/ 366

【0478】

実施例346

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-ヘキシル-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA

【化138】



(346)

【0479】

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-ヘキシル-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (90 mg、0.158ミリモル) (トルエンとの蒸発で乾燥させる) および鉄アセチルアセトナート (11.16 mg、0.032ミリモル) の THF (1.5 mL) および N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) の混合液中の溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.263 mL、0.790ミリモル) を室温で添加した。LCMS は SM および デスヨード生成物と一緒に所望の生成物の存在を示した。その混合物が HPLC を通して注入された。HPLC: 条件=注入量: 2 mL、勾配時間: 5 分間、開始 B = 20% ~ 100%、停止時間: 15 分間、溶媒 A = 水中 0.1% TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1% TFA、カラム=ルナ、波長: 220 nm; ((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-ヘキシル-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (15 mg、0.031ミリモル) が >95% 純度で単離された。HPLC 保持時間=11.6 分 (条

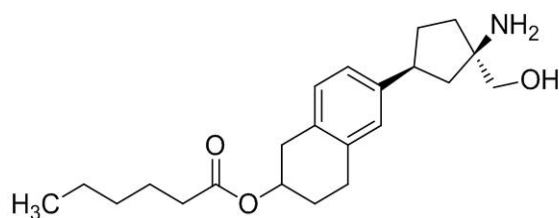
件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 344$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.05–6.99 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、3.54–3.41 (m, 2H)、3.01 (tt, $J = 11.1$ 、7.2 Hz, 1H)、2.87–2.69 (m, 3H)、2.34 (dd, $J = 16.2$ 、10.5 Hz, 1H)、2.26 (s, 3H)、2.20 (dd, $J = 13.0$ 、7.5 Hz, 1H)、2.07–1.84 (m, 3H)、1.83–1.60 (m, 3H)、1.60–1.48 (m, 1H)、1.47–1.25 (m, 1H)、1.00–0.88 (m, 3H)

【0480】

実施例 347

6-((1S, 3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-10
-テトラヒドロナフタレン-2-イル ヘキサノアート・TF A

【化139】

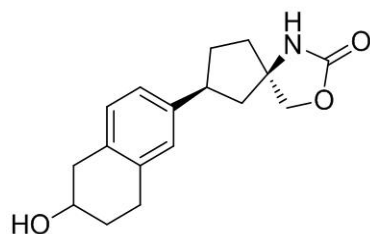


(347)

【0481】

調製例 347A : (5R, 7S)-7-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタ
レン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化140】



(347A)

【0482】

(5R, 7S)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-
オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (200 mg、0.701 ミリモル) の 0
°CでのMeOH (7009 μ l) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (53.0 mg、1.
402 ミリモル) を一度に添加した。反応混合物を0°Cで30分間攪拌し、次に室温まで
の加温に供した。LCMSは完了を示した。溶媒を除去し、スラリーをDCMで希釈し、
DCMで2回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して(5R, 7S)-7-
(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザス
ピロ[4.4]ノナン-2-オン (201 mg、0.699 ミリモル) を得た。該材料をさら
なる反応に直接用いた。HPLC 保持時間 = 0.75 分 (条件G) ; LC/MS M^{+1}
= 288

【0483】

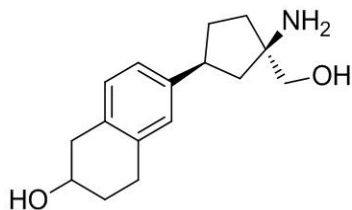
調製例 347B : 6-((1S, 3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチ
ル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール

20

30

40

【化 1 4 1】



(347B)

【0484】

(5R,7S)-7-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(200mg、0.696ミリモル)のジオキサン(5mL)中混合物に、1N NaOH(6.96mL、6.96ミリモル)を添加した。反応混合物を100℃で14時間加熱した。LCMSは出発物質の消費が完了したことを示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-((1S,3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール(180mg、0.689ミリモル)を得た。HPLC保持時間=4.9分(条件L); LC/MS M⁺ = 262; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.06-6.95(m, 3H)、4.10-3.96(m, 1H)、3.73-3.52(m, 2H)、3.16-3.07(m, 1H)、3.02(dd, J=16.3、4.6Hz, 1H)、2.98-2.87(m, 1H)、2.82(dd, J=9.5、5.9Hz, 1H)、2.68(dd, J=16.2、8.0Hz, 1H)、2.48-2.37(m, 1H)、2.16-2.08(m, 1H)、2.08-1.99(m, 1H)、1.99-1.86(m, 3H)、1.83-1.67(m, 2H)

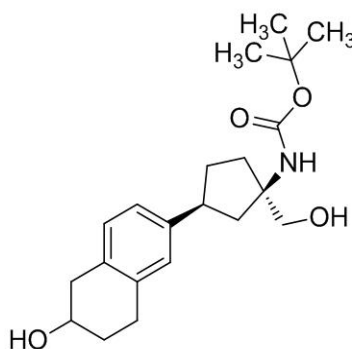
10

20

【0485】

調製例347C: ((1R,3S)-3-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)カルバマート

【化 1 4 2】



(347C)

30

【0486】

6-((1S,3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール(182mg、0.696ミリモル)のDCM(6964μl)中溶液に、BOC2O(243μl、1.045ミリモル)およびトリエチルアミン(146μl、1.045ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌し、LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N HClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル((1R,3S)-3-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)カルバマート(250mg、0.692ミリモル)を油状物として得た。HPLC保持時間=0.89分(条件G); LC/MS M⁺ = 364

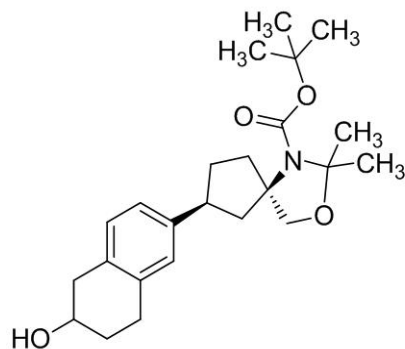
40

【0487】

50

調製例 3 4 7 D : (5 R, 7 S) -tert-ブチル 7 - (6 -ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 3 -オキサ - 1 -アザスピロ [4.4] ノナン - 1 -カルボキシラート

【化 1 4 3】



(3 4 7 D)

【0 4 8 8】

tert-ブチル ((1 R, 3 S) - 3 - (6 -ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) カルバマート (2 5 0 m g、0.6 9 2 ミリモル) のアセトン (6 9 1 6 μ l) 中溶液に、2, 2 -ジメトキシプロパン (1 7 0 μ l、1.3 8 3 ミリモル) を、つづいて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 7 5 μ l、1.3 8 3 ミリモル) を添加した。反応を LCMS でモニター観察し、1 時間後には相当な量の所望の生成物 (RT = 1.1 4 分間) が形成された。反応物を 0.5 mL の Et_3N でクエンチさせ、 BF_3 と錯形成させた。溶媒を減圧下で除去し、真空下に置いて (5 R, 7 S) -tert-ブチル 7 - (6 -ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 3 -オキサ - 1 -アザスピロ [4.4] ノナン - 1 -カルボキシラート (2 7 8 m g、0.6 9 2 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 1.1 6 分 (条件 G) ; LC/MS $\text{M}^+ 1 = 402$

【0 4 8 9】

(5 R, 7 S) -tert-ブチル 7 - (6 -ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル) - 2, 2 -ジメチル - 3 -オキサ - 1 -アザスピロ [4.4] ノナン - 1 -カルボキシラート (0.0 4 0 g、0.1 ミリモル) の DCM (1.0 0 0 m l) 中溶液に、ピリジン (0.0 2 4 m l、0.3 0 0 ミリモル) および塩化ヘキサノイル (0.0 2 8 m l、0.2 0 0 ミリモル) を室温で添加した。LCMS は 1.4 1 分間で所望の生成物に迅速に変換したことを示した。HPLC 保持時間 = 1.4 1 分 (条件 G) ; LC/MS $\text{M}^+ 1 = 500.4$; この溶液に TFA (1 m l) を加え、LCMS で反応を追跡した。LCMS は所望の化合物に迅速に変換したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、MeOH に溶かし、プレパラティブ HPLC (HPLC : 条件 = 2 m l の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20 % ~ 100 %、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1 % TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1 % TFA、カラム = ルナ (LUNA)、220 nm の波長) に付して精製した。6 - ((1 S, 3 R) - 3 -アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 1, 2, 3, 4 -テトラヒドロナフタレン - 2 -イル ヘキサノアート・TFA (1 6 m g、0.0 3 0 ミリモル) を、純度 > 95 % で無色の油として単離した。HPLC 保持時間 = 0.8 9 分 (条件 G) ; LC/MS $\text{M}^+ 1 = 361$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.11 - 6.92 (m, 3 H)、5.24 - 5.13 (m, 1 H)、3.73 - 3.54 (m, 2 H)、3.08 (dd, $J = 16.6, 4.7$ Hz, 2 H)、3.01 - 2.88 (m, 1 H)、2.88 - 2.77 (m, 2 H)、2.50 - 2.38 (m, 1 H)、2.36 - 2.25 (m, 2 H)、2.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H)、2.09 - 1.87 (m, 4 H)、1.74 (t, $J = 12.8$ Hz, 1 H)、1.61 (quin, $J = 7.1$ Hz, 3 H)、1.43 - 1.22 (m, 4 H)、0.96 - 0.83 (m, 3 H)

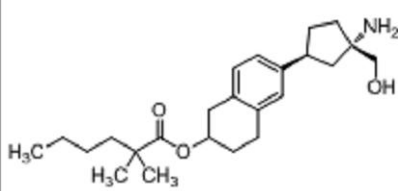
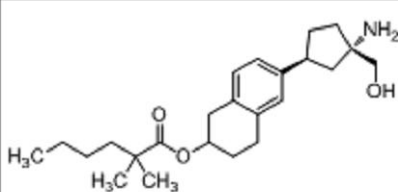
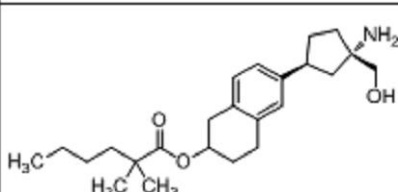
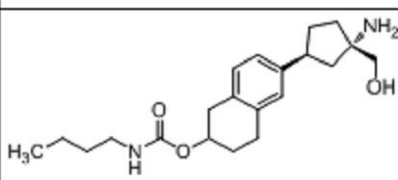
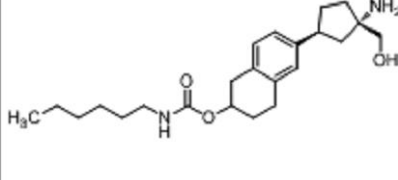
【0 4 9 0】

表 2 1 に列挙される実施例は実施例 3 4 7 の一般的操作に従って調製された。

【 0 4 9 1 】

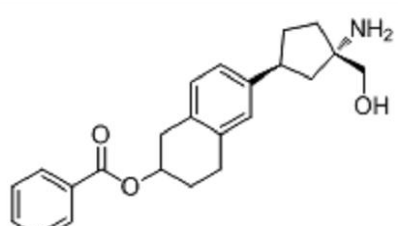
【 表 5 8 】

表 2 1

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M ⁺)	注記
348		387.6	0.84	G	388	
349		387.6	9.00	L	388	異性体 1
350		387.6	9.05	L	388	異性体 2
351		360.5	6.9	L	361	
352		388.3	7.9	L	389	

【 0 4 9 2 】

【 表 5 9 】

353		365.5	7.6	L	366	
-----	---	-------	-----	---	-----	--

【 0 4 9 3 】

実施例 3 4 9 および 3 5 0 の分離操作：

プレパラティブクロマトグラフィー条件：機器：ベルガー S F C M G I I ； カラム：

10

20

30

40

50

キラルAD-H 25 x 3 cm ID、5 μm；流速：85.0 mL/分；移動相：85 / 15 CO₂ / MeOHw / 0.1% DEA；検出器の波長：220 nm；試料調製および注入容量：20 mgをMeOH / ACN（6 mL）に溶かした2500 μL；クロマトグラフィー分析条件：機器：ベルガー分析SFC；カラム：キラルAD-H 250 x 4.6 mm ID、5 μm；流速：2.0 mL/分；移動相：80 / 20 CO₂ / MeOHw / 0.1% DEA

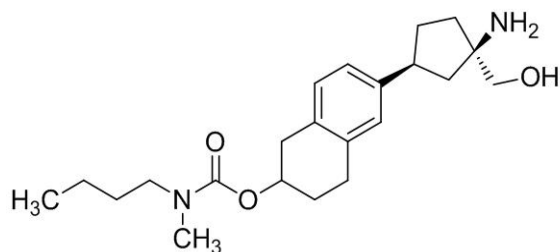
【0494】

実施例354

6-((1S, 3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル ブチル (メチル) カルバマート・TFA

10

【化144】



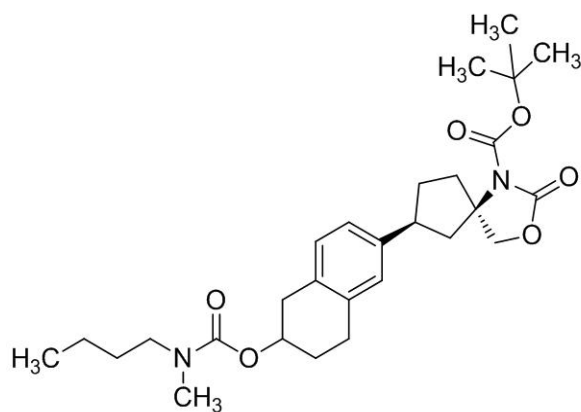
(354)

【0495】

調製例354A：(5R, 7S)-tert-ブチル 7-(6-((ブチル (メチル) カルバモイル) オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシラート

20

【化145】



(354A)

30

【0496】

(5R, 7S)-tert-ブチル 7-(6-((ブチルカルバモイル) オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシラート (0.050 g、0.1ミリモル) のTHF (2 mL) 中溶液に、カリウムtert-ブトキシド (0.045 g、0.400ミリモル) を、つづいてMeI (0.025 mL、0.400ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時にLCMSは完全な消費を示した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HClで2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を次の反応に直接用いた。HPLC保持時間=1.95分 (条件G)；LC/MS M⁺1 = 515

40

【0497】

実施例354：

(5R, 7S)-tert-ブチル 7-(6-((ブチル (メチル) カルバモイル) オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシラート (51.5 mg、0.1ミリモル) のDCM (

50

2 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を添加した。溶液を室温で 30 分間攪拌し、その時に LCMS は完全な消費を示した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物を MeOH に溶かした。該溶液を HPLC に注入した。条件 (2 mL の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20 % ~ 100 %、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1 % TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1 % TFA、カラム = ルナ (LUNA)、220 nm の波長) に付し、6 - ((1S, 3R) - 3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル プチル (メチル) カルバマート・TFA (12 mg、0.023 ミリモル) を > 95 % 純度で得た。HPLC 保持時間 = 7.31 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 375$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.12 - 6.97 (m, 3H)、5.15 - 4.99 (m, 1H)、3.64 (dd, $J = 13.9$ 、12.5 Hz, 2H)、3.20 - 3.01 (m, 4H)、3.01 - 2.75 (m, 6H)、2.43 (dd, $J = 12.2$ 、6.9 Hz, 1H)、2.20 - 2.09 (m, 1H)、2.09 - 1.89 (m, 5H)、1.73 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H)、1.61 - 1.47 (m, 1H)、1.47 - 1.25 (m, 2H)、1.25 - 1.07 (m, 1H)、0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H)、0.87 - 0.72 (m, 1.5H) ; 回転異性体の 1 : 1 の混合物

10

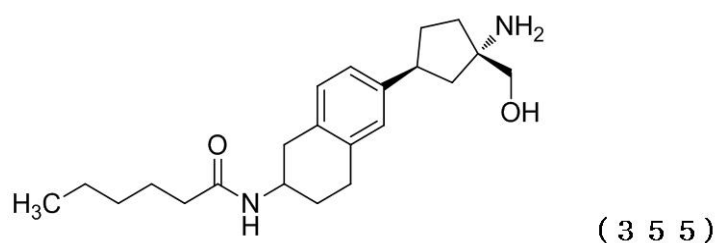
【0498】

実施例 355

N - (6 - ((1S, 3R) - 3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ヘキサナムド・TFA

20

【化 146】

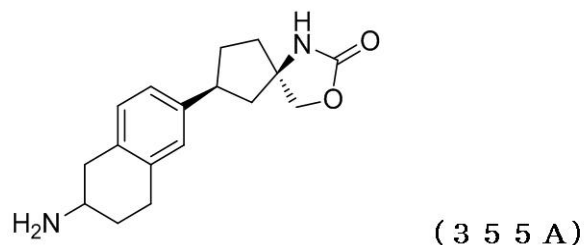


【0499】

調製例 355A : (5R, 7S) - 7 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン

30

【化 147】



40

【0500】

(5R, 7S) - 7 - (6 - オキサ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (50 mg、0.175 ミリモル) の MeOH (1752 μ l) 中溶液に、酢酸アンモニウム (135 mg、1.752 ミリモル) を、つづいてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (16.52 mg、0.263 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。LCMS は出発物質が完全に消費されたことを示した。次に、4 mL の 1N HCl を加え、溶媒を減圧下で除去した。DCM を添加し、有機層を 1N HCl で 2 回洗浄した。水層を 1N NaOH で塩基性にし、EtOAc で 3 回抽出した。有機フラクションを合わせ、乾燥させ濃縮して、(5R

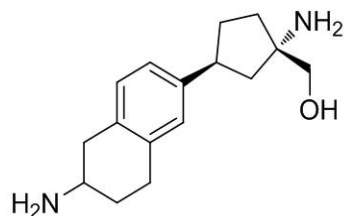
50

, 7 S) - 7 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (44 mg、0.154 ミリモル) を褐色の油として得た。該材料をさらなる反応に直接用いた。HPLC 保持時間 = 0.55 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 287$

【0501】

調製例 355B : ((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール

【化148】



(355B)

10

【0502】

((5R, 7S) - 7 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (44 mg、0.154 ミリモル) のバイアル中のジオキサン (1536 μ l) 中溶液に、NaOH (1536 μ l、1.536 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、100 °C への加温に1時間供した。LCMS は変換が完了していることを示した。次に、4 mL の NaOH (1N) を加え、水層を EtOAc で3回洗浄した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮して ((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (20 mg、0.077 ミリモル) を油状物として得た。HPLC 保持時間 = 0.42 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 261$

20

【0503】

実施例 355 :

((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (6 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (10 mg、0.038 ミリモル) の DCM (384 μ l) 中溶液に、塩化ヘキサノイル (6.44 μ l、0.046 ミリモル) を添加した。反応混合物を 25 °C で15分間攪拌し、その反応物を 1N NaOH でクエンチさせた。水層を EtOAc で3回抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた油状物を MeOH に溶かした。溶液をプレパラティブ HPLC (条件 = 2 mL の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20 % ~ 100 %、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1 % TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1 % TFA、カラム = ルナ、220 nm の波長) に注入した。N - (6 - ((1S, 3R) - 3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ヘキサナムイド・TFA (3.7 mg、7.44 マイクロモル) が > 95 % の純度で得られた。HPLC 保持時間 = 6.59 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 359$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール - d_4) δ 7.10 - 6.98 (m, 3H)、4.13 - 4.00 (m, 1H)、3.64 (dd, J = 13.6、11.0 Hz, 2H)、3.20 - 3.07 (m, 1H)、3.01 (dd, J = 16.0、4.5 Hz, 1H)、2.90 (dd, J = 8.0、5.0 Hz, 2H)、2.65 (dd, J = 16.3、9.7 Hz, 1H)、2.43 (dd, J = 13.3、6.1 Hz, 1H)、2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.17 - 2.01 (m, 2H)、2.01 - 1.87 (m, 3H)、1.79 - 1.57 (m, 4H)、1.44 - 1.27 (m, 4H)、0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

30

40

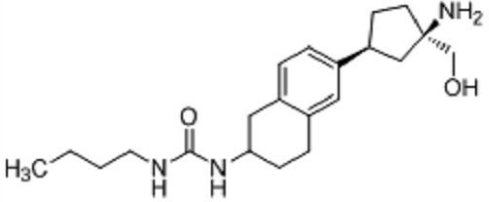
【0504】

表 22 における実施例 356 は実施例 355 の一般的操作に従って調製された。

【0505】

【表 6 0】

表 2 2

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M ⁺)
356		359.5	0.61	G	360

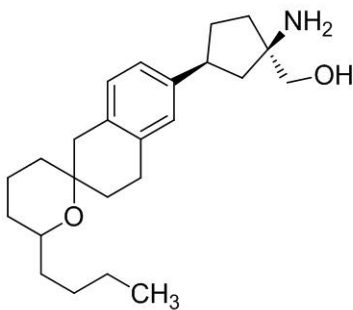
10

【0506】

実施例 357

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-(6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ [ナフタレン-2,2'-ピラン] -6-イル) シクロペンチル) メタノール
【化149】

20

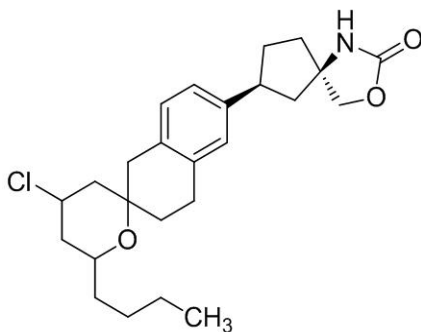


(357)

【0507】

調製例 357A: 5R, 7S) - 7-(6'-ブチル-4'-クロロ-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ [ナフタレン-2,2'-ピラン] -6-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン
【化150】

30



(357A)

40

【0508】

((5R, 7S) - 7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (200mg、0.701ミリモル) およびオクタ-1-エン-4-オール (180μl、1.402ミリモル) の室温でのCH₂Cl₂ (7009μl) 中溶液に、塩化スズ (IV) (841μl、0.841ミリモル) を添加した。CMSは反応が2時間以内に完了していることを示した。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチさせ、水層をDCMで3回逆抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、減

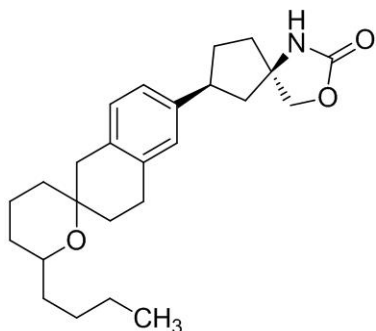
50

圧下で濃縮した。得られた油状物をプレパラティブHPLC（条件＝2 mLの注入量、5分間の勾配時間、開始B＝20%～100%、15分間の停止時間、溶媒A＝水中0.1% TFA、溶媒B＝MeCN中0.1% TFA、カラム＝ルナ、220 nmの波長）に付して精製し、（5R,7S）-7-（6'-ブチル-4'-クロロ-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン（149 mg、0.345ミリモル）を褐色の固体として得、それをさらなる反応に直接用いた。HPLC保持時間＝1.18分（条件G）；LC/MS $M^{+1} = 432 / 434$

【0509】

調製例357B：（5R,7S）-7-（6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化151】



(357B)

【0510】

（5R,7S）-7-（6'-ブチル-4'-クロロ-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン（300 mg、0.694ミリモル）のi-PrOH（3472 μ l）中溶液に、HCl（6945 μ l、41.7ミリモル）を、つづいて亜鉛（4540 mg、69.4ミリモル）を添加した。反応混合物を80℃までの加温に供し、LCMSで追跡した。3日後に>90%の変換が観測された。不均一な混合物をセライトを通して濾過し、EtOAcで溶出した。減圧下で濃縮した後に得られた油状物をプレパラティブHPLC（条件＝2 mLの注入量、5分間の勾配時間、開始B＝20%～100%、15分間の停止時間、溶媒A＝水中0.1% TFA、溶媒B＝MeCN中0.1% TFA、カラム＝ルナ、220 nmの波長）に付して精製し、（5R,7S）-7-（6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン（100 mg、0.252ミリモル）を白色の固体として得、それをさらなる反応に直接用いた。HPLC保持時間＝1.21分（条件G）；LC/MS $M^{+1} = 398.3$ ；次に立体異性体の分離を行った。約110 mgの試料を分割した。4種の異性体を集めた。プレパラティブクロマトグラフィー条件：機器：ベルガーSFC MGI I；カラム：キラルOJ-H 25 x 3 cm ID、5 μ m；流速：85.0 mL/分；移動相：85/15 CO₂/1:1 MeOH：CAN；検出器の波長：220 nm；試料調製および注入容量：1100 mgを7 mLのMeOH/ACNに溶かした1000 μ L；分析クロマトグラフィー条件：機器：ベルガー分析SFC；カラム：キラルOJ-H 250 x 4.6 mm ID、5 μ m；流速：2.0 mL/分；移動相：87/13 CO₂/1:1 MeOH：CAN

【0511】

実施例357：（（1R,3S）-1-アミノ-3-（6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）シクロペンチル）メタノール・TFA（異性体1）

（5R,7S）-7-（6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナ

ン-2-オンの異性体 I (17 mg、0.043 ミリモル) のジオキサン (428 μ l) 中溶液に、NaOH (428 μ l、0.428 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 °C までの加温に供した。LCMS は 2 時間後に完全な変換を示した。反応混合物を室温にまで冷却し、EtOAc および 1N NaOH で希釈した。水層を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、乾燥させて減圧下で濃縮した。得られた油状物を MeOH に希釈し、HPLC (条件 = 2 mL の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20% ~ 100%、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1% TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1% TFA、カラム = ルナ、220 の波長) に注入し、((1R, 3S)-1-アミノ-3-(6'-ブチル-3,3',4,4',5',6'-ヘキサヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,2'-ピラン]-6-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (異性体 1) (15 mg、0.031 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 9.09 分 (条件 L) LC/MS $M^{+1} = 372$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.08–6.93 (m, 3H)、3.72–3.52 (m, 3H)、3.21–3.04 (m, 1H)、2.92–2.75 (m, 1H)、2.75–2.60 (m, 3H)、2.55–2.37 (m, 2H)、2.20–2.03 (m, 1H)、2.02–1.90 (m, 3H)、1.90–1.78 (m, 1H)、1.73 (t, J = 12.8 Hz, 2H)、1.68–1.45 (m, 4H)、1.44–1.32 (m, 2H)、1.32–1.09 (m, 5H)、0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

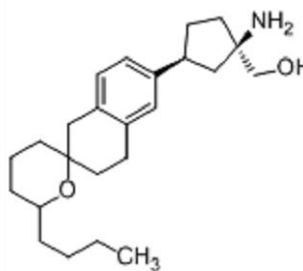
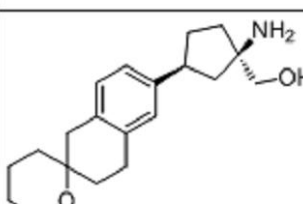
【0512】

表 23 に列挙される実施例は実施例 357 の一般的操作に従って調製された。

【0513】

【表 61】

表 23

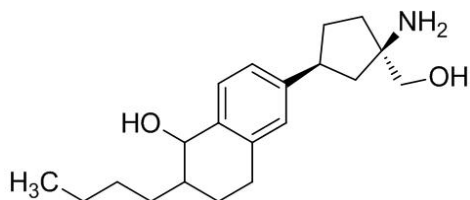
Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^{+1})	注記
358		371.6	8.96	L	372	異性体 2
359		371.6	8.98	L	372	異性体 3
360		371.6	8.96	L	372	異性体 4
361		315.5	6.68	L	316	--

【0514】

実施例 362 ~ 363

6-((1S, 3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール・TFA

【化 1 5 2】

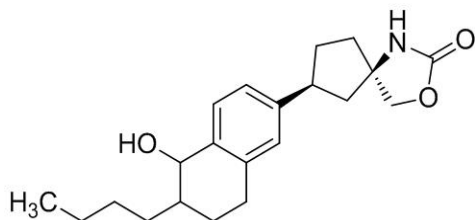


【0 5 1 5】

調製例 3 6 2 A : (5 R, 7 S) - 7 - (6 - ブチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン

10

【化 1 5 3】



(3 6 2 A)

【0 5 1 6】

(5 R, 7 S) - 7 - (6 - ブチル - 7 , 8 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (0 . 5 g 、 1 . 5 3 6 ミリモル) の THF (1 5 . 3 6 m l) 中溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0 . 3 0 7 m l 、 1 . 5 3 6 ミリモル) を室温で添加した。反応混合物を 1 . 5 時間攪拌した。LCMS は出発材料の不存在を示した。反応混合物に、1 N NaOH (0 . 5 m l) および H_2O_2 (1 . 5 6 9 m l 、 1 5 . 3 6 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出し、次に水 (2 x) で洗浄した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた油状物を ISCO に付して精製し、(5 R, 7 S) - 7 - (6 - ブチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (0 . 3 4 g 、 0 . 9 9 0 ミリモル) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz 、 CHLOROFORM-d) δ 7 . 4 5 (d , $J = 7 . 9$ Hz , 1 H) 、 7 . 0 7 (d , $J = 7 . 9$ Hz , 1 H) 、 6 . 9 5 (s , 1 H) 、 6 . 2 2 - 6 . 0 8 (m , 1 H) 、 4 . 4 1 (d , $J = 6 . 6$ Hz , 1 H) 、 4 . 3 7 - 4 . 2 3 (m , 2 H) 、 3 . 1 1 - 2 . 9 2 (m , 2 H) 、 2 . 8 4 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 2 4 (m , 1 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 0 2 (m , 3 H) 、 2 . 0 2 - 1 . 8 8 (m , 2 H) 、 1 . 8 8 - 1 . 6 0 (m , 4 H) 、 1 . 5 7 - 1 . 5 1 (m , 1 H) 、 1 . 5 0 - 1 . 4 4 (m , 1 H) 、 1 . 4 2 - 1 . 2 5 (m , 4 H) 、 1 . 0 3 - 0 . 8 6 (m , 3 H)

