

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6564513号
(P6564513)

(45) 発行日 令和1年8月21日 (2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日 (2019.8.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/10 (2006.01)

C O 7 D 487/10 C S P

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

請求項の数 29 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-188429 (P2018-188429)

(22) 出願日 平成30年10月3日 (2018.10.3)

(62) 分割の表示 特願2015-556098 (P2015-556098)
の分割

原出願日 平成26年1月29日 (2014.1.29)

(65) 公開番号 特開2019-19133 (P2019-19133A)

(43) 公開日 平成31年2月7日 (2019.2.7)

審査請求日 平成30年10月25日 (2018.10.25)

(31) 優先権主張番号 61/757, 903

(32) 優先日 平成25年1月29日 (2013.1.29)

(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(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 60201
, エバンストン, スイート 4300, メ
ーブル アベニュー 1801

(74) 代理人 110000202

新樹グローバル・アイピー特許業務法人

(72) 発明者 ロウ, ジョン, エー., ザ サード
アメリカ合衆国, コネチカット州 063
78, ストニントン, コープ サイド レ
ーン 28(72) 発明者 カーン, エム., アミン
アメリカ合衆国, イリノイ州 60202
, エバンストン, #3エー, オークトン
ストリート 720

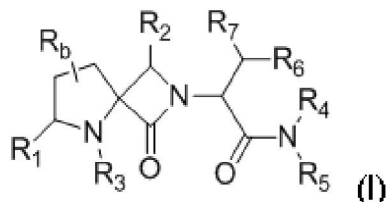
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロラクタム系 NMDA 受容体モジュレーターおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは N - オキシドであって、式中、

R_b が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され、

R_1 が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_2 が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_3 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび窒素保護基からなる群より選択され、

前記窒素保護基は、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、tert - ブトキシカルボニル (Boc)、カルボベンジルオキシカルボニル (Cbz)、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ベンジル (Bn)、p - メトキシベンジル、p - メトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシベン

10

20

ジル、トリフェニルメチルおよび *p*-トルエンスルホニル (Ts)、 $-C(O)OR_{31}$ 及び $-C(O)R_{32}$ からなる群から選択され、

R_{31} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル； $-CH_2-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル； $-CH_2$ -フェニル；及び $-CH_2$ -ピリジルからなる群より選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び $-CH_2-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルのシクロアルキルは、独立して選択される 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、前記フェニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロ、 SO_2Me 、シアノおよび $-OC(O)CH_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく、

10

R_{32} は、H； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；フェニル及びピリジルからなる群より選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロ、 SO_2Me 、シアノ及び $-OC(O)CH_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい、

R_4 および R_5 が、それぞれ独立して H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、X、および $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-X からなる群より選択され、

X が、

(i) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

(ii) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって、前記環原子のうちの 1 個、2 個もしくは 3 個が独立して、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択されるヘテロアリアル、

20

(iii) 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって、前記環原子のうちの 1 個、2 個、および 3 個が、独立して、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択されるヘテロシクリル、ならびに

(iv) フェニル、からなる群より選択され、

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびヘテロシクリルがそれぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換され、ヘテロアリアルおよびフェニルが、それぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換され、

30

または、 R_4 および R_5 が一緒になって、それらが結合している窒素と共に、

4 ~ 6 員環原子を含むヘテロシクリルであって、2 個を超えないヘテロ原子 (R_4 および R_5 に結合する窒素原子を含む) を含み、該窒素原子以外の第 2 の環ヘテロ原子が存在する場合には、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より独立して選択され、前記ヘテロシクリルが、任意に、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換される、ヘテロシクリル、もしくは

5 ~ 6 員の環原子を含むヘテロアリアルであって、4 個を超えない環ヘテロ原子 (R_4 および R_5 に結合する窒素原子を含む) を含み、追加の環ヘテロ原子が、存在する場合には、それぞれ N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より独立して選択され、前記ヘテロアリアルが任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換される、ヘテロアリアルを形成し、

40

R_6 が、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OC(O)$ フェニル、および $-N(R')R'$ からなる群より選択され、

R_7 が、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R' が、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは N-オキシド。

【請求項 2】

50

R_1 および R_2 の少なくとも一方がHである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_3 がHである請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_3 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R_3 が窒素保護基である請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

R_3 が式 - C (O) O R_{31} を有し、 R_{31} がtert - ブチルである請求項5に記載の化合物。

10

【請求項7】

R_3 が式 - C (O) R_{32} を有し、 R_{32} が - CH₃またはイソ - プロピルである請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R_4 および R_5 のうちの一方がHであり、他方が - $C_1 \sim C_6$ アルキレン - Xである請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

Xがフェニルまたは5 ~ 6員の環原子を含むヘテロアリールであり、前記環原子のうちの1、2、または3つが、独立して、N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、およびSからなる群より選択され、それぞれが任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および - N (R') R' からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基と置換される、請求項1 ~ 8のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項10】

R_4 および R_5 がHである請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R_4 および R_5 が一緒になって、それらが結合している窒素と共に、

4 ~ 6員環原子を含むヘテロシクリルであって、2個を超えない環ヘテロ原子 (R_4 および R_5 に結合する窒素原子を含む) を含み、該窒素原子以外の第2の環ヘテロ原子が、存在する場合には、N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より独立して選択され、前記ヘテロシクリルが、任意に、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および - N (R') R' からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基と置換される、ヘテロシクリル、または

30

5 ~ 6員の環原子を含むヘテロアリールであって、4個を超えない環ヘテロ原子 (R_4 および R_5 に結合する窒素原子を含む) を含み、さらなる環ヘテロ原子が、存在する場合には、N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および - N (R') R' からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基と任意に置換される、ヘテロアリールを形成する請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

40

R_4 および R_5 が一緒になって、それらが結合している窒素と共に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ジアジニル、オキサジニルおよびチアジニルからなる群より選択される環を形成する請求項1 ~ 7および11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

(a) R_1 がHまたはCH₃であり、 R_2 がHまたはCH₃であり、 R_3 がHであり、 R_4 および R_5 が、共にピロリジニル環を形成し、

(b) R_1 がHまたはCH₃であり、 R_2 がHまたはCH₃であり、 R_3 がHであり、 R_4 お

50

よび R_5 が H であり、

(c) R_1 が H または CH_3 であり、 R_2 が H または CH_3 であり、 R_3 が H であり、 R_4 および R_5 のうち的一方が H であり、他方が $-CH_2-X$ であり、X が、フェニルまたは 5 ~ 6 員の環原子を含むヘテロアリールであり、前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が、独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O および S からなる群より選択され、それぞれが任意に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換され、

(d) R_1 が H または CH_3 であり、 R_2 が H または CH_3 であり、 R_3 が窒素保護基であり、 R_4 および R_5 が共にピロリジニル環を形成し、

10

(e) R_1 が H または CH_3 であり、 R_2 が H または CH_3 であり、 R_3 が窒素保護基であり、 R_4 および R_5 が H であり、または

(f) R_1 が H または CH_3 であり、 R_2 が H または CH_3 であり、 R_3 が窒素保護基であり、 R_4 および R_5 のうち的一方が H であり、他方が $-CH_2-X$ であり、X が、5 ~ 6 員の環原子を含むフェニルまたはヘテロアリールであり、前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が、独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O および S からなる群より選択され、それぞれが任意に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基と置換される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

20

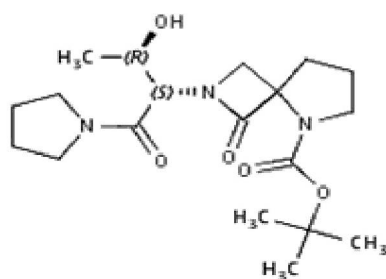
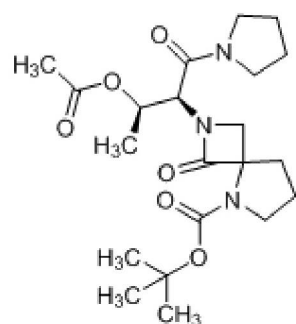
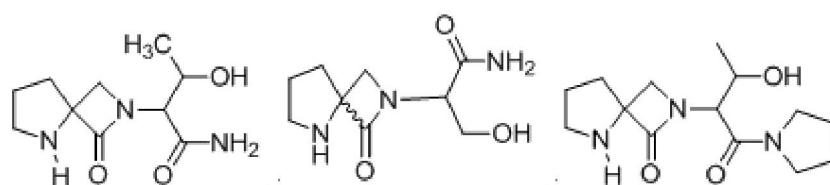
R_6 が $-OH$ である請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

