

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6736659号
(P6736659)

(45) 発行日 令和2年8月5日 (2020. 8. 5)

(24) 登録日 令和2年7月17日 (2020. 7. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/18 (2006. 01)

C O 7 D 471/18

C S P

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/04 (2006. 01)

A 6 1 P 25/04

請求項の数 17 (全 52 頁)

(21) 出願番号 特願2018-511601 (P2018-511601)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月1日 (2016. 9. 1)
 (65) 公表番号 特表2018-526387 (P2018-526387A)
 (43) 公表日 平成30年9月13日 (2018. 9. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/049881
 (87) 国際公開番号 W02017/040770
 (87) 国際公開日 平成29年3月9日 (2017. 3. 9)
 審査請求日 平成30年9月20日 (2018. 9. 20)
 (31) 優先権主張番号 62/214, 727
 (32) 優先日 平成27年9月4日 (2015. 9. 4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/214, 734
 (32) 優先日 平成27年9月4日 (2015. 9. 4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 397060175
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
 ベー.
 ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
 トルンハウッサーヴェヒ 3 0
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100153693
 弁理士 岩田 耕一

最終頁に続く

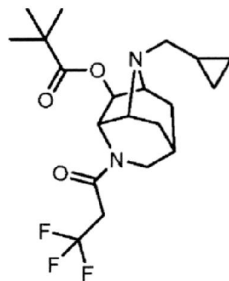
(54) 【発明の名称】 疼痛のための治療化合物及びその合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物、

【化 1】



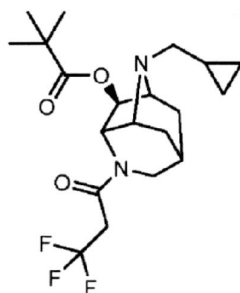
式 1

又はその立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 1 が、

【化 2】



10

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 4】

疼痛を治療するためのものである、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

局所送達をもたらすためのものである、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

全身送達をもたらすためのものである、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

20

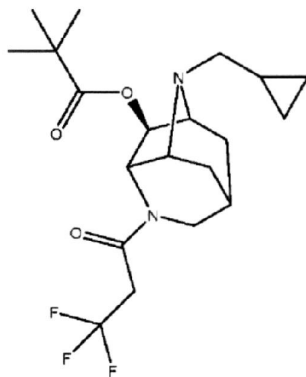
【請求項 7】

前記疼痛が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、請求項 4 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

式 1 の化合物を製造する方法であって、

【化 3】



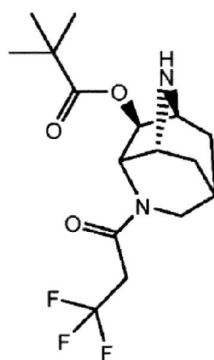
式 1

30

式 2 の化合物

40

【化 4】



式2

10

を、還元剤の存在下でシクロプロピルカルボキシアルデヒドと反応させることを含む、方法。

【請求項 9】

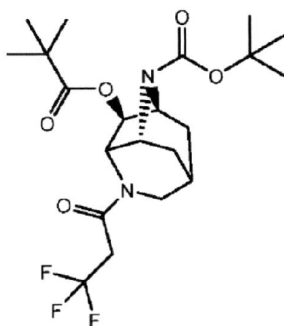
前記式 1 の化合物が、キラル的に分離される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

式 3 の化合物

【化 5】

20



式3

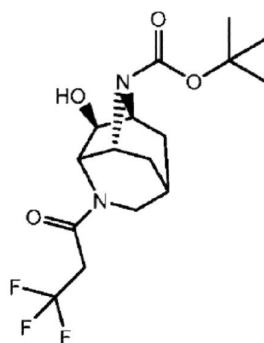
30

を、酸と反応させることによって、前記式 2 の化合物を製造することを更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

式 4 の化合物

【化 6】



式4

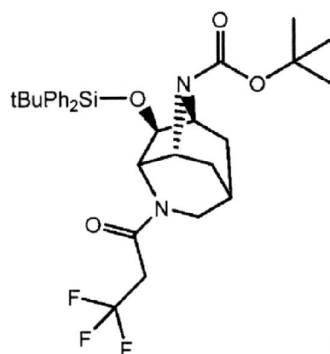
40

を、ジメチルアミノピリジン及び塩化ピバロイルと反応させることによって、前記式 3 の化合物を製造することを更に含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

50

式 5 の化合物
【化 7】



式 5

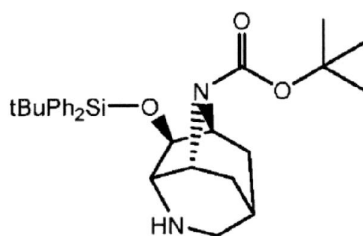
10

を、フッ化テトラブチルアンモニウムと反応させることによって、前記式 4 の化合物を製造することを更に含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

式 6 . b の化合物

【化 8】



式 6. b

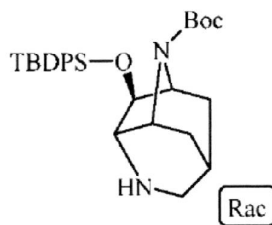
20

を、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸と反応させることによって、前記式 5 の化合物を製造することを更に含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

式 7 の化合物

【化 9】



式 7

30

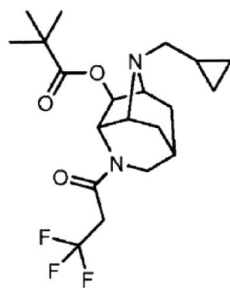
をキラル的に分離することによって、前記式 6 . b の化合物を製造することを更に含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

スコポラミンと還元剤とを反応させることを含む、式 1 の化合物

40

【化 1 0】



式 1

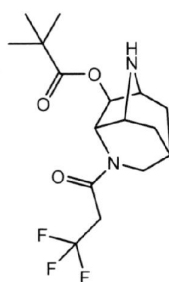
10

を製造する方法。

【請求項 1 6】

前記方法が更に、式 2 の化合物

【化 1 1】

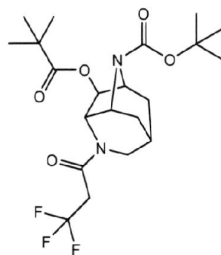


式 2

20

、式 3 の化合物

【化 1 2】

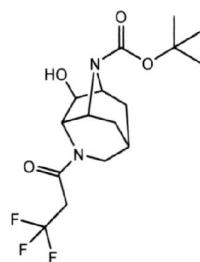


式 3

30

、式 4 の化合物

【化 1 3】

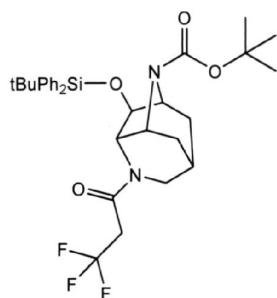


式 4

40

、式 5 の化合物

【化 1 4】

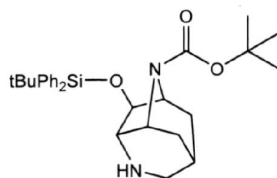


式5

10

、および式 6 . b の化合物

【化 1 5】



式6. b

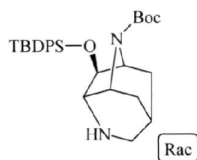
20

からなる群より選択される化合物を製造することを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記方法が更に、式 7 の化合物

【化 1 6】

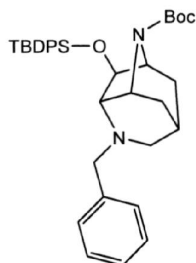


式7

30

、式 8 の化合物

【化 1 7】

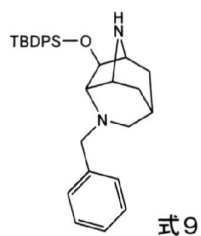


式8

40

、式 9 の化合物

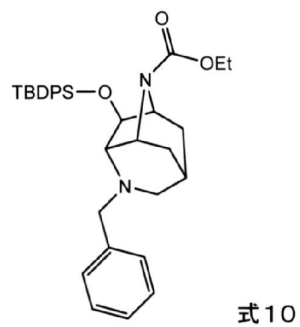
【化 1 8】



、式 1 0 の化合物

10

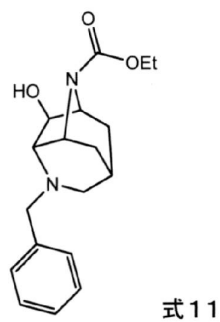
【化 1 9】



20

、式 1 1 の化合物

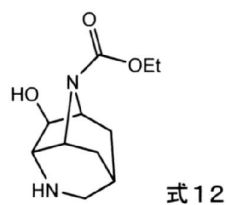
【化 2 0】



30

、および式 1 2 の化合物

【化 2 1】



40

からなる群より選択される化合物を製造することを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

50

本特許出願は、2015年9月4日出願の米国仮出願第62/214,727号、及び2015年9月4日出願の米国仮出願第62/214,734号の利益を主張し、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、動物、哺乳動物、及びヒトにおける病態及び障害を治療するために使用することができる、新しい薬学的に活性な化学化合物を提供する。

【背景技術】

【0003】

薬学的活性を有する新しい化学化合物は、これまで治療不可能であった病態の治療、従来の薬学的化合物で達成され得るよりも良好な病態の治療、及びこれまで従来の薬学的化合物で治療可能であったが、現在ではもはや有効に治療可能ではなくなった病態の治療に適応され得る。例えば、そのような化合物は、薬物耐性になるように進化した細菌性又はウイルス性感感染因子の場合に有用であり得る。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

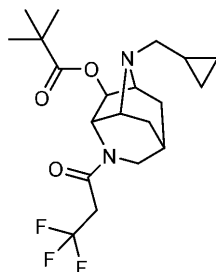
【0004】

本発明は、式1の化合物

【0005】

【化1】

20



1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3,3,3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2,6 - メタノピロロ[3,2 - b]ピリジン - 3 - イルピバレート、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物を提供する。

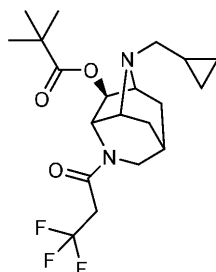
30

【0006】

ある特定の実施形態では、式1は、

【0007】

【化2】



40

(2S, 3S, 6R, 7aR) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3,3,3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2,6 - メタノピロロ[3,2 - b]ピリジン - 3 - イルピバレート) である。

【0008】

ある特定の実施形態では、本発明は、式1の化合物及び/又はその誘導体を含む、薬学的組成物を含む。一実施形態では、本発明は、式Iの化合物及び/又はその誘導体と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、薬学的組成物を含む。別の実施形態で

50

は、本発明は、病態、疾患、又は障害に罹患している対象（ヒト若しくは動物）を治療するための方法であって、この対象に、有効量の式 1 の化合物及び / 又はその誘導体を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、化合物が投与されて、対象に局所送達をもたらす。別の実施形態では、化合物が投与されて、対象に全身送達をもたらす。更なる実施形態では、式 1 の化合物及び / 又はその誘導体は、医薬品として使用されるか、又は医薬品の製造において使用される。いくつかの実施形態では、病態又は障害は、神経因性疼痛又は慢性疼痛である。

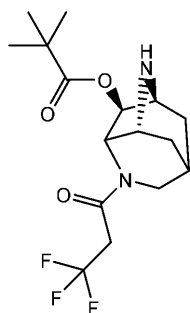
【 0 0 0 9 】

他の実施形態では、方法は、式 1 の化合物を製造することを含む。そのような一実施形態では、式 1 の化合物を製造する方法は、式 2 の化合物

10

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】



20

(2 S * , 3 S * , 3 a S * , 6 R * , 7 a R *) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルビバレート) を、還元剤の存在下でシクロプロピルカルボキシアレヒドと反応させることを含む。いくつかの実施形態では、シクロプロピルカルボキシアレヒドを、還元剤の前に添加した。ある特定の実施形態では、還元剤は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式 1 の化合物は、キラル的に分離される。

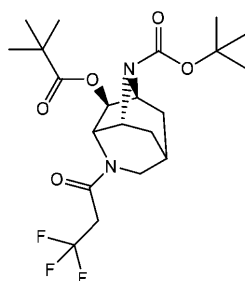
【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、方法はまた、式 2 の化合物を製造することを含み得る。実施形態では、式 2 の化合物を製造する方法は、式 3 の化合物

30

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】



40

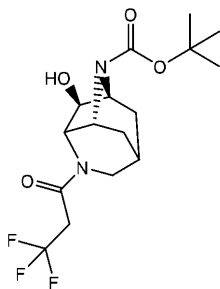
(2 S * , 3 S * , 3 a S * , 6 R * , 7 a R *) - t e r t - ブチル 3 - (ピバロイルオキシ) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート を、酸と反応させることを含む。ある特定の実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、方法はまた、式 3 の化合物を製造することを含み得る。実施形態では、式 3 の化合物を製造する方法は、式 4 の化合物

【 0 0 1 4 】

【化 5】



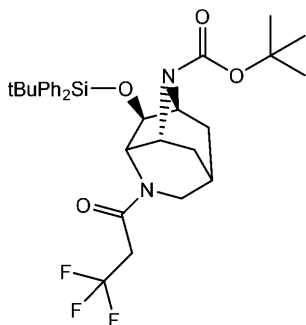
(2S*, 3S*, 3aS*, 6R*, 7aR*) - tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシレート、ジメチルアミノピリジン (DMAP) と反応させることを含む。 10

【0015】

いくつかの実施形態では、方法はまた、式 4 の化合物を製造することを含み得る。実施形態では、式 4 の化合物を製造する方法は、式 5 の化合物

【0016】

【化 6】



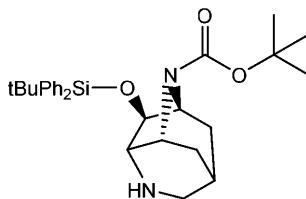
(2S*, 3S*, 3aS*, 6R*, 7aR*) - tert - ブチル 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシレート、tert - ブチルジフェニルクロロシランと反応させることを含む。いくつかの実施形態では、この反応は、ピリジンを含む。 30

【0017】

いくつかの実施形態では、方法はまた、式 5 の化合物を製造することを含み得る。実施形態では、式 5 の化合物を製造する方法は、式 6 . b の化合物

【0018】

【化 7】

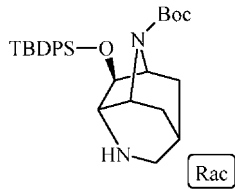


(2S*, 3R*, 3aS*, 6R*, 7aR*) - tert - ブチル 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシレート、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、この反応は、N - N - ジイソプロピルエチルアミンを含む。ある特定の実施形態では、反応は、(1 - [Bis (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート) トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを含む。 50

いくつかの実施形態では、方法は、式 7 の化合物

【 0 0 1 9 】

【 化 8 】



$rac - (2S^*, 3R^*, 3aS^*, 6R^*, 7aR^*) - tert -$ ブチル 3 - (($tert$ - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2 , 6 - メタノピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) をキラル的に分離することを含む。