20

30

【0 5 1 7】

実施例 3 6 2 および 3 6 3 :

(5 R, 7 S) - 7 - (6 - ブチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (2 2 m g 、 0 . 0 6 4 ミリモル) のジオキサン (3 2 0 μ l) 中溶液に、 NaOH (6 4 1 μ l 、 0 . 6 4 1 ミリモル) を添加した。反応混合物を 9 0 °C までの加温に供し、満足のいく変換が観察されるまで (2 時間) 、攪拌した。反応混合物を冷却し、水および EtOAc で希釈した。水層を EtOAc で 3 回逆抽出に付した。有機層を合わせ、乾燥させて減圧下で濃縮した。得られた油状物を MeOH 中に可溶化させ、HPLC (条件 = 2 m l の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 2 0 % ~ 1 0 0 % 、1 5 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0 . 1 % TFA 、溶媒 B = MeCN 中 0 . 1 % TFA 、カラム = ルナ、2 2 0 nm の波長) に付して精製した。6 - ((1 S, 3 R) - 3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - 2 - ブチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール $\cdot$ TFA (9 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) を > 9 5 % の純度で得た。プレパラティブクロマトグラフィー条件 : 機器 : ベルガー

40

50

SFC MGLI; カラム: キラルOD-H 25 x 3 cm ID、5 μm; 流速: 85.0 mL/分; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 検出器の波長: 220 nm; 試料の調製および注入容量: 52 mgを2 mLのMeOHに溶かした700 μL-1000 μL; 分析クロマトグラフィー条件: 機器: ベルガー分析SFC; カラム: キラルOD-H 250 x 4.6 mm ID、5 μm; 流速: 2.0 mL/分; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH

【0518】

実施例362: 異性体1: HPLC保持時間=0.77分(条件G); LC/MS M⁺₁=318; ¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.41(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.17-7.07(m, 1H)、7.01(s, 1H)、4.34(d, J=6.8 Hz, 1H)、3.64(dd, J=15.6、11.7 Hz, 2H)、3.21-3.06(m, 1H)、2.77(t, J=6.3 Hz, 2H)、2.43(dd, J=13.4、7.0 Hz, 1H)、2.18-2.04(m, 2H)、2.03-1.88(m, 3H)、1.81-1.63(m, 3H)、1.59-1.44(m, 2H)、1.44-1.30(m, 3H)、1.30-1.17(m, 1H)、1.02-0.90(m, 3H)

10

【0519】

実施例363: 異性体2: HPLC保持時間=0.78分(条件G); LC/MS M⁺₁=318; ¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.41(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.17-7.07(m, 1H)、7.01(s, 1H)、4.34(d, J=6.8 Hz, 1H)、3.64(dd, J=15.6、11.7 Hz, 2H)、3.21-3.06(m, 1H)、2.77(t, J=6.3 Hz, 2H)、2.43(dd, J=13.4、7.0 Hz, 1H)、2.18-2.04(m, 2H)、2.03-1.88(m, 3H)、1.81-1.63(m, 3H)、1.59-1.44(m, 2H)、1.44-1.30(m, 3H)、1.30-1.17(m, 1H)、1.02-0.90(m, 3H)

20

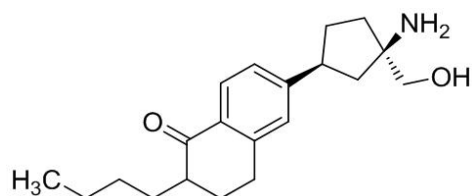
【0520】

実施例364~366

(5R,7S)-7-(6-ブチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化154】

30



【0521】

(5R,7S)-7-(6-ブチル-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(150 mg、0.437ミリモル)のDCM(2184 μl)中溶液に、DMP(370 mg、0.873ミリモル)を室温で添加した。LCMSは1時間後に完全な変換を示した。反応混合物をDCMで希釈し、1N Na₂S₂O₃および1N NaOHで抽出し、減圧下で濃縮した後に油状の化合物を得た。得られた油状物をMeOHに可溶化させ、HPLC(条件=2 mLの注入量、5分間の勾配時間、開始B=20%~100%、15分間の停止時間、溶媒A=水中0.1% TFA、溶媒B=MeCN中0.1% TFA、カラム=ルナ、220の波長)に付して精製した。(5R,7S)-7-(6-ブチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(128 mg、0.375ミリモル)は>95%の純度で得られた。HPLC保持時間=1.24分(条件G); LC/MS M⁺₁=342; ¹H NMR(400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.98(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.16(dd, J=8.1、1.5 Hz, 1H)、7.10(s, 1H)、6.59(s, 1H)、4.33(dd, J=

40

50

13.2、8.1 Hz, 2H)、3.15–3.02 (m, 1H)、3.02–2.91 (m, 2H)、2.52–2.41 (m, 1H)、2.35 (dd, J=13.2、7.3 Hz, 1H)、2.31–2.09 (m, 3H)、2.07–1.78 (m, 6H)、1.60–1.45 (m, 1H)、1.45–1.31 (m, 4H)、1.02–0.86 (m, 3H); プレパラティブクロマトグラフィー条件: 機器: ベルガーSFC MGI I; カラム: キラルOD-H 25 x 3 cm ID、5 μm; 流速: 80.0 mL/分; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 検出器の波長: 220 nm; 試料調製および注入容量: 52 mgを2 mLのMeOHに溶かした700 μl–1000 μl; 分析クロマトグラフィー条件: 機器: ベルガー分析SFC; カラム: キラルOD-H 250 x 4.6 mm ID、5 μm; 流速: 2.0 mL/分; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH

10

【0522】

実施例365: 異性体1: HPLC保持時間=1.24分(条件G); LC/MS M⁺₁=342; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.89–(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.35–7.16 (m, 2H)、3.60–3.46 (m, 2H)、3.17 (ddd, J=11.2、7.0、3.7 Hz, 1H)、3.10–2.92 (m, 2H)、2.57–2.43 (m, 1H)、2.39–2.18 (m, 2H)、2.17–2.04 (m, 1H)、2.04–1.75 (m, 6H)、1.63 (t, J=12.3 Hz, 1H)、1.58–1.34 (m, 4H)、1.01–0.89 (m, 3H)

【0523】

実施例366: 異性体2: HPLC保持時間=1.24分(条件G); LC/MS M⁺₁=342; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.35–7.16 (m, 2H)、3.60–3.46 (m, 2H)、3.17 (ddd, J=11.2、7.0、3.7 Hz, 1H)、3.10–2.92 (m, 2H)、2.57–2.43 (m, 1H)、2.39–2.18 (m, 2H)、2.17–2.04 (m, 1H)、2.04–1.75 (m, 6H)、1.63 (t, J=12.3 Hz, 1H)、1.58–1.34 (m, 4H)、1.01–0.89 (m, 3H)

20

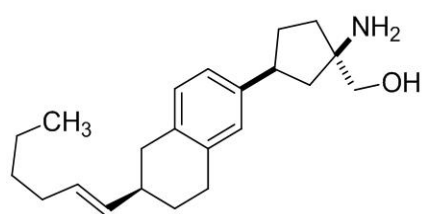
【0524】

実施例367

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((E)-ヘキサ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

30

【化155】



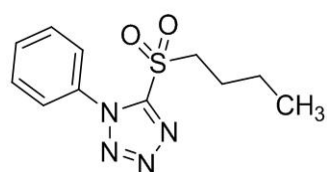
(367)

【0525】

調製例367A: 5-(ペンチルスルホニル)-1-フェニル-1H-テトラゾール

40

【化156】



(367A)

【0526】

DEAD (727 μl、4.59ミリモル)をペンタン-1-オール(300 mg、3.40ミリモル)、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(740 mg、4.15ミリ

50

モル) および Ph_3P (1089 mg、4.15 ミリモル) の 0°C での THF (20 ml) 中溶液に滴下して加えた。混合物を 0°C から室温の範囲にある温度で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (39 mL) で希釈し、それをブライン (2 x 20 ml)、水 (20 ml) およびブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮した。残渣を ISCO カラム (25 g、EtOAc/ヘキサン = 0-50%、勾配時間 = 25 分間) 用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、5-(ペンチルチオ)-1-フェニル-1H-テトラゾール (650 mg) LC/MS $M^{+1} = 249$ を得た。モリブデン酸アンモニウム・四水和物 (679 mg、0.550 ミリモル) を 30% H_2O_2 (4064 μl 、39.8 ミリモル) に 0°C にて加え、得られた溶液を 5-(ペンチルチオ)-1-フェニル-1H-テトラゾール (650 mg、2.62 ミリモル) の 0°C での EtOH (20 ml) 中溶液に滴下して加え、該混合物を室温までの加温に供し、室温で 16 時間攪拌した。次に、30 ml のブラインを添加し、混合物を EtOAc (80 ml) で抽出し、それをブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮して所望の生成物: 5-(ペンチルスルホニル)-1-フェニル-1H-テトラゾール (700 mg) を得、それをそのまま用いた。LC/MS $M^{+1} = 281$

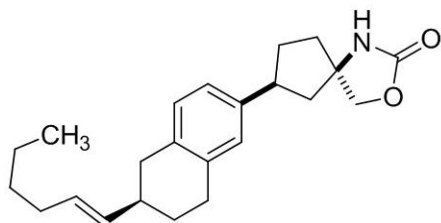
10

【0527】

調製例 367B: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-ヘキサ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化157】

20



(367B)

【0528】

KHMDS (418 μl 、0.209 ミリモル) を 5-(ペンチルスルホニル)-1-フェニル-1H-テトラゾール (25.8 mg、0.092 ミリモル) および (R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド (25 mg、0.084 ミリモル) の -78°C での THF (3 ml) 中溶液に滴下して加え、得られた溶液をその温度で 1 時間攪拌した。 H_2O (1 ml) を添加し、混合物を室温までの加温に供し、30 ml のブラインを加え、該混合物を EtOAc (80 ml) で抽出し、それをブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮し、(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-ヘキサ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (5 mg) を得た。LC/MS $M^{+1} = 354$

30

【0529】

実施例 367:

40

(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-ヘキサ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (5 mg、0.014 ミリモル) / 1,4-ジオキサン (2 ml) を水 (0.5 ml) と混合し、水酸化リチウム・水和物 (5.94 mg、0.141 ミリモル) を添加した。混合物を N_2 下の 100°C で 16 時間攪拌した。冷却した後、混合物を濾過し、MeOH で洗浄し、溶液を合わせて蒸発させ、残渣をプレパラティブ HPLC (カラム: フェノメネックス・ルナ C18 5 μm 21.2 x 100 mm; 溶媒 A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA; 勾配時間 = 15 分間; 開始 B = 0%、最終 B = 100%; 停止時間 = 20 分間) に付して精製した。フラクションを集め、飽和 NaHCO_3 で塩基性にし、真空下で濃縮し、水層を DCM (3 x

50

20 ml) で抽出し、それを乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮した。残渣を凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((E)-ヘキサ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (3 mg) を得た。LC/MS $M^+ = 328$; HPLC RT = 8.52 (条件 L); ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.05–6.88 (m, 3H)、5.59–5.30 (m, 2H)、3.60–3.45 (m, 2H)、3.10–2.98 (m, 1H)、2.89–2.74 (m, 3H)、2.64–2.18 (m, 3H)、2.11–1.74 (m, 8H)、1.69–1.46 (m, 3H)、1.02–0.85 (m, 5H)

【0530】

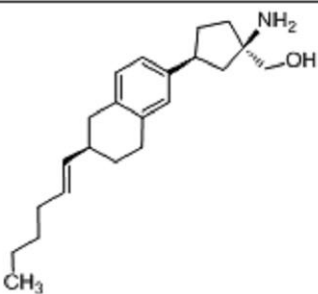
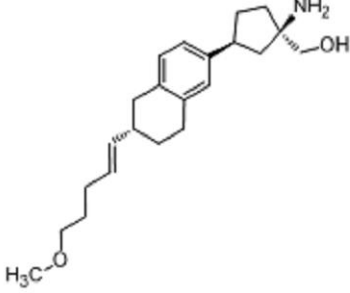
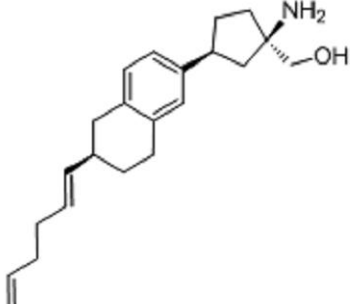
表 24 に列挙される実施例は実施例 367 の一般的操作に従って調製された。

10

【0531】

【表 62】

表 24

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^+)
368		327.5	8.52	L	328
369		343.5	6.87	L	344
370		325.5	7.63	L	326

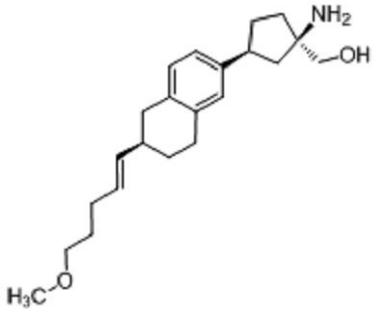
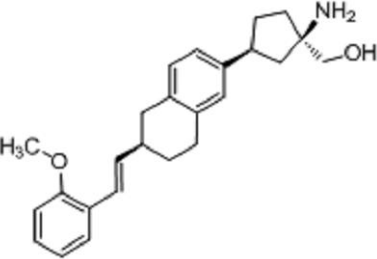
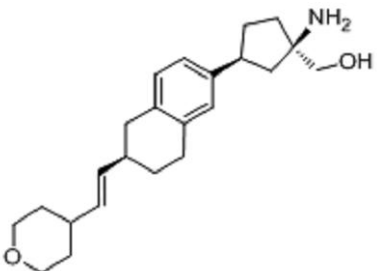
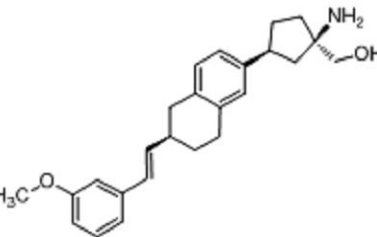
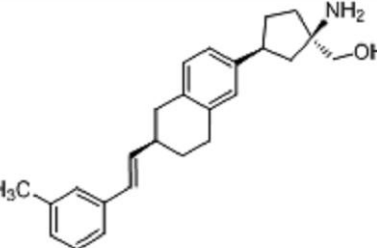
20

30

40

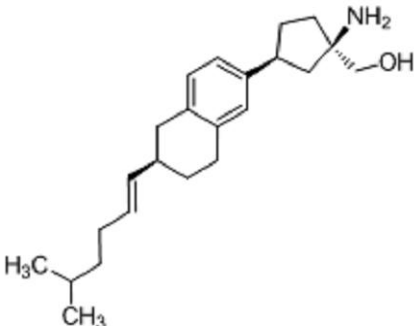
【0532】

【表 6 3】

371		343.5	6.76	L	344
372		377.5	7.63	L	378
373		355.5	6.52	L	356
374		377.5	7.54	L	378
375		361.5	8.13	L	362

【 0 5 3 3 】

【表 6 4】

376		341.5	9.05	L	342
-----	---	-------	------	---	-----

10

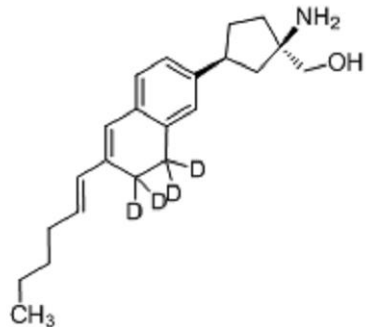
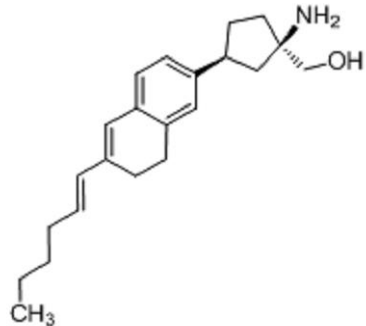
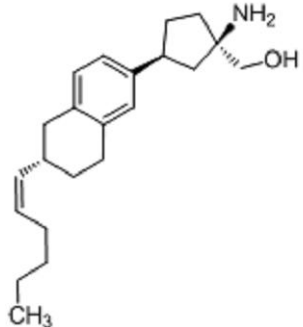
【0 5 3 4】

次のオレフィンは当該表に列挙される方法に従って製造された。

【0 5 3 5】

【表 6 5】

表 2 5

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^{+1})	方法
377		329.5	8.23	L	330	実施例 226 の方法 を参照
378		325.5	8.26	L	326	実施例 226 の方法 を参照
379		327.5	8.37	L	328	実施例 679 の別の調製 例-2 の方法 を参照 679

20

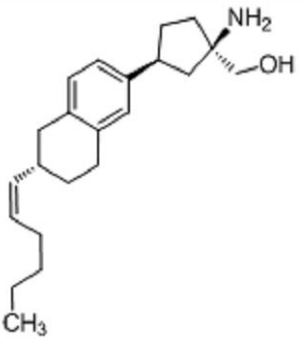
30

40

50

【 0 5 3 6 】

【表 6 6】

380		327.5	8.75	L	328	実施例 679 の別の調製 例-2の方法 を参照 679
-----	---	-------	------	---	-----	---------------------------------------

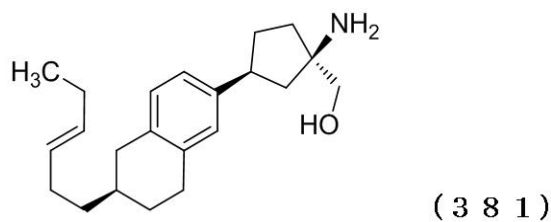
10

【 0 5 3 7 】

実施例 381

((1R,3S) - 1-アミノ-3- ((R) - 6- ((E) -ヘキサ-3-エン-1-イル) - 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化 1 5 8】

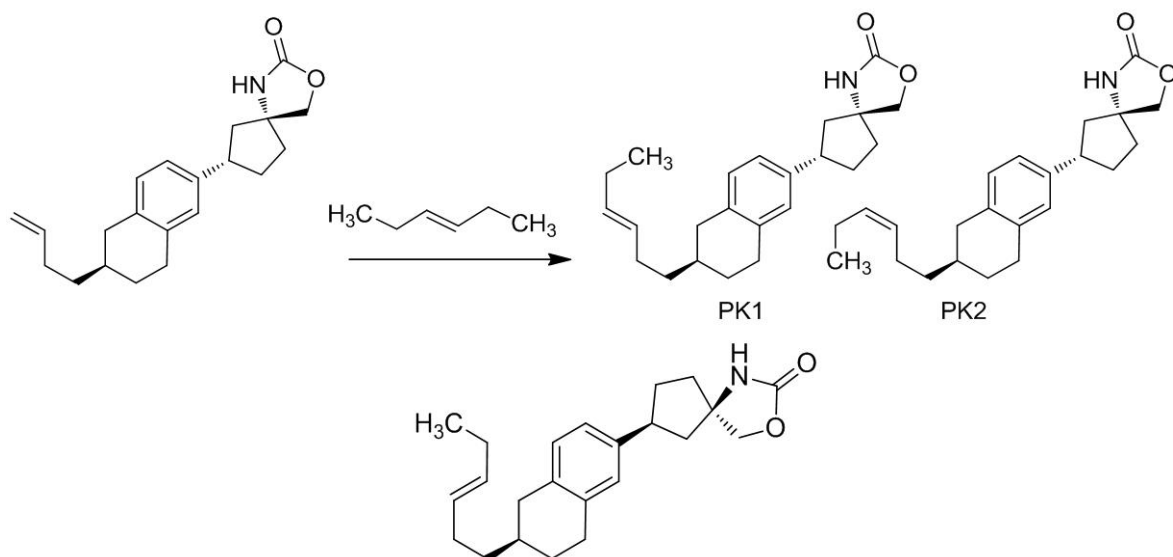


20

【 0 5 3 8 】

調製例 381A : (5R,7S) - 7- ((R) - 6- (ヘキサ-3-エン-1-イル) - 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化 1 5 9】



30

40

【 0 5 3 9 】

トランス-3-ヘキセン (5.8 mL、46.7ミリモル)、(5R,7S) - 7- ((R) - 6- (プタ-3-エン-1-イル) - 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (1.5 g、4.61ミリモル) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物に-78℃で窒素を3分間通気し、その後で第2世代のグラブス (Grubbs) 触媒 (0.25 g、0.294ミリモル) を添加した。通気を2分間続け

50

た。次に混合物を窒素下の40℃で3.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(24gシリカゲルカラム、DCM中0~40%酢酸エチルの勾配溶出)に付して精製し、(5R,7S)-7-((R)-6-(ヘキサ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(1.2g、3.39ミリモル)を固体として得た。SFC分離(CO₂中20%MeOH、ADHカラム;40℃;140バールBPR)に付してPK1:(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-ヘキサ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(0.8g、2.263ミリモル)(HPLC保持時間=4.11分(条件C);LC/MS M⁺1=354)を;そしてPK2:(5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(0.1g、0.283ミリモル)(HPLC保持時間=4.08分(条件C);LC/MS M⁺1=354)を固体として得た。

10

【0540】

実施例381:

(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-ヘキサ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(0.41g、1.160ミリモル)、ジオキサン(5mL)、NaOH(0.928g、23.20ミリモル)および水(7mL)の混合物を窒素下の90℃で1.5日間にわたって攪拌した。混合物を酢酸エチル(4x4mL)で希釈した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)させて濃縮した。逆相HPLC(フェノメネックス・ルナ 5μ30x100mm(Axia);6分間にわたる勾配で40~100%の溶媒Bとし、100%の溶媒Bで6分間保持する;溶媒A:10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA;溶媒B:90%MeOH、10%H₂O、0.1%TFA)を用いて精製し、濃縮し、2N水性NaOHで塩基性にし、酢酸エチルで抽出して((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((E)-ヘキサ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(0.34g、1.027ミリモル)を固体として得た。HPLC保持時間=3.65分(条件C);LC/MS M⁺1=328;¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d)δ 7.05-6.93(m,3H)、5.56-5.36(m,2H)、3.53-3.40(m,2H)、3.09-2.96(m,1H)、2.88-2.74(m,3H)、2.38(dd,J=16.4、10.5Hz,1H)、2.28(dd,J=13.3、8.0Hz,1H)、2.15-1.85(m,8H)、1.83-1.62(m,2H)、1.52(dd,J=13.2、11.0Hz,1H)、1.46-1.32(m,3H)、0.97(t,J=7.5Hz,3H)

20

30

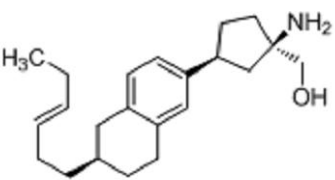
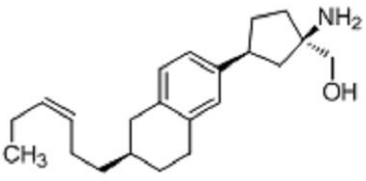
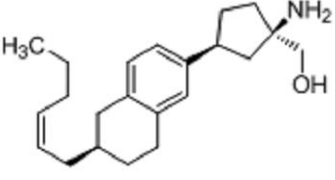
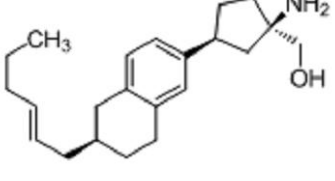
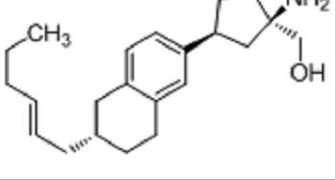
【0541】

表26に列挙される実施例は実施例381の一般的操作に従って調製された。

【0542】

【表 6 7】

表 2 6

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^{+1})
382		327.5	3.51	C	328
383		327.5	3.51	C	328
384		327.5	8.42	L	328
385		327.5	8.52	L	328
386		327.5	9.51	L	328

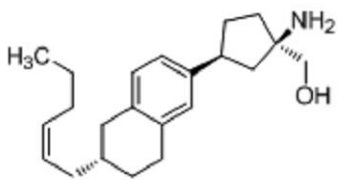
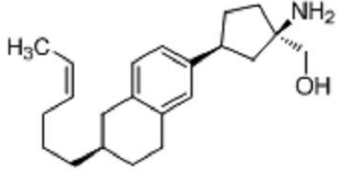
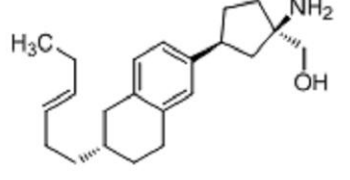
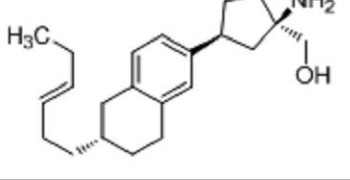
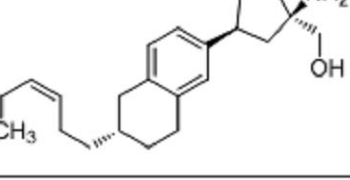
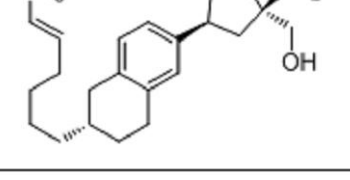
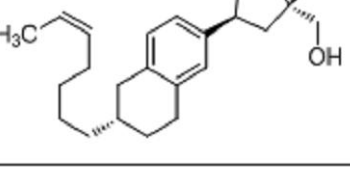
【 0 5 4 3 】

10

20

30

【表 6 8】

387		327.5	3.61	C	328
388		327.5	3.61	C	328
389		327.5	3.64	C	328
390		327.5	3.54	C	328
391		327.5	10.11	L	328
392		341.5	3.76	C	342
393		341.5	3.73	C	342

【 0 5 4 4 】

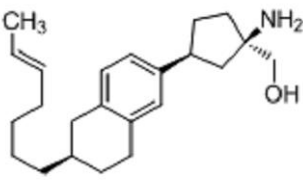
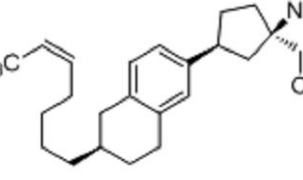
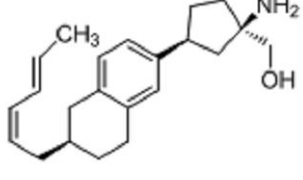
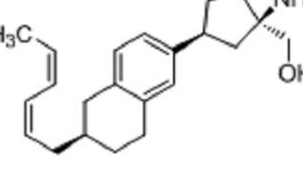
10

20

30

40

【表 6 9】

394		341.5	3.71	C	342
395		341.5	3.66	C	342
396		325.5	7.81	L	326
397		325.5	7.81	L	326

10

20

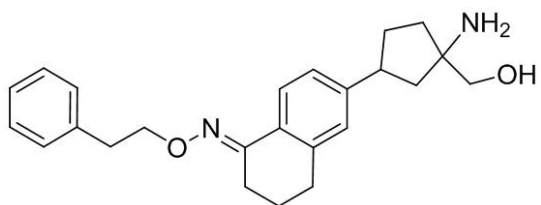
【0545】

実施例 398～400

(E)-6-(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンO-フェネチルオキシム

【化160】

30

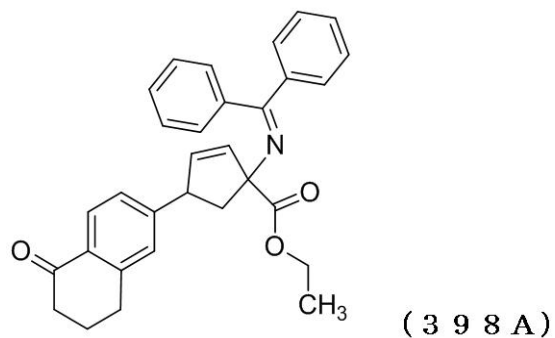


【0546】

調製例 398A: エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【化161】

40



【0547】

50

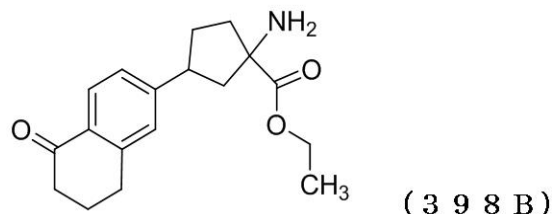
混合物が、6-ブロモ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(200mg、0.889ミリモル)、エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)シクロペンタ-3-エンカルボキシラート(426mg、1.333ミリモル)、Et₃N(0.248mL、1.777ミリモル)および1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(29.0mg、0.044ミリモル)を窒素下の反応バイアル中のDL-トコフェロールメトキシポリエチレングリコールスクシナート溶液(H₂O中2重量%)に合わせることで調製された。該バイアルを密封し、50℃で24時間加熱した。得られた混合物を200mLの酢酸エチルに注いだ。溶液を水で洗浄した。次に有機層を濃縮し、粗材料を24gのシリカカラム(ヘキサン中0-30%の勾配の酢酸エチル)に付して精製し、260mgの標記化合物(LC-MS 保持時間:1.69; LC-MS M⁺ 1 = 464.2; LC-MS条件:カラム:ルナ(Luna) C18 4.6 x 30mm 3 μm A:10:90 H₂O:ACN NH₄OAc/B:10:90 H₂O:ACN NH₄OAc; 2分間で0%-95%Bとし; 4mL/分の流速)を得た。生成物は220nmの波長で検出された。

