

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7036792号

(P7036792)

(45)発行日 令和4年3月15日(2022.3.15)

(24)登録日 令和4年3月7日(2022.3.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 205/12 (2006.01)

C 0 7 D 205/12

C S P

A 6 1 K 31/337(2006.01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

請求項の数 20 (全100頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-505239(P2019-505239)

(86)(22)出願日 平成29年8月1日(2017.8.1)

(65)公表番号 特表2019-528259(P2019-528259
A)

(43)公表日 令和1年10月10日(2019.10.10)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/044813

(87)国際公開番号 WO2018/026763

(87)国際公開日 平成30年2月8日(2018.2.8)

審査請求日 令和2年7月30日(2020.7.30)

(31)優先権主張番号 62/369,465

(32)優先日 平成28年8月1日(2016.8.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/523,413

(32)優先日 平成29年6月22日(2017.6.22)

最終頁に続く

(73)特許権者 516014270

アプティニックス インコーポレイテッド

アメリカ合衆国, イリノイ州 6020

1, エバンストン, スイート 600,

デビス ストリート 909

909 Davis Street, S

uite 600, Evanston,

IL 60201, United St

ates of America

(74)代理人 110000202

新樹グローバル・アイビー特許業務法人

(72)発明者 カーン, エム, アミン

アメリカ合衆国, イリノイ州 6020

2, エバンストン, #3エー, オークト

ン ストリート 720

最終頁に続く

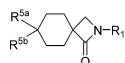
(54)【発明の名称】 スピロ - ラクタム NMDA 受容体修飾因子およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式で表される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩および/もしくは立体異性体。

【化1】



(式中：

R¹ は、H、-C₁~C₄アルキルおよび-C₁~C₄アルキル-フェニルからなる群から選択され；ここで、フェニルは、-C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに

R^{5a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-C₁~C₄アルキル-フェニル、-NR^a-C(O)-C₁~C₄アルキル、-NR^a-C(O)-O-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^bおよび-NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹からなる群から選択され；ここで、C₁~C₄アルキルは、-COOH、-C(O)NH₂、-NR^aR^b、-SH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して

選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換されており；

R^{5b} は、H、ハロゲンおよび -C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され；

R¹⁰ は、H および -C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁ ~ C₄ アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-SH、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；

R¹¹ は、ヒドロキシル、-C₁ ~ C₄ アルコキシおよび -NR^aR^b からなる群から選択され；ならびに

R^a および R^b は、各出現について、H および -C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から各々独立して選択される。）

10

【請求項 2】

R¹ が H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^{5a} が、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁ ~ C₄ アルキル、-NH-C(O)-C₁ ~ C₄ アルキル、-NH-C(O)-O-C₁ ~ C₄ アルキルおよび -NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹ からなる群から選択され；ここで、C₁ ~ C₄ アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに

R^{5b} が H またはハロゲンである請求項 1 または 2 に記載の化合物。

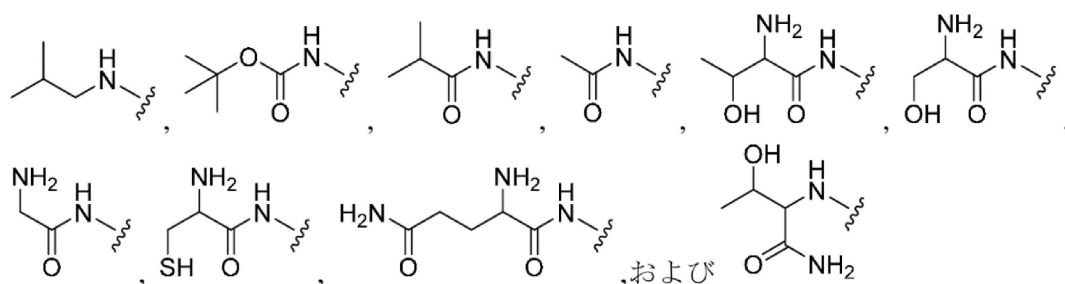
20

【請求項 4】

R^{5b} が H またはハロゲンであり；ならびに

R^{5a} が、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

【化 2】



30

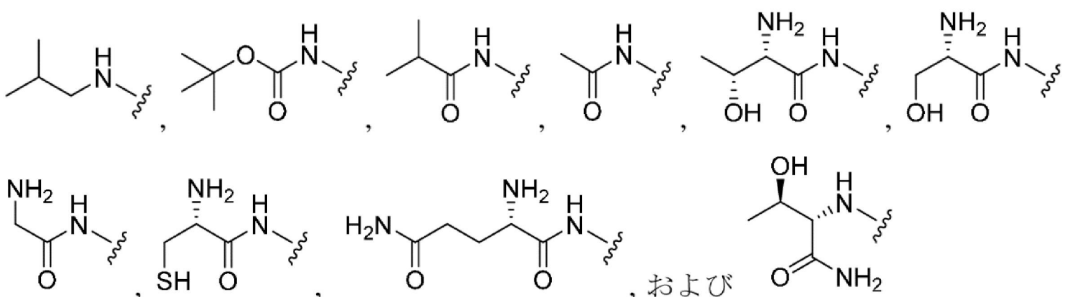
からなる群から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{5b} が H またはハロゲンであり；ならびに

R^{5a} が、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

【化 3】



40

からなる群から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

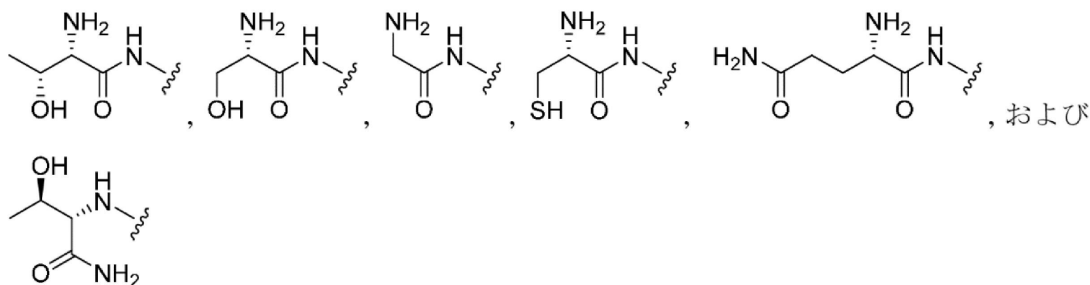
R¹ が H であり；

50

R^{5b}がHであり；ならびに

R^{5a}が

【化4】



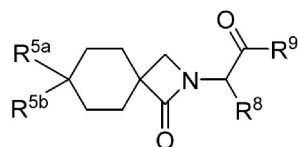
10

からなる群から選択される請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

以下の式で表される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩および/もしくは立体異性体。

【化5】



20

(式中：

R^{5a}は、H、ハロゲン、-CH₃、-C(O)-C₁~C₄アルキル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁~C₄アルキル、-NH-C(O)-C₁~C₄アルキルおよび-NH-C(O)-O-C₁~C₄アルキルからなる群から選択され；ここで、C₁~C₄アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており；R^{5b}はHまたはハロゲンであり；

R⁸は、HおよびC₁~C₄アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₄アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^b、-SH、C₁~C₄アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されていてもよく；

R⁹は、ヒドロキシル、C₁~C₄アルコキシおよび-NR^aR^bからなる群から選択され；ならびに

R^aおよびR^bは、各出現について、Hおよび-C₁~C₄アルキルからなる群から各々独立して選択される。）

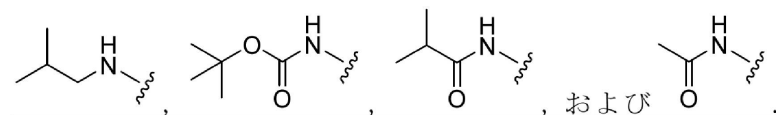
【請求項8】

R^{5a}が、H、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁~C₄アルキル、-NH-C(O)-C₁~C₄アルキルおよび-NH-C(O)-O-C₁~C₄アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₄アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SHおよびヒドロキシルから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^{5a}が、H、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

【化6】



50

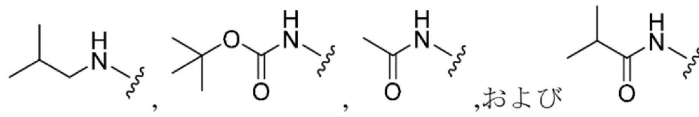
からなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{5b} が H であり；ならびに

R^{5a} が、H、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH_2$ 、

【化 7】



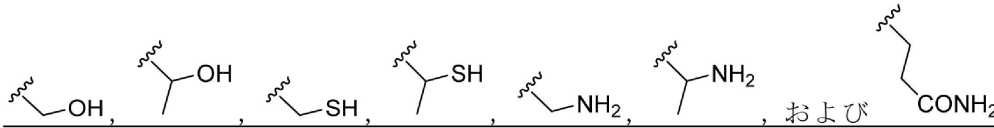
からなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁸ が、H、メチル、

【化 8】



からなる群から選択される請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R⁹ が $-NH_2$ である請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

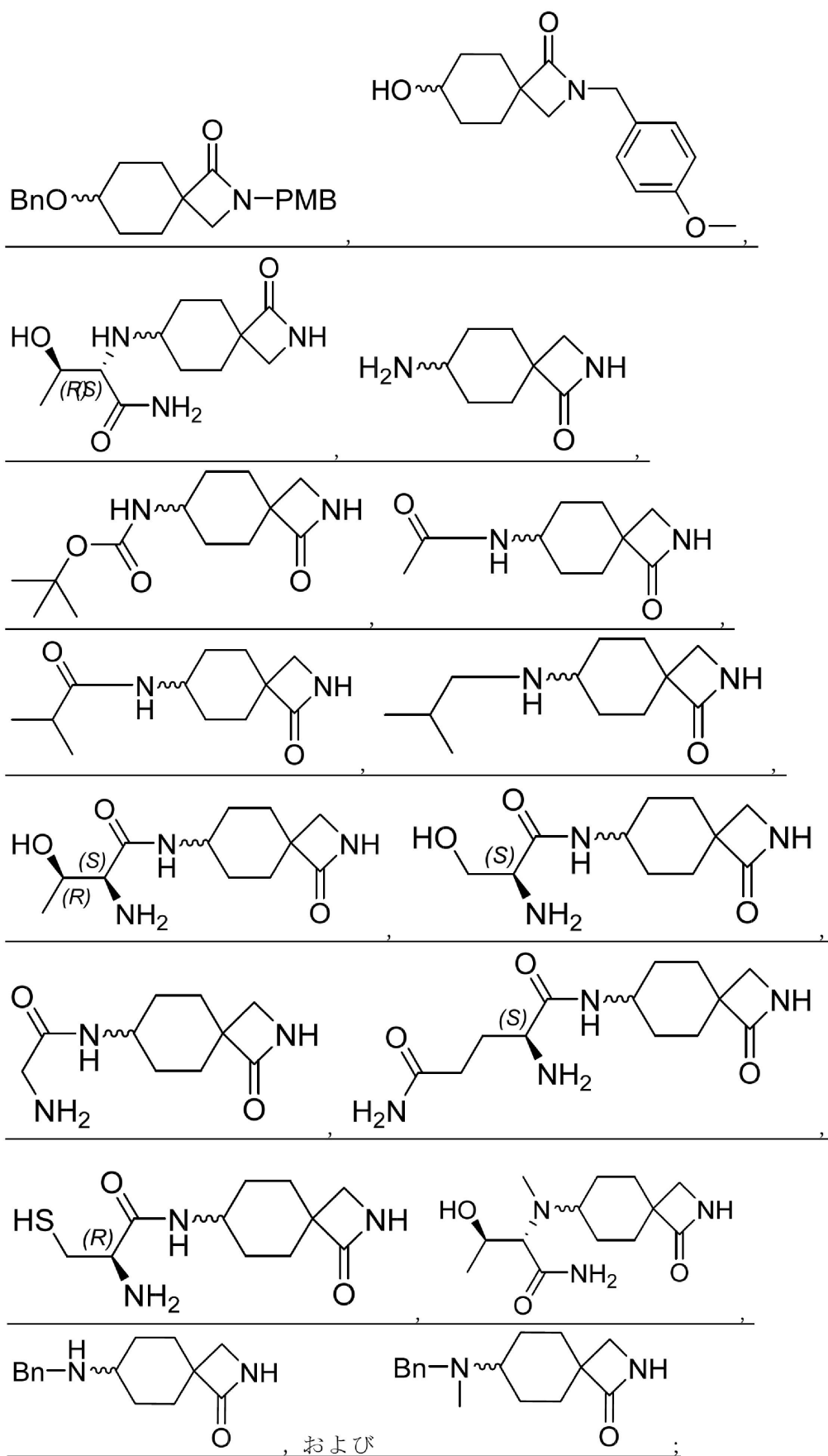
以下からなる群から選択される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩および/もしくは立体異性体。

30

40

50

【化 9】



10

20

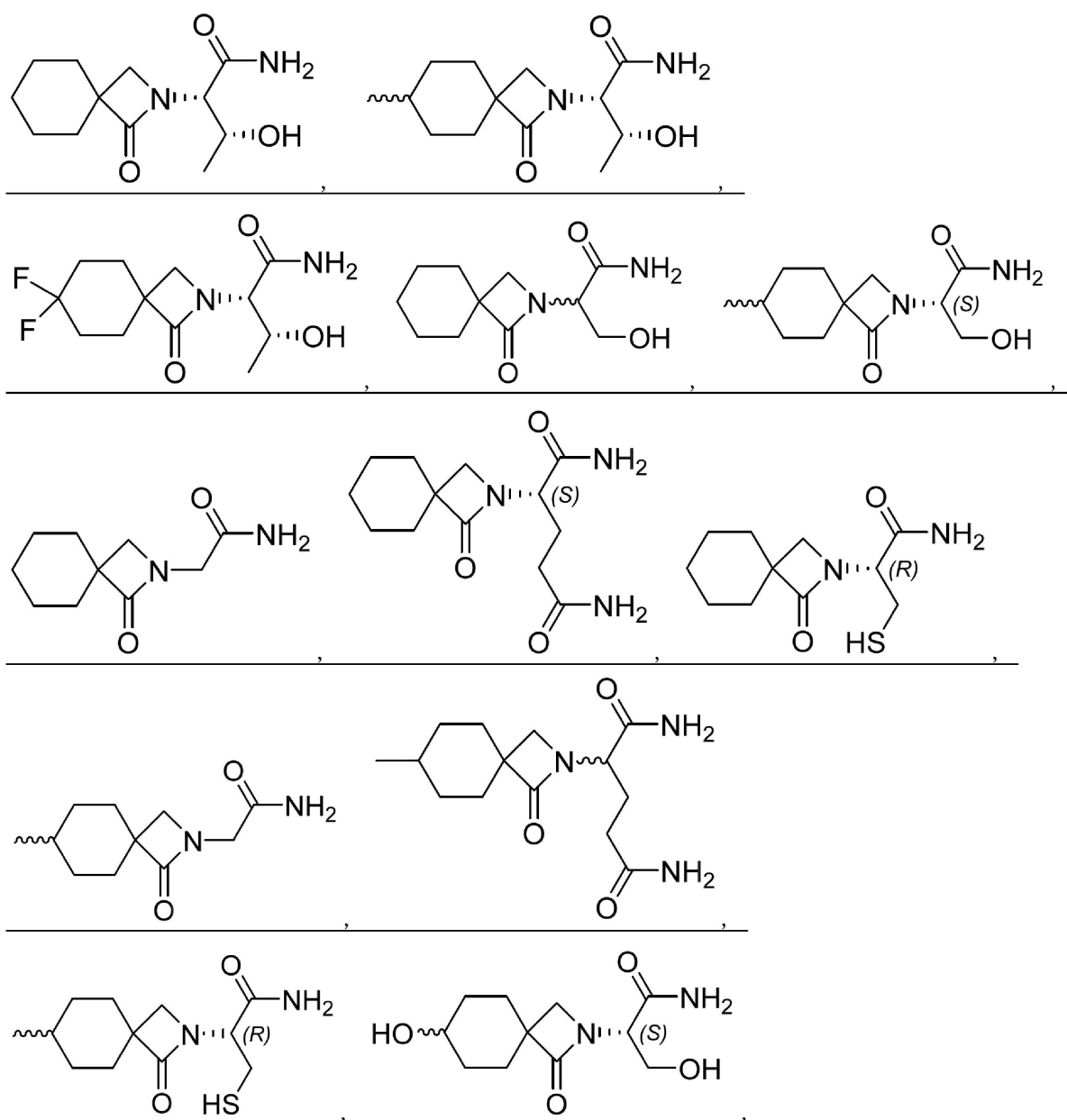
30

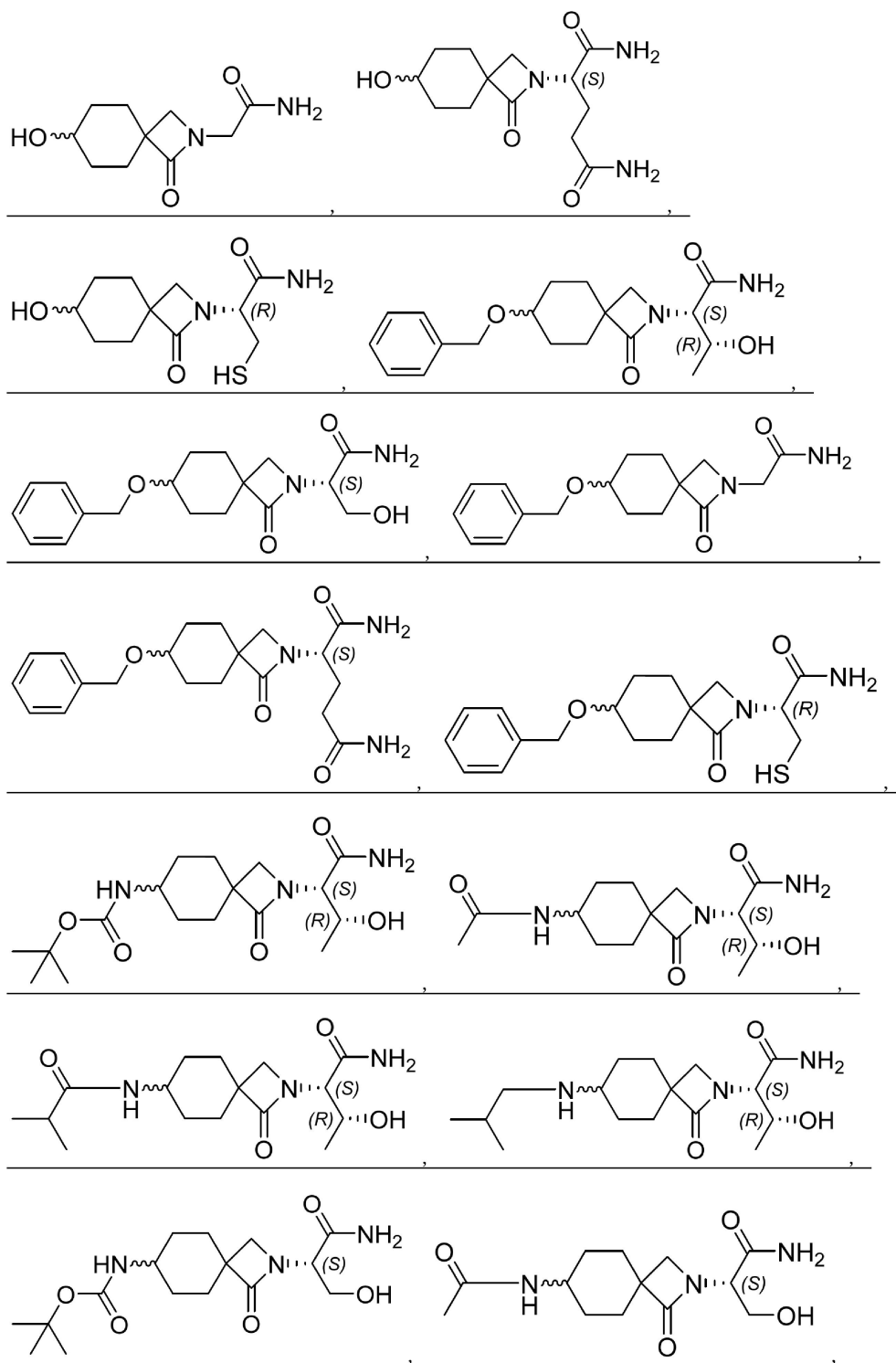
40

【請求項 1 4】

50

以下からなる群から選択される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩および／もしくは立体異性体から選択される化合物。





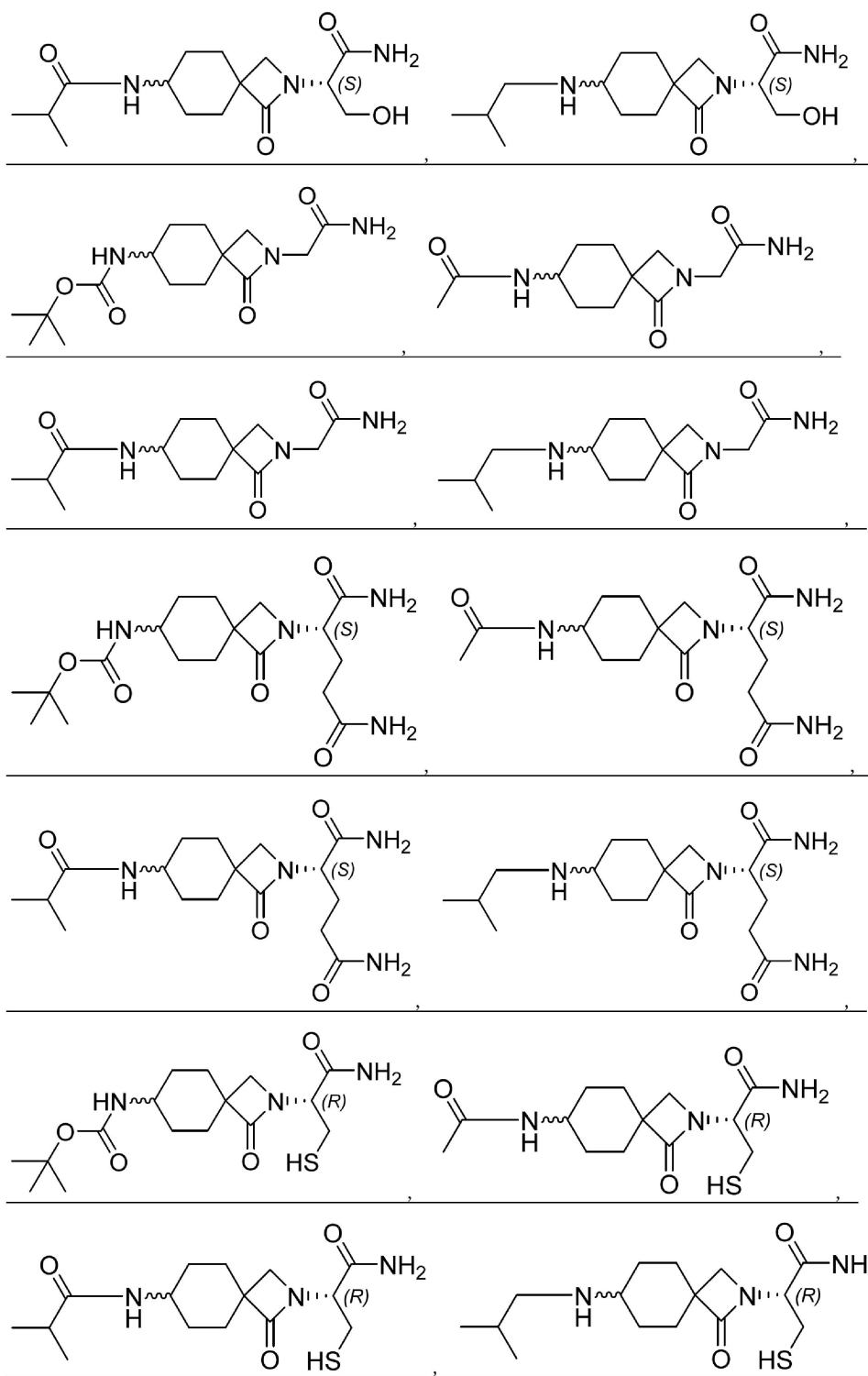
10

20

30

40

50



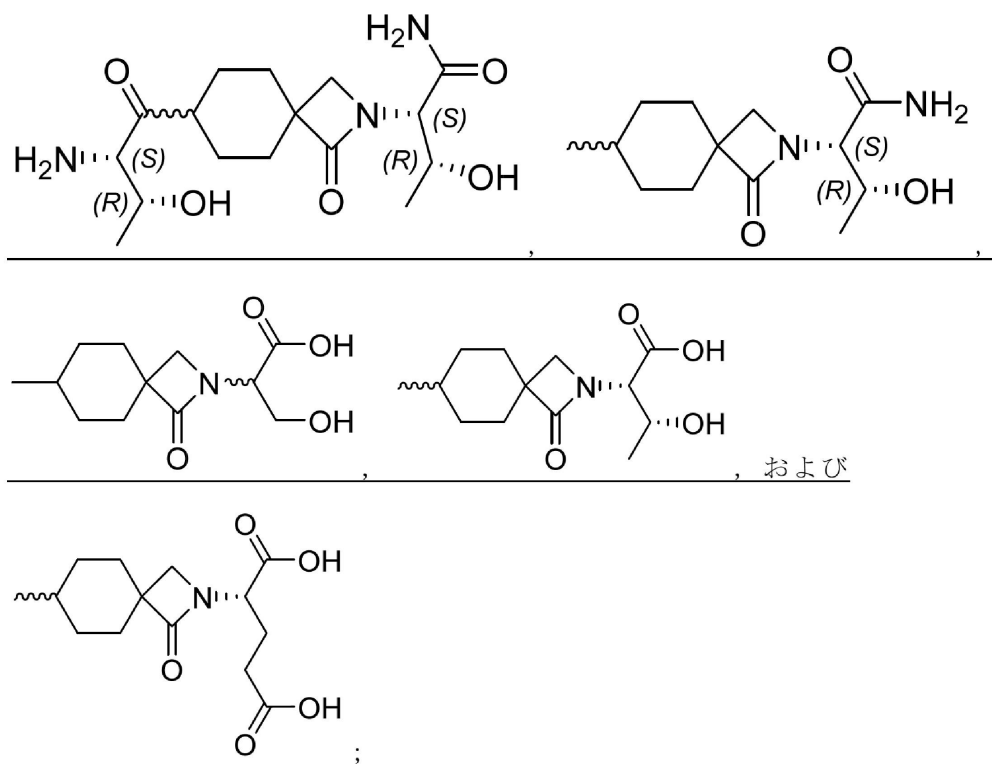
10

20

30

40

50



10

20

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 16】

経口投与、非経口投与、局所投与、腔内投与、直腸内投与、舌下投与、点眼投与、経皮投与または鼻噴投与に好適である請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を含む、うつ病、アルツハイマー病、注意欠陥障害、統合失調症または不安の治療用の医薬組成物。

30

【請求項 18】

有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を含む、偏頭痛の治療用の医薬組成物。

【請求項 19】

有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を含む、神経障害性疼痛の治療用の医薬組成物。

【請求項 20】

有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を含む、シナプス機能不全に関連する神経発達障害の治療用の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年6月22日に出願の米国仮特許出願第62/523,413号明細書、および、2016年8月1日に出願の米国仮特許出願第62/369,465号明細書の優先権および利益を主張するものであり；その各々の内容は、その全体が本明細書において参照によりここに援用される。

【背景技術】

【0002】

50

N - メチル - d - アスパルテート (「NMDA」) 受容体は、とりわけ、興奮性アミノ酸であるグルタメートおよびグリシンならびに合成化合物NMDAに応答性であるシナプス後イオンチャンネル型受容体である。NMDA受容体は、受容体チャンネル (receptor associated channel) を介したシナプス後神経細胞に対する二価および一価のイオンの両方の流れを制御する (Foster et al., Nature 1987, 329: 395 - 396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11: 254 - 260)。NMDA受容体は、発達中における神経構造およびシナプス結合の特定に関与しており、ならびに、経験依存的シナプス修飾に関与している可能性がある。加えて、NMDA受容体はまた、長期増強および中枢神経障害に関与していると考えられている。

10

NMDA受容体は、記憶獲得、記憶および学習などの多くのより高次の認知機能、ならびに、特定の認知経路および疼痛の知覚の基礎をなすシナプス可塑性において重要な役割を果たす (Collingridge et al., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994)。加えて、NMDA受容体の一定の特性は、これらが、意識そのものの基礎をなす脳内における情報処置に関与し得ることを示唆している。

NMDA受容体は、幅広い範囲のCNS障害に関与していると考えられているために特に関心を集めている。例えば、脳卒中または外傷性傷害によって引き起こされる脳虚血の最中に、過剰量の興奮性アミノ酸であるグルタメートが、損傷を受けたニューロンまたは酸素が欠乏しているニューロンから放出される。この過剰量のグルタメートがNMDA受容体に結合するとリガンド依存性イオンチャンネルが開口し；次いで、カルシウム流入によって細胞内のカルシウムレベルが高まって生化学カスケードが活性化され、これにより、タンパク質の分解および細胞死がもたらされる。興奮毒性として知られるこの現象はまた、低血糖症および心停止から癲癇等の他の障害に付随する神経損傷の原因であると考えられている。加えて、ハンチントン病、パーキンソン病、ならびに、ジスキネジアおよびドーパ誘発ジスキネジアおよびアルツハイマー病などのパーキンソン関連疾患の慢性神経変性における同様の関与を示す一次報告が存在している。NMDA受容体の活性化が脳卒中後痙攣の原因であることが分かっており、癲癇の一定のモデルにおいては、NMDA受容体の活性化が発作の発生に必要なことが分かっている。動物麻酔薬PCP (フェンシクリジン) によるNMDA受容体Ca⁺⁺チャンネルの遮断が統合失調症に似た精神病性状態をヒトにおいてもたらすために、NMDA受容体の神経精神医学的な関与もまた認識されている (Johnson, K. and Jones, S., 1990においてレビューされている)。さらに、NMDA受容体はまた、一定のタイプの空間学習に関連付けられている。

20

30

NMDA受容体は、シナプス後膜に埋まった数々のタンパク質鎖からなると考えられている。これまでに発見されたサブユニットの最初の2つのタイプは、おそらくほとんどのアロステリック結合部位を含有する大きな細胞外領域、Ca⁺⁺が透過可能である孔またはチャンネルを形成するようにループおよび折りたたみ構造とされた数々の膜貫通領域、ならびに、カルボキシル末端領域を形成する。チャンネルの開閉は、細胞外表面に存在するタンパク質のドメイン (アロステリック部位) に対する種々のリガンドの結合によって制御される。リガンドの結合は、タンパク質の全体的構造における立体構造変化に影響を与え、これが最終的に、チャンネルの開口、部分開口、部分閉口または閉口に反映されると考えられている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

NMDA受容体を修飾し、および、薬学的利益を提供することが可能である、新規であると共に、より特異的および/または強力な化合物に対する要求が、本技術分野において継続して存在している。加えて、医学技術分野においては、このような化合物の経口による送達が可能形態に対する要求が継続して存在している。

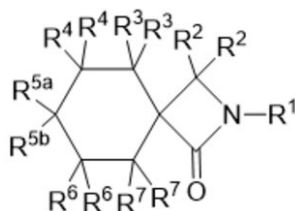
50

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、NMDA修飾因子であることが可能である化合物を含む。より具体的には、本開示は、式：

【化1】



10

を有する化合物、または、その立体異性体および／もしくは薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、式中：

R¹は、H、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C(O)-R³¹、-C(O)-O-R³²、フェニルおよび-CH(R⁸)-C(O)-R⁹からなる群から選択され；ここで、フェニルは、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R²は、各出現について、H、-C₁～C₄アルキルおよび-C₁～C₄ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

20

R³、R⁴、R⁶およびR⁷は、各出現について、H、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-C₁～C₄アルキルおよび-C₁～C₄ハロアルキルからなる群から各々独立して選択され；または、R³およびR⁴は、これらが結合している隣接する炭素と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁～C₃アルキル、-C₁～C₃アルコキシ、-C(O)NRᵃRᵇおよび-NRᵃRᵇからなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基により任意に置換されている3員炭素環を形成し；

R⁵ᵃは、H、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-C₁～C₄アルコキシ、-O-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C₁～C₄アルキル、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NRᵃ-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NRᵃ-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-NRᵃRᵇおよび-NRᵃCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹からなる群から選択され；ここで、C₁～C₄アルキルは、-COOH、-C(O)NH₂、-NRᵃRᵇ、-SH、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-O-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルコキシ、フェニル、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、各出現について独立して、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄ハロアルキル、-C₁～C₄アルコキシ、-NRᵃRᵇ、ヒドロキシル、シアノおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

30

R⁵ᵇは、H、ハロゲン、シアノ、-C₁～C₄アルキルおよび-C₁～C₄ハロアルキルからなる群から選択され；または

40

R⁵ᵃおよびR⁵ᵇは一緒にオキソ基を形成し；

R⁸およびR¹⁰はHおよび-C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～C₄アルキルは、-C(O)NRᵃRᵇ、-NRᵃ-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NRᵃRᵇ、-SH、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-O-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R⁹およびR¹¹は、ヒドロキシル、-C₁～C₄アルコキシおよび-NRᵃRᵇからなる群から独立して選択され；

50

R³¹ は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆ハロアルキル、-C₃~C₆シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

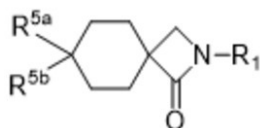
R³² は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆ハロアルキル、-C₃~C₆シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルからなる群から選択され；ならびに

