

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6629738号
(P6629738)

(45) 発行日 令和2年1月15日 (2020.1.15)

(24) 登録日 令和1年12月13日 (2019.12.13)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 9/59 (2006.01)

C O 7 F 9/59

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/661

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 5 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-545818 (P2016-545818)
 (86) (22) 出願日 平成27年1月8日 (2015.1.8)
 (65) 公表番号 特表2017-503804 (P2017-503804A)
 (43) 公表日 平成29年2月2日 (2017.2.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/010552
 (87) 国際公開番号 W02015/105929
 (87) 国際公開日 平成27年7月16日 (2015.7.16)
 審査請求日 平成29年12月25日 (2017.12.25)
 (31) 優先権主張番号 61/925, 405
 (32) 優先日 平成26年1月9日 (2014.1.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 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 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

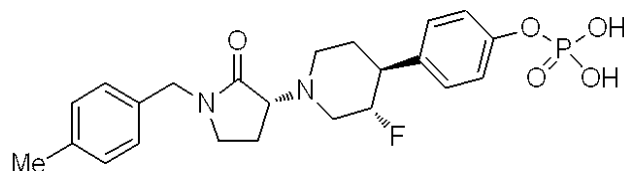
(54) 【発明の名称】 精神障害の治療のための (R) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ
 フェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オンおよび

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) -
 2 - オキシピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル ニ水素ホスフェー
 トである化合物、またはその医薬的に許容される塩。

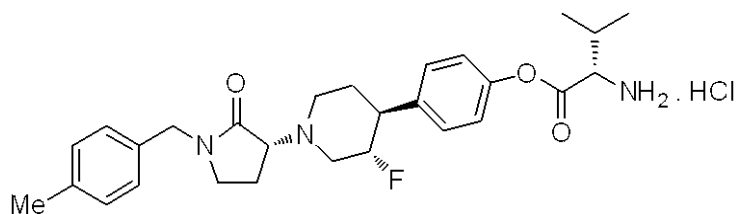
【化 1】



【請求項 2】

(S) - 4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベン
 ジル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 2 - アミ
 ノ - 3 - メチルブタノエート 塩酸塩である化合物、またはその医薬的に許容される塩。

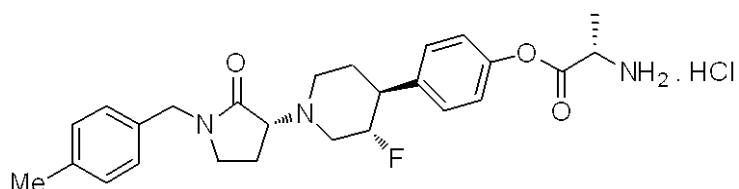
【化 2】



【請求項 3】

(S) - 4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 2 - アミノプロパノアート 塩酸塩である化合物、またはその医薬的に許容される塩。 10

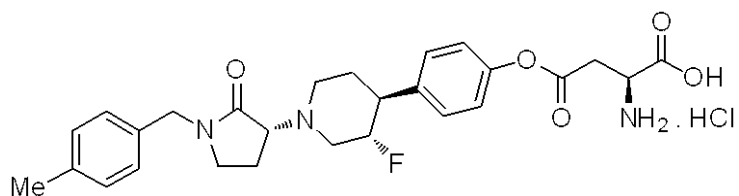
【化 3】



【請求項 4】

(S) - 2 - アミノ - 4 - (4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 4 - オキソブタン酸 塩酸塩である化合物、またはその医薬的に許容される塩。 20

【化 4】



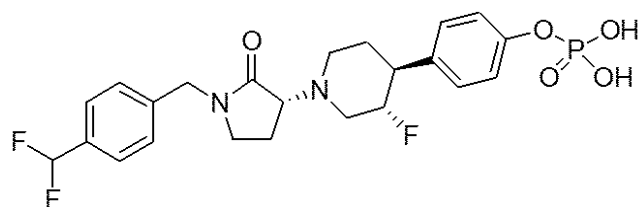
I

30

【請求項 5】

4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 二水素ホスフェートである化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【化 5】



40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2014年1月9日に出願された米国仮特許出願第61/925,405号の優先権を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

本開示は概して塩を含む式 I の化合物、並びに当該化合物を用いた組成物および方法に

50

関する。化合物はNR2B NMDA受容体のリガンドであり、中枢神経系の様々な障害の治療に有用であり得る。

【0003】

N - メチル - D - アスパラギン酸塩 (NMDA) 受容体はイオンチャネルであり、中枢神経系における興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸塩の結合により開閉する。それらは、鬱病、神経障害性疼痛、アルツハイマー病およびパーキンソン病を含む多くの神経疾患の発症に重要な役割を果たすと考えられている。機能的なNMDA受容体は、主に2つのNR1および2つのNR2サブユニットから成る四量体構造である。NR2サブユニットはさらに4つの個々のサブタイプ、すなわちNR2A、NR2B、NR2CおよびNR2Dに細分され、脳全体にわたって特異的に分布している。NMDA受容体、特にNR2Bサブユニットを含むチャネルのアンタゴニストまたはアロステリック調節因子は、主要な抑鬱障害を治療するための治療薬として研究されてきた (G. Sanacora, 2008, Nature Rev. Drug Disc. 7: 426-437) 。

10

【0004】

NR2B受容体は、グルタミン酸塩の結合部位の他に、さらなるリガンド結合部位を含む。ケタミンのような非選択的NMDAアンタゴニストは小孔遮断薬 (p o r e b l o c k e r) であり、チャネルを通したCa⁺⁺の輸送を妨げる。ケタミンは、ヒト臨床試験において静注薬物として迅速かつ持続的な抗鬱特性が実証されている。さらに、有効性はケタミンを繰り返し間欠的に注入しても保持されていた (Zarate et al., 2006, Arch. Gen. Psychiatry 63: 856-864) 。しかし、このクラスの薬物には、解離性 (d i s s o c i a t i v e) 効果を含むCNS副作用があるため、治療的価値は限られている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

アロステリックで非競合的な結合部位もまた、NR2BのN末端ドメイン内に同定されている。トラキソプロジルのような、この部位に選択的に結合する薬剤は、ヒト臨床試験において静注薬物として、持続性の抗鬱反応および改善された副作用プロファイルを示した (Preskorn et al., 2008, J. Clin. Psychopharmacol., 28: 631-637、およびF. S. Menotti, et al., 1998, CNS Drug Reviews, 4, 4, 307-322) 。しかしながら、このクラスからの薬物の開発は、バイオアベイラビリティの低さ、薬物動態の乏しさ、およびhERGイオンチャネルを含む他の薬理学的標的に対する選択性の欠如により妨げられてきた。hERGイオンチャネルを遮断すると、潜在的に致死性のトルサード・ド・ポワントを含む不整脈をもたらすことから、このチャネルに対する選択性は極めて重要である。従って、主要な抑鬱障害の治療において、好ましい耐容性プロファイルを有する、効果的でNR2B選択的な負のアロステリック調節因子を開発する臨床的必要性が満たされずに残っている。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

NR2B受容体アンタゴニストは、PCT公開公報WO 2009/006437に開示されている。

40

【0007】

本発明は技術上の利点をもたらす、例えば、化合物は新規であり、NR2B受容体のリガンドであり、中枢神経系の様々な障害の治療に有用であり得る。さらに、化合物は、例えば、その作用機序、結合、阻害効果、標的選択性、溶解性、安全性プロファイルまたはバイオアベイラビリティの1つ以上に関して、製薬学的用途上の利点をもたらす。

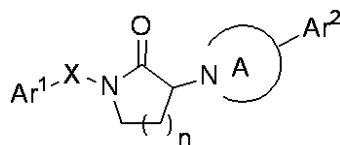
【発明を実施するための形態】

【0008】

発明の説明

本発明のある態様は、式I：

【化 1】



I

[式中：

Ar¹ は、フェニルまたはインダニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選ばれる 0 ~ 3 の置換基で置換されており；

Ar² は、1 の OR 置換基で置換されており、かつ、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選ばれる 0 ~ 3 の置換基でもまた置換されているフェニルであり；

R は、アルキルエステル、アミノ酸エステル、アルコキシエステル、ホスホン酸、ホスホン酸アルキルエステル、アルコキシホスホノナート (phosphonate) 酸、アルコキシホスホノナート アルキルエステル、アルキルカルバメート、アミノ酸カルバメート、アルキルホスホロアミダート、アリールホスホロアミダートおよびスルファメートから成る群から選ばれるプロドラッグ部分であり；

X は、結合または C₁ - C₃ アルキレンであり；

n は、1 または 2 であり；

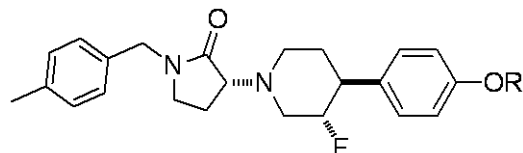
環 A は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペリジニルまたはホモピペラジニルであり、ハロ、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシから選ばれる 0 ~ 4 の置換基で置換されている]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0009】

本発明の別の態様は、式：

【化 2】



[式中、R は、アルキルエステル、アミノ酸エステル、アルコキシエステル、ホスホン酸、ホスホン酸アルキルエステル、アルコキシホスホノナート酸、アルコキシホスホノナート アルキルエステル、アルキルカルバメート、アミノ酸カルバメート、アルキルホスホロアミダート、アリールホスホロアミダートおよびスルファメートから成る群から選ばれるプロドラッグ部分である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0010】