10

【0548】

調製例398B:エチル 1-アミノ-3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート

【化162】



20

【0549】

エチル 1-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタ-2-エンカルボキシラート(290mg、0.626ミリモル)のEtOH(3mL)中溶液に、1.5mLの4N HClを添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌させた。LC-MSは変換の完了を示した。混合物を50mLの飽和NaHCO₃に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。次に有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して270mgの粗材料を黄色の油状物として得た。得られた上記の材料を酢酸エチルに溶かした。その溶液にN₂下でPd/C(107mg、0.050ミリモル)を添加した。混合物をH₂下で1時間攪拌させた。LC-MSは反応が完了していることを示した。Pd触媒を濾過で取り除いた。溶媒を除去し、260mgの材料を得た。該材料を40gのシリカカラム(10分間にて0-30%の勾配のヘキサン中酢酸エチル)上で精製し、170mgの標記化合物を無色の油状物として得た。HPLC保持時間=2.19分(条件K); LC/MS M⁺ 1 = 302

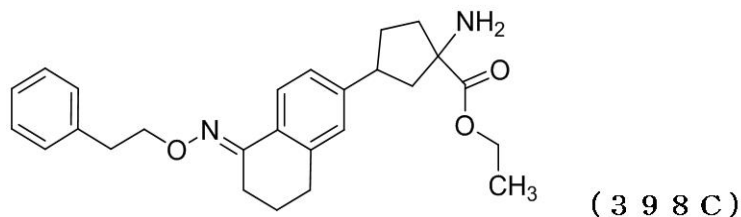
30

【0550】

調製例398C:(E)-エチル 1-アミノ-3-(5-(フェネトキシイミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート

40

【化163】



【0551】

50

エチル 1-アミノ-3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート(160mg、0.531ミリモル)をエタノール(4mL)に溶かした。ピリジン(0.129mL、1.593ミリモル)を加え、つづいてO-フェネチルヒドロキシルアミン(124mg、0.903ミリモル)を添加した。該混合物を室温で1時間攪拌させた。LC-MSは反応物の不在を示した。温度を74℃に上げ、混合物を9時間攪拌させた。LC-MSは<10%の変換を示した。温度を85℃に上げ、18時間攪拌させた。LC-MSは50%の変換を示した。85℃での加熱を40時間以上維持した。LC-MSは>90%の変換を示した。反応混合物を室温に冷却し、50mLの飽和NaHCO₃に注いだ。それを酢酸エチルで2回抽出した。次に有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して290mgの材料(HPLC純度は75%である)を得た。HPLC保持時間=0.97分(条件G); LC/MS M⁺1=421

10

【0552】

実施例398~400:

(E)-エチル 1-アミノ-3-(5-(フェネトキシイミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンタンカルボキシラート(290mg、0.690ミリモル)をMeOH(6mL)に溶かした。混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(117mg、3.10ミリモル)を少しずつ加えた。その混合物を3時間攪拌させた。LC-MSは一部の変換を示した。反応混合物を室温で18時間以上攪拌させた。LC-MSは変換の完了を示した。反応物を3N HCl(水性)でクエンチさせた。混合物を室温で30分間攪拌させた。粗材料を逆相HPLCに付して精製し、155mgの生成物を白色固体として得た(ジアステレオマー混合物)。HPLC保持時間=0.94分(条件G); LC/MS M⁺1=379

20

【0553】

異性体のキラルSFC分離:

約100mgの試料を分割した。フラクション(「ピーク-1」、「ピーク-2」、「ピーク-3」および「ピーク-4」)をMeOHw/0.1%DEA中に集めた。各フラクションの異性体純度はプレパラティブSFCクロマトグラムに基づいて95%よりも高いと推定された。実験の詳細な内容は次のとおり:プレパラティブクロマトグラフィー条件:機器:ベルガーSFC MGII;カラム:フェノメネックス(Phenomenex)ラックス・セルロース(LUX Cellulose)₂ 25x3cm ID、5μm;流速:85.0mL/分;移動相:65/35 CO₂/MeOHw/0.1%DEA;検出器の波長:280nm;試料調製および注入容量:100mgを4.5mLのMeOHに溶かした500μL;分析クロマトグラフィー条件:機器:ベルガー分析SFC;カラム:フェノメネックス・ラックス・セルロース₂ 250x4.6mm ID、5μm;流速:2.0mL/分;移動相:65/35 CO₂/MeOHw/0.1%DEA;3つのフラクションを、1つのマイナーピークと、2つのメジャーピークとで1:10:10の割合で単離した。実施例398:マイナーフラクション、分析SFC保持時間:12.58分間;実施例399:メジャーフラクション1、分析SFC保持時間:13.87分間;HPLC保持時間=0.88分間(条件G); LC/MS M⁺1=379; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.84(d, J=8.1Hz, 1H)、7.31-7.22(m, 4H)、7.21-7.15(m, 1H)、7.15-7.06(m, 2H)、4.34(t, J=6.8Hz, 2H)、3.54-3.42(m, 2H)、3.12-3.04(m, 1H)、3.01(t, J=6.8Hz, 2H)、2.76-2.69(m, 2H)、2.66(t, J=6.6Hz, 2H)、2.23(dd, J=13.2、7.7Hz, 1H)、2.07-1.88(m, 2H)、1.85-1.66(m, 4H)、1.60-1.51(m, 1H);実施例400:メジャーフラクション2、分析SFC保持時間:15.56分間;HPLC保持時間=0.88分間(条件G); LC/MS M⁺1=379; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.83(d, J=8.1Hz, 1H)、7.30-7.22(m, 4H)、7.20-7.15(m, 1H)、7.13-7.03(m, 2H)、4.33(t, J=6.9Hz, 2H)、3.53-3.42(m, 2H)、3.

30

40

50

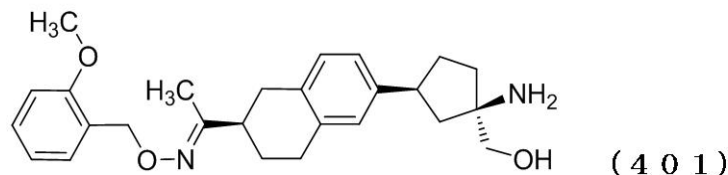
1.0 – 3.03 (m, 1H)、3.02 – 2.97 (m, 2H)、2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、2.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、2.23 (dd, J = 13.2、7.5 Hz, 1H)、2.05 – 1.87 (m, 2H)、1.85 – 1.66 (m, 4H)、1.55 (t, J = 12.3 Hz, 1H)

【0554】

実施例401

(E)-1-((R)-6-((1S,3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタノン O-(2-メトキシベンジル)オキシム

【化164】

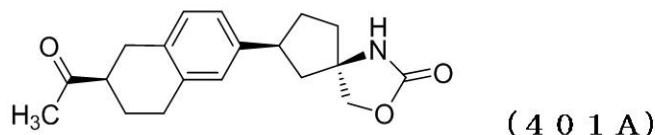


10

【0555】

調製例401A: 1-((R)-6-((1S,3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタノン

【化165】



20

【0556】

(5R,7S)-7-((R)-6-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(200mg、0.638ミリモル)/DCM(5ml)と水酸化リチウム・水和物(402mg、9.57ミリモル)の溶液をTHF(4ml)および水(1ml)と混合し、100℃で一夜攪拌した。その混合物をプレパラティブHPLC:フェノメネックス・ルナ C18 5μ(21.2x150mm)、溶媒A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA、開始B%=0、最終%B=100に付して精製した。勾配時間 15分間、停止時間 22分間(140mg)、LC/MS M⁺1 = 288

30

【0557】

実施例401:

1-((S)-6-((1S,3R)-3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタノン(15mg、0.052ミリモル)およびO-(2-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミン(40.0mg、0.261ミリモル)のEtOH(1.5ml)中混合物に、1N HClを2滴加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは変換が完了したことを示した。該混合物をプレパラティブHPLC:フェノメネックス・ルナ C18 5μ(21.2x150mm)、溶媒A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA、開始B%=0、最終%B=100に付して精製した。勾配時間 15分間、停止時間 25分間(TFA塩として15mg);LC/MS M⁺1 = 423;HPLC:Rt=7.50分(条件L);1H-NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 7.36-7.19(m,2H)、7.10-6.86(m,5H)、5.18-5.05(m,2H)、3.90-3.79(m,3H)、3.72-3.56(m,2H)、3.20-3.04(m,1H)、2.93-2.75(m,4H)、2.64-2.

40

50

5.4 (m, 1H)、2.43 (dd, $J = 13.9$ 、 6.6 Hz, 1H)、2.21–1.83 (m, 8H)、1.80–1.63 (m, 2H)

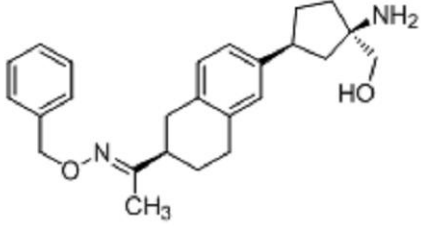
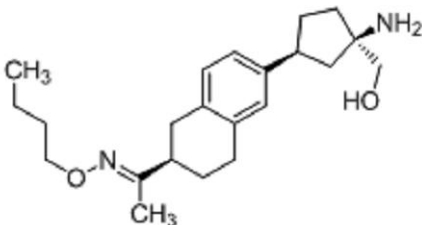
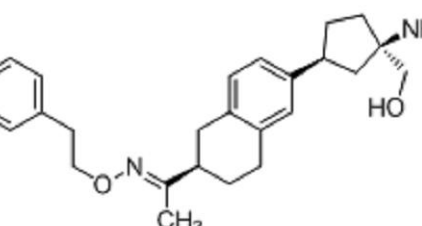
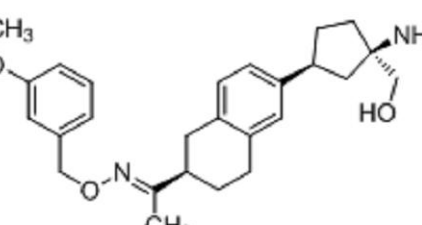
【0558】

表27に示される実施例は実施例401の一般的操作に従って調製された。

【0559】

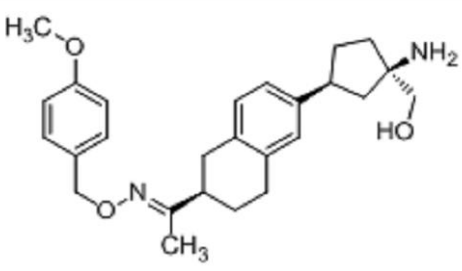
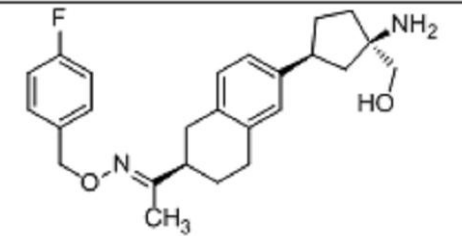
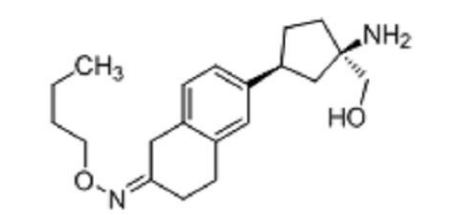
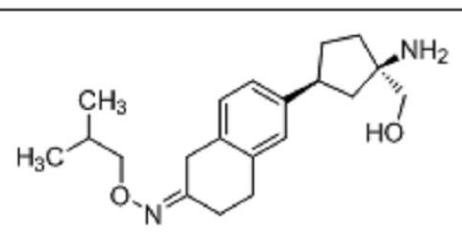
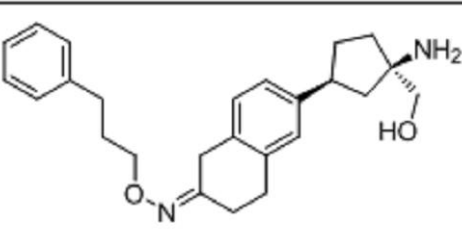
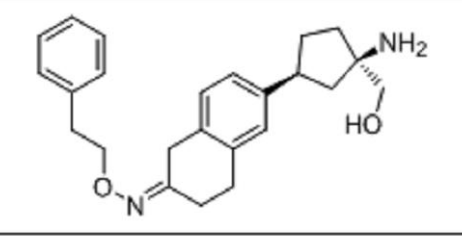
【表70】

表27

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 方法	MS (M^{+1})
402		392.5	7.42	L	393
403		358.5	7.53	L	359
404		406.6	7.72	L	407
405		422.6	7.39	L	423

【0560】

【表 7 1】

406		422.6	7.31	L	423
407		410.5	7.54	L	411
408		330.4	7.51	L	331
409		330.5	7.49	L	331
410		392.5	8.76	L	393
411		378.5	8.06	L	379

10

20

30

40

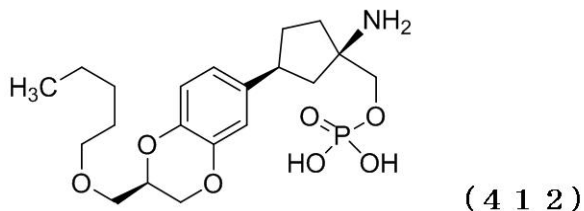
【0561】

リン酸化の例

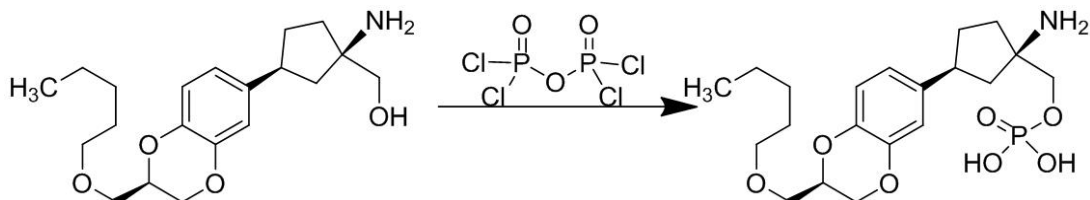
実施例 412

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((R)-2-((ペンチルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート

【化 1 6 6】



【化 1 6 7】



10

【0 5 6 2】

((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - ((R) - 2 - ((ペンチルオキシ) メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) シクロペンチル) メタノール (2.6 mg、7.44 マイクロモル) の無水アセトニトリル (1 mL) 中攪拌尿に、塩化ピロホスホリル (0.011 mL、0.082 ミリモル) を窒素下の 0℃ で添加した。得られた透明な溶液をその同じ温度で 5 分間、そして室温で 2 時間攪拌した。さらに塩化ピロホスホリル (0.040 mL) を添加し、水 (0.3 mL) を添加する前に該混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を室温で一晩攪拌した。逆相 HPLC (フェノメネックス・アキシア (Phenomenex AXIA) 5 μ 21.2 x 100 mm; 8 分かけて 20 から 100 % の勾配の溶媒 B とする; 溶媒 A: 水中 0.1 % TFA; 溶媒 B: アセトニトリル中 0.1 % TFA) に付して精製し、濃縮し、凍結乾燥させて ((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - ((R) - 2 - ((ペンチルオキシ) メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) シクロペンチル) メチル二水素ホスファート (1.5 mg、3.32 マイクロモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 430$; HPLC 保持時間 = 6.81 分 (条件 L) ^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) δ 6.84–6.69 (m, 3H)、4.32–4.21 (m, 2H)、4.06–3.97 (m, 1H)、3.96–3.90 (m, 1H)、3.89–3.83 (m, 1H)、3.69–3.65 (m, 1H)、3.64–3.59 (m, 1H)、3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)、3.15–3.06 (m, 1H)、2.47 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H)、2.14–2.06 (m, 1H)、2.04–1.83 (m, 3H)、1.67 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H)、1.62–1.55 (m, 2H)、1.37–1.32 (m, 4H)、0.95–0.88 (m, 3H)

20

30

【0 5 6 3】

表 28 のリン酸エステルの実施例 ($R_1 = -OP(O)(OH)_2$) は実施例 412 の一般的操作に従って調製された。

40

【0 5 6 4】

【表 7 2】

表 2 8

実施例 番号	実施例番号 のリン酸 エステル	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 条件	MS (M ⁺)
413	2	429.5	6.75	L	430
414	5	415.4	2.55	C	416
415	6	415.4	2.55	C	416
416	8	424.5	6.09	L	425
417	10	424.5	6.08	L	425
418	14	411.5	7.09	L	412
419	15	411.5	3.53	C	412
420	16	411.5	3.53	C	412
421	19	411.5	3.37	C	412
422	20	411.5	3.50	C	412
423	21	411.5	3.56	C	412
424	22	411.5	3.56	C	412
425	23	411.5	3.66	C	412
426	24	411.5	3.38	C	412
427	25	411.5	3.38	C	412
428	26	425.5	9.97	L	426
429	27	425.5	9.97	L	426
430	28	411.5	7.08	L	412
431	29	411.5	7.09	L	412
432	31	439.5	0.94	G	440
433	32	411.0	0.82	G	412
434	33	411.0	0.82	G	412
435	34	425.5	8.82	L	426

【 0 5 6 5 】

【表 7 3】

436	37	397.4	0.77	G	398
437	38	423.4	3.51	B	424
438	39	423.4	3.32	B	424
439	41	423.5	7.19	L	424
440	42	437.5	3.79	B	438
441	45	431.5	6.63	L	432
442	46	461.8	6.59	L	462
443	47	461.8	6.59	L	462
444	48	475.5	7.07	L	476
445	50	445.5	8.18	L	446
446	52	411.5	7.02	L	412
447	53	411.5	7.03	L	412
448	54	425.5	8.81	L	426
449	57	449.5	7.34	L	450
450	63	495.6	12.57	L	496
451	64	465.5	8.20	L	466
452	65	409.5	6.51	L	410
453	66	423.5	7.04	L	424
454	67	423.5	7.20	L	424
455	68	423.5	7.11	L	424
456	69	423.5	7.07	L	424
457	70	425.5	3.40	C	426
458	71	427.5	5.44	L	428
459	72	431.4	8.28	L	432
460	73	473.5	7.77	L	474
461	74	437.5	7.61	L	438
462	75	437.5	7.69	L	438
463	76	439.4	6.38	L	440
464	77	439.5	3.53	C	440

【 0 5 6 6 】

10

20

30

40

【表 7 4】

465	78	441.5	5.84	L	442
466	79	445.4	7.59	L	446
467	80	445.4	8.93	L	446
468	81	445.4	8.85	L	446
469	82	445.4	8.85	L	446
470	83	445.4	8.78	L	446
471	84	449.5	6.00	L	450
472	85	451.5	6.78	L	452
473	86	451.5	6.68	L	452
474	88	459.5	7.47	L	460
475	89	461.5	2.97	C	462
476	90	461.5	3.13	C	462
477	91	462.4	3.93	L	463
478	94	473.5	8.52	L	474
479	95	473.5	8.61	L	474
480	96	475.5	0.80	G	476
481	97	475.5	7.02	L	476
482	99	475.5	6.95	L	476
483	100	475.5	7.05	L	476
484	102	479.4	8.24	L	480
485	103	479.4	7.12	L	480
486	104	479.4	7.04	L	480
487	105	479.4	7.54	L	480
488	107	479.6	7.70	L	480
489	108	479.6	7.79	L	480
490	109	488.5	4.29	L	489
491	110	491.5	2.89	C	492
492	112	493.6	3.87	C	494
493	113	495.9	8.84	L	496

【 0 5 6 7 】

10

20

30

40

【表 7 5】

494	117	497.5	3.20	C	498
495	118	502.5	5.75	L	503
496	119	503.5	8.20	L	504
497	120	515.5	8.27	L	516
498	122	517.6	3.82	C	518
499	123	519.5	7.89	L	520
500	124	544.6	6.91	L	545
501	125	530.6	6.97	L	531
502	142	413.5	8.73	L	414
503	143	413.5	8.76	L	414
504	144	427.5	3.42	C	428
505	145	427.5	0.88	G	428.1
506	146	427.5	0.89	G	428.1
507	147	447.5	0.86	G	448.1
508	148	447.5	0.86	G	448.1
509	149	427.5	3.42	C	428
510	150	441.6	3.61	C	442
511	151	441.6	3.60	C	442
512	152	441.6	3.64	C	442
513	153	441.6	3.65	C	442
514	154	441.6	3.57	C	442
515	155	441.6	3.59	C	442
516	156	448.5	2.35	C	449
517	157	448.5	1.64	C	449
518	158	455.6	3.69	C	456
519	159	455.6	3.72	C	456
520	160	461.6	3.55	C	462
521	163	475.6	3.51	C	476
522	164	475.6	3.51	C	476

【 0 5 6 8 】

10

20

30

40

【表 7 6】

523	165	475.6	3.79	C	476
524	166	476.6	1.84	C	477
525	167	476.6	1.88	C	477
526	169	477.6	2.60	C	478
527	170	477.6	3.16	C	478
528	171	477.6	3.34	C	478
529	172	477.6	3.32	C	478
530	173	489.6	3.75	C	490
531	175	507.6	3.10	C	508
532	177	413.5	3.22	C	414
533	178	413.5	3.24	C	414
534	179	427.5	9.13	L	428
535	180	427.5	9.22	L	428
536	181	427.5	3.41	C	428
537	182	427.5	3.44	C	428
538	183	441.6	3.56	C	442
539	176	441.6	3.55	C	442
540	186	383.4	0.67	G	384
541	187	397.5	0.98	G	398
542	191	425.5	8.40	L	426
543	192	425.5	8.36	L	426
544	193	475.5	7.47	L	476
545	194	475.5	7.48	L	476
546	195	459.5	8.58	L	460
547	196	459.5	3.61	B	460
548	197	459.5	8.83	L	460
549	198	459.5	8.83	L	460
550	199	459.5	0.81	G	460
551	200	459.5	7.71	L	460

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

【表 7 7】

552	201	459.5	0.84	G	460
553	202	475.5	0.77	G	476
554	203	463.4	7.12	L	464
555	204	407.5	8.26	L	408
556	205	421.5	8.73	L	422
557	206	451.5	7.12	L	452
558	207	437.5	6.57	L	438
559	208	473.5	8.05	L	474
560	209	473.5	8.01	L	474
561	211	438.5	4.06	L	439
562	213	500.6	0.93	G	501
563	214	473.5	8.40	L	474
564	215	473.5	8.19	L	474
565	216	445.5	0.85	G	446
566	217	445.5	0.83	G	446
567	221	445.5	0.83	G	446
568	223	445.5	0.82	G	446
569	226	401.4	0.80	G	402
570	227	401.4	0.81	G	402
571	228	415.5	7.32	L	416
572	229	415.5	7.31	L	416
573	230	429.5	0.89	G	430
574	233	402.4	0.46	G	403
575	234	395.5	0.93	G	396
576	235	395.5	0.94	G	396
577	236	381.5	0.88	G	396
578	237	381.5	0.88	G	396
579	238	425.5	2.46	B	426
580	240	453.5	7.54	L	454

【 0 5 7 0 】

10

20

30

40

【表 7 8】

581	243	475.5	7.75	L	476
582	244	461.5	6.62	L	462
583	245	461.5	6.61	L	462
584	246	439.5	5.96	L	440
585	247	467.5	6.80	L	468
586	250	455.5	6.95	L	456
587	251	455.5	6.86	L	456
588	255	481.5	6.28	L	482
589	260	481.5	6.28	L	482
590	265	475.5	7.08	L	476
591	266	441.5	7.50	L	442
592	267	441.5	7.50	L	442
593	268	459.5	0.88	G	456
594	269	459.5	0.88	G	456
595	270	397.5	0.72	G	398
596	272	411.5	0.80	G	412
597	274	439.5	0.86	G	440
598	275	425.5	1.01	B	426
599	277	425.5	1.01	B	426
600	278	425.5	8.39	L	426
601	281	423.5	0.80	G	424
602	282	425.5	8.45	L	426
603	284	443.5	0.80	G	444
604	289	480.5	0.60	G	481
605	290	480.5	0.60	G	481
606	292	430.5	0.64	G	431
607	299	477.5	0.93	G	478
608	300	477.5	1.12	M	478
609	305	477.5	1.14	M	478

10

20

30

40

【表 7 9】

610	315	439.5	0.86	G	440
611	316	439.5	1.10	M	440
612	318	410.5	0.74	G	411
613	327	444.5	5.64	L	445
614	328	444.5	5.61	L	445
615	332	472.5	6.00	L	473
616	334	424.5	5.60	L	425
617	335	424.5	1.32	G	425
618	337	479.5	6.98	L	480
620	343	535.4	10.58	L	536
621	345	444.0	0.81	G	445
622	346	423.5	10.11	L	424
623	347	439.5	0.83	G	440
624	348	467.5	0.89	G	468
625	351	440.5	0.70	G	441
626	352	468.5	0.79	G	469
627	353	445.5	0.75	G	446
628	354	454.5	0.74	G	455
629	355	438.5	0.67	G	439
630	357	451.5	0.90	G	453
631	358	451.5	0.89	G	453
632	359	451.5	0.89	G	453
633	360	451.5	0.90	G	453
634	361	395.4	0.67	G	396
635	364	395.4	0.75	G	396
636	367	407.5	8.46	L	408
637	368	407.5	8.45	L	408
638	369	423.5	6.62	L	424
639	370	405.5	6.35	L	406

【表 8 0】

640	371	423.5	6.63	L	424
641	372	457.5	7.56	L	458
642	373	435.5	6.34	L	436
643	374	457.5	8.79	L	458
644	375	441.5	8.11	L	442
645	376	421.5	9.01	L	422
646	377	409.5	8.16	L	410
647	378	405.5	8.16	L	406
648	379	407.5	8.53	L	408
649	380	407.5	8.53	L	408
650	381	407.5	3.71	C	408
651	383	407.5	3.68	C	408
652	384	327.5	8.28	L	328
653	385	327.5	8.42	L	328
654	386	327.5	8.52	L	328
655	387	327.5	9.51	L	328
656	388	407.5	3.70	C	408
657	389	407.5	3.76	C	408
658	390	407.5	3.72	C	408
659	392	421.5	10.28	L	422
660	393	421.5	10.13	L	422
661	395	421.5	10.60	L	422
662	399	458.5	0.83	G	459
663	400	458.5	0.83	G	459
664	402	472.5	7.37	L	473
665	403	438.5	7.45	L	439
666	409	410.4	6.36	L	411

【 0 5 7 3】

実施例 6 6 7

((1 R , 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((6 S) - 6 - ((フェニルスルフィニル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メチル二水素ホスファート

10

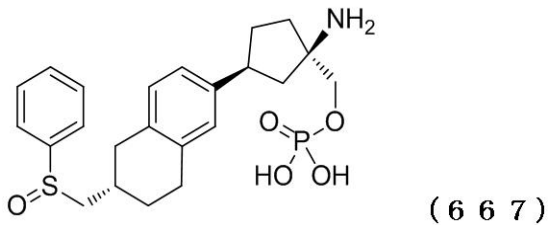
20

30

40

50

【化 1 6 8】



【 0 5 7 4】

((1 R , 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((S) - 6 - ((フェニルチオ) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メチル二水素ホスファート (4 mg、8.94 マイクロモル)、DMSO (0.013 mL、0.179 ミリモル) および L - 10 - (-) - カンフルスルホン酸 (10.38 mg、0.045 ミリモル) のドライアイスで冷却したジクロロメタン (0.5 mL) およびメタノール (0.2 mL) 中の攪拌した透明な溶液に、77 % m - C P B A (2.003 mg、8.94 マイクロモル) を添加した。温度を 50 分間にわたって 0 °C に上げた。混合物を 0 °C で 30 分間、そして室温で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮した。逆相 HPLC (ウォーターズ・エクスブリッジ C18 19 x 100 mm ; 8 分間にわたって 20 ~ 100 % の勾配の溶媒 B ; 溶媒 A : 10 % MeOH : 90 % H₂O : 0.1 % TFA ; 溶媒 B : 90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA) を用いて精製し、濃縮し、凍結乾燥させて ((1 R , 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((6 S) - 6 - ((フェニルスルフィニル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メチル二水素ホスファート (3.6 mg、7.38 マイクロモル) を白色の固体として得た。LC/MS $M^{+1} = 464$; HPLC 保持時間 = 6.43 分 (条件 L) ; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) δ 7.73 - 7.67 (m, 2 H)、7.63 - 7.56 (m, 3 H)、7.08 - 6.96 (m, 3 H)、3.99 - 3.87 (m, 2 H)、3.18 - 3.09 (m, 1 H)、3.02 (dd d, J = 13.0、7.3、5.4 Hz, 1 H)、2.96 - 2.79 (m, 3 H)、2.73 - 2.56 (m, 1 H)、2.49 (dd, J = 13.4、7.0 Hz, 1 H)、2.41 - 2.11 (m, 3 H)、2.07 - 1.89 (m, 4 H)、1.78 - 1.58 (m, 2 H)