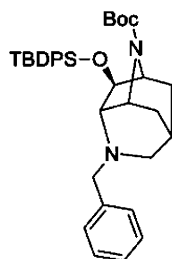
10

【 0 0 2 0 】

他の実施形態では、方法は、式 7 の化合物を製造することを含む。そのような一実施形態では、式 7 の化合物を製造する方法は、式 8 の化合物

【 0 0 2 1 】

【 化 9 】



20

$rac - (2R, 3R, 6S, 7aS) - tert -$ ブチル 4 - ベンジル - 3 - (($tert$ - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2 , 6 - メタノピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートを、水素と反応させることを含む。この反応は、触媒の存在下で行ってもよい。好ましい実施形態では、触媒は、パラジウムを含む。例えば、触媒は、炭素上のパラジウムであり得る。

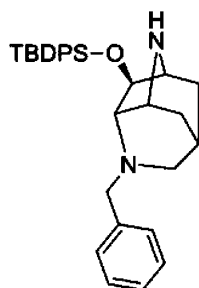
【 0 0 2 2 】

30

他の実施形態では、方法は、式 8 の化合物を製造することを含む。そのような一実施形態では、式 8 の化合物を製造する方法は、式 9 の化合物

【 0 0 2 3 】

【 化 1 0 】



40

$rac - (2R, 3R, 6S, 7aS) - 4 -$ ベンジル - 3 - (($tert$ - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2 , 6 - メタノピロ口 [3 , 2 - b] ピリジンを、ジ - $tert$ - ブチルジカルボネート (Boc_2O) と反応させて、 $tert$ - ブチルオキシカルボニル (Boc) 保護基を付加することを含む。好ましい実施形態では、この反応は、トリエチルアミン (Et_3N) を更に含む。

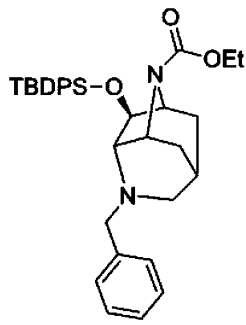
【 0 0 2 4 】

他の実施形態では、方法はまた、式 9 の化合物を製造することを含む。そのような一実施形態では、式 9 の化合物を製造する方法は、式 10 の化合物

50

【 0 0 2 5 】

【 化 1 1 】



10

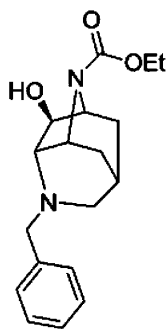
(2 R , 3 R , 6 S , 7 a S) - エチル 4 - ベンジル - 3 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートを、ヨードトリメチルシランと反応させることを含む。

【 0 0 2 6 】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 0 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 0 の化合物を製造する方法は、式 1 1 の化合物

【 0 0 2 7 】

【 化 1 2 】



20

(2 R , 3 S , 6 S , 7 a S) - エチル - 4 - ベンジル - 3 - ヒドロキシオクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートを、T B D P S と反応させることを含む。好ましい実施形態では、この反応は、イミダゾールを更に含む。

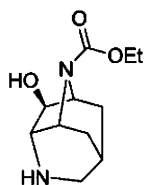
30

【 0 0 2 8 】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 1 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 1 の化合物を製造する方法は、式 1 2 の化合物

【 0 0 2 9 】

【 化 1 3 】



40

(2 R , 3 S , 6 S , 7 a S) - エチル 3 - ヒドロキシオクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートを、ベンズアルデヒドと反応させることを含む。好ましい実施形態では、この反応は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (S T A B) を更に含む。

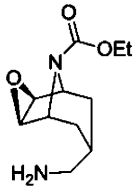
【 0 0 3 0 】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 2 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 2 の化合物を製造する方法は、式 1 2 . a の化合物

【 0 0 3 1 】

50

【化 1 4】



(1R, 2R, 4S, 5S, 7s) - エチル 7 - (アミノメチル) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 2 , 4] ノナン - 9 - カルボキシレート を、溶媒中で環化させることを含む。溶媒は、エタノール (Et OH) であり得る。

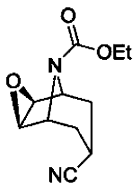
10

【 0 0 3 2】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 2 . a の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 2 . a の化合物を製造する方法は、式 1 3 の化合物

【 0 0 3 3】

【化 1 5】



(1R, 2R, 4S, 5S, 7s) - エチル 7 - シアノ - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 2 , 4] ノナン - 9 - カルボキシレート を、水素と反応させることを含む。この反応は、触媒の存在下で行ってもよい。一実施形態では、触媒は、ニッケルを含む。例えば、触媒は、ラネーニッケルであり得る。

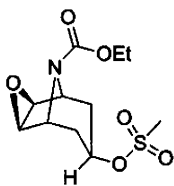
20

【 0 0 3 4】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 3 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 3 の化合物を製造する方法は、式 1 4 の化合物

【 0 0 3 5】

【化 1 6】



(1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル 7 - ((メチルスルホニル) オキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 2 , 4] ノナン - 9 - カルボキシレート を、シアン化カリウムと反応させることを含む。他の実施形態では、この反応は、18 - クラウン - 6 (1 , 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサシクロオクタデカン) を更

30

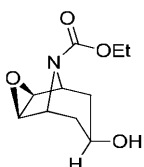
【 0 0 3 6】

他の実施形態では、方法はまた、式 1 4 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 1 4 の化合物を製造する方法は、式 1 5 の化合物

40

【 0 0 3 7】

【化 1 7】



(1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル 7 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 9 - アザト

50

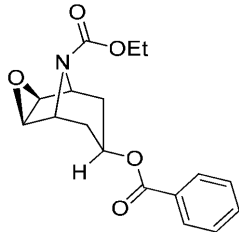
リシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-9-カルボキシレートを、塩化メシルと反応させることを含む。好ましい実施形態では、この反応は、トリエチルアミン(ET₃N)を更に含む。

【0038】

他の実施形態では、方法はまた、式15の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式15の化合物を製造する方法は、式16の化合物

【0039】

【化18】



10

(1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル 7 - (ベンゾイルオキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン - 9 - カルボキシレートを、還元剤と反応させることを含む。還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムであり得る。

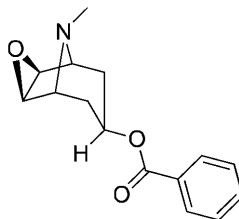
【0040】

他の実施形態では、方法はまた、式16の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式16の化合物を製造する方法は、式17の化合物

20

【0041】

【化19】



(1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン - 7 - イル安息香酸塩を、クロロギ酸エチルと反応させることを含む。好ましい実施形態では、この反応は、塩基を更に含む。この塩基は、炭酸カリウムであり得る。

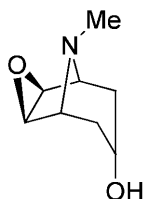
30

【0042】

他の実施形態では、方法はまた、式17の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式17の化合物を製造する方法は、式18の化合物

【0043】

【化20】



40

(1R, 2R, 4S, 5S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン - 7 - オル)を、活性化剤の存在下で安息香酸と反応させることを含む。この活性化剤は、トリフェニルホスフィン(PPH₃)とジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、又はPPH₃とジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)であり得る。

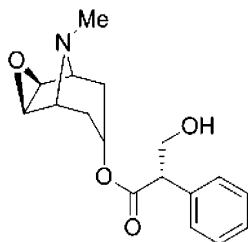
【0044】

50

他の実施形態では、方法はまた、式 18 の化合物を製造することを含む。そのような実施形態では、式 18 の化合物を製造する方法は、式 19 の化合物

【 0 0 4 5 】

【 化 2 1 】



10

(2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0.2,4]ノナン-7-イル-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸臭化水素酸三水和物(スコポラミン)を、還元剤と反応させることを含む。還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムであり得る。好ましい実施形態では、この反応は、イソプロピルアルコール中のHClを更に含む。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、神経因性疼痛の治療又は予防を必要とする対象における、治療又は予防に使用される。他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、慢性疼痛の治療又は予防を必要とする対象における、治療又は予防に有用である。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 7 】

上記の発明の概要、並びに以降の本発明の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むことでより良好に理解され得る。本発明を例示する目的で、図面は本発明の実施形態を示す。しかしながら、本発明は、示される正確な構成、実施例、及び手段に限定されないことが理解されるべきである。

【図1】本発明の一実施形態による、式18の化合物の ^1H NMR(CDCl_3)分析の結果を示す。

【図2】本発明の一実施形態による、式17の化合物のMS分析の結果を示す。

30

【図3A】式16の化合物の構造分析の結果を示す。式16の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図3B】式16の化合物の構造分析の結果を示す。式16の化合物のMS分析の結果を示す。

【図4】式15の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図5】式14の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図6】式13の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図7】式12の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図8A】式11の化合物の構造分析の結果を示す。式11の化合物のMS分析の結果を示す。

40

【図8B】式11の化合物の構造分析の結果を示す。式11の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図9A】式10の化合物の構造分析の結果を示す。式10の化合物のLCMS分析の結果を示す。

【図9B】式10の化合物の構造分析の結果を示す。式10の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図10】式9の化合物のLCMS分析の結果を示す。

【図11A】式8の化合物の構造分析の結果を示す。式8の化合物の ^1H NMR分析の結果を示す。

【図11B】式8の化合物の構造分析の結果を示す。式8の化合物のLCMS分析の結果

50

を示す。

【図 1 2 A】式 7 の化合物の構造分析の結果を示す。式 7 の化合物の L C M S 分析の結果を示す。

【図 1 2 B】式 7 の化合物の構造分析の結果を示す。式 7 の化合物の ^1H N M R 分析の結果を示す。

【図 1 3】式 2 の化合物の ^1H N M R 分析の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 8 】

本発明の実施形態について以下で詳細に述べる。これらの実施形態を説明する際に、明瞭化のために特定の用語が使用される。しかしながら、本発明は、選択された特定の用語に限定されるように意図されていない。関連分野の当業者であれば、他の等価部分を用いることができ、他の方法が開発され得ることを認識するであろう。

【 0 0 4 9 】

特定の定義

「アルキル」という用語とは、例えば、鎖内に 1 ~ 1 2 個の炭素原子を有する炭化水素鎖内の、分岐又は非分岐炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基である。アルキル基の例としては、メチル (M e) エチル (E t)、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル (t B u)、ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及び当該技術分野における従来技術及び本明細書に提供される教示に照らして、前述の例のうちのいずれか 1 つに等価であるとみなされる基が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

「ハロアルキル」という用語とは、鎖内に 1 ~ 1 2 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 つの水素がハロゲンで置換されている、直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル基である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル基である。1 つの例示的な置換基は、フルオロである。本発明の好ましい置換アルキル基としては、トリフルオロメチル基などのトリハロゲン化アルキル基が挙げられる。ハロアルキルとしては、 CF_3 、 CH_2F 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 1 】

「シクロアルキル」とは、3 ~ 7 個の炭素原子を有する単環式、非芳香族炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 5 2 】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基を分子の残部に連結する末端酸素を有する、直鎖又は分岐鎖アルキル基を含む。いくつかの実施形態において、アルコキシ基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ基である。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。

【 0 0 5 3 】

「複素環」という用語は、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子を任意選択的に含有する、単環式又は二環式炭化水素環構造を表す。複素環は、環中に 2 ~ 1 0 個の炭素原子を有し得る。

【 0 0 5 4 】

「ハロゲン」という用語は、塩素、フッ素、臭素、又はヨウ素を表す。「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを表す。

【 0 0 5 5 】

波線

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

【 化 2 2 】

「 $\sim$ 」

は、分子の残部への付着点を示す。

【 0 0 5 7 】

「ベンジル」及び $-CH_2-$ フェニルは、互換可能に用いられる。

【 0 0 5 8 】

「薬学的に許容される」は、連邦政府若しくは州政府の規制当局又は米国以外の国の該当する当局により承認された又は承認可能であること、あるいは動物における、より具体的にはヒトにおける使用について米国薬局方又は他の一般的に認知されている薬局方に列挙されていることを意味する。

10

【 0 0 5 9 】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的に、そのような塩類としては、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など等の無機酸で形成される、若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2.2.2] - オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など等の有機酸で形成される酸付加塩、あるいは(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンによって置き換えられる、又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N - メチルグルカミンなど等の有機塩基で調整するとき形成される塩が挙げられる。更なる塩類としては、あくまで例示にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、化合物が塩基性官能基を含有する場合は、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩のような非毒性の有機酸又は無機酸の塩が挙げられる。

20

30

【 0 0 6 0 】

「薬学的に許容されるビヒクル」は、本発明の化合物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す。「薬学的に許容される賦形剤」は、薬理学的組成物に添加されるか、又は別の方法で薬剤の投与を容易にするためにビヒクル、担体、又は希釈剤として用いられ、かつそれらと適合性がある、無毒性であり、生物学的に耐容性であり、かつ別の方法で対象への投与に生物学的に好適である物質、例えば不活性物質を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及びデンプンの種類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物、油及びポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【 0 0 6 1 】

「対象」には、ヒトが含まれる。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書において互換可能に使用される。

【 0 0 6 2 】

任意の疾患又は障害を「治療する」又はそれらの「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を寛解させること(すなわち、疾患又は少なくとも1つのその臨床症状の進展を阻止又は低減すること)を指す。別の実施形態では、「治療する」又は「治療」とは、対象によって認識されない場合がある少なくとも1つの身体的パラメータを寛解させるこ

50

とを指す。更に別の実施形態では、「治療する」又は「治療」とは、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか又はその両方において、疾患又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」又は「治療」とは、疾患又は障害の発症を遅延させることを指す。

【0063】

本発明にかかる治療方法では、このような疾患、障害若しくは病態に罹患しているか、又はこれら疾患、障害若しくは病態であると診断された対象に、治療的有効量の本発明にかかる薬学的薬剤を投与する。「治療有効量」とは、指定の疾患、障害、又は病態に対するかかる治療を必要とする患者において、概ね所望される治療的若しくは予防的効果を得るのに十分な量又は用量を意味する。

10

【0064】

本発明の化合物の有効量又は用量は、モデル化、用量漸増試験又は臨床試験などの常法によって、並びに日常的な要因、例えば、投与若しくは薬物送達の形態又は経路、化合物の薬物動態、疾患、障害、又は病態の重篤度及び経過、対象が以前に受けていた又は現在受けている治療、対象の健康状態及び薬物に対する応答、並びに治療する医者の判断を考慮することによって確定されてもよい。用量の例は、単回又は分割用量単位（例えば1日2回、1日3回、1日4回）で対象の体重1kg当たり化合物約0.001～約200mg/日、好ましくは約0.05～100mg/kg/日、又は約1～35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合では、好適な投薬量の例示的な範囲は、約0.05～約7g/日又は約0.2～約2.5g/日である。

20

【0065】

「本発明の化合物」及び等価な表現は、本明細書に記載されている式の化合物を包含することを意味し、この表現は、状況から許容される場合、薬学的に許容される塩及び溶媒和物、例えば水和物を含む。同様に、中間体に対する言及は、それ自体が特許請求されているといまいと、状況から許容される場合はその塩及び溶媒和物を包含することを意味する。