R^aおよびR^bは、各出現について、H、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルキル-フェニル、-C₁~C₄アルキル-C₃~C₇シクロアルキル、-C₁~C₄アルキル-ヘテロシクロアルキルおよび-C₁~C₄アルキル-ヘテロアリールからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)N(C₁~C₄アルキル)₂、-C₁~C₃アルキルおよび-C₁~C₃アルコキシから選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；またはR^aおよびR^bは、これらが結合している窒素と一緒に、4~6員ヘテロシクロアルキルまたは5~8員ヘテロアリールを形成する。

【0005】

種々の実施形態において、本開示は、式：

【化2】



を有する化合物、または、その立体異性体および／もしくは薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、式中：

R¹ は、H、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルキル-フェニルおよび-CH(R⁸)-C(O)-R⁹からなる群から選択され；ここで、フェニルは、-C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに

R^{5a}は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-C₁~C₄アルコキシ、-O-C₁~C₄アルキル-フェニル、-C₁~C₄アルキル、-C(O)-C₁~C₄アルキル、-NR^a-C(O)-C₁~C₄アルキル、-NR^a-C(O)-O-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^bおよび-NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹からなる群から選択され；ここで、C₁~C₄アルキルは、-COOH、-C(O)NH₂、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁~C₄アルキル、-C(O)-O-C₁~C₄アルキル、-O-C(O)-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄アルコキシ、-NR^aR^b、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R^{5b}は、H、ハロゲン、-C₁~C₄アルキルおよび-C₁~C₄ハロアルキルからなる群から選択され；または

R^{5a}およびR^{5b}は一緒になってオキソ基を形成し；

R⁸およびR¹⁰は、Hおよび-C₁~C₄アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁~C₄アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁~C₄アルキル、-C(O)-O-C₁~C₄アルキル、-O-C(O)-C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R⁹およびR¹¹は、ヒドロキシル、C₁~C₄アルコキシおよび-NR^aR^bからなる群から独立して選択され；ならびに

10

20

30

40

50

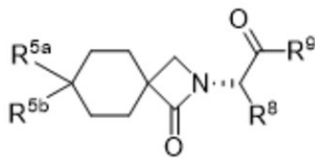
R^a および R^b は、各出現について、H、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C₁～C₄アルキル-C₃～C₇シクロアルキル、-C₁～C₄アルキル-ヘテロシクロアルキルおよび-C₁～C₄アルキル-ヘテロアリールからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₄アルキル)、-C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、-C₁～C₃アルキルおよび-C₁～C₃アルコキシから選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；または R^a および R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～8員ヘテロアリールを形成する。

10

【0006】

いくつかの実施形態において、本開示は、式：

【化3】



を有する化合物、または、その立体異性体および／もしくは薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、式中：

20

R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、-CH₃、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁～C₄アルキル、-NH-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NH-C(O)-O-C₁～C₄アルキルおよび-NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹からなる群から選択され；ここで、C₁～C₄アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、-OC(O)CH₃、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており；

R^{5b} はHまたはハロゲンであり；

R⁸ および R¹⁰ は、HおよびC₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～C₄アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-O-C(O)-C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されていてもよく；ならびに

30

R⁹ および R¹¹ は、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシおよび-NR^aR^bからなる群から独立して選択され；ならびに

R^a および R^b は、各出現について、H、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C₁～C₄アルキル-C₃～C₇シクロアルキル、-C₁～C₄アルキル-ヘテロシクロアルキルおよび-C₁～C₄アルキル-ヘテロアリールからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₄アルキル)、-C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、-C₁～C₃アルキルおよび-C₁～C₃アルコキシから選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；または R^a および R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～8員ヘテロアリールを形成する。

40

【0007】

本明細書においてはまた、開示の化合物、および、薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供されている。このような組成物は、患者に対する、経口投与、非経口投与、局所投与、腔内投与、直腸内投与、舌下投与、点眼投与、経皮投与または鼻噴投与に好適であることが可能である。

50

【 0 0 0 8 】

種々の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、一定の N R 2 サブタイプを発現する N M D A 受容体に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は 1 種の N R 2 サブタイプのみ結合し、他のものには結合しない。開示の化合物は、他のタンパク質目標および / または他の N M D A 受容体タイプに結合し得ることが認識されている。

【 0 0 0 9 】

他の態様においては、処置を必要とする患者において、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、統合失調症、精神病性障害、精神病性症状、引きこもり、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害、睡眠障害、記憶障害、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ病、ダウン症、脆弱 X 症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、レット症候群、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、静脈鬱血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、エイズ認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙性麻痺、間代性筋痙攣、筋痙攣、トゥレット症候群、癲癇、幼児痙攣、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄傷害、末梢神経障害、線維筋痛症、急性神経障害性疼痛および慢性神経障害性疼痛からなる群から選択される状態を処置する方法が提供されている。このような方法は、患者に、薬学的に有効な量の開示の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、N - オキシドおよび水和物を投与するステップを含み得る。

10

20

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態において、開示の方法は神経障害性疼痛の処置を含み、ここで、神経障害性疼痛は、ヘルペス、H I V、外傷性神経損傷、脳卒中、後虚血、慢性的背痛、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィ、複合性局所疼痛症候群、脊髄傷害、座骨神経痛、幻肢痛、糖尿病ニューロパシーおよびがん化学療法誘発性神経障害性疼痛からなる群から選択される。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態において、開示の方法は、うつ病の処置を含む。例えば、うつ病は、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、分娩後うつ病、季節性感情障害、双極性障害、気分障害、または、慢性的な医学的状态によって引き起こされるうつ病の 1 種以上を含み得る。他の実施形態において、開示の方法は統合失調症を処置し得る。このような統合失調症は、例えば、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張病型統合失調症、未分化型統合失調症、残存型統合失調症、統合失調症後抑うつまたは単純な統合失調症であり得る。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

本開示は一般に、例えば、N M D A 受容体アンタゴニスト、アゴニスト、または、部分アゴニスト等の N M D A 受容体を修飾可能である化合物、ならびに、本開示の化合物を用いる組成物および / または方法に関する。本開示の化合物は、他のタンパク質目標および / または特異的 N M D A 受容体サブタイプを修飾し得ることが認識されるべきである。

40

【 0 0 1 3 】

本明細書において用いられる、「アルキル」という用語は、本明細書において、それぞれ C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₄ アルキルおよび C₁ ~ C₃ アルキルと称される 1 ~ 6、1 ~ 4 または 1 ~ 3 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖基などの、飽和直鎖または分岐鎖炭化水素を指す。例えば、「C₁ ~ C₆ アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素を指す。C₁ ~ C₆ アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチルおよびネオペンチルが挙げられる。他の例において、「C₁ ~ C₄ アルキル」とは、1 ~ 4 個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素を指す。C₁ ~ C₄ アルキル基の例としては、これらに

50

限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルが挙げられる。例示的なアルキル基としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

【0014】

本明細書において用いられる、「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合したアルキル基（アルキル-O-）を指す。アルコキシ基は、1～6個または2～6個の炭素原子を有していることが可能であり、本明細書においては、それぞれ、C₁～C₆アルコキシおよびC₂～C₆アルコキシと称される。例示的なアルコキシ基としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロポキシおよび*tert*-ブトキシが挙げられる。

【0015】

本明細書において用いられる、「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の1個以上の水素原子が1個以上の独立して選択されるハロゲンで置換されているアルキル基を指す。ハロアルキル基は、1～10個の炭素原子（すなわち、C₁～C₁₀ハロアルキル基）、例えば、1～6個の炭素原子（すなわち、C₁～C₆ハロアルキル基）を有していることが可能である。ハロアルキル基の例としては、-CF₃、-C₂F₅、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CH₂Cl、-CHFCH₂Clおよび-C₂Cl₅が挙げられる。パーハロアルキル基（すなわち、すべての水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基（例えば、-CF₃および-C₂F₅））は、「ハロアルキル」の定義に包含されている。

【0016】

本明細書において用いられる、「カルボニル」という用語は、ラジカル-C(O)-またはC=Oを指す。

本明細書において用いられる、「シアノ」という用語は、ラジカル-CNを指す。

本明細書において用いられる、「炭素環」という句は、すべての環原子が炭素である炭化水素環系を指す。例示的な炭素環はシクロアルキルおよびフェニルを含む。

本明細書において用いられる、「シクロアルキル」という用語は、単環式飽和または部分不飽和炭化水素環（炭素環）系であって、例えば、各環が完全に飽和されているか、または、1つ以上の不飽和単位を含有しているが、環が芳香族ではないものを指す。シクロアルキルはその環系中に3～6個または4～6個の炭素原子を有していることが可能であり、本明細書において、それぞれ、C₃～C₆シクロアルキルまたはC₄～C₆シクロアルキルと称される。例示的なシクロアルキル基としては、これらに限定されないが、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチルおよびシクロプロピルが挙げられる。

【0017】

本明細書において用いられる、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロム(Br)および/またはヨード(I)を指す。

本明細書において用いられる、「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外のいずれかの元素の原子を指し、例えば、窒素(N)、酸素(O)、ケイ素(Si)、硫黄(S)、リン(P)およびセレンウム(Se)が挙げられる。

本明細書において用いられる、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、技術分野において認識されており、飽和または部分不飽和3～8員環構造であって、環系が、窒素、酸素および/または硫黄などの1、2または3個のヘテロ原子を含むものを指す。ヘテロシクロアルキルは、1つ以上のフェニル、部分不飽和または飽和環に縮合していることが可能

10

20

30

40

50

である。ヘテロシクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。

本明細書において用いられる、「ヘテロアリアル」という用語は、1個以上のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素および硫黄などの1～3個のヘテロ原子を含有する単環式芳香族5～8員環系を指す。可能である場合には、ヘテロアリアルは、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに結合していることが可能である。ヘテロアリアルの例としては、これらに限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジンおよびピリミジンが挙げられる。

本明細書において用いられる、「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」という用語は、ラジカル-OHを指す。

10

本明細書において用いられる、「オキソ」という用語は、ラジカル=O（二重結合酸素）を指す。

本明細書において用いられる、「アミノ酸」という用語は、以下のアミノ酸のいずれか1種を含む：イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リシン、アスパルテート、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタメート、スレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、アルギニン、セリン、ヒスチジンおよびチロシン。アミノ酸はまた、アミノ酸などの他の技術分野において認識されているアミノ酸を含むことが可能である。

本明細書において用いられる、「化合物」という用語は、記載の文脈に基づく別段の理解がない限り、または、1種の特定の形態の化合物、すなわち、化合物自体、その特定の立体異性体および/もしくは同位体標識化合物、もしくは、薬学的に許容可能な塩、水和物、エステルもしくはN-オキシドに明確に限定されていない限り、化合物自体、および、その薬学的に許容可能な塩、水和物、エステルおよびN-オキシド（その種々の立体異性体およびその同位体標識形態を含む）を指す。化合物は、化合物の立体異性体および/もしくは同位体標識化合物の薬学的に許容可能な塩、または、水和物、エステルもしくはN-オキシドを指すことが可能であることが理解されるべきである。

20

本明細書において用いられる、「部分」という用語は、化合物または分子の部分指す。

【0018】

本開示の化合物は1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含有していることが可能であり、従って、幾何異性体および鏡像異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することが可能である。「立体異性体」という用語は、本明細書において用いられる場合、化合物のすべての幾何異性体、鏡像異性体および/またはジアステレオマーから構成される。例えば、化合物が特定のキラル中心と共に示されている場合、化合物の同じキラル中心および他のキラル中心についてこのようなキラリティーを伴わずに示されている化合物であって、すなわち、例えばべた塗りまたは点線のくさび形の結合で三次元的に示されているのではなく、「平坦」または「直線」の結合で二次元的に示されている化合物は、本開示の範囲に含まれる。立体特異的化合物は、不斉炭素原子を中心とした置換基の立体配置に応じて符号「R」または「S」によって示され得る。本開示は、これらの化合物の種々の立体異性体のすべておよびその混合物を包含する。鏡像異性体または

30

40

【0019】

本開示の化合物の個々の鏡像異性体およびジアステレオマーは、不斉もしくはステレオジェン中心を含む市販されている出発材料から合成により調製可能であり、または、ラセミ混合物の調製、これに続く当業者に周知である分割方法によって調製可能である。これらの分割方法は以下により例示される：(1)鏡像異性体の混合物の不斉補助基への結合、得られるジアステレオマー混合物の再結晶またはクロマトグラフィによる分離、および、

50

助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離；（２）光学的に活性な分割剤による塩形成；（３）キラル液体クロマトグラフィカラムにおける光学鏡像異性体混合物の直接的な分離；または、（４）立体選択的化学物質または酵素試薬を用いる速度論的分割。ラセミ混合物はまた、キラル-フェーズガスクロマトグラフィまたはキラル溶剤中における化合物の結晶化などの周知の方法によって、構成成分である鏡像異性体に分割が可能である。新しい立体中心の形成中に、または、既存の立体中心の転移中に単一の反応体において立体異性体の一様ではない混合物が形成される化学反応または酵素反応である立体選択的合成が、技術分野において周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択的およびジアステレオ選択的形質転換の両方を含む。例えば、Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

10

【0020】

炭素-炭素二重結合周囲の置換基の配列、または、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル周囲の置換基の配列からもたらされる幾何異性体もまた、本開示の化合物中において存在可能である。符号

【化4】

.....

は、本明細書に記載されているとおり単結合、二重結合または三重結合であり得る結合を示す。炭素-炭素二重結合周囲の置換基は「Z」または「E」立体配置として示され、ここで、「Z」および「E」という用語は、IUPAC基準に従って用いられる。別段の規定がある場合を除き、二重結合を示す構造は、「E」および「Z」異性体の両方を含む。あるいは、炭素-炭素二重結合周囲の置換基は「シス」または「トランス」と称することが可能であり、ここで、「シス」は二重結合の同一側にある置換基を表し、および、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周囲の置換基の配列はまた、「シス」または「トランス」と示することが可能である。「シス」という用語は環面の同一側にある置換基を表し、および、「トランス」という用語は環面の反対側にある置換基を表す。環面の同一側および反対側の両方に置換基が位置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と示されている。

20

【0021】

本開示はまた、自然界において通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって1個以上の原子が置換されていることを除き、本明細書において言及されている化合物と同等である同位体標識化合物を包含する。本明細書に記載の化合物に取り入れることが可能である同位体の例としては、それぞれ、 ^2H （「D」）、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。例えば、本明細書に記載の化合物は、1個以上のH原子が重水素で置換されていることが可能である。

30

【0022】

一定の同位体標識化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識化されたもの）は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用であることが可能である。三重水素化（すなわち、 ^3H ）および炭素- ^{14}C （すなわち、 ^{14}C ）同位体が、調製および検出性の容易さから特に好ましい可能性がある。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加または要求投与量の低減）によって一定の治療的利点をもたらす可能性があり、従って、ある状況下においては好ましい可能性がある。同位体標識化合物は一般に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに置換することによる、例えば実施例の項におけるもの等の本明細書に開示のものと同様の手法に従うことによって調製することが可能である。

40

【0023】

本明細書において用いられる、「薬学的に許容可能な」および「薬理学的に許容可能な」

50

という句は、動物またはヒトに適切に投与された場合に、悪影響を及ぼす、アレルギー性等の有害反応をもたらすことがない化合物、分子化合物、組成物、材料および／または剤形を指す。ヒトへの投与については、調製物は、FDA 生物学的製剤基準局 (FDA Office of Biologics) 基準によって要求されている無菌性、発熱原性、一般的な安全性、および、純度基準を満たすべきである。

本明細書において用いられる、「薬学的に許容可能なキャリア」および「薬学的に許容可能な賦形剤」という句は、薬学的投与に適合する溶剤、分散媒体、コーティング、等張剤および吸収遅延剤等のいずれかおよびすべてを指す。薬学的に許容可能なキャリアとしては、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、エマルジョン（例えば、油／水または水／油エマルジョンなど）、および、種々のタイプの湿潤剤を挙げることが可能である。組成物はまた安定剤および防腐剤を含んでいることが可能である。

10

本明細書において用いられる、「医薬組成物」という句は、1 種以上の薬学的に許容可能なキャリアと一緒に配合された本明細書に開示の少なくとも 1 種の化合物を含む組成物を指す。医薬組成物はまた、補足的、追加的、または、増強的な治療機能を提供する他の有効な化合物を含有していることが可能である。

本明細書において用いられる、「個体」、「患者」および「被検体」という用語は、同義的に用いられ、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、および、より好ましくはヒト等の哺乳動物を含むいずれかの動物を含む。本開示に記載されている化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与可能であるが、例えば、飼育動物（例えば、イヌ、ネコ等）、家畜（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ等）および実験動物（例えば、ラット、マウス、テングネズミ等）獣医学的処置が必要とされる動物などの他の哺乳動物にも投与可能である。本開示に記載の方法で処置される哺乳動物は、好ましくは、例えば疼痛またはうつ病の処置が所望される哺乳動物である。

20

【0024】

本明細書において用いられる、「処置」という用語は、その 1 種以上の症状を含む状態、疾病、障害等の向上をもたらす、例えば緩和、軽減、修飾、寛解または排除等のいずれかの効果を含む。処置は、障害の治療、改善、または、少なくとも部分的な寛解であることが可能である。

「障害」という用語は、別段の定めがある場合を除き、用語「疾病」、「状態」または「疾患」と同義的に称され、また、用いられる。

30

本明細書において用いられる、「修飾」という用語は、拮抗作用（例えば、阻害）、アゴニズム、部分的拮抗作用および／または部分的アゴニズムを指し、また、含む。

本明細書において用いられる、「治療的有效量」という句は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発させることとなる化合物（例えば開示の化合物）の量を指す。本開示に記載の化合物は、疾病を処置するために治療的有效量で投与可能である。化合物の治療的有效量は、うつ病などの疾病症状の緩和をもたらす量などの所望の治療的および／または予防的効果を達成するために必要とされる量であることが可能である。

【0025】

40

本明細書において用いられる、「薬学的に許容可能な塩」という句は、本開示の化合物および／または本開示の組成物において用いられる化合物中に存在していることが可能である酸性基または塩基性基の塩を指す。本開示の化合物の薬学的に許容可能な塩（例えば、酸または塩基）は、患者への投与に際して、本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残渣を提供することが可能である。

【0026】

塩基性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、種々の無機酸および有機酸と広く多様な塩を形成することが可能である。このような塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩の調製に用いられることが可能である酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、特にこれらに限定されないが、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸

50

塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)）を含む、薬理的に許容可能なアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0027】

酸性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、種々の薬理的に許容可能なカチオンと塩基塩を形成することが可能である。このような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、ならびに、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩および鉄塩が挙げられる。

10

塩基性または酸性部分を含む本組成物中に含まれる化合物はまた、種々のアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成することが可能である。本開示の化合物は、例えば、1個のアミノおよび1個のカルボン酸基等の酸性基および塩基性基の両方を含有可能である。このような事例において、化合物は、酸付加塩、双性イオンまたは塩基塩として存在可能である。

【0028】

本明細書に開示の化合物は、水、エタノール等などの薬学的に許容可能な溶剤と溶媒和形態ならびに非溶媒和形態で存在することが可能であり、本開示は、溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することが意図されている。いくつかの実施形態において、化合物はアモルファスである。一定の実施形態において、化合物は単一の異形体である。種々の実施形態において、化合物は異形体の混合物である。特定の実施形態において、化合物は結晶形態である。

20

【0029】

本明細書において用いられる、「プロドラッグ」という用語は、インビボで形質転換されて、開示の化合物、または、化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物をもたらす化合物を指す。形質転換は、種々のメカニズム（エステラーゼ、アミダーゼ、脱リン酸化酵素、酸化性および/または還元性新陳代謝によるものなど）によって、種々の場所（腸管腔中、または、腸、血液もしくは肝臓への移動中など）で生じることが可能である。プロドラッグは技術分野において周知である（例えば、Rautio, Kumpulainen et al., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255を参照のこと）。例えば、本明細書に記載の化合物、または、化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₁₂)アルカノイルオキシメチル、4 ~ 9個の炭素原子を有する1 - (アルカノイルオキシ)エチル、5 ~ 10個の炭素原子を有する1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) - エチル、3 ~ 6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7個の炭素原子を有する1 - (アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5 ~ 8個の炭素原子を有する1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3 ~ 9個の炭素原子を有するN - (アルコキシカルボニル)アミノメチル、4 ~ 10個の炭素原子を有する1 - (N - (アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、 - ブチロラクトン - 4 - イル、ジ - N, N - (C₁ ~ C₂)アルキルアミノ(C₂ ~ C₃)アルキル(- ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル - (C₁ ~ C₂)アルキル、N, N - ジ(C₁ ~ C₂)アルキルカルバモイル - (C₁ ~ C₂)アルキル、ピペリジノ - (C₂ ~ C₃)アルキル、ピロリジノ - (C₂ ~ C₃)アルキルまたはモルホリノ(C₂ ~ C₃)アルキルなどの基によるカルボン酸基の水素原子の置換によって形成されるエステルであることが可能である。

30

40

同様に、本明細書に記載の化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、(C₁ ~ C₆)アルカノイルオキシメチル、1 - ((C₁ ~ C₆)アルカノイルオキシ)

50

エチル、1 - メチル - 1 - ((C ₁ ~ C ₆) アルカノイルオキシ) エチル (C ₁ ~ C ₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C ₁ ~ C ₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシニル、(C ₁ ~ C ₆) アルカノイル、- アミノ (C ₁ ~ C ₄) アルカノイル、アリールアシルおよび - アミノアシルまたは - アミノアシル - - アミノアシル (ここで、各 - アミノアシル基は、天然 L - アミノ酸、P (O) (O H) ₂、- P (O) (O (C ₁ ~ C ₆) アルキル) ₂ またはグリコシル (炭水化物のヘミアセタール形態の水酸基の除去により得られるラジカル) から独立して選択される) などの基によるアルコール基の水素原子の置換によって形成されることが可能である。

本明細書に記載の化合物にアミン官能基が組み込まれている場合には、プロドラッグは、例えば、アミドまたはカルバメート、N - アシルオキシアルキル誘導体、(オキシジオキソレニル) メチル誘導体、N - マンニツヒ塩基、イミンまたはエナミンの形成によって形成されることが可能である。加えて、第二級アミンは代謝的に開裂されて生理的に活性な第一級アミンを生成することが可能であり、または、第三級アミンは代謝的に開裂されて生理的に活性な第一級もしくは第二級アミンを生成することが可能である。例えば、S i m p l i c i o , e t a l . , M o l e c u l e s 2 0 0 8 , 1 3 , 5 1 9、および、引用されている文献を参照のこと。

【 0 0 3 0 】

別段の定義がない限り、本明細書において用いられているすべての技術用語および科学用語は、本開示が関連する技術分野における当業者によって通例理解されるものと同じ意味を有する。

本明細書を通して、組成物およびキットが特定のコンポーネントを有する、含む (i n c l u d i n g)、もしくは、含む (c o m p r i s i n g) と記載されている場合、または、プロセスおよび方法が特定のステップを有する、含む (i n c l u d i n g)、もしくは、含む (c o m p r i s i n g) と記載されている場合、追加的に、言及されているコンポーネントから基本的に構成されている、または、構成されている本開示の組成物およびキットが存在しており、ならびに、言及されているプロセスステップから基本的に構成されている、または、構成されている本開示に係るプロセスおよび方法が存在していることが意図されている。

【 0 0 3 1 】

本出願において、エレメントもしくはコンポーネントが、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントのリストに含まれている、および/または、このリストから選択されると記載されている場合、このエレメントもしくはコンポーネントは、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントのいずれか1つであることが可能であり、または、エレメントもしくはコンポーネントは、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントの2つ以上からなる群から選択されることが可能であると理解されるべきである。

【 0 0 3 2 】

さらに、本明細書に記載の組成物または方法のエレメントおよび/または特性は、本明細書において明示的であっても暗示的であっても、本開示の趣旨および範囲から逸脱しない範囲で多様に組み合わせることが可能であると理解されるべきである。例えば、特定の化合物が参照されている場合、文脈から別段の理解がされない限りにおいては、この化合物は、本開示の組成物の種々の実施形態において、および/または、本開示の方法において用いられることが可能である。換言すると、本出願においては、実施形態は、明解かつ簡潔な適用が記載および図示可能であるよう記載および描写されているが、実施形態は、本教示および開示から逸脱することなく様々に組み合わせられ、または、分離されることが可能であるよう意図され、および、認識されることとなる。例えば、本明細書において記載および描写されているすべての特性は、本明細書において記載および描写された本開示のすべての態様に適用可能であることが認識されるであろう。

【 0 0 3 3 】

冠詞物品「a」および「an」は、文脈が不適切でない限り、本開示において、その冠詞に係る1つまたは2つ以上(すなわち、少なくとも1つ)の文法上の目的語を指すために

10

20

30

40

50

用いられる。一例として、「1つの(an)エレメント」は、1つのエレメントまたは2つ以上のエレメントを意味する。

「および/または」という用語は、本開示において、別段の記載がない限り、「および」または「または」を意味するために用いられる。

「少なくとも1つの」という表記は、文脈および使用から別段の理解がなされない限り、表記後の言及されている対象の各々の個々に含むと共に、2つ以上の言及されている対象の種々の組み合わせを含むと理解されるべきである。3つ以上の言及されている対象に関連する「および/または」という表記は、文脈から別段の理解がなされない限り、同一の意味を有すると理解されるべきである。

「を含む(include)」、「を含む(includes)」、「を含む(including)」、「を有する(have)」、「を有する(has)」、「を有する(having)」、「を含有する(contain)」、「を含有する(contains)」または「を含有する(containing)」という用語であって、これらと文法的に等しい語を含むものの使用は一般に、文脈より別段の特定の規定または理解がなされない限り、例えば、言及されていない追加のエレメントまたはステップを排除しないオープンエンド形式であり、および、非限定的であるとして理解されるべきである。

【0034】

「約」という用語が定量値に先行して用いられている場合には、本開示はまた、別段の特定の規定がない限りは、特定の定量値自体を含む。本明細書において用いられる、「約」という用語は、別段の定めまたは推論がある場合を除き、公称値から $\pm 10\%$ の偏差を指す。

【0035】

組成物中のコンポーネントまたは材料の量に関して割合が記載されている場合、別段の定めがある場合を除き、または、文脈から別段の理解がある場合を除き、割合は、重量を基準とした割合であると理解されるべきである。

例えばポリマーの分子量が記載されており、これが絶対値ではない場合、別段の定めがある場合を除き、または、文脈から別段の理解がある場合を除き、分子量は、平均分子重量であると理解されるべきである。

ステップの順番または一定の動作を行う順番は、本開示が実施可能であり続ける限りにおいては重要ではないと理解されるべきである。しかも、2つ以上のステップまたは動作は同時に実施可能である。

本明細書における種々の箇所で、置換基は群または範囲で開示されている。記載は、このような群および範囲の構成要素の個々のサブコンビネーションの各々およびすべてを含むことが特定の意図されている。例えば、「C₁~C₆アルキル」という用語は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~C₆、C₁~C₅、C₁~C₄、C₁~C₃、C₁~C₂、C₂~C₆、C₂~C₅、C₂~C₄、C₂~C₃、C₃~C₆、C₃~C₅、C₃~C₄、C₄~C₆、C₄~C₅およびC₅~C₆アルキルを個々に開示することが特定の意図されている。他の例として、0~40の範囲内の整数は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39および40を個々に開示することが特定の意図され、ならびに、1~20の範囲内の整数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19および20を個々に開示することが特定の意図されている。追加の例では、「1~5個の置換基で任意に置換され」という句は、0、1、2、3、4、5、0~5、0~4、0~3、0~2、0~1、1~5、1~4、1~3、1~2、2~5、2~4、2~3、3~5、3~4および4~5個の置換基を含んでいることが可能である化学基を個々に開示することを特定の意図していることが包含されている。

【0036】

例のいずれかおよびすべて、または、例えば「などの」もしくは「を含む(include)

10

20

30

40

50

i n g)」等の本明細書における例示的な言語の使用は単に本開示のより良い例示を意図するものであり、特許請求されていない限りにおいては本開示の範囲について限定を提起するものではない。本明細書における言語はいずれも、いずれかの特許請求されていない構成要素を本開示の実施に必須であると示すものと理解されるべきではない。

さらに、可変要素に定義が付随していない場合には、この可変要素は、文脈から別段の異なる理解がない限り、本開示における他の箇所に見出されるとおり定義される。加えて、いずれかの構造または化合物中において複数出現している場合、可変要素および／または置換基（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2 、 R^b 、 w 等）の各々の定義は、同一の構造または化合物中における他の箇所の定義からは独立している。

本明細書における式および／または化合物中の可変要素および／または置換基の定義は、複数の化学基を含む。本開示は、以下の実施形態を含む：例えば、i) 可変要素および／または置換基の定義は本明細書に記載の化学基から選択される単一の化学基であり；ii) 定義は、本明細書に記載されているものから選択される2つ以上の化学基の集合であり；ならびに、iii) 化合物は、可変要素および／または置換基であって、(i) または(ii) によって定義されている可変要素および／または置換基の組み合わせにより定義される。

10

【0037】

本開示の種々の態様が明確にするために表題下および／または項中に本明細書に記載されているが；しかしながら、特定の一つの項に記載されている本開示のすべての態様、実施形態または特性はその特定の項に限定されるべきではなく、むしろ、本開示の態様、実施形態または特性のいずれかに適用可能であることが理解される。

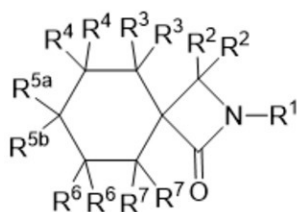
20

【0038】

化合物

開示の化合物は、式：

【化5】



30

を有する化合物、または、その立体異性体および／もしくは薬学的に許容可能な塩を含み、式中：

R^1 は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C(O)-R^{31}$ 、 $-C(O)-O-R^{32}$ 、フェニルおよび $-CH(R^8)-C(O)-R^9$ からなる群から選択され；ここで、フェニルは、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R^2 は、各出現について、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

40

R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 は、各出現について、 H 、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から各々独立して選択され；または、 R^3 および R^4 は、これらが結合している隣接する炭素と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-NR^aR^b$ からなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基により任意に置換されている3員炭素環を形成し；

R^{5a} は、 H 、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アル

50

キル、 $-NR^aR^b$ および $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され；ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フェニル、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、各出現について独立して、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、ヒドロキシル、シアノおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；

R^5b は、H、ハロゲン、シアノ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；または

R^5a および R^5b は一緒になってオキソ基を形成し；

R^8 および R^{10} は H および $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-COOH$ 、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；

R^9 および R^{11} は、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $-NR^aR^b$ からなる群から独立して選択され；

R^{31} は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

R^{32} は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルからなる群から選択され；ならびに

R^a および R^b は、各出現について、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ヘテロシクロアルキルおよび $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ヘテロアリールからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $-C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；または R^a および R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 8 員ヘテロアリールを形成する。

【0039】

一定の実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 の各々は H である。

一定の実施形態において、 R^2 は、各出現について、H およびメチルからなる群から独立して選択される。

いくつかの実施形態において、 R^2 は H である。

一定の実施形態において、 R^1 は：

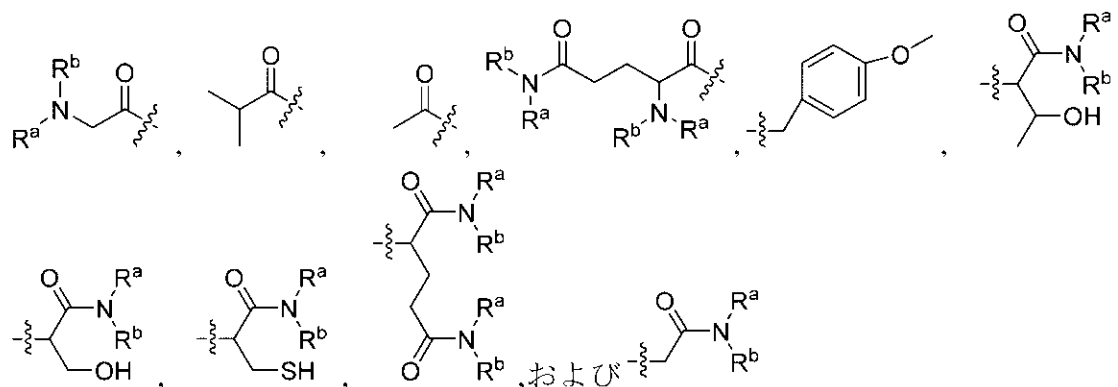
10

20

30

40

【化 6】



10

からなる群から選択され、式中、 R^a および R^b は、各出現について、水素および -C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から各々独立して選択される。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 H 、4 - メトキシベンジルおよび $-CH(R^8)-C(O)-R^9$ からなる群から選択され；ここで、 R^8 は、 H および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、 R^9 は、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $-NR^aR^b$ からなる群から選択される。

20

【 0 0 4 1 】

種々の実施形態において、 R^8 は、Hおよび $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-NH-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換される。

30

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態において、R⁸は、Hおよび-C₁~C₄アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₄アルキルは、-C(O)NH₂、-COOH、-NH₂、-SH、-O-C(O)-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルコキシおよびヒドロキシルから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている。

【 0 0 4 3 】

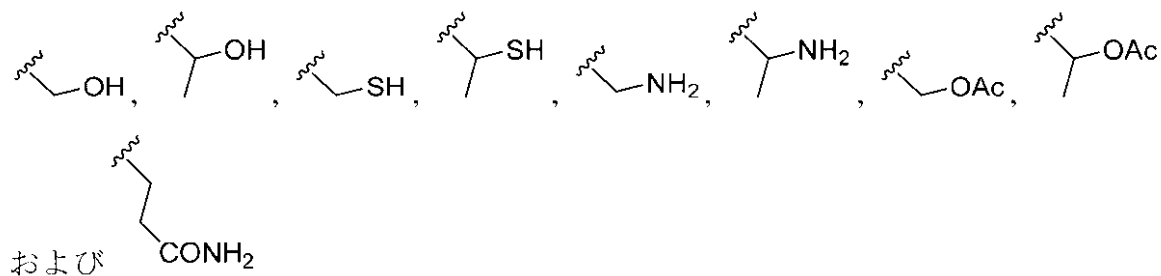
一定の実施形態において、 R^8 は $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、これは、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-OC(O)CH_3$ およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基によって任意に置換される。