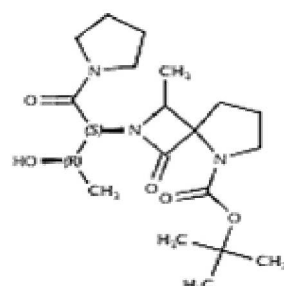
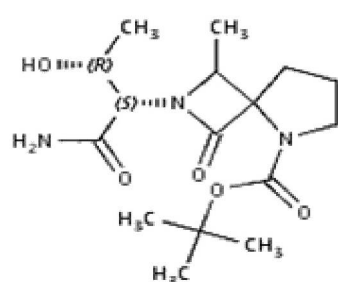
R_7 が $-CH_3$ である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

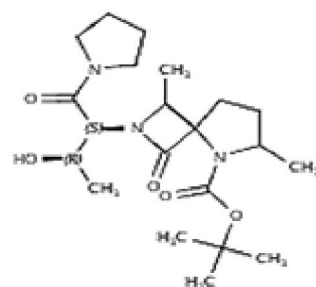
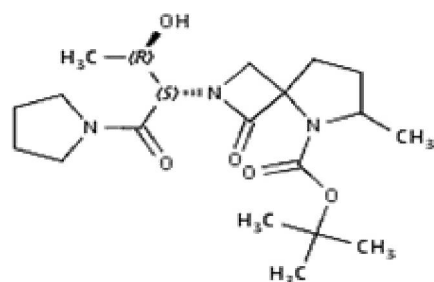
前記化合物が、



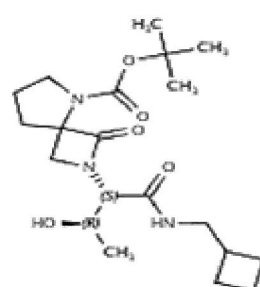
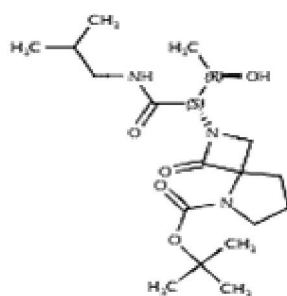
10



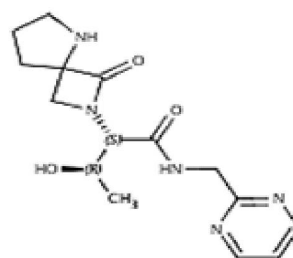
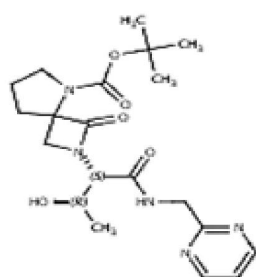
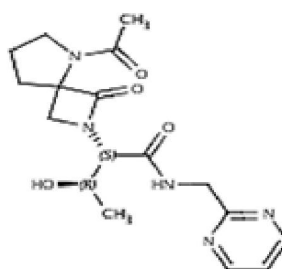
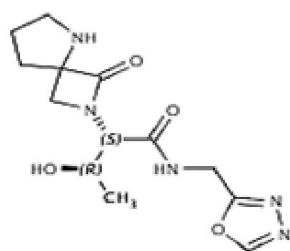
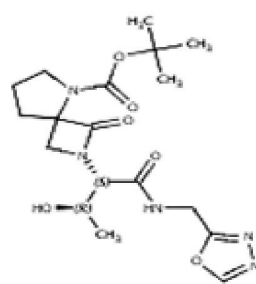
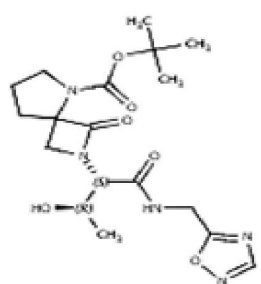
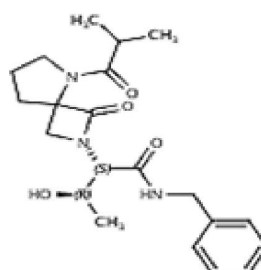
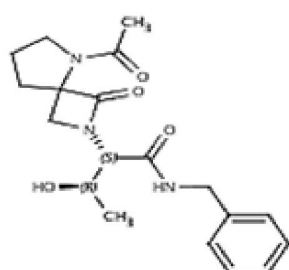
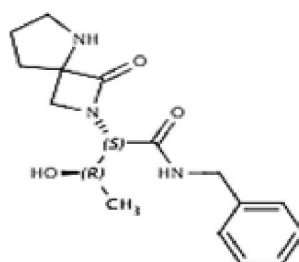
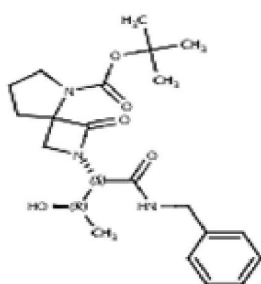
20



30



40

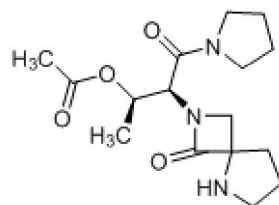
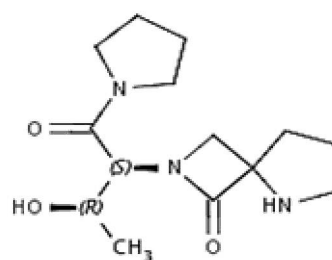
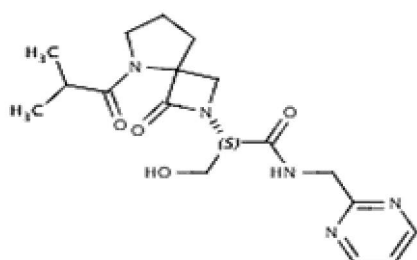
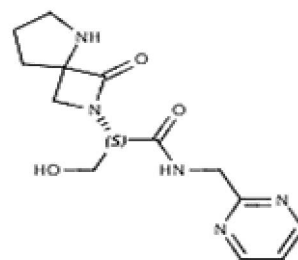
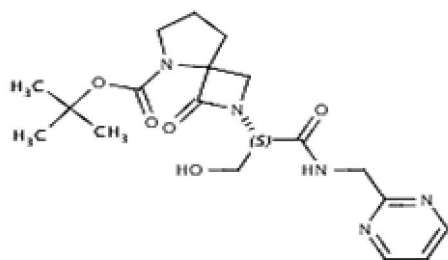
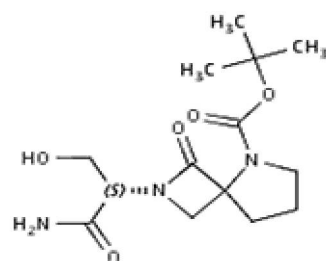
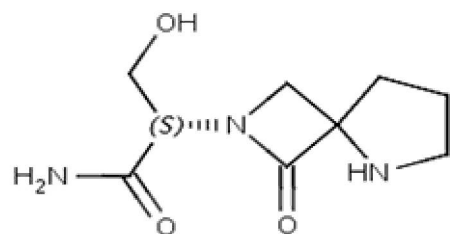
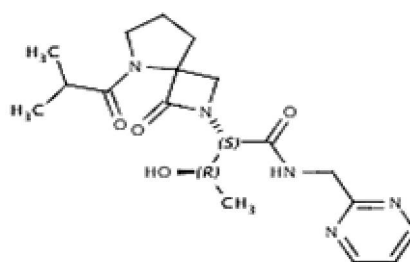
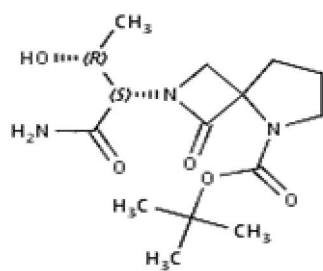