合成法

式 I の化合物は、下記のもの、および当該技術分野の技術範囲内の変法を含む、当該技術分野で既知の方法により調製してもよい。一部の試薬および中間体は、当該技術分野で既知である。他の試薬および中間体は、すぐに利用できる物質を用いて、当該技術分野で既知の方法により調製することができる。化合物の合成を記載するのに用いられる可変基（例えば番号が付けられた「R」置換基）は、化合物の調製方法を説明するためだけのものであり、請求項または本明細書の他の項において用いられる可変基と混同されない。以下の方法は説明のためのものであり、本発明の範囲を制限するものではない。スキームは、当該技術分野で既知の妥当な変法を包含する。

【0011】

スキーム 1 は、実施例 1、すなわち (R) - 3 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4

10

20

30

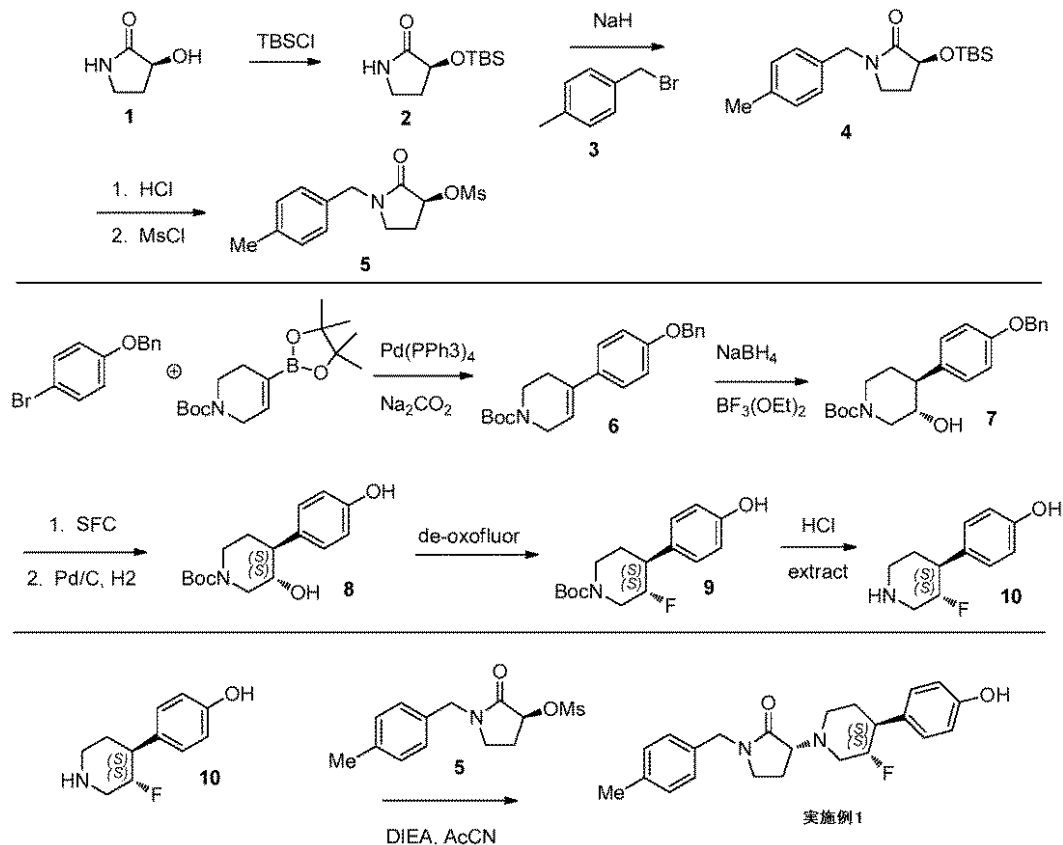
40

50

- (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オンの有効な合成を示している。ヒドロキシラクタム 1 は光学的に純粋な形態で市販されている。ヒドロキシラクタム 1 を保護し、N - アルキル化すると、ラクタム 4 を生成させることができる。ヒドロキシ基をメタンスルホニルクロライドで脱保護し、活性化すると、ラクタム 5 がもたらされる。別に、化合物 6 は、市販の 4 - ベンジロキシプロモベンゼンと、市販の *tert* - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートとの間の鈴木カップリング反応により調製することができる。6 を系中で調製したボランで処理し、続いて酸化すると、トランスのラセミのアルコール 7 の生成がもたらされる。アルコール 7 は個々のエナンチオマーに分離することができ、フェノールを、標準的な条件下で水素化により脱保護 (unmask) すると、置換フェノール 8 を調製することができる。deoxo-fluor 試薬でフッ素化すると、選択的にトランスのフッ化アリール 9 が得られ、塩酸で Boc 基を脱保護すると、ピペリジンが塩酸塩として得られる。塩基性条件下で簡単な抽出を行うと、ピペリジン 10 が遊離塩基として得られる。穏和な塩基性条件下でピペリジン 10 とラクタム 5 とを慎重に反応させると、(R) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オン、すなわち実施例 1 の表題化合物が得られる。

スキーム 1 . (R) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オンの合成。

【化 3】

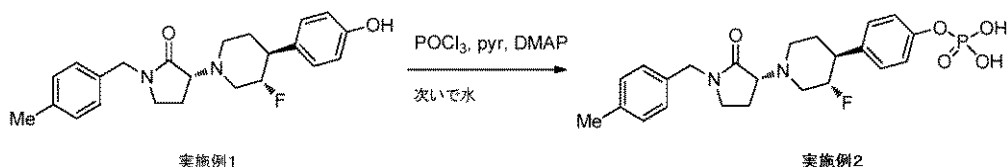


【0012】

実施例 1 の化合物は、当該技術分野で既知の方法を用いて、様々なプロドラッグに変換することができる。それ故、スキーム 2 に従って、フェノールを、POCl₃、ピリジン、および DMA P で処理し、続いて水性加水分解を行うと、実施例 2、すなわち実施例 1 の二水素ホスフェートエステルが得られる。

スキーム 2 . 実施例 2、すなわち実施例 1 の化合物のホスホン酸プロドラッグの合成。

【化 4】



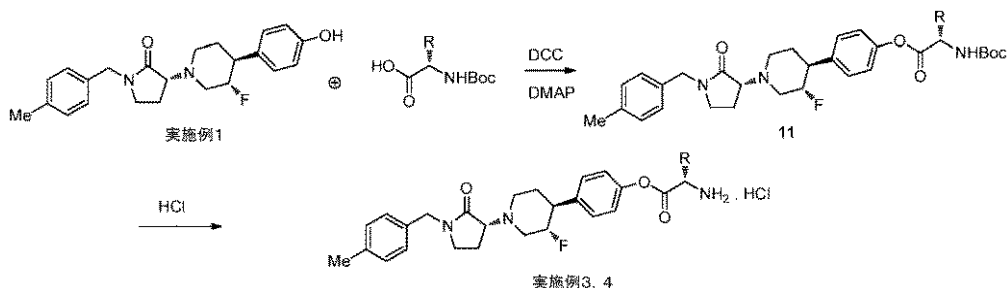
【0013】

同様に、実施例1の化合物とBoc-保護したアミノ酸とを、当該技術分野で既知の様々な方法を用いて、しかし好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミドと4-ジメチルアミノピリジンを用いて反応させると、エステル11が得られる。酸、好ましくはHCl

10

スキーム3. アミノ酸プロドラッグの合成

【化 5】



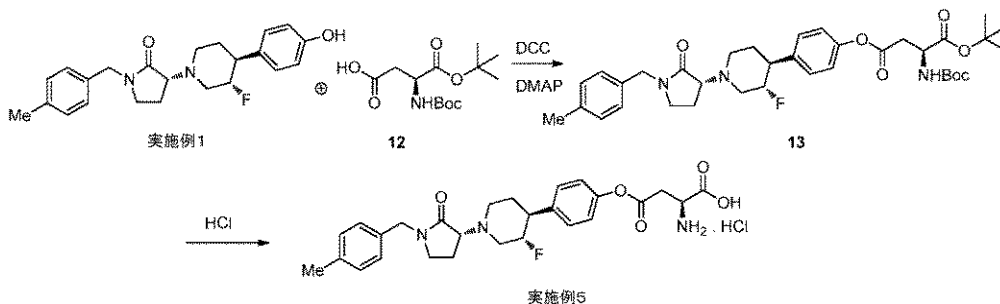
20

【0014】

同様の方法で、Boc-保護したアスパラギン酸tert-ブチルエステル(12)を、脱保護した側鎖を介して、実施例1の化合物とカップリングさせると、エステル13を得ることができる。ここでもHClで脱保護すると、実施例5の化合物が得られる。

スキーム4. 側鎖カルボン酸を介して結合したアスパラギン酸プロドラッグの合成

【化 6】



30

【0015】

具体的な態様の説明

スキーム中で用いられる略語は概して当該技術分野で用いられる慣習に従う。明細書および実施例中で用いられる化学略語は以下のように定義される：「NaHMDs」はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドであり；「MeOH」はメタノールであり；「NBS」はN-ブロモスクシンイミドであり；「Ar」はアリールであり；「TFA」はトリフルオロ酢酸であり；「LAH」は水素化アルミニウムリチウムであり；「BOC」はt-ブトキシカルボニルであり；「DMSO」はジメチルスルホキシドであり；「h」は時間であり；「EtOAc」は酢酸エチルであり；「THF」はテトラヒドロフランであり；「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸であり；「Et₂O」はジエチルエーテルであり；「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジンであり；「DCE」は1,2-ジクロロエタンであり；「ACN」はアセトニトリルであり；「DME」は1,2-ジメトキシエタンであり；「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり；「DIEA」はジイソプロピルエチルアミンであり；「Nf」はCF₃(CF₂)₃SO₂-であり；「TMOF」はオルトギ酸ト