【 0 5 7 5】

表 29 に示される実施例は実施例 667 の一般的操作に従って調製された。

【 0 5 7 6】

【表 8 1】

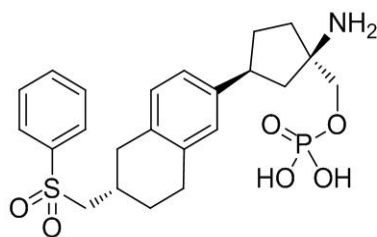
表 29

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M+1)
668		443.5	2.20	C	444

【0577】

実施例669

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルスルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート
【化169】



(669)

10

【0578】

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルチオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート (4 mg、8.94 マイクロモル) および L-10-(−)-カンフルスルホン酸 (10.38 mg、0.045 ミリモル) のジクロロメタン (0.5 mL) および メタノール (0.2 mL) 中の攪拌した透明溶液に、77% m-CPA (4.01 mg、0.018 ミリモル) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後で濃縮した。逆相 HPLC (ウォーターズ・エクスブリッジ C18 19 x 100 mm; 8 分間にわたって 20~100% の勾配の溶媒 B; 溶媒 A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA) を用いて精製し、濃縮し、凍結乾燥に付し、((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((フェニルスルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート (3.3 mg、6.88 マイクロモル) を白色の固体として得た。LC/MS M⁺ = 480; HPLC 保持時間 = 6.98 分 (条件 L); ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.98–7.92 (m, 2H)、7.77–7.72 (m, 1H)、7.68–7.59 (m, 2H)、6.99 (q, J = 7.9 Hz, 3H)、3.98–3.84 (m, 2H)、3.25 (dd, J = 6.4、5.1 Hz, 2H)、3.03–2.95 (m, 1H)、2.84–2.76 (m, 2H)、2.60 (dd, J = 16.6、9.6 Hz, 1H)、2.48 (dd, J = 13.1、6.7 Hz, 1H)、2.37 (br.s., 1H)、2.18–1.87 (m, 6H)、1.76–1.56 (m, 2H)

20

30

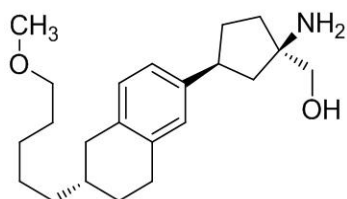
【0579】

実施例672および673

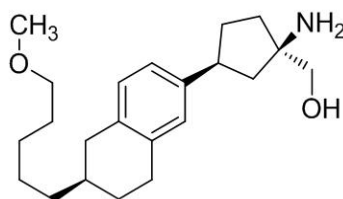
((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (672) および ((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (673)

【化170】

40



(672)

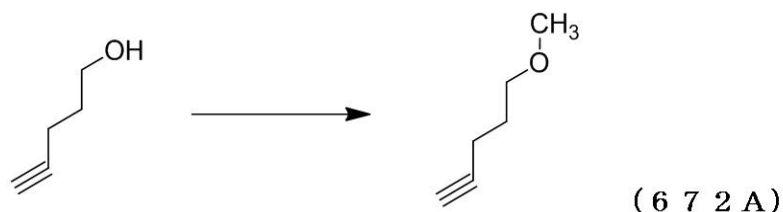


(673)

【0580】

調製例672A: 5-メトキシペンタ-1-イン

【化 1 7 1】



【 0 5 8 1】

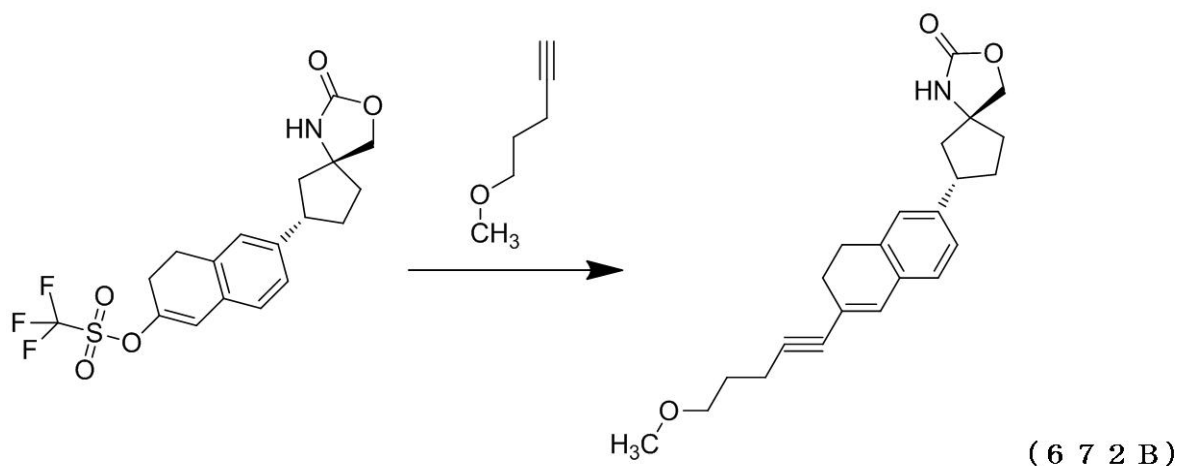
ペンタ-4-イン-1-オール (2 mL、21.49ミリモル) のTHF (20 mL) 中混合物に、水素化ナトリウム (1032 mg、25.8ミリモル) を15分間にわたって少しずつ加えた。添加後に、反応混合物を30分間攪拌し、ついでヨウ化メチル (2.69 mL、43.0ミリモル) を添加した。反応混合物を40℃で6時間加熱した。アリコートを取り出し、濃縮してNMRでチェックした。反応は完了していなかった。さらなる水素化ナトリウム (1032 mg、25.8ミリモル) およびヨウ化メチル (2.69 mL、43.0ミリモル) を添加し、反応混合物を40℃で一夜攪拌した。アリコートのチェックは反応が完了したことを示す。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を90～100℃で蒸留し、5-メトキシペンタ-1-イン (950 mg、9.68ミリモル) を透明な液体として得た。

10

20

【 0 5 8 2】

調製例 672B: (5R,7S)-7-(6-(5-メトキシペンタ-1-イン-1-イル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン
【化 1 7 2】



30

【 0 5 8 3】

6-(5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネート (1.35 g、3.23ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.062 g、0.323ミリモル) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.227 g、0.323ミリモル) のTEA (3 mL) 中混合物に、5-メトキシペンタ-1-イン (1.587 g、16.17ミリモル) を添加した。反応混合物を60℃で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサンの勾配 (12 CVにわたって0-100% EtOAc) を用いてシリカゲルカートリッジ (40 g) 上で精製した。フラクション28-33を単離し、濃縮し、真空下で乾燥させて(5R,7S)-7-(6-(5-メトキシペンタ-1-イン-1-イル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (1 g、2.74ミリモル) を得た。HPLC 保持時間=1.00分 (条件A)

40

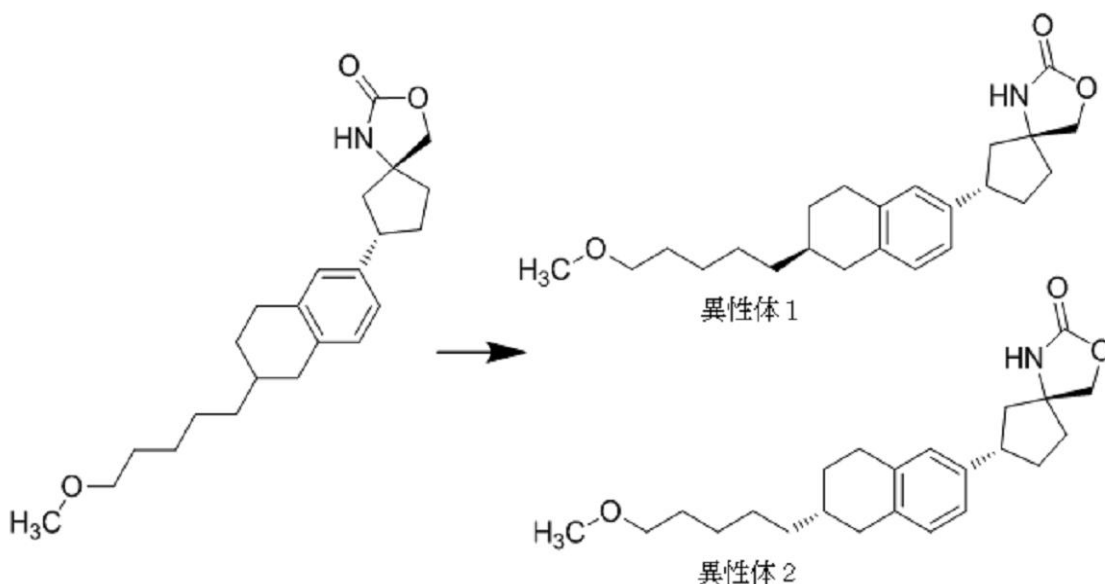
50

; LC/MS $M^+1 = 346$; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 7.08–6.89 (m, 3H)、6.69 (s, 1H)、5.62 (s, 1H)、4.44–4.22 (m, 2H)、3.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.14–2.97 (m, 1H)、2.83 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)、2.46–2.39 (m, 2H)、2.33 (dd, $J = 13.2$ 、 7.3 Hz, 1H)、2.21–2.09 (m, 2H)、2.03–1.92 (m, 2H)、1.85 (quin, $J = 6.7$ Hz, 3H)

【0584】

調製例 672C および 673C: (5R, 7S)-7-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (672C-異性体1) および (5R, 7S)-7-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (673-異性体2)

【化173】



【0585】

(5R, 7S)-7-((6-(5-メトキシペンタ-1-イン-1-イル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (105 mg、0.287 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (20.17 mg、0.144 ミリモル) を添加した。反応混合物を H_2 のバルーン下で1時間水素添加に供した。LCMSは水素添加を完了を示す。触媒を濾過で除去した。混合物を真空下で濃縮し、105 mgの所望の生成物を得た。個々の異性体をキラルパック AD-H 25 x 3 cm ID、5 μ mを用い、SFC条件 (CO_2 中 30% MeOH) 下で分離した。2つのフラクションが得られ、濃縮乾固させた。ピーク1: (5R, 7S)-7-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (40 mg、0.108 ミリモル) を回収した; ピーク2: (5R, 7S)-7-((R)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (38 mg、0.102 ミリモル) を回収した。

【0586】

実施例 672:

(5R, 7S)-7-((S)-6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (40 mg、0.108 ミリモル) の DMSO (0.5 mL) および MeOH (1 mL) 中混合物に、1 N NaOH (0.5 mL) を添加した。該反応混合物を 95 $^{\circ}C$ で2時間加熱した。次に

、該混合物を冷却し、ついでTFAを用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって20%－100%の勾配とする；30 mL／分）に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール・TFA（32 mg、0.067ミリモル）を回収した。HPLC保持時間＝8.15分（条件L）；LC/MS $M^{+1} = 346$ ； ^1H NMR/ CD_3OD （400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 7.05－6.94（m, 3H）、3.72－3.56（m, 2H）、3.42（t, $J = 6.5$ Hz, 2H）、3.34（s, 3H）、3.19－3.03（m, 1H）、2.91－2.70（m, 3H）、2.50－2.28（m, 2H）、2.20－2.04（m, 1H）、2.03－1.86（m, 4H）、1.79－1.65（m, 2H）、1.61（quin, $J = 7.0$ Hz, 2H）、1.53－1.23（m, 7H）

10

【0587】

実施例673：

（5R,7S）-7-（（R）-6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（40 mg、0.108ミリモル）のDMSO（0.5 mL）およびMeOH（1 mL）中混合物に、1N NaOH（0.5 mL）を添加した。該反応混合物を95℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、次にTFAを用いて酸性にした。該混合物を濾過し、HPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって20%－100%の勾配にする；30 mL／分）に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（R）-6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール・TFA（26 mg、0.055ミリモル）を回収した。HPLC保持時間＝8.16分（条件L）；LC/MS $M^{+1} = 346$ ； ^1H NMR/ CD_3OD （400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 7.02－6.96（m, 3H）、3.71－3.56（m, 2H）、3.42（t, $J = 6.6$ Hz, 2H）、3.34（s, 3H）、3.18－3.02（m, 1H）、2.90－2.71（m, 3H）、2.49－2.29（m, 2H）、2.12（d, $J = 2.9$ Hz, 1H）、2.02－1.87（m, 4H）、1.79－1.66（m, 2H）、1.66－1.55（m, 2H）、1.52－1.32（m, 7H）

20

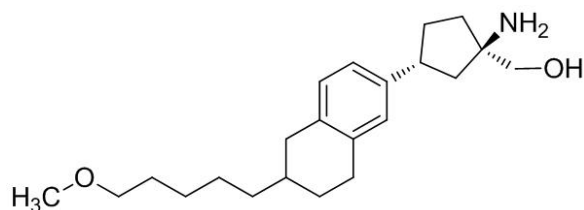
30

【0588】

実施例674および675

（（1R,3R）-1-アミノ-3-（6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール

【化174】

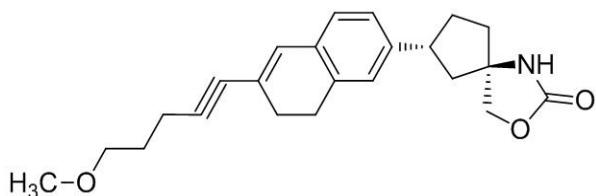


40

【0589】

調製例674A：（5R,7R）-7-（6-（5-メトキシペンタ-1-イン-1-イル）-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン

【化 1 7 5】



(674A)

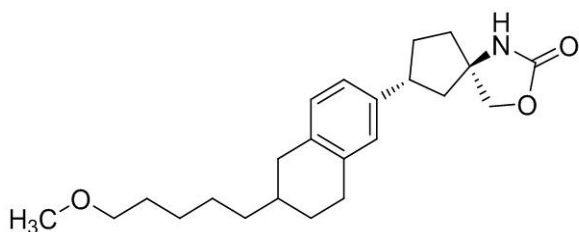
【0590】

6 - ((5 R, 7 R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホナート (130 mg、0.311 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (5.93 mg、0.031 ミリモル) および塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (21.86 mg、0.031 ミリモル) の TEA (311 μ l) 中混合物に、5 - メトキシペンタ - 1 - イン (153 mg、1.557 ミリモル) を添加した。混合物を 60 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。LCMS は変換の完了を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗材料を EtOAc / ヘキサンの勾配 (12 CV にわたって 0 - 100 % EtOAc とする) を用いるシリカゲルカートリッジ (40 g) 上で精製し、(5 R, 7 R) - 7 - (6 - (5 - メトキシペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (70 mg、0.192 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.99 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 366.4$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.06 - 6.98 (m, 2H)、6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、4.34 (dd, $J = 12.5$ 、7.9 Hz, 2H)、3.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、3.36 (s, 3H)、3.29 - 3.17 (m, 1H)、2.78 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)、2.40 - 2.31 (m, 2H)、2.26 (dd, $J = 13.3$ 、7.4 Hz, 1H)、2.21 - 2.10 (m, 2H)、2.03 - 1.91 (m, 1H)、1.91 - 1.63 (m, 4H)

【0591】

調製例 674B : (5 R, 7 R) - 7 - (6 - (5 - メトキシペンチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン

【化 1 7 6】



(674B)

【0592】

(5 R, 7 R) - 7 - (6 - (5 - メトキシペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (70 mg、0.192 ミリモル) の EtOH (1596 μ l) および EtOAc (319 μ l) 中溶液に、炭素上の水酸化パラジウム (26.9 mg、0.038 ミリモル) を室温で添加した。反応混合物を H₂ でバージし、H₂ 下で一夜攪拌した。LCMS は変換の完了を示した。懸濁液をセライトを通して濾過し、濃縮して (5 R, 7 R) - 7 - (6 - (5 - メトキシペンチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (70 mg、0.188 ミリモル) を白色の固体として得た。HPLC 保持時間 = 1.12 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 418.3$; 個々の異性体をキラル

10

20

30

40

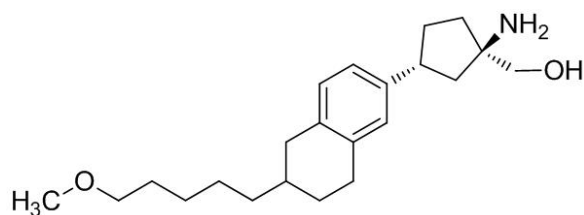
50

OJ-H 25 x 3 cm ID、5 μ mを用い、SFC条件 (CO₂ 中 30% MeOH) 下で分離した。2つのフラクションを得、濃縮乾固させた。

【0593】

実施例 674 および 675 : ((1R,3R)-1-アミノ-3-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化177】



10

【0594】

(5R,7R)-7-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (21 mg、0.057 ミリモル) のジオキサン (565 μ l) 中溶液に、NaOH (565 μ l、0.565 ミリモル) を添加した。温度を 98 °C に上げ、LCMS は 2 時間後に変換の完了を示した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水層を EtOAc で逆抽出した。プレパラティブ HPLC 精製 (HPLC : 条件 = 2 mL の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20% ~ 100%、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1% TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1% TFA、カラム = ルナ、220 nm の波長) に供した。次に生成物を抽出操作 (DCM / 1N NaOH) に付して遊離塩基とし、((1R,3R)-1-アミノ-3-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (10 mg、0.028 ミリモル) を得た。

20

【0595】

異性体 1 : HPLC 保持時間 = 8.18 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 346.4$; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.04–6.92 (m, 3H)、3.71–3.58 (m, 2H)、3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.31–3.25 (m, 1H)、2.88–2.72 (m, 3H)、2.36 (dd, J = 16.4、10.5 Hz, 1H)、2.26–2.11 (m, 3H)、2.02–1.91 (m, 1H)、1.89–1.73 (m, 3H)、1.73–1.66 (m, 1H)、1.66–1.53 (m, 2H)、1.52–1.32 (m, 7H)

30

異性体 2 : HPLC 保持時間 = 8.17 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 346.4$; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.04–6.92 (m, 3H)、3.71–3.58 (m, 2H)、3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.31–3.25 (m, 1H)、2.88–2.72 (m, 3H)、2.36 (dd, J = 16.4、10.5 Hz, 1H)、2.26–2.11 (m, 3H)、2.02–1.91 (m, 1H)、1.89–1.73 (m, 3H)、1.73–1.66 (m, 1H)、1.66–1.53 (m, 2H)、1.52–1.32 (m, 7H)

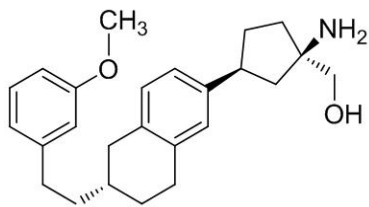
40

【0596】

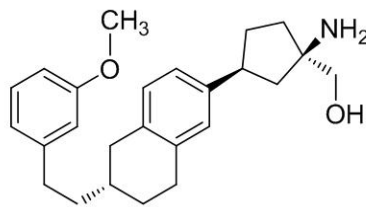
実施例 676 および 677

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (676) および ((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (677)

【化 178】



(676)



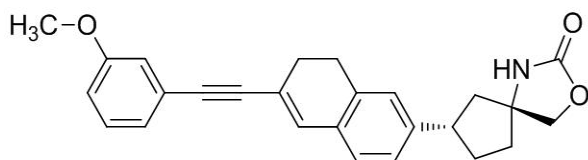
(677)

【0597】

調製例 676A: (5R, 7S) - 7 - (6 - ((3-メトキシフェニル) エチニル) - 7, 8 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン

10

【化 179】



(676A)

【0598】

6 - ((5R, 7S) - 2 - オキサ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホナート (100 mg、0.240 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (4.56 mg、0.024 ミリモル) および塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (16.82 mg、0.024 ミリモル) の TEA (3 mL) 中混合物に、1 - エチニル - 3 - メトキシベンゼン (0.091 mL、0.719 ミリモル) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を EtOAc / ヘキサンの勾配 (20 CV にわたって 0 - 100 % EtOAc とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (12 g) 上で精製した。フラクション 15 - 17 を単離し、濃縮して真空下で乾燥させ、(5R, 7S) - 7 - (6 - ((3-メトキシフェニル) エチニル) - 7, 8 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (68 mg、0.170 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 1.09 分 (条件 A) ; LC/MS M⁺ = 400 ; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.30 - 7.22 (m, 1H)、7.14 - 6.97 (m, 5H)、6.92 (ddd, J = 8.4、2.6、0.9 Hz, 1H)、6.83 (s, 1H)、6.42 - 6.01 (m, 1H)、4.84 (s, 3H)、4.41 - 4.25 (m, 2H)、3.33 (dt, J = 3.2、1.6 Hz, 2H)、3.06 (tt, J = 11.0、7.2 Hz, 1H)、2.86 (t, J = 8.1 Hz, 2H)、2.49 (td, J = 8.1、1.3 Hz, 2H)、2.30 (dd, J = 13.0、7.3 Hz, 1H)、2.19 - 2.05 (m, 2H)、2.00 - 1.74 (m, 3H)

20

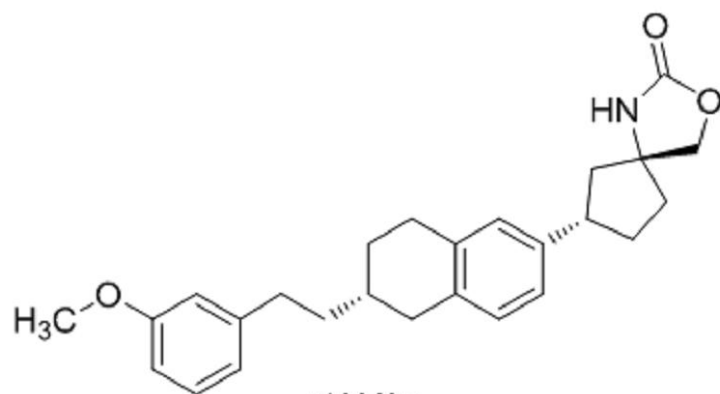
30

【0599】

調製例 676B および 677B: (5R, 7S) - 7 - ((R) - 6 - (3-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (676B) および (5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (3-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (677B)

40

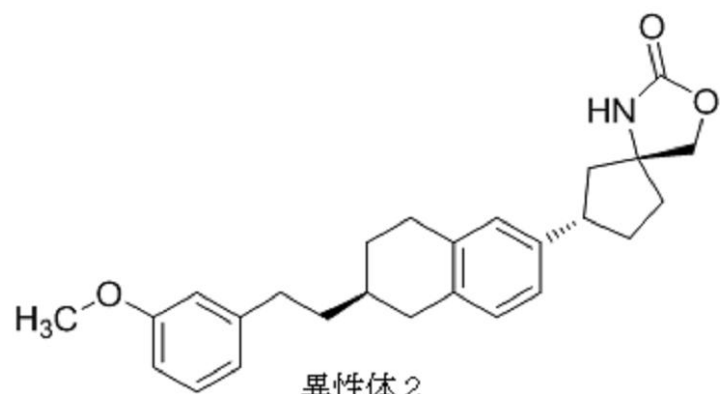
【化 1 8 0】



異性体1

(676B)

10



異性体2

(677B)

20

【0 6 0 0】

(5R, 7S) - 7 - (6 - ((3-メトキシフェニル) エチニル) - 7, 8-ジヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (68 mg、0.170 ミリモル) の MeOH (3 mL) および酢酸エチル (1 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (23.90 mg、0.170 ミリモル) を添加した。反応混合物を H₂ のバルーン下で1時間水素添加に供した。混合物を濾過し、触媒を除去し、真空下で濃縮した。個々の異性体をキラル AS-H 25 x 3 cm ID、5 μm を用い、SFC 条件 (CO₂ 中 37% MeOH) 下で分離した。得られた2つのフラクションを濃縮乾固させた。異性体1 : (5R, 7S) - 7 - (6 - (3-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (17 mg、0.042 ミリモル) を回収した。異性体2 ; (5R, 7S) - 7 - (6 - (3-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (16 mg、0.039 ミリモル) を回収した。

30

【0 6 0 1】

40

実施例 676 :

(5R, 7S) - 7 - (6 - (3-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (異性体1、17 mg、0.042 ミリモル) の MeOH (1 mL) および DMSO (0.5 mL) 中混合物に、1N NaOH (1 mL) を添加した。反応混合物を 90 °C で一夜加熱し、次に冷却して TFA を用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC (HPLC 条件 : フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム (30 x 100 mm) ; MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA) ; 15 分間にわたって 20% - 100% の勾配にする ; 30 mL / 分) に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。(1R, 3S) - 1-アミノ-3-(6-(3-メトキシフェネチル) - 5

50

, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・TFA (14 mg、0.028ミリモル) を回収した。HPLC 保持時間 = 8.91 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 380$; ^1H NMR/ CD_3OD (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.05–6.96 (m, 3H)、6.85–6.76 (m, 2H)、6.74 (dd, $J = 8.3$ 、1.9 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.71–3.56 (m, 2H)、3.19–3.02 (m, 1H)、2.89 (dd, $J = 16.4$ 、3.6 Hz, 1H)、2.83–2.75 (m, 2H)、2.75–2.68 (m, 2H)、2.50–2.35 (m, 2H)、2.20–2.06 (m, 1H)、2.06–1.87 (m, 4H)、1.82–1.61 (m, 4H)、1.53–1.36 (m, 1H)

10

【0602】

実施例 677 :

((5R, 7S)-7-(6-(3-メトキシフェネチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (異性体 2、16 mg、0.042ミリモル) の MeOH (1 mL) および DMSO (0.5 mL) 中混合物に、1N NaOH (1 mL) を添加した。反応混合物を 90 °C で一夜にわたって加熱し、次に冷却して TFA を用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC (HPLC 条件: フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム (30 x 100 mm) ; MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA) ; 15 分間にわたって 20%–100% の勾配にする ; 30 mL/分) に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。((1R, 3S)-1-アミノ-3-(6-(3-メトキシフェネチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・TFA (14 mg、0.028ミリモル) を回収した。HPLC 保持時間 = 8.89 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 380$; ^1H NMR/ CD_3OD (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.04–6.97 (m, 3H)、6.85–6.77 (m, 2H)、6.74 (dd, $J = 8.3$ 、1.9 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.71–3.57 (m, 2H)、3.20–3.02 (m, 1H)、2.89 (dd, $J = 16.5$ 、3.3 Hz, 1H)、2.83–2.75 (m, 2H)、2.75–2.69 (m, 2H)、2.50–2.36 (m, 2H)、2.19–2.06 (m, 1H)、2.06–1.88 (m, 4H)、1.81–1.64 (m, 4H)、1.44 (ddt, $J = 12.8$ 、10.4、5.9 Hz, 1H)

20

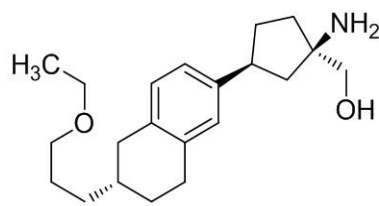
30

【0603】

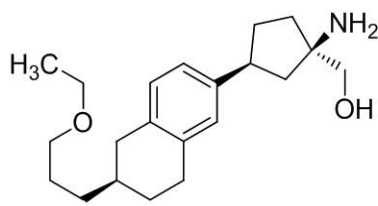
実施例 678 および 679

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(3-エトキシプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール (678) および ((1R, 3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール (679)

【化181】



(678)



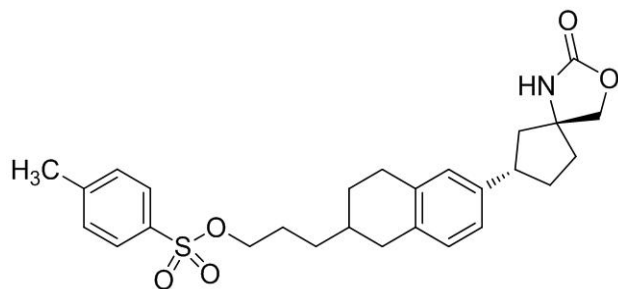
(679)

40

【0604】

調製例 678A : 3-(6-((5R, 7S)-2-オキサ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート

【化 1 8 2】



(678A)

【0605】

10

6 - ((5 R , 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホナート (3 3 0 m g 、 0 . 7 9 1 ミリモル) 、 ヨウ化銅 (I) (1 5 . 0 6 m g 、 0 . 0 7 9 ミリモル) および塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (5 5 . 5 m g 、 0 . 0 7 9 ミリモル) の T E A (3 m L) 中混合物に、ベンジルプロパルギルエーテル (0 . 5 7 2 m L 、 3 . 9 5 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M H C l で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を E t O A c / ヘキサンの勾配 (1 2 C V にわたって 0 - 1 0 0 % E t O A c とする) を用いるシリカゲルカートリッジ (4 0 g) 上で精製した。フラクション 2 8 - 3 1 を単離し、濃縮して真空下で乾燥させた。その固体材料を M e O H (1 0 m L) に溶かし、パールマン触媒 (1 1 1 m g 、 0 . 7 9 1 ミリモル) を添加した。反応混合物をバルーン圧の下で 1 8 時間水素添加に供した。混合物を濾過し、触媒を取り除き、真空下で濃縮した。その固体をピリジン (5 m L) に溶かし、次に塩化 p - トルエンスルホニル (4 5 2 m g 、 2 . 3 7 2 ミリモル) を加えた。2 時間後、さらなる塩化 p - トルエンスルホニル (4 5 2 m g 、 2 . 3 7 2 ミリモル) を添加した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を E t O A c / ヘキサンの勾配 (2 0 C V にわたって 0 - 1 0 0 % E t O A c とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (4 0 g) 上で精製した。フラクション 2 0 - 2 2 を濃縮し、真空下で乾燥させ、3 - (6 - ((5 R , 7 S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホナート (2 0 0 m g 、 0 . 4 1 4 ミリモル) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C H L O R O F O R M - d) δ 7 . 8 2 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 3 7 (d , J = 7 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 0 5 - 6 . 8 9 (m , 3 H) 、 5 . 5 4 (s , 1 H) 、 4 . 4 1 - 4 . 2 4 (m , 2 H) 、 4 . 0 8 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) 、 3 . 1 1 - 2 . 9 5 (m , 1 H) 、 2 . 7 7 (t d , J = 1 0 . 0 、 5 . 4 H z , 3 H) 、 2 . 4 7 (s , 3 H) 、 2 . 4 0 - 2 . 2 6 (m , 2 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 0 8 (m , 2 H) 、 2 . 0 3 - 1 . 7 3 (m , 6 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 5 5 (m , 2 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 3 2 (m , 2 H)