40

【 0 0 4 4 】

一定の実施形態において、R⁸は、H、メチル、

【化 7】



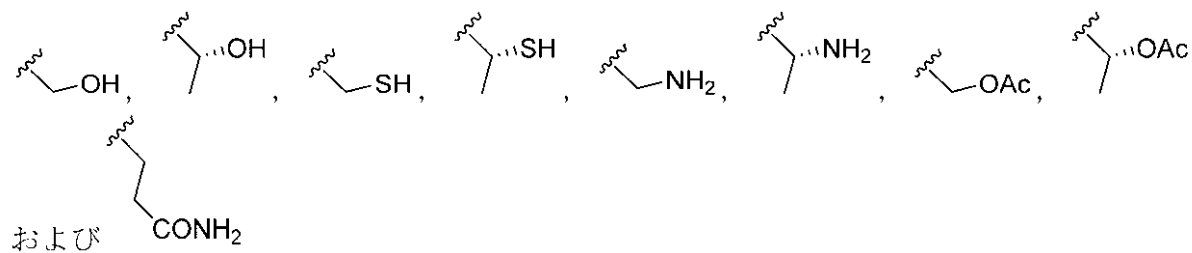
10

からなる群から選択される。

【0045】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、H、メチル、

【化 8】



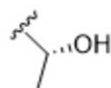
20

からなる群から選択される。

【0046】

特定の実施形態において、 R^8 は

【化 9】



である。

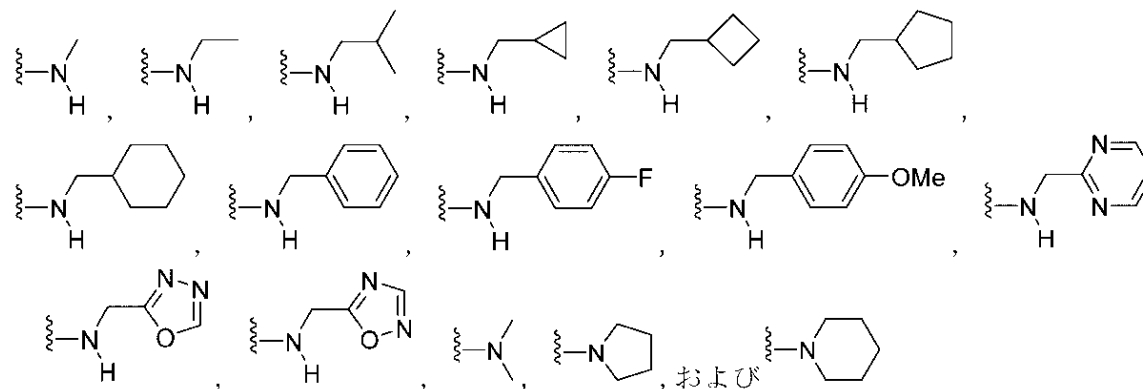
30

【0047】

いくつかの実施形態において、 R^9 は $-NR^aR^b$ である。

一定の実施形態において、 R^9 は、 NH_2 、

【化 10】



40

からなる群から選択される。

種々の実施形態において、 R^9 は NH_2 である。

【0048】

いくつかの実施形態において、 R^{5b} は、H およびハロゲンからなる群から選択される。

一定の実施形態において、 R^{5b} は、H および F からなる群から選択される。

50

特定の実施形態において、 R^{5b} はHである。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ-フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ および $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル、フェニルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており、ならびに、ここで、フェニルは、各出現について独立して、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシル、シアノおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている。

10

【0050】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NHR^b$ 、および $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている。

20

【0051】

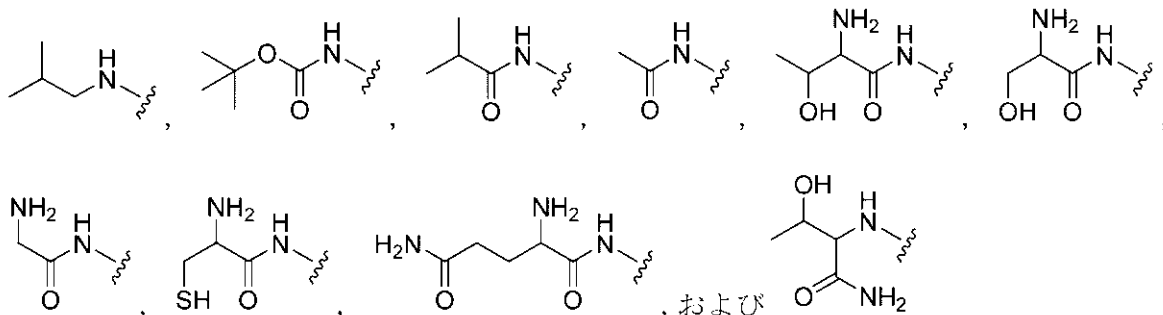
いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され；ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており； R^{10} は、Hおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-COOH$ 、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、 R^{11} は、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $-NR^aR^b$ からなる群から選択される。

30

【0052】

いくつかの実施形態において、 R^{5b} はHであり；および、 R^{5a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH_2$ 、

【化11】



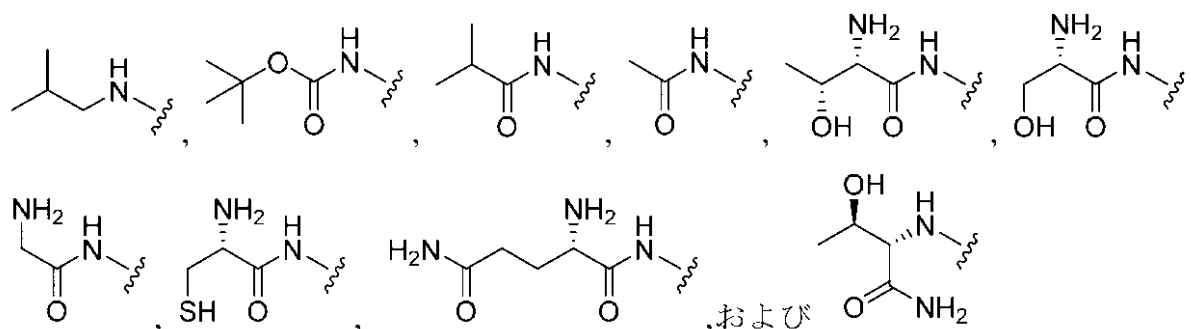
40

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、 R^{5b} はHであり；および R^{5a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH_2$ 、

50

【化 1 2】



10

からなる群から選択される。

【0053】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ-フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ および $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されて； R^{10} は、Hおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており； R^{11} は、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $-NR^aR^b$ からなる群から選択され； R^{5b} はHであり；ならびに、 R^1 はHである。

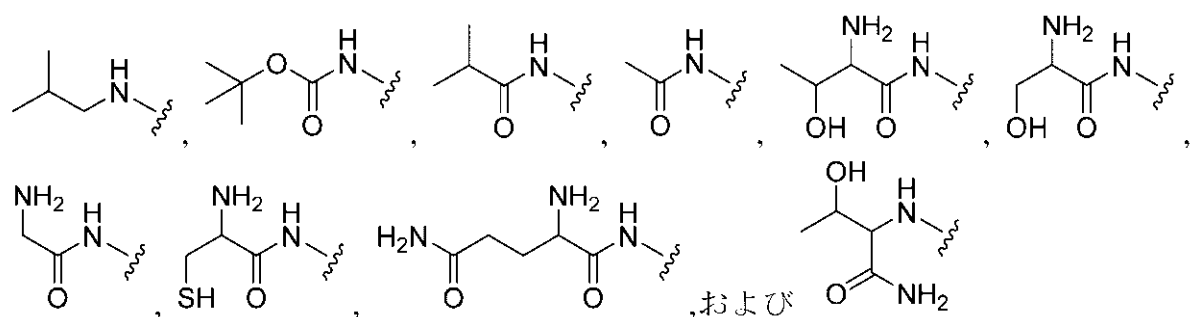
20

【0054】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、

30

【化 1 3】



40

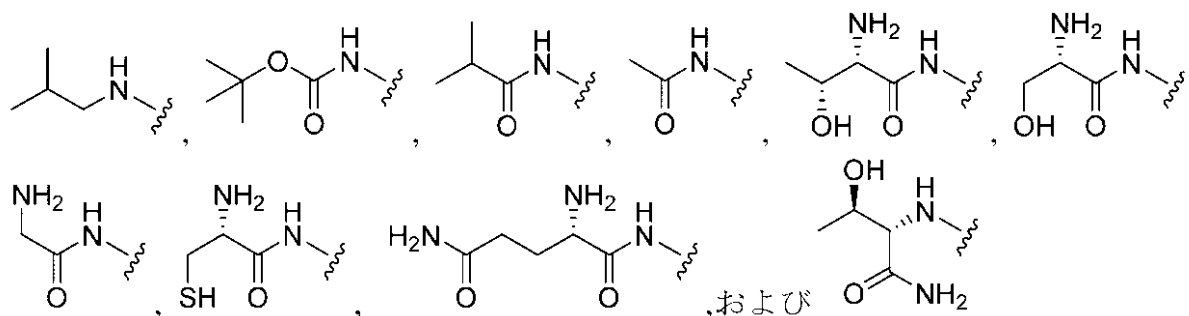
からなる群から選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、

50

【化 1 4】



10

からなる群から選択される。

【0056】

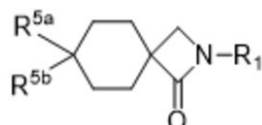
一定の実施形態において、 R^1 および / または R^{5a} は、独立して、アミノ酸、または、例えば、 $H_2N-CH(アミノ酸側鎖)-C(O)NH_2$ によって表される「アミノアミド」等のアミノ酸の誘導体であることが可能である。一定の実施形態において、アミノ酸またはアミノ酸誘導体のアミノ基の窒素原子は、本明細書に記載の化学式中の環窒素である。このような実施形態において、アミノ酸のカルボン酸またはアミノアミド(アミノ酸誘導体)のアミド基は、環構造中にはなく、すなわち、環原子ではない。一定の実施形態において、アミノ酸またはアミノ酸誘導体のカルボン酸基は、本明細書に開示の化学式中の環窒素とアミド結合を形成し、これにより、アミノアミドのアミノ基が環構造中にはなく、すなわち、環原子ではないアミノアミドが提供される。種々の実施形態において、アミノ酸またはアミノ酸の誘導体は、適切に、かつ、当業者によって理解されたとおり、そのアミノ基、アミド基、カルボン酸基またはそのメチレンまたはより高級のアルキレン基を介して、環炭素と結合可能である。一定の実施形態において、 R^1 および / または R^{5a} は、独立して、アミノ酸、アミノ酸誘導体、および / または、アミノ酸もしくはアミノ酸誘導体(例えばアミノアミド)などの他のアミノ酸もしくはアミノ酸誘導体であることが可能である。

20

【0057】

開示の化合物は、式：

【化 1 5】



30

を有する化合物、または、その立体異性体および / もしくは薬学的に許容可能な塩を含んでいることが可能であり、式中：

R^1 は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-フェニルおよび $-CH(R^8)-C(O)-R^9$ からなる群から選択され；ここで、フェニルは、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに

40

R^{5a} は、 H 、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ および $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$ からなる群から選択され；ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim$

50

C₄ アルコキシ、-NR^aR^b、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；

R^{5b} は、H、ハロゲン、-C₁~C₄ アルキルおよび -C₁~C₄ ハロアルキルからなる群から選択され；または

R^{5a} および R^{5b} は一緒になってオキシ基を形成し；

R⁸ および R¹⁰ は、H および -C₁~C₄ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁~C₄ アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁~C₄ アルキル、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁~C₄ アルキル、-C(O)-O-C₁~C₄ アルキル、-O-C(O)-C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；

R⁹ および R¹¹ は、ヒドロキシル、C₁~C₄ アルコキシおよび -NR^aR^b からなる群から独立して選択され；ならびに

R^a および R^b は、各出現について、H、-C₁~C₄ アルキル、-C₁~C₄ アルキル-フェニル、-C₁~C₄ アルキル-C₃~C₇ シクロアルキル、-C₁~C₄ アルキル-ヘテロシクロアルキルおよび -C₁~C₄ アルキル-ヘテロアリールからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄ アルキル)、-C(O)N(C₁~C₄ アルキル)₂、-C₁~C₃ アルキルおよび -C₁~C₃ アルコキシから選択される 1、2 または 3 個の置換基によって任意に置換されており；または R^a および R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、4~6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5~8 員ヘテロアリールを形成する。

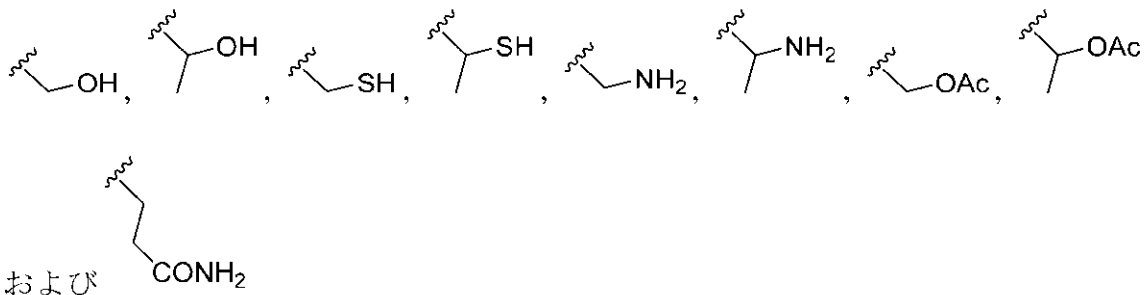
【0058】

いくつかの実施形態において、R¹ は、H または -CH(R⁸)-C(O)-R⁹ であり；R⁸ は、H および -C₁~C₄ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₄ アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、-O-C(O)-C₁~C₄ アルキル、-C₁~C₄ アルコキシおよびヒドロキシルから各々独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、R⁹ は、ヒドロキシル、-C₁~C₄ アルコキシおよび -NR^aR^b からなる群から独立して選択されている。

【0059】

いくつかの実施形態において、R⁸ は、H、メチル、

【化 16】



からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、R¹ は H である。

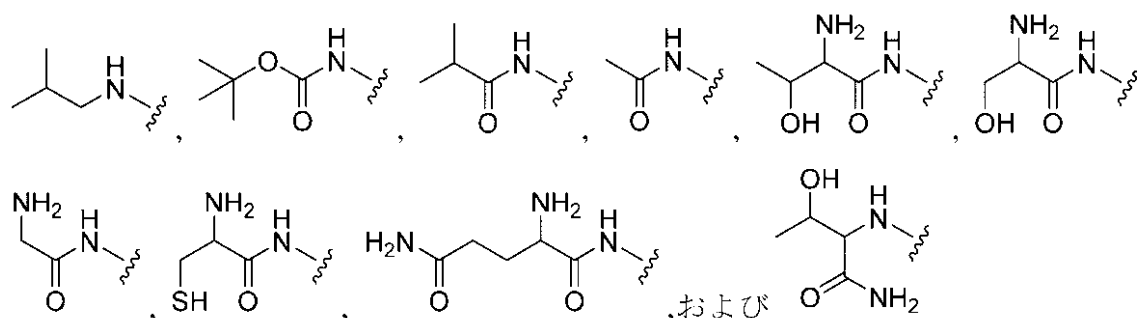
いくつかの実施形態において、R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁~C₄ アルキル、-NH-C(O)-C₁~C₄ アルキル、-NH-C(O)-O-C₁~C₄ アルキルおよび -NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹ からなる群から選択され；ここで、C₁~C₄ アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、-OC(O)CH₃、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、

R^{5b}はHまたはハロゲンである。

【0060】

いくつかの実施形態において、R^{5b}はHまたはハロゲンであり；およびR^{5a}は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

【化17】

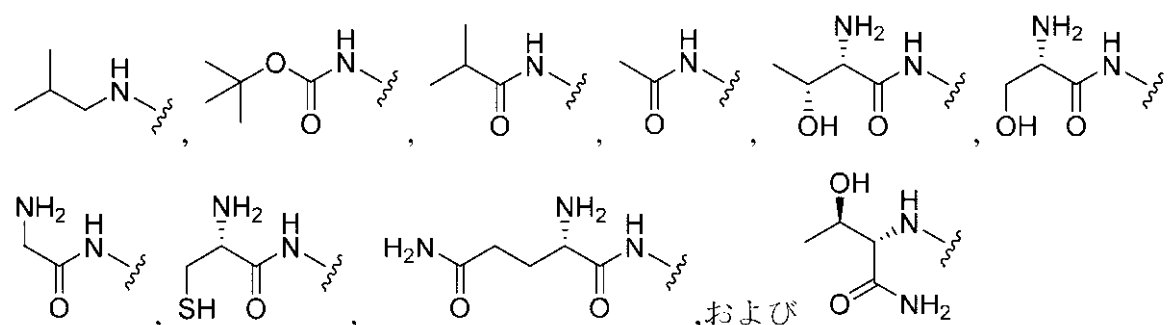


10

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、R^{5b}はHまたはハロゲンであり；およびR^{5a}は、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

【化18】

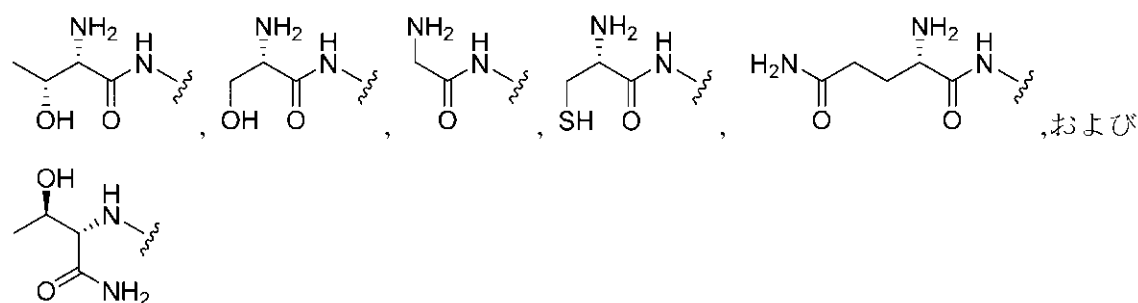


20

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、R¹はHであり；R^{5b}はHであり；およびR^{5a}は、

【化19】



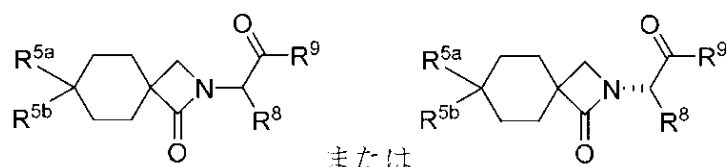
30

からなる群から選択される。

【0061】

開示の化合物は、式：

【化20】



40

50

を有する化合物、または、その立体異性体および／もしくは薬学的に許容可能な塩を含んでいることが可能であり、式中：

R¹ は、H、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル-フェニルおよび-C₁～C₄アルキル-C(O)-R⁹からなる群から選択され；ここで、フェニルは、-C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに

R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-C₁～C₄アルコキシ、-O-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C₁～C₄アルキル、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NR^a-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NR^a-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-NR^aR^bおよび-NR^aCH(R¹⁰)-C(O)-R¹¹からなる群から選択され；ここで、C₁～C₄アルキルは、-COOH、-C(O)NH₂、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-O-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルコキシ、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、フェニルは、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄ハロアルキル、-C₁～C₄アルコキシ、-NR^aR^b、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R^{5b} は、H、ハロゲン、-C₁～C₄アルキルおよび-C₁～C₄ハロアルキルからなる群から選択され；または

R^{5a} および R^{5b} は一緒になってオキソ基を形成し；

R⁸ および R¹⁰ は、H および -C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～C₄アルキルは、-C(O)NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁～C₄アルキル、-NR^aR^b、-SH、-C(O)-C₁～C₄アルキル、-C(O)-O-C₁～C₄アルキル、-O-C(O)-C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、-COOH、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；

R⁹ および R¹¹ は、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシおよび-NR^aR^bからなる群から独立して選択され；ならびに

R^a および R^b は、各出現について、H、-C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル-フェニル、-C₁～C₄アルキル-C₃～C₇シクロアルキル、-C₁～C₄アルキル-ヘテロシクロアルキルおよび-C₁～C₄アルキル-ヘテロアリアルからなる群から各々独立して選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリアルは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個の環原子を含み、ならびに、フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～C₄アルキル)、-C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、-C₁～C₃アルキルおよび-C₁～C₃アルコキシから選択される1、2または3個の置換基によって任意に置換されており；または R^a および R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～8員ヘテロアリアルを形成する。

【0062】

いくつかの実施形態において、R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、-NH-C₁～C₄アルキル、-NH-C(O)-C₁～C₄アルキルおよび-NH-C(O)-O-C₁～C₄アルキルからなる群から選択され；ここで、C₁～C₄アルキルは、-C(O)NH₂、-NH₂、-SH、-OC(O)CH₃、ヒドロキシルおよびハロゲンから各々独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている。

いくつかの実施形態において、R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、-O-CH₂-Ph、-NH₂、

10

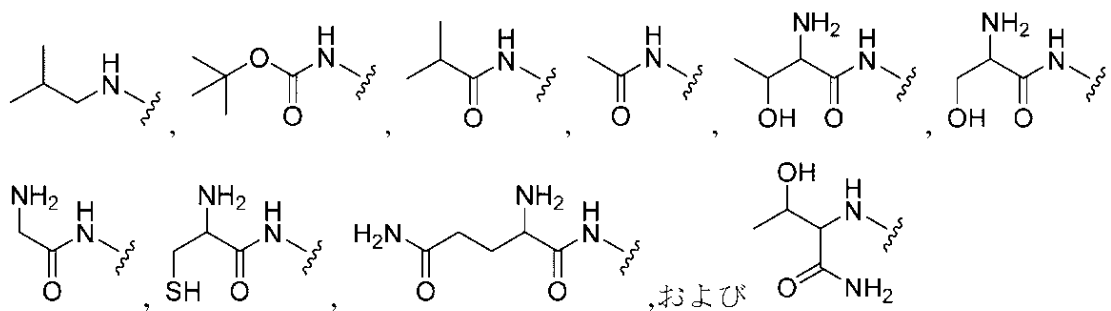
20

30

40

50

【化 2 1】



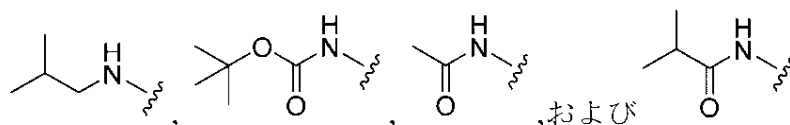
10

からなる群から選択される。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、 R^{5b} はHまたはハロゲンであり；および R^{5a} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル、 $-O-CH_2-Ph$ 、 $-NH_2$ 、

【化 2 2】



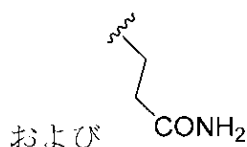
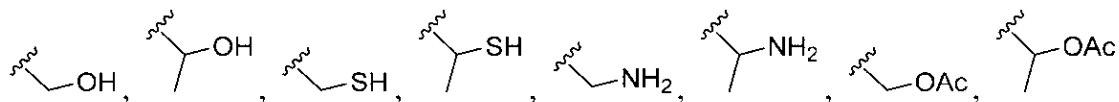
20

からなる群から選択される。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態において、R⁸は、H、メチル、

【化 2 3】



30

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、 R^9 は $-NH_2$ である。

いくつかの実施形態において、開示の化合物は、実施例または表 1 に記載されている化合物から選択され、ならびに、その薬学的に許容可能な塩および / または立体異性体を含む。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、開示の化合物は：

40

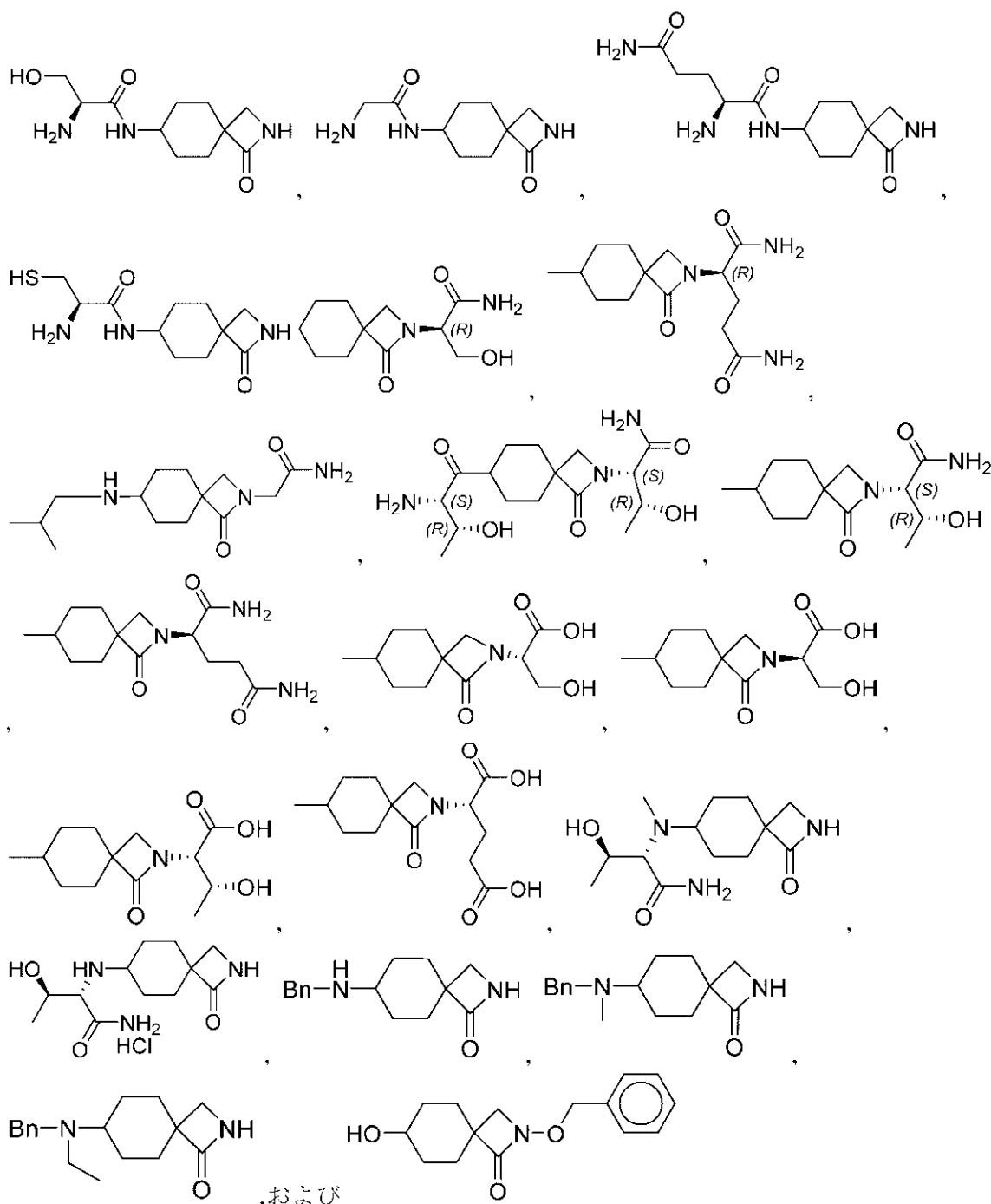
The image displays three chemical structures of TEMPO derivatives, separated by commas. Each structure consists of a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl core. The first structure has a carboxamide group (-CONH₂) at the 2-position. The second structure has a thiocarboxamide group (-CSNH₂) at the 2-position. The third structure has both a carboxamide group (-CONH₂) and a thiocarboxamide group (-CSNH₂) at the 2-position.

The image displays three chemical structures of bicyclic amide derivatives, specifically 2-oxo-1,4-dioxane-5-ol derivatives, arranged horizontally. Each structure consists of a bicyclic core (a cyclohexane ring fused to a five-membered lactam ring) with a hydroxyl group at the 5-position and a substituent at the 2-position.

- Structure 1 (Left):** 2-(2-aminomethyl-2-oxoethyl)-2-oxo-1,4-dioxane-5-ol. The substituent is a 2-aminomethyl-2-oxoethyl group, represented as $-CH_2-C(=O)-NH_2$.
- Structure 2 (Middle):** 2-(2,2-diaminoethyl)-2-oxo-1,4-dioxane-5-ol. The substituent is a 2,2-diaminoethyl group, represented as $-CH_2-C(=O)-NH_2$ and $-CH_2-C(=O)-NH_2$ attached to the same carbon atom.
- Structure 3 (Right):** 2-(2-mercaptoethyl)-2-oxo-1,4-dioxane-5-ol. The substituent is a 2-mercaptoethyl group, represented as $-CH_2-CH_2-SH$.