40

50

リメチルである。

【0016】

本明細書で用いられる略語は以下のように定義される：「1x」は1回であり、「2x」は2回であり、「3x」は3回であり、「°C」はセ氏温度であり、「eq」は当量であり、「g」はグラムであり、「mg」はミリグラムであり、「L」はリットルであり、「mL」はミリリットルであり、「μL」はマイクロリットルであり、「N」は規定であり、「M」はモル濃度であり、「mmol」はミリモルであり、「min」は分であり、「h」は時間であり、「rt」は室温であり、「RT」は保持時間であり、「atm」は雰囲気であり、「psi」はポンド/平方インチであり、「conc.」は濃縮であり、「sat」または「satd.」は飽和であり、「MW」は分子量であり、「mp」は融点であり、「ee」はエナンチオマー過剰率であり、「MS」または「Mass Spec」は質量分析であり、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析であり、「HR」は高分解能であり、「HRMS」は高分解能質量分析であり、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析であり、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィーであり、「DCM」はジクロロメタンであり、「RP HPLC」は逆相HPLCであり、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーであり、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーであり、「NMR」は核磁気共鳴分光法であり、「¹H」はプロトンであり、「δ」はデルタであり、「s」はシングレットであり、「d」はダブルットであり、「t」はトリプレットであり、「q」はカルテットであり、「m」はマルチプレットであり、「br」はブロードであり、「Hz」はヘルツであり、並びに「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者によく知られている立体化学表記である。

【0017】

LC/MSデータは、以下の条件を用いて取得した：

【0018】

条件A：Ascenis C18 50×2.1mm, 2.7μm columnで、1.7分間かけて0~100%Bのグラジエント、続いて1.3分間100%Bを流速1mL/分で用いた。溶媒A：10mM NH₄COOH/水：アセトニトリル(98:2)；溶媒B=10mM NH₄COOH/水：アセトニトリル(2:98)。

【0019】

条件B：Phenomenex C18 2.0×50mm, 5μm columnで、4分間かけて0~100%Bのグラジエントを流速0.8mL/分で用いた。溶媒A=10%MeOH/90%水/0.1%TFA、溶媒B=90%MeOH/10%水/0.1%TFA。

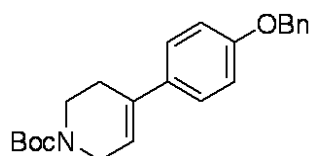
【実施例】

【0020】

中間体の合成

中間体A：tert-ブチル 4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化7】



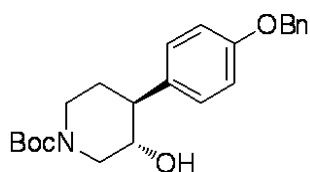
市販の1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモベンゼン(104g, 395mmol)、および市販のtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(147g, 474mmol)のアセトニトリル(1100mL)溶液を窒素で2分間パージした。水(1100mL)、続いて炭酸ナトリウム(126g, 1186mmol)

)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(27.4 g, 23.7 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で5分間バージし、次いで90℃まで加熱し、16時間撹拌した。反応混合物を室温まで降温させ、1 Lの酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を250 mLの酢酸エチルでさらに2回抽出した。有機層を集め、200 mLのブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させ、黄色がかった白色固体を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、6%酢酸エチル/石油エーテルを用いて溶出し、129 g(88%)の所望の生成物を得た。LC/MS RT(条件A)=2.732分、 $(M-H)^+ = 364.0$ 。¹H NMR(300MHz, chloroform-d) 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 6.03 - 5.87 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.49 (br. s., 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0021】

中間体B: (±)-rel-(3S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化8】

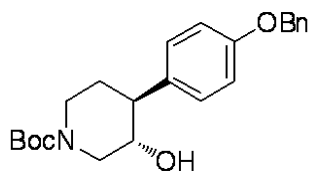


水素化ホウ素ナトリウム(15.5 g, 410 mmol)をTHFに溶解し、溶液を0℃まで冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート(52.3 mL, 424 mmol)を溶液に加え、混合物を室温まで昇温させ、30分間撹拌した。次いで、tert-ブチル 4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(50 g, 137 mmol, 中間体A)のTHF(500 mL)溶液を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。次いで100 mLの水を混合物にゆっくりと加えた(注意: 泡立ちが観察された)。混合物を100 mLのエタノールおよび水酸化ナトリウム(228 mL, 10%水溶液, 0.684 mol)で希釈し、過酸化水素(20.5 mL, 0.684 mol)を加えた。反応混合物を還流温度まで加熱し、16時間撹拌した。混合物を10℃まで冷却し、1 LのDCMで希釈した。次いで1.5 Lの1.5 N HClでpHを7に調整した。次いで層を分離し、水層を500 mLのDCMでさらに2回抽出した。有機層を集め、2 x 1 Lの水および200 mLのブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させ、黄色がかった白色固体を得た。固体を、500 mLの石油エーテルを用いて粉末にし、ろ過により単離し、46.5 g(88%, HPLCによると純度99.0%)の生成物を得た。LC/MS RT(条件A)=2.372分、 $(M+H)^+ = 382.0$ 。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0022】

中間体C: (3S, 4S)-tert-ブチル 4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化9】



10

20

30

40

50

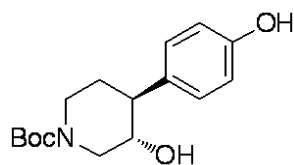
ラセミの *rel* - (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (112 g, 中間体 B) を、分取超臨界流体クロマトグラフィーを用いて以下の条件下で個々のエナンチオマーに分離した: Thar SFC - 250 機器を Lux Cellulose - 2 (250 × 21 mm), 5 μm column と共に用い、60% CO₂ および 40% の 0.3% ジエチルアミン / メタノール溶液を流速 100.0 g / 分で用いて溶出した。サンプルは 74 mg / mL で注入した。分析 SFC を Lux Cellulose - 2 (250 × 4.6 mm), 5 μm column 上で実施し、55% CO₂ および 45% の 0.3% ジエチルアミン / メタノール溶液を流速 3.0 g / 分で用いて溶出した。回収されたものは、保持時間が 2.49 分であるピーク 1 (50.0 g) であり、所望の (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートに相当する。解析データはラセミ体のものと一致した。

10

【0023】

中間体 D . (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化10】



20

(3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (26 g, 67.8 mmol, 中間体 C) のメタノール (260 mL) 溶液を、耐圧瓶内にて、1.6 グラムの 10% パラジウム炭素 (13.6 mmol) で処理した。50 psi の水素を導入し、反応混合物を 16 時間攪拌した。混合物をセライトに通してろ過し、濃縮し、粗生成物を得ると (18.9 g, 64.4 mmol)、さらなる精製をせずに進めるのに十分な純度があった。LC / MS

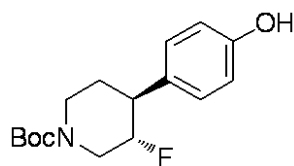
RT (条件 B) = 2.970 分、(t - ブチルが失われた M + H)⁺ = 238.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.10 (br. s., 1H), 7.01 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.17 (s, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.42 (s, 9H)。

30

【0024】

中間体 E . (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化11】



40

(3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (15.5 g, 61.4 mmol, 中間体 D) のアセトニトリル (270 mL) 溶液を 0 °C まで冷却した。溶液に、攪拌しながら、ピス (2 - メトキシエチル) アミノサルファートリフルオライドの 50% トルエン溶液 (Deo x o - f l u o r, 58.4 mL, 159 mmol) を滴下ポートにより 65 分間かけて滴下した。滴下した後、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温にし、さらに 2 時

50

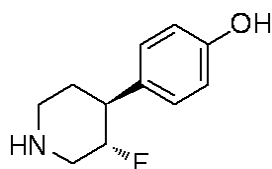
間攪拌した。次いで飽和塩化アンモニウム溶液 (150 mL) を加え、混合物を 150 mL の DCM で 2 回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (1.5 kg のシリカ) により精製し、0 ~ 15 % アセトン / ヘキサンのグラジエントを用いて溶出し、11.9 g (75 %) の所望の (3S, 4S) - tert - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た。LC / MS RT (条件 B) = 3.295 分、(tert - ブチルが失われ、フッ素が脱離した M + H)⁺ = 220.0。¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) 7.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (dt, J=8.6, 2.0 Hz, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 2.88 - 2.68 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

10

【0025】

中間体 F . 4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) フェノール

【化12】



(3S, 4S) - tert - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (12.0 g, 40.6 mmol, 中間体 E) の無水ジオキサン (80 mL) 溶液を、HCl (4 M, 4 - ジオキサン溶液, 40.6 mL, 162 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで真空下で蒸発させ、所望の生成物の HCl 塩を得た。さらなる精製をせずに、HCl 塩を CHCl₃ に懸濁し、80 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液を加えた。有機層を分離し、水層を CHCl₃ (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、表題化合物を得た (7.1 g, 36.4 mmol, 90%)。LC / MS RT (条件 B) = 1.008 分、LC / MS (M + H)⁺ = 196.2。

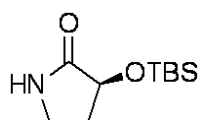
20

【0026】

中間体 G . (S) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - オン

30

【化13】



市販の (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (5 g, 49.5 mmol) の DCM (198 mL) 溶液を、攪拌しながら、DMA P (0.199 g, 1.632 mmol)、イミダゾール (6.73 g, 99 mmol)、および TB DMS - Cl (8.94 g, 59.3 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、クルードな反応生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、50 % 酢酸エチル / 石油エーテルを用いて溶出した。白色固体として所望の生成物を単離した (8.1 g, 76%)。LC / MS (M + H)⁺ = 216.2。¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) 6.40 (br. s., 1H), 4.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.36 (dtd, J=12.7, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