20

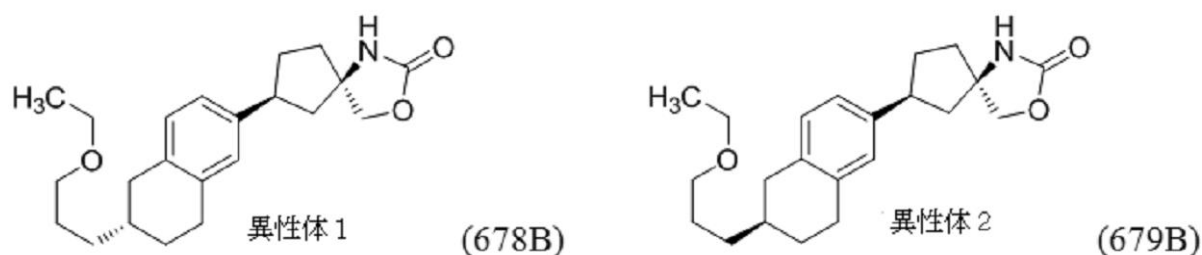
30

【0606】

調製例 6 7 8 B および 6 7 9 B : (5 R , 7 S) - 7 - ((R) - 6 - (3 - エトキシプロピル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (6 7 8 B) および (5 R , 7 S) - 7 - ((R) - 6 - (3 - エトキシプロピル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - オン (6 7 9 B)

40

【化 1 8 3】



10

【0 6 0 7】

エタノール（0.5 mL、0.248 ミリモル）にナトリウム（114 mg、4.96 ミリモル）を添加した。その混合物を、ナトリウム金属が消費されるまで、攪拌した。3-（6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート（120 mg、0.248 ミリモル）のDMF中溶液を加え、反応混合物を室温で攪拌した。該反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をEtOAc／ヘキサンの勾配（21 CVにわたって0-100% EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（12 g）上で精製した。65 mgの異性体の混合物を回収した。個々の異性体をキラルAS-H 25 x 3 cm ID、5 μmを用い、SFC条件（CO₂中27% MeOH）下で分離した。得られた2つのフラクションを濃縮乾固させた。異性体1：（5R,7S）-7-（（R）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（30 mg、0.084 ミリモル）を回収した。異性体2：（5R,7S）-7-（（S）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（31 mg、0.087 ミリモル）を回収した。

20

【0 6 0 8】

実施例 6 7 8：

（5R,7S）-7-（（R）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（30 mg、0.084 ミリモル）のDMSO（1 mL）およびMeOH（1 mL）中混合物に、1 N NaOHを添加した。該反応混合物を95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、TFAを用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5 ミクロン C18 カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって20%-100%の勾配にする；30 mL／分）に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。該材料を1 N NaOH（50 mL）中に注ぎ、1時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（R）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（21 mg、0.060 ミリモル）を得た。HPLC 保持時間 = 6.57 分（条件L）；LC/MS M⁺ = 332；¹H NMR/CD₃OD（400 MHz、メタノール-d₄）δ 7.10-6.78（m, 3H）、3.61-3.40（m, 6H）、3.02（tt, J = 11.2、7.0 Hz, 1H）、2.90-2.70（m, 3H）、2.37（dd, J = 16.3、10.3 Hz, 1H）、2.23（dd, J = 13.1、7.6 Hz, 1H）、2.09-1.85（m, 3H）、1.85-1.64（m, 5H）、1.61-1.51（m, 1H）、1.49-1.31（m, 3H）、1.21（t, J = 7.0 Hz, 3H）

30

40

【0 6 0 9】

実施例 6 7 9：

50

(5R,7S)-7-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(30mg、0.084ミリモル)のDMSO(1mL)およびMeOH(1mL)中混合物に、1N

NaOHを添加した。反応混合物を95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、TFAを用いて酸性にし、濾過し、HPLC(HPLC条件:フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm); MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA); 15分間にわたって20%–100%の勾配にする; 30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させた。該材料を1N NaOH(50mL)中に注ぎ、1時間攪拌し、EtOAc(x)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(18mg、0.049ミリモル)を得た。HPLC保持時間=6.57分(条件L); LC/MS M⁺ = 332; ¹H NMR/CD₃OD(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.20–6.76(m, 3H)、3.59–3.43(m, 6H)、3.03(tt, J=11.2、7.0Hz, 1H)、2.90–2.67(m, 3H)、2.36(dd, J=16.2、10.5Hz, 1H)、2.26(dd, J=12.8、7.0Hz, 1H)、2.09–1.88(m, 3H)、1.88–1.74(m, 2H)、1.74–1.64(m, 3H)、1.59(t, J=12.4Hz, 1H)、1.50–1.28(m, 3H)、1.20(t, J=7.0Hz, 3H)

10

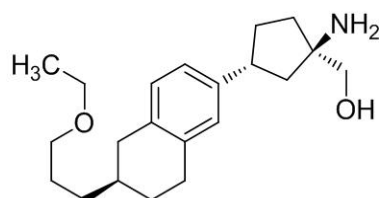
20

【0610】

実施例680

((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化184】



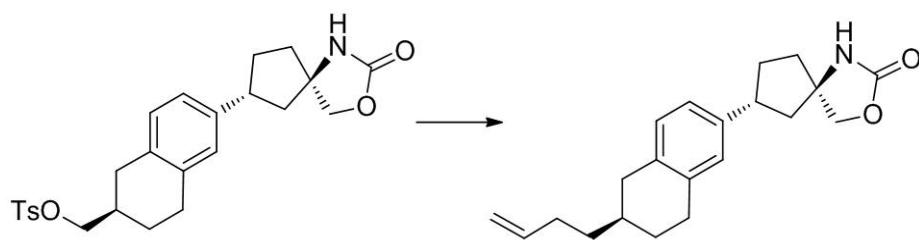
(680)

30

【0611】

調製例680A: (5R,7R)-7-((R)-6-(ブタ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化185】



(680A)

40

【0612】

((R)-6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(250mg、0.549ミリモル)および臭化銅(I)(157mg、1.098ミリモル)のTHF(5mL)中溶液に、臭化アリルマグネシウム(1100μl、10.98ミリモル)を室温で添加し、室温にて16時間にわたって攪拌した。反応混合

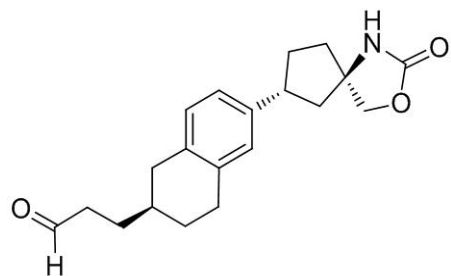
50

物を飽和 NH_3Cl および水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーで濃縮し、(5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オンを得た。LC/MS $M^+ = 326$

【0613】

調製例 680B: 3 - ((S) - 6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパナール

【化186】



(680B)

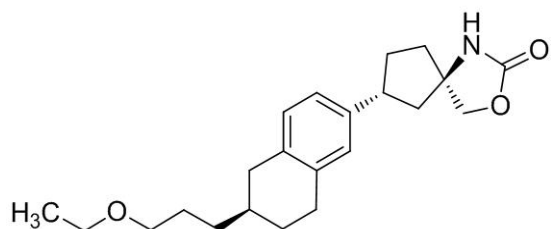
【0614】

((5R, 7R) - 7 - ((R) - 6 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (220 mg、0.676 ミリモル) の THF (15 mL) 中溶液に、NMO (158 mg、1.352 ミリモル) および四酸化オスミウム (6.37 μL 、0.020 ミリモル) を室温で添加し、室温にて 16 時間にわたって攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (578 mg、2.70 ミリモル) / H_2O (1 mL) を加え、沈殿物が形成した。混合物を窒素下の室温で 30 分間激しく攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl および水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリー上で濃縮し、3 - ((S) - 6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパナールを得た。LC/MS $M^+ = 328$

【0615】

調製例 680C: ((5R, 7R) - 7 - ((S) - 6 - (3 - エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン

【化187】



(680C)

【0616】

3 - ((S) - 6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパナール (200 mg、0.611 ミリモル)、エトキシトリメチルシラン (361 mg、3.05 ミリモル)、トリエチルシラン (355 mg、3.05 ミリモル) のニトロメタン (2 mL) 中溶液に、塩化鉄 (III) (9.91 mg、0.061 ミリモル) を 0°C で添加し、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、((5R, 7R) - 7 - ((S) - 6 - (3 - エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン) を得た。LC/MS $M^+ =$

= 3 5 8

【0617】

実施例680：

(5R,7R)-7-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン粗製物(前工程より誘導された)のジオキサン(3mL)および水(1mL)中溶液に、LiOH(15.77mg、0.659ミリモル)を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリー上で濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブHPLC(カラム：フェノメネックス・ルナ C18 5μ 21.2x100mm；溶媒A：10%MeOH-90% H₂O-0.1%TFA；溶媒B：90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA；勾配時間=15分間；開始B=0%、最終B=100%；停止時間=25分間)に付して精製した。((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-((Z)-ヘキサ-2-エン-1-イルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノールを得た。LC/MS M⁺ = 332；HPLC(方法L)；HPLC保持時間 6.86(分間)；¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.00-6.90(m, 3H)、3.60-3.50(m, 6H)、2.80-2.60(m, 3H)、2.41-1.80(m, 6H)、1.78-1.30(m, 9H)、1.24(t, J=7.0Hz, 3H)

10

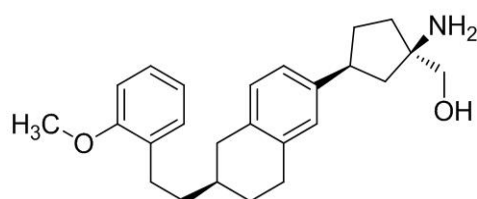
20

【0618】

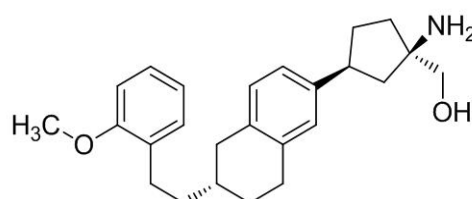
実施例681および682

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(681)および((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(682)

【化188】



(681)



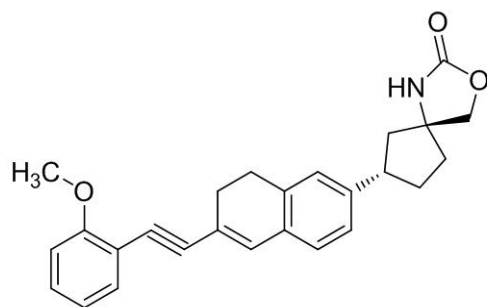
(682)

30

【0619】

調製例681A：(5R,7S)-7-(6-((2-メトキシフェニル)エチニル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化189】



(681A)

40

【0620】

6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート(64mg、0.

50

153ミリモル)、(2.92mg、0.015ミリモル)および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(10.76mg、0.015ミリモル)のTEA(3mL)中混合物に、1-エチニル-2-メトキシベンゼン(0.059mL、0.460ミリモル)を添加した。反応混合物を60℃で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc/ヘキサン(12CVにわたって0-100%EtOAcとする)を用いてシリカゲルカートリッジ(24g)上で精製した。フラクション20-23を単離し、濃縮して真空下で乾燥させ、(5R,7S)-7-(6-(2-メトキシフェニル)エチニル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(45mg、0.113ミリモル)を得た。HPLC保持時間=1.07分(条件A);LC/MS M⁺ = 400

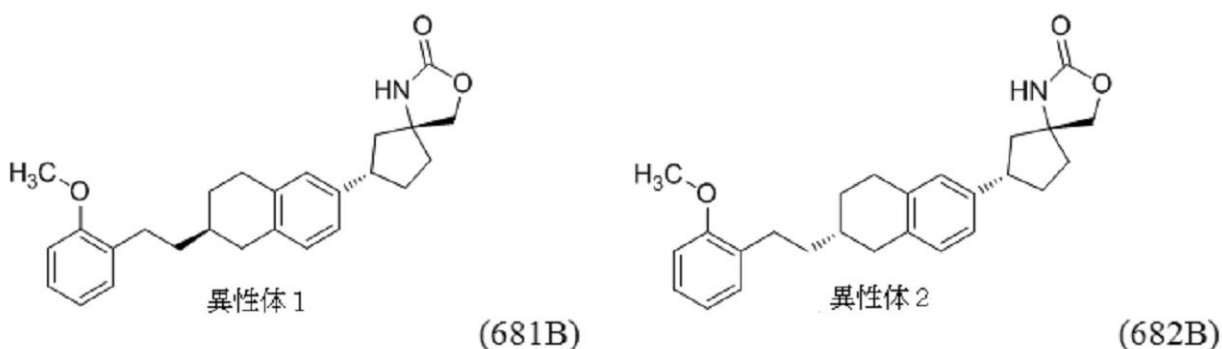
10

【0621】

調製例681Bおよび682B:(5R,7S)-7-(6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化190】

20



【0622】

(5R,7S)-7-(6-(2-メトキシフェニル)エチニル)-7,8-ジヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(45mg、0.113ミリモル)のMeOH(5mL)中混合物に、パールマン触媒(15.82mg、0.113ミリモル)を添加した。反応混合物をH₂のバルーン下で一夜水素添加に供した。混合物を濾過し、触媒を除去し、次に真空下で濃縮して45mgの異性体の混合物を得た。個々の異性体をキラルOJ-H 25x3cm ID、5μmを用い、SFC条件(CO₂中35%MeOH)下で分離した。得られた2つのフラクションを濃縮乾固させた。異性体1:(5R,7S)-7-(6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(14mg、0.035ミリモル)を回収した。異性体2:(5R,7S)-7-(6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(14mg、0.035ミリモル)を回収した。

30

40

【0623】

実施例681:

(5R,7S)-7-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(40mg、0.108ミリモル)のDMSO(0.5mL)およびMeOH(1mL)中混合物に、1N NaOH(0.5mL)を添加した。反応混合物を95℃で4時間加熱し、冷却し、ついでTFAを用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC(HPLC条件:フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm);MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA);15分間にわたって20%-100%の勾配にする;30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍

50

結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (26mg、0.055ミリモル)を得た。HPLC保持時間=8.87分(条件L); LC/MS $M^+1=380$; ^1H NMR/ CD_3OD (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.21-7.10 (m, 2H)、7.05-6.96 (m, 3H)、6.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、6.86 (td, $J=7.4$ 、1.0Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.72-3.54 (m, 2H)、3.20-3.03 (m, 1H)、2.97-2.69 (m, 5H)、2.48-2.35 (m, 2H)、2.21-1.86 (m, 5H)、1.80-1.57 (m, 4H)、1.52-1.36 (m, 1H)

【0624】

10

実施例682:

((5R,7S)-7-(6-(5-メトキシペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(40mg、0.108ミリモル)のDMSO(0.5mL)およびMeOH(1mL)中混合物に、1N NaOH(0.5mL)を添加した。該反応混合物を95℃で4時間加熱し、冷却し、TFAを用いて酸性にした。混合物を濾過し、HPLC(HPLC条件:フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム(30x100mm); MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA); 15分間にわたって20%-100%の勾配にする; 30mL/分)に付して精製した。正しい質量を有するフラクションを単離し、一夜にわたって凍結乾燥させ、((1R,3S)-1-アミノ-3-((R)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA (26mg、0.055ミリモル)を得た。HPLC保持時間=8.97分(条件L); LC/MS $M^+1=380$; MS($m+1$)=380; ^1H NMR/ CD_3OD (400MHz、メタノール- d_4) δ 7.21-7.10 (m, 2H)、7.04-6.97 (m, 3H)、6.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、6.86 (td, $J=7.4$ 、1.1Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.72-3.54 (m, 2H)、3.19-3.03 (m, 1H)、2.96-2.70 (m, 5H)、2.49-2.35 (m, 2H)、2.20-1.87 (m, 5H)、1.82-1.57 (m, 4H)、1.43 (dt, $J=12.8$ 、10.5、6.1Hz, 1H)

20

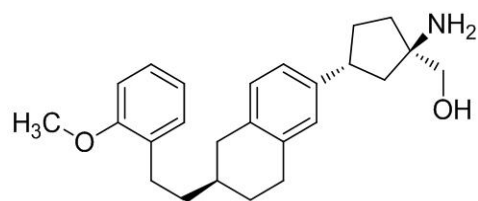
【0625】

30

実施例683

((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化191】



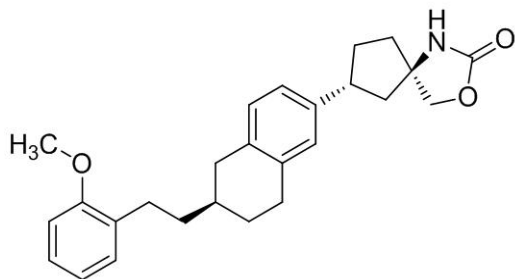
(683)

40

【0626】

調製例683A: ((5R,7R)-7-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 1 9 2】



(683A)

【0627】

10

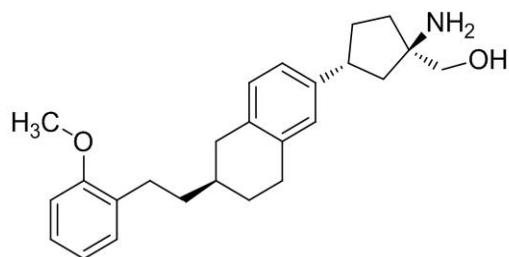
グリニャール試薬の塩化(2-メトキシベンジル)マグネシウム(2195 μ l、0.549ミリモル)を((R)-6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(50mg、0.110ミリモル)および臭化銅(I)(31.5mg、0.220ミリモル)の-78℃の窒素下でのTHF(10ml)中の攪拌した混合物に添加した。該混合物を-78℃で攪拌し、室温にまでゆっくりと昇温させ、2日間攪拌した。その混合物を60℃でさらに6時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却した。次に、1mlの水を加え、該混合物をEtOAc(30ml)および水(20ml)と混合した。有機相を分離し、飽和NH₄Cl(2x20ml)およびブライン(20ml)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。ISCO(24gシリカゲルカラム、ヘキサン中0~60%EtOAcの勾配溶出)を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、(5R,7R)-7-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを得た。LC/MS $M^{+1} = 406$

20

【0628】

調製例683B: ((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化 1 9 3】



(683B)

30

【0629】

((5R,7R)-7-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを1,4-ジオキサン(2ml)、水(0.5ml)および水酸化リチウム水和物(69.1mg、1.646ミリモル)と混合した。その混合物をN₂下の100℃で一晩攪拌した。混合物を冷却して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣をDCM(20ml)に溶かし、水(5ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮した。残渣を凍結乾燥させ、((1R,3R)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール(2工程にわたって25mg)を得た。LC/MS $M^{+1} = 380$; HPLC(条件L); HPLC保持時間: 7.84分; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.24-7.09(m, 2H)、7.03-6.80(m, 5H)、3.83(s, 3H)、3.59-3.42(m, 2H)、2.98-2.67(m, 5H)、2.40(dd, J=15.4、10.6Hz, 1H)、2.26-1.83(m, 4H)、1.79-1.54(m, 6H)、1.50

40

50

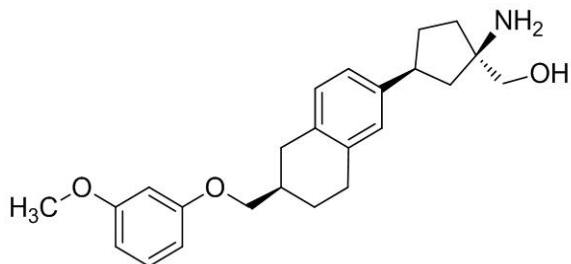
— 1.25 (m, 2H)

【0630】

実施例 684

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((R) - 6-((3-メトキシフェノキシ)メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール

【化194】



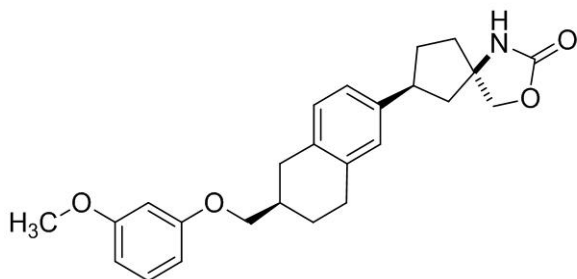
(684)

10

【0631】

調製例 684A: ((5R, 7S) - 7-((R) - 6-((3-メトキシフェノキシ)メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化195】



(684A)

20

【0632】

3-メトキシフェノール (123mg、0.988ミリモル) の乾燥DMF (3ml) 中混合物に、カリウムtert-ブトキシド (790μl、0.790ミリモル) / t-BuOH (1M) を添加した。室温で30分間攪拌した後、((R) - 6-((5R, 7S) - 2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (90mg、0.198ミリモル) / DMF (2ml) を加え、該混合物を65℃で4時間攪拌した。反応物を0℃で水 (5ml) でクエンチさせた。混合物をEtOAc (30ml) に溶かし、飽和NaHCO₃ (3x20ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製 (12gシリカゲルカラム、ヘキサン中0~70%酢酸エチルの勾配溶出、勾配時間=18分間、45%EtOAcで溶出) に供し、((5R, 7S) - 7-((R) - 6-((3-メトキシフェノキシ)メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (70mg) を得た。LC/MS M⁺ = 408

30

40

【0633】

実施例 684:

((5R, 7S) - 7-((R) - 6-((3-メトキシフェノキシ)メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (25mg、0.061ミリモル) / ジオキサン (2ml) を水 (0.5ml) と混合し、水酸化リチウム水和物 (25.7mg、0.613ミリモル) を添加し、混合物をN₂下の100℃で16時間攪拌した。冷却した後、該混合物を濾過し、MeOHで洗浄し、溶媒を合わせて蒸発させ、残渣をプレパラティブHPLC (カラム: フェノメネックス・ルナ C18 5μ 21.2x100mm; 溶媒A: 10%MeOH-90%H₂O-0.1

50

% T F A ; 溶媒 B : 90 % M e O H - 10 % H₂ O - 0.1 % T F A ; 勾配時間 = 15 分間 ; 開始 B = 0 %、最終 B = 100 % ; 停止時間 20 分間) に付して精製した。フラクションを集め、飽和 N a H C O₃ で塩基性にし、真空下で濃縮し、水層を D C M (3 x 20 m l) で抽出し、それを乾燥 (N a₂ S O₄) させ、真空下で濃縮して ((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((R) - 6 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール (15 m g) を白色の固体として得た。L C / M S M⁺ = 382 ; H P L C 保持時間 = 7.19 分間 (条件 L) ; ¹ H N M R (400 M H z、メタノール - d₄) δ 7.25 - 7.12 (m, 1 H)、7.07 - 6.96 (m, 3 H)、6.59 - 6.47 (m, 3 H)、3.94 (d, J = 6.4 H z, 2 H)、3.79 (s, 3 H)、3.65 - 3.48 (m, 2 H)、3.15 - 2.80 (m, 4 H)、2.59 (dd, J = 16.4、10.5 H z, 1 H)、2.40 - 1.79 (m, 7 H)、1.70 - 1.51 (m, 2 H)

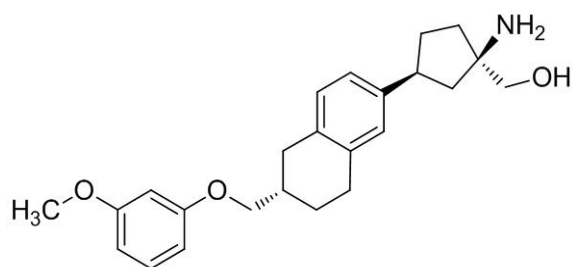
10

【0634】

実施例 685

((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - ((S) - 6 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール

【化196】



20

(685)

【0635】

実施例 685 は (5 R, 7 S) - 7 - ((R) - 6 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オンを用い、実施例 684 の一般的操作に従って調製された。M W 381.2 ; M S (M⁺) = 382 ; H P L C (方法 L)、H P L C 保持時間 : 8.20 分間

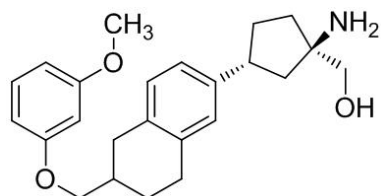
30

【0636】

実施例 686 および 687

((1 R, 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (6 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール

【化197】

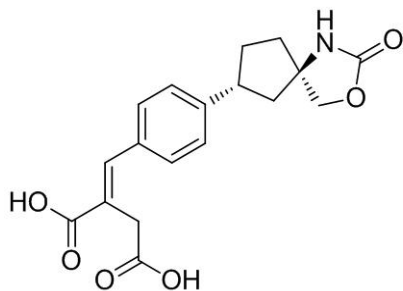


40

【0637】

調製例 686 A : (E) - 2 - (4 - ((5 R, 7 R) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) ベンジリデン) コハク酸

【化 1 9 8】



(686A)

【0638】

10

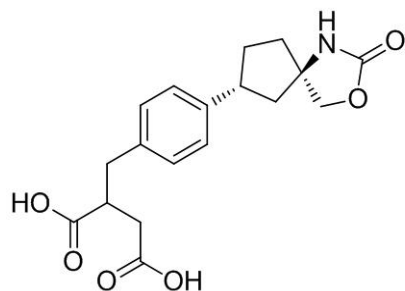
K_2CO_3 (0.980 g、7.09 ミリモル)、(5R,7R)-7-(4-ブロモフェニル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (1.5 g、5.06 ミリモル) およびイタコン酸 (0.857 g、6.58 ミリモル) のアセトニトリル (14.98 ml) 中混合物に、水 (4.50 ml) をゆっくりと添加した。その混合物を、 CO_2 の放出が止むまで、攪拌し、次に窒素を5分間通気した。ついで酢酸パラジウム (II) (0.057 g、0.253 ミリモル) およびトリ-*o*-トリルホスフィン (0.154 g、0.506 ミリモル) を添加した。窒素をその反応混合物に10分間以上にわたって通気した。反応混合物を還流冷却器を用いて85℃で一夜加熱した。LCMSによれば反応は完了した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOHで2回洗浄した。水層を合わせ、濃HClでpHを1-2の酸性にした。水層をEtOAcで数回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(E)-2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ベンジリデン)コハク酸 (1.907 g、5.52 ミリモル) を得た。HPLC保持時間=0.63分(条件G); LC/MS $M^{+1} = 346.3$

20

【0639】

調製例686B: 2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ベンジル)コハク酸

【化 1 9 9】



(686B)

【0640】

30

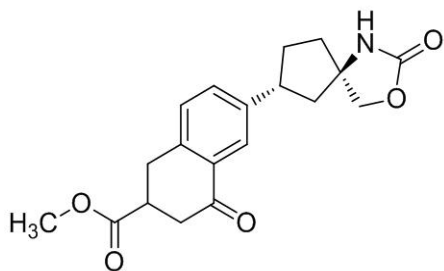
(E)-2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ベンジリデン)コハク酸 (1.75 g、5.07 ミリモル) のMeOH (100 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (0.356 g、0.507 ミリモル) を添加した。反応混合物を H_2 の雰囲気下で一夜攪拌した。LCMSは変換の完了を示した。触媒をセライトを介する濾過で除去し、2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ベンジル)コハク酸 (2 g、5.76 ミリモル) を減圧下で濃縮した後に得た。HPLC保持時間=0.63分(条件G); LC/MS $M^{+1} = 348.3$

40

【0641】

調製例686C: メチル 4-オキソ-6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート

【化 200】



(686C)

【0642】

10

硫酸 (30 mL) に 2-(4-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) ベンジル) コハク酸 (1.761 g、5.07 ミリモル) を添加した。該溶液を室温で一晩攪拌した。LCMS は変換の完了を示した。溶液を 0℃ に冷却し、つづいて MeOH (25.4 mL) を滴下して加えた。2 時間後、LCMS のよる判断に従えば、反応は完了した。反応混合物を氷上に注ぎ、LCMS により判断した場合に水層が所望の生成物の存在を示さなくなるまで、水層を EtOAc で数回抽出した。得られた固体を溶出液として 100% ヘキサン～100% EtOAc を用いる ISCO によって精製し、メチル 4-オキソ-6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (1.54 g、4.48 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.74 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 344.3$; ^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM- d) δ 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.38 (dd, $J = 7.9$ 、2.0 Hz, 1H)、7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)、6.48 (br.s., 1H)、4.45–4.32 (m, 3H)、3.79–3.71 (m, 3H)、3.37–3.16 (m, 4H)、3.05–2.91 (m, 1H)、2.91–2.81 (m, 1H)、2.43 (dd, $J = 13.6$ 、7.5 Hz, 1H)、2.35–2.22 (m, 1H)、2.22–2.14 (m, 1H)、2.11–2.00 (m, 1H)、1.94–1.82 (m, 1H)、1.82–1.70 (m, 1H)