40





10

20

30

またはその立体異性体および / もしくは薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 6 】

40

本開示の化合物およびその配合物は複数のキラル中心を有していてもよい。各キラル中心は独立して、R、Sであり得、または、RおよびSのいずれかの混合物であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、キラル中心は、約100:0~約50:50(「ラセミ体」、約100:0~約75:25、約100:0~約85:15、約100:0~約90:10、約100:0~約95:5、約100:0~約98:2、約100:0~約99:1、約0:100~50:50、約0:100~約25:75、約0:100~約15:85、約0:100~約10:90、約0:100~約5:95、約0:100~約2:98、約0:100~約1:99、約75:25~25:75、および、約50:50のR:S比を有し得る。1種以上の異性体(すなわち、Rおよび/またはS)に係る大きな比を含む本開示の化合物の配合物は、開示の化合物または化合物の混合物のラセ

50

ミ配合物に対して高い治療的特徴を有し得る。いくつかの事例において、化学式は、べた塗りまたは点線のくさびにさらに結合している記述子「- (R) -」または「- (S) -」を含有する。この記述子は、3個の他の置換基に結合しており、および、示されている R または S 立体配置を有するメチン炭素 (C H) を示すことが意図されている。

【 0 0 6 7 】

開示の化合物は、N M D A 受容体における効率的なカチオンチャネル開口をもたらし得、例えば、N M D A 受容体のグルタメート部位またはグリシン部位または他の修飾部位に結合または会合してカチオンチャネルの開口を補助する。本開示の化合物は、アゴニストまたはアンタゴニストとしての作用を介して N M D A 受容体の制御 (活性化または不活性化) に用いられ得る。

10

本明細書に記載の化合物は、いくつかの実施形態において、特定の N M D A 受容体サブタイプに結合し得る。例えば、開示の化合物は1種の N M D A サブタイプに結合し、他のものには結合しなくてもよい。他の実施形態において、開示の化合物は、1種または2種以上の N M D A サブタイプに結合し得、および/または、一定の他の N M D A サブタイプに対して有する結合活性は実質的に少なくともよい (または、実質的になくてもよい) 。

本明細書に記載の化合物は N M D A 受容体に結合し得る。開示の化合物は、N M D A 受容体に結合して一定の投薬範囲にわたってアゴニスト様活性 (促進) をもたらし得、および/または、N M D A 受容体に結合して一定の投薬範囲にわたってアンタゴニスト様活性 (阻害) をもたらし得る。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、既存の N M D A 受容体修飾因子の活性の10倍以上の効力を有し得る。

20

本開示の化合物は高い治療指数を有し得る。本明細書において用いられる、治療指数とは、個体群の50%に毒性をもたらす投与量 (すなわち、T D 5 0) と個体群の50%に最小限の効果をもち投与量 (すなわち、E D 5 0) との比を指す。それ故、治療指数 = (T D 5 0) : (E D 5 0) 。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、少なくとも約10 : 1、少なくとも約50 : 1、少なくとも約100 : 1、少なくとも約200 : 1、少なくとも約500 : 1または少なくとも約1000 : 1の治療指数を有し得る。

【 0 0 6 8 】

組成物

他の態様においては、開示の化合物および任意に薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学配合物または医薬組成物が提供されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、1種以上の本開示の化合物のラセミ混合物、または、様々な立体異性混合物を含む。

30

【 0 0 6 9 】

配合物は、薬学技術分野において公知である、投与を必要とし得る患者に活性薬剤を投与するためのものなどの、使用のための多様な形態のいずれかで調製可能である。例えば、本開示の医薬組成物は、以下に適用するものを含む固体または液体形態における投与のために配合可能である：(1) 例えば水薬 (水性または非水溶液または懸濁液) 、錠剤 (例えば、口腔吸収、舌下吸収および/または体内吸収を目的とするもの) 、ポーラス、粉末、顆粒、および、舌への適用のためのペースト等の経口投与；(2) 例えば無菌溶液または懸濁液または持効性配合物としての例えば皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内または硬膜外注射による非経口投与；(3) 例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏剤または徐放パッチまたはスプレーとしての局所投与；(4) 例えば腔座薬、クリームまたはフォームとしての腔内または直腸内投与；(5) 舌下投与；(6) 点眼投与；(7) 経皮投与；または、(8) 鼻噴投与。

40

【 0 0 7 0 】

例えば、本開示の医薬組成物は、眼、すなわち、眼球への送達に好適であることが可能である。関連する方法は、薬学的に有効な量の開示の化合物、または、開示の化合物を含む医薬組成物を、必要としている患者であって、例えば患者の眼に投与するステップを含むことが可能であり、ここで、投与は、局所的、結膜下に、テノン嚢下、硝子体内、眼球後、眼球周囲、前房内および/または全身的であることが可能である。

【 0 0 7 1 】

50

配合物中の本明細書に記載の開示の化合物の量は、個々の疾病状態、年齢、性別および体重などの要因に応じて様々であり得る。投与計画は、最適な治療応答がもたらされるよう調節し得る。例えば、単一ボラスで投与し得、経時的に複数回に分けた投与量で投与し得、または、投与量は、治療状況の緊急性によって示されるとおり比例的に低減もしくは増加させ得る。投与の容易さ、および、投与量の均一性のために、投与量単位形態の非経口組成物を配合することが特に有利である。本明細書において用いられる、投与量単位形態とは、処置されるべき哺乳類の被検体への単一投与量として好適である物理的に分離した単位を指し；各単位は、必要とされる薬学キャリアと共に所望の治療効果がもたらされるよう算出された所定の量の有効な化合物を含有する。

【 0 0 7 2 】

投与量単位形態の内訳は、(a) 選択される化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに、(b) 個体における感受性の処置のためのこのような有効な化合物に係る調剤技術分野における固有の限界によって指定され、および、これらに直接的に応じる。

【 0 0 7 3 】

治療的組成物は、典型的には、製造および保管の条件下で無菌および安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または、高薬物濃度に好適な他の秩序構造として配合可能である。キャリアは、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および液体ポリエチレングリコール等）、および、これらの好適な混合物を含有する分散体媒体、または、溶剤であることが可能である。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いることにより、分散体の場合には要求される粒径の管理を行うことにより、および、界面活性剤を用いることにより維持可能である。多くの事例において、例えば、糖質、マンニトールやソルビトールなどのポリアルコールまたは塩化ナトリウム等の等張剤が組成物に含まれていることが好ましいであろう。注射組成物の持続的な吸収は、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチン等の吸収を遅らせる薬剤を組成物中に含有させることによってもたらすことが可能である。

【 0 0 7 4 】

化合物は、例えば緩効性ポリマーを含む組成物中における、持続放出型配合物で投与可能である。この化合物は、急速な放出から化合物を保護することとなるキャリアと共に調製可能であり（徐放性配合物など）、移植およびマイクロカプセル送達系が含まれる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳酸、ポリグリコールコポリマー（ P L G ）などの生分解性、生体適合性ポリマーを用いることが可能である。このような配合物を調製するための多くの方法が当業者に一般に公知である。

【 0 0 7 5 】

無菌注射溶液は、化合物を、必要とされる量で、上記に列挙された処方成分の 1 種またはその組み合わせと共に適切な溶剤中において混和させ、必要に応じて、その後ろ過滅菌を行うことにより調製可能である。一般に、分散体は、有効な化合物を、基本的な分散体媒体、および、上記に列挙された必要とされる他の処方成分を含有する無菌ビヒクルに混和させることにより調製される。無菌注射溶液を調製するための無菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、活性処方成分と、既述のその無菌 - る過溶液からのいずれかの追加の所望される処方成分との粉末をもたらす真空乾燥および凍結乾燥である。

【 0 0 7 6 】

代替的な態様によれば、化合物は、化合物の溶解度を高める 1 種以上の追加の化合物と配合され得る。

治療的に効果的な投与量の本明細書に記載の化合物を投与することによる処置を必要とする患者における状態を処置する方法が提供されている。いくつかの実施形態において、状態は、精神的な状態であり得る。例えば、精神病を処置し得る。他の態様において、神経系状態を処置し得る。例えば、中枢神経系、末梢神経系、および / または、眼に影響を及

10

20

30

40

50

ばす状態を処置し得る。いくつかの実施形態においては、神経変性疾病を処置し得る。

【0077】

いくつかの実施形態において、この方法は、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、統合失調症、精神病性障害、精神病性症状、引きこもり、強迫性障害（OCD）、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害（例えば、禁断症状、アヘン剤中毒、ニコチン中毒およびエタノール中毒）、睡眠障害、記憶障害（例えば、欠損、喪失、または、新しい記憶の形成能力の低下）、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ病、ダウン症、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、静脈鬱血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、エイズ認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙性麻痺、間代性筋痙攣、筋痙攣、幼児痙攣、トゥレット症候群、癲癇、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄傷害、末梢神経障害、急性神経障害性疼痛、および慢性神経障害性疼痛を患う患者を処置するために化合物を投与するステップを含む。

10

【0078】

いくつかの実施形態においては、加齢、統合失調症、特別学習障害、発作、脳卒中後痙攣、脳虚血、低血糖症、心停止、癲癇、レヴィー小体痴呆、偏頭痛、エイズ認知症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、初期アルツハイマー病およびアルツハイマー病に伴う記憶障害を処置するための方法が提供されている。

【0079】

一定の実施形態においては、統合失調症を処置する方法が提供されている。例えば、妄想型統合失調症、解体型統合失調症（すなわち、破瓜型統合失調症）、緊張病型統合失調症、未分化型統合失調症、残存型統合失調症、統合失調症後抑うつ、および、単純な統合失調症を本明細書に開示の方法および組成物を用いて処置し得る。統合失調感情障害、妄想障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、および、妄想または幻覚を伴う精神病性障害などの精神病性障害もまた、本明細書に開示の化合物および組成物を用いて処置し得る。

20

【0080】

妄想型統合失調症は、妄想または幻聴が存在するが、思考障害、解体行動または情動の平板化が伴わないと特徴付けられ得る。妄想は被害妄想および/または誇大妄想であり得るが、これらに追加して、嫉妬、狂信または身体化などの他のテーマも存在し得る。解体型統合失調症は、思考障害および平坦な情動と一緒に存在すると特徴付けられ得る。緊張病型統合失調症は、患者が、ほぼ不動であるか、または、興奮した無意味な行動を示すと特徴付けられ得る。症状は、緊張病性昏迷およびろう屈症を含むことが可能である。未分化型統合失調症は、精神病性症状が存在するが、妄想型、解体型または緊張型に係る判断基準には満たしていないと特徴付けられ得る。残存型統合失調症は、陽性症状が低レベルでのみ存在すると特徴付けられ得る。統合失調症後抑うつは、いくつかの低レベルの統合失調症状がいまだ存在し得る統合失調症疾患の後遺症において、うつ病エピソードが生じると特徴付けられ得る。単純統合失調症は、精神病性エピソードの履歴を伴わない、顕著な陰性症状の潜行性で進行性の発生と特徴付けられ得る。

30

【0081】

いくつかの実施形態においては、特にこれらに限定されないが、双極性障害、境界人格障害、薬物中毒症および薬物誘発性精神病を含む他の精神障害に存在し得る精神病性症状を処置するための方法が提供されている。種々の実施形態においては、例えば妄想障害に存在し得る妄想（例えば、「奇異でない妄想」）を処置するための方法が提供されている。種々の実施形態においては、特にこれらに限定されないが、社交不安障害、回避性人格障害および統合失調症型人格障害を含む状態における引きこもりを処置するための方法が提供されている。

40

【0082】

いくつかの実施形態において、本開示は、処置を必要としている患者におけるシナプス機能不全に関連する神経発達障害を処置するための方法を提供し、ここで、この方法は一般

50

的に、患者に、治療的有効量の開示の化合物、または、開示の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一定の実施形態において、シナプス機能不全に関連する神経発達障害は、脳萎縮性高アンモニア血症 (cerebroatrophic hyperammonemia) としても知られているレット症候群、MECP2 重複症候群 (例えば、MECP2 障害)、CDKL5 症候群、脆弱 X 症候群 (例えば、FMR1 障害)、結節性硬化症 (例えば、TSC1 障害および / または TSC2 障害)、神経線維腫症 (例えば NF1 障害)、アンゲルマン症候群 (例えばUBE3A 障害)、PTEN 過誤腫症候群、フェラン - マクダーミド症候群 (例えばSHANK3 障害) または幼児痙攣であることが可能である。特定の実施形態において、神経発達障害は、ニューロリジン (例えば、NLGN3 障害および / または NLGN2 障害) および / またはニューレキシン (例えば、NRXN1 障害) における突然変異によって引き起こされる可能性がある。

10

【0083】

いくつかの実施形態においては、神経障害性疼痛を処置するための方法が提供されている。神経障害性疼痛は急性または慢性的であることが可能である。いくつかの場合において、神経障害性疼痛は、ヘルペス、HIV、外傷性神経損傷、脳卒中、後虚血、慢性的背痛、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィ、複合性局所疼痛症候群、脊髄傷害、座骨神経痛、幻肢痛、糖尿病末梢神経障害 (「DPN」) などの糖尿病ニューロパシーおよびがん化学療法誘発性神経障害性疼痛などの状態に関連していることが可能である。一定の実施形態において、疼痛緩和を高め、および、患者に鎮痛をもたらす方法もまた提供されている。

20

【0084】

種々の実施形態において、本開示の方法は、必要としている患者における自閉症および / または自閉症スペクトラム障害を処置する方法であって、有効量の化合物を患者に投与するステップを含む方法を含む。いくつかの実施形態において、必要としている患者における自閉症の症状を低減するための方法が提供されており、この方法は、有効量の開示の化合物を患者に投与するステップを含む。例えば、投与に際して、化合物は、アイコンタクトの回避、社会化の失敗、注意欠陥、不機嫌、多動性、異常な音に対する感受性、不相応な発語、睡眠の中断および固執などの自閉症の 1 つ以上の症状の発生率を低減させ得る。このような発生率の低減は、未処置の個体における発生率に対して計測され得る。

【0085】

30

また、本明細書においては、細胞における自閉症目的遺伝子発現の修飾方法であって、細胞に有効量の本明細書に記載の化合物を接触させるステップを含む方法が提供されている。自閉症遺伝子発現は、例えば ABAT、APOE、CHRNA4、GABRA5、GFAP、GRIN2A、PDYN および PENK から選択され得る。一定の実施形態においては、シナプス可塑性関連障害を患っている患者におけるシナプス可塑性を修飾する方法であって、患者に有効量の化合物を投与するステップを含む方法が提供されている。

【0086】

いくつかの実施形態において、必要としている患者において、アルツハイマー病を処置する方法、または、例えば、初期アルツハイマー病を例えば伴う記憶喪失を処置する方法であって、化合物を投与するステップを含む方法が提供されている。また、本明細書においては、アルツハイマー病アミロイドタンパク質 (例えば、アミロイドペプチド、例えばアイソフォーム A₁₋₄₂) をインビトロまたはインビボ (例えば細胞内) で修飾する方法であって、タンパク質を有効量の化合物と接触させるステップを含む方法が開示されている。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は、このようなアミロイドタンパク質の能力をブロックして、海馬切片ならびにアポトーシス神経細胞死における長期の強化作用を阻害し得る。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、必要としているアルツハイマー患者に神経保護特性を提供し得、例えば、後期のアルツハイマー関連神経細胞死に治療効果をもたらす得る。

40

【0087】

一定の実施形態において、開示の方法は、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症 (ALS またはル

50

ー・ゲーリック病)、多発性硬化症、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、認知症および/またはパーキンソン病などの他の状態によって誘発される精神病または情動調節障害(「PBA」)を処置するステップを含む。このような方法は、本開示の他の方法と同様に、薬学的に有効な量の開示の化合物を必要としている患者に対する投与を含む。

【0088】

いくつかの実施形態において、方法本明細書に記載の化合物を投与するステップを含むうつ病の処置方法が提供されている。いくつかの実施形態において、この処置は、挙動または運動協調性に影響を与えることなく、かつ、発作活性を誘発または促進させることなく、うつ病またはうつ病の症状を緩和させ得る。本態様によって処置されることが予期される例示的なうつ病状態としては、これらに限定されないが、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、分娩後うつ病、月経前症候群、月経前不快気分障害、季節性感情障害(SAD)、双極性障害(bipolar disorder)(または双極性障害(manic depressive disorder))、気分障害、ならびに、がんまたは慢性疼痛などの慢性的医学的状态、化学療法、慢性的ストレスおよび心的外傷後ストレス障害によって引き起こされるうつ病が挙げられる。加えて、いずれかの形態のうつ病を患う患者は、度々不安を経験する。不安に関連する種々の症状としては、とりわけ、不安、パニック、心臓の動悸、息切れ、疲労、吐き気および頭痛が挙げられる。不安またはそのいずれかの症状は、本明細書に記載の化合物を投与することにより処置し得る。

10

【0089】

また、本明細書においては、処置抵抗性の患者であって、例えば、少なくとも1種、または、少なくとも2種の他の化合物または療法の適切な過程に対して応答を示さない、および/または、応答を示していない精神的または中枢神経系状態を患っている患者における状態を処置するための方法が提供されている。例えば、本明細書においては、処置抵抗性の患者におけるうつ病を処置する方法が提供されており、この方法は、a)任意に、患者を処置抵抗性と識別するステップ、および、b)有効な投与量の化合物を前記患者に投与するステップを含む。

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、患者の急性治療に用いられ得る。例えば、化合物は、本明細書に開示されている状態の特定のエピソード(例えば重篤なエピソード)を処置するために患者に投与され得る。

【0090】

30

また、本明細書においては、1種以上の他の活性薬剤との組み合わせで化合物を含む併用治療が提供されている。例えば、化合物は、三環系抗うつ剤(MAO-I、SSRI)、ならびに、二重および三重取り込み阻害剤および/または抗不安薬などの1種以上の抗うつ剤と組み合わせられ得る。化合物との組み合わせで用いられ得る例示的な薬物としては、Anafраниl、Adapin、Aventyl、Elavil、Norpramin、Pamelor、Pertofrane、Sinequan、Surmontil、Tofranil、Vivactil、Parnate、Nardil、Marplan、Celexa、Lexapro、Luvox、Paxil、Prozac、Zolof t、Wellbutrin、Effexor、Remeron、Cymbalta、Desyrel(トラゾドン)およびLudiomilが挙げられる。他の例において、化合物は、抗精神病薬と組み合わせられ得る。抗精神病薬の非限定的な例としては、ブチロフェノン、フェノチアジン、チオキサnten、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジプラシドン、アミスルプリド、アセナピン、パリペリドン、イロペリドン、ゾテピン、セルチンドール、ルラシドンおよびアリピプラゾールが挙げられる。化合物と、1種以上の上記の療法との組み合わせを、いずれかの好適な状態の処置に用い得、および、抗うつ剤または抗精神病薬としての使用に限定はされないことが理解されるべきである。

40

【実施例】

【0091】

以下の実施例は、単なる例示を目的として提供されており、本開示の範囲を限定すること

50

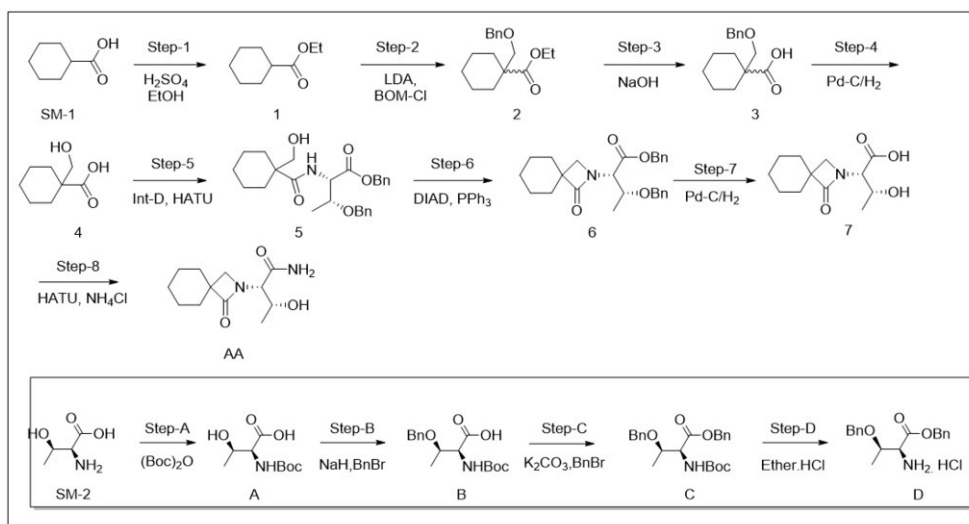
は意図されていない。

以下の略語が本明細書において用いられており、表記されている定義を有する：Acはアセチル（ $-C(=O)CH_3$ ）であり、AIDSは後天性免疫不全症候群であり、BocおよびBOCはtert-ブトキシカルボニルであり、Boc₂Oは二炭酸ジ-tert-ブチルであり、Bnはベンジルであり、BOM-Clはベンジルオキシメチルクロリドであり、CANは硝酸セリウムアンモニウムであり、Cbzはカルボキシベンジルであり、DCMはジクロロメタンであり、DIADはジイソプロピルアゾジカルボキシレートであり、DIPEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、DMApは4-ジメチルアミノピリジンであり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、EDCおよびEDCIは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリドであり、ESIは電気スプレー電離であり、EtOAcは酢酸エチルであり、Glyはグリシンであり、hは時間であり、HATUは2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸であり、HIVはヒト免疫不全ウイルスであり、HPLCは高速液体クロマトグラフィであり、LCMSは液体クロマトグラフィ/質量分光測定であり、LiHMDSはヘキサメチルジシラザンリチウムであり、MTBEはメチルtert-ブチルエーテルであり、NMDARはN-メチル-D-アスパラギン酸受容体であり、NMPはN-メチル-2-ピロリドンであり、NMRは核磁気共鳴であり、Pd/Cはパラジウム炭素であり、PMBはp-メトキシベンジルであり、RTは室温（例えば約20～約25）であり、TBSおよびTBDMsはtert-ブチルジメチルシリルであり、TEAはトリエチルアミンであり、TLCは薄層クロマトグラフィであり、TFAトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランであり、TMSはトリメチルシリルであり、TMSCNはトリメチルシリルシアニドであり、および、TPPはトリフェニルホスフィンである。

【0092】

実施例1：化合物AAの合成

【化25】



シクロヘキサンカルボン酸エチル（1）の合成：

シクロヘキサンカルボン酸（SM-1）（20 g、156.2 mmol）のエタノール（200 mL）中の溶液に、硫酸（8.5 mL、156.2 mmol）を0 で窒素雰囲気下に添加し、5 分間撹拌した。反応混合物を12 時間で80 に加熱した。反応をRTに冷却し、揮発物を減圧下で濃縮した。粗混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、水（20 mL）、NaHCO₃ 溶液（20 mL）および塩水溶液（20 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物1（15 g、61%）を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 4.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 8H).

LCMS (ESI): m/z 157.3 [M^+]

【0093】

エチル 1 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成:

ジイソプロピルアミン (6.7 mL, 47.4 mmol) の THF (50 mL) 中の攪拌溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (THF 中の 1.6 M 溶液、30 mL、48.1 mmol) を -70 で滴下した。反応混合物を -20 に温め、30 分間攪拌した。-70 に再度冷却し、化合物 1 (5 g, 32.1 mmol) を添加し、-50 に温め、30 分間攪拌した。これに BOM-クロリド (8.4 mL, 63.6 mmol) を -70 で添加し、-50 に温め、30 分間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を NH_4Cl 水溶液 (50 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 50 mL)、続いて、塩水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、5% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して化合物 2 (7 g、粗化合物) を明るい黄色のシロップ剤として得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.37 - 7.24 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 9H).

LCMS (ESI): m/z 277.4 [$(M^+ + 1)$]

【0094】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3) の合成:

化合物 2 (7 g, 25.3 mmol) の EtOH : THF (40 mL, 1 : 1) 中の攪拌溶液に、NaOH 溶液 (20 mL H_2O 中に 10 g) を RT で添加した。反応混合物を 80 に加熱し、12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、粗化合物を水 (100 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 100 mL) で抽出した。分離した水性層を、2N HCl 溶液 (pH 約 2 ~ 3) を用いて酸性化し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、10% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 3 (2.5 g, 40%) を粘性のシロップ剤として得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 12.08 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 5H).

LCMS (ESI): m/z 247.2 [$M^+ - 1$]

【0095】

1 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (4) の合成:

化合物 3 (2.5 g, 1.01 mmol) のメタノール (50 mL) 中の攪拌溶液に、含水率 50% の 10% Pd/C (1 g) を RT で添加し、 H_2 雰囲気下 (風船圧力) で 12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドを EtOAc (50 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して、化合物 4 (1.3 g, 81%) をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 12.04 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.48 (m, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 5H).

LCMS (ESI): m/z 157.0 [$M^+ - 1$]

【0096】

ベンジルO - ベンジル - N - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - トレオニネート (5) の合成 :

化合物 4 (1 g、6.3 mmol) の DCM (20 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (3.2 mL、7.5 mmol)、HATU (3.6 g、9.4 mmol) および Int - D (2.5 g、7.5 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT に温め、12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液、2 N HCl 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 20 % EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 5 (1 g、47 %) を粘性のシロップ剤として得た。

10

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 10H), 5.16 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 10H), 1.18 - 1.13 (m, 3H).

LCMS (m/z) : 440.5 [M⁺ + 1]

【0097】

ベンジル (2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタノエート (6) の合成 :

20

TPP (864 mg、3.3 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、DIAD (690 mg、3.4 mmol) を RT で窒素雰囲気下に添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、RT に温めた THF (10 mL) 中の化合物 5 (1 g、2.2 mmol) を添加し、4 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、揮発物を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 10 % EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 6 (1.4 g、粗化合物) を粘性のシロップ剤として得た。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.31 - 7.21 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 1.36 - 1.12 (m, 13H).

30

LCMS (ESI) : m/z 422.4 [(M⁺ + 1)]

【0098】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタン酸 (7) の合成 :

化合物 6 (1.4 g、3.3 mmol) のメタノール (30 mL) 中の攪拌溶液に、含水率 50 % の 10 % Pd / C (600 mg) を RT で添加し、H₂ 雰囲気下 (風船圧力) で 12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して、化合物 7 (700 g、粗化合物) を粘着性のシロップ剤として得た。

40

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 1.23 - 1.08 (m, 13H).

LCMS (m/z) : 242.2 [M⁺ + 1]

【0099】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタンアミド (AA) の合成 :

化合物 7 (700 mg、2.9 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (1.5 mL、8.7 mmol)、NH₄Cl (388 mg、7.2 mmol) および HATU (1.65 g、4.3 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物

50

を R T で 1 2 時間 攪拌 した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を氷冷水 (3 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水溶液で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗材料を 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、分取 H P L C によりさらに精製して、A A (8 0 m g、1 1 . 4 %) を粘性のシロップ剤として得た。

¹ H - N M R : (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 4 . 8 8 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 4 (m , 1 H) , 3 . 9 0 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 6 0 (m , 6 H) , 1 . 4 7 (b r s , 1 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 3 (m , 3 H) , 1 . 0 6 (d , J = 4 . 4 H z , 3 H) .

L C M S (E S I) : m / z 2 4 1 . 1 [M ⁺ + 1]

H P L C : 9 8 . 8 9 %

【 0 1 0 0 】

(2 S , 3 R) - ベンジル 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) ブタノエート (中間体 D) の合成 :

化合物 C (2 9 0 g、0 . 7 4 m o l) のジエチルエーテル (5 0 0 m L) 中の攪拌溶液に、ジエチルエーテル (1 L) 中の 2 M H C l を 0 で添加し、R T で 1 0 時間 攪拌 した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料をジエチルエーテル / n - ペンタン (1 0 0 m L / 1 0 0 m L) で倍散させ、減圧下で乾燥させて化合物 D (1 8 7 g、8 6 %) を白色の固体 (H C l 塩) として得た。

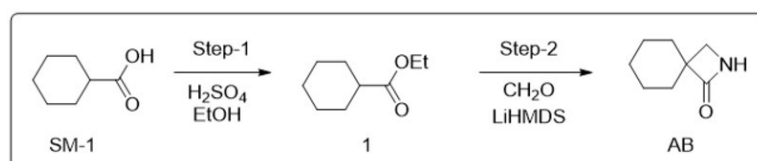
¹ H - N M R : (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 5 9 (s , 2 H) , 7 . 5 0 - 7 . 2 5 (m , 1 0 H) , 5 . 2 3 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 6 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 2 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 0 9 - 3 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 2 9 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H)

質量 (E S I) : m / z 2 9 9 . 4 [M ⁺ + 1]

【 0 1 0 1 】

実施例 2 : 化合物 A B の合成

【 化 2 6 】



シクロヘキサンカルボン酸エチル (1) の合成 :

シクロヘキサンカルボン酸 (S M - 1) (1 0 g、7 8 . 1 m m o l) のエタノール (1 0 0 m L) 中の溶液に、硫酸 (4 . 2 m L、7 8 . 1 m m o l) を 0 で窒素雰囲気下に添加し、5 分間 攪拌 した。次いで、8 0 に 1 6 時間 かけて加熱した。反応混合物を R T に冷却し、揮発物を減圧下で濃縮した。粗混合物を E t O A c (1 0 m L) で希釈し、水 (1 0 m L)、N a H C O ₃ 溶液 (1 0 m L) および塩水溶液 (1 0 m L) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 1 (7 g、6 1 %) を無色の液体として得た。

¹ H - N M R : (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 4 . 0 3 (q , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 6 (m , 3 H) , 1 . 3 7 - 1 . 1 6 (m , 8 H) .

【 0 1 0 2 】

2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (A B) の合成 :

化合物 1 (2 g、1 2 . 8 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の溶液に、パラホルムアルデヒド (4 6 0 m g、1 5 . 3 m m o l) を R T で添加し、5 分間 攪拌 した。反応混合物

を - 70 に冷却し、LiHMDS (THF中の1 M溶液) (38.4 mL、38.4 mmol) を添加し、RTに温め、12時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、水 (20 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (10 mL)、続いて、塩水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、30% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製し、分取HPLCによりさらに精製して、AB (200 mg、11%) をオフホワイトの固体として得た。

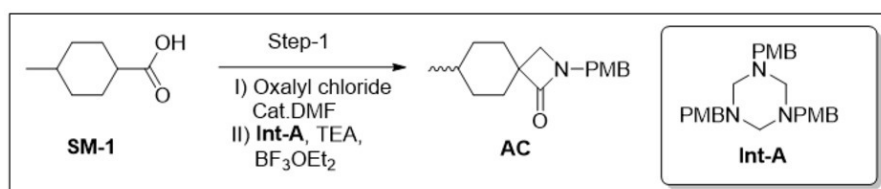
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.62 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 6H), 1.48 - 4.46 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 3H).

LCMS (ESI): m/z 140.0 [(M⁺ + 1)]

【0103】

実施例3 - 化合物ACの合成

【化27】



2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチル - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (AC) の合成:

4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (SM - 1) (500 mg、3.52 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 中の溶液に、塩化オキサリル (0.6 mL、69.9 mmol) および触媒量のDMFを0 で窒素雰囲気下に添加し、RTに温め、2時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、揮発物を減圧下で濃縮した。得られた粗材料をCH₂Cl₂ (3 mL) 中に溶解し、Et₃N (2.2 mL、17.6 mmol) を - 40 でゆっくりと添加し、10分間撹拌した。他のフラスコ中に、Int - A (620 mg、1.41 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 中の溶液にBF₃·OEt₂ (0.46 mL、3.52 mmol) をRTで滴下し、30分間撹拌した。次いで、この混合物に粗材料 - Et₃N混合物を - 40 で添加し、温度をゆっくりとRTに昇温させ、3時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗材料を得、これを20% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物AC (600 mg、66%) を粘性のシロップ剤として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 274.38 [M⁺ + 1]

HPLC: 99.10%

キラルHPLC: 100.00%

【0104】

実施例4 - 化合物ADの合成

10

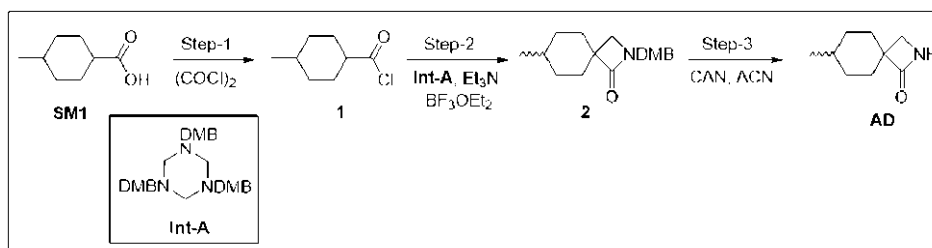
20

30

40

50

【化 28】



4 - メチルシクロヘキサン - 1 - 塩化カルボニル (1) の合成 :

10

4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (SM1) (2 g、14 . 1 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中の攪拌溶液に、塩化オキサリル (2 . 48 mL、28 . 1 mmol) および触媒量の DMF (0 . 2 mL) を 0 で添加し ; RT に温め、3 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、揮発物を減圧下で濃縮して粗化合物 1 (2 g) を白色の固体として得、これをさらなる精製をまったく行わずに次のステップで用いた。

【 0105】

2 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 7 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (2) の合成 :

粗化合物 1 (2 g、12 . 5 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中の攪拌溶液に、 Et_3N (7 . 2 mL、50 . 0 mmol) を - 40 でゆっくりと添加し、10 分間攪拌した。他のフラスコ中に、Int - A (2 . 21 g、4 . 12 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中の溶液に、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (3 . 5 mL、25 . 0 mmol) を RT で滴下し、15 分間攪拌した。次いで、この混合物を化合物 1 混合物に - 40 で添加し、温度をゆっくりと RT に昇温させ、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を水 (50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を 1 N HCl 溶液 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗材料を得、これを 20 % EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (1 g、26 %) を無色のシロップ剤として得た。

20

LCMS (ESI) : m/z 304 . 3 [$(\text{M}^+ + 1)$]

【 0106】

7 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (AD) の合成 :

化合物 2 (500 mg、1 . 65 mmol) の ACN : H_2O (16 mL、1 : 1) 中の攪拌溶液に、ACN : H_2O (4 mL、1 : 1) 中の CAN (1 . 8 g、3 . 30 mmol) を 0 で添加し、同一の温度で 1 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、10 % EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、ラセミ化合物 AD (45 mg、18 %) をオフホワイトの固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 52 (br s, 1 H), 2 . 86 (s, 2 H), 1 . 93 - 1 . 80 (m, 2 H), 1 . 61 - 1 . 52 (m, 4 H), 1 . 47 - 1 . 36 (m, 3 H), 0 . 88 (d, $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 3 H)

LCMS (ESI) : m/z 154 . 3 [$(\text{M}^+ + 1)$]

HPLC : 94 . 17 %

【 0107】

Int - A の調製

1 , 3 , 5 - トリス (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 1 , 3 , 5 - トリアジナン (Int - A) の合成 :

(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (10 g、59 . 8 mmol) のエタノー

50

ル (1 0 0 m L) 中の攪拌溶液に、ホルマリン溶液 (6 m L) を R T で添加し、2 時間攪拌を継続した。出発材料が消費された後 (T L C による)、揮発物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を E t O A c (1 0 0 m L) 中に溶解し、水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗材料を E t O H : n - ヘキサン (1 : 1) で倍散させ、乾燥させて I n t - A (1 0 g、9 3 %) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 1 9 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) , 6 . 4 4 - 6 . 3 7 (m , 6 H) , 3 . 8 0 (s , 9 H) , 3 . 7 7 (s , 9 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 0 (m , 6 H) , 3 . 4 8 (b r s , 3 H) .

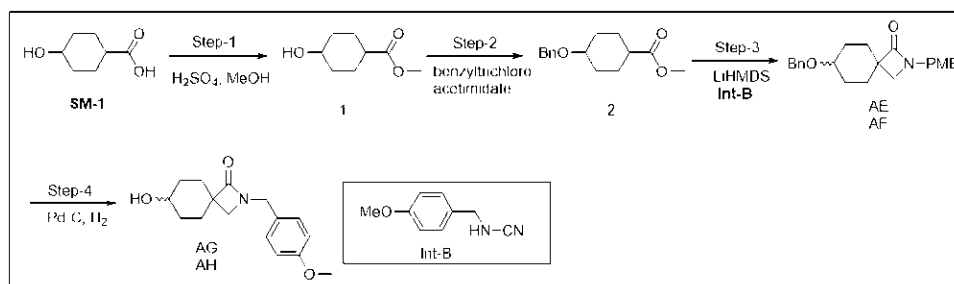
L C M S (E S I) : m / z 5 3 7 . 6 6 [M ⁺ + 1]

H P L C : 9 3 . 4 % .

【 0 1 0 8 】

実施例 5 - 化合物 A E、A F、A G および A H の合成

【 化 2 9 】



メチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (S M - 1) (1 5 g、1 0 4 . 1 m m o l) のメタノール (3 0 m L) 中の攪拌懸濁液に、硫酸 (0 . 9 m L、1 5 . 6 m m o l) を室温で窒素雰囲気下に滴下し、R T で 5 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を水 (5 0 m L) で失活させ、E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物 1 (1 3 . 5 g、8 2 %) を液体として得た。

^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 4 . 3 8 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (b r d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 5 9 (s , 3 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 4 (m , 4 H) , 1 . 5 5 - 1 . 4 4 (m , 2 H) , 1 . 3 9 - 1 . 2 8 (m , 1 H) , 1 . 2 0 - 1 . 0 9 (m , 1 H) .

L C M S (m / z) : 1 5 9 . 1 [M ⁺ + 1]

【 0 1 0 9 】

メチル 4 - (ベンジルオキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成 :

化合物 1 (6 g、3 7 . 9 m m o l) のヘキサン : クロロホルム (4 5 m L、2 : 1) 中の攪拌溶液に、0 で、ベンジルトリクロロアセトイミデート (1 1 . 0 4 m L、5 6 . 9 m m o l) を添加し、続いて、トリフルック酸 (0 . 5 m L、5 . 6 9 m m o l) を滴下した。反応混合物を R T に温め、2 4 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 1 0 % E t O A c / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (6 . 5 g、6 9 %) を液体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 3 9 - 7 . 2 1 (m , 5 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 6 1 - 3 . 5 2 (m , 4 H) , 2 . 4 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 8 6 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 7 (m , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 4 8 (m , 3 H) , 1 . 4 3 - 1 . 1 8 (m , 1 H) .