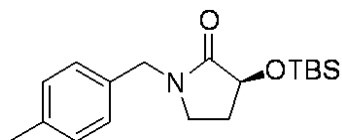
40

【0027】

中間体 H . (S) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オン

50

【化 1 4】

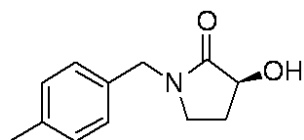


(S) - 3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - オン (5 g , 23.22 mmol , 中間体 G) を無水 T H F (46.4 mL) に溶解し、反応混合物を窒素雰囲気下にて 0 °C まで冷却した。次いで水素化ナトリウム (1.393 g , 34.8 mmol) を一度に加え、反応混合物を 5 分間撹拌した後、1 - (プロモメチル) - 4 - メチルベンゼン (5.37 g , 29.0 mmol) の無水 T H F (46.4 mL) 溶液を滴下した。反応液を 0 °C で 5 分間撹拌し、次いで冷却槽を取り外し、混合物を室温まで一晩昇温させた。反応を水 (100 mL) で慎重にクエンチし、次いで酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。次いで集めた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥した (M g S O ₄) 。溶媒を真空下で留去し、粗生成物を得て (9.6 g , 油状物) 、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (330 g のシリカ) により精製し、0 % ~ 20 % 酢酸エチル / ヘキサン のグラジエントを用いて溶出し、6.53 g (88 %) の所望の生成物を得た。L C / M S (条件 B) 、R T = 4.320 分、(M + H) ⁺ = 320.3。 ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) 7.15 (s, 4H) , 4.42 (s, 2H) , 4.37 (t, J=7.6 Hz, 1H) , 3.32 - 3.18 (m, 1H) , 3.10 (dt, J=9.7, 7.5 Hz, 1H) , 2.36 (s, 3H) , 2.29 (dt, J=12.6, 7.6, 3.1 Hz, 1H) , 1.97 - 1.84 (m, 1H) , 0.95 (s, 9H) , 0.20 (d, J=10.3 Hz, 6H) 。

【 0 0 2 8 】

中間体 I . (S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オン

【化 1 5】



H C l (4 M , 1 , 4 - ジオキサン溶液 , 25.5 mL , 102 mmol) を、室温で一度に、(S) - 3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オン (6.53 g , 20.4 mmol , 中間体 H) の無水 D C M (20.4 mL) 溶液に加えた。わずかな発熱があった。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで真空下で蒸発させた。残渣を D C M (100 mL) に入れ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、次いで溶液を M g S O ₄ で乾燥し、濃縮し、残渣を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (120 g のシリカ) により精製し、40 % ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントを用いて溶出し、3.73 g (89 %) の所望の生成物を得た。L C / M S (条件 B) 、R T = 2.338 分、(M + H) ⁺ = 206.2。 ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) 7.26 - 7.02 (m, 4H) , 4.43 (d, J=3.5 Hz, 2H) , 4.41 - 4.37 (m, 1H) , 3.66 (d, J=2.6 Hz, 1H) , 3.34 - 3.05 (m, 2H) , 2.41 (dddd, J=12.8, 8.4, 6.6, 2.2 Hz, 1H) , 2.34 (s, 3H) , 1.93 (dq, J=12.8, 8.8 Hz, 1H) 。

【 0 0 2 9 】

中間体 J . (S) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート

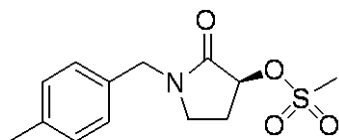
10

20

30

40

【化 16】



トリエチルアミン (0.509 ml, 3.65 mmol) を、窒素雰囲気下にて 0 で、冷却した (S)-3-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン (0.5 g, 2.436 mmol, 中間体 I) の無水 DCM (12.18 ml) 溶液に加えた。次いでメタンスルホニルクロライド (0.198 mL, 2.56 mmol) を滴下し、反応液を 0 で 15 分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を室温まで昇温させ、水層を分離し、DCM (2 ×) で抽出した。集めた有機層を MgSO₄ で乾燥し、真空下で蒸発させ、白色固体を得て (0.73 g)、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (40 g のシリカ) により精製し、0% ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントを用いて溶出し、白色固体として 0.63 g (91%) の所望の生成物を得た。

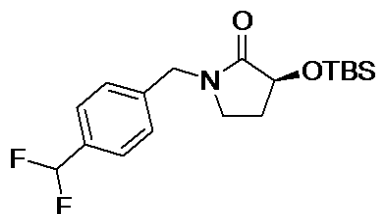
10

【0030】

中間体 K : (S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-オン

【化 17】

20



60% 水素化ナトリウム / 鉱油 (232 mg, 5.31 mmol) 分散物を、0 で、撹拌した (S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オン (762 mg, 3.54 mmol, 中間体 G) の THF (7 mL) 溶液に加えた。15 分後、1-(プロモメチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン (980 mg, 4.43 mmol) の THF (7 mL) 溶液を、反応混合物に加えた。得られた混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応を数グラムの氷のペレットで慎重にクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。クルードな反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、白色固体として所望の生成物を得た (440 mg, 35% 収率) : LCMS (M+H)⁺ 356.3; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.65 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J=9.7, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.96 (br. s., 9H), 0.22 - 0.20 (m, 3H), 0.20 - 0.18 (m, 3H)。

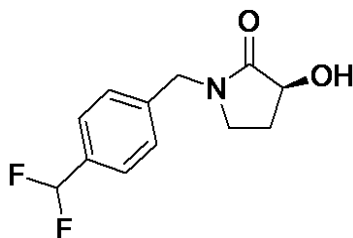
30

40

【0031】

中間体 L : (S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン

【化 18】

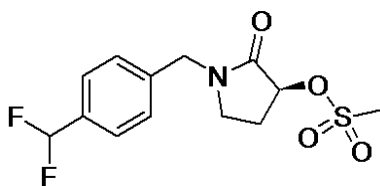


4 M HCl / ジオキサン (0.62 mL, 2.5 mmol) の溶液を、室温で、攪拌した (S) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - オン (440 mg, 1.24 mmol, 中間体 K) のジクロロメタン (1.24 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、所望の生成物 (368 mg, 定量的な収率) を得た: LC - MS (M + H)⁺ 242.1。

【0032】

中間体 M . (S) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル メタンスルホネート

【化 19】

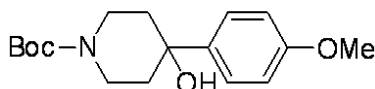


トリエチルアミン (0.319 mL, 2.29 mmol)、およびメタンスルホンクロライド (0.131 mL, 1.68 mmol) を、0 で、攪拌した (S) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (368 mg, 1.53 mmol, 中間体 L) のジクロロメタン (7.63 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、水性混合物をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。クルードな物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc) を用いて精製した。純粋なフラクションを集め、真空下で濃縮し、白色固体として所望の生成物を得た (322 mg, 66% 収率): LC - MS (M + H)⁺ 320.1; ¹H NMR (500MHz, chloroform-d) 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 6.67 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (dt, J=9.9, 7.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.27 (ddt, J=13.9, 8.9, 7.1 Hz, 1H)。

【0033】

中間体 N . tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 20】



市販の tert - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g, 10.0 mmol)、およびジエチルエーテル (30 mL) の混合物を 0 まで冷却した。この混合物に、4 - メトキシフェニル) マグネシウム プロマイド (0.5 M ジエチルエーテル溶液, 30 mL, 15 mmol) の溶液を滴下した。滴下が完了した後、反応

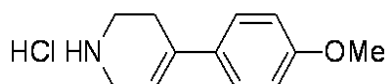
混合物を室温まで昇温させ、2時間撹拌した。次いで反応混合物を150mlの氷冷した水でゆっくりとクエンチし、次いで得られた混合物を3×150mlのDCMで抽出した。有機層を集め、乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30:70 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、所望の生成物を得た(3.0g, 100%収率): LC-MS (ESI-AP I): m/z 305.5 ($M-H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.37 (q, $J=1.0$ Hz, 2H), 6.86 (q, $J=1.0$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.82 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (br. s, 2H), 1.75 (td, $J=12.9, 4.8$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0034】

中間体O: 4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

10

【化21】



tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(700mg, 2.27mmol, 中間体N)、およびHCl/ジオキサン(4.0mL, 16mmol)の混合物を室温で3時間撹拌した。クルードな塊を真空下で濃縮し、固体残渣を3×10mLのDCMで洗浄し、非極性不純物を除去した。微細な固体として所望の塩を集めた(480mg, 93%)。LCMS (ESI-AP I) m/z 190.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.52 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H)。

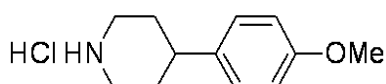
20

【0035】

中間体P:

4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン 塩酸塩

【化22】



30

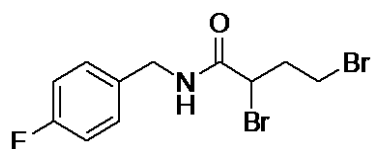
4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン, HCl (3.00g, 13.3mmol, 中間体O)のメタノール(20mL)溶液に、撹拌しながら、10%パラジウム炭素(1.4g)を加え、反応混合物を20psiの水素下にて12時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドに通してろ過し、酢酸エチルで洗浄し、集めた有機画分を濃縮し、白色固体を得た(2.0g, 70%収率): LCMS (ESI-AP I)、 m/z 192.1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.13 - 8.36 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 4H), 2.87 - 2.65 (m, 4H)。

40

【0036】

中間体Q: 2,4-ジブromo-N-(4-フルオロベンジル)ブタンアミド

【化23】



TEA (8.91mL, 63.9mmol)、および2,4-ジブromoブタンノイル クロライド(5.07mL, 38.4mmol)を、連続して0 で、市販の(4-フルオ