【0066】

本明細書で使用する時、「同位体変種」という用語は、そのような化合物を構成する1個又は2個以上の原子に、不自然な割合の同位体を含有する化合物を指す。例えば、ある化合物の「同位体変種」は、放射性標識する、すなわち、例えば重水素（ ^2H 又は D ）、炭素13（ ^{13}C ）、窒素15（ ^{15}N ）などの1つ又は2つ以上の非放射性又は放射性同位体を含むことができる。そのような同位体置換が行われる化合物において、存在する場合は以下の原子は、例えば、任意の水素が $^2\text{H}/\text{D}$ であり得るか、任意の炭素が ^{13}C であり得るか、又は任意の窒素が ^{15}N であり得るように、変わり得ること、及びそのような原子の存在又は配置は、当業者によって決定され得ることが理解される。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物が薬物及び/又は基質組織分布研究に使用され得る場合に、放射線同位体による同位体変種の調製を含むことができる。本発明の放射標識化合物は、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）などの診断法にて使用することができる。放射性同位体の三重水素（すなわち ^3H ）及び炭素-14（すなわち ^{14}C ）は、取り込みが容易で、かつ検出手段としてすぐに使えるという点で特に有用である。更に、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N のような陽電子放出同位体により置換されている化合物を調製することもでき、基質受容体占有率を検査する陽電子放出断層撮影法（PET）研究に有用である。

30

40

【0067】

本発明の化合物の全ての同位体変種は、放射性であっても、なくても、本発明の範囲内に包含されることが意図される。一態様では、本明細書において、記載される化合物の重水素化又はトリチウム化類似体が提供される。

【0068】

同じ分子式を有するが、性質又はその原子の結合の配列又は空間におけるその原子の配置が異なる化合物を、「異性体」と呼ぶことも、理解される。空間におけるその原子の配

50

置において異なる異性体を、「立体異性体」と呼ぶ。

【0069】

互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と呼び、互いの重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」と呼ぶ。化合物が不斉中心を有するとき、例えば、4つの異なる基に結合している場合、1対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン・プレログのR-及びS-順位則によって又は分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性又は左旋性(すなわち、それぞれ(+)異性体又は(-)異性体)と表記される。キラル化合物は、個々のエナンチオマー又はその混合物として、存在し得る。等比率の鏡像異性体を含む混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。

10

【0070】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態であり、水素原子及び電子の置換が異なる化合物を指す。したがって、2つの構造は、 π 電子及び原子(通常、H)の移動を通して、平衡であってもよい。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基のいずれかで処理することによって迅速に相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンの酸形態及びニトロ形態であり、これらは同様に酸又は塩基で処理することにより形成される。

【0071】

互変異性体形態は、対象化合物の最適な化学的反応性及び生物活性の達成に関連する場合がある。

20

【0072】

また、本発明の化合物は、「回転異性体」、すなわち、異なる配座に至る回転が妨害され、その結果、ある配座異性体から別の配座異性体に変換するための回転エネルギー障壁が克服される場合に生じる配座異性体としても存在する場合がある。

【0073】

本発明の化合物は、1つ又は2つ以上の不斉中心を有する場合があるため、そのような化合物は、個々の(R)-若しくは(S)-立体異性体として、又はこれらの混合物として生成され得る。

【0074】

特に指示しない限り、明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、ラセミ体又は他のもののその個々の鏡像異性体及び混合物の両方を含むことを意図する。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は、当該技術分野で周知である。

30

【0075】

本明細書で使用される場合、「局所送達」という用語は、身体の特定の限られた領域への製剤又は治療剤の送達を意味する。

【0076】

本明細書で使用される場合、「全身送達」という用語は、身体中の、例えば、循環系への投与による製剤又は治療剤の送達を意味する。

【0077】

本明細書で使用される場合、「質量分析(MS)」という用語は、化学化合物をイオン化して荷電分子又は分子断片を生成し、それらの量を質量対荷電(m/z)の比の関数(質量スペクトル)として測定する分析技法を意味する。この質量スペクトルから、化学化合物の構造に関する結論を出すことができる。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「液体クロマトグラフィ質量分析(LCMS)」という用語は、液体クロマトグラフィの物理的分離能力を、質量分析の分析能力と合わせた分析技法を意味する。液体クロマトグラフィ工程では、試料は、固定相で充填されたカラムに導入され、カラム内のそれらの保持時間(R_t)毎に試料の化学化合物を分離する。次いで、保持時間の間隔に関連した1つ又は複数の化学化合物を質量分析の対象として、質量スペクトルを得ることで、この1つ又は複数の化学化合物の構造に関する結論を出すことを

50

可能にする。

【0079】

本明細書で使用される場合、「薄層クロマトグラフィ(TLC)」という用語は、試料中の化学化合物を、それらが固定相材料でコーティングされたプレートに引き上げられる異なる速度毎に分離する分析技法を意味する。

【0080】

本明細書で使用される場合、「核磁気共鳴分光(NMR)」という用語は、無線周波数パルスに対する核の組の共鳴反応の強度を測定して、核の電子環境に関する情報を得ることを可能にする分析技法を意味する。これから、核が存在する化合物の化学構造に関する結論を出すことができる。水素核(プロトン)を使用する核磁気共鳴分光技法は、プロトン核磁気共鳴分光(^1H NMR)と呼ばれる。

10

【0081】

「エステル」という用語は、本明細書において、有機化学の分野で慣習的であるように使用される。例えば、「エステル」という用語は、結合された酸素及びアルキルを持つカルボニル基、又は結合されたカルボニル及びアルキルを持つ酸素を意味し得る。

【0082】

本明細書で使用される場合、「代謝症候群」は、動物又はヒトにおけるエネルギー利用及び貯蔵の医学的又は生物学的障害を意味し、腹部肥満、上昇した血圧、上昇した空腹時血糖値、高血清トリグリセリド、及び/又は低い高密度コレステロールレベルを特徴とし得る。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、「ポリメラーゼ連鎖反応」という用語は、特定のDNA配列の多くのコピーを生成するための生物医学的技法を意味する。

【0084】

本明細書で使用される場合、「粉碎する」という用語は、材料を精製する方法を意味し、粗材料が溶媒で洗浄される。溶媒は、所望の生成物が不溶性であり、不純物が可溶性であるように選択することができ、その場合、精製した生成物が固体のままであり、不純物が溶媒で除去される。反対に、溶媒は、所望の生成物が可溶性であり、不純物が不溶性であるように選択することができ、その場合、精製した生成物が溶液中にあり、不純物が固体として除去される。次いで、溶媒を、例えば、蒸発によって除去して、精製した生成物を得ることができる。

30

【0085】

本明細書で使用される場合、「Boc保護」は、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)基を保護基として持つ化学化合物の官能化を意味する。これは、化学化合物が全体として、そうでなければ無保護基を不必要に攻撃する試薬で処理されることを可能にする。その後、保護基を脱保護して、所望の元の基をもたらすことができる。

【0086】

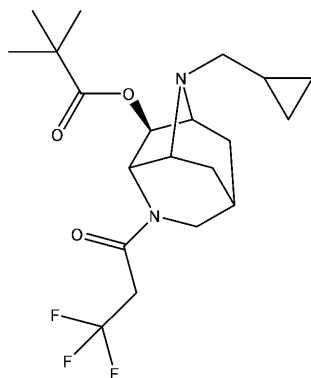
例示的な化合物

本発明は、式1の構造の化合物

【0087】

40

【化 2 3】



式 1

(2S, 3S, 6R, 7aR) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン - 3 - イルピバレート、及びその立体異性体の構造を有する分子を提供する。この化合物は、実施例 1 に記載されるスキームに記載の反応シーケンスによって調製され得る。

【0088】

薬学的組成物及び投与

本発明の化合物は、薬学的薬剤として有用であり、本明細書で定義される、治療有効量の本発明の化合物、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む薬学的組成物に組み込まれ得る。

【0089】

本発明の化合物はまた、薬学的薬剤として有用な誘導体化合物の製造において使用することもでき、これも同様に、治療有効量のそのような誘導体化合物及び薬学的に許容される担体又は希釈剤で調製された薬学的組成物に組み込まれ得る。

【0090】

本発明の化合物、及びそのようなその誘導体は、ヒト及び動物における病態、疾患、及び障害の治療において有用であり得る。そのような化合物は、薬学的組成物として製剤化され、治療を必要とする対象、例えばヒト患者などの哺乳動物に、選択された投与経路に適合された様々な形態で投与され得る。例えば、本発明の化合物は、経口、鼻腔的、腹腔内、又は非経口的、静脈内、筋肉内、局所、若しくは皮下経路、又は組織への注射による投与のために製剤化されてもよい。

【0091】

したがって、本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤若しくは消化可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルとの組み合わせで経口的に、又は吸入若しくは吹送によって全身的に投与されてもよい。それらは、硬殻若しくは軟殻ゼラチンカプセルに封入され得るか、錠剤に圧縮され得るか、又は患者の食事の食べ物に直接組み込まれ得る。経口治療投与の場合、化合物は、1つ又は2つ以上の賦形剤と組み合わせられ、摂取可能な錠剤、パッカレット、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。化合物は、不活性粉末状担体と組み合わせられ、対象によって吸入されるか又は吹送されてもよい。そのような組成物及び調製物は、本発明の化合物の少なくとも0.1%を含有すべきである。そのような組成物及び調製物中の本発明の化合物の割合は、当然のことながら変動してもよく、便宜的に所与の単位剤形の重量の約2%～約60%であり得る。そのような治療上有用な組成物中の化合物の量は、有効な投薬量レベルが得られるようなものである。

【0092】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセルなどはまた、以下を含有してもよい。トラガカント、アカシア、トウモロコシデンプン、若しくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸など等の崩壊剤

10

20

30

40

50

；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及びスクロース、フルクトース、ラクトース、若しくはアスパルテムなどの甘味剤、又はペパーミント、ウィンターグリーンの油、若しくはチェリー味などの香味剤が添加されてもよい。単位剤形がカプセルである場合、上記種類の材料に加えて、植物油又はポリエチレングリコールなどの液体担体を含蔵し得る。様々な他の材料は、コーティングとして、又は別の方法で固体単位剤形の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤、丸薬、又はカプセルは、ゼラチン、ワックス、シェラック、又は糖などでコーティングされ得る。シロップ又はエリキシルは、活性化合物、スクロース、又はフルクトースを甘味剤として、メチル及びプロピルパラベンを保存剤として、色素、並びにチェリー又はオレンジ味などの香味剤を含蔵してよい。当然のことながら、任意の単位剤形を調製する際に使用される任意の材料は、薬学的に許容され、用いられる量で実質的に非毒性であるべきである。加えて、化合物は、持続放出調製物及びデバイスに組み込まれてもよい。例えば、化合物は、時間放出カプセル、時間放出錠剤、時間放出丸薬、及び時間放出ポリマー又はナノ粒子に組み込まれ得る。

10

【0093】

化合物はまた、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内に投与されてもよい。化合物の溶液は、水中で調製され、任意に非毒性界面活性剤と混合され得る。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びそれらの混合物中、並びに油中で調製され得る。従来の保管及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するために保存剤を含蔵し得る。

【0094】

20

注射又は注入に好適な薬学的剤形としては、無菌注射液又は注入液又は分散液の即時調製のために適合され、任意にリボソームにカプセル化される化合物を含む、無菌水溶液若しくは分散液、又は無菌粉末が挙げられ得る。全ての場合において、最適な剤形は、製造及び保存の条件下で無菌、流体、かつ安定であるべきである。液体担体又はビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びそれらの好適な混合物を含む溶媒又は液体分散媒であり得る。例えば、リボソームの形成により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、又は界面活性剤の使用により、適正な流動性を維持することができる。微生物の作用の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの様々な抗細菌剤及び抗真菌剤によって実現することができる。多くの場合、等張性剤、例えば、糖、緩衝剤、又は塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。吸収を遅らせる薬剤の組成物、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン中で使用することによって、注射用組成物の長期的な吸収をもたらすことができる。

30

【0095】

無菌注射液は、必要量の化合物を、必要に応じて上に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒に組み込むことによって、好ましくはその後ろに濾過滅菌を行うことによって調製される。無菌注射液の調製用の無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め無菌濾過された溶液中に存在する活性成分及び任意の追加の所望の成分の粉末をもたらす、真空乾燥及び凍結乾燥技法である。

40

【0096】

局所投与の場合、化合物は、純粋な形態で適用され得る。しかしながら、それらを組成物又は製剤として、固体又は液体であり得る皮膚学的に許容される担体と組み合わせ、皮膚に投与することが望ましい場合がある。

【0097】

有用な固体担体としては、細分された固体、例えばタルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどが挙げられる。他の固体担体としては、非毒性ポリマーナノ粒子又は微粒子が挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコール、若しくはグリコール、又は水/アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、化合物は、任意に非毒性界面活性剤を用いて、有効レベルで溶解又は分散され得る。香料などのアジュバント及び追加の

50

抗菌剤を添加して、所与の用途のために特性を最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収パッドから適用され得るか、包帯及び他の手当て用品にしみ込ませるために使用され得るか、又はポンプ型若しくはエアロゾルスプレーを使用して罹患した領域の上に噴霧され得る。

【0098】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩、及びエステルなどの増粘剤、脂肪アルコール、改質セルロース、又は改質鉱物材料を液体担体と共に用いて、使用者の皮膚に直接適用するための、塗布可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することもできる。

【0099】

化合物を皮膚に送達するために使用することができる有用な皮膚学的組成物の例は、当該技術分野において既知である。例えば、Jacquetら（米国特許第4,608,392号）、Geria（米国特許第4,992,478号）、Smithら（米国特許第4,559,157号）、及びWortzman（米国特許第4,820,508号）（これらの全てが参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

10

【0100】

そのような製剤中の本発明の治療的化合物の濃度は、製剤の性質及び意図される投与経路に応じて広く変動し得る。例えば、ローションなどの液体組成物中の化合物の濃度は、好ましくは約0.1~25重量%、又はより好ましくは約0.5~10重量%であり得る。ゲル又は粉末などの半固体又は固体組成物中の濃度は、好ましくは、約0.1~5重量%、又はより好ましくは約0.5~2.5重量%であり得る。

20

【0101】

本発明の薬剤の有効投薬量及び投与経路は、従来のとおりである。薬剤の正確な量（有効用量）は、例えば、対象の種、年齢、体重、及び全身又は臨床状態、治療される任意の障害の重症度又は機序、使用される特定の薬剤又はビヒクル、投与の方法及びスケジュールなどに応じて対象毎に異なる。治療有効用量は、当業者に既知の従来手順によって経験的に決定され得る。例えば、The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New Yorkを参照されたい。例えば、有効用量は、最初に細胞培養アッセイ又は好適な動物モデルのいずれかにおいて推定され得る。動物モデルを使用して、適切な濃度範囲及び投与経路を決定することもできる。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける投与に有用な用量及び経路を決定することができる。マウス及び他の動物における有効投薬量をヒトに対して推定するための方法は、当該技術分野において既知である。例えば、米国特許第4,938,949号）（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。治療用量はまた、比較治療剤の投薬量に対する類推によって選択され得る。

30

【0102】

特定の投与形態及び投薬計画は、症例の詳細（例えば、対象、疾患、関与する疾患状態、及び治療が予防的であるか否か）を考慮して、担当医により選択されるであろう。治療は、数日から数ヶ月又は数年の期間にわたって、日用量又は複数の日用量の化合物（複数可）を必要とし得る。

40

【0103】

しかしながら、一般に、好適な用量は、1日当たり約0.001~約100mg/体重1kg、好ましくは1日当たり約0.01~約100mg/体重1kg、より好ましくは1日当たり約0.1~約50mg/体重1kgの範囲内であるか、又は更により好ましくは、1日当たり約1~約10mg/体重1kgの範囲内である。例えば、好適な用量は、1日当たり約1mg/体重1kg、10mg/体重1kg、又は50mg/体重1kgであり得る。