L C M S (E S I) : m / z 2 4 9 . 1 [(M ⁺ + 1)

【 0 1 1 0 】

7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (A E 、 A F) の合成 :

化合物 2 (2 g 、 8 . 0 6 m m o l) の乾燥 T H F (1 5 m L) 中の溶液に、 L i H M D S (T H F 中に 1 . 0 M) (1 6 m L 、 1 6 . 1 m m o l) を - 5 0 で、窒素雰囲気下に添加した。1 時間撹拌した後、 I n t - A (1 . 4 g 、 8 . 0 6 m m o l) を - 5 0 で添加し、 R T に温め、 6 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (T L C による) 、反応を氷水 (2 0 m L) で失活させ、 E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水溶液 (2 × 1 0 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、 2 0 % E t O A c / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して化合物 A E (1 g の異性体混合物) を得、および、 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出して化合物 A F (5 0 0 m g の異性体混合物) をオフホワイトの固体として得、 (5 0 0 m g 、 異性体混合物) を順相 H P L C 精製によるさらなる精製に供して、 1 6 0 m g の A E および 2 5 0 m g の A F を白色の固体として得た。

10

A E :

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 3 6 - 7 . 2 2 (m , 5 H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 4 . 4 8 (s , 2 H) , 4 . 2 3 (s , 2 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 4 (m , 1 H) , 2 . 9 4 (s , 2 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 5 (m , 2 H)

20

L C M S (E S I) : m / z 3 6 6 . 1 [M ⁺ + 1] ;

H P L C : 9 2 . 3 0 %

キラル H P L C : 9 1 . 2 0 %

A F :

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 3 8 - 7 . 3 0 (m , 4 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 9 5 - 6 . 8 9 (m , 2 H) , 4 . 4 8 (s , 2 H) , 4 . 2 3 (s , 2 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 9 1 (s , 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 7 5 (m , 4 H) , 1 . 6 9 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 3 (m , 2 H)

30

L C M S (E S I) : m / z 3 6 6 . 1 [M ⁺ + 1] ;

H P L C : 9 5 . 7 2 %

キラル H P L C : 9 8 . 2 7 %

【 0 1 1 1 】

7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (A H) の合成 :

A F (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 中の撹拌溶液に、 1 0 % P d / C (5 0 m g) を R T で、 N ₂ 雰囲気下に添加した。次いで、反応混合物を H ₂ 雰囲気下で 1 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (T L C による) 、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、 A H (6 0 m g 、 7 9 %) を粘性のシロップ剤として得た。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 1 5 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 4 . 4 5 (d , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 4 . 2 1 (s , 2 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 5 8 - 3 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 8 6 (s , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 1 (m , 4 H) , 1 . 4 9 - 1 . 4 4 (m , 2 H)

L C M S (E S I) : m / z 2 7 5 . 9 [M ⁺ + 1] ;

H P L C : 9 9 . 4 1 %

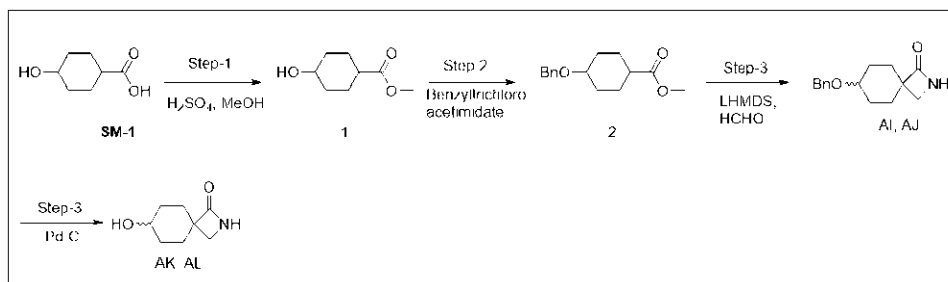
キラル H P L C : 9 9 . 3 1 %

【 0 1 1 2 】

実施例 6 - 化合物 A I 、 A J 、 A K および A L の合成

50

【化 3 0】



10

メチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (S M - 1) (15 g、104.1 mmol) のメタノール (30 mL) 中の攪拌懸濁液に、硫酸 (0.9 mL、15.6 mmol) を R T で滴下し、5 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を水 (50 mL) で失活させ、E t O A c (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 N a H C O₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 1 (13.5 g、82%) を液体として得た。

¹ H N M R (500 M H z , D M S O - d₆) : 4.38 (d , J = 3.5 H z , 1 H) , 3.65 (b r d , J = 3.5 H z , 1 H) , 3.59 (s , 3 H) , 2.40 - 2.32 (m , 1 H) , 1.88 - 1.74 (m , 4 H) , 1.55 - 1.44 (m , 2 H) , 1.39 - 1.28 (m , 1 H) , 1.20 - 1.09 (m , 1 H) .

L C M S (m / z) : 159.2 [M⁺ + 1]

【 0 1 1 3 】

メチル 4 - (ベンジルオキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成 :

化合物 1 (6 g、37.9 mmol) のヘキサン : クロロホルム (45 mL、2 : 1) 中の攪拌溶液に、0 で、ベンジルトリクロロアセトイミデート (11.04 mL、56.9 mmol) を添加し、続いて、トリフリック酸 (0.5 mL、5.69 mmol) を滴下した。反応混合物を R T に温め、24 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を E t O A c (50 mL) で希釈し、飽和 N a H C O₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を分離し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 10% E t O A c / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (6.5 g、69%) を液体として得た。

¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) : 7.39 - 7.21 (m , 5 H) , 4.51 - 4.44 (m , 2 H) , 3.61 - 3.52 (m , 4 H) , 2.4 - 2.37 (m , 1 H) , 2.07 - 1.86 (m , 1 H) , 1.81 - 1.67 (m , 3 H) , 1.65 - 1.48 (m , 3 H) , 1.43 - 1.18 (m , 1 H) .

L C M S (E S I) : m / z 249.1 [(M⁺ + 1)]

【 0 1 1 4 】

7 - (ベンジルオキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (A I および A J) の合成 :

化合物 2 (5 g、20.1 mmol) の乾燥 T H F (50 mL) 中の攪拌溶液に、パラホルムアルデヒド (665 g、22.1 mmol) および L i H M D S (T H F 中に 1.0 M) (60 mL、60.4 mmol) を - 50 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を R T とし、6 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を氷水 (20 mL) で失活させ、E t O A c (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、30% E t O A c / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製してラセミ A I、A J (600 mg、12%) をオフホワイトの固体として得、これを順相 H P L C 精製により分離して 120 mg の A I および 222 mg の A J を白色の固体として得た。

40

50

A I :

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.68 (br s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 2H).

LCMS (ESI) : m/z 246.0 [$M^+ + 1$];

HPLC : 96.16%

A J :

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.65 (br s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H)

LCMS (ESI) : m/z 246.0 [$M^+ + 1$];

HPLC : 98.09%

キラルHPLC : 97.15%

【0115】

7 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (AK) の合成 :

A I (55 mg, 0.22 mmol) のメタノール (10 mL) 中の攪拌溶液に、10% Pd/C (20 mg) を RT で N_2 雰囲気下に添加した。次いで、反応混合物を H_2 雰囲気下 (風船圧力) で 1 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 2% MeOH / CH_2Cl_2 により溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 AK (28 mg, 80%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 7.66 (br s, 1H), 4.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 2H).

LCMS (ESI) : m/z 156.3 [$M^+ + 1$];

HPLC : 94.53%

【0116】

7 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (AL) の合成 :

A J (140 mg, 0.57 mmol) のメタノール (20 mL) 中の攪拌溶液に、10% Pd/C (75 mg) を RT で N_2 雰囲気下に添加した。次いで、反応混合物を H_2 雰囲気下 (風船圧力) で 1 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 5% MeOH / CH_2Cl_2 により溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、AL (38 mg, 43%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 7.61 (br s, 1H), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 2H)

LCMS (ESI) : m/z 156.2 [$M^+ + 1$];

HPLC : 99.63%

【0117】

実施例 7 - 化合物 AM の合成

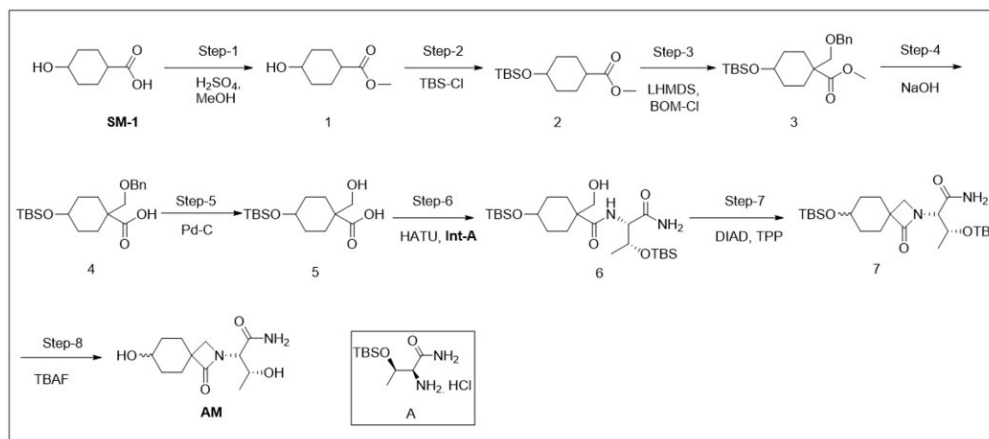
10

20

30

40

【化 3 1】



10

メチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (SM - 1) (25 g、173.6 mmol) のメタノール (100 mL) 中の攪拌溶液に、触媒量の硫酸 (1.5 mL、26.1 mmol) を RT で添加した。反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水で失活させ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。分離した有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、n - ペンタンで倍散させて、化合物 1 (22.5 g、80%) を白色の固体として得た。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.65 (br d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 2.40 - 2.32 (m, 1 H), 1.88 - 1.74 (m, 4 H), 1.55 - 1.44 (m, 2 H), 1.39 - 1.28 (m, 1 H), 1.20 - 1.09 (m, 1 H) .

【 0 1 1 8 】

メチル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成 :

化合物 1 (10 g、63.2 mmol) の DMF (50 mL) 中の攪拌溶液に、イミダゾール (10.7 g、158 mmol) および TBDMSCl (10.6 g、70.7 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を RT に温め、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を氷水 (50 mL) で失活させ、ジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 10% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (12 g、69%) を油状の液体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 3.61 (s, 3 H), 3.59 - 3.54 (m, 1 H), 2.29 - 2.20 (m, 1 H), 1.90 - 1.71 (m, 3 H), 1.60 - 1.46 (m, 5 H), 0.86 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H) .

40

【 0 1 1 9 】

メチル 1 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (3) の合成 :

化合物 2 (11 g、40.4 mmol) の乾燥 THF (60 mL) 中の攪拌溶液に、LiHMDS (THF 中に 1.0 M) (80 mL、80.8 mmol) を - 50 で窒素雰囲気下に添加し、1 時間攪拌した。次いで、BOM - クロリド (8.3 mL、60.6 mmol) を - 50 で滴下した。反応混合物を RT とし、1 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を氷水 (10 mL) で失活させ、ジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、10% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製

50

して、化合物 3 (14 g、88%) を液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 7.36 - 7.24 (m, 5 H), 4.37 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 2.08 - 2.02 (m, 2 H), 1.67 - 1.61 (m, 2 H), 1.28 - 1.16 (m, 4 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H).

【 0120 】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (4) の合成 :

化合物 3 (6.5 g、16.5 mmol) の THF : H₂O (30 mL、2 : 1) 中の攪拌溶液に、NaOH 溶液 (6.6 g、165.8 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 48 時間で 80 に加熱した。反応混合物を RT とし、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗材料を水 (20 mL) および塩水溶液で希釈した。水性層の pH をクエン酸溶液で 4 に調節し、エーテル (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 4 (5 g、88%) を液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 7.36 - 7.21 (m, 5 H), 4.40 (s, 2 H), 3.62 - 3.54 (m, 1 H), 3.43 (s, 2 H), 2.07 - 2.01 (m, 2 H), 1.70 - 1.61 (m, 2 H), 1.31 - 1.18 (m, 4 H), 0.82 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

【 0121 】

4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (5) の合成 :

化合物 4 (5 g、13.2 mmol) のメタノール (50 mL) 中の攪拌溶液に、含水率 50% の 10% Pd/C (2.5 g) を RT で窒素雰囲気下に添加し、次いで、H₂ 雰囲気下 (風船圧力) で 12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。得られたる液を減圧下で濃縮して、化合物 5 (1.3 g、34%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.82 (br s, 1 H), 4.43 (br s, 1 H), 3.36 - 3.27 (m, 3 H), 1.98 - 1.92 (m, 2 H), 1.71 - 1.62 (m, 2 H), 1.23 - 1.07 (m, 4 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H).

【 0122 】

N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (6) の合成 :

化合物 5 (1.3 g、4.51 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 中の攪拌溶液に、Int A (1.04 g、4.51 mmol)、HATU (2.05 g、5.41 mmol) および DIPEA (1.6 mL、9.02 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT に温め、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 40% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 6 (800 mg、35%) を液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.30 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.36 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.44 - 4.31 (m, 1 H), 4.14 - 4.04 (m, 1 H), 3.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.46 - 3.33 (m, 1 H), 3.28 (br d, J = 5.4 Hz, 1 H), 2.09 - 1.92 (m, 2 H), 1.84 - 1.19 (m, 6 H), 1.10 (br d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.820 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H), -0.01 (s, 6 H).

【 0 1 2 3 】

(2 S , 3 R) - 3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (7 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ブタンアミド (7) の合成 :

D I A D (1 . 6 5 m L , 8 . 3 4 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の攪拌溶液に、T P P (2 . 2 m g , 8 . 3 4 m m o l) を R T で窒素雰囲気下に添加し、反応混合物を 1 0 分間攪拌した。次いで、T H F (5 m L) 中の化合物 6 (2 . 8 g , 5 . 5 3 m m o l) を R T で添加し、6 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、水 (2 m L) を反応混合物に添加し、減圧下で濃縮して粗材料を得、これを 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 7 (1 . 2 g , 4 4 %) を固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 4 . 3 6 - 4 . 2 4 (m , 1 H) , 4 . 0 1 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 8 (b r s , 1 H) , 3 . 4 6 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 3 . 2 0 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 4 5 (m , 6 H) , 1 . 0 9 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) , 0 . 8 4 (s , 9 H) , 0 . 8 2 (s , 9 H) , 0 . 0 3 (s , 6 H) , 0 . 0 0 (s , 6 H) .

【 0 1 2 4 】

(2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (7 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ブタンアミド (A M) の合成

20

化合物 7 (6 0 0 m g , 1 . 2 3 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中の攪拌溶液に、N I S (1 4 0 m g , 0 . 6 2 m m o l) を R T で添加し、3 日間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗混合物を E t O A c / エーテルで倍散させて、A M (1 2 0 m g , 3 7 %) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 4 4 (b r s , 1 H) , 7 . 0 5 (b r s , 1 H) , 4 . 8 7 (b r d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 4 . 4 2 (b r s , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 5 4 (b r s , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 3 9 (m , 6 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) .

L C M S (E S I) : m / z 2 5 7 . 2 [M ⁺ + 1] ;

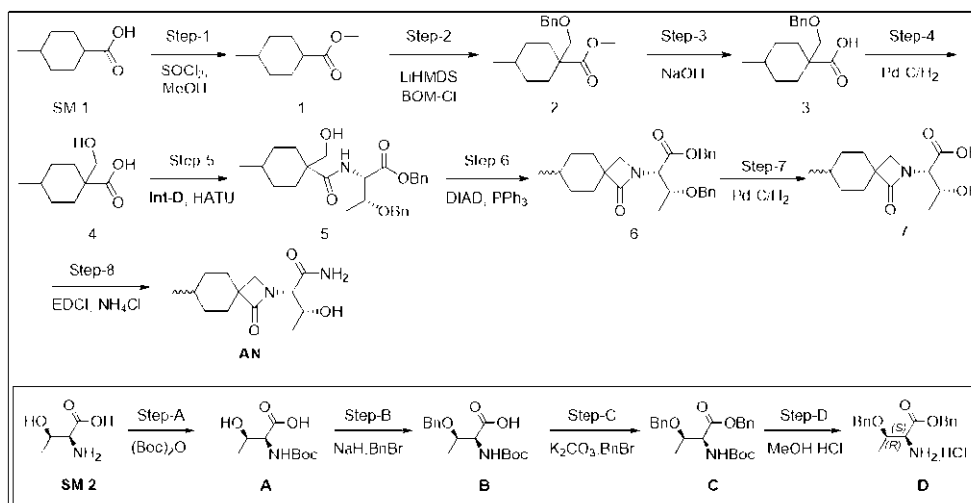
30

H P L C : 9 5 . 9 2 %

【 0 1 2 5 】

実施例 8 - 化合物 A N の合成

【 化 3 2 】



40

メチル 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (S M - 1) (5 g , 3 5 . 1 m m o l) の

50

メタノール (25 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (5.1 mL、70.3 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加し、次いで、室温で16時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) および塩水溶液 (20 mL) で洗浄した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 1 (4.5 g、83%) を無色の液体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.57 (s, 3H), 2.24 - 2.18 (tt, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

LCMS (m/z): 157.12 [M⁺ + 1]

【0126】

メチル 1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成:

ジイソプロピルアミン (4.7 mL、34.6 mmol) の THF (25 mL) 中の撹拌溶液に、n-BuLi (THF 中に 1.6 M、21 mL、34.6 mmol) を -78 で窒素雰囲気下に滴下した。反応混合物を -40 に温め、1時間撹拌した。 -78 に再度冷却し、化合物 1 (4.5 g、28.8 mmol) を添加し、同一の温度で1時間撹拌した。次いで、BOM-クロリド (5.1 mL、37.4 mmol) を -78 で添加し、1時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応を NH₄Cl 水溶液 (50 mL) で失活させ、Et₂O (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 50 mL)、続いて、塩水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、5% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (6.3 g、79%) をシロップ剤として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.09 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.19 (dt, J = 3.6, 13.3 Hz, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 277.0 [M⁺ + 1]

【0127】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3) の合成:

化合物 2 (6.3 g、22.8 mmol) の MeOH : THF (40 mL、1 : 1) 中の撹拌溶液に、NaOH 溶液 (20 mL H₂O 中に 2.7 g) を RT で添加した。反応混合物を 60 に加熱し、16時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させ、粗化合物を水 (50 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 50 mL) で洗浄した。水性層を 6N HCl 溶液 (pH 約 2 ~ 3) を用いて酸性化し、CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 3 (4.1 g、69%) をシロップ剤として得た。

LCMS (ESI): m/z 261.16 [M⁺ - 1]

【0128】

1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (4) の合成: 化合物 3 (5 g、19.06 mmol) のメタノール (50 mL) 中の撹拌溶液に、含水率 50% の 10% Pd/C (2.5 g) を RT で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT で H₂ 雰囲気下に 16時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドをメタノール (20 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して、化合物 4 (3 g、91%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.15 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.98 (br d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.52 (br d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.25 (ddd, $J = 3.8, 7.2, 10.7$ Hz, 1H), 1.09 (dt, $J = 3.2, 13.2$ Hz, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
LCMS (ESI): m/z 173.22 [$M^+ + 1$]

【0129】

ベンジルO - ベンジル - N - (1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - トレオニネート (5) の合成:

化合物4 (3 g、17.4 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (6.2 mL、34.8 mmol)、HATU (7.9 g、20.8 mmol) およびInt D (5.2 g、17.4 mmol) を0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物をRTとし、16時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を水 (20 mL) で失活させ、 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。分離した有機層を2N HCl溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを20% EtOAc / n - ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物5 (4.3 g、54%) を粘性のシロップ剤として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.34 - 7.17 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 5.01 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 7H), 0.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

LCMS (m/z): 454.58 [$M^+ + 1$]

【0130】

ベンジル (2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタノエート (6) の合成:

TTPP (3.2 g、12.3 mmol) のTHF (30 mL) 中の溶液に、DIAD (2.4 g、12.3 mmol) をRTで窒素雰囲気下に添加し、反応混合物を10分間攪拌した。反応混合物を5 に冷却し、THF (10 mL) 中の化合物5 (4.3 g、9.48 mmol) をRTで添加し、2時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を氷で失活させ、揮発物を減圧下で濃縮した。得られた粗材料を10% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物6 (1.6 g、39%) を無色の粘性のシロップ剤として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.34 - 7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.15 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 3.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.36 - 1.31 (m, 3H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 436.5 ($M^+ + 1$)

【0131】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタン酸 (7) の合成:

化合物6 (1.6 g、3.67 mmol) のメタノール (50 mL) 中の攪拌溶液に、含水率50%の10% Pd/C (800 mg) をRTで窒素雰囲気下に添加した。反応混合物をRTで H_2 雰囲気下に (風船雰囲気) 16時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドをメタノール (5

10

20

30

40

50

0 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、生成物をジエチルエーテルで倍散させて、化合物 7 (800 g、85%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.38 (br s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

LCMS (m/z): 256.15 [$M^+ + 1$]

【0132】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ブタンアミド (AN) の合成:

化合物 7 (500 mg、1.96 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (0.8 mL、4.90 mmol)、 NH_4Cl (209 mg、3.92 mmol) および HATU (894 mg、2.35 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で失活させ、 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗材料を 5% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、ラセミ化合物 AN (180 mg、36%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.46 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.39 - 1.34 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 255.16 [$M^+ + 1$];

HPLC: 98.80%

【0133】

中間体合成

(2S, 3R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ酪酸 (A) の合成:

SM - 2 (300 g、2.52 mol) の水 (2 L) 中の攪拌溶液に、 NaHCO_3 (801 g、3.78 mol) を RT で数回に分けて添加し、30 分間攪拌した。次いで、1, 4 - ジオキサン (1 L) 添加し、0 に冷却した。Boc - 無水物 (867 mL、3.78 mol) を反応混合物に滴下し、RT で 16 時間攪拌を継続した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水 (200 mL) で希釈し、4N HCl を用いて酸性化した (pH 約 2)。水性層を EtOAc (2 x 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (1 x 200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 A (480 g、86%) を粘性のシロップ剤として得た。

^1H - NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.5 (br s, 1H), 6.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H);

LCMS (m/z): 218.1 [$M^+ - 1$]

【0134】

(2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン酸 (B) の合成:

化合物 A (250 g、1.44 mol) の DMF (1 L) 中の攪拌溶液に、60% NaH (68 g、2.85 mol) を -20 で N_2 雰囲気下に数回に分けて添加し、2 時間攪

拌した。これに、臭化ベンジル（167 mL、1.36 mol）を滴下し、反応混合物をRTで3時間撹拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物を氷冷水で失活させ、ジエチルエーテル（2 × 250 mL）で洗浄した。分離した水性層を、クエン酸溶液を用いて酸性化し（pH約2）、EtOAc（2 × 300 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物B（320 g、90%）を粘性のシロップ剤として得た。

¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆）： 1.264 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

10

【0135】

(2S, 3R) - ベンジル 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブタノエート (C) の合成：

化合物B（290 g、0.93 mol）のDMF（1.4 L）中の撹拌溶液に、K₂CO₃（388 g、2.81 mol）を0 でN₂雰囲気下に添加し、30分間撹拌した。これに、臭化ベンジル（138 mL、1.12 mol）を0 で滴下し、RTで16時間撹拌した。反応混合物を氷冷水で失活させ、ジエチルエーテル（2 × 250 mL）で抽出した。分離した有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を20% EtOAc / n - ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物C（319 g、85%）を粘性のシロップ剤として得た。

20

¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆）： 7.37-7.18 (m, 10H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H) .

質量 (ESI) : m/z 399.4 [M⁺] ;

【0136】

(2S, 3R) - ベンジル 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) ブタノエート (D) の合成：

化合物C（290 g、0.74 mol）のジエチルエーテル（500 mL）中の撹拌溶液に、2 Mジエチルエーテル・HCl（1 L）を0 で添加し、RTで10時間撹拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料をジエチルエーテル / n - ペンタン（100 mL / 100 mL）で倍散させ、減圧下で乾燥させて、化合物D（187 g、86%）を白色の固体（HCl塩）として得た。

30

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： 8.59 (s, 2H), 7.50-7.25 (m, 10H), 5.23 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H) .

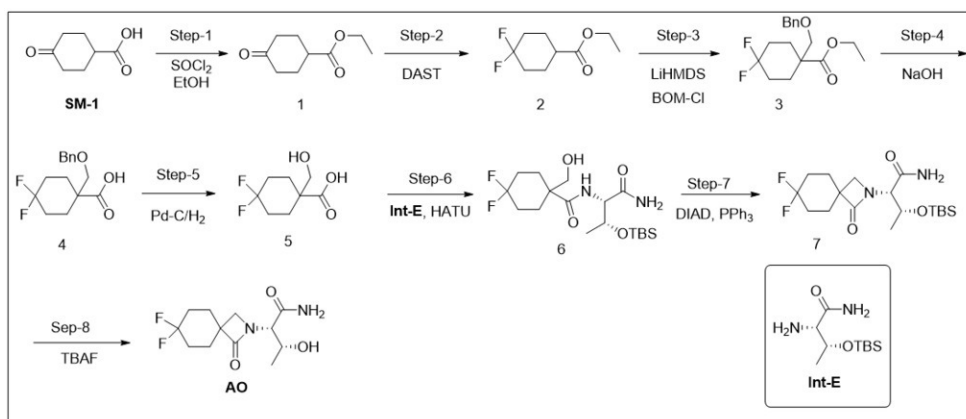
質量 (ESI) : m/z 336.14 [M⁺ + 1] ;

40

【0137】

実施例9 - 化合物AOの合成

【化 3 3】



10

エチル 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (S M - 1) (1 g、6 . 4 1 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 中の溶液に、塩化チオニル (0 . 5 6 m L、7 . 6 9 m m o l) を 0 で滴下し ; R T に温め、3 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗材料を E t O A c (2 0 m L) 中に溶解し、N a H C O 3 水溶液で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、化合物 1 (1 g、8 4 %) を茶色の液体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , C D C l 3) : 4 . 1 6 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 7 - 2 . 7 0 (m , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 3 8 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 2 3 - 2 . 1 6 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 2 6 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

L C M S (m / z) : 1 7 1 . 3 [M + + 1]

【 0 1 3 8 】

エチル 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成 :

化合物 1 (3 g、1 7 . 6 m m o l) の四塩化炭素 (4 5 m L) 中の溶液に、D A S T (4 . 6 m L、3 5 . 2 m m o l) を 0 で滴下し、次いで、R T で 5 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を氷水で 0 で失活させ、E t 2 O (2 x 5 0 m L) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して化合物 2 (2 . 8 g、粗化合物) を得、これをさらなる精製をまったく行わずに次のステップで用いた。

30

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , C D C l 3) : 4 . 1 6 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 5 6 - 2 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 5 (m , 2 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 7 1 (m , 3 H) , 1 . 2 7 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

L C M S (m / z) : 1 9 2 . 1 [M + + 1]

【 0 1 3 9 】

エチル 1 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (3) の合成 :

40

粗化合物 2 (2 . 8 g、1 4 . 5 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中の撹拌溶液に、L i H M D S (T H F 中に 1 M) (2 1 . 8 m L、2 1 . 8 m m o l) を - 7 8 で添加し、1 時間撹拌した。これに、B O M - クロリド (2 . 4 2 m L、1 7 . 4 m m o l) を - 7 8 で滴下し ; R T に温め、R T で 4 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応を N H 4 C l 溶液 (5 0 m L) で失活させ、E t O A c (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、化合物 3 (2 . 5 g、5 5 %) を無色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 4 0 - 7 . 2 1 (m , 5 H) , 4 . 4 9 (s , 2 H) , 4 . 2 2 - 4 . 0 9 (m , 2 H) , 3 . 5 2 (s , 1 H) , 3 . 4 5 (s , 1 H) , 2 . 3 3 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 1 9 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 .

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.58 (br s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H).

LCMS (m/z): 313.2 [M⁺ + 1]

【0140】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (4) の合成:

化合物 3 (2.5 g, 8.01 mmol) の MeOH : THF : H₂O (13 mL, 5 : 3 : 5) 中の溶液に、NaOH (1.6 g, 40.06 mmol) を添加し、RT で 10 分間撹拌した。反応混合物を 70 に加熱し、3 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を RT とし、揮発物を蒸発させた。粗材料を水 (20 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 50 mL) で抽出した。分離した水性層を、1 N HCl 溶液を用いて酸性化し (pH 約 3)、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して化合物 4 (2 g, 88%) を無色の液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.58 (br s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H).

LCMS (ESI): m/z 284.1 [(M⁺ + 1)]

【0141】

4, 4 - ジフルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (5) の合成:

化合物 4 (2 g, 7.04 mmol) のメタノール (80 mL) 中の撹拌溶液に、含水率 50% の 10% Pd - C (600 mg) を RT で添加し、H₂ 雰囲気下 (風船圧力) で 5 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドを CH₃OH (25 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して、化合物 5 (1.2 g, 88%) を無色の液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 - D₂O Exc): 3.42 - 3.30 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).

【0142】

N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (6) の合成:

化合物 5 (1.2 g, 6.18 mmol) および Int - E (1.7 g, 7.42 mmol) の CH₂Cl₂ (60 mL) 中の撹拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.4 mL, 18.5 mmol) および HATU (3.5 g, 9.27 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT とし、16 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を 5% クエン酸溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 10% MeOH / CH₂Cl₂ により溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 6 (1.8 g, 72%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.29 - 7.09 (m, 3H), 5.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 1.7, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.06 - 1.75 (m, 6H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

LCMS (m/z): 409.4 [M⁺ + 1]

【0143】

(2S, 3R) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - (7, 7 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - イル)ブタンアミド(7)の合成:

トリフェニルホスフィン(1.7 g、6.61 mmol)のTHF(50 mL)中の溶液に、DIAD(1.3 mL、6.61 mmol)をRTで窒素雰囲気下に滴下し、5分間撹拌した。これに、THF(20 mL)溶液中の化合物6(1.8 g、4.41 mmol)を滴下し、RTで4時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗材料を70% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物7(1.2 g、70%)をオフホワイトの固体として得た。

10

^1H NMR(400 MHz, DMSO - d_6): 7.34(s, 1H), 7.17(s, 1H), 4.36(br dd, $J = 3.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.05(d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.57(d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.17 - 1.79(m, 8H), 1.26 - 1.07(m, 4H), 0.84(s, 9H), 0.05(s, 3H), 0.03(s, 3H).

LCMS(ESI): m/z 391 [$M^+ + 1$]

【0144】

(2S, 3R) - 2 - (7, 7 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタンアミド(AO)の合成:

20

化合物7(500 mg、1.28 mmol)およびCsF(195 mg、1.28 mmol)のTHF(5 mL)中の撹拌溶液に、TBAF(THF中に1 M)(0.12 mL、0.128 mmol)をRTで窒素雰囲気下に添加した。反応混合物をRTで16時間撹拌した。揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗材料を5% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィ、続いて、分取HPLC精製により精製し、AO(70 mg、20%)を粘性のシロップ剤として得た。

^1H - NMR:(400 MHz, CD_3OD): 4.18 - 4.07(m, 2H), 4.45 - 4.39(m, 2H), 2.18 - 2.09(m, 2H), 2.03 - 1.87(m, 6H), 1.24(t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

LCMS(M/Z) m/z : 277.13 [$M^+ + 1$]

30

HPLC: 99.0%

【0145】

(2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタンアミド(Int - E)の合成:

(2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタンアミド(7 g、0.593 mmol)のNMP(70 mL)中の撹拌溶液に、TEA(12 g、0.118 mmol)およびTBS - Cl(13.34 g、0.0889 mol)を0 で添加し、16時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、RMを減圧下で蒸発させ、これを30% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物Int - E(5.9 g、42.8%)をオフホワイトの固体として得た。

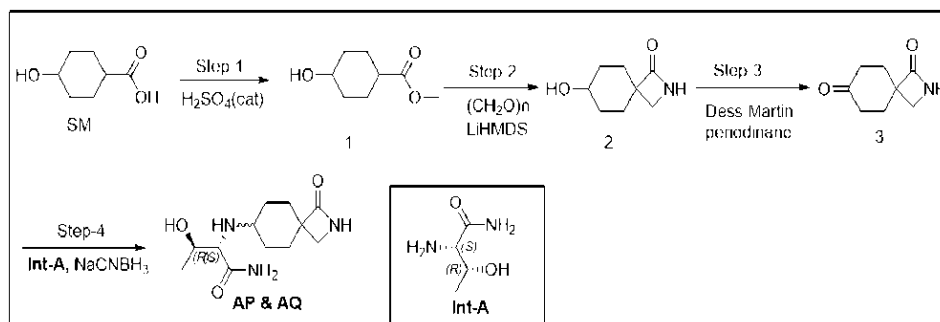
40

質量(ESI): m/z 234.2 [$M^+ + 1$]

【0146】

実施例10 - 化合物APおよびAQの合成

【化 3 4】



10

メチル 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成 :

4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (SM) (25 g、0.173 mol) のメタノール (100 mL) 中の攪拌懸濁液に、硫酸 (1.5 mL、0.26 mol) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を水 (100 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液および塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 1 (20 g、73%) を液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H).

LCMS (m/z) : 159.20 [M⁺ + 1]

【0147】

7 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (2) の合成 :

化合物 1 (10 g、0.063 mol) の乾燥 THF (100 mL) 中の攪拌溶液に、パラホルムアルデヒド (2 g、0.063 mol) および LiHMDS (THF 中に 1.0 M) (190 mL、0.189 mol) を -50 °C で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT に温め、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を氷水 (50 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、5% MeOH / CH₂Cl₂ により溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて、combiflash クロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (3.7 g、37%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.61 (br s, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.69 - 1.42 (m, 8H).