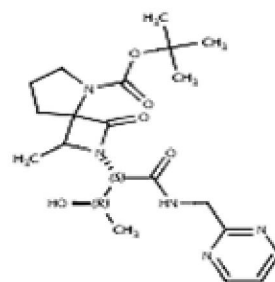
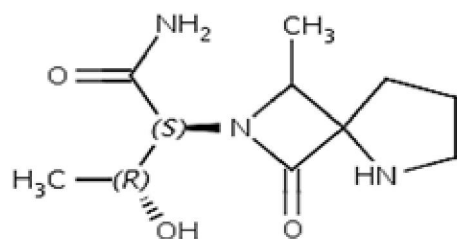
10

20

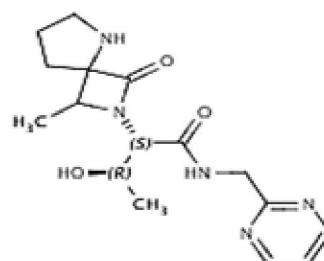
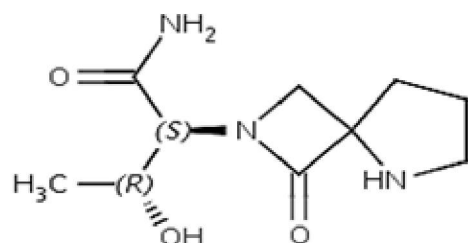
30

40

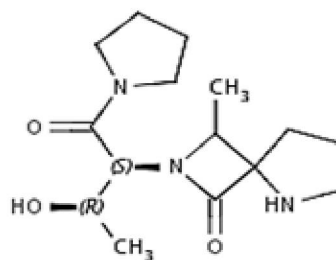
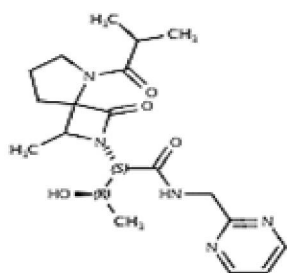




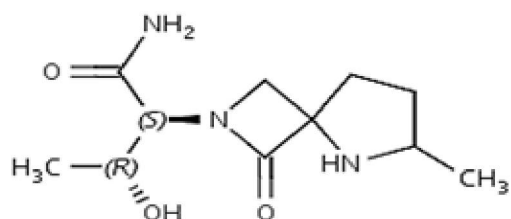
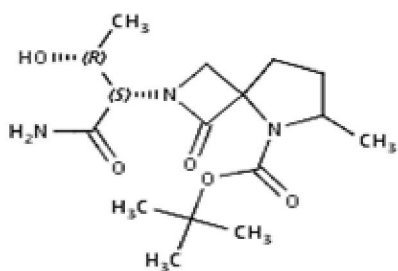
10



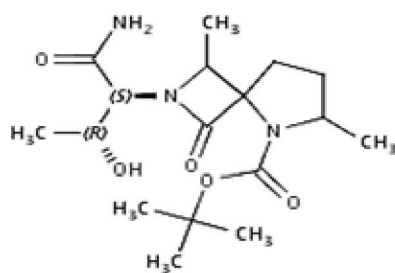
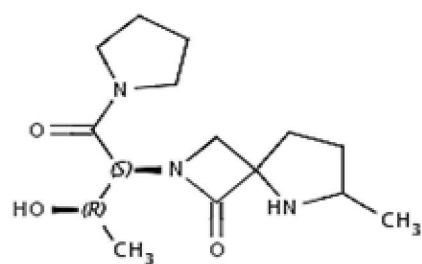
20

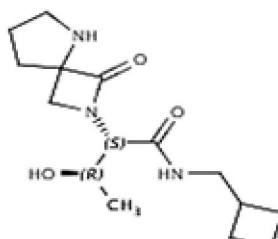
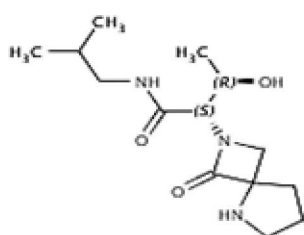
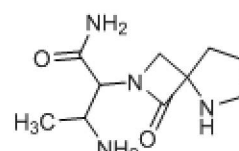
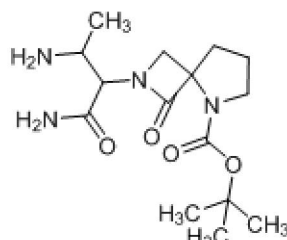
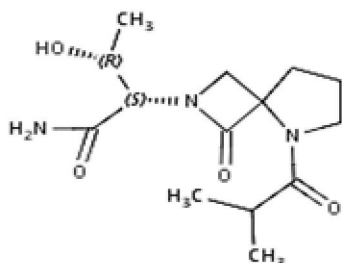
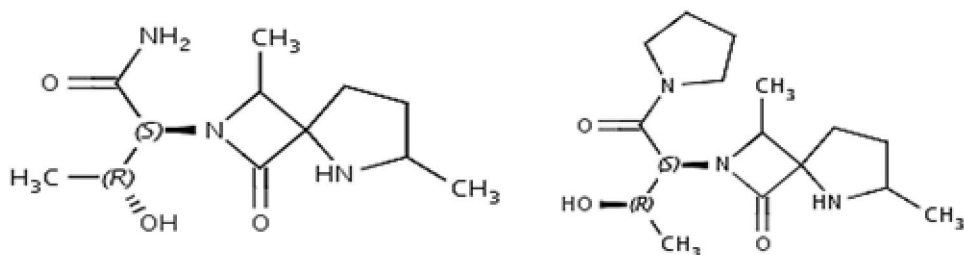


30



40





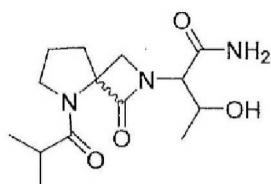
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは N - オキシドである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R₁ が H であり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₄ および R₅ が共に、ピロリジン環を形成する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

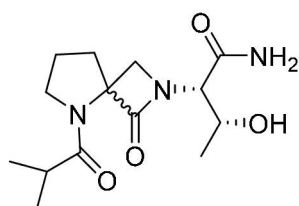
前記化合物が、



によって表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び / 又は立体異性体。

【請求項 19】

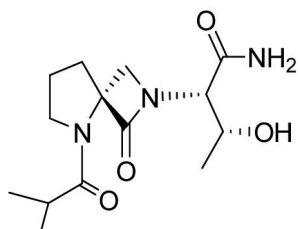
前記化合物が、



によって表される請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

前記化合物が、

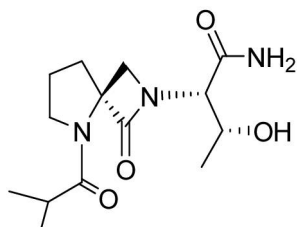


によって表される請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

10

前記化合物が、

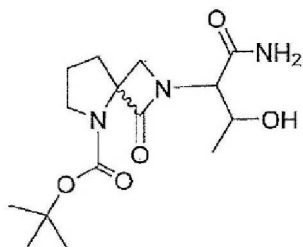


によって表される請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

20

前記化合物が、

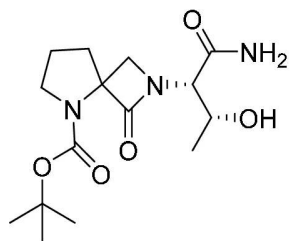


によって表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

30

前記化合物が、

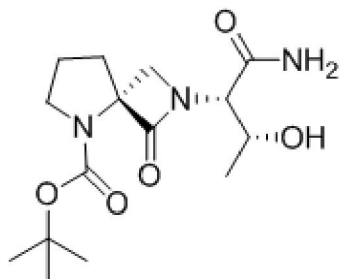


によって表される請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

40

前記化合物が、

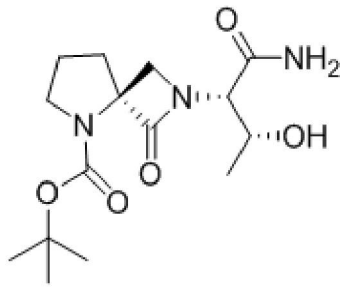


によって表される請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 25】

前記化合物が、



10

によって表される請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 27】

経口投与用の形態である請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

静脈内投与用の形態である請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

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を治療するための組成物であって、請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的有効量を含む医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2013年1月29日に出願された米国特許仮出願第61/757,903号の利益を主張するものであり、前述出願はその全体が参照により組み込まれる。