【0104】

化合物は、単位剤形で好都合に投与され、例えば、単位剤形当たり約0.05~約1000mg、約0.5~約10000mg、約5~約1000mg、又は約50~約50

50

0 mg の活性成分を含有する。

【0105】

化合物を投与して、例えば、約 0.25 ~ 約 200 μ M、約 0.5 ~ 約 75 μ M、約 1 ~ 約 50 μ M、約 2 ~ 約 30 μ M、又は約 5 ~ 約 25 μ M のピーク血漿濃度を達成することができる。例示的な望ましい血漿濃度としては、少なくとも 0.25、0.5、1、5、10、25、50、75、100、又は 200 μ M が挙げられる。例えば、血漿レベルは、約 1 ~ 約 100 マイクロモル又は約 10 ~ 約 25 マイクロモルであり得る。これは、例えば、任意に生理食塩水中の化合物の 0.05 ~ 5 % 溶液の静脈内注射によって達成され得るか、又は約 1 ~ 約 100 mg の化合物を含有するボラスとして経口的に投与され得る。望ましい血液レベルは、連続注入又は間欠注入によって維持され得る。

10

【0106】

化合物は、単一用量で、又は適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1 日当たり 1 用量として、又は 1 日当たり 2 回、3 回、4 回、若しくはそれ以上のサブ用量として好都合に提示され得る。サブ用量自体が、例えば、吸入器からの複数吸入などの、多くの別個の緩く間隔を空けた投与に更に分割されてもよい。

【0107】

本出願において記述、引用、又は参照される、学術論文、特許出願、及び特許を含むが、これらに限定されない全ての文書、参照文献、及び情報は、各々が個々に組み込まれているかのように、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

20

【実施例】

【0108】

実施例 1：式 I の化合物の合成

式 I の化合物は、スキーム 1 ~ 18 において後述される工程によって、式 19 の化合物（スコポラミン [51-34-3]）（(2S) - (1R, 2R, 4S, 5S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン - 7 - イル - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルプロパノエート臭化水素酸三水和物）から合成した。

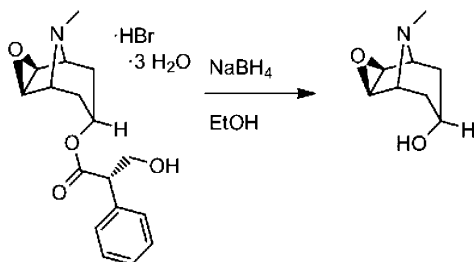
【0109】

第 1 の工程をスキーム 1 に例示する。

【0110】

【化 24】

30



式 19

式 18

スキーム 1

40

【0111】

10 リットルの 4 首丸底フラスコの中に、水素化ホウ素ナトリウム (172 g、455 mmol) を、氷浴中 3 リットルの絶対エタノール中の式 19 の化合物 (333 g、760 mmol) の機械的に攪拌された懸濁液に、約 2 時間にわたって少量ずつ添加した。この時間の間にガス形成が起こり、懸濁液を一晚、周囲温度に加温しながら攪拌した。およそ 10 で加熱している間に、突然の追加のガス形成及び発泡が起こった。

【0112】

次いで、白濁した懸濁液を、その元の量の約半分（すなわち、約 3 L から 1.5 L）に濃縮して、追加の沈殿物が観測され、これがバッチをもたらした。一方で、イソプロピルアルコール (IPA) (5318 mmol、1.064 L) 中の 5 M HCl を、2 L の

50

技術的ジエチルエーテル (Et_2O) で希釈した。次いで、得られた塩酸 (HCl) 溶液を、攪拌しながら、氷冷したバッチに滴下添加した。白色懸濁液を、一晩機械的に攪拌して、ホウ酸塩を完全に加水分解させた。

【0113】

反応混合物を濾過し、得られた固体を 500 mL 分量の Et_2O で 2 回濯いだ。乾燥した固体 (いくらかの Et_2O を含有した) を、透明な溶液が得られるまで、最小量の 10 % 水性炭酸カリウム (K_2CO_3) 溶液 (約 1.5 L) に溶解した。200 mL の塩水及び約 50 g の固体 NaCl を、溶液に添加した。次いで、水相を、クロロホルム / メタノール (MeOH) / [MeOH 中の 7 N NH_3] (85 : 14 : 1) で完全に抽出した。この手順を、各々 1.0 L 分量のこの溶媒混合物で 5 回行った。

10

【0114】

合わせた有機抽出物を乾燥させ (硫酸ナトリウム (Na_2SO_4))、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、102.2 g (659 mmol) の式 18 の化合物 ($(1R, 2R, 4S, 5S)$ - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 7 - オール) を、わずかに茶褐色の油として 87 % 収率で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) (図 1) は、少量の不純物と共に、式 18 の化合物との構造的な一致を示した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 4.03 ~ 4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20 ~ 3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14 ~ 2.08 (m, 2H), 1.69 ~ 1.37 (m, 3H)。

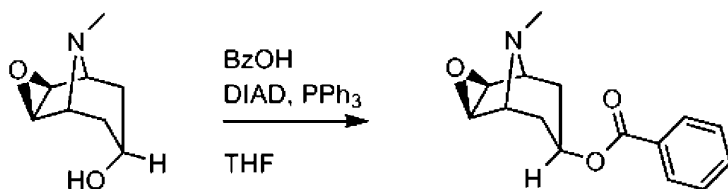
20

【0115】

次の工程は、スキーム 2 により例示されるように進めた。

【0116】

【化 25】



式 18

式 17

30

スキーム 2

【0117】

1000 mL の乾燥テトラヒドロフラン (THF) 中の式 18 の化合物 (102.2 g、659 mmol)、安息香酸 (BzOH) (97 g、790 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (PPh_3) (207 g、790 mmol) の溶液に、100 mL の乾燥 THF 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (160 g、790 mmol、154 mL) の溶液を、4 時間の期間にわたって滴下添加した。添加の間、アセトン / ドライアイスを使用して、溶液を $-35 \sim -25$ で保持した。次いで、透明な無色の溶液を氷浴から取り出し、室温で一晩攪拌した。

【0118】

40

試料を採取及び分析し、この分析は、反応が完了に至ったことを示した。反応混合物を濃縮し、1 L の酢酸エチル (EtOAc) に溶解し、1 L の飽和重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) で、その後水性 2 M HCl (1 L で 1 回、0.5 L で 2 回) で抽出した。合わせた酸性水性画分を、1 L の EtOAc でもう 1 度洗浄した。およそ 400 g の炭酸カリウム (K_2CO_3) を、ガス形成が観測されなくなるまで、攪拌しながら酸性水層に滴下添加した。得られた溶液の pH は、わずかに塩基性であり、わずかに混濁した黄色であった。

【0119】

次いで、水相を 9 : 1 のジクロロメタン (DCM) / MeOH (各々 1 L で 3 回) 溶液で抽出し、合わせた有機画分を硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、濃

50

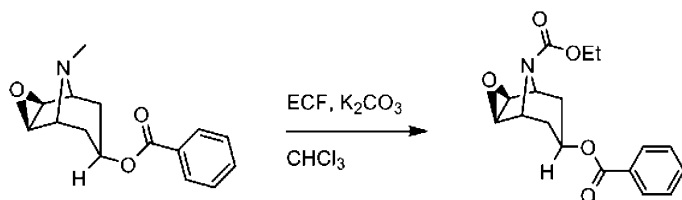
縮して 118.3 g (447 mmol) の式 17 の化合物 ((1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 7 - イル安息香酸塩) を得た後、MS (図 2) により 67.9 % 収率で 98 % 純度を有することが確認された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.07 ~ 7.93 (m, 2 H), 7.59 ~ 7.48 (m, 1 H), 7.44 ~ 7.40 (m, 2 H), 5.39 ~ 5.30 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.42 ~ 3.25 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.10 ~ 2.04 (m, 2 H), 1.92 ~ 1.86 (m, 2 H)。

【 0120 】

次の工程を、スキーム 3 に例示されるように進めた。

【 0121 】

【 化 26 】



式 17

式 16

スキーム 3

【 0122 】

クロロホルム (350 mL) 中の式 17 の化合物 (201.9 g、779 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下 (ストリームではない)、 K_2CO_3 (452 g、3270 mmol) 及びクロロギ酸エチル (279 g、2569 mmol、247 mL) を添加して、淡黄色の懸濁液を形成し、次いでこれを還流下で一晩撹拌した。

【 0123 】

次いで、試料を採取及び分析して、反応が、生成物である式 16 の化合物 (1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル 7 - (ベンゾイルオキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 9 - カルボキシレート) への 74 % 変換に達していたことを示した。混合物を、還流温度で更に 24 時間にわたって更に撹拌した。

【 0124 】

次いで、別の試料を採取及び分析して、反応が生成物への 75 % 変換に達していたことを示した。反応を完了させるために、追加の K_2CO_3 (53.8 g、389 mmol) 及びクロロギ酸エチル (85 g、779 mmol、74.8 mL) を反応溶液に添加し、混合物を還流温度で一晩撹拌した。

【 0125 】

一晩撹拌及び還流させた後、別の試料を採取し、これを分析して、反応が式 16 の化合物への 81 % 変換に達していたことを示した。

【 0126 】

次いで、反応混合物を 500 mL の DCM で希釈し、有機層を 750 mL の半飽和水性 $NaHCO_3$ 溶液、750 mL の 0.4 M 水性 HCl、及び 750 mL の塩水で洗浄した。次に、混合物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮した後、黄色の油を得た。300 mL のヘプタンを添加し、混合物を一晩激しく撹拌した。

【 0127 】

白色の懸濁液が形成されており、大きな白色の塊を含有していたため、スパチュラで押しつぶした。懸濁液をガラスフィルタで濾過し、およそ 250 mL のヘプタン及びおよそ 200 mL のペンタンで濯いだ。次いで、懸濁液を、真空オーブンを使用して 3 時間乾燥させ、式 16 の化合物を白色の固体 (219.6 g、692 mmol、89 % 収率) として得た。生成物の LCMS は、95 % 超の収率パーセントを示し、MS (図 3 B) 及び ¹

10

20

30

40

50

^1H NMR (図3A) に示される所望の生成物と、質量及び構造が一致した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01~7.97 (m, 2H), 7.61~7.53 (m, 1H), 7.48~7.42 (m, 2H), 5.48~5.39 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56~3.53 (m, 2H), 2.34~2.21 (m, 2H), 1.98~1.86 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

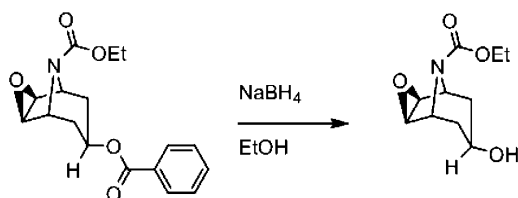
【0128】

次の工程を、スキーム4に例示されるように進めた。

【0129】

【化27】

10



式16

式15

スキーム4

【0130】

20

6 Lの3首フラスコ内で、水素化ホウ素ナトリウム (157 g、4152 mmol) を、室温の1.5 Lの絶対エタノール中の式16の化合物 (219.6 g、692 mmol) の懸濁液に添加した。反応は発熱性であり、およそ4時間の期間にわたって60 超の内部温度を有しており、反応中、極度のガス/発泡体形成が観測された。懸濁液を、50で一晩磁氣的に攪拌した。

【0131】

次いで、試料を採取し、TLCにより分析して、反応が完了に至ったことを示した。得られた生成物は、白色の固体であり、これが夜間に磁気攪拌器を停止させた。混合物を減圧下で濃縮し、白色の固体残渣を、1 Lのクロロホルムと3.5 Lの半飽和水性NaHCO₃溶液とに分割した。次に層を分離し、水層を追加のクロロホルム (各々1 Lで2回) で抽出した。合わせた有機層を、1 Lの塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、およそ220 gの生成物を白色の固体として得て、これを0.6 Lのヘプタン中で一晩、磁気攪拌器で攪拌した。

30

【0132】

次いで、混合物を濾過し、生成物は、球体を形成していたため押しつぶし、500 mLのヘプタンをそれらに添加した。混合物を、磁気攪拌器で一晩激しく攪拌した。

【0133】

混合物を一晩攪拌した後、オフホワイトの懸濁液は、依然として球体を含有していたため、次いでそれらをスパチュラで押しつぶした。懸濁液を濾過し、残渣を、およそ300 mLのヘプタンで濯ぎ、真空により乾燥させて、およそ148 gの生成物を得た。

40

【0134】

試料を採取し、 ^1H NMRにより分析して、構造が、式15の化合物 (1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル7 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 9 - カルボキシレート) と一致していることを示した (図4)。

【0135】

残渣を、およそ300 mLのEt₂O中で1時間攪拌した。白色の懸濁液を濾過し、残渣を、およそ300 mLのEt₂Oで再度濯いだ後、真空により (N₂ 流下で) 乾燥させて、式15の化合物 (122 g、572 mmol、82% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.23~4.09 (m, 3H), 3.42~3.39 (m, 2H), 2.15~2.08 (

50

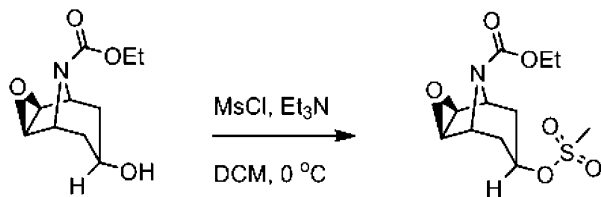
m, 2 H), 1.73 ~ 1.62 (m, 2 H), 1.44 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0136】

次の工程を、スキーム5に例示されるように進めた。

【0137】

【化28】



式15

式14

スキーム5

【0138】

トリエチルアミン (22.78 g、225 mmol、31.4 mL) 及びメシル - Cl (23.64 g、206 mmol、16.08 mL) を、0 の DCM (500 mL) 中の式15の化合物 (40 g、188 mmol) の溶液に滴下添加した。添加が完了すると、氷浴を除去し、わずかに白濁した懸濁液を、室温に加温しながら撹拌した。

【0139】

1時間後に試料を採取し、TLCにより分析して、完全な変換が起こったことを示した。次いで、反応混合物を、500 mLの水で2回洗浄した。DCM層は白濁しているように見え、Na₂SO₄上で乾燥させ (これが層をより透明にした)、次いで濾過し、減圧下で濃縮して、粘性の油を得た。油をトルエンで2回揮散させて、54.2 gの淡茶褐色の固体を得、これは、21重量%のトルエンを含有していた。

【0140】

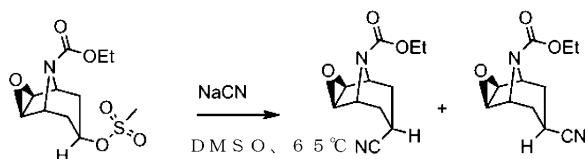
重量が43.2 g (148 mmol、78.9%収率) で一定するまで、固体を真空下、50 で更に乾燥させ、式14の化合物 ((1R, 2R, 4S, 5S, 7r) - エチル 7 - ((メチルスルホニル) オキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 9 - カルボキシレート) を得た。試料を採取し、構造を ¹H NMR により確認した (図5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 5.11 ~ 5.02 (m, 1 H), 4.54 ~ 4.53 (m, 1 H), 4.44 ~ 4.43 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.47 ~ 3.45 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.28 ~ 2.23 (m, 2 H), 2.00 ~ 1.90 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0141】