LCMS (ESI) : m/z 156.20 [M⁺ + 1];

【0148】

2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1, 7 - ジオン (3) の合成 :

化合物 2 (3.7 g、0.023 mol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 中の攪拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (12.14 g、0.028 mol) を 0 °C で窒素雰囲気下に数回に分けて添加した。得られた反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。分離した有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) および塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、5% MeOH / CH₂Cl₂ により溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて、Combiflash クロマトグラフィにより精製して、化合物 3 (1.2 g、33%) を液体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.85 (br s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 4H).
LCMS (ESI): m/z 153.38 [$M^+ + 1$];

【0149】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ((1 - オキソ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) アミノ) ブタンアミド (AP および AQ) の合成:

化合物 3 (700 mg、4.57 mmol) および Int - A (650 mg、5.49 mmol) のメタノール (20 mL) 中の攪拌混合物に、 NaCNBH_3 (574 mg、9.15 mmol) および AcOH (cat.) (0.01 mL) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。得られた反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィ、続いて、キラルカラムクロマトグラフィにより精製して、AP (134 mg、11%) および AQ (115 mg、10%) を白色の固体として得た。

10

AP:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.66 (s, 1H), 7.27 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.83 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.16 - 0.93 (m, 5H).

20

LCMS (ESI): m/z 256.2 [$M^+ + 1$];

HPLC: 96.93%

キラル HPLC: 99.02%

AQ:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.61 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 6H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 256.2 [$M^+ + 1$];

30

HPLC: 91.06%

キラル HPLC: 98.18%。

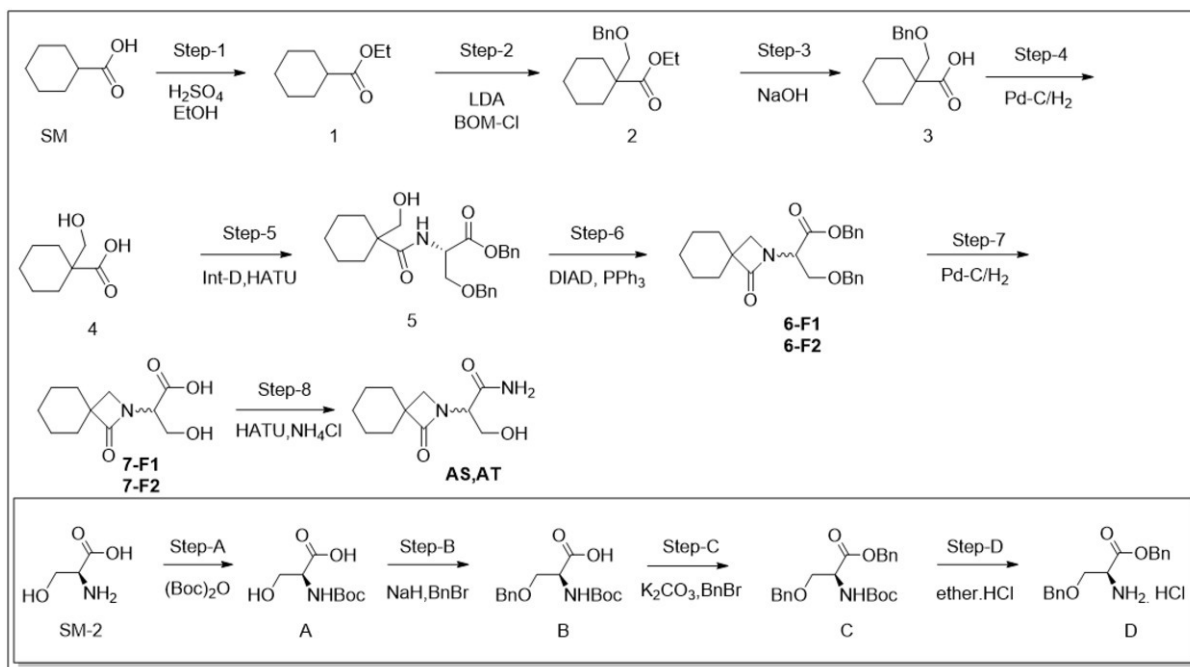
【0150】

実施例 11 - 化合物 AS および AT の合成:

40

50

【化 3 5】



10

シクロヘキサンカルボン酸エチル (1) の合成 :

20

シクロヘキサンカルボン酸 (SM、50 g、390.6 mmol) のエタノール (500 mL) 中の溶液に、硫酸 (38 g、390.6 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に滴下した。反応混合物を 80 に加熱し、16時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を RT とし、揮発物を減圧下で濃縮した。粗混合物を EtOAc (500 mL) で希釈し、水 (2 × 500 mL)、NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) および塩水溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 1 (41 g、67%) を無色の液体として得た。

¹H-NMR : (500 MHz, DMSO-d₆) : 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 8H).

30

LCMS (ESI) : m/z 198.0 [(M⁺ + 1 + ACN)]

【 0 1 5 1 】

エチル 1 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成 :

ジイソプロピルアミン (53.9 mL、394.2 mmol) の THF (200 mL) 中の撹拌溶液に、n-BuLi (THF 中に 1 M、394 mL、394.2 mmol) を - 78 で窒素雰囲気下に滴下した。反応混合物を - 50 に温め、30分間撹拌した。 - 78 に再度冷却し、THF (210 mL) 中の化合物 1 (41 g、262.8 mmol) を添加し、30分間撹拌した。次いで、BOM-クロリド (54.8 mL、394.2 mmol) を添加し、 - 50 に温め、30分間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を水性 NH₄Cl (200 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (200 mL)、続いて、塩水溶液 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 10% EtOAc / n-ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (70 g、粗化合物) を茶色のシロップ剤として得た。

40

¹H-NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.37 - 7.24 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 9H).

LCMS (ESI) : m/z 277.4 [M⁺ + 1]

50

【0152】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3) の合成：
粗化合物 2 (70 g、253.6 mmol) の EtOH (70 mL) : THF (240 mL) 中の攪拌溶液に、H₂O (70 mL) 中の NaOH 溶液 (50.7 g、1268.1 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 70 に加熱し、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、粗化合物を水 (500 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 200 mL) で洗浄した。水性層を 2 N HCl 溶液を用いて酸性化し (pH 約 2 ~ 3)、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 3 (92 g、粗化合物) を粘性のシロップ剤として得た。

10

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 12.09 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.31 - 1.17 (m, 5H) .

LCMS (ESI) : m/z 247.0 [M⁺ - 1]

【0153】

1 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (4) の合成：
粗化合物 3 (12 g、48.3 mmol) の MeOH (240 mL) 中の攪拌溶液に、10% Pd/C (含水率 50%、6 g) を RT で添加し、H₂ 雰囲気下で 12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドを MeOH (100 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをペンタンで倍散させて、化合物 4 (6 g、78%) をオフホワイトの固体として得た。

20

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 11.93 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 3H) .

LCMS (ESI) : m/z 157.0 [M⁺ - 1]

【0154】

ベンジル O - ベンジル - N - (1 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - セリネート (5) の合成：

30

化合物 4 (10 g、63.2 mmol) の DCM (200 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (16.5 mL、94.9 mmol)、HATU (36 g、94.9 mmol) およびベンジル O - ベンジル - L - セリネートヒドロクロリド (D、20 g、63.2 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を RT とし、16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 40% EtOAc / n - ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 5 (19 g、70%) を粘性のシロップ剤として得た。

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.34 - 7.5.23 (m, 10H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 8H) .

40

LCMS (m/z) : 424.5 [M⁺ - 1]

【0155】

ベンジル 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル)プロパノエート (6 - F1 および 6 - F2) の合成：

Ph₃P (17.1 g、65.2 mmol) の THF (150 mL) 中の溶液に、DIAD (12.82 mL、65.2 mmol) を RT で窒素雰囲気下に添加し、反応混合物を

50

20分間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、THF(30mL)中の化合物5(18.5g、43.5mmol)、および、RTで4時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗材料を10%EtOAc/ヘキサンにより溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物6-F1および6-F2を混合物(15g、84%)として、粘性のシロップ剤として得た。
¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆): 7.36-7.52(m,10H), 5.18(s,2H), 4.67-4.62(m,1H), 4.56-4.42(m,2H), 3.87-4.76(m,2H), 3.14-3.07(m,2H), 1.85-1.76(m,6H), 1.44-1.37(m,1H), 1.29-1.07(m,3H).

10

LCMS(ESI): m/z 430.1 [M⁺+Na]

【0156】

3-ヒドロキシ-2-(1-オキソ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパン酸(7-F1および7-F2)の合成:

化合物6-F1および6-F2(15g、36.8mmol)のMeOH(150mL)中の撹拌溶液に、10%Pd/C(含水率50%、7.5g)をRTで添加し、H₂雰囲気下で16時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドをMeOH(500mL)で洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをペンタンで倍散させて、化合物7-F1および7-F2(9g、粗化合物)を白色の固体として得た。

20

¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆): 12.83(br s,1H), 5.07(br s,1H), 4.24-4.18(m,1H), 3.73-3.67(m,2H), 3.17(s,2H), 1.77-1.64(m,6H), 1.47-1.43(m,1H), 1.25-1.16(m,3H).

LCMS:(m/z) 228.2 [M⁺+1]

【0157】

3-ヒドロキシ-2-(1-オキソ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパンアミド(ASおよびAT)の合成:

粗化合物7-F1および7-F2(5g、22.0mmol)のDMF(25mL)中の撹拌溶液に、HATU(12.5g、33.0mmol)を0℃で窒素雰囲気下に添加した。10分間撹拌した後、DIPEA(11.5mL、66.0mmol)およびNH₄Cl(2.94g、55.0mmol)を添加した。反応混合物をRTで16時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、反応混合物を氷水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗材料を5%MeOH/DCMを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、ラセミアSおよびAT(2g)を茶色のシロップ剤として得、これを先ずは逆相精製により、続いて、キラル分取HPLC精製により精製して、AS(210mg)およびAT(190mg)を白色の固体として得た。

30

AS

40

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.34-4.26(m,1H), 3.91-3.88(m,2H), 3.29(s,2H), 1.68-1.55(m,6H), 1.49-1.42(m,1H), 1.28-1.15(m,3H).

LCMS(ESI): m/z 227.0 [M⁺+1]

HPLC: 99.03%

キラルHPLC: >99%

SOR: -8.25(C=MeOH中に0.5%)

AT

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.45-4.36(m,1H), 4.03-3.90(m,2H), 3.42(s,2H), 1.78-1.67(m,6H)

50

, 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.43 - 1.26 (m, 3H).

LCMS (ESI): m/z 227.0 [M⁺ + 1]

HPLC: 99.15%

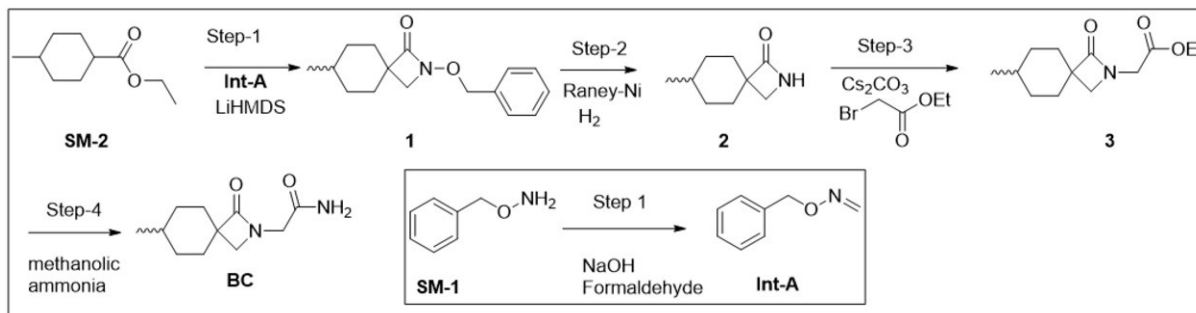
キラルHPLC: 97.39%

SOR: +12.96 (c = MeOH中に0.5%)。

【0158】

実施例12 - 化合物BCの合成:

【化36】



ホルムアルデヒドO - ベンジルオキシム (Int - A) の合成

SM - 1 (15.0 g, 94.0 mmol) の H₂O (150 mL) 中の溶液に、パラホルムアルデヒド (5.2 g, 180 mmol) を添加し、RTで2時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮してInt - A (12.0 g, 75%) を得、これを、精製をまったく行わずに次のステップでそのまま用いた。

【0159】

2 - (ベンジルオキシ) - 7 - メチル - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (1) の合成:

SM - 2 (5.0 g, 32.0 mmol) の THF (50 mL) 中の撹拌溶液に、LiHMDS (THF中の1M溶液、50 mL、48.0 mmol) を -78℃で添加し、室温で30分間撹拌した。Int - A (4.75 g, 35.0 mmol) を反応混合物に -50℃で添加し、RTで2時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物をNH₄Cl飽和溶液 (150 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して1 (2.2 g, 30%) を得た。粗化合物を、精製をまったく行わずに次のステップでそのまま用いた。

LCMS (ESI): m/z 260 [M⁺ + 1]

【0160】

7 - メチル - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 1 - オン (2) の合成:

1 (0.6 g, 2.30 mmol) の MeOH (15 mL) 中の撹拌溶液にラネーNi (0.7 g, 9.20 mmol) を添加し、反応混合物を室温で12時間、H₂雰囲気下で撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物をセライトを通してろ過し、MeOH (20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を30% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィにより精製して2 (0.4 g, 42%) を得た。

LCMS (ESI): m/z 154 [M⁺ + 1]

【0161】

エチル2 - (7 - メチル - 1 - オキシ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) アセテート (3) の合成:

2 (1.5 g, 9.40 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中の撹拌溶液に、Cs₂CO₃ (3.8 g, 11.6 mmol) を0℃で添加し、エチル2 - プロモ酢酸 (1.

7.8 g、10.7 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物の温度を RT に温め、16 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して 3 (2.0 g、粗化合物) をシロップ剤として得、これを、精製をまったく行わずに次のステップでそのまま用いた。

【0162】

2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) アセトアミド (BC) の合成:

化合物 3 (2.0 g、8.0 mmol) の MeOH (5 mL) 中の撹拌溶液中に、0 で飽和するまで約 20 分間アンモニアガスをパージし、RT で 10 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を蒸発させて残渣を得た。残渣をフラッシュ

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.91 (d, $J = 11.2$, Hz, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 4H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 4.4$, Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 211 [$M^+ + 1$]

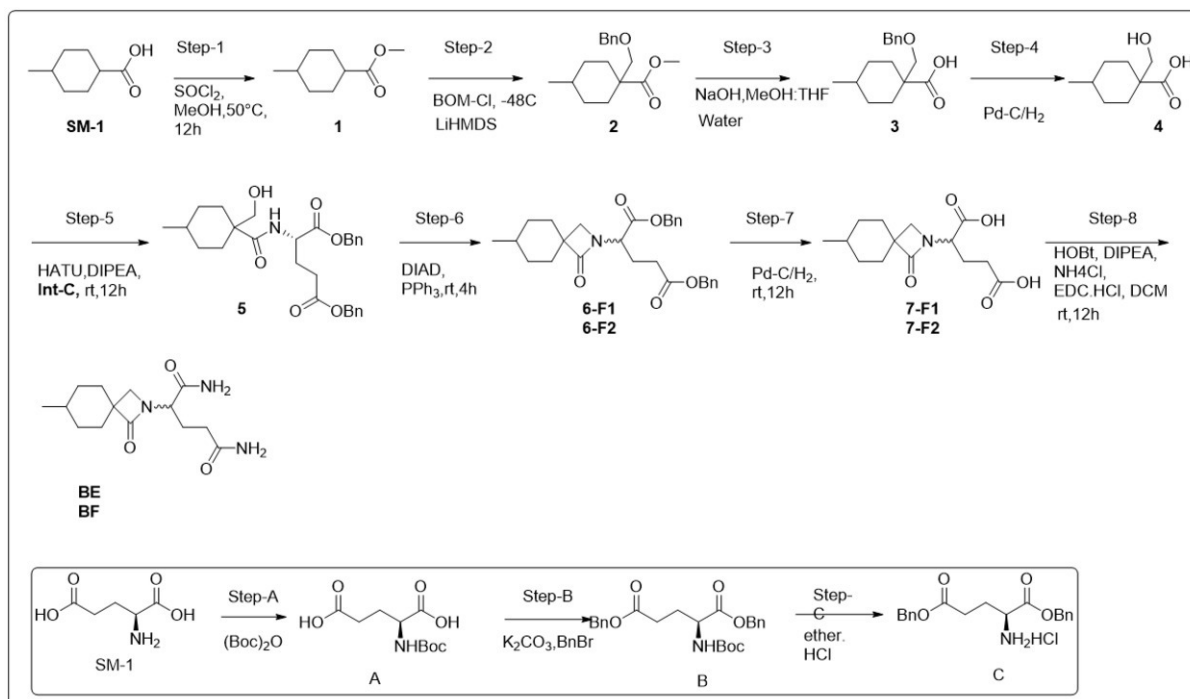
HPLC: 98.2 %

【0163】

実施例 13 - 化合物 BE および BF の合成:

20

【化 37】



30

(tert - ブトキシカルボニル) - L - グルタミン酸 (A) の合成:

SM-1 (100 g、680 mmol) の 1、4 ジオキサン / H_2O (400 mL / 300 mL) 中の撹拌溶液に、NaOH (81.6 g、2.04 mol)、 Boc_2O (178 g、816 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を RT で 16 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を 2 N HCl で酸性化し (pH 約 4)、EtOAc (5 x 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Int A (75 g、44.6 %) を黄色のシロップ剤として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.34 - 5.29 (m, 1H), 4.43 - 4.17 (m, 1H), 2.51 (td, $J = 2.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.

50

2.8 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).
LCMS (ESI): (m/z) 246.0 [M - 1] -

【0164】

ジベンジル (tert - ブトキシカルボニル) - L - グルタメート (B) の合成:

Int A (75.0 g、303 mmol) の DMF (500 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (125 g、910 mmol) を 0 で添加し、臭化ベンジル (114 g、668 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物の温度を RT に温め、12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を冷やした水 (200 mL) に注ぎ入れ、ジエチルエーテル (3 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 × 250 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して Int B (60 g、46%) を茶色のシロップ剤として得、これを、精製をまったく行わずに次のステップでそのまま用いた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.38 - 7.30 (m, 10H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 6.2, 12.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

【0165】

ジベンジル L - グルタメートヒドロクロリド (Int - C) の合成:

Int B (60.0 g、140 mmol) のエーテル中の攪拌溶液に、HCl (250 mL) を 0 で添加し、RT で 12 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、ジエチルエーテル (3 × 100 mL) およびヘキサン (3 × 200 mL) で倍散させた。ろ過した化合物を減圧下で乾燥させて、Int - C (30 g、58.8%) を白色の固体として得た。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 8.66 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H).

【0166】

メチル 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成:

4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (50.0 g、352 mmol) の MeOH (500 mL) 中の攪拌溶液に、塩化チオニル (50.6 mL、704 mmol) を添加し、60 で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で濃縮して、1 (52 g、粗化合物) を粘性の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.96 (m, 4H), 1.23 - 1.20 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4, Hz, 3H).

【0167】

メチル 1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成:

1 (5.0 g、32.05 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 中の攪拌溶液に、LiHMDs (THF 中の 1 M 溶液、70.5 mL、70.5 mmol) を -45 で添加し、同一の温度で 2 時間攪拌した。ベンジルオキシメチルクロリド (7.5 g、48.0 mmol) を滴下した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を NH₄Cl 飽和溶液 (300 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、2 (7.0 g、79%) を粘性の油として得た。

LCMS (ESI): m/z 277.15 [M⁺ + 1]

【0168】

1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3)

の合成：

2 (7 . 0 g、2 5 . 3 m m o l) の T H F および M e O H (5 : 1、3 0 m L) 中の攪拌溶液に、水 (5 m L) 中の N a O H (3 . 1 g、7 7 . 5) を添加し、8 0 で 1 6 時間加熱した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を 1 N H C l 溶液で p H 4 ~ 5 に酸性化し、E t O A c (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 (5 . 2 5 g、粗化合物) を粘性の油として得た。

L C M S (E S I) : m / z 2 6 1 [M - 1] - .

【 0 1 6 9 】

4 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (4) の合成：
3 (5 . 2 g、1 9 . 8 m m o l) の M e O H (6 0 m L) 中の攪拌溶液に、1 0 % P d / C (含水率 5 0 %、1 . 0 g) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で (風船) 1 2 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、M e O H (5 0 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を n - ペンタンによる倍散により精製して、4 (3 . 2 g、粗化合物) を無色の固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 2 (s , 1 H) , 4 . 7 0 (t , J = 8 H z , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 1 . 9 6 (d , J = 6 H z , 2 H) , 1 . 5 4 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 1 . 3 6 (d , J = 1 2 H z , 2 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 6 (m , 1 H) , 1 . 0 2 - 0 . 9 8 (m , 2 H) , 0 . 9 6 - 0 . 8 1 (m , 5 H) .

【 0 1 7 0 】

ジベンジル (1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - グルタメート (5) の合成：

4 (1 . 5 g、8 . 7 2 m m o l) の D M F (2 5 m L) 中の攪拌溶液に、I n t - C (3 . 3 g、9 . 1 5 m m o l)、H A T U (4 . 4 g、1 3 . 0 m m o l) および D I P E A (4 . 6 m L、2 6 . 1 m m o l) を 0 で窒素雰囲気下に添加し、室温で 1 2 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を水 (1 0 0 m L) で失活させ、E t O A c (2 x 7 5 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、5 (2 . 3 g、5 5 %) をオフホワイトの固体として得た。

L C M S (E S I) : m / z 4 8 2 [M ⁺ + 1]

【 0 1 7 1 】

ジベンジル 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ペンタジオエート (6 - F 1 および 6 - F 2) の合成：

トリフェニルホスフィン (0 . 9 2 g、3 . 5 1 m m o l) の T H F (1 5 m L) 中の攪拌溶液に、D I A D (0 . 7 m L、3 . 5 1 m m o l) を 0 で窒素雰囲気下に滴下し、1 5 分間攪拌した。得られる反応混合物に、5 (1 . 3 g、2 . 7 0 m m o l) の T H F (1 0 m L) 中の溶液を滴下し、R T で 4 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物を水 (1 5 0 m L) で失活させ、E t O A c (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、6 - F 1 および 6 - F 2 (1 . 0 g、8 4 %) を粘性の油として得た。

L C M S (E S I) : m / z 4 6 4 [M ⁺ + 1]

【 0 1 7 2 】

2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ペンタン二酸 (7 - F 1 および 7 - F 2) の合成：

6 - F 1 および 6 - F 2 (0 . 9 g、1 . 9 4 m m o l) の E t O A c (3 0 m L) 中の攪拌溶液に、1 0 % P d / C (含水率 5 0 %、0 . 4 g) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で (風船) 1 2 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、M e O H (1 0 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮

10

20

30

40

50

した。残渣をn - ペンタンによる倍散により精製して、7 - F 1 および 7 - F 2 (0 . 6 3 g、粗固体) を得た。

LCMS (ESI) : m / z 284 [M⁺ + 1]

【 0 1 7 3 】

2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ペンタンジアミド (BE および BF) の合成 :

7 - F 1 および 7 - F 2 (0 . 6 2 g、2 . 1 8 mmol) の DCM (6 mL) 中の攪拌溶液に、HOBt (0 . 8 9 g、6 . 5 6 mmol)、EDC . HCl (1 . 2 g、6 . 5 6 mmol)、NH₄Cl (0 . 7 g、1 3 . 1 mmol) および DIPEA (2 . 2 mL、1 3 . 1 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加し、RTで12時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を水 (1 0 0 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 7 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (5 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物の混合物 (BE および BF) (0 . 4 g) を無色の固体として得た。混合物を分取HPLC、続いて、キラルHPLCにより精製して、BE (8 2 mg) およびBF (1 9 0 mg) をオフホワイトの固体として得た。

BE : ¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 4 . 0 5 (dd , J = 9 . 6 , 5 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 0 9 (d , J = 5 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 9 9 (d , J = 5 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 7 0 (m , 4 H) , 1 . 5 4 (t , J = 9 . 8 Hz , 4 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) , 0 . 8 8 (d , J = 4 . 7 Hz , 3 H) .

LCMS (ESI) : m / z 282 [M⁺ + 1]

HPLC : 9 9 . 7 %

BF : ¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 4 . 0 5 (dd , J = 9 . 6 , 5 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 0 9 (d , J = 5 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 9 9 (d , J = 5 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 7 0 (m , 4 H) , 1 . 5 4 (t , J = 9 . 8 Hz , 4 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) , 0 . 8 8 (d , J = 4 . 7 Hz , 3 H) .

LCMS (ESI) : m / z 282 [M⁺ + 1]

HPLC : 9 9 . 9 %

【 0 1 7 4 】

実施例 1 4 - 化合物 EM および EN の合成 :

10

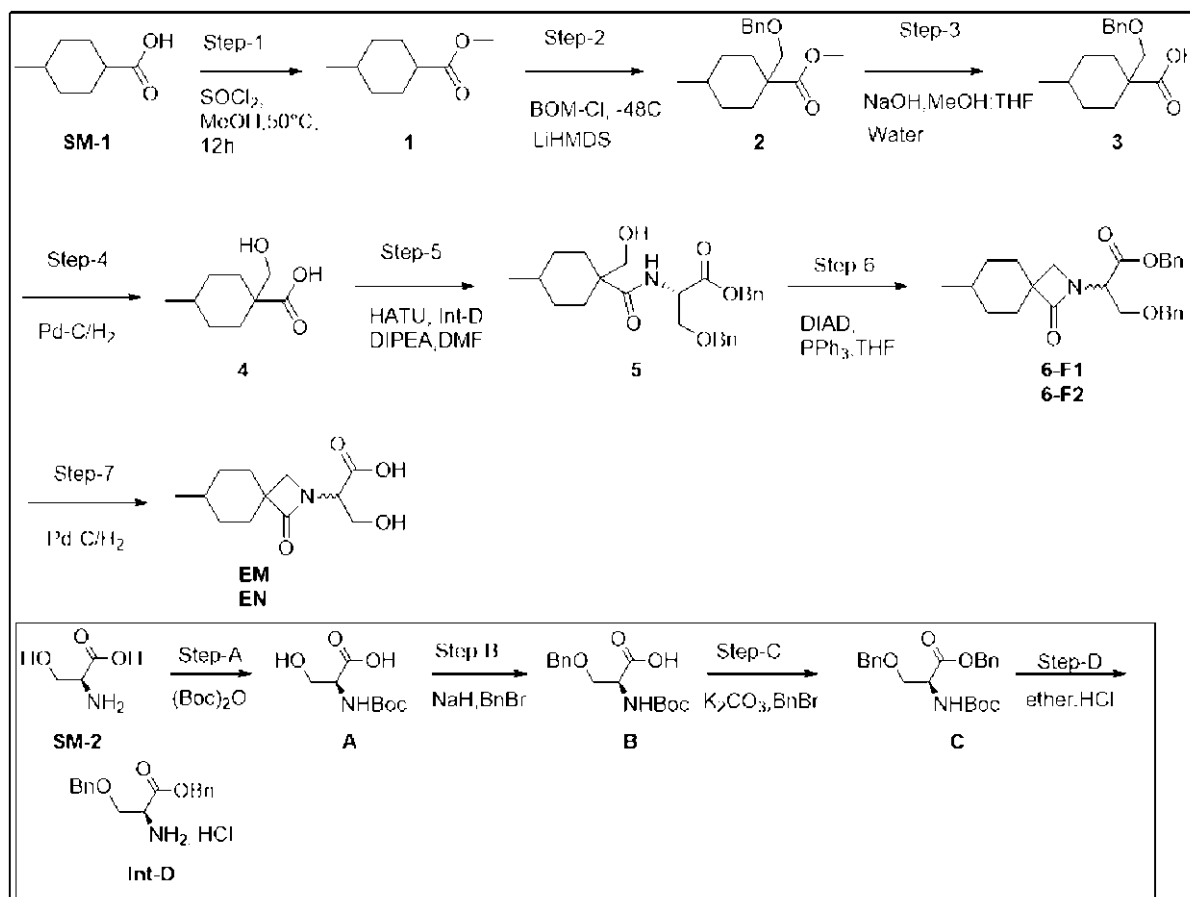
20

30

40

50

【化 3 8】



10

20

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸 (A) の合成：

SM-2 (76 g、723 mmol) の 1、4 ジオキサン / H₂O (350 mL / 300 mL) 中の攪拌溶液に、NaOH (61 g、1.51 mmol)、Boc₂O (190 mL、868 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を 2 N HCl で酸性化し (pH 約 4)、EtOAc (5 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Int A (100 g、67.5%) を黄色のシロップ剤として得た。

30

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) : 6.54 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.35 - 4.04 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0175】

(S)-3-(ベンジロキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (B) の合成：

40

Int A (50 g、245 mmol) の DMF (650 mL) 中の攪拌溶液に、NaH (60%) (23 g、563 mmol) を -15 で添加し、2 時間攪拌した。臭化ベンジル (32.8 mL、269 mmol) をゆっくりと添加した後、反応混合物を RT に温め、12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を冷やした水 (200 mL) に注ぎ入れ、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で抽出した。水性層をクエン酸 (pH 約 4) で酸性化し、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 × 250 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、Int B (54 g、75%) を茶色のシロップ剤として得た。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) : 7.32 - 7.26 (m, 5H), 5

50

. 43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

【0176】

(S) - ベンジル 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート (C) の合成:

Int B (36 g、122 mmol) の DMF (250 mL) 中の攪拌溶液に、Na₂CO₃ (20 g、183 mmol) を 0 で添加し、臭化ベンジル (18 mL、146 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物の温度を RT に温め、12 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を冷やした水 (200 mL) に注ぎ入れ、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 × 250 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して Int C (42 g、91%) を茶色のシロップ剤として得、これを、精製をまったく行わずに次のステップでそのまま用いた。

10

【0177】

(S) - ベンジル 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) プロパノエートヒドロクロリド (D) の合成:

Int C (10 g、25.9 mmol) のエーテル中の攪拌溶液に、HCl (50 mL) を 0 で添加し、RT で 12 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) で倍散させた。ろ過した化合物を減圧下で乾燥させて、Int D (5 g、60%) を白色の固体として得た。

20

¹H NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): 8.66 (s, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 10H), 5.29 - 5.22 (m, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 2H).

【0178】

メチル 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1) の合成:

4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (50.0 g、352 mmol) の MeOH (500 mL) 中の攪拌溶液に、塩化チオニル (50.6 mL、704 mmol) を添加し、60 で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で濃縮して、1 (52 g、粗化合物) を粘性の油として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.96 (m, 4H), 1.23 - 1.20 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0179】

メチル 1 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2) の合成:

1 (5.0 g、32.05 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 中の攪拌溶液に、LiHMDS (THF 中の 1 M 溶液、70.5 mL、70.5 mmol) を -45 で添加し、同一の温度で 2 時間攪拌した。ベンジルオキシメチルクロリド (7.5 g、48.0 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を NH₄Cl 飽和溶液 (300 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、2 (7.0 g、79%) を粘性の油として得た。

40

LCMS (ESI): m/z 277.15 [M⁺ + 1]

【0180】

1 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3) の合成:

2 (7.0 g、25.3 mmol) の THF および MeOH (5:1、30 mL) 中の攪拌溶液に、水 (5 mL) 中の NaOH (3.1 g、77.5) を添加し、80 で 16 時

50

間加熱した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物を1N HCl溶液でpH4～5に酸性化し、EtOAc（3×100mL）で抽出した。組み合わせた有機層を塩水（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して3（5.25g、粗化合物）を粘性の油として得た。

LCMS（ESI）：m/z 261 [M⁺ - 1]

【0181】

4 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸（4）の合成：3（5.2g、19.8mmol）のMeOH（60mL）中の攪拌溶液に、10% Pd/C（含水率50%、1.0g）を室温で添加し、H₂雰囲気下で（風船）12時間攪拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOH（50mL）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をn - ペンタンによる倍散により精製して、4（3.2g、粗化合物）を無色の固体として得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO - d₆） 12.2（s, 1H）, 4.70（t, J = 8Hz, 1H）, 3.32 - 3.31（m, 1H）, 1.96（d, J = 6Hz, 2H）, 1.54（d, J = 10.8Hz, 1H）, 1.36（d, J = 12Hz, 2H）, 1.12 - 1.06（m, 1H）, 1.02 - 0.98（m, 2H）, 0.96 - 0.81（m, 5H）.

【0182】

ベンジルO - ベンジル - N - (1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - セリネート（5）の合成：

4（1.6g、9.3mmol）のDMF（25mL）中の攪拌溶液に、Int D（3.3g、10.2mmol）、HATU（4.6g、12.0mmol）およびDIPEA（4.8mL、27.9mmol）を0 で窒素雰囲気下に添加し、RTで12時間攪拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物を水（100mL）で失活させ、EtOAc（2×75mL）で抽出した。組み合わせた有機層を塩水（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、5（3.0g、75%）をオフホワイトの固体として得た。

LCMS（ESI）：m/z 440 [M⁺ + 1]

【0183】

ベンジル（S） - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - イル)プロパノエート（6 - F1および6 - F2）の合成：トリフェニルホスフィン（2.12g、8.09mmol）のTHF（35mL）中の攪拌溶液に、DIAD（1.6mL、8.09mmol）を室温で窒素雰囲気下に滴下し、15分間攪拌した。5（3.0g、6.23mmol）のTHF（10mL）中の溶液を滴下し、RTで4時間攪拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物を水（150mL）で失活させ、EtOAc（2×100mL）で抽出した。組み合わせた有機層を塩水（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、6 - F1および6 - F2混合物（2.63g、91%）を粘性の油として得た。

LCMS（ESI）：m/z 422 [M⁺ + 1]

【0184】

3 - ヒドロキシ - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン - 2 - イル)プロパン酸（EMおよびEN）の合成：

6 - F1および6 - F2（2.6g、6.16mmol）のEtOAc（50mL）中の攪拌溶液に、10% Pd/C（含水率50%、520mg）を室温で添加し、H₂雰囲気下で（風船）12時間攪拌した。出発材料が消費された後（TLCによる）、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOH（50mL）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物EMおよびENの混合物（1.43g）を無色の固体として得た。混合物を分取HPLCにより、続いて、キラルHPLCにより精製して、EM（307mg）およびEN（200mg）をオフホワイト

10

20

30

40

50

の固体として得た。

EM: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.88 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.4, 2.3$ Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.56 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI): m/z 242 [$M^+ + 1$]

HPLC: 97.1%

EN: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.91 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.4, 2.3$ Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.56 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).