【背景技術】

30

【0002】

N-メチル-d-アスパラギン酸(NMDA)受容体は、特に興奮性アミノ酸のグルタミン酸およびグリシンならびに合成化合物のNMDAに応答する後シナプスイオンチャネル型受容体である。NMDA受容体は、受容体関連チャネルを介して二価および一価両方のイオンの後シナプス神経細胞への流入を制御する(Fosterら, Nature 1987, 329:395-396; Mayerら, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260)。NMDA受容体は、発生の過程でニューロン構造およびシナプス接続の指定に関与すると考えられており、経験依存的シナプス修飾に関与している可能性がある。さらに、NMDA受容体は長期増強および中枢神経系障害にも関与すると考えられている。

40

【0003】

NMDA受容体は、記憶獲得、記憶保持および学習などの多くの高次認知機能の根底にあるシナプス可塑性のほか、特定の認知経路および疼痛の知覚に大きな役割を果たしている(Collingridgeら, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994)。さらに、NMDA受容体のある特定の特性から、それが意識自体の根底にある脳の情報処理に関与している可能性が示唆される。

【0004】

NMDA受容体は、多岐にわたるCNS障害に関与していると思われることから特に注目を集めている。例えば、脳卒中または外傷によって脳虚血状態になると、損傷を受ける

50

か酸欠状態になったニューロンから過剰量の興奮性アミノ酸のグルタミン酸が放出される。この過剰なグルタミン酸がNMDA受容体と結合してそのリガンド依存性イオンチャネルが開き、次いでカルシウム流入により細胞内カルシウムの濃度が上昇して生化学的カスケードが活性化され、タンパク質変性および細胞死が生じる。この現象は興奮毒性として知られ、ほかに、低血糖および心停止から癲癇に及ぶ他の障害による神経学的損傷に関与すると考えられている。さらに、ハンチントン病、パーキンソン病およびアルツハイマー病の慢性神経変性にも同様に関与することを示す予備的報告がある。NMDA受容体の活性化が脳卒中後の痙攣に関与することが示されており、また癲癇のある特定のモデルでは、発作の発生にNMDA受容体の活性化が必要であることが示されている。このほか、動物用麻酔薬のPCP（フェンシクリジン）によりNMDA受容体Ca⁺⁺チャネルを遮断すると、ヒトに統合失調症に似た精神病的状态を引き起こすことから、NMDA受容体の神経精神医学的関与が認められている（Johnson, K. および Jones, S., 1990で概説されている）。さらに、NMDA受容体はある特定の種類の空間学習にも関与すると考えられている。

【0005】

NMDA受容体は、後シナプス膜に埋め込まれている複数のタンパク質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うち最初の2種類が、アロステリック結合部位の大部分を含むと考えられる大きな細胞外領域、Ca⁺⁺透過性の小孔またはチャネルを形成するようループを形成し折り畳まれた複数の膜貫通領域およびカルボキシル末端領域を形成している。様々なリガンドが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）と結合することによってチャネルの開閉が調節される。このリガンドの結合がタンパク質の構造全体のコンホメーション変化に影響を及ぼし、最終的にはチャネルが開くか、部分的に開くか、部分的に閉じるか、閉じるかに反映される。

【0006】

NMDA受容体化合物は、アロステリック部位を介してNMDA受容体に二重の（アゴニスト/アンタゴニスト）作用を及ぼし得る。これらの化合物は通常、「部分アゴニスト」と呼ばれる。主要部位リガンドが存在する場合、部分アゴニストがそのリガンドの一部に取って代わり、受容体を介するCa⁺⁺流量を減少させる。主要部位リガンドが存在しないか、その濃度が低下した場合、部分アゴニストは受容体チャネル介したCa⁺⁺流量を増加させるように作用する。

【0007】

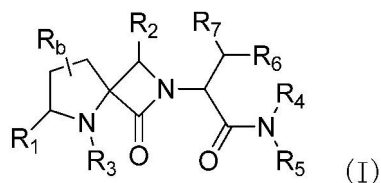
当該技術分野では、NMDA受容体のグリシン結合部位と結合することができ、医薬品としての有益性が得られる、新規でより特異的/強力な化合物が依然として必要とされている。さらに医療分野では、経口送達可能な形態のこのような化合物が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

本明細書の少なくとも一部には、NMDAモジュレーターとなる化合物、例えば、NMDAの部分アゴニストが提供される。例えば、本明細書には式（I）：

【化1】



によって表される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、立体異性体およびN-オキシドが開示され、式中、

R_bは、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよびC₁～C₆アルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

R_1 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_2 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_3 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および窒素保護基からなる群より選択され；

R_4 および R_5 は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_4 および R_5 は、一緒になって、それらが結合している窒素と共に、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基と任意に置換される 4 員、5 員、もしくは 6 員の複素環もしくはヘテロアリール環を形成し、 R' は、独立して、それぞれの出現につき H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R_6 は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OC(O)$ フェニルからなる群より選択され；

R_7 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

または他の実施形態では、式 (I) に記載される可変物は以下のように定義される：

R_6 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され（例えば、H）；

R_1 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_2 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_3 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および窒素保護基からなる群より選択され；

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、X、および $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-X であり、X は、

(i) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

(ii) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって、環原子のうちの 1 個、2 個または 3 個が独立して、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択されるヘテロアリール；

(iii) 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって、環原子のうちの 1 個、2 個、または 3 個が、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択されるヘテロシクリル；

(iv) フェニル

からなる群より選択され；

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基と置換され、 R' は、独立して、それぞれの出現につき H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；ヘテロアリールおよびフェニルは、それぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基と置換され；または

R_4 および R_5 は、一緒になって、それらが結合している窒素とともに、

4 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって；ヘテロシクリルは 2 個を超えない環ヘテロ原子 (R_4 および R_5 と結合している窒素原子を含む) を含み、第二の環ヘテロ原子は、存在する場合、独立して、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択され；ヘテロシクリルは任意選択で、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されるヘテロシクリル；または

5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって、ヘテロアリールは 4 個を超えない環ヘテロ原子 (R_4 および R_5 と結合している窒素原子を含む) を含み、追加の環原子は、存在する場合、それぞれ独立して、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O および S からなる群より選択され；ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')$ R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基と任意に置換される、ヘテロアリールを形成し；

10

20

30

40

50

R_6 が、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OC(O)$ フェニル、および $-N(R')R'$ からなる群より選択され;

R_7 が、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0009】

本明細書には、開示される化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的に許容される組成物も提供される。例えば、このような組成物は、患者に経口投与または静脈内投与するのに適したものであり得る。

【0010】

別の態様では、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害 (ADHD)、統合失調症、精神病性障害、精神病症状、社会的引きこもり、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、フリードリヒ運動失調症、ダウン症候群、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、薬物性視神経炎、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、AIDS認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙攣、ミオクローヌス、筋攣縮、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、脊髄損傷、末梢性ニューロパチー、急性神経因性疼痛および慢性神経因性疼痛からなる群より選択される病態を治療することを、それを必要とする患者において行う方法が提供される。そのような方法は、患者に薬学的有効量の開示される化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、N-オキシドおよび水和物を投与することを含み得る。