次の工程を、スキーム6に例示されるように進めた。

【0142】

【化29】



式14

式13 式13. a

スキーム6

【0143】

シアン化カリウム (12.14 g、186 mmol) 及び18 - クラウン - 6 (1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサオキサシクロオクタデカン) (0.493 g、1.86

10

20

30

40

50

4 mmol) を、300 mL の乾燥ジメチルスルホキシド中の式 14 の化合物 (19.8 g、62.1 mmol、91%) の溶液に添加して、薄黄色の溶液を形成し、これを 65 で 2 日半、又はおよそ 65 時間攪拌し、淡茶色の溶液を得た。

【0144】

試料を採取し、TLC により分析して (1:1 のヘプタン/DME、モリブデン酸染色を必要とした)、所望の生成物へのクリーンな変換を示した (exo-エピマー副生成物は観測されなかった)。しかしながら、この時点で、出発材料も観測されたため、反応は完了していなかったことが見出された。攪拌を計 118 時間にわたって続け、その後、茶色の溶液を室温に冷却し、追加のバッチと合わせた後、2 L の EtOAc と、2 L の水とに分割した。

【0145】

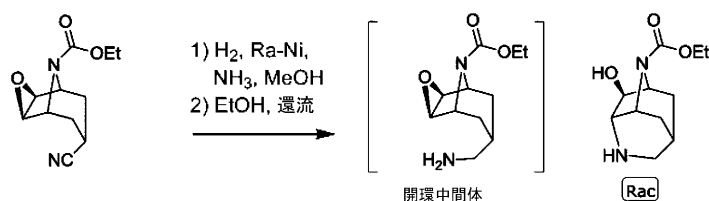
層を分離し、有機層を 1 L の塩水で 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物である式 13 の化合物 (1R, 2R, 4S, 5S, 7s) - エチル 7 - シアノ - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3.3.1.02,4] ノナン - 9 - カルボキシレート) を得た。生成物を、重力カラムクロマトグラフィ (750 g シリカ、ヘプタン/[5 → 50% EtOAc]) により精製して、15.1 g の白色の固体、又は式 13 の化合物を得た。試料を採取し、 ^1H NMR (図 6) により分析して、生成物が、式 13 の構造と一致しているが、この生成物は、10 重量% の exo-副生成物 (これはフォローアップ反応に対して問題ではなかった) 及び 7.5 重量% のヘプタンを含有していたことを示した。全ての実験からの合わせた収率は、溶媒及び副生成物含有量の補正後、7.55 g、又は 45% 収率であった。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.53 ~ 4.52 (m, 1H), 4.43 ~ 4.41 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 ~ 3.68 (m, 2H), 2.93 ~ 2.89 (m, 1H), 2.22 ~ 2.12 (m, 2H), 2.04 ~ 1.98 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0146】

次の工程を、スキーム 7 に例示されるように進めた。

【0147】

【化 30】



スキーム 7

【0148】

水中のラネーニッケルの 50% スラリーを、350 mL の MeOH / 200 mL のアンモニア (MeOH 中 7 N) 中の式 13 の化合物 (18.20 g、82 mmol) の溶液に添加した。この溶液を窒素雰囲気下で保持し、ラネーニッケルスラリーを、激しく攪拌しながら、暗黒色の懸濁液が得られるまで添加した。

【0149】

反応容器を空にし、 H_2 バルーンで再充填し、これを 2 回繰り返した後、バルーンにより作成された H_2 雰囲気下、45 で攪拌した。3 時間後に試料を採取し、1:1 のヘプタン/ジメトキシエタン (DME) を使用して TLC により分析して、反応が完了したことを示した。反応混合物を、MeOH で事前に濯いだセライトの短いパッドで濾過した。残渣もまた、追加の MeOH で濯いだ。

【0150】

次いで、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色の油を得た。この粗生成物は、主に式 12 . a の化合物 (1 R , 2 R , 4 S , 5 S , 7 s) - エチル 7 - (アミノメチル) - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 2 , 4] ノナン - 9 - カルボキシレートの開環アミン、及びより少ない程度で、式 12 の化合物 (rac - (2 R , 3 S , 6 S , 7 a S) - エチル 3 - ヒドロキシオクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) の (所望の) 環化アミンで構成されていた。

【 0 1 5 1 】

主な endo - 異性体の環化を完了させるために、中間体を、500 mL の絶対エタノールに溶解し、これが淡黄色の溶液をもたらし、次いで、一晩攪拌及び還流させた。

【 0 1 5 2 】

試料を採取し、減圧下で濃縮し、 CDCl_3 に溶解し、 $^1\text{H NMR}$ (図 7) により分析して、中間体である開環 endo - 異性体が環化していたことを示した。およそ 9 % の生成物は、開環 exo - アミンであり、いくつかの溶媒が残っていたことを更に示した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム - d) δ 4 . 46 ~ 4 . 01 (m , 5 H) , 3 . 50 ~ 3 . 44 (m , 1 H) , 3 . 16 ~ 3 . 11 (m , 1 H) , 3 . 96 ~ 2 . 93 (m , 1 H) , 2 . 10 ~ 1 . 66 (m , 5 H) , 1 . 47 (d , $J = 13 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 26 (t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 3 H) 。

【 0 1 5 3 】

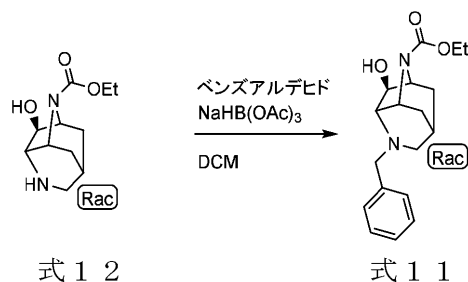
主なバッチである黄色の溶液を、減圧下で濃縮し、残渣を 500 mL の CHCl_3 に再溶解し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮して 21 . 7 g の式 12 の化合物を、溶媒及び開環 exo - アミンを含有する粘性の黄色の油として得て、これを次の工程で使用した。

【 0 1 5 4 】

次の工程を、スキーム 8 に例示されるように進めた。

【 0 1 5 5 】

【 化 3 1 】



スキーム 8

【 0 1 5 6 】

ベンズアルデヒド (22 . 74 g , 214 mmol , 21 . 72 mL) を、1000 mL のジクロロメタン中の式 12 の化合物 (37 . 3 g , 165 mmol) の溶液に添加した。15 分後に STAB (55 . 9 g , 264 mmol) を添加した。次いで、懸濁液を室温で一晩攪拌した。

【 0 1 5 7 】

反応混合物を、1 L の水及び 1 L の NaHCO_3 で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾燥して 55 g の反応生成物を得て、これを次に重力カラムクロマトグラフィ (600 g , Hep / 5 ~ 60 % EtOAc) によって精製し、2 . 2 g の exo - Bn2N - 付加物、及び $^1\text{H NMR}$ (図 8 B) 及び MS (図 8 A) により分析及び確認される、35 . 3 g の式 11 の化合物 (rac - (2 R , 3 S , 6 S , 7 a S) - エチル 3 - ヒドロキシオクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム - d) δ 7 . 35 ~ 7 . 30 (m , 4 H) , 7 . 26 ~ 7 . 22 (m , 2 H) , 4 . 41 ~ 4 . 02 (m , 5 H) , 3 . 83 ~ 3 . 78 (m , 1 H) , 3 . 66 (d , $J = 13 . 3 \text{ Hz}$, 1

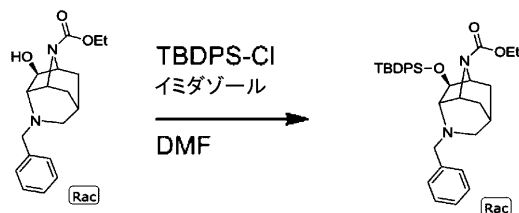
H), 3.30 ~ 3.26 (m, 1H), 3.11 ~ 3.06 (m, 1H), 2.35 ~ 2.31 (m, 1H), 2.07 ~ 1.88 (m, 3H), 1.77 ~ 1.65 (m, 2H), 1.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0158】

次の工程を、スキーム9に例示されるように進めた。

【0159】

【化32】



式11

式10

スキーム9

【0160】

イミダゾール (15.19 g、223 mmol) 及び tert - ブチルジフェニルクロロシラン (30.7 g、112 mmol、28.7 mL) を、100 mL の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド中の式11の化合物 (35.3 g、112 mmol) の溶液に添加して、薄黄色の溶液を形成し、これを室温で一晩撹拌した。

【0161】

撹拌が完了した後、試料を採取し、LCMSにより分析して、反応が完了したことを示した。

【0162】

次いで、この溶液を減圧下で濃縮して油性の残渣を得て、これを750 mLのDCMで希釈し、750 mLの1:1飽和水性NaHCO₃溶液及び水で洗浄した。次に、溶液を750 mLの塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、TLCにより確認されるように、およそ65 gの反応生成物を得た。

【0163】

反応生成物を、重力カラムクロマトグラフィにより精製して (およそ600 g、Hep / 5 ~ 15% EtOAc)、59.5 g又は90%収率の式10の化合物 (rac - (2R, 3R, 6S, 7aS) - エチル4 - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) を、非常に粘性の無色の油として得た。試料を採取し、¹H NMR (図9B) 及びLCMS (図9A) により分析して、生成物が、式10の構造と一致し、かつ6 w/w % ヘプタンを含有していることを示した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 7.72 ~ 7.66 (m, 4H), 7.47 ~ 7.36 (m, 6H), 7.26 ~ 7.16 (m, 3H), 7.12 ~ 7.09 (m, 2H), 4.62 ~ 4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.22 ~ 4.03 (m, 3H), 3.40 ~ 3.29 (m, 2H), 2.89 ~ 2.78 (m, 2H), 1.92 ~ 1.76 (m, 4H), 1.62 ~ 1.52 (m, 1H), 1.31 ~ 1.23 (m, 3H), 1.17 ~ 1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

【0164】

次の工程を、スキーム10に例示されるように進めた。

【0165】

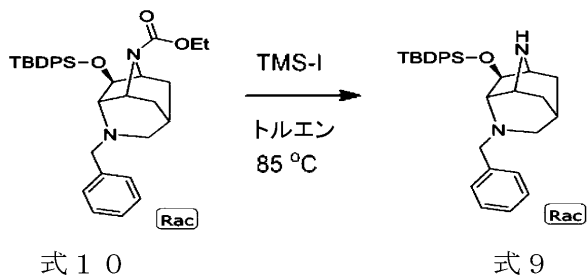
10

20

30

40

【化 3 3】



スキーム 10

10

【0166】

ヨードトリメチルシラン (75.0 g、375 mmol、51 mL) を、1.2 L の乾燥トルエン中の式 10 の化合物 (73.9 g、124 mmol、93%) の溶液に添加して、黄色の反応混合物を作製し、これを 85 で一晩撹拌した。

【0167】

次いで、試料を採取し、TLCにより分析して、反応が完了に至ったことを示した。得られた反応混合物は、暗色の溶液であり、室温に冷却して(懸濁)、250 mL の MeOH で反応停止させた。次に、混合物をおよそ 250 mL に濃縮した。この後、750 mL の DCM を添加し、混合物を 750 mL の 1:1 飽和水性 NaHCO₃ 溶液 / H₂O で洗浄した。次いで、有機層を 750 mL の塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、およそ 72 g 又は 92% 収率の式 9 の化合物 (rac - (2R, 3R, 6S, 7aS) - 4 - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ [3, 2 - b] ピリジン) を、暗黄色 / 橙色の油として得た。試料を採取し、LCMS (図 10) により分析して、正しい質量を示し、また生成物が約 80% の純度を有し、0.448 でのピークはトルエンであったことを示した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 7.69 ~ 7.63 (m, 4H), 7.47 ~ 7.37 (m, 6H), 7.26 ~ 7.12 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 3.73 ~ 3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.79 ~ 2.74 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.90 ~ 1.80 (m, 4H), 1.67 ~ 1.64 (m, 1H), 1.11 ~ 0.99 (m, 10H)。

20

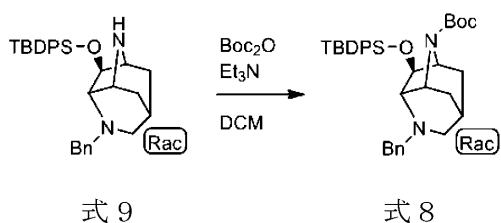
30

【0168】

次の工程を、スキーム 11 に例示されるように進めた。

【0169】

【化 3 4】



スキーム 11

40

【0170】

Et₃N (48.3 g、477 mmol、0.067 L) 及びジ - tert - ブチルジカルボネート (Boc₂O) (39.1 g、179 mmol) を、1 L のジクロロメタン中の式 9 の化合物 (72 g、119 mmol、80%) の溶液に添加して、淡黄色の溶液を形成し、これを室温で週末にわたって撹拌した。

【0171】

50

試料を採取し、TLCにより分析して、反応が完了したことを示した。溶液を250 mLのDCMで希釈し、1 Lの飽和水性NaHCO₃溶液及び1 Lの塩水で洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、およそ80 gの粗生成物を得た。

【0172】

重力カラムクロマトグラフィにより精製して(800 g、ヘプタン/[EtOAc 1- > 10%])、68.4 g又は94%収率の式8の化合物(rac-(2R, 3R, 6S, 7aS)-tert-ブチル4-ベンジル-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-2, 6-メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート)を、無色のガラスとして得た。

10

【0173】

試料を採取し、¹H NMR (図11A) 及びLCMS (図11B) により分析して、生成物と式8の構造との一致を示し、生成物が4 w/w %ヘプタンを含有していたことを更に示す。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73~7.65 (m, 4 H), 7.47~7.35 (m, 6 H), 7.24~7.10 (m, 5 H), 4.53~4.40 (m, 1 H), 4.24 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.10~3.92 (m, 1 H), 3.44~3.32 (m, 2 H), 2.87 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 2.33~2.77 (m, 1 H), 1.93~1.72 (m, 4 H), 1.65~1.54 (m, 1 H), 1.50~1.47 (m, 9 H), 1.10~1.02 (m, 10 H)。

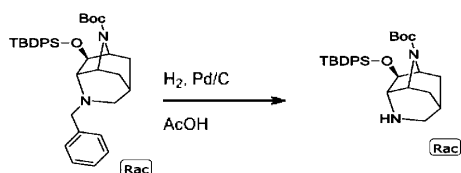
20

【0174】

次の工程を、スキーム12に例示されるように進めた。

【0175】

【化35】



式8

式7

スキーム12

30

【0176】

窒素流下で、活性炭素(7 g、125 mmol)上の10%パラジウムを、600 mLの酢酸中の式8の化合物(72.9 g、125 mmol)の溶液に添加した。容器を閉じ、得られた混合物を50 で2時間、バルーンにより作成された水素雰囲気下で撹拌した。

【0177】

次いで、混合物を50で一晩撹拌した。黒色の懸濁液を、EtOHで濯いだセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を0.5 Lのトルエンで2回揮散させ、この後、それを1 Lのジエチルエーテルに溶解した。