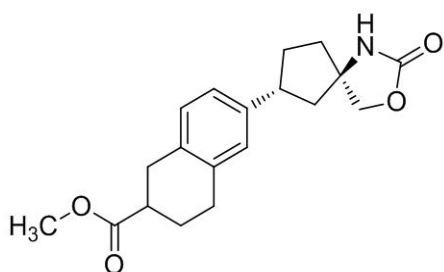
20

【0643】

調製例 686D : メチル 6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート

30

【化 201】



(686D)

40

【0644】

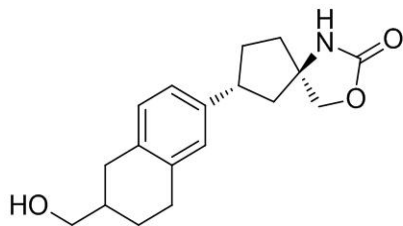
メチル 4-オキソ-6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (1.54 g、4.48 ミリモル) の EtOH (44.8 mL) 中溶液に、Pd(OH)₂ (0.630 g、0.448 ミリモル) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で一晩置いた。LCMS は変換の完了を示した。混合物をセライトを通して濾過し、触媒を除去し、その溶液を減圧下で濃縮した。メチル 6-((5R,7R)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (1.45 g、4.40 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.87 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 330.3$

50

【0645】

調製例 686E: (5R, 7R) - 7 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン

【化202】



(686E)

10

【0646】

メチル 6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレート (1.35 g、4.10 ミリモル) の THF (100 mL) 中混合物に、水素化ホウ素リチウム / THF (4.10 mL、8.20 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 60 °C で一夜加熱した。混合物を冷却し、反応物を水でクエンチさせた。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して (5R, 7R) - 7 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (1 g、3.32 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.74 分 (条件 G) ; LC/MS M⁺ = 302.1

20

【0647】

異性体の分離:

機器: ベルガー SFC MGII; SFC プレパラティブ条件 カラム: キラルパック AD-H 3 x 25 cm、5 μm; カラム温度: 40 °C; 流速: 200 mL/分; 移動相: CO₂ / MeOH = 60 / 40; 注入プログラム: スタックド (Stacked) (2.5 分間 / サイクル); サンプル濃度 (mg/mL): 40 mg/mL; 検出器の波長: 220 nm

【0648】

異性体 1: HPLC 保持時間 = 0.74 分 (条件 G) ; LC/MS M⁺ = 302.1 ; ¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.99 - 6.90 (m, 2H)、5.50 (br.s., 1H)、4.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H)、3.66 (dd, J = 6.3、1.7 Hz, 2H)、3.25 - 3.09 (m, 1H)、2.95 - 2.77 (m, 3H)、2.50 (dd, J = 16.3、10.8 Hz, 1H)、2.39 (dd, J = 13.6、7.5 Hz, 1H)、2.27 - 2.12 (m, 2H)、2.10 - 1.93 (m, 3H)、1.87 (dd, J = 13.6、11.0 Hz, 1H)、1.81 - 1.70 (m, 1H)、1.53 - 1.38 (m, 2H)
異性体 2: HPLC 保持時間 = 0.74 分 (条件 G) ; LC/MS M⁺ = 302.1

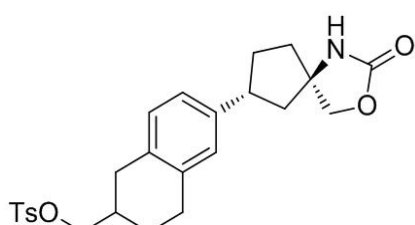
30

【0649】

調製例 686F および 687F: (6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

40

【化203】



【0650】

50

(5R, 7R) - 7 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (調製例 686E の異性体 1、410mg、1.360ミリモル) を乾燥ピリジン (1360 μ l) に溶かし、塩化 p - トルエンスルホニル (519mg、2.72ミリモル) を一度に添加した。得られた混合物を室温で 3 時間反応させた。溶媒を真空下で除去した。残渣を DCM に溶かし、(カラムでの生成物の結晶化を防止するために) 多量の DCM でカラムにロードした。ISCO (40g シリカゲルカラム、ヘキサン中 20 $\rightarrow$ 100% 酢酸エチル) を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、(6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (550mg、1.207ミリモル) を得た。

10

【0651】

調製例 686F (異性体 1) : HPLC 保持時間 = 1.00 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 456.1$

【0652】

調製例 687F (異性体 2) : HPLC 保持時間 = 0.99 分 (条件 G) ; LC/MS $M^{+1} = 456.1$; ^1H NMR (400MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.88 - 7.78 (m, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.43 - 7.33 (m, $J = 7.9$ Hz, 2H)、7.07 - 6.98 (m, 1H)、6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、5.20 (b r . s . , 1H)、4.41 - 4.25 (m, 2H)、4.02 (dd, $J = 6.6$ 、2.0 Hz, 2H)、3.23 - 3.07 (m, 1H)、2.92 - 2.73 (m, 3H)、2.48 (s, 3H)、2.48 - 2.28 (m, 2H)、2.28 - 2.10 (m, 3H)、2.06 - 1.92 (m, 2H)、1.85 (dd, $J = 13.6$ 、11.2 Hz, 1H)、1.78 - 1.65 (m, 1H)、1.60 - 1.55 (m, 1H)、1.50 - 1.36 (m, 1H)

20

【0653】

実施例 686 および 687 :

(6 - ((5R, 7R) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (調製例 686F、0.030g、0.066ミリモル) のジオキサン (0.5mL) 中懸濁液に、3 - メトキシフェノール (0.108mL、0.988ミリモル) を、つづいてカリウム tert - ブトキシド (0.074g、0.659ミリモル) を室温にて添加した。次に該混合物を 70 $^{\circ}C$ で 2 時間加熱し、その際に LCMS は出発物質が完全に消費されたことを示した。この溶液に NaOH (0.5mL、0.500ミリモル) を室温で添加した。混合物を 100 $^{\circ}C$ で一夜加熱した。LCMS は出発物質が完全に消費されたことを示した。該溶液をプレパラティブ HPLC (条件 = mL の注入量、5 分間の勾配時間、開始 B = 20% ~ 100%、15 分間の停止時間、溶媒 A = 水中 0.1% TFA、溶媒 B = MeCN 中 0.1% TFA、カラム = ルナ、220nm の波長) に注入した。((1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (6 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) シクロペンチル) メタノール・TFA (21mg、0.040ミリモル) を > 95% の純度で白色の固体として得た。

30

40

【0654】

実施例 687 は、実施例 686 の一般的操作に従って、調製例 687F より調製された。

【0655】

実施例 686 (異性体 1) : HPLC 保持時間 = 8.19 分 (条件 L) ; LC/MS $M^{+1} = 382.1$; ^1H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 7.22 - 7.12 (m, 1H)、7.09 - 7.03 (m, 1H)、7.03 - 6.97 (m, 2H)、6.59 - 6.48 (m, 3H)、3.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.65 (dd, $J = 11.9$ 、6.4 Hz, 2H)、2.96 (dd, $J = 16.6$ 、5.0 Hz, 1H)、2.90 - 2.82 (m, 2H)、2.60 (dd, $J = 16.3$ 、

50

10.3 Hz, 1H)、2.33–2.14 (m, 4H)、2.11 (s, 1H)、1.90–1.72 (m, 3H)、1.61 (s, 1H)

【0656】

実施例687 (異性体2) : HPLC 保持時間 = 8.17分 (条件L) ; LC/MS $M^+1 = 382.1$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.22–7.12 (m, 1H)、7.09–7.03 (m, 1H)、7.03–6.97 (m, 2H)、6.59–6.48 (m, 3H)、3.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.65 (dd, $J = 11.9$ 、6.4 Hz, 2H)、2.96 (dd, $J = 16.6$ 、5.0 Hz, 1H)、2.90–2.82 (m, 2H)、2.60 (dd, $J = 16.3$ 、10.3 Hz, 1H)、2.33–2.14 (m, 4H)、2.11 (s, 1H)、1.90–1.72 (m, 3H)、1.61 (s, 1H)

10

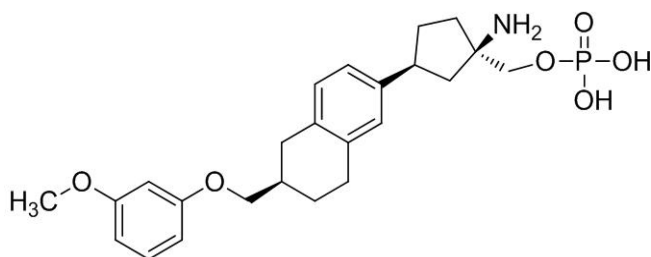
【0657】

リン酸化の例

実施例688

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファート

【化204】



20

(688)

【0658】

((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (1.5 mg、3.93 マイクロモル) の MeCN (1 ml) 中混合物に、ピリジン (15.90 μ l、0.197 ミリモル) および塩化ピロホスホリル (14.85 mg、0.059 ミリモル) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (0.5 ml) を0℃で添加し、該混合物を室温で1.5分間攪拌した。混合物をプレパラティブHPLC (カラム: フェノメネックス・ルナ C18 5 μ 21.2 x 100 mm; 溶媒A: 10% MeOH–90% H_2O –0.1% TFA; 溶媒B: 90% MeOH–10% H_2O –0.1% TFA; 勾配時間 = 15分間; 開始B = 0%、最終B = 100%; 停止時間 25分間) に付して精製し、1 mg の ((1R, 3S)-1-アミノ-3-((R)-6-((3-メトキシフェノキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メチル二水素ホスファートを得た。LC/MS $M^+1 = 462$; HPLC RT = 7.07分間 (条件L) ; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.17 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H)、6.60–6.46 (m, 3H)、4.04–3.86 (m, 4H)、3.79 (s, 3H)、3.15 (s, 1H)、3.00–2.81 (m, 2H)、2.66–2.48 (m, 2H)、2.33–1.90 (m, 8H)、1.82–1.68 (m, 1H)

30

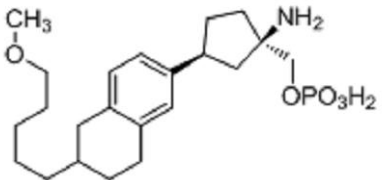
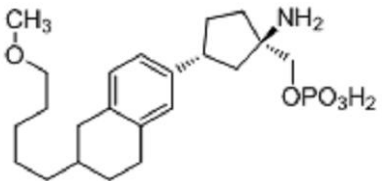
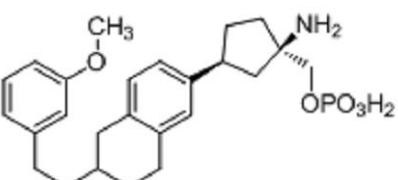
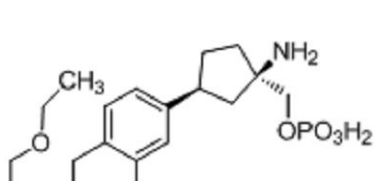
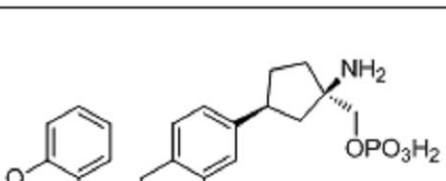
40

【0659】

次の化合物は実施例688の一般的操作に従って調製された。

【0660】

【表 8 2】

Ex. No.	構造式	MW	HPLC 保持時間 (分間)	HPLC 条件	MS (M ⁺)	注記
689		425.5	0.81	G	426	(S) 異性体 1
690		425.5	0.82	G	426	(R) 異性体 2
691		425.5	1.01	B	426	異性体 1
692		425.5	1.01	B	426	異性体 2
693		459.5	0.87	G	460	(S) 異性体 1
694		459.5	0.86	G	460	(R) 異性体 2
695		411.5	0.77	G	412	(R) 異性体 1
696		411.5	0.77	G	412	(S) 異性体 2
697		459.5	0.88	G	460	(S) 異性体 1
698		459.5	0.88	G	460	(R) 異性体 2

10

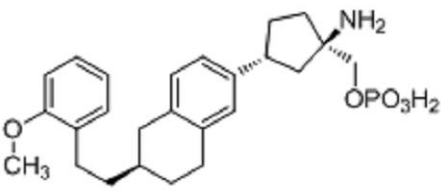
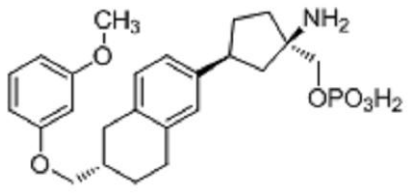
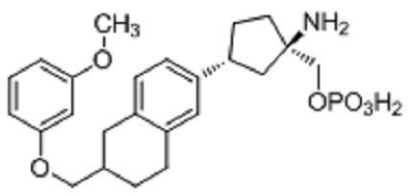
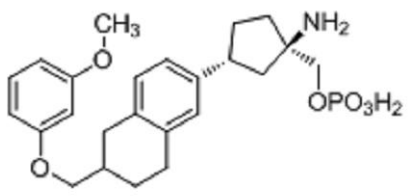
20

30

40

【 0 6 6 1 】

【表 8 3】

699		459.5	7.79	L	460	(S) 異性体
700		461.5	8.21	L	462	(S) 異性体
701		461.5	0.82	G	462	異性体 1
702		461.5	0.82	G	462	異性体 2

10

20

【0662】

実施例 672 の別の調製例

マグネシウム（1.814 g、74.6 ミリモル）および無水テトラヒドロフラン（3 mL）の攪拌した混合物に、数滴の 1,2-ジブロモエタンを窒素下の室温で添加した。混合物を 15 分間攪拌し、つづいて 1-ブロモ-4-メトキシブタン（9.76 mL、74.6 ミリモル）の無水テトラヒドロフラン（47 mL）中溶液を、その反応混合物を加温状態を維持するも、沸騰させることなく、滴下して加えた。添加後、該混合物を窒素下の 60℃ で 3 時間攪拌した。該溶液を分離し、臭化銅（I）（1.071 g、7.46 ミリモル）、（（S）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）メチル 4-メチルベンゼンスルホナート（1.7 g、3.73 ミリモル）およびテトラヒドロフラン（10 mL）の窒素下での -78℃ の攪拌した混合物に添加した。混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、つづいて温度を室温にまでゆっくりと上げた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、飽和水性 NH₄Cl を添加して反応物をクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性 NH₄Cl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc／ヘキサンの勾配（20 CV にわたって 0-100% EtOAc とする）を用いてシリカゲルカートリッジ（40 g）上で精製し、（5R,7S）-7-（（S）-6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（1.3 g、3.50 ミリモル）を得た。HPLC 保持時間 = 1.09 分（条件 A）；LC/MS M⁺ = 372.5

30

40

【0663】

（5R,7S）-7-（（S）-6-（5-メトキシペンチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（680 mg、1.830 ミリモル）のジオキサン（20 mL）中混合物に、1N NaOH（10 mL）を添加した。反応混合物を 95℃ で加熱した。2 日間攪拌した後、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 450 mg の実施例 672 を白色の固体として得た。HPLC 保持時間 = 7.1 分（条件 L）；LC/MS M⁺ = 346

50

【0664】

実施例677の別の調製例

((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(440mg、0.966ミリモル)および臭化銅(I)(277mg、1.932ミリモル)の0℃でのTHF(10mL)中混合物に、塩化(3-メトキシベンジル)マグネシウム(35mL、8.75ミリモル)を添加した。混合物0℃で攪拌し、室温にまでゆっくりと昇温させ、一夜攪拌した。

【0665】

反応混合物を0℃に冷却し、1mLの水を添加し、その混合物をEtOAc(80mL)および水(20mL)と混合した。有機相を分離し、飽和NH₄Cl(3x30mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。ISCO(40gシリカゲルカラム、13CVで0~100%EtOAc/ヘキサンの勾配溶出)を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製した。生成物を含むフラクションを単離した。(5R,7S)-7-((R)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(370mg、0.912ミリモル)を回収した。HPLC保持時間=1.14分(条件A); LC/MS M⁺ = 406

【0666】

(5R,7S)-7-((R)-6-(3-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(370mg、0.912ミリモル)のジオキサン(20mL)中混合物に、1N NaOHを添加した。反応混合物を95℃で一夜加熱し、冷却し、酢酸エチルで希釈し、次に飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた固体をMeCN中でトリチュレートし、一夜攪拌させた。混合物を濾過し、得られた固体の材料を真空下で乾燥させ、255mgの実施例677を得た。HPLC保持時間=7.73分(条件L); LC/MS M⁺ = 380

【0667】

実施例679の別の調製例1

臭化アリルマグネシウムの1.0M THF溶液(8.78mL、8.78ミリモル)を臭化銅(I)(126mg、0.878ミリモル)、((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(200mg、0.439ミリモル)および無水テトラヒドロフラン(5mL)の-78℃の窒素下での攪拌した混合物に添加した。該混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後で温度を20分間にわたって室温にまで昇温させた。混合物を室温で5時間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液(5mL)をゆっくりと添加し、反応物をクエンチさせた。ヘキサン(7mL)および水(1mL)を添加した。水層を分離し、酢酸エチル(2x3mL)で抽出させた。有機溶液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ISCO(4gシリカゲルカラム、ヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配溶出)を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、(5R,7S)-7-((R)-6-(ブタ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(90mg、0.277ミリモル)を得た。HPLC保持時間=1.14分(条件A); LC/MS M⁺ = 326

【0668】

(5R,7S)-7-((R)-6-(ブタ-3-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(560mg、1.721ミリモル)のTHF(30mL)中の透明な溶液に、50%NMO(403mg、3.44ミリモル)および四酸化オスミウム/t-BuOH(0.647mL、0.052ミリモル)を室温で連続して添加した。溶液を室温で一夜にわたって激しく攪拌し

た。過ヨウ素酸ナトリウム（1472 mg、6.88ミリモル）／H₂O（15 mL）を添加した。混合物を窒素下の室温で30分間激しく攪拌した。混合物を酢酸エチル（3 x 2 mL）で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、乾燥（Na₂SO₄）させて濃縮した。ISCO（40 gシリカゲルカラム、ヘキサン中20～100%酢酸エチルの勾配溶出）を用いるフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、3-（（S）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）プロパナール（440 mg、1.344ミリモル）を得た。NMRは所望の生成物と一致した。HPLC保持時間=0.91分（条件A）；LC/MS M⁺1=328

【0669】

3-（（S）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）プロパナール（700 mg、2.138ミリモル）、エトキシトリメチルシラン（1.670 mL、10.69ミリモル）およびトリエチルシラン（1.707 mL、10.69ミリモル）のニトロメタン（5 mL）中の攪拌した溶液に、塩化第二鉄（34.7 mg、0.214ミリモル）を窒素下の0℃で添加した。混合物を0℃で15分間、そして室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をEtOAc／ヘキサンの勾配（12 CVにわたって0-100% EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（40 g）上で精製した。（（5R,7S）-7-（（S）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（660 mg、1.846ミリモル）を回収した。HPLC保持時間=1.06分（条件A）；LC/MS M⁺1=356

【0670】

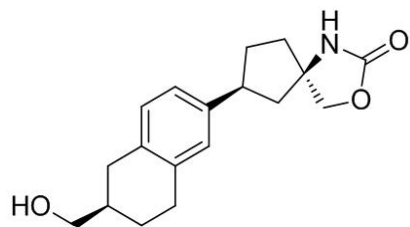
（（5R,7S）-7-（（S）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（250 mg、0.699ミリモル）のジオキサン（10 mL）中混合物に、1N NaOHを添加した。該反応混合物を還流温度で48時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該材料をHPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18カラム（30 x 100 mm）；MeCN（0.1% TFA）／水（0.1% TFA）；15分間にわたって25%-100%の勾配にする；30 mL／分）に付してバッチで精製した。適切な質量を有するフラクションを単離し、1N NaOH中に注ぎ、EtOAcで抽出し（2回）、ついでそのプールしたEtOAc層を1N NaOHでもう一回洗浄した。該溶液を乾燥させ、真空下で濃縮して（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（3-エトキシプロピル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（186 mg、0.554ミリモル）を得た。HPLC保持時間=7.08分（条件L）；LC/MS M⁺1=332

【0671】

実施例679の別の調製例2

（（5R,7S）-7-（（R）-6-（ヒドロキシメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オンの調製

【化205】



【0672】

10

20

30

40

50

(R)-メチル 6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (40.9 g、124ミリモル)のTHF (250ml)中溶液に、塩化カルシウム (11.1 g、100ミリモル)のEtOH (250ml)中明懸濁液を添加し、得られた溶液を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (7.7 g、199ミリモル)を添加し、その混合物を0℃で2.0時間攪拌した。この時点で、該混合物を室温まで加温させ、36.5時間攪拌した。ついで、該混合物を0℃まで冷却し、リン酸緩衝液 (1.5M $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ 、pH3、500ml、最初はゆっくりとした添加、気体の放出)でクエンチさせた。その水性混合物を室温で3.0時間攪拌し、ついで CH_2Cl_2 (700ml)と分離漏斗中で混合した。その水層のpHを6M HCl を添加することで3に調整し、その二相混合液を震盪した。有機層を集め、水相を CH_2Cl_2 (2x250ml)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4)させて濃縮した。得られた固体を Et_2O でトリチュレートし、懸濁液を焼結ガラスフィルターを通して濾過した。固体を Et_2O で濯ぎ、吸引により乾燥させ、集め、真空下で乾燥させて(5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (37.3 g)を白色の固体として得た。HPLC分析 (ジェミニ (Gemini) 方法) : RT = 4.81分間、面積% : 100 ; LC/MS $\text{M}^+ = 302$; ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.96 (m, 2H)、5.12 (s, 1H)、4.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.66 (m, 2H)、3.05 (m, 1H)、2.86 (m, 3H)、2.51 (dd, J = 16.3、10.7 Hz, 1H)、2.33 (dd, J = 13.3、7.3 Hz, 1H)、2.15 (m, 2H)、2.00 (m, 4H) 1.84 (m, 1H)、1.52–1.36 (m, 2H)

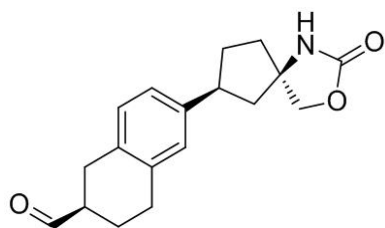
10

20

【0673】

(R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒドの調製

【化206】



30

【0674】

2M塩化オキサリル/ CH_2Cl_2 溶液 (25.0ml、50.0ミリモル)を CH_2Cl_2 (100ml)で希釈し、攪拌しながら-78℃に冷却した。DMSO (7.1ml、100ミリモル)をその得られた溶液にゆっくりと添加し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。次に、(5R,7S)-7-((R)-6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (10.0 g、33.3ミリモル)の CH_2Cl_2 (50ml)およびDMSO (8.0ml)中混濁溶液を25分間にわたって添加した。添加終了後、-78℃での攪拌を30分間続け、この期間の経過後、トリエチルアミン (14.0ml、100ミリモル)を15分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、0℃への加温に供しながら30分間攪拌した。その反応物を0℃で1M KH_2PO_4 (150ml)を用いてクエンチさせた。二相混合物を分離漏斗中で震盪した。有機層を水 (150ml)および飽和 NaCl (150ml)で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)させて濃縮した。さらに真空下で乾燥させて(R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド (10.6 g、31.5ミリモル)を無色の固体として得た。HPLC分析 (ジェミニ方法) : RT = 5.77分間、面積% : 89 ; LC/MS $\text{M}^+ = 300$; ^1H N

40

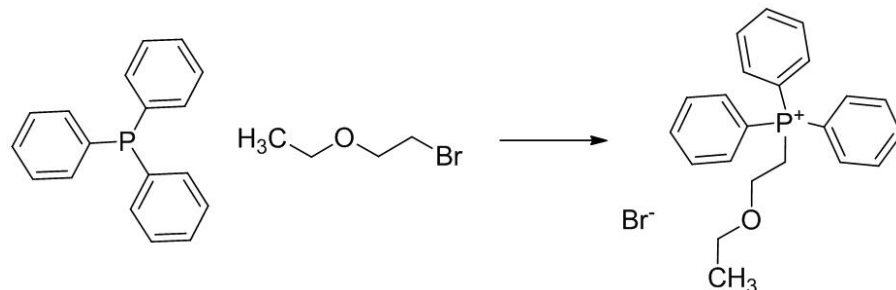
50

MR (400 MHz, CDCl₃) 9.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.00 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、5.45 (s, 1H)、4.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.11–2.79 (m, 5H)、2.73 (m, 1H)、2.33 (dd, J = 13.4、7.4 Hz, 1H)、2.24 (m, 1H)、2.15 (m, 2H)、2.02–1.91 (m, 2H)、1.89–1.76 (m, 2H)

【0675】

臭化(2-エトキシエチル)トリフェニルホスホニウムの調製

【化207】



10

【0676】

機械的攪拌機を装着した3つ口丸底フラスコをトリフェニルホスフィン(41.7 g、159ミリモル)およびトルエン(550 mL)で満たした。その溶液に1-ブロモ-2-エトキシエタン(22.11 mL、176ミリモル)をN₂下の室温で添加した。反応混合物を95℃で18時間加熱した。反応の間に固体を形成した。18時間後、反応混合物を室温にまで冷却し、30分間攪拌した。そのスラリーを濾過し、トルエン(2 x 100 mL)で濯ぎ、高真空下で乾燥させて(2-エトキシエチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(60.1 g、145ミリモル)を灰白色の固体として得た。LC/MS M⁺ = 336

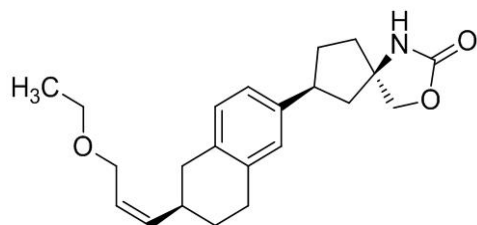
20

【0677】

(5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-3-エトキシプロパ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンの調製

30

【化208】



【0678】

1 Mのカリウムtert-ブトキシド(48.6 mL、48.6ミリモル)を20分間にわたって(2-エトキシエチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(20.8 g、50.1ミリモル)の-78℃のAr下でのTHF(205 mL)中懸濁液に添加した。添加終了後、該混合物を-78℃で30分間攪拌し、次に(R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド(10.6 g、31.5ミリモル)のCH₂Cl₂(69 mL)中溶液を40分間にわたって滴下して加えた。その混合物を19℃までゆっくりとした加温に供しながら17.5時間攪拌した。該反応混合物を0℃に冷却した後、1 M KH₂PO₄(100 mL)を添加した。得られた水性混合物を室温で30分間攪拌し、次にEtOAc(300 mL)で抽出した。有機抽出液を水(100 mL)および飽和NaCl(100 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させて濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(SiO₂ 750 gのゴールド・レジセブ(Gold RediSep)カラム、0~40%ア

40

50

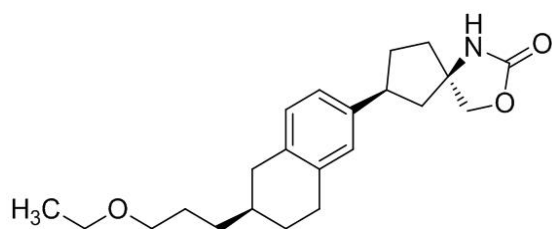
セトン／ヘキサン) に付して精製し、(5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-3-エトキシプロパ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(8.93g)を白色の固体として得た。HPLC分析(ジェミニ方法): RT=8.65分間、面積%: 97; LC/MS $M^{+1} = 356$; ^1H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.04(d, J=7.7Hz, 1H)、6.97(m, 2H)、5.59(m, 2H)、5.10(s, 1H)、4.35(d, J=8.4Hz, 1H)、4.30(d, J=8.4Hz, 1H)、4.09(d, J=5.2Hz, 2H)、3.52(q, J=7.0Hz, 2H)、3.05(m, 1H)、2.85(dd, J=8.3、4.5Hz, 2H)、2.83-2.71(m, 2H)、2.57(m, 1H)、2.34(dd, J=13.4、7.4Hz, 1H)、2.21-2.08(m, 2H)、2.05-1.77(m, 2H)、1.61(m, 1H)、1.24(t, J=6.9Hz, 3H)

10

【0679】

(5R,7S)-7-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オンの調製

【化209】



20

【0680】

(5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-3-エトキシプロパ-1-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(10.8g、28.9ミリモル)のTHF(275ml)中の攪拌溶液に、酸化白金(IV)(0.408g、1.797ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を水素(1atm、バルーン)下で10.0時間攪拌した。該懸濁液をセライトを通して濾過し、フィルターケーキをCH₂Cl₂(200mL)およびMeOH(80mL)で濯いだ。濾液と濯ぎ液を合わせ、蒸発させて粗(5R,7S)-7-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(10.6g)を褐色がかった固体として得た。HPLC分析(ジェミニ方法): RT=9.29分間、面積%: 92