【0011】

いくつかの実施形態では、企図される方法はうつ病の治療を含む。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、産後うつ病、季節性感情障害、双極性障害、気分障害または慢性的医学的状態を原因とするうつ病のうちの1つまたは複数を含み得る。他の実施形態では、企図される方法は統合失調症を治療するものであり得る。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、緊張型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、残遺型統合失調症、統合失調症後抑うつまたは単純型統合失調症であり得る。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】化合物Xの存在下での $[^3H]$ MK-801結合の増強を示す図である。

【図2】化合物Xを用いた海馬薄片における長期増強の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本開示は概略的には、NMDAを調節することができる化合物、例えば、NMDAアンタゴニストもしくは部分アゴニスト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。

【0014】

定義

「治療(すること)」は、病態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、緩和(すること)、軽減(すること)、調節(すること)または消失(させること)を包含する。

【0015】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、例えば、本明細書ではそれぞれ $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_3 \sim C_4$ アルケニルと呼ばれる、炭素原子が2~6個または3~4個の直鎖状または分岐鎖状の基のような、炭素間二重結合を少なくとも1つ有する不飽和の直鎖状または分岐鎖状炭化水素を指す。例示的なアルケニル基としては、限定されないが、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられる。

【0016】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素と結合した直鎖状または分岐

鎖状アルキル基（アルキル - O - ）を指す。例示的なアルコキシ基としては、限定されないが、本明細書ではそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび $C_2 \sim C_6$ アルコキシと呼ばれる、炭素原子が 1 ～ 6 個または 2 ～ 6 個のアルコキシが挙げられる。例示的なアルコキシ基としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される「アルケニルオキシ」という用語は、酸素と結合した直鎖状または分岐鎖状アルケニル基（アルケニル - O）を指す。例示的なアルケノキシ基としては、限定されないが、炭素原子が 3 ～ 6 個のアルケニル基を有する基（例えば、 $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシとも呼ばれる）が挙げられる。例示的な「アルケノキシ」基としては、限定されないが、アリルオキシ、ブテニルオキシが挙げられる。

10

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用される「アルキニルオキシ」という用語は、酸素と結合した直鎖状または分岐鎖状アルキニル基（アルキニル - O）を指す。例示的なアルキニルオキシ基としては、限定されないが、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、例えばプロピニルオキシが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、飽和直鎖状または分岐鎖状炭化水素、例えば、本明細書ではそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルと呼ばれる炭素原子が 1 ～ 6 個、1 ～ 4 個または 1 ～ 3 個の直鎖状または分岐鎖状の基などを指す。例示的なアルキル基としては、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、ヘキシルなどが挙げられる。本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1 つまたは複数の水素原子が 1 つまたは複数の独立して選択されるハロゲンに置き換わった、飽和直鎖状または分岐鎖状アルキル基を指す。「ハロアルキル」という用語は、全部の水素原子が独立して選択されるハロゲンに置き換わったアルキル基（「ペルハロ」アルキル基と呼ばれることもある）を包含する。例示的なハロアルキル基としては、限定されないが、 CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CF_3 、 $CHFCH_2Cl$ が挙げられる。

20

30

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、炭素間三重結合を少なくとも 1 つ有する不飽和直鎖状または分岐鎖状炭化水素、例えば、本明細書ではそれぞれ $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$ アルキニルと呼ばれる炭素原子が 2 ～ 6 個または 3 ～ 6 個の直鎖状または分岐鎖状の基などを指す。例示的なアルキニル基としては、限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される「架橋シクロアルキル」という用語は、隣接しない 2 つの原子が CH_2 または CH_2CH_2 基によって連結されている単環式 4 ～ 7 員シクロアルキル基と定義される。「架橋シクロアルキル」は 1 つまたは複数のフェニル環、部分不飽和環または飽和環と融合していてもよい。架橋炭素環基の例としては、限定されないが、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクテンなどが挙げられる。

40

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語はラジカル - C(O) - を指す。本明細書で使用される「シアノ」という用語はラジカル - CN を指す。「ニトロ」という用語はラジカル - NO₂ を指す。「H」という用語は水素を指す。

50

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される「シクロアルコキシ」という用語は、酸素と結合したシクロアルキル基（シクロアルキル - O - ）を指す。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、例えば、本明細書では例えば「C₃₋₆シクロアルキル」または「C₄₋₆シクロアルキル」と呼ばれ、シクロアルカンから誘導される、炭素が3～6個または4～6個の単環式飽和または部分不飽和炭化水素基を指す。例示的なシクロアルキル基としては、限定されないが、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロブタン、シクロプロパン、またはシクロペンタンが挙げられる。

10

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを指す。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、1個または複数個のヘテロ原子、例えば、1～3個の窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子を含む単環式芳香族4～6員環系を指す。可能な場合、前記ヘテロアリール環は、隣接するラジカルと炭素または窒素を介して結合していてもよい。ヘテロアリール環の例としては、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。

20

【 0 0 2 7 】

「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語は当該技術分野で認められているものであり、窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子を1～3個含む飽和または部分不飽和4～7員環構造を指す。複素環は、1つまたは複数のフェニル環、部分不飽和環または飽和環と融合していてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピペラジンが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される「ヘテロシクリルアルコキシ」という用語はヘテロシクリル - アルキル - O - 基を指す。

30

【 0 0 2 9 】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」という用語はヘテロシクリル - O - アルキル - 基を指す。

【 0 0 3 0 】

「ヘテロシクロキシ」という用語はヘテロシクリル - O - 基を指す。「シクロアルキルオキシ」という用語はシクロアルキル - O - 基を指す。

【 0 0 3 1 】

「ヘテロアリールオキシ」という用語はヘテロアリール - O - 基を指す。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される「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。

40

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は基 = Oを指す。

【 0 0 3 4 】

「窒素保護基」または「アミノ保護基」という用語は当該技術分野で認められているものであり、本明細書で使用される場合、アミノ（第一級または第二級）基の窒素原子と共有結合し、合成段階ではアミノ基の反応性を一時的に遮断し、合成段階が終了すると選択的に除去される化学的部分を指す。窒素保護基としては、例えば、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、tert - ブトキシカルボニル（Boc）、カルボベンジルオキシカルボニル（Cbz）、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、アセチル

50

、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、フタルイミド、ベンジル (Bn)、p - メトキシベンジル、p - メトキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、トリフェニルメチル、ベンジリデンおよび p - トルエンシルホニル (Ts) が挙げられる。いくつかの実施形態では、窒素保護基は、本明細書で定義される次の式： $-C(O)OR_{31}$ または $-C(O)R_{32}$ のいずれか一方を有し得る。

【0035】

本開示で使用される「部分NMDA受容体アゴニスト」は一般に、NMDA受容体のグリシン結合部位に結合することができる化合物を指し、NMDA受容体アゴニストは、低濃度では実質的にアゴニストとして作用し、高濃度では実質的にアンタゴニストとして作用する。このような濃度はあらゆる「部分アゴニスト」について実験的に決定される。

10

【0036】

「薬学的に許容される、または薬理的に許容される」は、必要に応じて動物またはヒトに投与したときに有害反応、アレルギー反応をはじめとする不都合な反応を引き起こさない分子の実体および組成物を包含する。ヒトに投与する場合、製剤がFDA生物製剤局の基準で求められる無菌性、発熱原性、一般的安全性および純度に関する基準を満たさなくてはならない。

【0037】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、医薬品投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、等張剤および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質にこのような媒質および薬剤を使用することは当該技術分野で周知である。組成物はほかにも、補助的な、追加の、または増強された治療機能をもたらす他の活性化合物を含有し得る。

20

【0038】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される担体とともに製剤化されて含む組成物を指す。

【0039】

「個体」、「患者」または「対象」は互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラットをはじめとするげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、最も好ましくはヒトを含めた任意の動物を包含する。本発明の化合物はヒトなどの哺乳動物に投与することができるが、獣医学的治療を必要とする動物、例えば、家庭動物（例えば、イヌ、ネコなど）、農業動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳動物にも投与することができる。本発明の方法で治療する哺乳動物は、例えば疼痛またはうつ病の治療が望まれる哺乳動物であるのが望ましい。「調節」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包含する。