40

【0178】

次いで、有機層を1 Lの10% (w/v) 水性K₂CO₃溶液、1 Lの塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した後、ペンタンで再度揮散させて、58.5 gの濃い茶褐色のシロップ、式7の化合物(rac-(2R, 3S, 6S, 7aS)-tert-ブチル3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-2, 6-メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート)を得た。

【0179】

試料を採取し、¹H NMR (図12B) 及びLCMS (図12A) により分析して、生

50

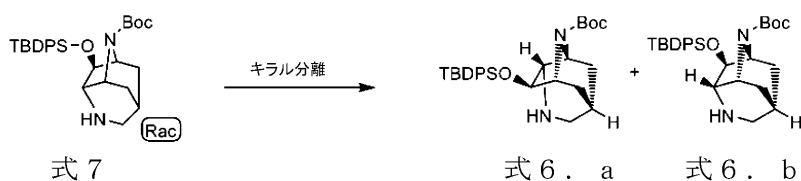
成物が、式7の構造と一致しており、5.1重量%のトルエン及び1.3重量%のn-ペンタンを含有していることを示した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.68~7.63 (m, 4H), 7.45~7.35 (m, 6H), 4.40~4.25 (m, 1H), 4.13~3.93 (m, 2H), 3.41~3.36 (m, 1H), 2.97~2.92 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H), 1.96~1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.64~1.56 (m, 1H), 1.49~1.47 (m, 9H), 1.16~1.13 (m, 1H), 1.05~1.04 (m, 9H)。

【0180】

式7の化合物を、スキーム13に例示されるように、90/10 scCO₂/iPrOH + 0.2% イソプロピルアミン溶出液を用いるWelkho-1カラム上の超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)を介して、そのそれぞれのエナンチオマーに分離した。

【0181】

【化36】



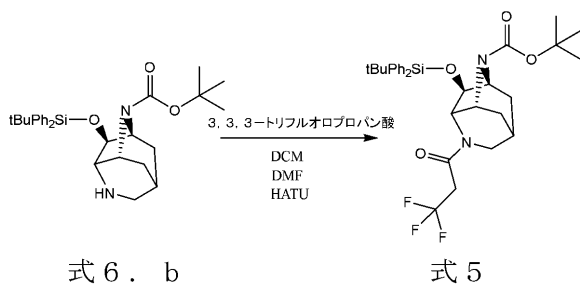
スキーム13

【0182】

次の工程を、スキーム14に例示されるように進めた。

【0183】

【化37】



スキーム14

【0184】

3,3,3-トリフルオロプロパン酸(3.629 mL、41.1 mmol、1.5等量)を、DCM(120 mL)及び乾燥DMF(10 mL)に溶解した。DIPEA(7.16 mL、41.1 mmol、1.5等量)及びHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(15.63 g、41.1 mmol、1.5等量)を添加し、混合物を室温で1.5時間撹拌した。これは、透明な赤茶色の溶液の形成をもたらした。

【0185】

その溶液に、DCM(100 mL)中の式6. bの化合物(13.5 g、27.4 mmol)の溶液を添加し、溶液を室温で4時間撹拌した。

【0186】

反応混合物をDCM(250 mL)で希釈し、水性1M KHSO₄(400 mL)、飽和水性NaHCO₃(400 mL)、水(400 mL)、塩水(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、22.74 g(>100%)の式5の化合物((2S*, 3S*, 3aS*, 6R*, 7aR*)-tert-ブチル3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4-(3,3,3トリフルオロプロパノイル)

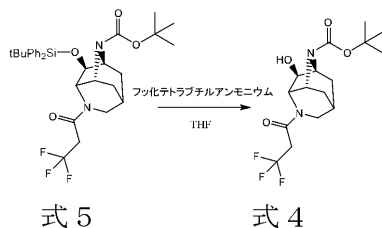
オクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) を茶色の油として得た。

【 0 1 8 7 】

次の工程を、スキーム 1 5 に例示されるように進めた。

【 0 1 8 8 】

【 化 3 8 】



スキーム 1 5

10

【 0 1 8 9 】

式 5 の化合物 (最大 2 7 . 4 m m o l) を、乾燥 T H F (1 1 5 m L) に溶解した。

【 0 1 9 0 】

T H F (1 M 、 8 2 m L 、 8 2 m m o l) 中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液を添加し、反応混合物を 5 0 で一晩撹拌した。L C M S 分析は、所望の材料への完全な変換を明らかにした。

20

【 0 1 9 1 】

溶液を真空濃縮し、5 0 % E T O A c / ヘプタン (2 回、各 1 0 0 m L) で 2 回同時蒸発させて、3 8 . 6 6 g の粗材料を茶色の油として得た。この材料を 2 5 % E T O A c / E t ₂ O (8 0 0 m L) に溶解し、水 (2 回、各 6 0 0 m L) で洗浄した。水層を合わせ、2 5 % E T O A c / E t ₂ O (4 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (4 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮して、1 5 . 1 4 g の材料を茶色の油として得た。

【 0 1 9 2 】

重力カラムクロマトグラフィ (勾配 5 0 % E T O A c / ヘプタン ~ 1 0 0 % E T O A c) による精製から、5 . 8 5 g の式 4 の化合物 ((2 S * , 3 S * , 3 a S * , 6 R * , 7 a R *) - t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 6 - メタノピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート) (2 工程にわたって 5 8 %) を白色の発泡体として得た。

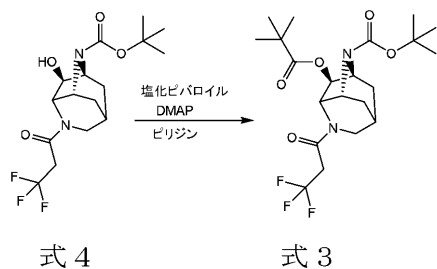
30

【 0 1 9 3 】

次の工程を、スキーム 1 6 に例示されるように進めた。

【 0 1 9 4 】

【 化 3 9 】



スキーム 1 6

40

【 0 1 9 5 】

式 4 の化合物 (5 . 8 5 g 、 1 6 m m o l) を、ピリジン (5 0 m L) に溶解し、続いて D M A P (ジメチルアミノピリジン) (1 . 9 6 g 、 1 6 . 0 6 m m o l) 及び塩化ピロリル (3 . 9 5 m L 、 3 2 . 1 m m o l) を添加した。

50

【 0 1 9 6 】

反応混合物を、60 で一晩撹拌した。LCMS分析は、所望の材料への完全な変換を明らかにした。反応混合物を室温に冷却し（薄茶色の懸濁液が形成された）、真空濃縮した。

【 0 1 9 7 】

残渣をETOAc（250 mL）で希釈し、水性0.5 M KHSO₄（200 mL）及び飽和水性NaHCO₃（250 mL）で洗浄した。その都度、水層を追加のETOAc（50 mL）で抽出した。

【 0 1 9 8 】

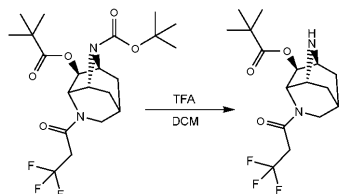
合わせた有機層を、塩水（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾燥させて、6.8 gの粗材料を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ETOAc / ヘプタン勾配）による精製から、5.49 g（76%）の式3の化合物（（2S^{*}, 3S^{*}, 3aS^{*}, 6R^{*}, 7aR^{*}）-tert-ブチル3-（ピバロイルオキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロプロパノイル）オクタヒドロ-1H-2,6-メタノピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート）を白色の発泡体として得た。LCMS分析：純度>95%、実測値449.3 [M+H]⁺ & 393.2 (M-(C₄H₈)+H)⁺。

【 0 1 9 9 】

次の工程を、スキーム17に例示されるように進めた。

【 0 2 0 0 】

【 化 4 0 】



式 3

式 2

スキーム 17

【 0 2 0 1 】

式3の化合物（1 g、2.23 mmol）を、DCM（20 mL）に溶解した。

【 0 2 0 2 】

TFA（トリフルオロ酢酸）（8.54 mL、111 mmol）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。LCMS分析は、所望の材料への完全な変換を明らかにした。

【 0 2 0 3 】

反応混合物を真空濃縮し、トルエン（2回、各20 mL）で同時蒸発させた。残渣をクロロホルム（40 mL）に溶解し、水性飽和Na₂CO₃溶液（40 mL）で洗浄した。水相を、クロロホルム（3回、各20 mL）で抽出した。

【 0 2 0 4 】

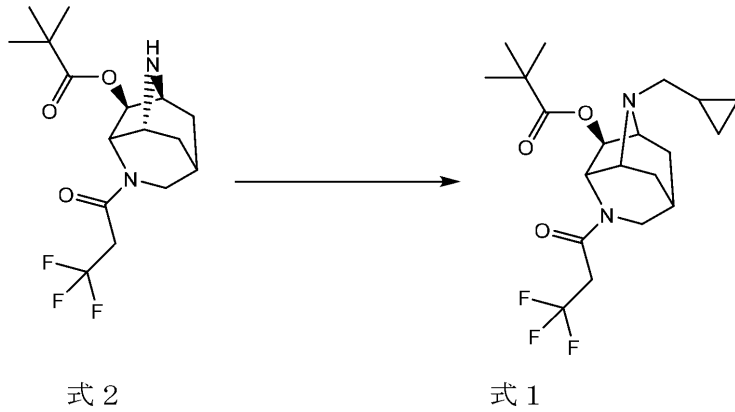
有機層を合わせ、塩水（70 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で蒸発させて、769.9 mg（99%）の式2の化合物（（2S^{*}, 3S^{*}, 3aS^{*}, 6R^{*}, 7aR^{*}）-4-（3,3,3-トリフルオロプロパノイル）オクタヒドロ-1H-2,6-メタノピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イルピバレート）をオフホワイトの固体として得た。構造は、図13に示されるように、¹H NMR分析により確認した。

【 0 2 0 5 】

次の工程を、スキーム18に例示されるように進めた。

【 0 2 0 6 】

【化 4 1】



10

スキーム 18

【0207】

ジクロロメタン (2 mL) 中の式 2 の化合物 (199.8 mg、0.574 mmol) に、シクロプロピルカルボキシアリド (55.7 μ L、0.523 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (200.7 mg、0.947 mmol) を、この反応混合物に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、減圧下で蒸発乾燥させた。分取 LCMS による精製に続いて、減圧下での溶媒の蒸発 (Genevac) は、式 1 の化合物 ((2S, 3S, 6R, 7aR) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) オクタヒドロ - 1H - 2, 6 - メタノピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イルピバレート) をもたらした。 (MH⁺ = 403.1)。

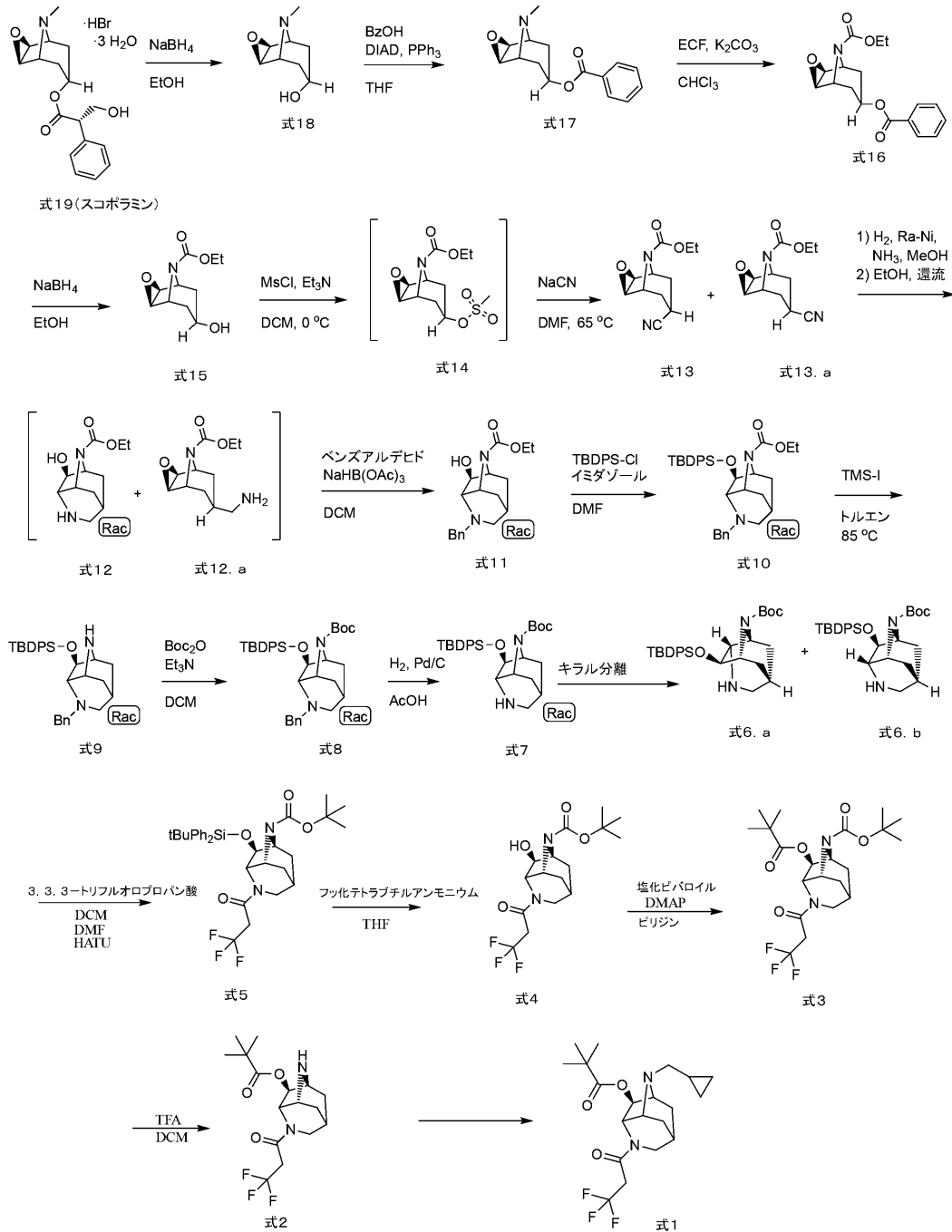
20

【0208】

出発反応物質を式 1 の化合物に転換させるためのこれらの合成工程の概要を、下記のスキーム 19 に提供する。

【0209】

【化 4 2】



10

20

30

スキーム 19

【 0 2 1 0 】

実施例 2：式 1 の化合物のインビボ活性

40

表 7 は、異なる投与経路を使用する繰り返し連日投与後の、神経因性疼痛のマウスモデルにおける式 1 の活性を要約する。

【 0 2 1 1 】

【表 1】

表 7：マウスにおける神経因性疼痛に対する動物モデルにおける式 1 の活性の要約

TI	モデル	経路	試験した用量 (mg/kg)	活性のレベル (最大効果－ ベースラインの%)	最大効果での 活性の期間	活性の ピーク (T)	最大活性の 用量 (mg/kg)
ガバペンチン	CCI	IP	150	66%	4～6時間	2～3時間	150
		SC	150	64%	4～6時間	2～3時間	150
		SC	150	>100%	4～6時間	2～3時間	150
ガバペンチン	タキソール	SC	150	100%	4時間	2～4時間	150
式 1	タキソール	SC	1、3、10	100%	3日	1時間～ 3日	1
ガバペンチン	タキソール	PO	150	100%	4時間	2～4時間	150
式 1	タキソール	PO	30	100%	3日	1～24時間	<30