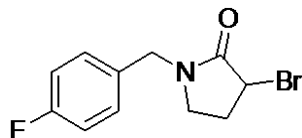
50

ロフェニル)メタンアミン(4.0 g, 32.0 mmol)のジエチルエーテル(15 mL)溶液に加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、さらに24時間撹拌した。反応混合物をろ過した。固体をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、2,4-ジプロモ-N-(4-フルオロベンジル)ブタンアミドを含むクルードな混合物を得た(8.0 g, 71%収率): LCMS (ESI)、 m/z 354、356 ($M+H$)⁺。

【0037】

中間体R: 3-プロモ-1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-2-オン

【化24】



10

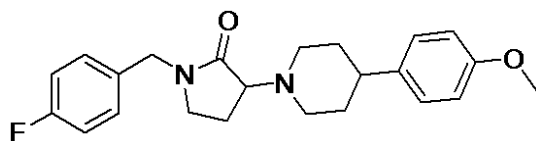
60% NaH/鉱油(1.70 g, 42.5 mmol)分散物を、0 で、撹拌した2,4-ジプロモ-N-(4-フルオロベンジル)ブタンアミド(10.0 g, 28.3 mmol, 中間体Q)のTHF(25 mL)溶液に加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、さらに2時間撹拌した。反応混合物を氷で慎重にクエンチし、水で希釈した。得られた混合物をEtOAcで抽出した。集めた有機層を水、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムでし、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、所望の生成物を得た(5.90 g, 64%収率): LCMS (ESI)、 m/z 272.4、274.3 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 3.27 (dd, J=7.78, 3.26 Hz, 2 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 4.73 (dd, J=7.03, 3.01 Hz, 1 H) 7.04 - 7.35 (m, 4 H)。

20

【0038】

中間体S: 1-(4-フルオロベンジル)-3-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

【化25】



30

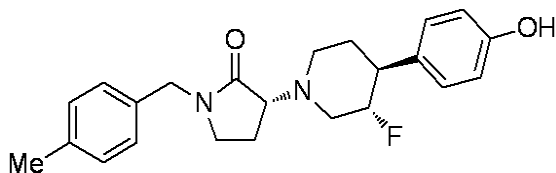
TEA(0.768 mL, 5.51 mmol)を、撹拌した3-プロモ-1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-2-オン(0.3 g, 1.10 mmol, 中間体R)、および4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン 塩酸塩(0.276 g, 1.213 mmol, 中間体P)のアセトニトリル(10 mL)溶液に加えた。反応混合物を密封し、化学用電子レンジ(chemistry microwave)内にて100 で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈した。有機混合物を水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、1-(4-フルオロベンジル)-3-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)ピロリジン-2-オンを含むクルードな混合物を得た(0.35 g, 83%収率): LCMS (ESI)、 m/z 383.2 ($M+H$)⁺。

40

【0039】

実施例1: (R)-3-((3S,4S)-3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン

【化 2 6】

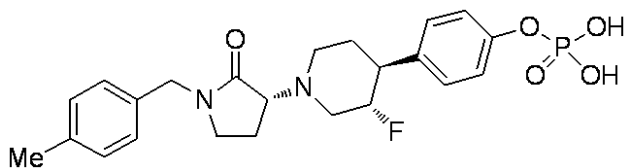


4 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) フェノール (7 . 1 0 g , 3 6 . 4 m m o l , 中間体 F) および D I E A (1 6 m L , 9 2 m m o l) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 溶液を 8 0 °C まで加熱した。この溶液を、(S) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル メタンスルホネート (1 0 . 5 g , 3 7 . 0 m m o l , 中間体 J) のアセトニトリル (8 0 m L) 溶液を、4 時間かけて滴下して処理した。滴下が完了した後、反応混合物を 8 0 °C で 1 6 時間撹拌した。次いで反応混合物を室温まで降温させ、体積を回転蒸発により 8 0 m L に減少させた。次いで飽和 N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m L) を加え、層を分離した。水層を D C M (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、有機層を集め、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (7 5 0 g のシリカゲル) により精製し、0 % ~ 2 0 % 溶媒 B / 溶媒 A のグラジエントを用いて溶出した (ここに、溶媒 B = 2 0 % メタノール / D C M、溶媒 A = D C M である)。生成物を含むフラクションを集めた。溶媒を留去し、9 . 3 グラムの所望の生成物を得て、L C / M S 分析 (条件 B) によると純度は 9 7 % であった。このようにして得られた生成物 (8 . 5 g) をアセトン : ヘキサン (1 : 5 , 2 0 0 m L) 中でスラリーにし、固体生成物をろ過により単離し、風乾した。慎重な S F C 分析により、不純物が生成物中に 2 . 1 % 存在することが示された。C e l l 4 0 . 4 6 × 2 5 c m 5 μ m c o l u m n を用いて、4 5 % メタノール / C O ₂ を 3 m L / 分で用いて溶出すると、所望の生成物は 3 . 8 0 0 分に溶出し、望ましくない不純物は 4 . 8 4 8 分に溶出した。次いで生成物をさらに、C e l l 4 0 . 3 × 2 5 c m 5 μ m c o l u m n を用いて、1 . 5 m L の 8 0 m g / m L 溶液を 1 5 0 m L / 分で注入して、S F C クロマトグラフィーにより精製した。活性のあるフラクションを濃縮して、白色粉末として 7 . 8 2 グラム (2 0 . 4 m m o l , 5 6 %) 、純度 > 9 9 . 7 % の実施例 1 を得た。L C / M S (条件 B) 、R T = 2 . 5 1 2 分、(M + H) ⁺ = 3 8 3 . 3 。¹⁹F NMR -182.83。 ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) 7.20 - 7.08 (m, 6H), 6.98 - 6.78 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.68 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (td, J=9.9, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H)。 ¹³C NMR (101MHz, chloroform-d) 172.4, 154.9, 137.5, 133.3, 133.0, 129.5, 128.7, 128.3, 115.5, 92.6, 90.8, 65.0, 54.4, 54.2, 48.7, 48.0, 47.8, 46.8, 43.7, 31.7, 31.6, 21.1, 19.6。

【 0 0 4 0】

実施例 2 . 4 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 二水素ホスフェート。

【化 2 7】



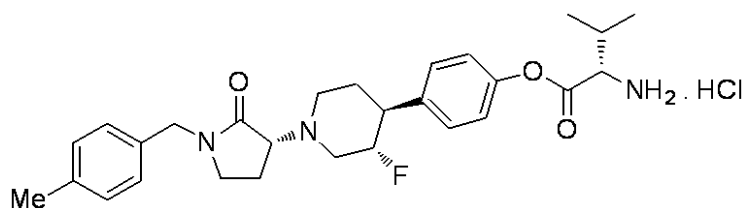
(R) - 3 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オン (1 0 0 m g ,

0.261 mmol, 実施例1) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液に、ピリジン (0.106 mL, 1.31 mmol) および DMAP (160 mg, 1.31 mmol) を加えた。反応混合物を -20 °C まで冷却した。冷却した溶液に POCl₃ (0.122 mL, 1.31 mmol) を滴下し、次いで反応混合物を室温まで昇温させ、1時間撹拌した。水 (10 mL) を加え、混合物を 1.5時間撹拌した。次いで層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物を Symmetry C8 (300 × 17 mm) 7 mM column 上で HPLC により精製し、20% B ~ 50% B のグラジエントを用いて 15 mL / 分で 7 分間かけて溶出した (ここに、溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 水 (pH 4.5)、溶媒 B = アセトニトリルである)。生成物の RT = 2.2 分。適切なフラクションから白色固体として所望の生成物 (5.8 mg, 4.7%) を凍結乾燥により単離した。LCMS (条件 A) RT = 1.720 分、(M + H)⁺ = 463.2。¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) 7.29 - 7.16 (m, 8H), 4.74 (br. s., 1H), 4.61 - 4.34 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (br. s., 2H), 2.79 (br. s., 2H), 2.34 (s, 4H), 2.18 (br. s., 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.83 (br. s., 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, methanol-d₄) -185.143。³¹P NMR (162 MHz, methanol-d₄) -4.260。

【0041】

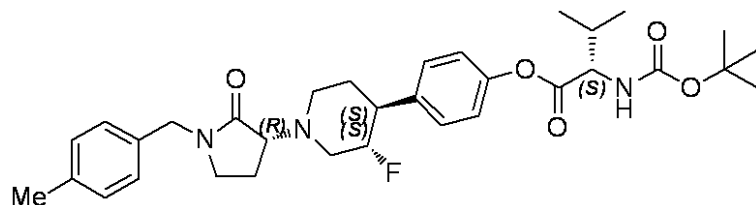
実施例3. (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノ-3-メチルブタノエート 塩酸塩。

【化28】



ステップ3A. (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタノエート。

【化29】



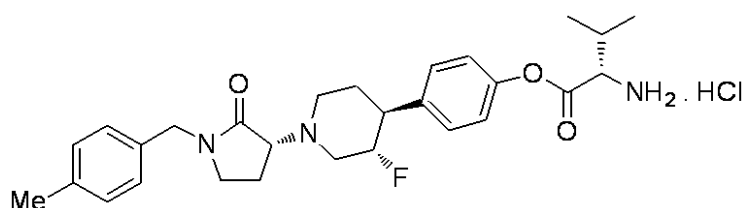
(R)-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン (0.02 g, 0.052 mmol, 実施例1) の DCM (3 mL) 溶液に、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタン酸 (0.059 g, 0.272 mmol)、続いて DCC (0.032 g, 0.157 mmol)、および DMAP (6.39 mg, 0.052 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18時間撹拌した。次いで水 (10 mL) を加え、層を分離した。水層を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC により精製し、35% 酢酸エチル / 石油エーテルを用いて溶出し、精製産物、すなわち (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-

プトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタノエートを得た(27mg, 79%)。
 LC/MS(条件A) RT=2.523分、(M+H)⁺=582.2。¹H NMR(400MHz, methanol-d₄) 7.36(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18(s, 4H), 7.08(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.80-4.59(m, J=10.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.51(d, J=15.0 Hz, 1H), 4.39(d, J=15.0 Hz, 1H), 4.23(dd, J=8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.72(t, J=8.8 Hz, 1H), 3.56-3.40(m, 1H), 3.32-3.22(m, 2H), 2.86-2.61(m, 2H), 2.47(td, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.22-2.01(m, 2H), 1.88(dd, J=9.5, 4.0 Hz, 2H), 1.74(dt, J=13.4, 3.8 Hz, 1H), 1.50(s, 9H), 1.42-1.30(m, 1H), 1.09(dd, J=10.0, 7.0 Hz, 6H)。¹⁹F NMR(376 MHz, methanol-d₄) -184.32。

【0042】

ステップ3B.(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノ-3-メチルブタノエート 塩酸塩。

【化30】

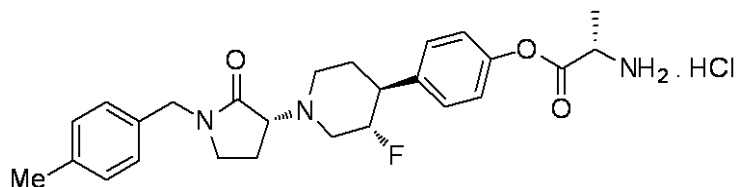


(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-プトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタノエート(0.025g, 0.043mmol)のDCM(1.5mL)溶液に、-20℃で、HCl/ジエチルエーテル(2.5mL, 2.50mmol, 1.0M)を加えた。反応混合物を10分間かけてゆっくりと室温まで昇温させ、次いで室温で19時間撹拌した。次いで溶媒を真空下で留去し、淡黄色半固体を得た。次いで粗生成物を、RP-HPLCにより、Sunfire C18(250×20mm)5μm column上で、10%溶媒B~75%溶媒Bのグラジエントを15mL/分で12分間かけて用いて精製した(ここに、溶媒A=0.05% HCl/水、溶媒B=アセトニトリルである)。活性のあるフラクションを凍結乾燥により濃縮し、黄色がかった白色固体として10.2mg(44%)の(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノ-3-メチルブタノエート 塩酸塩、すなわち実施例2の表題化合物を得た。LC-MS(方法A) RT=2.20分、(M+H)⁺=482.2。¹H NMR:(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.64-8.78(m, 3H) 7.38-7.46(m, 2H) 7.23(d, J=8.53 Hz, 2H) 7.18(s, 4H) 5.04-5.26(m, 1H) 4.42(d, J=9.54 Hz, 3H) 4.17-4.23(m, 2H) 3.29-3.40(m, 4H) 3.19-3.28(m, 2H) 2.30(s, 6H) 2.04-2.19(m, 2H) 1.11(dd, J=12.55, 7.03 Hz, 6H)。¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆) -183.904。

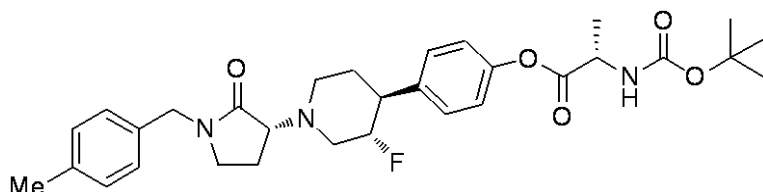
【0043】

実施例4.(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノプロパノエート 塩酸塩

【化31】



ステップ4A. (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート
【化32】



10

(R)-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン (0.03 g, 0.078 mmol, 実施例1) の DCM (5 mL) 溶液に、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (0.077 g, 0.408 mmol)、続いて DCC (0.049 g, 0.235 mmol)、および DMA P (9.58 mg, 0.078 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで水 (15 mL) を加え、層を分離した。水層を DCM (3 x 15 mL) で抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC により精製し、20% 酢酸エチル/石油エーテルを用いて溶出し、黄色がかった白色半固体として精製産物、すなわち (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアートを得た (0.032 g, 0.058 mmol, 74% 収率)。LC-MS (方法 A) RT = 2.40 分、(M + H)⁺ = 554.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 4H), 7.07 - 6.98 (m, J=8.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.58 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.93 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (d, J=2.5 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -180.172。

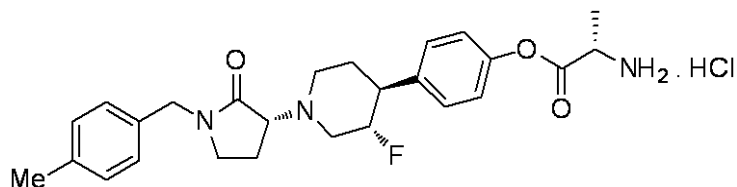
20

30

【0044】

ステップ4B. (S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノプロパノアート 塩酸塩

【化33】



40

(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート (0.032 g, 0.058 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、-20 で、HCl / ジエチルエーテル (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M) を加えた。反応混合物を 10 分間かけてゆっくりと室温まで昇温させ、次いで室温で 19 時間攪拌した。次いで溶媒を真空下で留去し、淡黄色半固体を得た。次いで粗生成物を、RP-HPLC により、Kinetex C18 (25

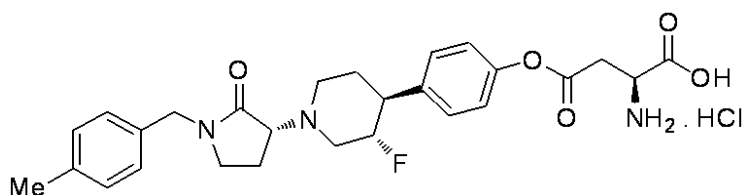
50

0 × 20 mm) 5 μm column上で、10%溶媒B ~ 40%溶媒Bのグラジエントを15 mL / 分で7分間かけて用いて精製した(ここに、溶媒A = 0.05% HCl / 水、溶媒B = アセトニトリルである)。活性のあるフラクションを凍結乾燥により濃縮し、黄色がかった白色固体として4.7 mg (16%)の(S)-4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル 2-アミノプロパノアート 塩酸塩、すなわち実施例4の表題化合物を得た。LC-MS (方法A) RT = 1.762分、(M+H)⁺ = 454。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 6H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.34 - 3.18 (m, 4H), 3.06 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -183.778。

【0045】

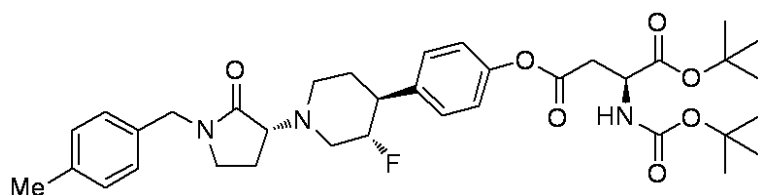
実施例5. (S)-2-アミノ-4-(4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-4-オキソブタン酸 塩酸塩

【化34】



ステップ5A. (S)-1-tert-ブチル 4-(4-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)スクシネート

【化35】



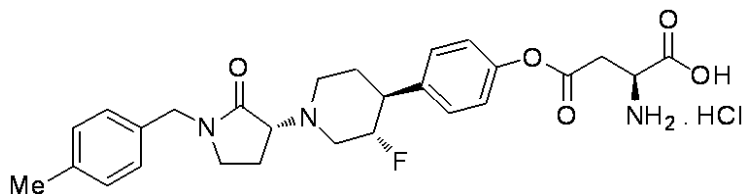
(R)-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン(0.03 g, 0.078 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸(0.118 g, 0.408 mmol)、続いてDCC(0.049 g, 0.235 mmol)、およびDMAP(9.58 mg, 0.078 mmol)を加えた。反応液を室温で18時間撹拌した。次いで水(15 mL)を加え、層を分離した。水層をDCM(3 × 15 mL)で抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取TLCにより精製し、25%酢酸エチル/石油エーテルを用いて溶出し、黄色がかった白色半固体として精製産物を得た(37 mg, 68%)。LC-MS (方法A) RT = 2.55分、(M+H)⁺ = 654.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 6H), 4.82 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 4.11 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.58 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 3.02 (dd, J=16.1, 6.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=15.8, 7.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 2

H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) -180.707.

【0046】

ステップ5B. (S)-2-アミノ-4-(4-(4-(3S,4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-4-オキソブタン酸 塩酸塩

【化36】



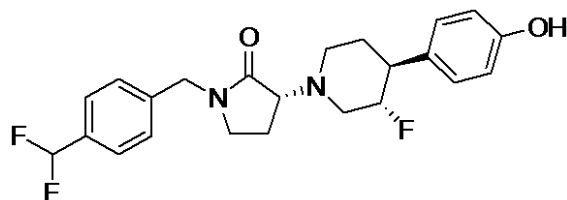
10

(S)-1-tert-butyl 4-(4-(4-(3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-methylbenzyl)-2-oxopiperidine-3-yl)pyrrolidine-4-yl)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoate (0.032 g, 0.049 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、-20 で、HCl / ジエチルエーテル (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M) を加えた。反応混合物を10分間かけてゆっくりと室温まで昇温させ、次いで室温で19時間撹拌した。次いで溶媒を真空下で留去し、淡黄色半固体を得た。次いで粗生成物を、RP-HPLCにより、YMC Triart C18 (150 x 19 mm) 5 μm column上で、10%溶媒B ~ 40%溶媒Bのグラジエントを15 mL / 分で7分間かけて用いて精製した (ここに、溶媒A = 0.05% HCl / 水、溶媒B = アセトニトリルである)。活性のあるフラクションを凍結乾燥により濃縮し、黄色がかった白色固体として17 mg (57%) の(S)-2-アミノ-4-(4-(4-(3S,4S)-3-フルオロ-1-((R)-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-4-オキソブタン酸 塩酸塩、すなわち実施例5の表題化合物を得た。LC-MS (方法A) RT = 1.808分、(M+H) $^+$ = 498.2 ^{1}H NMR (400MHz, DM 30 SO- d_6) 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.03 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.72 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 4.10 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.33 - 3.10 (m, 5H), 3.04 (br. s., 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) -180.707.