30

【0040】

本明細書では、「治療有効量」という用語は、組織、系、動物またはヒトに研究者、獣医、医師またはその他の臨床医が求める生物学的または医学的応答を引き起こす対象化合物の量を意味する。本発明の化合物を治療有効量で投与して疾患を治療する。あるいは、化合物の治療有効量とは、所望の治療および/または予防効果を得るのに必要な量、例えば、うつ病の症状の軽減をもたらす量などのことである。

40

【0041】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩（1つまたは複数）」という用語は、本発明の組成物に使用される化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を指す。本発明の組成物に含まれる本来塩基性の化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩の調製に使用し得る酸には、非毒性酸付加塩、すなわち、限定されないが、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン

50

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、グルカロナート (glucaronate)、糖酸塩、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-ナフトアート)) を含めた薬理学的に許容される陰イオンを含む塩を形成する酸がある。本発明の組成物中に含まれる本来酸性の化合物は、様々な薬理学的に許容される陽イオンと塩基性塩を形成することができる。このような塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、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。本発明の組成物中に含まれ塩基性または酸性部分を含む化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩も形成し得る。本開示の化合物は酸性基および塩基性基の両方、例えば、1つのアミノ基と1つのカルボン酸基を含有し得る。そのような場合、化合物は酸付加塩、両性イオンまたは塩基そのものとして存在し得る。

10

【0042】

本開示の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含み、したがって、幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。本明細書で使用される「立体異性体」という用語は、あらゆる幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体からなる。このような化合物は、立体中心炭素原子の周囲にある置換基の立体配置に応じて記号「R」または「S」と表記され得る。本発明は、このような化合物の各種立体異性体およびそれらの混合物を包含する。立体異性体には鏡像異性体およびジアステレオ異性体が含まれる。鏡像異性体またはジアステレオ異性体の混合物は、命名法では「(±)」と表記され得るが、当業者は、構造が暗にキラル中心を示し得ることを理解するであろう。

20

【0043】

本開示の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含み、したがって、幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。鏡像異性体およびジアステレオ異性体は、立体中心炭素原子の周囲にある置換基の立体配置に応じて記号「(+)」、「(-)」、「R」または「S」と表記され得るが、当業者は、構造が暗にキラル中心を示し得ることを理解するであろう。本発明の化合物中には、炭素間二重結合周囲の置換基の配置またはシクロアルキルもしくは複素環周囲の置換基の配置により生じる幾何異性体も存在し得る。記号

30

【化2】

—

は、本明細書に記載される単結合、二重結合または三重結合であり得る結合を表す。炭素間二重結合周囲の置換基については、「Z」または「E」立体配置であることが示され、ここでは、「Z」および「E」という用語はIUPAC標準に従って使用される。特に明記されない限り、二重結合が記されている構造は「E」異性体および「Z」異性体の両方を包含する。あるいは、炭素間二重結合周囲の置換基を「シス」または「トランス」と呼ぶこともあり、この場合、「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「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置も「シス」または「トランス」と表記されることがある。「シス」という用語は環の面の同じ側にある置換基を表し、「トランス」という用語は環の面の反対側にある置換基を表す。化合物の混合物で置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置されている場合、「シス/トランス」と表記される。

40

【0044】

本明細書で使用される「立体異性体」という用語は、あらゆる幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体からなる。本発明は、このような化合物の各種立体異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0045】

50

本発明の化合物の個々の鏡像異性体およびジアステレオ異性体は、不斉中心または立体中心を含む市販の出発物質から合成することによって、あるいはラセミ混合物を調製した後、当業者に周知の分割法によって、調製することができる。このような分割法の例には、(1)鏡像異性体の混合物とキラル補助基とを結合させ、得られたジアステレオ異性体の混合物を再結晶もしくはクロマトグラフィーによって分離し、補助基から光学的に純粋な生成物を遊離させる方法、(2)光学活性分割剤を用いる塩の形成、(3)光学鏡像異性体の混合物をキラル液体クロマトグラフ用カラムで直接分離する方法、または(4)立体選択的薬学試薬または酵素試薬を用いる速度論的分割がある。このほか、ラセミ混合物をキラル相ガスクロマトグラフィーまたはキラル溶液中の化合物の結晶化などの周知の方法によって、その構成成分の鏡像異性体に分割することができる。新たな立体中心の形成または既存の立体中心の変換の過程で単一の反応物質が不均等な立体異性体の混合物を形成する化学反応または酵素反応である立体選択的合成が当該技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択的変換およびジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、CarreiraおよびKvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照されたい。

10

【0046】

本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態のほか、非溶媒和形態として存在してもよく、本発明は溶媒和形態と非溶媒和形態の両方を包含するものとする。一実施形態では、化合物は非晶質である。一実施形態では、化合物は単一の多形である。別の実施形態では、化合物は多形の混合物である。別の実施形態では、化合物は結晶形態である。

20

【0047】

本発明はこのほか、1つまたは複数の原子が天然に通常みられる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換わっている以外は本明細書に記載の化合物と同一である、同位体で標識された本発明の化合物を包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl などが挙げられる。例えば、本発明の化合物は、1つまたは複数のH原子がジユテリウムに置き換えられる。

30

【0048】

同位体で標識されたある特定の開示化合物(例えば、 ^3H および ^{14}C で標識されたもの)が化合物および/または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム同位体化(すなわち、 ^3H)および炭素-14(すなわち、 ^{14}C)同位体は、その調製が容易で検出感度が高いため特に好ましい。さらに、ジユテリウム(すなわち、 ^2H)などのさらに重い同位体で置換することにより、代謝安定性の増大による特定の治療的利点(例えば、in vivo半減期の増大または必要投与量の減少)が得られることがあるため、状況によってはこのような置換が好ましいものになり得る。同位体で標識された本発明の化合物は一般に、例えば本明細書の実施例に開示される方法と同様の方法に従い、非同位体標識試薬を同位体標識試薬に置き換えることによって調製され得る。

40

【0049】

「プロドラッグ」という用語は、in vivoで変換されて開示の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物を指す。この変換は、様々な場所(腸管腔内で、または腸管、血液もしくは肝臓を通過するとき)で様々な機序(エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、酸化および/または還元的代謝など)によって起こり得る。プロドラッグは当該技術分野で周知である(例えば、Rautio, Kumpulainenら, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255を参照されたい)。例えば、本発明の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、酸性基の水素原子が基、例えば($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$)アルキル、($\text{C}_2 \sim$

50

C₁₂) アルカノイルオキシメチル、炭素原子を 4 ~ 9 個有する 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、炭素原子を 5 ~ 10 個有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) - エチル、炭素原子を 3 ~ 6 個有するアルコキシカルボニルオキシメチル、炭素原子を 4 ~ 7 個有する 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、炭素原子を 5 ~ 8 個有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、炭素原子を 3 ~ 9 個有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、炭素原子を 4 ~ 10 個有する 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) アルキルおよびピペリジノ - 、ピロリジノ - またはモルホリノ (C₂ ~ C₃) アルキルなどに置き換わることによって形成されるエステルを含み得る。

【0050】

同様に、本発明の化合物がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子が基、例えば (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) エチル、1 - メチル - 1 - ((C₁ ~ C₆) アルカノイルオキシ) エチル (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、 - アミノ (C₁ ~ C₄) アルカノイル、アリールアシルおよび - アミノアシル基がそれぞれ独立して、天然の L - アミノ酸、P(O)(OH)₂、P(O)(O(C₁ ~ C₆) アルキル)₂ またはグリコシル (ヘミアセタール型炭水化物のヒドロキシル基の除去によって生じるラジカル) から選択される - アミノアシルまたは - アミノアシル - - アミノアシルなどに置き換わることによって形成され得る。