10

【 0 2 1 2 】

本明細書において例示及び考察される実施形態は、本発明を製造及び使用するための発明者らに既知の最良の方法を、当業者に教示することのみを意図する。本明細書において、いかなるものも、本発明の範囲を限定すると考慮されてはならない。提示される全ての実施例は、代表的かつ非限定的である。本発明の上述される実施形態は、上記の教示に照らして、当業者により理解されるように、本発明から逸脱することなく修正又は変更することができる。したがって、特許請求の範囲及びそれらの等価物において、本発明は、具体的に記載されるものとは別の方法で実施されてもよいことが理解されるものとする。

20

【 0 2 1 3 】

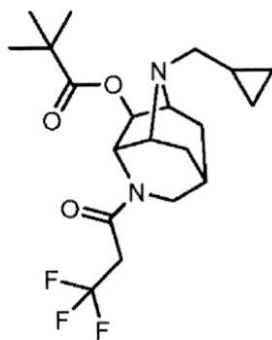
式 1 ～ 1 8 の化合物は、簡略性の目的で特定のキラル性で描かれ得るが、当業者であれば、これらの様々な異性体の製造及び分離方法を認識するであろうことを理解すべきである。したがって、式 1 ～ 1 8 の化合物の全ての異性体は、本出願の範囲内であることが理解され得る。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 式 1 の化合物、

【化 4 3】

30

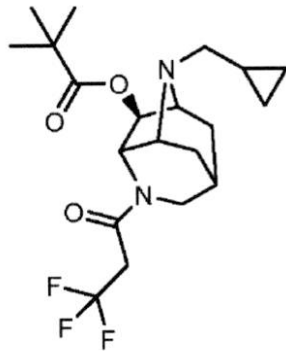


40

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2] 式 1 が、

【化 4 4】



10

である、[1]に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物である。

[3] [2]に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[4] 病態、疾患、又は障害に罹患している対象（ヒト若しくは動物）を治療する方法であって、前記対象に、有効量の [2]に記載の化合物を投与することを含む、方法。

20

[5] 前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、[4]に記載の方法。

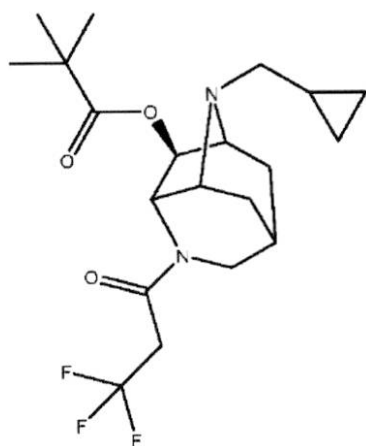
[6] 前記化合物が投与されて、前記対象に全身送達をもたらす、[4]に記載の方法。

[7] 前記病態又は障害が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、[4]に記載の方法。

[8] 式 1 の化合物を製造する方法であって、

【化 4 5】

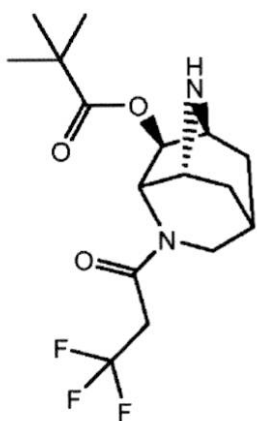
30



40

式 2 の化合物

【化 4 6】



10

を、還元剤の存在下でシクロプロピルカルボキシアリデヒドと反応させることを含む、方法。

[9] 前記シクロプロピルカルボキシアリデヒドが、前記還元剤の前に添加された、[8] に記載の方法。

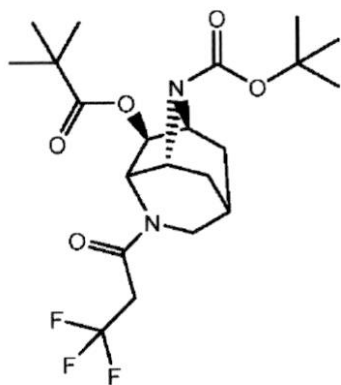
20

[1 0] 前記還元剤が、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである、[8] に記載の方法。

[1 1] 前記式 1 の化合物が、キラル的に分離される、[8] に記載の方法。

[1 2] 式 3 の化合物

【化 4 7】



30

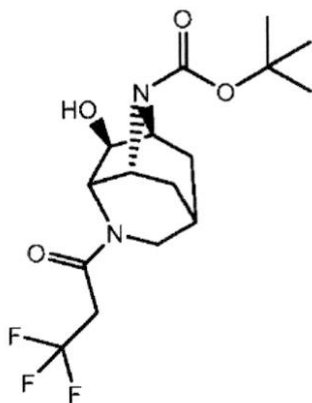
40

を、酸と反応させることによって、前記式 2 の化合物を製造することを更に含む、[8] に記載の方法。

[1 3] 前記酸が、トリフルオロ酢酸である、[1 2] に記載の方法。

[1 4] 式 4 の化合物

【化 4 8】



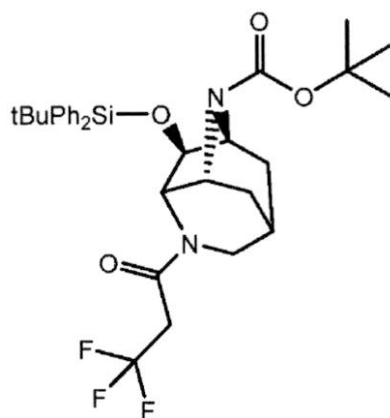
10

を、ジメチルアミノピリジン（DMAP）と反応させることによって、前記式 3 の化合物を製造することを更に含む、[1 2] に記載の方法。

[1 5] 式 5 の化合物

20

【化 4 9】



30

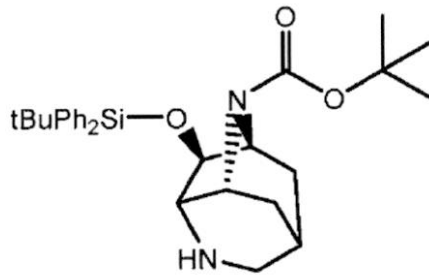
を、tert - ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式 4 の化合物を製造することを更に含む、[1 4] に記載の方法。

[1 6] 前記反応が、ピリジンを更に含む、[1 5] に記載の方法。

40

[1 7] 式 6 . b の化合物

【化 5 0】



10

を、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸と反応させることによって、前記式 5 の化合物を製造することを更に含む、[1 5] に記載の方法。

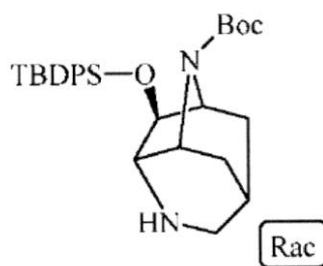
[1 8] 前記反応が、N - N - ジイソプロピルエチルアミンを更に含む、[1 7] に記載の方法。

20

[1 9] 前記反応が、(1 - [B i s (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート) トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に含む、[1 8] に記載の方法。

[2 0] 式 7 の化合物

【化 5 1】



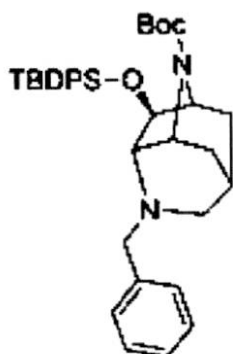
30

40

をキラル的に分離することによって、前記式 6 . b の化合物を製造することを更に含む、[1 7] に記載の方法。

[2 1] 式 8 の化合物

【化 5 2】



10

を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式 7 の化合物を製造することを更に含む、[2 0] に記載の方法。

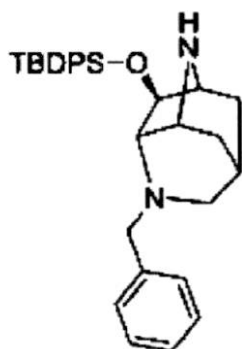
[2 2] 前記触媒が、パラジウムを含む、[2 1] に記載の方法。

[2 3] 前記触媒が、炭素上のパラジウムである、[2 2] に記載の方法。

[2 4] 式 9 の化合物

20

【化 5 3】



30

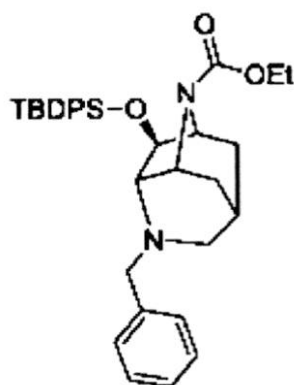
を、 Boc_2O と反応させることによって、前記式 8 の化合物を製造することを更に含む、[2 1] に記載の方法。

[2 5] 前記反応が、トリエチルアミン (Et_3N) を更に含む、[2 4] に記載の方法。

[2 6] 式 1 0 の化合物

40

【化 5 4】



10

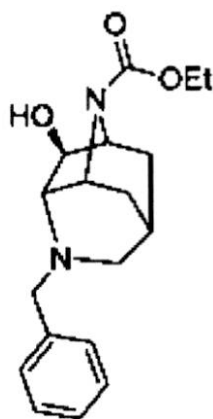
を、ヨードトリメチルシランと反応させることによって、前記式 9 の化合物を製造することを更に含む、[2 4] に記載の方法。

[2 7] 前記反応が、6 0 より高い温度で起こる、[2 6] に記載の方法。

[2 8] 式 1 1 の化合物

20

【化 5 5】



30

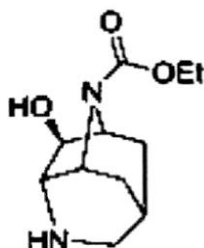
を、tert - ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式 9 の化合物を製造することを更に含む、[2 6] に記載の方法。

[2 9] 前記反応が、イミダゾールを更に含む、[2 8] に記載の方法。

[3 0] 式 1 2 の化合物

40

【化 5 6】



10

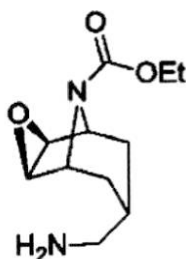
を、ベンズアルデヒドと反応させることによって、前記式 1 1 の化合物を製造することを更に含む、[2 8] に記載の方法。

[3 1] 前記反応が、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に含む、[3 0] に記載の方法。

[3 2] 式 1 2 . a の化合物

【化 5 7】

20



30

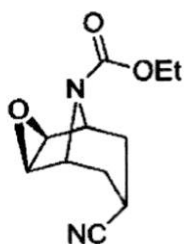
を、溶媒中で環化することによって、前記式 1 1 の化合物を製造することを更に含む、[3 0] に記載の方法。

[3 3] 前記溶媒が、エタノールである、[3 2] に記載の方法。

[3 4] 式 1 3 の化合物

【化 5 8】

40



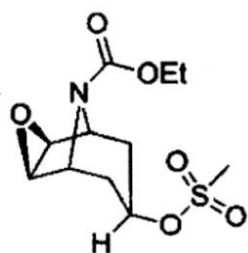
を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式 1 2 . a の化合物を製造することを更に含む、[3 0] に記載の方法。

50

[3 5] 前記触媒が、ラネーニッケルである、[3 4]に記載の方法。

[3 6] 式 1 4 の化合物

【化 5 9 】



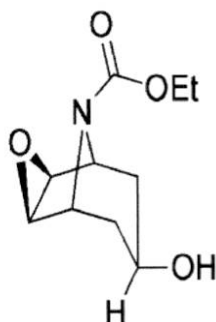
10

を、シアン化カリウムと反応させることによって、前記式 1 3 の化合物を製造することを更に含む、[3 4]に記載の方法。

[3 7] 前記反応が、1 8 - クラウン - 6 を更に含む、[3 6]に記載の方法。

[3 8] 式 1 5 の化合物

【化 6 0 】



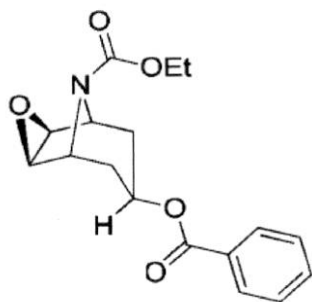
30

を、塩化メシルと反応させることによって、前記式 1 4 の化合物を製造することを更に含む、[3 6]に記載の方法。

[3 9] 前記反応が、トリエチルアミン (Et₃N) を更に含む、[3 8]に記載の方法。

[4 0] 式 1 6 の化合物

【化 6 1 】



40

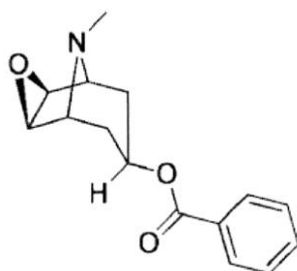
50

を、還元剤と反応させることによって、前記式 15 の化合物を製造することを更に含む、
 [3 8] に記載の方法。

[4 1] 前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、[4 0] に記載の方法。

[4 2] 式 1 7 の化合物

【化 6 2】



10

を、クロロギ酸エチルと反応させることによって、前記式 1 6 の化合物を製造することを
 更に含む、[4 0] に記載の方法。

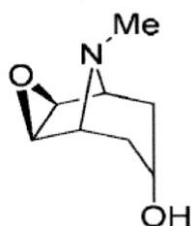
20

[4 3] 前記反応が、塩基を更に含む、[4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記塩基が、炭酸カリウムである、[4 3] に記載の方法。

[4 5] 式 1 8 の化合物

【化 6 3】



30

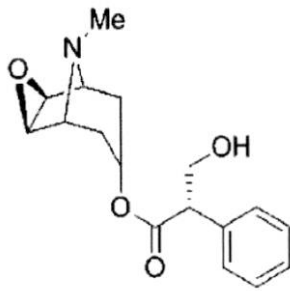
を、活性化剤の存在下で安息香酸と反応させることによって、前記式 1 7 の化合物を製造
 することを更に含む、[4 2] に記載の方法。

[4 6] 前記活性化剤が、トリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレート
 (DEAD)、又はトリフェニルホスフィンとジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIPAD) である、[4 5] に記載の方法。

40

[4 7] 式 1 9 の化合物

【化 6 4】



10

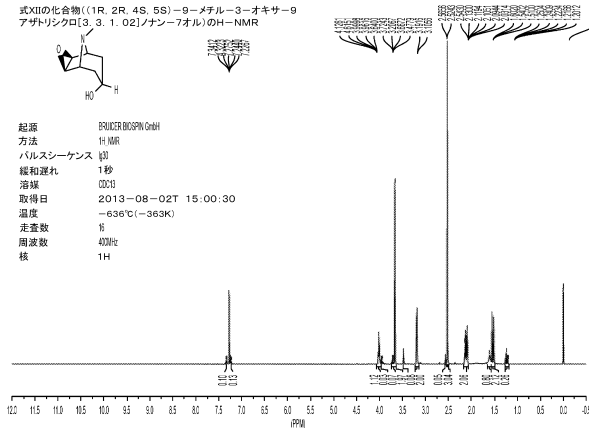
を、還元剤と反応させることによって、前記式 18 の化合物を製造することを更に含む、
[4 8] に記載の方法。