30

【0681】

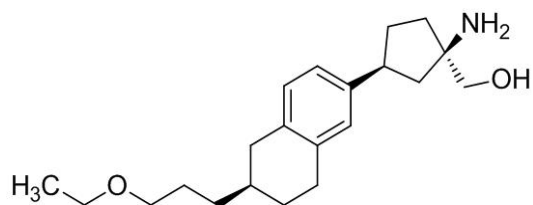
上記の粗材料をSiO₂(230-400メッシュ)のショートパッドを通して濾過し、4/1~7/3 CH₂Cl₂/EtOAcで溶出し、10.0gの材料(水素化分解副生成物およびエピマー不純物(上記のHPLC条件で分割されない)を含有する)を得た。この後者の材料はSFCにより精製され、(5R,7S)-7-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(7.3g)を灰白色の固体として得た。HPLC分析(ジェミニ方法): RT=9.39分間、面積%: 99; LC/MS $M^{+1} = 358$

40

【0682】

((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(3-エトキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノールの調製

【化 2 1 0】



【0 6 8 3】

(5R, 7S) - 7 - ((S) - 6 - (3-エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (20.5 g、
56.8 ミリモル) の 2-メチルテトラヒドロフラン (60.0 ml) および EtOH (1
20 ml) 中の攪拌溶液に、水酸化リチウム (6.2 g、254 ミリモル) の水 (60.0
ml) 中溶液を添加した。該混合物を 90 °C に加熱し、この温度で 16.0 時間攪拌した
。次に、該反応混合物を室温に冷却し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。その焼結ガラ
ス漏斗に残った白色固体をトリチュレートし、CH₂Cl₂ (200 ml) で、次に水 (1
50 ml) で、最後にさらに CH₂Cl₂ (200 ml) で濯いだ。濾液および濯ぎ液
を合わせ、分離漏斗に移した。二相混合物を震盪し、層を分けた。有機層を集め、乾燥 (Na₂SO₄)
させて濃縮し、((1R, 3S) - 1-アミノ-3- ((S) - 6 - (3-エトキシ
シプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノ
ール (18.8 g) を褐色がかった泡沫体として得た。HPLC (ジェミニ方法) : RT
= 4.74 分間、面積% : 99 ; LC/MS M⁺ = 332

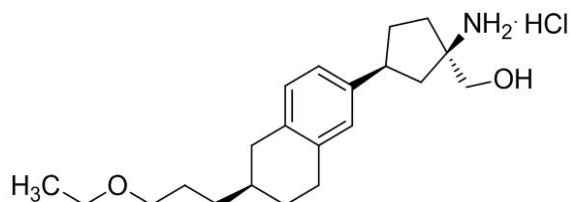
10

20

【0 6 8 4】

((1R, 3S) - 1-アミノ-3- ((S) - 6 - (3-エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール・塩酸塩の調製

【化 2 1 1】



30

【0 6 8 5】

((1R, 3S) - 1-アミノ-3- ((S) - 6 - (3-エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-
テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール (17.0 g、50.8 ミ
リモル) の室温での EtOH (115 ml) 中攪拌溶液に、1.25 M HCl / EtOH
(50.0 ml、62.4 ミリモル) を添加した。得られた溶液を 2.4 時間攪拌し、懸濁
液が形成され始めた。形成した固体をを濾過で集め、ジエチルエーテルで濯ぎ、ついで MeOH
に溶かし、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。メタノール性溶液を蒸発させ、真空
下で乾燥させて 13.9 g の白色固体を得た。濾過した溶液およびエーテル濯ぎ液を合わ
せ、沈殿物が観察されるまで真空下で蒸発させた。形成した固体を上記されるように単離
し、さらに 2.33 g の白色固体を得た。上記の固体を合わせ、((1R, 3S) - 1-アミ
ノ-3- ((S) - 6 - (3-エトキシプロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-
イル) シクロペンチル) メタノール・塩酸塩 (16.2 g) を白色の固体として得た。H
PLC (ジェミニ方法) : RT = 4.77 分間、面積% : 99 ; LC/MS M⁺ = 3
32 ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 7.00 (m, 3H)、3.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、3.60 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、3.52 (q, J
= 7.0 Hz, 2H)、3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.11 (m, 1H)、2.90 - 2.71 (m, 3H)、2.40 (m, 2H)、2.11 (m, 1H)、2.02 - 1.86 (m, 4H)、1.77 - 1.64 (m, 4H)、1.50 - 1.33 (m, 3H)、1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

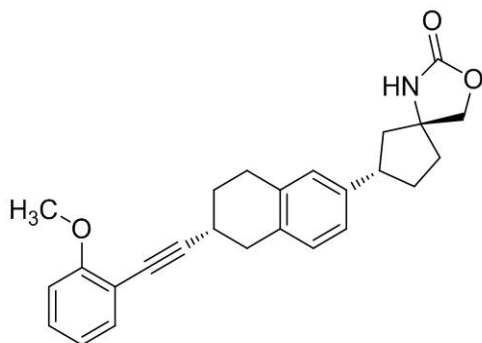
40

50

【0686】

実施例681の別の調製例－1

【化212】



(A1t-1-681A)

【0687】

ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（23.97mg、0.034ミリモル）、炭酸セシウム（331mg、1.016ミリモル）および（5R,7S）-7-（（R）-6-エチニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（100mg、0.339ミリモル）のアセトニトリル（10mL）中混合物に、1-ヨード-2-メトキシベンゼン（0.132mL、1.016ミリモル）を添加した。反応混合物に窒素を5分間にわたって散布し、ついで70℃で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc／ヘキサン（20CVにわたって0-100%EtOAcとする）を用いてシリカゲルカートリッジ（24g）上で精製した。フラクション14-15を単離し、濃縮し、真空下で乾燥させて（5R,7S）-7-（（R）-6-（（2-メトキシフェニル）エチニル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（70mg、0.174ミリモル）を得た。HPLC保持時間＝1.07分（条件A）；LC/MS M⁺＝402

【0688】

（5R,7S）-7-（（R）-6-（（2-メトキシフェニル）エチニル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン（65mg、0.162ミリモル）のMeOH（5mL）中混合物に、パールマン触媒（5mg、0.036ミリモル）を加えた。反応混合物をH₂のバルーン下で1時間水素添加に供した。該混合物を濾過して触媒を除去した。次に、1N NaOH（5mL）を添加し、該混合物を95℃で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。HPLC（HPLC条件：フェノメネックス・ルナ 5ミクロン C18 カラム（30x100mm）；MeCN（0.1%TFA）／水（0.1%TFA）；15分間にわたって20%-100%の勾配にする；30mL／分）に付して精製した。正しい質量を有するフラクションをプールし、次に1N NaOHで洗浄し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を2回以上洗浄し、次に水層を1回逆抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、MeCN／水より凍結乾燥させ、（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（2-メトキシフェニル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（55mg、0.138ミリモル）を得た。HPLC保持時間＝8.26分（条件L）；LC/MS M⁺＝380

【0689】

実施例681の別の調製例－2

（（R）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）メチル 4-メチルベンゼンスルホナート（1g、2.195ミリモル）および炭酸カリウム（0.910g、6.59

10

20

30

40

50

ミリモル) の DMF (10 mL) 中混合物に、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール (0.782 g、4.39 ミリモル) を添加した。反応混合物を 80 °C で一夜加熱した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を EtOAc/ヘキサンの勾配 (13 CV にわたって 0-100% EtOAc とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (40 g) 上で精製し、(5R,7S)-7-((R)-6-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (0.94 g、2.036 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 1.02 分 (条件 A) ; LC/MS M⁺ = 462

【0690】

0 °C での過酸化水素 (8.32 mL、81 ミリモル) に、モリブデン酸アンモニウム・四水和物 (0.503 g、0.407 ミリモル) を添加した。得られた溶液を (5R,7S)-7-((R)-6-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (0.94 g、2.036 ミリモル) の 0 °C での THF (15 mL) 中混合物に加えた。反応混合物を一夜攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して (5R,7S)-7-((R)-6-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (1 g、2.026 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 0.96 分 (条件 A) ; LC/MS M⁺ = 494

【0691】

2-メトキシベンズアルデヒド (497 mg、3.65 ミリモル) および (5R,7S)-7-((R)-6-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (600 mg、1.216 ミリモル) の THF 中混合物に、KHMDs (4.86 mL、4.86 ミリモル) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応物を MeOH でクエンチさせた。混合物を HPLC に付して精製した。粗材料を EtOAc/ヘキサンの勾配 (12 CV にわたって 0-100% EtOAc とする) を用いてシリカゲルカートリッジ (24 g) 上で精製した。フラクション 18-20 を単離し、濃縮し、真空下で乾燥させて (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-メトキシステリル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (182 mg、0.451 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 1.13 分 (条件 A) ; LC/MS M⁺ = 404

【0692】

(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-メトキシステリル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (182 mg、0.451 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中混合物に、パールマン触媒 (5 mg、0.036 ミリモル) を添加した。反応混合物を H₂ のバルーン下で 1 時間水素添加に供した。混合物を濾過して触媒を除去し、1N NaOH (5 mL) を添加した。反応混合物を 95 °C で一夜加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体材料を MeCN 中でトリチュレートし、一夜攪拌した。固体を濾過で集め、乾燥させて ((1R,3S)-1-アミノ-3-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール (90 mg、0.235 ミリモル) を得た。HPLC 保持時間 = 7.93 分 (条件 L) ; LC/MS M⁺ = 380

【0693】

実施例 681 の別の調製例 - 3

((R)-6-((5R,7S)-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼン

スルホナート（700 mg、1.537ミリモル）および臭化銅（I）-ジメチルスルフィド複合体（948 mg、4.61ミリモル）のEt₂O（50 mL）中溶液に、塩化（2-メトキシベンジル）マグネシウム（58 mL、14.50ミリモル）を室温で添加した。反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₃Clおよび水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して580 mgの所望の生成物、M+H=406を得た。この材料をジオキサン（10 mL）に溶かし、1 N NaOH（10 mL）を添加した。混合物を100℃で一夜加熱した。混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAc（2 x）で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、ついでMgSO₄上で乾燥させ、ロタベーパー上で濃縮した。該固体材料をMeCN（10 mL）中でトリチュレートし、次に数時間攪拌した。その固体材料を濾過で集め、真空下で乾燥させ、（（1R,3S）-1-アミノ-3-（（S）-6-（2-メトキシフェネチル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）シクロペンチル）メタノール（350 mg、0.876ミリモル）を得た。MS（m+1）=380；HPLC：ピークRT=9.06分（条件L）純度=97%

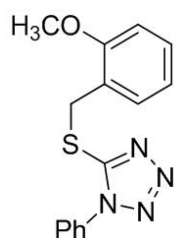
10

【0694】

実施例681の別の調製例-4

5-（（2-メトキシベンジル）チオ）-1-フェニル-1H-テトラゾールの調製

【化213】



20

【0695】

炭酸ナトリウム（135 g、1277ミリモル）を1-（クロロメチル）-2-メトキシベンゼン（200 g、639ミリモル）および1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール（125 g、702ミリモル）の無水DMF（639 mL）中溶液に少しずつ加えた。反応混合物を窒素雰囲気下の室温で2日間攪拌させ、つづいて水（1000 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 x 300 mL）で抽出した。次に有機液を合わせ、水（500 mL）、ブライン（500 mL）で洗浄し、ついで乾燥（MgSO₄）させた。溶媒を真空下で蒸発させ、該粗製物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として酢酸エチル/ヘキサンを用いる）に付して精製し、5-（（2-メトキシベンジル）チオ）-1-フェニル-1H-テトラゾール（167 g、88%）を白色の固体として得た。HPLC保持時間（サンファイアー（Sunfire）C18 5 μm 4.6 x 50（4分間の勾配）；溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.2% H₃PO₄；溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.2% H₃PO₄）=3.34分間；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 7.73-7.48（m, 5H）、7.37（dd, J=7.5、1.8 Hz, 1H）、7.29（td, J=7.8、1.8 Hz, 1H）、6.99（d, J=8.1 Hz, 1H）、6.88（td, J=7.5、0.9 Hz, 1H）、4.53（s, 2H）、3.76（s, 3H）

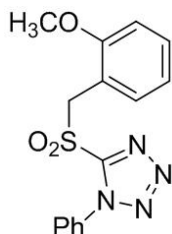
30

40

【0696】

5-（（2-メトキシベンジル）スルホニル）-1-フェニル-1H-テトラゾール

【化 2 1 4】



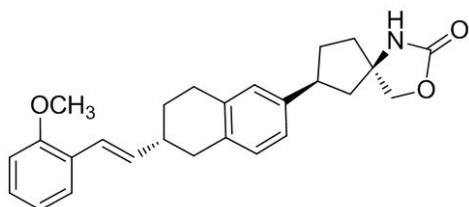
【0 6 9 7】

500 mL の三ツ口丸底フラスコに、過酸化水素（0.274 L、2681 ミリモル）を添加した。フラスコの中身を 0–5 °C に冷却した。モリブデン酸アンモニウム・四水和物（66.3 g、53.6 ミリモル）を、その温度を 5 °C 未満に維持しながら、10 分間少しずつ加えた。機械的攪拌機を付けた 5 L の分離式三ツ口丸底フラスコに、5-（（2-メトキシベンジル）チオ）-1-フェニル-1H-テトラゾール（80 g、268 ミリモル）／アセトニトリル（2 L）を添加した。過酸化物の溶液を、添加する間、温度を 30 °C 未満に維持しながら、ゆっくりと添加した。黄色の懸濁液が形成された。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷浴で 5 °C に冷却し、水（2.7 L）で希釈し、1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空吸引により乾燥させ、スルホンとスルホキシドの混合物（約 80 g）を得、それを上記の酸化条件に再び供して粗生成物（約 80 g）を得、次にそれを溶出液として酢酸エチル／ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5-（（2-メトキシベンジル）スルホニル）-1-フェニル-1H-テトラゾール（71 g、215 ミリモル）を白色の結晶固体として得た。HPLC 保持時間（BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm、2 分間の勾配、溶媒名 A：100 % H₂O w／0.05 % TFA；溶媒名 B：100 % ACN w／0.05 % TFA）0.91 分間；¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d）δ 7.62–7.54（m, 1H）、7.54–7.45（m, 2H）、7.41（ddd, J = 8.3、7.5、1.8 Hz, 1H）、7.37–7.30（m, 3H）、6.96（td, J = 7.5、1.0 Hz, 1H）、6.91（d, J = 8.4 Hz, 1H）、5.02（s, 2H）、3.74（s, 3H）

【0 6 9 8】

（5R,7S）-7-（（R）-6-（（E）-2-メトキシスチリル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-2-オン

【化 2 1 5】



【0 6 9 9】

LiHMDs（46.8 mL、70.1 ミリモル）を 5-（（2-メトキシベンジル）スルホニル）-1-フェニル-1H-テトラゾール（23.17 g、70.1 ミリモル）の無水 THF（84 mL）および DMF（55.9 mL）中溶液に窒素雰囲気下の −78 °C で滴下して加えた。添加に約 5 分間を費やし、その反応混合物の温度は −60 °C より昇温しなかった。得られた溶液は橙色に変色した。反応混合物を −78 °C で 30 分間攪拌させ、つづいて（R）-6-（（5R,7S）-2-オキソ-3-オキサ-1-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド（10 g、33.4 ミリモル）／無水 DMF（39.9 mL）〔14 mL + 6 mL の洗浄液として〕を滴下して加えた。温度は、添加の間、−70 °C より上に上がらなかった。反応混合物を一夜にわたって室温までの加温にゆっくりと供した。HPLC は所望の生成物を指摘した。反応混合

物を -78°C に冷却し、つづいて反応物を水(20 mL)でクエンチさせた。混合物を室温にまで加温させた。反応混合物を水と酢酸エチルの間に分配し、水層を酢酸エチル(2 x)で抽出した。次に有機液を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させた。有機層を蒸発させ、次にカラムクロマトグラフィー(溶出液として酢酸エチル：ヘキサンを使用)に付して精製し、(5R, 7S)-7-((R)-6-((E)-2-メトキシスチリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(12.1 g、90%)を白色の固体として得た。HPLC保持時間(BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm 、2分間の勾配、溶媒名A：100% H_2O w/0.05% TFA；溶媒名B：100% ACN w/0.05% TFA)：1.27および1.28分間(二重結合異性体の1：2の混合物として)； ^1H NMR(400 MHz、 CHLOROFORM-d) δ 7.48 (dd, $J=7.7$ 、1.5 Hz, 1H)、7.33–7.18 (m, 5H)、7.13–7.02 (m, 2H)、7.01–6.87 (m, 6H)、6.83 (d, $J=16.1$ Hz, 1H)、6.56 (d, $J=11.7$ Hz, 1H)、6.29 (dd, $J=16.1$ 、6.8 Hz, 1H)、5.69 (dd, $J=11.7$ 、9.9 Hz, 1H)、5.15 (br.s., 1H)、4.40–4.25 (m, 3H)、3.87 (d, $J=4.0$ Hz, 5H)、3.13–2.78 (m, 7H)、2.76–2.58 (m, 3H)、2.41–2.27 (m, 2H)、2.22–2.05 (m, 4H)、2.04–1.91 (m, 4H)、1.89–1.75 (m, 2H)、1.74–1.60 (m, 2H)、1.57 (s, 4H)

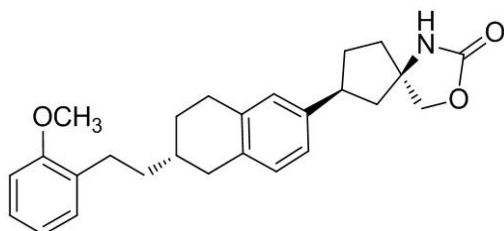
10

【0700】

20

(5R, 7S)-7-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化216】



30

【0701】

(5R, 7S)-7-((R)-6-((E)-2-メトキシスチリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(24 g、59.5ミリモル)をジクロロメタン(297 mL)およびMeOH(297 mL)に溶かした。窒素ガスを該溶液に約10分間にわたって通気した。次に、Pd/C(6.33 g、5.95ミリモル)を一度に添加した。水素を満したバルーンを該反応フラスコ上に設置し、つづいて該フラスコを約2分間エバキュエートに供した。次に水素ガスを導入し、この工程を2回以上繰り返した。室温で一夜攪拌した後、HPLCは所望の生成物への変換を示したが、出発材料は有意な量で残ったままであった。反応混合物をセライトを通して濾過し、1：1のMeOH：DCMで洗浄し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣を上記されるように構成し、一夜にわたって再び水素添加に供した。HPLCはなおも出発材料が残っていることを示す。3回目の水素添加で所望の生成物にすべて変換された。反応混合物をセライトを通して濾過した。SFCを行って少量の不要の異性体を除去し、(5R, 7S)-7-((S)-6-(2-メトキシフェネチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(24.67 g、60.8ミリモル)を白色の固体として得た。HPLC保持時間(サンファイアC18 5 μm 4.6 x 50 (4分間の勾配)；溶媒A=10% MeOH–90% H_2O –0.2% H_3PO_4 ；溶媒B=90% MeOH–10% H_2O –0.2% H_3PO_4)=4.15分間

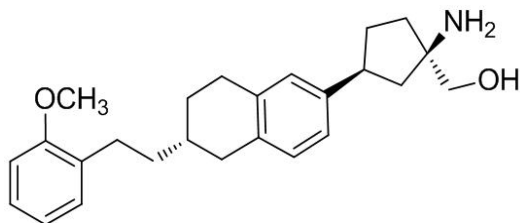
40

【0702】

50

((1R, 3S) - 1-アミノ-3-((S) - 6-(2-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化217】



【0703】

10

LiOH (21.91 g、915ミリモル) を (5R, 7S) - 7-((S) - 6-(2-メトキシフェネチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (53 g、131ミリモル) のジオキサン (523 ml) および H₂O (131 ml) 中溶液に一度に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で 72 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却させ、つづいて水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 x 300 ml) で抽出した。有機液を合わせ、次に乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で蒸発させた。残渣を IPA から再結晶させて白色の固体 (27 g) を得た。該材料の残りが乾燥剤とキレートを形成した。この材料を熱エタノールで処理し、得られたスラリーを濾過して乾燥剤を除去した。濾液を真空下で蒸発させて酢酸エチル (300 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (200 ml) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、蒸発させて残渣を得、それを IPA からの再結晶に供して白色固体 (13 g) を得た。該材料の残り (上記の 2 回の操作からの濾液) を SFC に付して精製し、10 g の白色固体を得た。HPLC 保持時間 (サンファイア C18 5 μm 4.6 x 50 (4 分間の勾配) 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.2% H₃PO₄ ; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.2% H₃PO₄) = 3.21 分間

20

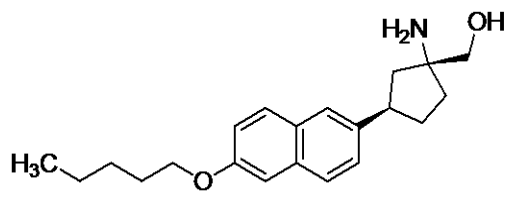
【0704】

比較例の化合物 703

((1R, 3R) - 1-アミノ-3-(6-(ペンチルオキシ) ナフタレン-2-イル) シクロペンチル) メタノール

【化218】

30



(703)

【0705】

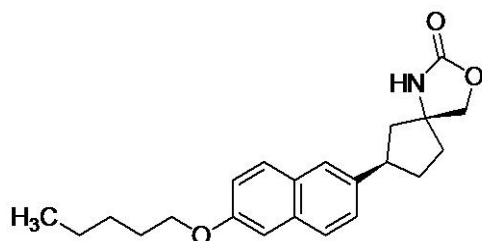
比較例の化合物 703 は、WO 2008/079382、実施例 Q.1 に開示された。

【0706】

40

中間体 703A : (5R, 7R) - 7-(6-(ペンチルオキシ) ナフタレン-2-イル) - 3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン

【化 2 1 9】



(I-703A)

【0707】

10

1-ペンタノール (6.13 mL、56.4 ミリモル)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (4.60 mg、0.024 ミリモル) およびトリメトキシメタン (0.353 mL、3.22 ミリモル) の混合物を、該混合物の上にゆっくりと空気を流しながら、100℃で3時間攪拌し、メタノールおよび多少のペンタノールを除去した。得られた残りの液体を (5R, 7R)-7-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (中間体7、230 mg、0.806 ミリモル) と混合し、窒素下の100℃で2.5時間攪拌した。該溶液を室温にまで冷却させ、炭素上パラジウム (172 mg、0.081 ミリモル) を加え、つづいて酢酸エチル (4 mL) を添加した。該混合物を放置して水素のバルーン圧の下で室温にて一夜攪拌させた。得られた混合物を膜フィルターを通して濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム、ヘキサン中0%~70%酢酸エチルの勾配溶出) に付して精製し、180 mg の材料 (さらなる精製を要する) を得た。超臨界液体クロマトグラフィーに付して分離し、UV分析により (5R, 7R)-7-(6-(ペンチルオキシ)ナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (36 mg) と同定されるメジャーフラクションを固体として得た。機器: Thar 350 Thar 分析 SFC-MS; 条件: 分析条件: 分析カラム: AD-H (0.46 x 25 cm、5 μm); BPR 圧力: 100 バール; 温度: 45℃; 流速: 3.0 mL/分; 移動相: CO₂/MeOH (70/30); 検出器の波長: UV 200-400 nm; プレパラティブ条件: プレパラティブカラム: AD-H (3 x 25 cm、5 μm); BPR 圧力: 100 バール; 温度: 35℃; 流速: 120 mL/分; 移動相: CO₂/MeOH (70/30); 検出器の波長: 220 nm; 分離プログラム: スタック (Stack) 注入; 注入量: 480 秒のサイクル時間で2.5 mL (分析 SFC 保持時間=11.68 分間、純度>99.5%); HPLC 保持時間=1.11 分 (条件G); LC/MS M⁺ = 354; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.55 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.21-7.04 (m, 2H)、6.48 (br.s., 1H)、4.50-4.28 (m, 2H)、4.07 (t, J=6.6 Hz, 2H)、3.49-3.31 (m, 1H)、2.46 (dd, J=13.3、7.6 Hz, 1H)、2.39-2.24 (m, 1H)、2.24-2.12 (m, 1H)、2.12-2.00 (m, 1H)、2.00-1.90 (m, 1H)、1.90-1.76 (m, 3H)、1.58-1.30 (m, 4H)、0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H)

20

30

40

【0708】

比較例の化合物 703:

(5R, 7R)-7-(6-(ペンチルオキシ)ナフタレン-2-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ [4.4] ノナン-2-オン (36 mg、0.102 ミリモル) のジオキサン (2 mL) および水 (0.8 mL) 中溶液に、LiOH (36.6 mg、1.528 ミリモル) を添加した。溶液を90℃で加熱し、15時間攪拌させた。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル中に注ぎ、水で洗浄した。次に粗材料を逆相HPLC [カラム: ルナ・アキシア (Luna Axia) 30 x 100 mm; 勾配時間: 10 分間; 流速=40 mL/分; 溶媒 A=10% MeOH-90% 水-0.1% TFA; 溶媒 B=90% MeOH-10% 水-0.1% TFA; 開始% B=20; 最終% B=100] に付して精製した。生成物を含むフラクシ

50

オンを集め、高真空下で乾燥させ、((1R,3R)-1-アミノ-3-(6-(ペンチルオキシ)ナフタレン-2-イル)シクロペンチル)メタノール・TFA(31mg)を固体として得た。HPLC保持時間=0.90分(条件G);LC/MS $M^{+1}=328$; ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 7.75-7.66(m, 2H)、7.66-7.59(m, 1H)、7.40-7.33(m, 1H)、7.17(d, $J=2.6$ Hz, 1H)、7.14-7.08(m, 1H)、4.07(t, $J=6.5$ Hz, 2H)、3.74-3.60(m, 2H)、3.59-3.41(m, 1H)、2.39-2.22(m, 3H)、2.04-1.80(m, 5H)、1.55-1.34(m, 4H)、1.01-0.89(m, 3H)

【0709】

生物学的アッセイ

式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)および(Va)の化合物またはその塩は、アルコールのリン酸化を通して活性化され、式(Ib)、(IIb)、(IIIb)、(IVb)および(Vb)の活性なリン酸エステル化合物またはその塩が得られた後に、その生物学的目的(例、S1P₁)を請け合う。実施例の化合物の生物学的活性のインビトロでの特徴付けが、合成により調製されたリン酸化化合物の試料に対してなされた。

【0710】

S1P₁結合アッセイ:

膜をヒトS1P₁を発現するCHO細胞より調製した。細胞ペレット(1×10^9 細胞/ペレット)を、20mM HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジエタンスルホン酸)、pH7.5、50mM NaCl、2mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)およびプロテアーゼ・インヒビター・カクテル(Roche)を含有する緩衝液に懸濁させ、ポリトロンホモジナイザーを用いて氷上で破碎した。ホモジネートを20,000rpm(48,000g)で遠心分離に付し、上澄みを捨てた。膜ペレットを、50mM HEPES、pH7.5、100mM NaCl、1mM MgCl₂、2mM EDTAを含有する緩衝液中に再び懸濁させ、タンパク質濃度を測定した後に-80℃でアリコートにて貯蔵した。

【0711】

膜(2μg/ウェル)および0.03nMの最終濃度の ^{33}P -S1Pリガンド(1mCi/ml、Perkin ElmerまたはAmerican Radiolabeled Chemicals)をアッセイ緩衝液(50mM HEPES、pH7.4、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.5%脂肪酸不含BSA(ウシ血清アルブミン)、1mM NaF)に希釈し、該化合物のプレート(384ファルコン(Falcon) v字型底プレート)に加えた(0.5μl/ウェル、11点にて3倍希釈)。室温で45分間結合させ、膜を384-ウェルのミリポア(Millipore)FBフィルタープレート上に集めることで終わらせ、放射活性をTOPCONNT(登録商標)を用いて測定した。試験化合物の一連の濃度にわたる競合データを、放射性リガンドの特異的結合を阻害する割合としてプロットした。IC₅₀は、特異的結合を50%まで減らすのに必要とされる競合するリガンドの濃度として定義される。実施例689のIC₅₀は1.7nMであると決定された。

【0712】

10

20

30

40

【表 8 4】

表A

Ex. No.	S1P ₁ 結合 IC ₅₀ (nM)
689	1.7
690	3.0
692	2.3
693	5.2
695	118.9
698	69.4
699	183.4
701	48.7
702	151.1

10

20

【0713】

受容体 [³⁵S] GTPγS 結合アッセイ：(S1P₁ GTPγS / S1P₃ GTPγS)