【0051】

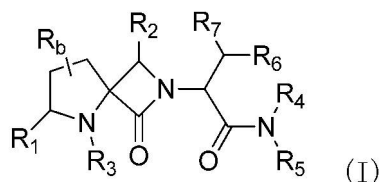
本発明の化合物にアミン官能基を組み込む場合、プロドラッグは、例えば、アミドまたはカルバミン酸エステル、N - アシルオキシアルキル (a c イルオキシ a k イル) 誘導体、(オキソジオキソレニル) メチル誘導体、N - マンニツヒ塩基、イミンまたはエナミンの生成によって形成され得る。さらに、第二級アミンが代謝的に切断されて生物活性第一級アミンを生じ得る、あるいは第三級アミンが代謝的に切断されて生物活性第一級または第二級アミンが生じ得る。例えば、Simplificiora, Molecules 2008, 13, 519 およびその参考文献を参照されたい。

【0052】

化合物

開示される化合物には、式 (I) :

【化 3】



によって表される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、立体異性体および N - オキシドが含まれ、式中、

R_b は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび C₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択され；

R₁ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R₂ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R₃ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、および窒素保護基からなる群より選択され、

R₄ および R₅ は、独立して、H、もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R₄ および R₅ は、一緒になって、それらが結合している窒素と共に、ハロゲン、シアノ、オキソ

、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より選択される1つ以上の置換基と任意に置換される、4員、5員、もしくは6員の複素環もしくはヘテロアリール環を形成し、 R' が、独立して、それぞれの出現につきHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R_6 は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OC(O)$ フェニルからなる群より選択され；

R_7 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

または他の実施形態では、式(I)に記載される可変物は以下のように定義される：

R_b はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され（例えば、H）；

R_1 はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_2 はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_3 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および窒素保護基からなる群より選択され；

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、X、および $C_1 \sim C_6$ アルキレン-Xからなる群より選択され、Xは、

(i) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

(ii) 5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって、環原子のうちの1個、2個または3個が独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より選択されるヘテロアリール；

(iii) 3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって、環原子のうちの1、2、もしくは3個が独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より選択されるヘテロシクリル；ならびに

(iv) フェニル；

からなる群より選択され；

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、それぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される1～3つの置換基と置換され、 R' が、それぞれの出現につきHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；ヘテロアリールおよびフェニルが、それぞれ任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される、1～3つの置換基と置換され；または

R_4 および R_5 は、一緒になって、それらが結合している窒素とともに、

4～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって；ヘテロシクリルは2個を超えない環ヘテロ原子(R_4 および R_5 と結合している窒素原子を含む)を含み、第二の環ヘテロ原子が、存在する場合、独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より選択され；ヘテロシクリルは任意選択で、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される1つ～3つの置換基で置換されるヘテロシクリル；または

5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって、ヘテロアリールは4個を超えない環ヘテロ原子(R_4 および R_5 と結合している窒素原子を含む)を含み、さらなる環ヘテロ原子が、存在する場合、それぞれ独立して、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、OおよびSからなる群より選択され；ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される1つ～3つの置換基で置換されるヘテロアリール；を形成し；

R_6 は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OC(O)$ フェニル、および $-N(R')R'$ からなる群より選択され；

R_7 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R_1 はHである。他の実施形態では、 R_1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

、例えば CH_3 である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、 R_2 は H である。他の実施形態では、 R_2 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、例えば CH_3 である。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、 R_3 は H である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、 R_3 は窒素保護基である。いくつかの実施形態では、 R_3 は、式 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{31}$ であって、式中 R_{31} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルであって、任意選択で 1 ~ 3 個の独立して選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されている、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルが任意選択で 1 ~ 3 個の独立して選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されている、- $\text{CH}_2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル；フェニルが任意選択で、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロ、 SO_2Me 、シアノおよび - $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、- $\text{CH}_2 -$ フェニル；ならびに - $\text{CH}_2 -$ ピリジルからなる群より選択される、式 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{31}$ を有する。ある特定の実施形態では、 R_{31} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（例えば *tert*-ブチル）である。他の実施形態では、 R_3 は式 - $\text{C}(\text{O})\text{R}_{32}$ であって、式中 R_{32} が、H； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル；任意選択で $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロ、 SO_2Me 、シアノ、および - $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基と置換されるフェニル；ならびにピリジルからなる群より選択される、式 - $\text{C}(\text{O})\text{R}_{32}$ を有する。特定の実施形態では、 R_{32} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（例えば - CH_3 またはイソ-プロピル）である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、X、および - $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン - X からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される。他の実施形態では、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、H および - $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン - X からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、 R_4 および R_5 は、H である。他の実施形態では、 R_4 および R_5 のうちの一方は H であり、他方が - $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン - X である。これらのうちある特定の実施形態では、本化合物は、以下の特徴のうちの一方または両方（例えば両方）を含むことができる：(i) - $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン - X が - $\text{CH}_2 - \text{X}$ であることと；(ii) X が、5 ~ 6 個の環原子を含むフェニルもしくはヘテロアリールであって、この環原子のうちの 1、2、もしくは 3 個が独立して、N、NH、N($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O および S からなる群より選択され、それぞれが、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、および - N(R') R' からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基と任意に置換される。

【 0 0 5 8 】

他の実施形態では、 R_4 および R_5 は、共に、本明細書に上述またはいずれかに記載した複素環またはヘテロアリール環を形成する。ある特定の実施形態では、 R_4 および R_5 は共に、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、およびイソチアゾリジニルからなる群より選択された環といった、複素環を形成する。ある特定の実施形態では、 R_4 および R_5 は共に、ピロリジニル環を形成する。特定の実施形態では、 R_4 および R_5 は共に、例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ジアジニル、オキサジニル、およびチアジニルからなる群より選択される環といった、ヘテロアリール環を形成する。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は H であり； R_2 は H であり； R_3 は H であり； R_4 および

R_5 は共にピロリジン環を形成する。いくつかの実施形態では、 R_1 はHであり； R_2 はHであり； R_3 はHであり； R_4 および R_5 はHである。いくつかの実施形態では、 R_1 はHまたは CH_3 であり； R_2 はHまたは CH_3 であり； R_3 はHであり； R_4 および R_5 は共にピロリジニル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R_1 はHまたは CH_3 であり； R_2 はHまたは CH_3 であり； R_3 はHであり； R_4 および R_5 のうち的一方がHであり、他方が $-CH_2-X$ であり、式中Xが5～6員環原子を含むフェニルまたはヘテロアリールであり、この環原子のうちの1、2、もしくは3つが、独立して、N、NH、N(C1～C3アルキル)、O、およびSからなる群より選択され；それぞれが任意に、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R$ からなる群より独立して選択される1～3つの置換基と置換される。いくつかの実施形態では、 R_1 はHまたは CH_3 であり； R_2 はHまたは CH_3 であり； R_3 は窒素保護基（例えば $-C(O)OR_{31}$ もしくは $-C(O)R_{32}$ ）であり； R_4 および R_5 が共にピロリジニル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R_1 はHまたは CH_3 であり； R_2 はHまたは CH_3 であり； R_3 は窒素保護基（例えば $-C(O)OR_{31}$ もしくは $-C(O)R_{32}$ ）であり； R_4 および R_5 がHである。いくつかの実施形態では、 R_1 はHまたは CH_3 であり； R_2 はHまたは CH_3 であり； R_3 は窒素保護基（例えば $-C(O)OR_{31}$ もしくは $-C(O)R_{32}$ ）であり； R_4 および R_5 のうち的一方がHであり、他方が $-CH_2-X$ であり、式中Xが、5～6つの環原子を含むフェニルまたはヘテロアリールであって、環原子のうちの1、2、もしくは3つが、独立して、N、NH、N(C1～C3アルキル)、O、およびSからなる群より選択され、それぞれが、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、および $-N(R')R'$ からなる群より独立して選択される1～3つの置換基と任意に置換される。