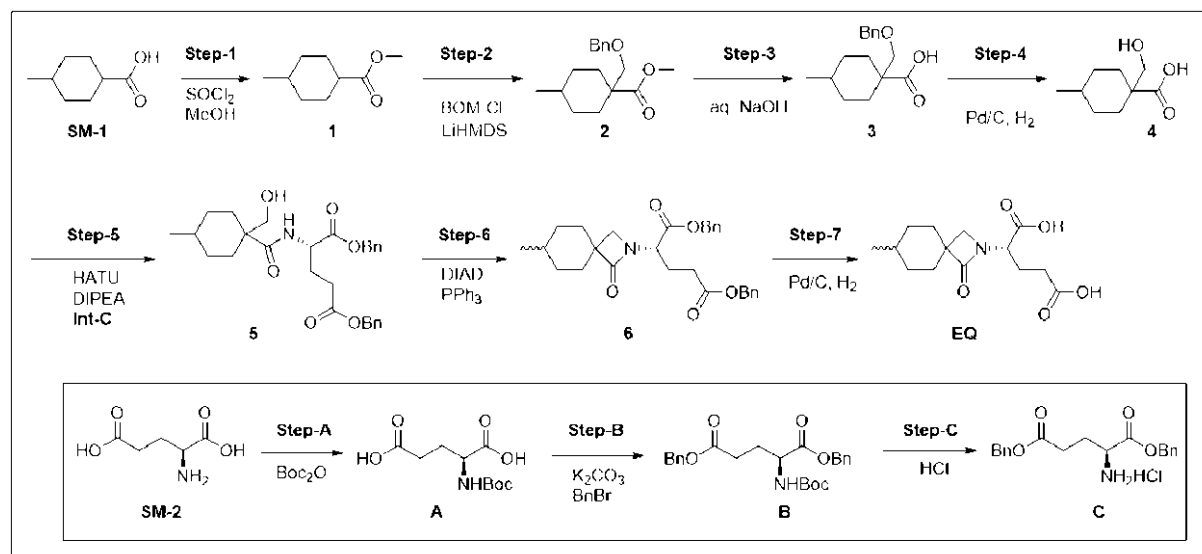
LCMS (ESI): m/z 242 [$M^+ + 1$]

HPLC: 93.7%

【0185】

実施例15 - 化合物EQの合成:

【化39】



(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン酸(A)の合成:

SM-2 (100 g, 680 mmol) の1,4-ジオキサン(400 mL)およびH₂O (300 mL)中の溶液に、NaOH (81.6 g, 2.04 mol)、Boc₂O (178 g, 816 mmol)を0 で添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。出発材料が消費された後(TLCによる)、反応混合物を水性2N HClで酸性化し(pH約4)、EtOAc (5×500 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Int A (75 g, 44.6%)を黄色のシロップ剤として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.34 - 5.29 (m, 1H), 4.43 - 4.17 (m, 1H), 2.51 (td, $J = 2.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

LCMS (ESI): (m/z) 246.0 [$M^+ - 1$] -

【0186】

ジベンジル(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタメート(B)の合成:

Int A (75.0 g, 303 mmol)のDMF (500 mL)中の溶液に、K₂CO₃ (125 g, 910 mmol)を0 で添加し、臭化ベンジル(114 g, 668 mmol)

o 1) を滴下し、反応混合物の温度を室温で12時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を冷やした水 (200 mL) に注ぎ入れ、ジエチルエーテル (3 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 × 250 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、Int B (60 g、46%) を茶色のシロップ剤として得た。粗化合物を、精製をまったく行わずに次のステップで用いた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.30 (m, 10H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (dd, $J = 6.2, 12.9$ Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

10

【0187】

ジベンジル-L-グルタメートヒドロクロリド (C) の合成:

Int B (60.0 g、140 mmol) のエーテル (250 mL) 中の溶液に、HCl を0 で添加し、室温で12時間撹拌した。得られた沈殿物をろ過し、ジエチルエーテル (3 × 100 mL) およびヘキサン (3 × 200 mL) で倍散させた。残渣を減圧下で乾燥させて、C (30 g、58.8%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.66 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H).

20

【0188】

メチル4-メチルシクロヘキサン-1-カルボキシレート (1) の合成:

4-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸 (50.0 g、352 mmol) のMeOH (500 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (50.6 mL、704 mmol) を添加し、60 で16時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を減圧下で濃縮して、1 (52 g、粗化合物) を粘性の油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.0 - 1.96 (m, 4H), 1.23 - 1.20 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

30

【0189】

メチル1-((ベンジルオキシ)メチル)-4-メチルシクロヘキサン-1-カルボキシレート (2) の合成:

1 (5.0 g、32.05 mmol) の乾燥THF (50 mL) 中の溶液に、LiHMDS (THF中の1M溶液、70.5 mL、70.5 mmol) を-45 で添加し、同一の温度で2時間撹拌した。ベンジルオキシメチルクロリド (7.5 g、48.0 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を飽和水性 NH_4Cl (300 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、2 (7.0 g、79%) を粘性の油として得た。

40

LCMS (ESI): m/z 277.15 [$\text{M}^+ + 1$]

【0190】

1-((ベンジルオキシ)メチル)-4-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸 (3) の合成:

2 (7.0 g、25.3 mmol) のTHFおよびMeOH (5:1、30 mL) 中の溶液に、水 (5 mL) 中のNaOH (3.1 g、77.5) を添加し、80 で16時間加熱した。出発材料が消費された後 (TLCによる)、反応混合物を1N HCl溶液でpH 4~5に酸性化し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 (5.2

50

5 g、粗化合物)を粘性の油として得た。

LCMS (ESI): m/z 261 $[M - 1]^-$.

【0191】

4 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸 (4) の合成:
3 (5.2 g、19.8 mmol) の MeOH (60 mL) 中の溶液に、10% Pd/C (含水率 50%、1.0 g) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で (風船) 12 時間撹拌した。
出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOH (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を n - ペンタンによる倍散により精製して、4 (3.2 g、粗化合物) を無色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.2 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 5H).

【0192】

ジベンジル (1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボニル) - L - グルタメート (5) の合成:

4 (1.5 g、8.72 mmol) の DMF (25 mL) 中の溶液に、Int - C (3.3 g、9.15 mmol)、HATU (4.4 g、13.0 mmol) および DIPEA (4.6 mL、26.1 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加し、室温で 12 時間撹拌した。
出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (100 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、5 (2.3 g、55%) をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ESI): m/z 482 $[M^+ + 1]$

【0193】

ジベンジル (S) - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ペンタンジオエート (6) の合成:

トリフェニルホスフィン (0.92 g、3.51 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液に、DIAD (0.7 mL、3.51 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に滴下し、15 分間撹拌した。
5 (1.3 g、2.70 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を反応混合物に滴下し、室温で 4 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を水 (150 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、6 (1.0 g、84%) を粘性の油として得た。

LCMS (ESI): m/z 464 $[M^+ + 1]$

【0194】

(S) - 2 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) ペンタン二酸 (EQ) の合成:

6 (0.8 g、1.72 mmol) の EtOAc (20 mL) 中の溶液に、10% Pd/C (含水率 50%、0.1 g) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で (風船) 12 時間撹拌した。
出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOH (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよび n - ペンタンによる倍散で精製して EQ (0.46 g、94.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.60 - 12.40 (m, 2H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.53 - 1.51 (m, 4H), 1.31 - 1.29 (m, 3H), 1.15 - 1.01 (m, 2H).

LCMS (ESI) : m/z 283.95 [$M^+ + 1$]

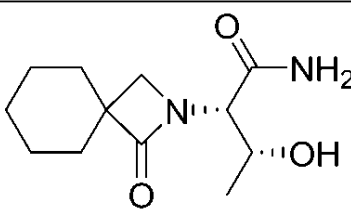
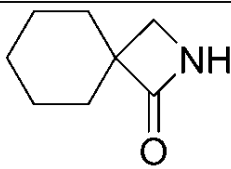
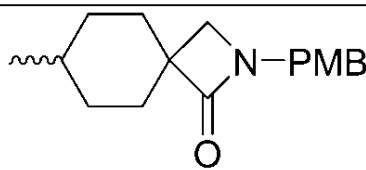
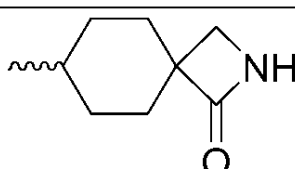
HPLC : 97.01%

【0195】

実施例 16 -

上記の手法に従って、以下の化合物を調製した（または、調製する）。第1の欄中の化合物は、第2の欄中の化合物由来の異なる立体異性体、例えば異なる鏡像異性体および/または異なるジアステレオマーであることが認識されるべきである。

【表1】

構造及び化合物	構造及び化合物
 <p>AA</p>	
 <p>AB</p>	
 <p>AC</p>	
 <p>AD</p>	

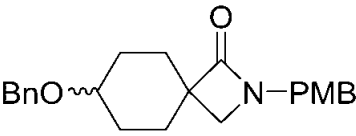
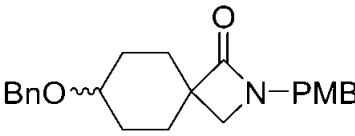
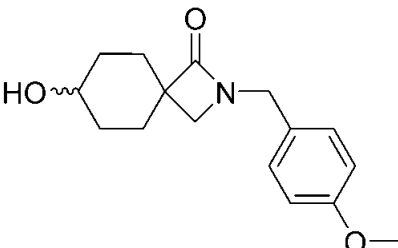
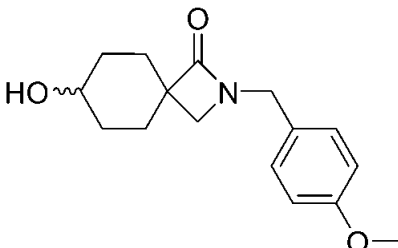
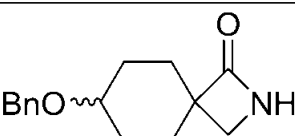
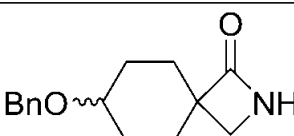
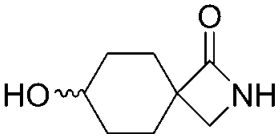
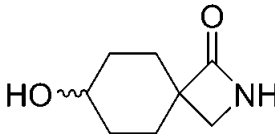
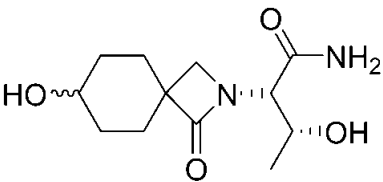
10

20

30

40

50

 AE	 AF
 AG	 AH
 AI	 AJ
 AK	 AL
 AM	

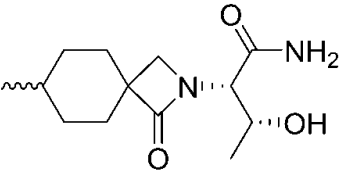
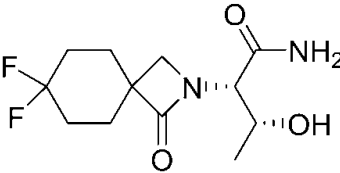
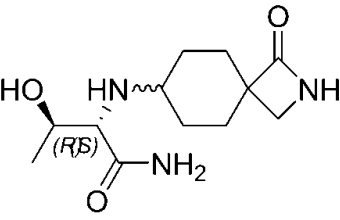
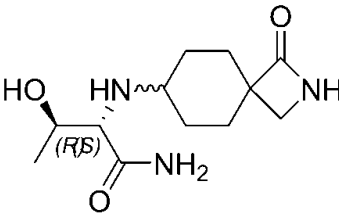
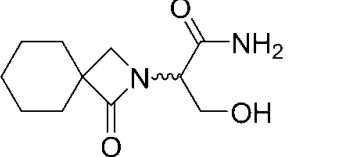
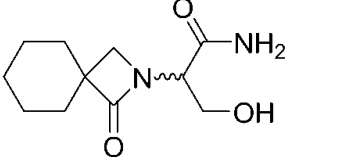
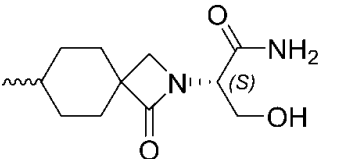
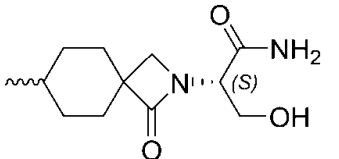
10

20

30

40

50

 AN	
 AO	
 AP	 AQ
 AS	 AT
 AU	 AV

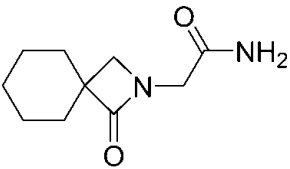
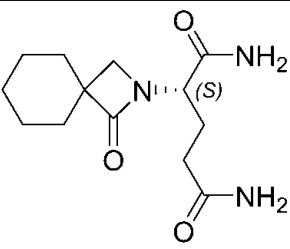
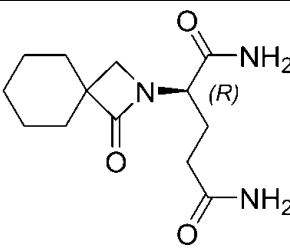
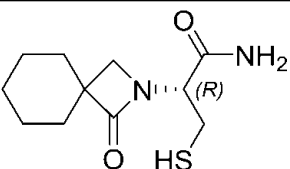
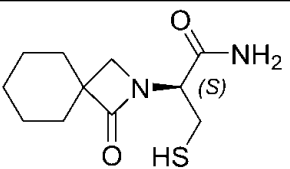
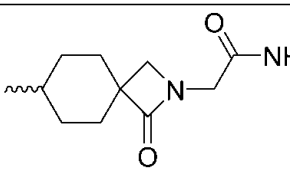
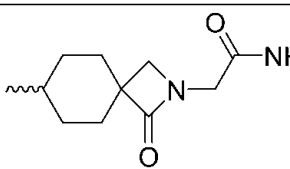
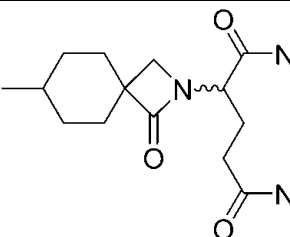
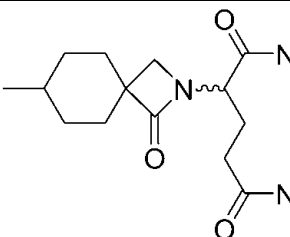
10

20

30

40

50

 AW	
 AY	 AZ
 BA	 BB
 BC	 BD
 BE	 BF

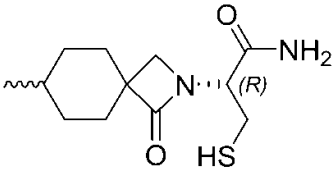
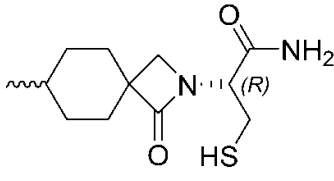
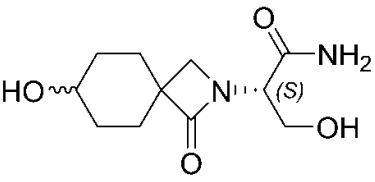
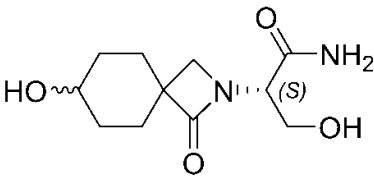
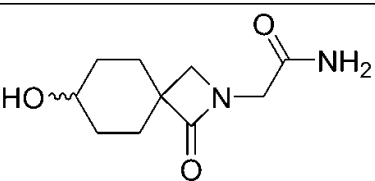
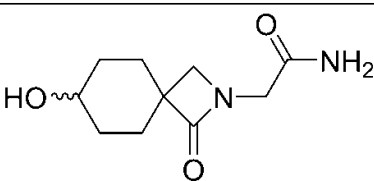
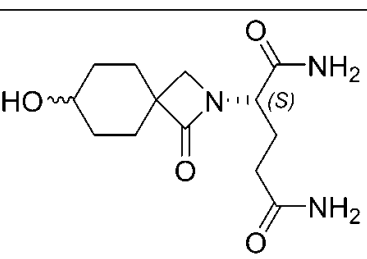
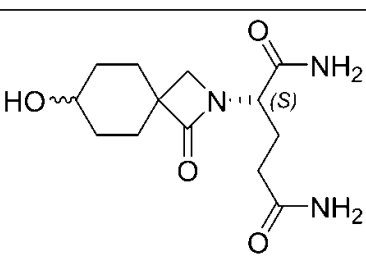
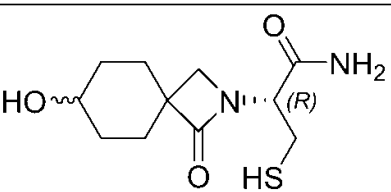
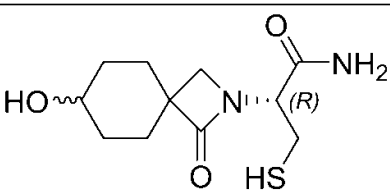
10

20

30

40

50

 BG	 BH
 BI	 BJ
 BK	 BL
 BM	 BN
 BO	 BP

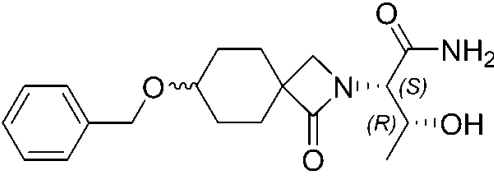
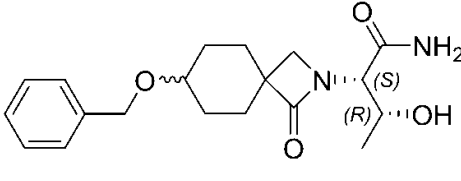
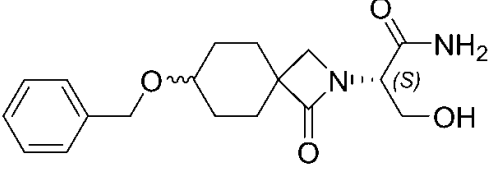
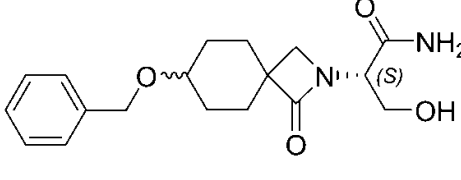
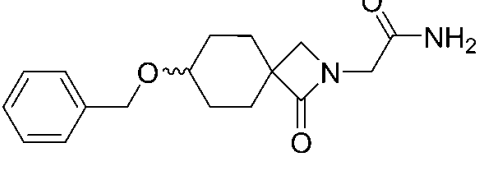
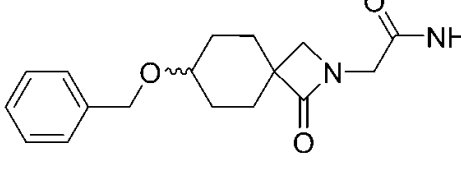
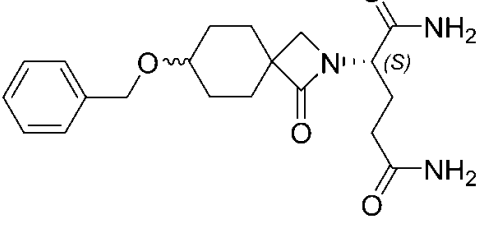
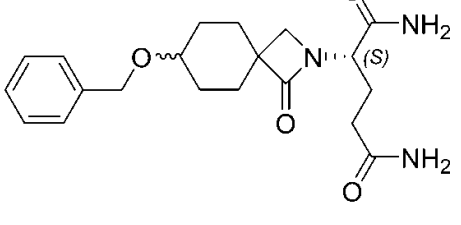
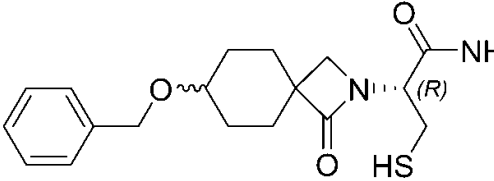
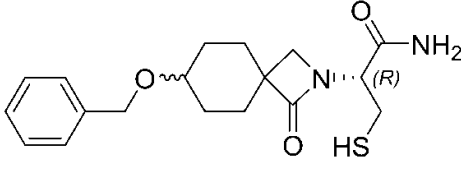
10

20

30

40

50

 <p>BQ</p>	 <p>BR</p>
 <p>BS</p>	 <p>BT</p>
 <p>BU</p>	 <p>BV</p>
 <p>BW</p>	 <p>BX</p>
 <p>BY</p>	 <p>BZ</p>

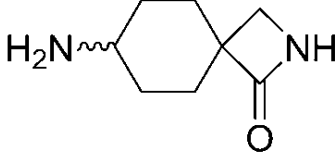
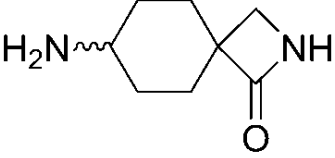
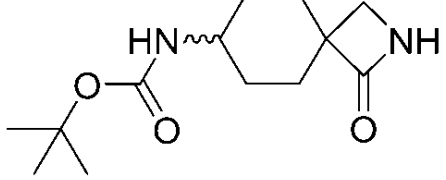
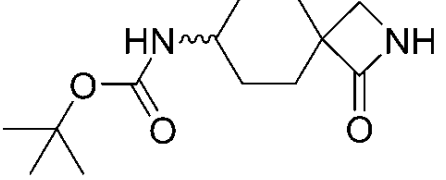
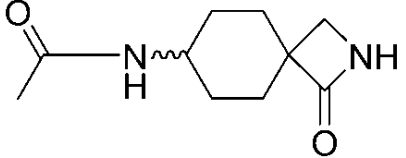
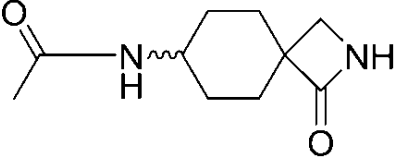
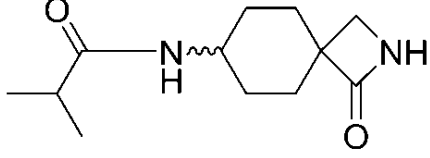
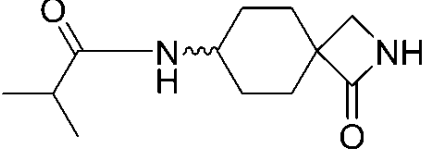
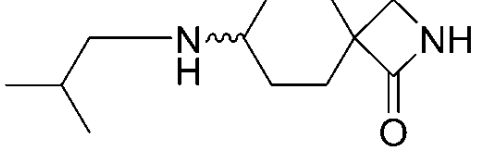
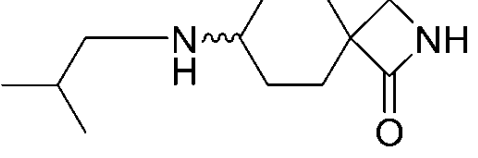
10

20

30

40

50

 CA	 CB
 CC	 CD
 CE	 CF
 CG	 CH
 CI	 CJ

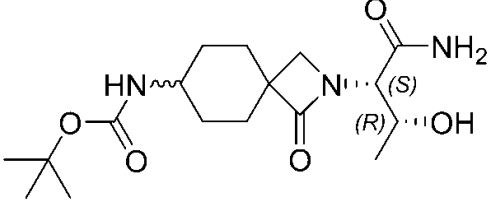
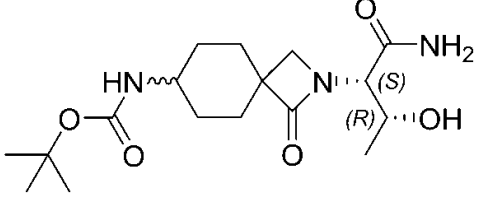
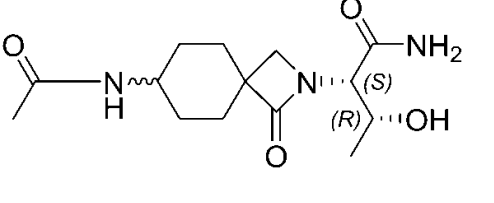
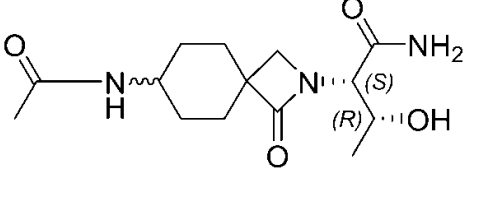
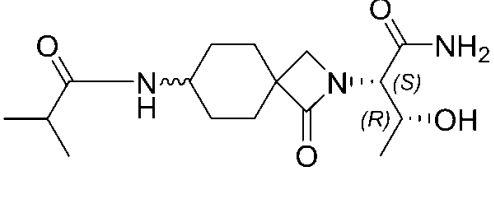
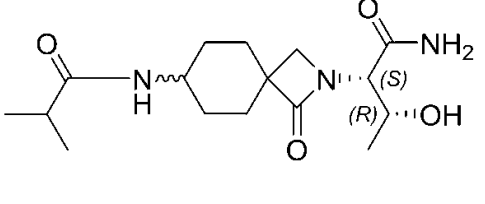
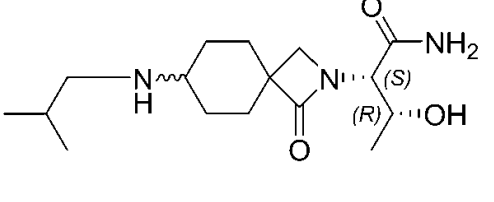
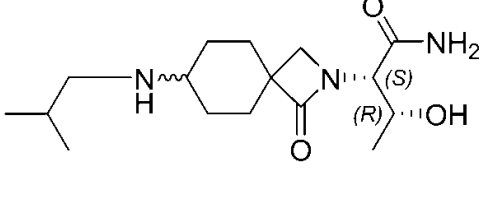
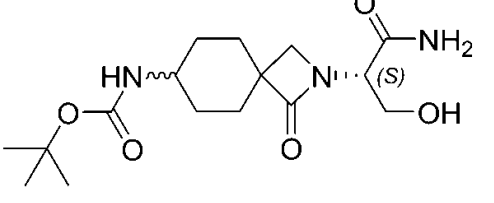
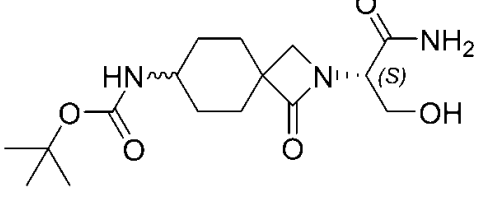
10

20

30

40

50

 <p>CK</p>	 <p>CL</p>
 <p>CM</p>	 <p>CN</p>
 <p>CO</p>	 <p>CP</p>
 <p>CQ</p>	 <p>CR</p>
 <p>CS</p>	 <p>CT</p>

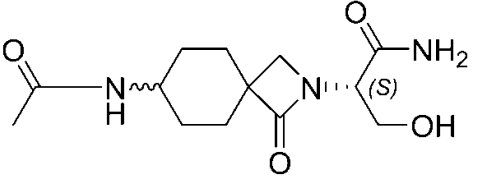
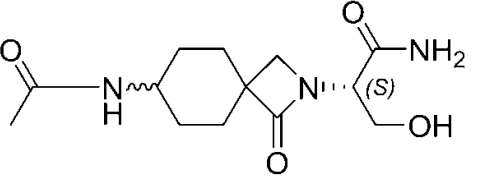
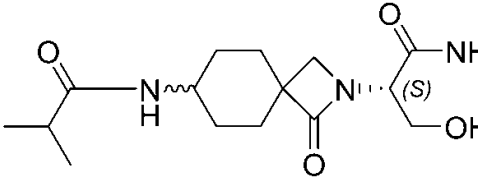
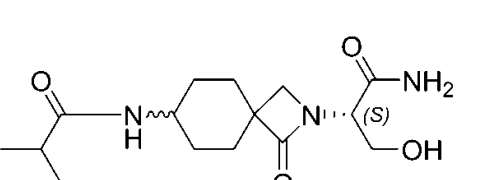
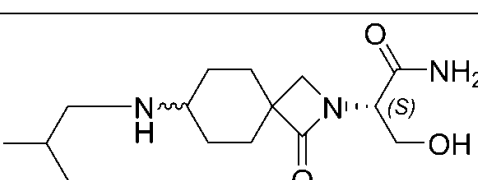
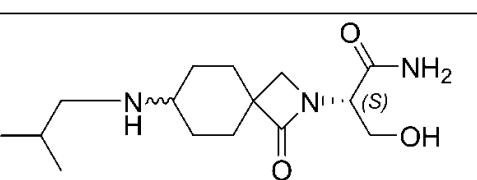
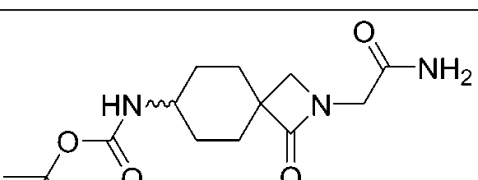
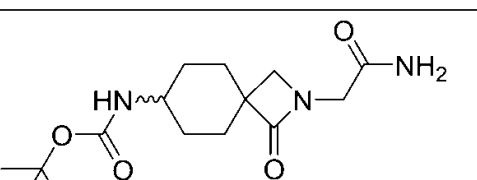
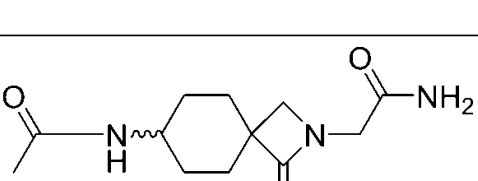
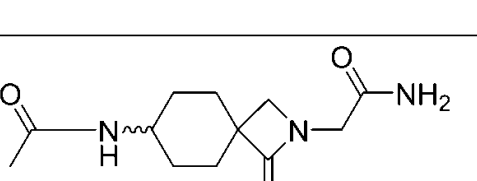
10

20

30

40

50

 CU	 CV
 CW	 CX
 CY	 CZ
 DA	 DB
 DC	 DD

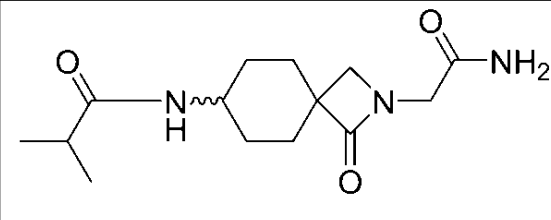
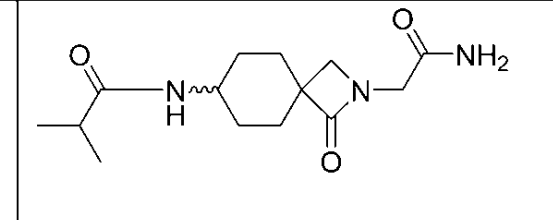
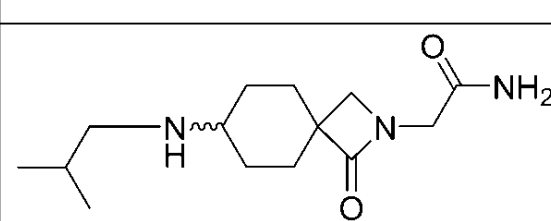
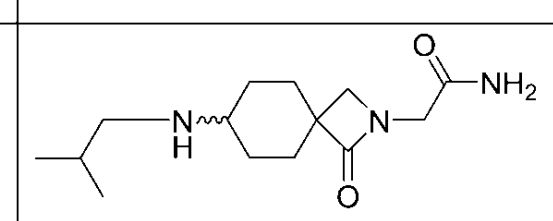
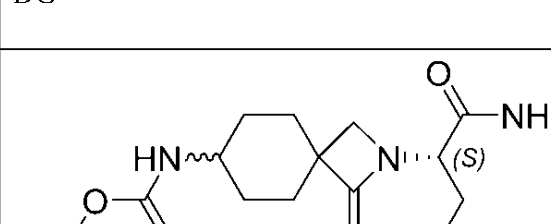
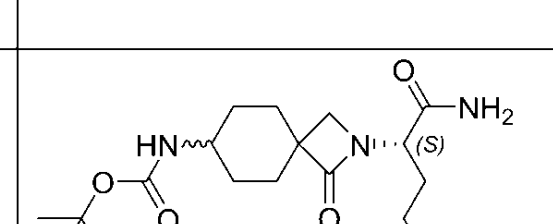