[4 8] 前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、[4 7] に記載の方法。

[4 9] 前記反応が、イソプロピルアルコール中の H C l を更に含む、[4 7] に記載の方法。

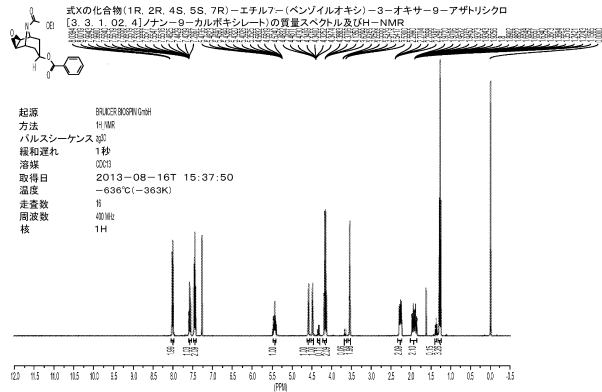
【図 1】

式XIIの化合物((1R, 2R, 4S, 5S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-オール)の¹H-NMR



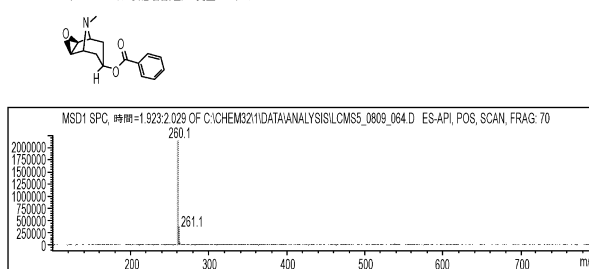
【図 3 A】

式Xの化合物((1R, 2R, 4S, 5S, 7R)-エチル7-(ベンゾイルオキシ)-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-8-カルボキシレート)の質量スペクトル及び¹H-NMR

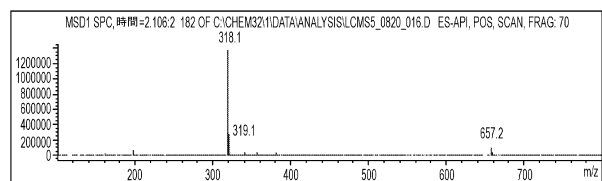


【図 2】

式XIの化合物((1R, 2R, 4S, 5S, 7r)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル安息香酸塩)の質量スペクトル

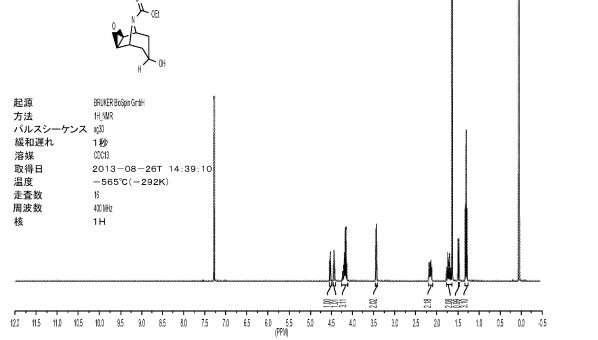


【図 3 B】



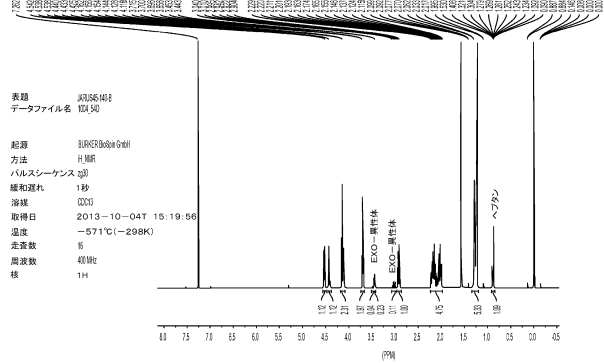
【図 4】

式IVの化合物 ((1R, 2R, 4S, 5S, 7r)-
+エチル7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-
アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]/ナナン-9-
カルボキシレート)の¹H-NMR



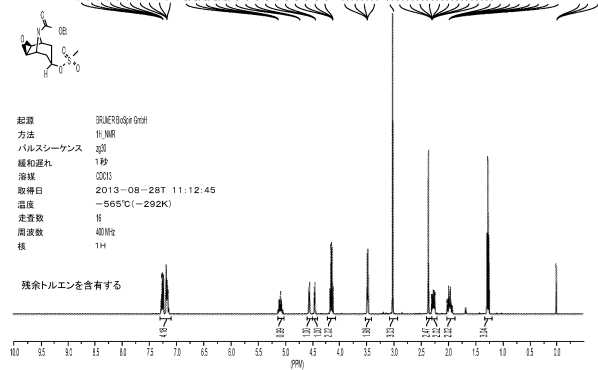
【図 6】

式VII ((1R, 2R, 4S, 7S, 7R)-エチル7-シアノ-2-オキサ-9-
アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]/ナナン-9-カルボキシレート)



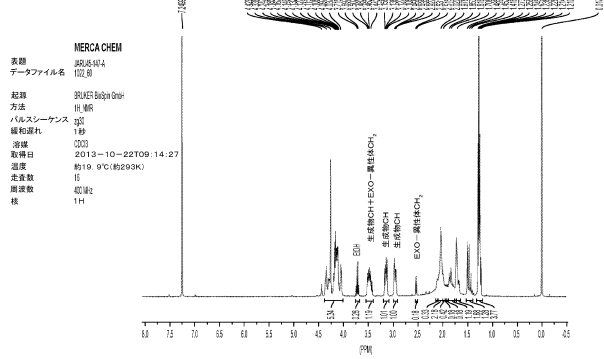
【図 5】

式VIIIの化合物 ((1R, 2R, 4S, 5S, 7R)-エチル7-(メチルスルホニル)オキシ)-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]/ナナン-9-カルボキシレート)の¹H-NMR



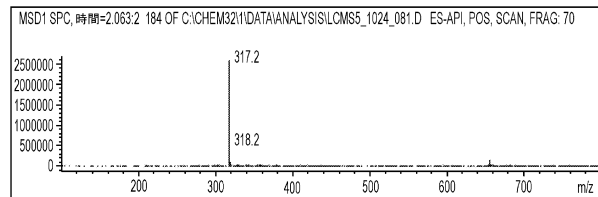
【図 7】

式VI (RAC-(2R, 3S, 6S, 7aS)-エチル3-ヒドロキシオクタヒドロ-1H-2,6-メタノピロロ
[3,2-B]ピリジン-1-カルボキシレート)



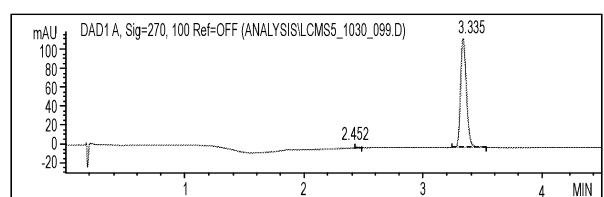
【図 8 A】

式V (RAC-(2R, 3S, 6S, 7aS)-エチル3-ヒドロキシオクタヒドロ-1H-2,6-メタノピロロ[3,2-B]
ピリジン-1-カルボキシレート)

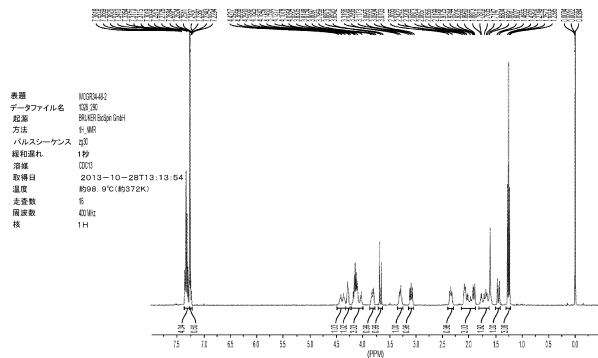


【図 9 A】

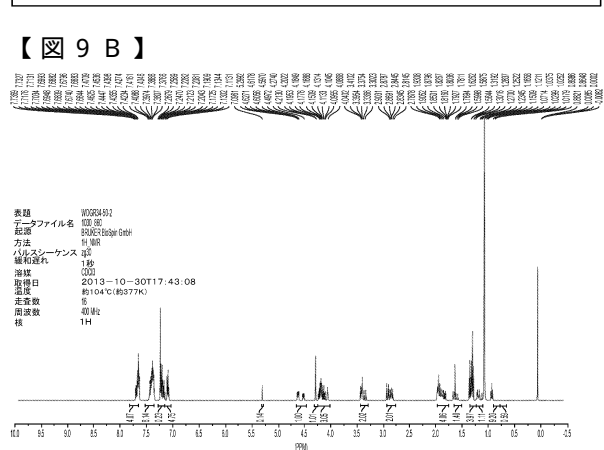
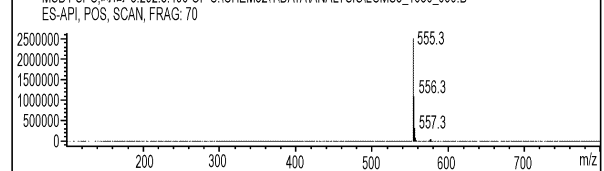
式IV (RAC-(2R, 3R, 6S, 7aS)-エチル4-ベンジル-3-((TERT-ブチルジフェニルシリル)オキシ)
オクタヒドロ-1H-2,6-メタノピロロ[3,2-B]ピリジン-1-カルボキシレート)



【図 8 B】

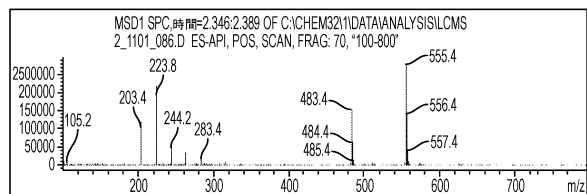
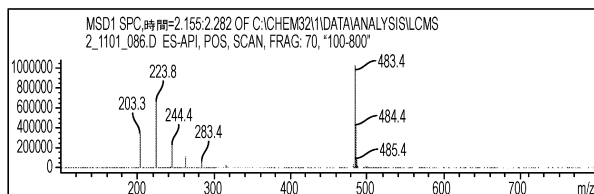
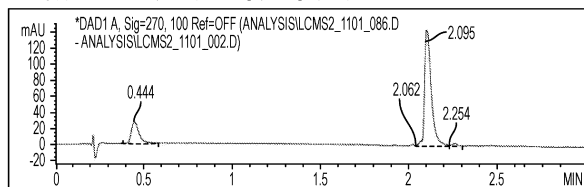


【図 9 B】



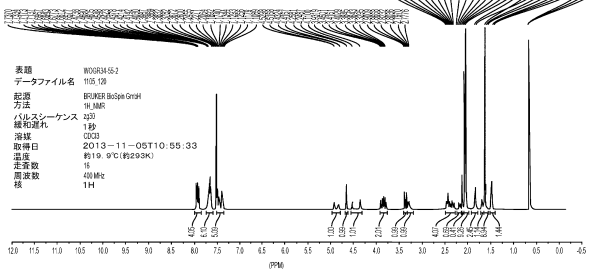
【図 10】

式III (RAC-(2R, 3R, 6S, 7aS)-4-ベンジル-3-((TERT-ブチルジェニルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-2, 6-メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン)

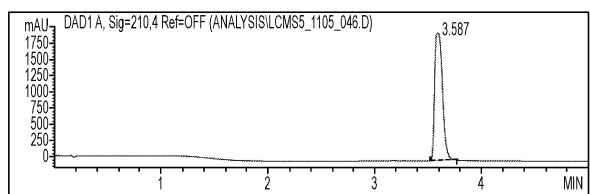


【図 11 A】

式I (RAC-(2R, 3S, 6S, 7aS)-TERT-ブチル-3-((TERT-ブチルジェニルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-2, 6-メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート)

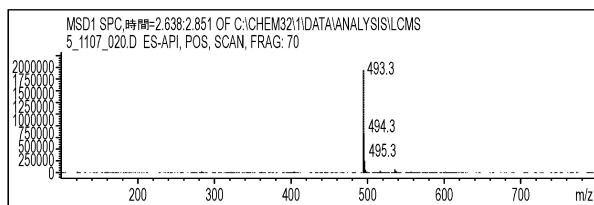
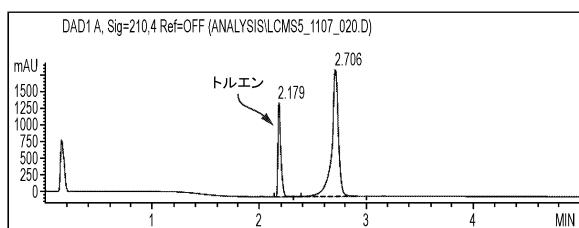


【図 11 B】

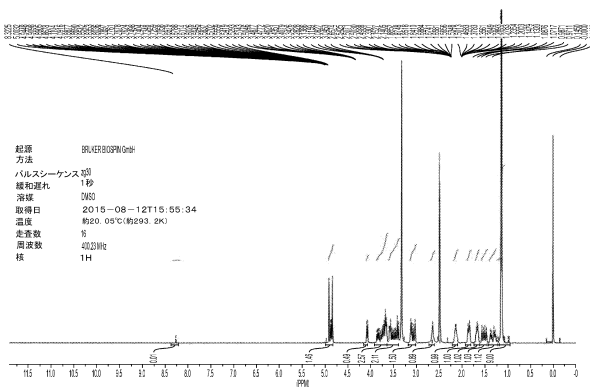


【図 12 A】

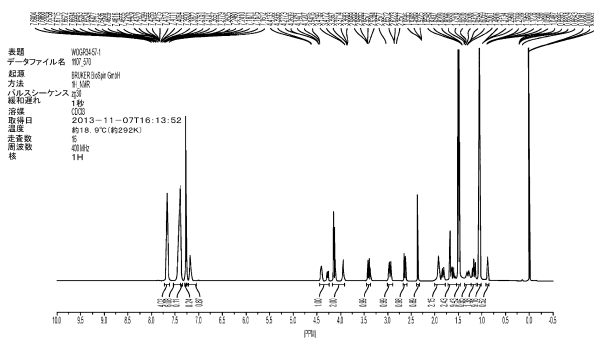
式I (RAC-(2R, 3S, 6S, 7aS)-TERT-ブチル-3-((TERT-ブチルジェニルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-2, 6-メタノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート)



【図 13】



【図 12 B】



フロントページの続き

- (74)代理人 100162617
弁理士 大賀 沙央里
- (74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 デコルテ, パート リーヴェン ダニエル
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08969, ラリタン, ユー. エス. ルート 202920
- (72)発明者 ルッシャー, ヤコブ コルネリス
オランダ国 ナイメーヘン 6546 ビービー, ケルケンボス 1013
- (72)発明者 モンニー, メンノ コルネリス フランシスカス
オランダ国 ナイメーヘン 6546 ビービー, ケルケンボス 1013

審査官 二星 陽帥

- (56)参考文献 中国特許出願公開第102579458 (CN, A)
米国特許出願公開第2008/0188452 (US, A1)
特表2009-506037 (JP, A)
国際公開第2008/112734 (WO, A1)
特表平05-507687 (JP, A)
特表2003-513044 (JP, A)
中国特許出願公開第101768158 (CN, A)
英国特許出願公告第01469781 (GB, A)
Macor, J. E. et al., The 5-HT3 antagonist tropisetron is a potent and selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001年, 11(3), PP.319-321
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/18
A61K 31/55
A61P 25/04
CAplus/REGISTRY (STN)