【0047】

実施例6. (R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-((3S,4S)-3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

【化37】



40

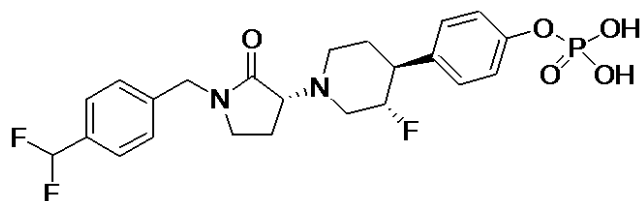
(S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-2-オキソピロリジン-3-イル メタンスルホネート (500 mg, 1.57 mmol, 中間体M) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液を、1.5時間かけて、撹拌し85 に保った4-((3S,4S) 50

- 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) フェノール, 塩酸塩 (363 mg, 1.57 mmol, 中間体 F)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.09 mL, 6.26 mmol) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液に滴下した。滴下が完了した後、反応混合物を 85 で 16 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オンのジアステレオマーの混合物 (ラクタムの立体中心の部分的なエピマー化) を得た (235 mg, 35 % 収率)。ジアステレオマー混合物のサンプル (780 mg) を、分取キラル SFC (カラム = Lux Cellulose - 2 (21 x 250 mm, 5 μm); アイソクラティックな溶媒 = 20 % メタノール (15 mM アンモニアを含む) / 80 % CO₂; 温度 = 35; 流速 = 60 mL / 分; 注入量 = 1.0 mL (~ 20 mg / mL の MeOH 溶液) で 13 分間隔でスタック; = 210 nM; ピーク 1 = 19.6 分, ピーク 2 = 24.5 分) により分離し、実施例 6 の表題化合物 (ピーク 1, 389 mg)、および (S) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オン (ピーク 2, 242 mg) を得た。実施例 6 のデータ: LC - MS m/z 419.3 (M + H⁺); ¹H NMR (500MHz, chloroform-d) 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.65 (t, J=56.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.77 - 4.43 (m, 3H), 3.68 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.85 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (td, J=9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.04 (dq, J=13.0, 8.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H)。実施例 114 の P - 1 の相対および絶対配置は単結晶 X 線解析により確認した。

【0048】

実施例 7. 4 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - ((R) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 二水素ホスフェート。

【化38】



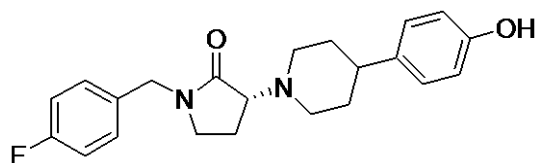
((R) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 3 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オン (100 mg, 0.239 mmol, 実施例 6 で得た) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液に、- 20 でトリエチルアミン (0.233 mL, 1.67 mmol) を加えた。冷却した溶液に、- 20 で POCl₃ (0.111 mL, 1.20 mmol) を加え、次いで反応混合物を - 20 で 2 ~ 3 時間撹拌した。水 (10 mL) を加え、混合物を 1.5 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、LUNA C8 (250 mm x 19 mm ID) 5 μm column 上で逆相分取 HPLC により精製し、溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 水 (pH 4.5) および溶媒 B = アセトニトリルのグラジエントを用いて溶出した。適切なフラクションから凍結乾燥により白色固体として実施例 7 の表題化合物を単離した (21 mg, 18 %)。LCMS (M + H)⁺ = 499.2; ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) ppm 7.55 (d, J=8.03 Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.03 Hz, 2H) 7.21 (s, 4H) 6.62 - 6.92 (m, 1H) 4.51 - 4.64 (m, 3H) 3.76 (t, J=8.78 Hz, 1H) 3.43

- 3.51 (m, 1 H) 3.36 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 2.48 (td, J=9.91, 4.77 Hz, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H)。

【 0 0 4 9 】

実施例 8 . (R) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オン

【 化 3 9 】



10

1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オン (3 g , 7 . 9 m m o l , 中間体 S) の乾燥ジクロロメタン (1 0 0 m L) 溶液に、N₂ 雰囲気下にて - 7 8 ° で、1 M 三臭化ホウ素 / ジクロロメタン (3 9 m L , 3 9 m m o l) を加え、得られた混合物を撹拌しながら 3 時間かけて室温まで昇温させた。反応を水 (3 0 m L) でクエンチし、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を、1 5 % E t O A c / 石油エーテルを用いてシリカゲル上でフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、ラセミの 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オンを得た (2 . 1 g , 7 3 % 収率) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.49 - 1.74 (m, 4 H) 1.90 - 2.11 (m, 2 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 2.65 - 2.80 (m, 2 H) 2.99 - 3.23 (m, 3 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 6.61 - 6.70 (m, 2 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 7.17 - 7.31 (m, 4 H) 9.10 - 9.16 (m, 1 H)。LCMS (ESI - API) 3 6 9 . 2 m / z (M + H) ⁺。ラセミ体の一部 (4 0 m g) を Chiralpak - IA 2 5 0 m m × 4 . 6 m m , 5 μ m c o l u m n 上で SFC により分離し、3 5 % 溶媒 B を用いて溶出した (ここに、溶媒 A = C O₂、溶媒 B = 0 . 3 % D E A / メタノール、全流速は 3 m L / 分である)。ピーク 1 の R T は 4 . 3 5 分 (1 1 m g) を示し、ピーク 2 の R T は 6 . 2 9 分 (1 3 m g) を示した。実施例 8 のデータ (

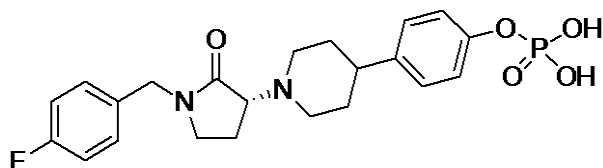
20

30

【 0 0 5 0 】

実施例 9 . (R) - 4 - (1 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル 二水素ホスフェート

【 化 4 0 】



40

オキシ塩化リン (1 . 2 7 m L , 1 3 . 6 m m o l) を、T H F (1 0 m L) を入れた丸底フラスコに加えた。溶液を、氷 / メタノール浴を用いて 0 ° 未満に冷却した。(R) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オン (1 . 0 0 g , 2 . 7 1 m m o l , 実施例 8) の T H F

50

(18 mL) 懸濁液を加えた。5 分後、5 未満の浴温で、トリエチルアミン (0.946 mL, 6.79 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 0 で 90 分間攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.69 mL, 8.69 mmol) を滴下した。pH を測定すると ~0 であった。混合物を室温まで昇温させ、3 時間攪拌した。クルードな反応混合物を真空下にて < 30 で濃縮し、透明な溶液を得た。溶液を、1 N NaOH 水溶液を用いて pH ~ 1 に粉末にした (trituated)。混合物を氷浴中で冷却した。半固体を粉碎した。全ての液体をデカンテーションで除いた。半固体を 90 % エタノールに懸濁し、次いで真空ろ過により回収した。生成物は、(R) - 4 - (1 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル ニ水素ホスフェートの HCl 塩であると推定された (560 mg, 42%)。25 % ナトリウム・メトキシドのメタノール溶液 (250 mg, 1.16 mmol) を、(R) - 4 - (1 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル ニ水素ホスフェート, HCl (560 mg, 1.16 mmol) のメタノールスラリーに加えた。混合物を透明になるまで攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を 90 % エタノール / 水に溶解し、冷蔵庫内で冷却した。固体沈殿を、真空ろ過を用いて回収した。固体を高真空下で乾燥し、実施例 9 の表題化合物を得た (230 mg, 19 % 収率)。: LC / MS (M + H)⁺ = 449.2; ¹H NMR (500 MHz, methanol-d₄) 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 3.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.75 (td, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 4H)。³¹P NMR (202 MHz, methanol-d₄) ppm -3.38。

【0051】

生物学的方法

放射性リガンド結合アッセイ

NR2B サブタイプ NMDA 受容体への結合を測定するための結合実験は、³H Ro 25 - 6981 を用いて、8 ~ 10 週齢の雄のスプラグドーリーラット (Harlan, Netherlands) の前脳について実施した (Mutel V; Buchy D; Klingelschmidt A; Messer J; Bleuel Z; Kemp JA; Richards JG. Journal of Neurochemistry, 1998, 70(5):2147-2155)。ラットを、麻酔なしで断頭台を用いて断頭し (動物倫理委員会により承認された)、膜を調製するため、摘出した脳を急速凍結し、-80 で 3 ~ 6 ヶ月間保存した。

【0052】

膜を調製するため、ラットの前脳を、50 mM KH₂PO₄ (KOH で pH を 7.4 に調整した)、1 mM EDTA、0.005 % Triton X 100、およびプロテアーゼ阻害剤カクテル (Sigma Aldrich) から成るホモジナイズ緩衝液中で、氷上で 20 分間融解した。融解した脳を、Dounce ホモジナイザーを用いてホモジナイズし、48000 × g で 20 分間遠心分離した。ペレットを冷却した緩衝液に再懸濁し、再び Dounce ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。続いて、ホモジネートを等分し、急速凍結し、-80 で 3 ~ 4 ヶ月以内保存した。