30

化合物を384ファルコンのv字型底プレートに負荷した(0.5 μl / ウェル、11点で3倍希釈)。S1P₁ / CHO細胞またはEDG3-Gal5-bl a HEK293T細胞(EDG3はS1P₃に相当する)より調製した膜を該化合物プレートにMULTIDROP(登録商標)を用いて加えた(40 μl / ウェル、最終タンパク質3 μg / ウェル)。[³⁵S] GTP(1250 Ci / ミリモル、Perkin Elmer)をアッセイ緩衝液：20 mM HEPES、pH 7.5、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl、1 mM EGTA(エチレングリコール四酢酸)、1 mM DTT(ジチオスレイトール)、10 μM GDP、0.1%脂肪酸不含BSA、および10 μg / mlサポニン中で0.4 nMに希釈した。40 μlの[³⁵S] GTP溶液を該化合物プレートに0.2 nMの最終濃度で加えた。反応物を室温で45分間保持した。インキュベーションの終わりに、該化合物プレートにあるすべての混合物をベロシティ11(VELOCITY11)(登録商標)Vprep液体ハンドラーを通してミリポア(Millipore)384ウェルのFBフィルタープレートに移した。該フィルタープレートは多様性エンブラ(Embla)プレート洗浄機を用いて水で4回洗浄され、60℃で45分間乾燥させた。パッカード(Packard)のトップカウンタ(TOPCOUNT)(登録商標)で計数するのに、30 μlのマイクロシント(MicroScint)₂0シンチレーション流体を各ウェルに加えた。EC₅₀は、試験した各々個々の化合物について得られるYmax(最大応答)の50%に対応するアゴニスト濃度として定義される。実施例689についてのEC₅₀はS1P₁ / CHO細胞より調製される膜を利用するアッセイにて5.7 nMであると測定された。実施例689についてのEC₅₀はEDG3-Gal5-bl a HEK293T細胞より調製される膜を利用するア

40

50

ッセイにて $>2000\text{ nM}$ であると測定された。

【0714】

GTP γ S S1P₁ EC₅₀ 値の値が小さいほど、GTP γ S S1P₁ 結合アッセイにおいて化合物の活性が大きいことを示した。GTP γ S S1P₃ EC₅₀ 値の値が大きいほど、GTP γ S S1P₃ 結合アッセイにおいて活性が小さいことを示した。実施例672のリン酸エステルである、実施例689はS1P₁のアゴニストとしての活性を有し、S1P₃に比べて選択的であった。実施例681のリン酸エステルである、実施例697はS1P₁のアゴニストとしての活性を有し、S1P₃に比べて選択的であった。このように本発明の化合物は、種々のS1P₁受容体関連の症状を治療、予防または治癒するのに用いられてもよく、その一方でS1P₃活性による副作用を減らすか、または最小限とする。本発明の化合物の選択性は、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ループス、乾癬または血管性疾患などの自己免疫疾患および炎症性疾患を治療、予防または治癒するのにそれらが潜在的な用途を有し、その一方でS1P₃活性による副作用の可能性を減らすか、または最小限とすることを示す。本発明の化合物の別の潜在的用途は、移植臓器の拒絶反応を最小限とするか、または減らし、その一方でS1P₃活性による副作用を減らすか、最小限とすることを包含する。

【0715】

【表85】

表B

Ex. No.	GTP γ S S1P ₁ EC ₅₀ (nM)	GTP γ S S1P ₃ EC ₅₀ (nM)
689	5.7	>2000
690	21.4	>625
692	4.4	>625
693	19.2	>4162
694	38.6	>1250
695	49.0	>625
696	1.2	>1000
697	0.6	>1000
698	8.9	>625
699	82.6	>625
701	133.4	>1250
702	120.2	>625

【0716】

h S 1 P₁ E R Kリン酸化 (S 1 P₁ p E R K)

h S 1 P₁ / C H O細胞をアッセイを行う前日にB Dアミン3 8 4ーウェルプレートに置いた。アッセイの日に、成長培地を取り除き、血清不含培地 (ハム F-1 2 インビトロゲン (Hams F-12 Invitrogen) と置き換え、2 時間インキュベートした。H B S S (ギブコ (Gibco) / 2 0 m M H E P E S (ギブコ) に希釈した試験化合物を細胞プレートに移し、3 7 °Cで7 分間インキュベートした。細胞を細胞溶解緩衝液 (パーキン・エルマー) に溶かし、製造業者により記載されるようにホスホー E R Kをシュアファイアー (Sure Fire) p E R Kキットを用いて測定した。データは試験化合物のS 1 P (1 0 μ M) の効能に対する活性化%としてプロットされた。E C 5 0は最大応答の5 0 %を生じさせる試験化合物の濃度として定義され、データを適合するのに4 パラメーターロジスティック式を用いて定量した。このアッセイにおけるリン酸エステルの実施例のデータを表 I に示す。

10

【0717】

齧歯動物における血中リンパ球減少 (B L R) アッセイ :

ルイス系 (Lewis) ラットまたはB A L B / c マウスにベヒクル (ポリエチレングリコール 3 0 0 「P E G 3 0 0」だけを、または試験化合物と一緒に経口投与した。化合物はベヒクルの溶液または懸濁液として投与され、塩の形態で利用される事象では試験物質の遊離した量を反映するように調整された。採血を2 4 時間で行い、血中リンパ球の数をアドビア (ADVIA) (登録商標) 1 2 0 ヘマトロジー・アナライザー (Hematology Analyzer) (Siemens Healthcare Diagnostics) で測定した。結果は、ベヒクル処理群と比べて、測定の際の循環リンパ球の減少割合として測定された。その結果は、各処理群にあるすべての動物 (n = 2 ~ 4) の平均結果を表す。上記の血中リンパ球減少アッセイ (B L R) の結果を表 C に示す。

20

【0718】

本発明の化合物の立体化学的配向は齧歯動物のB L Rアッセイにおいてその活性に影響を及ぼすことが判明した。例えば、実施例 6 7 2、6 7 3、6 7 4および6 7 5の化合物の対のジアステレオマーを0 . 1 m g / k gの同じレベルの投与量で評価し、投与の2 4 時間後に示されるリンパ球減少は、実施例 6 7 4の3 0 %から実施例 6 7 5の6 3 %の範囲にあることが見出された。実施例 6 7 8と6 7 9のジアステレオマー化合物を、各々、0 . 1 m g / k gで評価し、その得られるリンパ球の減少は、各々、1 6 %および6 5 %であることが見出された。同様に、実施例 6 8 1と6 8 2のジアステレオマー化合物を、各々、0 . 1 m g / k gで評価し、その得られるリンパ球の減少は、各々、5 3 %および1 7 %であることが見出された。

30

【0719】

【表 8 6】

表C-1

Ex. No.	投与量 (mg/kg)	投与した24時間後に対照と 比較した%減少
672	0.1	47%
673	0.1	62%
674	0.1	30%
	0.3	73%
675	0.1	63%
676	0.1	63%
677	0.05	49%
678	0.1	16%
	0.3	53%
679	0.1	65%
681	0.1	53%
682	0.1	17%
	2.0	83%
684	0.05	72%
685	0.1	55%

10

20

30

【0720】

実施例679、681および684などの本発明の化合物を、WO2008/079382に開示される比較例の化合物703と比べ、有利であることが判明した。表C-2に示されるように、0.5mg/kgの用量でマウスに投与された実施例679、681および684は、この実験にて投与した24時間後に、各々、59%、85%および79%のリンパ球の減少を示した。比較するのに、比較例の化合物703を1.0mg/kgの用量で投与すると、投与した24時間後に52%のリンパ球の減少を示した。

40

【0721】

【表 8 7】

表C-2

実施例または 化合物の番号	投与量 (mg/kg)	投与した24時間後のマウス 血中リンパ球減少アッセイ
		対照と比較した減少%
679	0.5	59%
681	0.5	85%
684	0.5	79%
703	1.0	52%

10

【0722】

本発明の化合物は、循環リンパ球の減少をもたらす、S1P₁のアゴニストとしての活性を有し、そのためにS1P₁受容体関連の種々の症状の治療、予防または治癒に使用され得る可能性がある。本発明の化合物の意外な選択性は、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ループス、乾癬または血管性疾患などの自己免疫疾患および炎症性疾患を治療、予防または治癒するのにそれらが潜在的な用途を有することを示す。本発明の化合物の潜在的な他の用途は、移植臓器の拒絶反応を最小限とすること、または減少させることを包含する。

20

【0723】

ラットアジュバント誘発性関節炎アッセイ (AA)

ラットアジュバント誘発性の関節炎実験はヒト関節リウマチのための動物実験である。

【0724】

雄ルイス系ラット (Lewis rat) (150-175 g; ハーラン (Harlan)、n = 8 の処理群) を100 μl の不完全フロイントアジュバント (シグマ (Sigma)) 中10 mg / ml の新たに粉砕されたマイコバクテリウム・ブチリカム (Mycobacterium butyricum) (ジフコ・ラボラトリー (Difco Laboratories)) を用いて尾の付け根に免疫処理を施した。動物に試験物質 (ベヒクル中溶液または懸濁液として) またはベヒクル (ポリエチレングリコール300、「PEG 300」) だけを免疫処理の日から開始して毎日1回投与した。その後肢の体積を水置換プレチスモメーター (Ugo Basile、Italy) にて測定した。基線となる肢の測定は疾患を発症する前 (7日目と10日目の間) に行われた。次に肢の測定を20日目ないし21日目の実験を終えるまでに週に3回行った。動物に関するすべての操作を再検討し、ジ・インスティテューショナル・アニマル・ケア・ユース・コミ

30

40

【0725】

本発明の実施例672を上記のラットAAアッセイにて試験し、その結果を表Dに示す。その試験にて報告の実施例672で例示される本発明の化合物は、経口投与による予防治療計画を用いるルイスラットにおいて、肢の腫れの減少により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0726】

【表 8 8】

表D

群	20日目の脚の腫れ (mL)	
ベヒクル	平均	2.63
	SEM*	0.14
実施例 672 (0.1 mg/kg)	平均	2.60
	SEM	0.36
実施例 672 (0.3 mg/kg)	平均	1.46
	SEM	0.34
実施例 672 (1.0 mg/kg)	平均	0.17
	SEM	0.08

*SEM: 平均値の標準偏差

【0727】

実施例 679を上記のラット AA アッセイにて試験し、その結果を表 E に示す。その試験にて報告の実施例 679で例示される本発明の化合物は、経口投与による予防治療計画を用いるルイスラットにおいて、肢の腫れの減少により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0728】

【表 8 9】

表E

群	22日目の脚の腫れ (mL)	
ベヒクル	平均	1.62
	SEM	0.24
実施例 679 (0.1 mg/kg)	平均	1.55
	SEM	0.22
実施例 679 (0.5 mg/kg)	平均	0.36
	SEM	0.19
実施例 679 (2.50 mg/kg)	平均	0.00
	SEM	0.05

【0729】

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎アッセイ (EAE)

マウス（雌 C 5 7 BL／6、6－8 週齢、カールス・リバー（Charles River）、n = 10 の処理群）を 1 5 0 μ g のマイコバクテリウム・ツベルクローシス（Mycobacterium tuberculosis）H 3 7 R A（ジフコ・ラボラトリー）を補足した不完全フロイントアジュバント（シグマ）と 1：1 で乳化させた 1 5 0 μ g の M O G₃₅₋₅₅ で皮下的に免疫処理を施した。4 0 0 n g の百日咳トキシン（カルバイオケム（CalBiochem））を免疫処理を施した日およびその 2 日後に腹腔内注射を行った。臨床評点付けおよび体重測定を週に 3 回行った。臨床評点化システム：0.5：尾の部分的脱力；1：肢の引きずれまたは尾の緊張を伴う動揺歩行；1.5：尾の部分的脱力を伴う動揺歩行；2：肢の引きずれを伴う動揺歩行（運動失調）；2.5：部分的な肢の麻痺を伴う運動失調；3：1 本の肢の完全な麻痺；3.5：1 本の肢の完全な麻痺、もう一方の肢の部分的な麻痺；4：2 本の肢の完全なまひ；4.5：瀕死状態；5：死亡を用いた。臨床平均評点は各群のマウス全体の評点を平均化することにより算定した。動物に関するすべての操作を再検討し、ジ・インスティテューショナル・アニマル・ケア・ユース・コミッティーにより承認された。

10

【0730】

本発明の実施例 6 8 1 を上記のマウス E A E アッセイにて試験し、その結果を表 F に示す。その試験にて報告の実施例 6 8 1 で例示される本発明の化合物は、経口投与による予防治療計画を用いる C 5 7 B L／6 マウスにおいて、臨床評点により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0731】

【表 9 0】

20

表 F

群	22 日目の臨床評点	
	平均	
ベヒクル	平均	4.1
	SEM	0.03
実施例 6 8 1 (0.1 mg/kg)	平均	3.1
	SEM	0.16
実施例 6 8 1 (0.5 mg/kg)	平均	1.1
	SEM	0.1
実施例 6 8 1 (2 mg/kg)	平均	0.8
	SEM	0.12

30

【0732】

40

本発明の実施例 6 7 9 を上記のマウス E A E アッセイにて試験し、その結果を表 G に示す。その試験にて報告の実施例 6 7 9 で例示される本発明の化合物は、経口投与による予防治療計画を用いる C 5 7 B L／6 マウスにおいて、臨床評点により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0733】

【表 9 1】

表G

群	21日目の臨床評点	
	平均	
ベヒクル	平均	4.1
	SEM	0.03
実施例 679 (0.6 mg/kg)	平均	2.9
	SEM	0.14
実施例 679 (3 mg/kg)	平均	1.8
	SEM	0.14
実施例 679 (15 mg/kg)	平均	1.3
	SEM	0.08

10

20

【0734】

多発性硬化症の動物実験である、マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）実験において、実施例 679 および 681 は、経口投与による予防治療計画を用いる C57BL/6 マウスにおいて、臨床評点により測定されるような疾患の進行を阻害する。

【0735】

ラット実験的自己免疫性脳脊髄炎アッセイ（EAE）：

雌ルイス系ラット（150–200 g；ハーラン）を 0.5 mg/mL のモルモットミエリン塩基性タンパク質（ゲネメド・シンセシス（Genemed Synthesis））および 2 mg/mL のマイコバクテリウム・ブチリカム（ジフコ）を含有する 0.1 mL の完全フロイントアジュバント乳化液を用いて尾の付け根に免疫処理を施した。7 日目に開始し、ラット（n = 11 / 群）を以下のスキームに従って少なくとも週に 3 回（3 X / wk）個々に評点付けした。

30

【0736】

【表 9 2】

評点	臨床的所見
0.25	尾先端のまひ
0.5	肢の引きずれ
1	運動失調（肢の引きずれを伴う動揺歩行）
2	後肢不全まひ
3	完全な後肢不全まひ
4	瀕死状態
5	死亡

10

【0 7 3 7】

平均臨床評点は評価した各日に各処理群について計算した。

【0 7 3 8】

20

本発明の実施例 6 7 9 を上記のラット E A E アッセイにて試験し、その結果を表 H に示す。その試験にて報告の実施例 6 7 9 で例示される本発明の化合物は、経口投与による予防治療計画を用いるルイスラットにおいて、臨床評点の減少により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0 7 3 9】

【表 9 3】

表H

群	1 1 日目の臨床評点	
ベヒクル	平均	2.18
	SEM	0.07
実施例 6 7 9 (0.3 mg/kg)	平均	0.36
	SEM	0.08
実施例 6 7 9 (1.0 mg/kg)	平均	0.09
	SEM	0.01
実施例 6 7 9 (3.0 mg/kg)	平均	0.02
	SEM	0.01

30

40

【0 7 4 0】

M R L / 1 p r ループス実験：

M R L / 1 p r はループスの自発的実験である。1 2 - 1 4 週齢の雄 M R L / 1 p r マウス（ジャクソン・ライブラリー（Jackson Laboratory））をこの実験に登録した（N = 1 2）。マウスにベヒクル（1 3 . 8 m M クエン酸中 1 8 . 4 %（w / v）ヒドロキシプロ

50

ビル-b-シクロデキストリン) または実施例 681 を 0.06、0.3、1.5 mg/kg で毎日経口投与した。マウスを隔週毎に採血に供し、各アッセイにおいて陽性コンパレータとして罹患した MRL/lpr マウスから由来のプールした血清を用い、ELISA により抗 dsDNA 抗体について測定した。データは、試験血清の力価のプールした MRL/lpr 免疫血清の力価に対する割合として、任意単位で表された。

【0741】

実験の終わりに、1 の腎臓を 10% 中性緩衝ホルマリンおよび亜鉛トリス固定液中に集めた。組織を固定し、加工処理してパラフィンブロックにし、3 μm の薄片にし、H&E または PASH で染色した。腎臓の薄片を以下の基準：糸球体損傷：1. メサンギウム基質の肥大化、細胞増殖、2. 半月体形成、ボーマン隙における細胞付着/円柱、3. 細胞浸潤、糸球体係蹄における単核細胞、4. ボーマン嚢の線維形成；尿細管損傷：1. 単核細胞の浸潤、2. 尿細管損傷の重篤度、3. タンパク質円柱；尿細管間質性損傷：1. 線維形成、2. 単核細胞の浸潤を用いて各付けした。下位カテゴリーには、各々、腎臓当たり平均で 20 の糸球体で表される糸球体インデックスの評点が割り当てられた。各マウスの総合評点は、上記の 9 種の下位カテゴリーの合計で、可能性のある最大評点 = 36 であった。

【0742】

実施例 681 が、本明細書にて上記される MRL/lpr 実験にて試験され、その結果が抗 dsDNA 抗体価については表 I-1 に、そして腎臓の組織学的分析については表 I-2 に示される。その試験にて報告の実施例 681 で例示される本発明の化合物は、抗 dsDNA 抗体力価および腎臓組織学により測定されるような疾患の進行の阻害を示した。

【0743】

【表 94】

表 I-1

群	抗 dsDNA 抗体価 (23 週齢)	
ベヒクル	平均	3.328
	SEM	0.660
実施例 681 (0.06 mg/kg)	平均	1.861
	SEM	0.581
実施例 681 (0.3 mg/kg)	平均	0.978
	SEM	0.179
実施例 681 (1.5 mg/kg)	平均	1.023
	SEM	0.179

【0744】

【表 9 5】

表 I - 2

群	2 3 週齢での腎組織像 (腎炎)	
ベヒクル	平均	20.13
	SEM	3.182
実施例 6 8 1 (0.06 mg/kg)	平均	10.13
	SEM	5.793
実施例 6 8 1 (0.3 mg/kg)	平均	10.00
	SEM	3.295
実施例 6 8 1 (1.5 mg/kg)	平均	12.63
	SEM	4.719

10

【0 7 4 5】

20

表 J において、1 または複数の以下のアッセイ：S 1 P₁ 結合アッセイ、受容体 [³ 5 S] G T P γ S 結合アッセイ (S 1 P₁ G T P γ S / S 1 P₃ G T P γ S) または h S 1 P₁ E R K リン酸化アッセイ (S 1 P₁ p E R K) は、本発明の代表的なリン酸エステルの実施例について示される。

【0 7 4 6】

【表 9 6】

表 J

	S1P ₁ 結合	S1P ₁ GTP γ S	S1P ₁ pERK	S1P ₃ GTP γ S
Ex. No.	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625 nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
412	A	A	A	I
414	A	B	D	I
415	B	B	B	I
416	D	-----	-----	I
417	B	C	A	I
419	-----	-----	B	I
420	B	B	D	I
421	A	A	A	I
423	C	C	B	I
424	B	B	A	I
425	A	A	A	I
426	B	A	A	I
427	B	A	A	I
428	A	A	B	I
429	A	A	B	I
430	B	B	A	I
431	B	C	A	I
432	A	A	B	II
433	B	C	A	I
434	A	B	A	I
435	B	-----	-----	I

【 0 7 4 7 】

10

20

30

40

【表 9 7】

436	A	B	A	I
437	A	A	A	I
438	A	B	A	I
439	A	B	A	I
440	A	A	A	I
441	B	A	A	I
442	A	A	A	I
444	A	A	A	I
445	B	B	B	I
446	B	C	A	I
447	B	C	A	I
448	A	A	A	I
449	A	B	B	I
450	A	A	B	I
451	A	A	B	I
452	A	A	A	I
453	B	B	A	I
454	A	B	A	I
455	A	A	A	I
456	B	A	A	I
457	A	B	A	I
458	A	B	A	I
459	A	B	A	I
460	A	A	A	I
461	A	A	A	I
462	A	A	A	III
464	A	A	B	I
465	A	B	A	I
466	B	B	B	I

10

20

30

40

【表 9 8】

467	B	B	B	I
468	A	B	B	I
469	B	B	A	I
470	C	B	A	I
471	C	-----	B	I
472	C	C	A	I
473	A	-----	B	I
474	A	B	A	I
475	A	B	A	I
476	B	B	B	I
477	A	B	A	I
478	B	B	B	I
479	C	B	B	I
480	D	A	C	I
481	A	A	A	I
482	C	B	B	I
484	C	B	B	I
485	B	B	B	I
486	-----	A	B	I
488	A	B	A	-----
489	A	B	A	I
490	A	C	B	I
491	A	A	B	I
493	A	A	B	I
494	B	B	B	I
495	B	B	A	I
496	A	A	A	I
497	B	A	A	I
498	B	C	B	I

10

20

30

40

【表 9 9】

499	A	B	B	I
500	-----	A	A	I
501	-----	A	A	I
502	A	B	A	I
503	A	A	A	I
504	A	B	A	I
505	B	B	B	I
506	A	A	A	I
507	C	C	B	I
508	B	C	B	I
509	B	B	A	I
510	A	B	A	I
511	A	B	A	I
512	A	A	B	I
513	A	B	A	I
514	A	B	B	I
515	B	B	A	I
516	B	B	A	I
517	B	B	A	I
518	A	A	A	I
519	A	A	A	I
520	B	B	B	I
521	A	A	B	III
522	A	B	B	I
523	B	C	B	I
524	B	A	A	I
525	A	B	A	I
526	B	B	A	I
527	A	A	A	I

10

20

30

40

【表 1 0 0】

528	B	C	B	I
529	A	B	A	I
530	B	A	B	I
531	B	B	B	I
532	A	A	A	I
533	A	A	A	I
534	A	A	B	I
535	A	A	A	I
536	A	B	A	I
537	A	A	A	I
538	A	A	A	I
539	A	A	A	I
540	A	C	A	I
541	A	B	A	I
542	-----	A	A	I
543	-----	A	A	I
544	B	C	A	I
545	B	B	A	I
546	C	C	B	I
547	A	B	B	I
548	B	B	A	I
549	C	C	A	I
550	B	B	A	I
551	B	B	B	I
552	A	B	B	I
553	C	C	A	I
554	-----	B	B	I
555	A	B	B	I
556	D	A	A	I

10

20

30

40

【 0 7 5 1】

【表 1 0 1】

557	B	B	B	I
558	A	A	A	I
559	C	C	B	I
560	B	A	A	I
561	C	C	B	I
562	C	C	B	I
563	C	C	C	I
564	B	B	B	I
565	A	B	A	I
566	A	A	A	I
567	A	A	B	I
568	B	A	A	I
569	A	B	A	I
570	B	B	A	I
571	B	B	B	I
572	A	A	B	I
573	B	B	B	I
574	C	-----	B	I
575	B	B	A	I
576	B	C	B	I
577	A	A	A	I
578	A	B	A	I
579	C	C	B	I
580	B	B	-----	I
581	A	A	-----	I
582	A	B	A	I
583	-----	A	A	II
584	A	A	-----	I
585	-----	B	-----	I

【 0 7 5 2】

10

20

30

40

【表 1 0 2】

586	A	B	A	I
587	A	B	A	I
589	A	B	A	II
591	B	B	A	I
592	A	B	A	I
593	A	B	B	I
594	B	B	C	I
595	A	B	A	I
596	A	B	A	I
597	A	A	B	I
598	B	B	A	I
599	A	A	A	I
600	B	A	A	I
601	A	C	A	II
602	A	A	A	I
604	C	C	B	I
605	A	A	A	I
606	B	B	A	I
607	C	C	B	I
608	A	A	A	I
609	B	B	A	I
610	B	A	A	II
611	A	A	A	I
612	D	B		I
613	D	-----	C	I
614	D	C	-----	I
615	C	C	-----	I
617	C	-----	-----	I
618	C	C	A	I

10

20

30

40

【 0 7 5 3】

【表 1 0 3】

620	B	A	-----	I
622	A	A	-----	I
623	A	A	-----	I
624	D	A	C	I
625	-----	C	B	I
626	B	B	A	I
628	-----	A	A	I
629	C	C	A	I
630	A	-----	C	I
632	B	B	A	I
633	B	C	A	I
634	B	-----	B	I
635	A	B	A	I
636	B	B	B	I
637	A	B	B	I
638	A	B	A	II
639	B	B	B	I
640	A	A	A	I
641	C	B	B	I
642	B	A	A	I
643	A	B	B	I
644	C	B	C	I
645	C	B	B	I
646	B	C	B	I
647	-----	C	B	I
648	B	B	B	I
649	B	C	B	I
650	B	C	B	I
651	B	B	B	I

10

20

30

40

【 0 7 5 4】

【表 1 0 4】

652	B	B	B	I
653	A	A	A	I
654	A	A	A	I
655	A	B	B	I
656	B	B	B	I
657	B	A	B	I
658	A	B	A	I
659	A	A	B	I
660	A	A	B	I
661	A	A	A	I
664	A	A	A	I
665	A	A	B	I
666	C	C	-----	I
667	C	C	C	I
668	A	A	B	I

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/046005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D309/06 A61K31/133 A61K31/135 A61K31/353 A61K31/36
 A61K31/47 C07D309/12 C07D215/14 C07D311/58 C07D311/76
 C07D217/24 C07D319/20 C07D231/12 C07D333/16 C07D239/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07C

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, PAJ, BIOSIS, 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.
A	WO 2008/079382 A1 (ABBOTT LAB [US]; WALLACE GRIER A [US]; BREINLINGER ERIC C [US]; CUSACK) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application Claim 12; compounds Q.1, Q.2, R.1 and page 140 -----	1-15
X,P	WO 2014/130752 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 28 August 2014 (2014-08-28) the whole document -----	7



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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2015

Date of mailing of the international search report

01/10/2015

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

Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/046005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079382 A1	03-07-2008	AR 064650 A1	15-04-2009
		AU 2007338700 A1	03-07-2008
		BR P10720478 A2	14-01-2014
		CA 2672727 A1	03-07-2008
		CL 2007003784 A1	27-06-2008
		CO 6180436 A2	19-07-2010
		CR 10872 A	23-07-2009
		DO P2009000149 A	15-05-2010
		EC SP099435 A	31-07-2009
		EP 2120575 A1	25-11-2009
		JP 2010513532 A	30-04-2010
		KR 20090095659 A	09-09-2009
		PE 15612008 A1	30-10-2008
		RU 2009128062 A	27-01-2011
		TW 200838497 A	01-10-2008
		UY 30829 A1	31-07-2008
		WO 2008079382 A1	03-07-2008

WO 2014130752 A2	28-08-2014	CA 2902168 A1	28-08-2014
		TW 201444786 A	01-12-2014
		US 2014235591 A1	21-08-2014
		UY 35338 A	29-08-2014
		WO 2014130752 A2	28-08-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 C 0 7 D 217/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 A 6 1 K 31/135 (2006.01)
 C 0 7 D 311/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/353 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 C 0 7 D 309/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 333/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 309/06 (2006.01)
 C 0 7 D 213/69 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 213/70 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 C 0 7 D 213/32 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 C 0 7 D 213/38 (2006.01)
 C 0 7 D 277/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 305/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 C 0 7 D 213/65 (2006.01)
 C 0 7 D 215/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 C 0 7 D 213/68 (2006.01)
 C 0 7 D 209/46 (2006.01)
 C 0 7 D 217/20 (2006.01)
 C 0 7 D 311/96 (2006.01)
 A 6 1 K 31/665 (2006.01)
 A 6 1 K 31/661 (2006.01)
 C 0 7 C 323/29 (2006.01)
 C 0 7 F 9/655 (2006.01)

A 6 1 K 31/357
 C 0 7 D 217/24
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/135
 C 0 7 D 311/58
 A 6 1 K 31/353
 A 6 1 K 31/352
 C 0 7 D 309/10
 A 6 1 K 31/351
 C 0 7 D 231/12
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 333/16
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 309/06
 C 0 7 D 213/69
 A 6 1 K 31/44
 C 0 7 D 213/70
 A 6 1 K 31/4406
 C 0 7 D 213/32
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4409
 C 0 7 D 241/12
 A 6 1 K 31/4965
 C 0 7 D 213/38
 C 0 7 D 277/24
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 305/08
 A 6 1 K 31/337
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 215/14
 A 6 1 K 31/47
 C 0 7 D 239/26
 A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 213/68
 C 0 7 D 209/46
 C 0 7 D 217/20
 C 0 7 D 311/96
 A 6 1 K 31/665
 A 6 1 K 31/661
 C 0 7 C 323/29
 C 0 7 F 9/655

B

4 C 0 4 8
 4 C 0 5 5
 4 C 0 6 2
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6
 4 H 0 5 0

(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

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ハイーユン・シャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アラリック・ジェイ・ディックマン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジーリィ・シャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 マイケル・ジー・ヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エル・ギルモア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダヴィッド・マルクー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C022 LA02

4C023 BA02

4C031 BA06

4C033 AD03 AD17 AD20

4C034 AK08 AM05

4C048 TT03 UU01 XX01 XX04

4C055 AA01 BA01 BA03 BA16 BA21 BA27 BA47 BB04 BB08 BB10

CA02 CA03 CA16 CA27 CA42 CA47 CB02 CB04 CB08 CB10

DA01 DA21 DA42 DB02 DB04 DB08 DB10

4C062 AA06

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BA07 BA08 BA15 BB02 BC10 BC17

BC28 BC30 BC36 BC42 BC48 BC82 DA34 DA37 MA01 MA04

NA14 ZB07 ZB11

4C204 AB01 BB01 CB04 DB30 EB02 FB10 GB14

4C206 AA01 AA02 AA03 FA29 GA07 GA22 MA01 MA04 NA14 ZB07

ZB11

4H006 AA01 AB20 BJ50 BN10 BP20 BU42 TA04

4H050 AA01 AB20