10

20

30

40

50

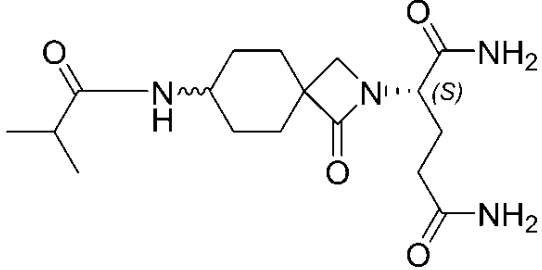
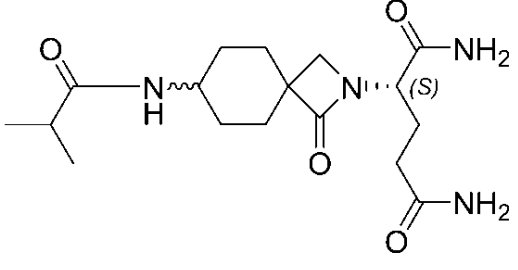
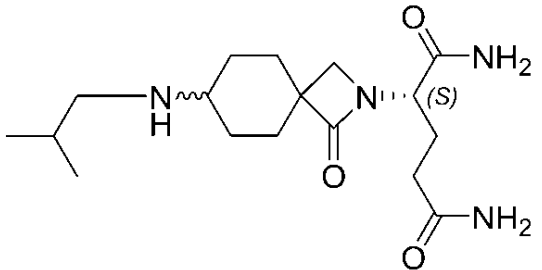
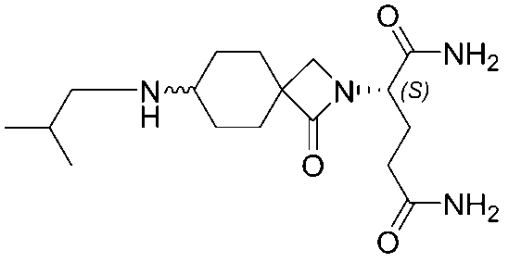
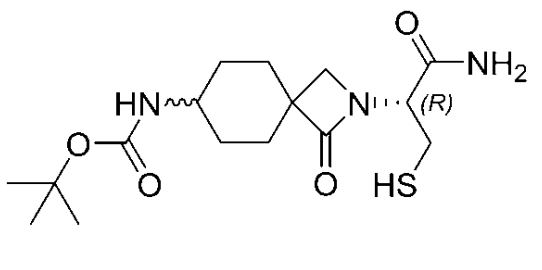
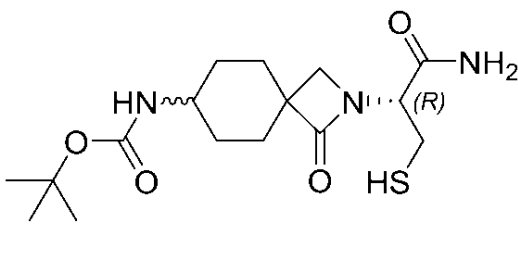
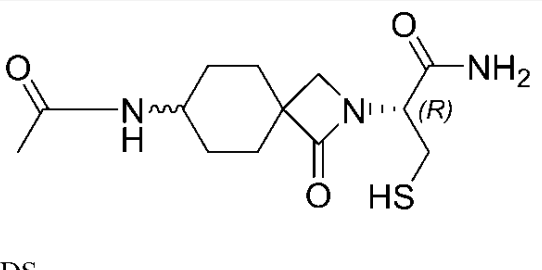
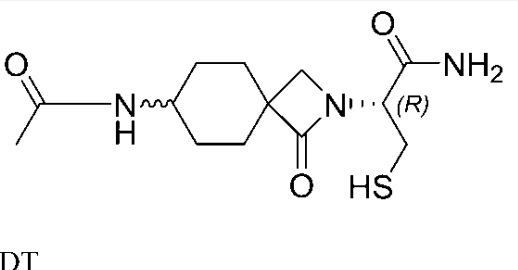
 <p>DE</p>	 <p>DF</p>
 <p>DG</p>	 <p>DH</p>
 <p>DI</p>	 <p>DJ</p>
 <p>DK</p>	 <p>DL</p>

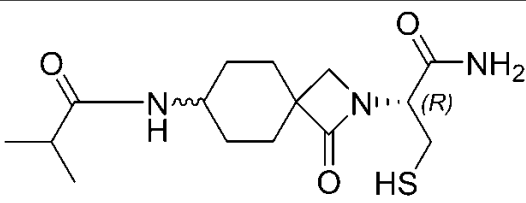
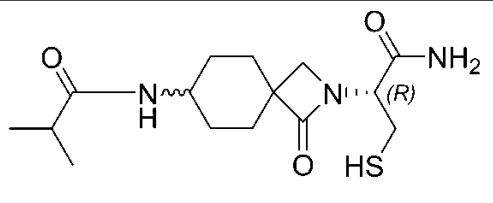
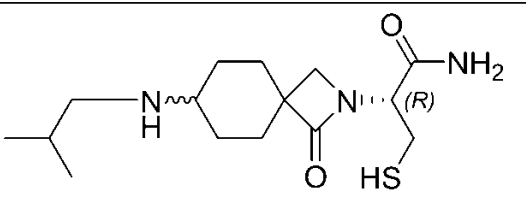
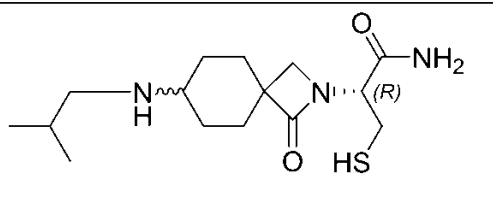
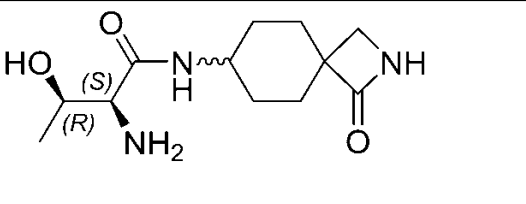
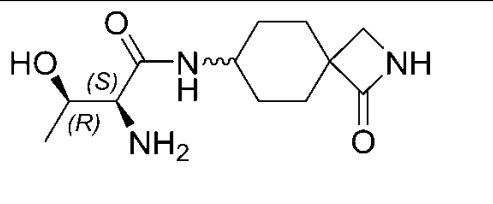
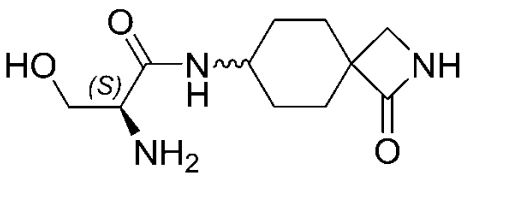
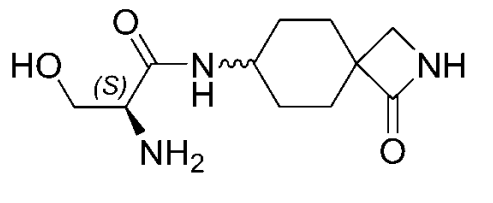
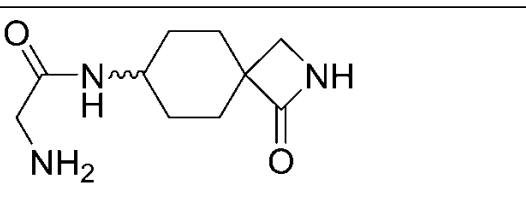
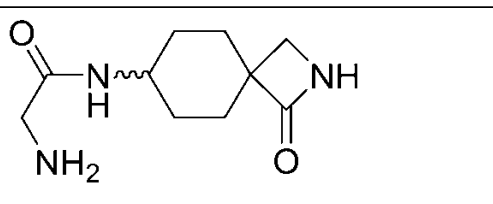
10

20

30

40

 DM	 DN	10
 DO	 DP	20
 DQ	 DR	30
 DS	 DT	40

 <p>DU</p>	 <p>DV</p>
 <p>DW</p>	 <p>DX</p>
 <p>DY</p>	 <p>DZ</p>
 <p>EA</p>	 <p>EB</p>
 <p>EC</p>	 <p>ED</p>

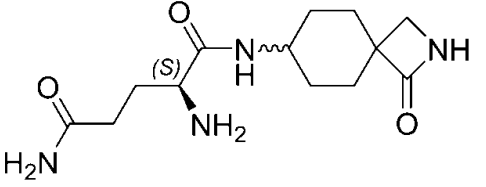
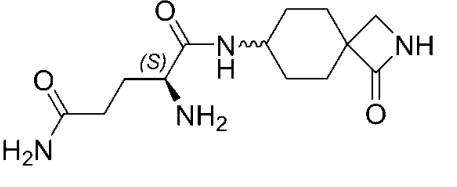
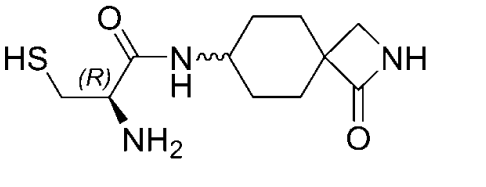
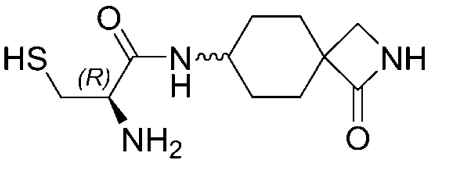
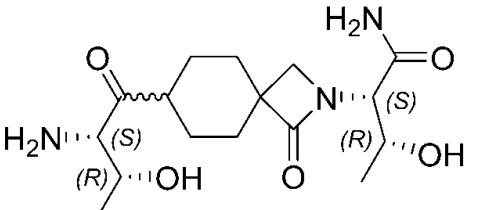
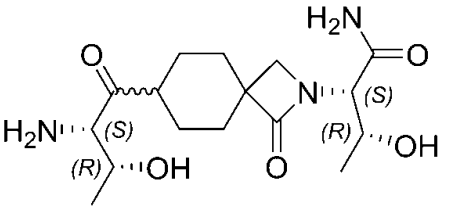
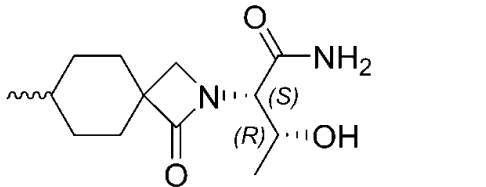
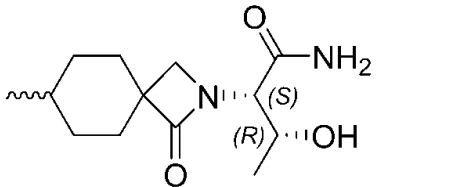
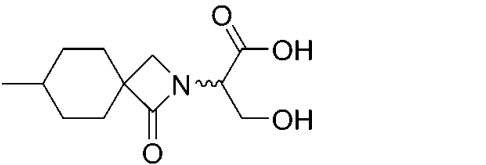
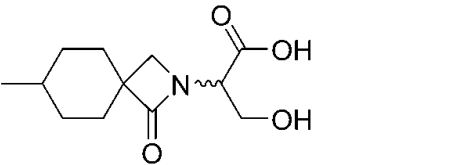
10

20

30

40

50

 <p>EE</p>	 <p>EF</p>
 <p>EG</p>	 <p>EH</p>
 <p>EI</p>	 <p>EJ</p>
 <p>EK</p>	 <p>EL</p>
 <p>EM</p>	 <p>EN</p>

10

20

30

40

50

 EO	 EP
 EQ	 ER
 ES	 ET
 EU	 EV
 EW	 EX

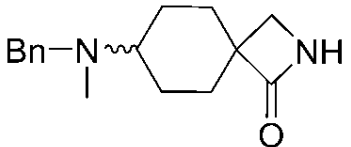
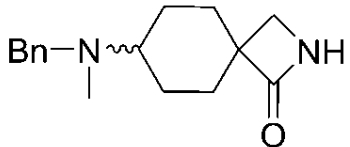
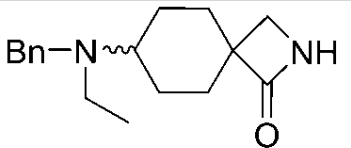
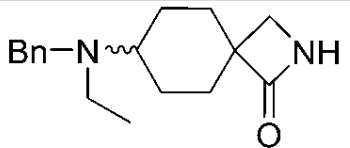
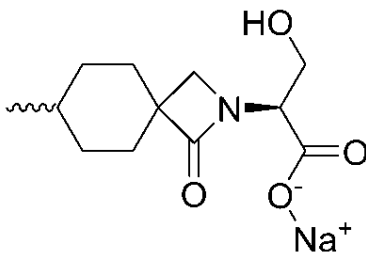
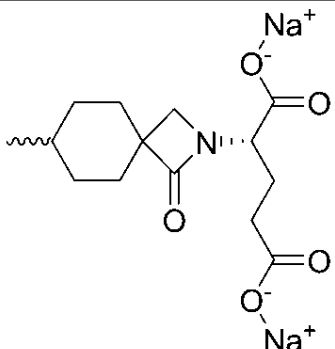
10

20

30

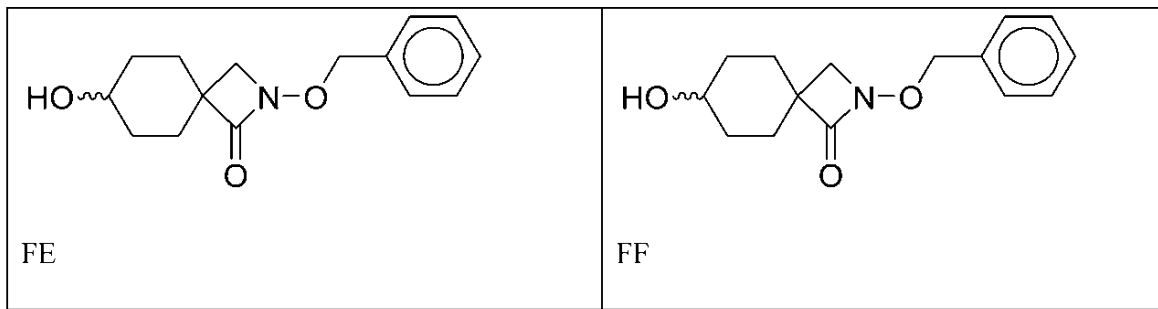
40

50

 EY	 EZ	10
 FA	 FB	
 FC		20
 FD		30

40

50



10

【0196】

実施例17

この実施例は、ポジティブ情動性学習 (positive emotional learning) (PEL) テストを実証する。実験は、Burgdorf et al., "The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats," *Devel. Psychobiol.*, 51:34-46 (2009) に記載のとおり実施した。ラットの 50 kHz 超音波発声 (快不快尺度 USV) は、ポジティブ情動状態の研究について有効性が立証されたモデルであり、遊び (rough-and-tumble play) によってもっとも誘発される。50 kHz 超音波発声はラットの報酬性および欲求社会的行動に正に相関しており、ならびに、ポジティブ情動状態を反映することが既に分かっている。

20

【0197】

PEL アッセイは、社会的刺激、異種特異的な遊び (rough-and-tumble play) 刺激に対する、ポジティブな (快不快尺度) 50 kHz 超音波発声 (USV) の取得を計測する。異種特異的な遊び (rough-and-tumble play) 刺激は実験者の右手で与えた。テスト化合物またはビヒクル陰性対照 (0.95 無菌生理食塩水中の 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム) を投与した 1 時間後に、動物には 3 分間の異種特異的な遊び (rough-and-tumble play) を与え、これは、交互する 15 秒間ブロックの異種特異的な遊びと、15 秒間の無刺激とみなされる。高周波超音波発声 (USV) を記録し、Burgdorf et al., "Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors," *Neuroscience*, 192:515-523 (2011) によって既に記載されているとおり、Avasoft SAslab Pro (Germany) を用いてソノグラムにより分析した。各無刺激期間の最中に生じた周波数変調 50 kHz USV を定量化して PEL を計測した。動物は、テスト以前には遊び刺激に対して習慣化していなかった。ポジティブ情動性学習は、くすぐり無条件刺激 (UCS) 治験に先行する条件刺激 (CS) 治験中に計測した。動物に、6 回の CS および 6 回の UCS 治験 (各々が 15 秒間の治験) (合計で 3 分間) を与えた。

30

40

【0198】

以下の表に所見を要約する。各実験にはそれ自体のビヒクル群が含まれているため、例示的 (典型的) ビヒクルスコアを示す。最大の効果 (15 秒間当たりの 50 kHz USV の平均数) は、^ : < 6.0 ; * : 6 ~ 10.9 ; * * : 11 ~ 16.9 ; * * * : 17 ~ 22 と報告されている。

50

【表 2】

化合物	投与経路	用量 (mg/kg)	最大効果
Vehicle	PO	N/A	^
AL	PO	.001-1	**
AG	PO	.001-1	**
AI	PO	.001-1	**
AD	PO	.001-1	***
AO	PO	.1	*
AP	PO	.1	**
AQ	PO	.1	**

10

【0199】

実施例 18

アッセイを、Moskal et al., "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005 に記載のとおり実施した。これらの研究は、 $[^3\text{H}]$ MK-801 結合の増加による計測で、NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C または NMDAR2D 発現 HEK 細胞膜における NMDAR 活性化を促進するようテスト化合物が作動するかを測定するよう設計した。

20

このアッセイにおいて、 $300\text{ }\mu\text{g}$ の NMDAR 発現 HEK 細胞膜抽出タンパク質を、飽和濃度のグルタメート ($50\text{ }\mu\text{M}$) および様々な濃度のテスト化合物 ($1\times 10^{-15}\text{ M}$ ~ $1\times 10^{-7}\text{ M}$) または 1 mM のグリシンの存在下に、15 分間、 25°C でブレインキュベートした。 $0.3\text{ }\mu\text{Ci}$ の $[^3\text{H}]$ MK-801 (22.5 Ci/mmole) を添加した後、再度、反応を 15 分間、 25°C でインキュベートした (非平衡状態)。結合および遊離 $[^3\text{H}]$ MK-801 を、Brandel 製の装置を用いる急速ろ過により分離した。

【0200】

データの分析において、フィルタ上に残った $[^3\text{H}]$ MK-801 の DPM (崩壊/分間) を、テスト化合物の各濃度について、または、 1 mM のグリシンについて計測した。リガンドの各濃度 ($N=2$) についての DPM 値を平均化した。GraphPad プログラムを用いてモデル化した DPM 値の最良適合曲線からベースライン値を決定し、次いで、対数 (アゴニスト) 対応答 (3 種のパラメータ) アルゴリズムを、データセット中のすべての点から差し引いた。次いで、%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801 結合を、 1 mM のグリシンのものと比較して算出した: すべてのベースラインを差し引いた DPM 値を、 1 mM のグリシンに係る平均値により除した。次いで、 EC_{50} および %最大活性を、GraphPad プログラムを用いてモデル化した最大 $[^3\text{H}]$ MK-801 結合データの最良適合曲線、および、対数 (アゴニスト) 対応答 (3 種のパラメータ) アルゴリズムから得た。

30

【0201】

以下の表に、野生型 NMDAR アゴニスト NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C および NMDAR2D に係る結果、ならびに、化合物が、アゴニストではない (-) か、アゴニストである (+) か、または、強アゴニストである (++) かを要約する。ここで、欄 A は 1 mM のグリシンに比した %最大 $[^3\text{H}]$ MK-801 結合に基づいており (- = 0; $< 100\%$ = +; および、 $> 100\%$ = ++); および、欄 B は $\log \text{EC}_{50}$ 値に基づいていた (0 = -; $1\times 10^{-9}\text{ M}$ (例えば -8) = +; および、 $< 1\times 10^{-9}\text{ M}$ (例えば -10) = ++)。

40

【表 3】

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
AA	-	-	+	++
AK	-	-	-	-
AL	-	-	+	++
AG	+	+	+	++
AI	+	++	+	++
AJ	-	-	-	-
AE	+	++	-	-
AF	-	-	+	++
AD	-	-	+	+
AC	-	-	-	-
AM	-	-	-	-
AO	-	-	+	++
AN	+	++	-	-
AP	+	++	+	++
AQ	+	+	+	++
AB	+	+	+	++
BC	+	++	-	-
AS	+	++	+	++
AT	+	++	+	++
BE	-	-	+	++
BF	+	++	+	++
EM	+	++	-	-
EN	+	++	+	++
EQ	+	++	-	-
FC	+	++	++	++
FE	+	++	-	-
FF	-	-	-	-
EX	+	++	++	++
EY	-	-	+	++
EZ	+	++	+	++
FA	-	-	-	-
FB	+	++	+	++

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
AL	+	++	+	++
AG	+	++	+	+
AI	+	++	+	++
AD	+	++	+	++
AJ	-	-	-	-
AC	+	++	+	++
AP	-	-	++	++
AQ	++	++	++	++
AS	+	++	++	+
AT	-	-	-	-
BE	+	++	+	++
BF	++	++	-	-
AK	N/A	N/A	+	++
AM	N/A	N/A	-	-
AN	N/A	N/A	+	++

10

20

【 0 2 0 2 】

実施例 1 9

スプラーグドローラットに、以下の表中に示した化合物を $2 \text{ mg} / \text{kg}$ で含有する通常生理食塩水配合物を用いて、静脈内投薬した（ $5\% \text{ NMP}$ 、 $5\% \text{ Solutol}$ （登録商標） HS および 90% 通常生理食塩水配合物で送達した、アスタリスク（「*」）を付した化合物を除く）。以下の表にIV薬物動態学の結果を要約する。

【 0 2 0 3 】

【表 5】

化合物	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Cl (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
AB	2050.63	2646.67	3.42	16.1	1.13
AA	607.62	397.46	0.59	84.91	2.23
AL	3993.27	6223.5	3.73	5.4	0.83
AG	2647.4	649.6	0.4	51.36	0.7
AI*	4325.4	1259.3	1.37	26.19	0.75
AD*	2056.1	1359.7	0.79	24.57	0.97
AP	6420.4	2941	2.77	11.21	0.92
AQ	3986	2287	3.84	14.64	1.22
BC	658	233	0.22	145.13	2.67
AT	2755	2090	2.38	15.94	1.14
BF	2225	973	1.51	34.13	1.52
EN	9443	1756	7.33	19.38	1.16
AN	3096.31	1466.64	0.32	22.44	0.59
EX	1338.03	658.87	1.18	50.52	2.71
EY	2096.85	1209.29	0.56	27.44	1.09
FB	981.37	782.27	0.75	41.98	2.33

30

40

50

【 0 2 0 4 】

他の実験において、スプラーグドローラットに、以下の表に示した化合物を 1 0 m g / k g で含有する通常生理食塩水配合物を用いて、経口投与で投薬した（ 5 % N M P、 5 % S o l u t o l（登録商標）H S および 9 0 % 通常生理食塩水配合物で送達した、アスタリスク（「 * 」）を付した化合物を除く）。血漿、脳および C S F サンプルを、種々の時点で 2 4 時間の期間にわたって分析した。以下の表に経口薬物動態学の結果を要約する。

【 0 2 0 5 】

【表 6】

化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/ mL)	CSF C _{max} (ng/mL)	Brain C _{max} (ng/mL)	%F
AB	0.42	7685.76	11615.52	N/A	N/A	88
AA	0.33	1232.54	1543.78	N/A	N/A	78
AL	1	9481	19303	7532	3672	97
AG	0.25	1928.16	1326.62	217.3	307.49	41
AI*	0.5	3967.6	5898.2	269.17	1087.9	94
AD*	0.42	2027.3	4581.3	1009.2	1832.2	67
AO	1	7310.4	N/A	1676.3	N/A	N/A
AP	2	624.6	2054.6	80.46	0	15
AQ	1	499.27	1805.63	65.84	29.91	16
BC	0.25	868.8	611.9	1362	2321	52
AT	0.25	6519	8337	1758	120	80
BF	0.5	3025	5293	56.6	61.2	100
EN	0.25	1486	2207	22	61	25
AN	0.25	4327.98	4845.33	1384.82	1501.76	66
EX	2	3188.21	7382.3	459.46	2799.98	100
EY	0.5	1129.52	2921.86	539.09	1833.34	48
FB	0.5	1588.83	3405.16	981.8	3632.82	87

【 0 2 0 6 】

実施例 2 0

機械的鎮痛に係る B e n n e t t モデルを用い、肢逃避反応閾値による計測で化合物の鎮痛効果を評価した。B e n n e t t G J , X i e Y K , “ A p e r i p h e r a l m o n o n e u r o p a t h y i n r a t t h a t p r o d u c e s d i s o r d e r s o f p a i n s e n s a t i o n l i k e t h o s e s e e n i n m a n , ” P a i n 3 3 : 8 7 - 1 0 7 , 1 9 8 8。坐骨神経絞扼性神経損傷手術を動物に行い、手術から回復したが、v o n F r e y フィラメントの適用後に肢逃避反応を未だ低閾値で示す動物に鎮痛反応テストを行う。ビヒクル動物に手術を施し、次いで、テスト化合物ではなくビヒクルを与える。動物を、テスト化合物またはビヒクル投与から 1 時間、 2 4 時間および 1 週間後にテストした。

オスの 2 ~ 3 月齢のスプラーグドローラットを用いた。H a r l a n がすべての研究に対するサプライヤであった。ラットは、ハコヤナギのチップを敷いた L u c i t e のケージ中に入れ、1 2 : 1 2 明暗サイクル（午前 5 時に点灯）で飼育し、ならびに、研究を通して、P u r i n a l a b c h o w（米国）および水道水を無制限に与えた。

【 0 2 0 7 】

ラットはイソフルラン（ 2 . 5 % ）を吸入させて麻酔下とした。坐骨神経絞扼性神経損傷

手術を既述のとおり行った (Bennett and Xie, 1988)。右後肢背面側の皮膚にメスの刃で、大腿骨に対して平行および後部に切開 (約 1.5 cm 長) を行った。小型の尖った止血鉗子を用いて、大腿二頭筋と表在殿筋とを分離した。湾曲した先の鈍い鉗子を用いて、総坐骨神経を単離して露出させた。機械鎮痛研究のために、坐骨神経全体を結紮した。止血鉗子 / 鉗子およびクロミックガット (5 - 0) を用いて、神経をこま結びで緩く結紮した ; 3 本の結紮糸を 1 mm 間隔で神経に配置した。結紮糸を、縫合によって神経が上下にずれない程度まで締めた。このプロトコルで神経の部分的な機能欠損をもたらした。テストは手術後およそ 2 週間で行った。

【0208】

テスト中、ラットは、吊り下げたワイヤ網状格子 (1 cm x 1 cm、ワイヤは直径 0.3 cm) の表面に 15 ~ 20 分間順応させた。Von Frey フィラメントの各々をもっとも細いものから開始して、わずかに曲がるまで患部側 (同側) の後肢の足底面に対して直角に押し付け、次いで、6 秒間保持した。フィラメントを引いた直後に明らかな後方への逃避反応またはしり込みする挙動が観察されなかった場合には、次に太いフィラメントを同様に用いた。応答があった場合には、より細いフィラメントを用いた。これを 6 回の応答が収集されるまで繰り返した。

【0209】

すべての研究について、動物を、異痛症テストの研究開始に先だってベースライン化した (5 未満の肢逃避反応閾値と定義)。動物のサブセットをガバペンチン (150 mg / kg、PO) でテストして少なくとも 50 % の鎮痛を保証した。研究開始に動物の準備ができたことを確認したら、動物を複数のグループ間でバランスをとった。すべての研究の研究者は処置条件を知らされていなかった。動物に 0.1、1 または 10 mg / kg のテスト化合物を強制経口投与 (PO) で投薬し、対照群の動物には、ガバペンチン (150 mg / kg、PO) またはピヒクル (0.9 % 無菌生理食塩水中の 0.5 % Na - CMC、PO) を投薬した。テストは投薬から 1 時間後に行い、動物を投薬から 24 時間および 1 週間後に再度テストした。各動物に係る鎮痛率の計算を以下の式を用いて行った : % 鎮痛 = $[(\log(x) - y) / (\log(z) - y)] \times 100$ 、式中、 x = 薬物処置動物に係る肢逃避反応閾値 (グラム)、 y = ピヒクル処置群に対する $\log(x)$ 値の平均、および、 z = 無処置の動物に対する肢逃避反応閾値 (グラム) (15 の履歴値を用いた)。

【0210】

結果を以下の表に示すが、ここで、鎮痛率は、化合物の投与から 1 時間、24 時間および 1 週間後に計測されている。各研究にはそれ自体のガバペンチン対照群が含まれていたため、ガバペンチン対照値の例が示されている。すべての研究について、ガバペンチンは効果的であることが確認された (投与後 1 時間で少なくとも 50 % の鎮痛を実証)。ガバペンチンとピヒクルに差異はなく、投与から 24 時間および 1 週間後に鎮痛をもたらさなかった (< 5 %)。

【表 7】

化合物	150 mg/kg		
	1 h	24 h	1 wk
Gabapentin	72%	16%	0%

10

20

30

40

50

【表 8】

化合物	0.1 mg/kg			1 mg/kg			10 mg/kg		
	1 h	24 h	1 wk	1 h	24 h	1 wk	1 h	24 h	1 wk
AL	20.9%	10.8%	3.1%	52.7%	14.4%	6.6%	61.9%	13.8%	1.1%
AG	26.7%	14.8%	1.7%	41.5%	23.7%	0%	56.9%	26.7%	0%
AI	5.3%	7.7%	7.7%	40.4%	23.4%	10.2%	50.0%	33.2%	22.0%
AD	18.4%	4.7%	0%	15.4%	13.8%	17.9%	15.3%	7.6%	15.5%
AO	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	23.7%	7.5%	18.2%
AP	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28.0%	0%	0%

10

【0211】

実施例 21

非臨床インビボ薬理学研究（ポーソルトアッセイ）を行って抗うつ剤様効果を計測した。陰性対照（0.9%無菌生理食塩水ビヒクル中の0.5%カルボキシルメチルセルロースナトリウム）および陽性対照（フルオキセチン）をテスト化合物に対する比較に示す。本研究では、5分間の水泳テストの最中におけるラットの応答（無動時間の短縮）による評価で、ポーソルト強制水泳テストにおける各化合物の効果の評価を行った。

オスの2～3月齢のスプラーグドーリーラットを用いた（Harlan, Indianapolis, IN）。ラットは、ハコヤナギのチップを敷いたLuciteのケージに入れ、12:12明暗サイクル（午前5時に点灯）で飼育し、ならびに、研究を通して、Purina lab chow（米国）および水道水を無制限に与えた。

20

【0212】

ポーソルト強制水泳テストのラットにおける使用への適応は、以下に記載されているとおり行った：Burgdorf et al., (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 308:202-211, 2015)。第1日目（習慣化）に、動物を30cmまで水道水（ 23 ± 1 ）で満たした高さ46cm×直径20cmの透明なガラスチューブ中に15分間入れ、その後のテスト日には5分間入れた。テスト前に、陽性対照フルオキセチンを3回（24時間、5時間および1時間）投薬した。動物を、投薬から1時間または24時間後にテスト化合物またはビヒクルでテストした。動物に、5分間テストの1日前に15分間の習慣化のセッションを受けさせた。投薬から1時間後にテストした化合物サブセットを、投薬から1週間後に、同一の動物群で再度テストした。動物1匹毎に換水した。動物を動画で記録し、動物の頭を水面上に維持するために必要とされる最低限の量の労力と定義される浮いている時間を、高い検者間信頼性（ピアソンの $r > .9$ ）を有する条件を知らされていない実験者によってオフラインでスコア化した。

30

【0213】

テスト化合物に対する結果を以下の表に示す。投与量レベルでテストした各化合物を示す。各実験に係る有意性対ビヒクル群にマークを付す。「Yes」とした化合物は、示されている投与量レベルでビヒクルと比して統計的に有意（ $p \leq 0.05$ ）であることが見出された。「No」とした化合物は、ビヒクルと比して統計的に有意ではなかった。データをテスト化合物およびビヒクル群（群当たりNおよそ8）について平均化した。ビヒクルで処置した群に比したテスト化合物で処置した群に係る浮遊の減少率を示す。

40

【表 9】

化合物	1 h ポストドーズ			24 h ポストドーズ			1 wk ポストドーズ		
	用量 (mg/kg)	ビヒクルに対する有意性	% 浮いている時間の短縮	用量 (0.1 mg/kg)	ビヒクルに対する有意性	% 浮いている時間の短縮	用量(0.1 mg/kg)	ビヒクルに対する有意性	% 浮いている時間の短縮
Fluoxetine	20	Yes	54%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AB	0.1	Yes	73.2%	0.1	Yes	79.90%	NR	NR	NR
AA	0.1	Yes	42.0%	0.1	Yes	48.60%	NR	NR	NR
AS	0.1	Yes	82.3%	NR	NR	NR	0.1	No	32.0%
AT	0.1	Yes	63.4%	NR	NR	NR	0.1	Yes	55.6%
BF	0.1	Yes	84.4%	NR	NR	NR	NR	NR	NR

10

均等性

当業者は、単に日常的な実験を利用することで、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等性を認識することとなるか、または、確認することが可能となる。このような均等性は以下の特許請求の範囲によって包含されていることが意図されている。参照による援用

20

本明細書において言及されているすべての特許、公開特許出願、ウェブサイトおよび他の文献の全内容は、その全体が参照により、本明細書において明確に援用されている。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/18

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

審査官 松澤 優子

(56)参考文献

米国特許第 0 3 3 6 0 5 0 3 (U S , A)

カナダ国特許出願公開第 0 2 0 5 8 2 2 3 (C A , A 1)

Organic & Biomolecular Chemistry , 2012年 , Vol.10, No.24 , pp.4752-4758

Tetrahedron Letters , 1990年 , Vol.31, No.28 , pp.3999-4002

REGISTRY (STN) [online] , 2016年04月05日 , [検索日 2021.05.24], CAS登録番号 1886 984-68-4

REGISTRY (STN) [online] , 2003年03月28日 , [検索日 2021.05.24], CAS登録番号 5008 71-61-4

REGISTRY (STN) [online] , 2016年03月09日 , [検索日 2021.05.24], CAS登録番号 1882 390-42-2 など

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

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)