【0053】

競合結合アッセイを実施するため、融解した膜ホモジネートを 96 ウェルプレートの各ウェルに加えた (20 μg / ウェル)。実験化合物を 100 % DMSO で段階希釈し、アッセイプレートの各列に加えて所望の化合物濃度にし、アッセイプレート中の DMSO 濃度は最終反応体積の 1.33 % に保った。次に、³H Ro 25 - 6981 (4 nM) をアッセイプレートに加えた。室温で 1 時間インキュベートした後、膜結合放射性リガンドを GF / B フィルタープレート (0.5 % PEI を用いて室温で 1 時間処理した) 上に採取した。フィルタープレートを 50 で 20 分間乾燥し、microscint 20 と 10 分間インキュベートし、最後にカウントを Top Count (Perkin Elmer) で読み取った。非特異的結合を、MK - 0657 (この化合物の調製は WO 2

004 108705の実施例1に記載されている)を用いて測定した(40 μM)。C P M値を%阻害に変換し、特別注文ソフトウェアを用いて濃度反応曲線をプロットした。各実験は少なくとも2回繰り返して実験化合物の最終の結合 K_i 値を得た。このアッセイを用いると、実施例1の化合物は結合 K_i が4 nMを示し、実施例6の化合物は結合 K_i が4 nMを示し、実施例8の化合物は結合 K_i が1.4 nMを示した。

【0054】

生体外占有率アッセイ

このアッセイにより、実施例1の化合物は、投与した後に、動物において脳常在性NR2Bサブタイプ受容体を占有することが実証される。7~9週齢の雄のCD-1マウスに、10%ジメチルアセトアミド、40%PEG-400、30%ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン、および30%実験化合物を含む水から成る媒体を静脈投与し、投与15分後に断頭術により前脳を摘出した。脳サンプルを直ちに急速凍結し、-80で保存した。翌日、投与した脳サンプルを氷上で15~20分間解凍し、続いて、50 mM KH_2PO_4 (KOHでpHを7.4に調整した)、1 mM EDTA、0.005% Triton X 100、およびプロテアーゼ阻害剤カクテル(Sigma Aldrich)から成る冷却したホモジナイズ緩衝液中で、ポリトロンを用いて10秒間ホモジナイズした。クルードなホモジネートを、Dounceホモジナイザーを用いてさらにホモジナイズし、全ての動物から採取してホモジナイズした膜の一部を急速冷凍し、その後使用するまで-80で保存した。ホモジナイズの全過程は氷上で実施した。

【0055】

占有率を測定するため、最初に膜ホモジネートを氷上で融解し、次いで25ゲージ針を用いてニードルホモジナイズした。ホモジナイズした膜(6.4 mg/mL)を96ウェルプレートに加え、続いて 3H Ro 25-6981(6 nM)を加えた。反応混合物を振とう機で4で5分間インキュベートし、次いでGF/Bフィルタープレート(0.5% PEIを用いて室温で1時間処理した)上に採取した。フィルタープレートを50で20分間乾燥し、microscint 20と10分間インキュベートし、Top Count(Perkin Elmer)で読み取った。各投与群または化合物群は4~5匹の動物で構成した。コントロール群の動物には媒体を単独で投与した。各動物から採取した膜を3つずつアッセイプレートに加えた。非特異的結合を、媒体を投与した動物から採取した膜ホモジネートを入れたウェルに加えた10 μMのRo 25-6981を用いて測定した。各動物への化合物の投与ごとに、以下の式を用いて比カウント(Specific count)/分を%占有率に変換した：%占有率(動物A) = $100 - ((\text{動物Aの比CPM}) / (\text{コントロール群の平均CPM}) \times 100)$ 。

【0056】

この手順を用いると、実施例1の化合物は、3 mg/Kgで静脈投与した後に、NR2B受容体の占有率が95%を示した。薬物濃度は質量分析により通常の方法で測定した。この投与量での血漿中の薬物濃度は1106 nMであり、ホモジナイズした脳組織中の薬物濃度は1984 nMであった。実施例6の化合物は、3 mg/Kgで静脈投与した後に、NR2B受容体の占有率が97%を示した。この投与量での血漿中の薬物濃度は1800 nMであり、ホモジナイズした脳組織中の薬物濃度は2200 nMであった。実施例8の化合物は、3 mg/Kgで静脈投与した後に、NR2B受容体の占有率が96%を示した。この投与量での血漿中の薬物濃度は570 nMであり、ホモジナイズした脳組織中の薬物濃度は900 nMであった。

【0057】

hERG電気生理学アッセイ

実験化合物を、hERGチャネルを安定に発現しているHEK293細胞におけるhERG活性について、パッチクランプ技術を用いて評価した。カバースリップで覆ったhERG発現細胞を実験チャンバー内に置き、室温で、140 NaCl、4 KCl、1.8 $CaCl_2$ 、1 $MgCl_2$ 、10 グルコース、10 HEPES(pH 7.4, NaOH)から成る溶液(単位はmM)を浸み込ませた。ホウケイ酸塩パッチピペットの

先端抵抗は、130 KCl、1 MgCl₂、1 CaCl₂、10 EGTA、10 HEPES、5 ATP-K₂ (pH 7.2, KOH)を含む内部溶液で満たした時、2~4 Mオームであった。細胞を、全細胞形態にて、pClamp (Axon instruments) ソフトウェアで制御したAxopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) パッチクランプ増幅器を用いて、-80 mVで固定した。ギガシール (gigaseal) が形成したら、以下の電圧プロトコルを繰り返し (0.05 Hz) 適用してテール電流を記録した：-80 mVから+20 mVへの2秒間の脱分極ステップ、続いて-65 mV (3秒間) への過分極ステップでテール電流を発生させ、次いで保持電位に戻す。化合物は、テール電流が安定化した後に加えた。テール電流を、最初に細胞外溶液単独 (コントロール) の存在下で、続いて化合物の濃度を増大させた細胞外溶液中で記録した。各化合物濃度は2~5分間適用した。各濃度でのパーセント阻害を、コントロール溶液の存在下で記録したピークテール電流に対するピークテール電流の減少として算出した。データ解析を、特別注文ソフトウェアを用いて実施した。様々な濃度でのパーセント阻害をプロットして濃度反応曲線を得て、続いて4パラメータ方程式にフィッティングしてhERG IC₅₀ 値を算出した。この手順を用いると、実施例1の化合物はhERGチャネルの弱い阻害剤であり、IC₅₀ = 28 μMである。実施例6の化合物はhERGチャネルの弱い阻害剤であり、IC₅₀ = 13.5 μMである。

【0058】

マウス強制水泳試験 (mFST)

強制水泳試験 (FST) は、前臨床試験において抗鬱化合物を評価するのに用いられる動物モデルである。FSTを、Porsoltらと類似の方法に変更を加えて実施した (Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Ther 1977; 229:327-36)。このパラダイムでは、マウスを、水で満たされており脱出できないシリンダー内で泳がせる。これらの条件下では、マウスは最初は脱出しようと試みるが、最終的には無動行動をとるようになるであろう；この行動は、受動的ストレス対処戦略または抑鬱様行動であると解釈される。水泳タンクはプラスチック製の箱の中に置いた。各タンクは互いに、シリンダーの高さまでである不透明なプラスチックシートで分離した。1度に3匹のマウスを試験に供した。水泳セッションを、水 (深さ20 cm, 24~25 に保たれている) を入れた個々のガラスシリンダー (高さ46 cm x 直径20 cm) 内にマウスを入れることにより6分間実施した。この水位では、マウスの尾は容器の底に接触しない。マウスが水中でもがくことなく受動的に浮き続け、鼻端/頭部を水上に保ち、浮き続けるのに必要な動きしかしていない間は、常に無動であると判断した。合計6分間の試験中の無動時間を評価し、無動時間 (秒) として表した。各マウスは1回のみ試験した。各セッションの終わりに、マウスは乾いた布で乾燥し、低体温症を予防するため熱ブランケット上に置いたホームケージに戻した。水は各試験の後に交換した。全ての試験セッションを、ビデオカメラ (Sony Handicam, Model: DCR-HC38E; PAL) を用いて記録し、Forced Swim Scan, Version 2.0ソフトウェアを用いて採点を行った (Clever Systems Inc., Reston, VA, USA; Hayashi E, Shimamura M, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Automated experimental system capturing three behavioral components during murine forced swim test. Life Sci. 2011 Feb 28;88(9-10):411-7、およびYuan P, Tragon T, Xia M, Leclair CA, Skoumbourdis AP, Zheng W, Thomas CJ, Huang R, Austin CP, Chen G, Guitart X. Phosphodiesterase 4 inhibitors enhance sexual pleasure-seeking activity in rodents. Pharmacol Biochem Behav. 2011; 98(3):349-55を参照のこと)。NCE試験について：水泳セッションの15分前に、試験化合物を静注経路によりマウスに投与し、その後6分間無動時間を記録した。FSTの終わりに、マウスを迅速な断頭法により安楽死させ、血漿および脳サンプルを集め、その後分析するまで-80 °Cで保存した。マウス強制水泳アッセイにおいて、実施例1の化合物は、30%ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリ

ン / 70 % クエン酸緩衝液 (pH 4) の媒体に入れて、5 mL / Kg の投与量で静脈投与した。実施例 1 の化合物は、これらの条件下にて 1 mg / Kg で、無動時間が統計的に有意な減少を示した。この投与量では、血漿中の薬物濃度は 268 ± 128 nM、脳内の薬物濃度は 749 ± 215 nM であった。NR2B 受容体の占有率は上記で報告したように測定し、73 % であると決定した。実施例 6 の化合物は、これらの同じ条件下にて 1 mg / Kg で、無動時間が統計的に有意な減少を示した。血漿中の薬物濃度は 360 nM であった。NR2B 受容体の占有率は 79 % であると決定した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04

(72)発明者 ロリン・エイ・トンプソン・ザ・サード
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、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・イー・マコー
 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

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 9 8 2 8 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 5 6 4 1 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 8 2 8 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 3 - 5 1 3 0 6 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

(54)【発明の名称】精神障害の治療のための (R) - 3 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ
 フェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 2 - オンおよび
 そのプロドラッグ