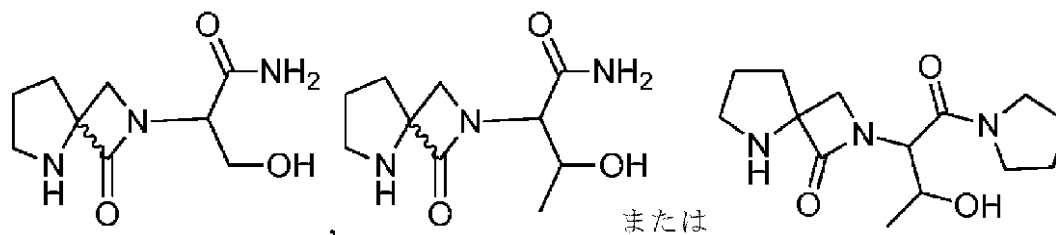
【0060】

（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）いくつかの実施形態では、 R_6 は、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1\sim C_6$ アルキル、および $-OC(O)$ フェニルからなる群より選択される。（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）特定の実施形態では、 R_6 は、 $-OH$ である。（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）他の実施形態では、 R_6 は、 $-NH_2$ である。（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）いくつかの実施形態では、 R_7 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、例えば CH_3 である。（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）いくつかの実施形態では、 R_6 は、 $-OH$ または $-NH_2$ であり、 R_7 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、例えば CH_3 である。（上述の実施形態のうちのいずれかを含む）いくつかの実施形態では、 R_b はHである。

【0061】

いくつかの実施形態では、本化合物は、表1および/または実施例に記載される化合物から選択される。特定の実施形態では、本開示の化合物は、式

【化4】



を有する化合物を含む。

【0062】

本開示の化合物およびその製剤は複数のキラル中心を有し得る。各キラル中心は独立して、R、SまたはRとSの任意の混合物であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、キラル中心は、R：Sの比が約100：0～約50：50、約100：0～約75：25、約100：0～約85：15、約100：0～約90：10、約100：0～約95：50

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であり得る。1つまたは複数の異性体(すなわち、Rおよび/またはS)をより大きい比で含む本開示の化合物の製剤の方が、開示される化合物または化合物の混合物のラセミ製剤に比して増強された治療的特徴を有し得る。いくつかの場合には、化学式が、さらに楔形の実線または楔形の破線と結合した記述子「-(R)-」または「-(S)-」を含む。この記述子は、3つの他の置換基と結合し、示されるR立体配置またはS立体配置のいずれかを有するメチン炭素(CH)を示すためのものである(例えば、表1を参照されたい)。

10

【0063】

開示される化合物は、効率的なNMDA受容体の陽イオンチャネル開口をもたらし得、例えば、NMDA受容体のグルタミン酸部位と結合または会合して、陽イオンチャネルの開口を補助し得る。本開示の化合物を用いて、アゴニストとしての作用を介してNMDA受容体を調節し(オンまたはオフにし)得る。

【0064】

本明細書に記載の化合物はグリシン部位NMDA受容体部分アゴニストであり得る。この文脈で使用される部分アゴニストは、低濃度では類似体がアゴニストとして作用し、高濃度では類似体がアンタゴニストとして作用することを意味することが理解されるであろう。グリシン結合はグルタミン酸によってもグルタミン酸の競合阻害剤によっても阻害されることはなく、また、NMDA受容体上のグルタミン酸と同じ部位では結合しない。NMDA受容体には第二の別のグリシン結合部位が存在する。したがって、NMDA受容体のリガンド依存性イオンチャネルは少なくともこの2つの異なるアロステリック部位の制御下にある。開示される化合物は、NMDA受容体のグリシン結合部位と結合または会合することができる部位であり得る。いくつかの実施形態では、開示される化合物は、既存のNMDA受容体グリシン部位部分アゴニストの活性の10倍以上の効力を有する。

20

【0065】

本開示の化合物は高い治療指数を示し得る。本明細書で使用される治療指数は、集団の50%に毒性を引き起こす用量(すなわち、TD₅₀)と、集団の50%に有効な用量(すなわち、ED₅₀)との比を指す。したがって、治療指数=(TD₅₀):(ED₅₀)である。いくつかの実施形態では、開示される化合物は、治療指数が少なくとも約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である。

30

【0066】

組成物

他の態様では、本開示の化合物と、任意選択で薬学的に許容される賦形剤とを含む、製剤および組成物が提供される。いくつかの実施形態では、企図される製剤は、1つまたは複数の本開示の化合物のラセミ混合物を含む。

【0067】

企図される製剤は、使用するための任意の様々な形態で調製され得る。限定するわけではないが、例を挙げると、化合物は、製剤技術分野で知られている、動物に活性な薬剤を投与するための経口投与、皮下注射をはじめとする方法に適した製剤に調製され得る。

40

【0068】

製剤中の本明細書に記載される開示化合物の量は、個体の病的状態、年齢、性別および体重などの要因によって異なり得る。最適な治療効果が得られるよう投与レジメンを調節する。例えば、単回ボラスを投与してもよく、また複数の分割用量を時間をかけて投与してもよく、また治療状況の緊急度に応じて用量を増減させてもよい。投与を容易にし、用量を均一にするため、非経口組成物を投与単位形態で製剤化するのが特に有利である。本明細書で使用される投与単位形態は、治療する哺乳動物対象に対する単位用量として適した物理的に分離した単位を指し、各単位には、所望の治療効果が得られるよう計算され

50

た所定量の活性化化合物が、必要な医薬担体とともに含まれている。

【0069】

本発明の投与単位形態の仕様は、(a)選択する化合物の固有の特徴および達成すべき特定の治療効果ならびに(b)個体の感度を治療するためのこのような活性化化合物の合成技術分野に本来存在する制限によって決まり、これに直接依存する。

【0070】

治療用組成物は通常、製造および保管条件下で無菌および安定でなければならない。組成物を、薬物濃度を高めるのに適した溶液、微細乳濁液、リポソームをはじめとする秩序構造として製剤化することができる。担体は、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など)およびその混合物を含有する、溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどの使用によって、分散液の場合は必要とされる粒子径を維持することによって、また界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、マンニトール、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を含むのが好ましい。注射用組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含ませることによって、その持続的吸収をもたらすことができる。

10

【0071】

化合物を徐放性製剤、例えば、徐放ポリマーを含む組成物として投与することができる。化合物は、化合物を即時放出から保護する担体を用いて、埋込物およびマイクロカプセル送達システムを含めた徐放製剤などに調製することができる。生分解性生体適合性ポリマー、例えば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、ポリグリコール酸コポリマー(PLG)などを使用することができる。このような製剤を調製するための多数の方法が当業者に一般的に知られている。

20

【0072】

必要量の化合物を、必要に応じて上に挙げた成分の1つまたはその組合せとともに適切な溶媒に組み込んだ後、ろ過滅菌することにより、無菌注射用液剤を調製することができる。一般に、基礎となる分散媒と、上に挙げたもののうち必要とされる他の成分とを含有する無菌賦形剤に活性化化合物を組み込むことにより、分散液剤を調製する。無菌注射用液剤を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法には、有効成分と任意の追加の所望成分の粉末が、予め滅菌ろ過したその溶液から得られる真空乾燥および凍結乾燥がある。

30

【0073】

本発明の代替的な態様によれば、化合物を、その化合物の溶解性を増強する1つまたは複数の追加の化合物とともに製剤化し得る。

【0074】

方法

治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することによって、病態の治療を、それを必要とする患者において行う方法が提供される。いくつかの実施形態では、病態は精神病態であり得る。例えば、精神疾患を治療し得る。別の態様では、神経系病態を治療し得る。例えば、中枢神経系、末梢神経系および/または眼球に発症する病態を治療し得る。いくつかの実施形態では、神経変性疾患を治療し得る。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、本方法は、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害(ADHD)、統合失調症、精神病性障害、精神病症状、社会的引きこもり、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、離脱症状、アヘン中毒、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、欠如、喪失または新たに記憶する能力の低下)、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードリヒ運動失調症、ダウン症候群、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、薬物性視神

50

経炎、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、A I D S 認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙攣、ミオクロヌス、筋攣縮、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、脊髄損傷、末梢性ニューロパチー、急性神経因性疼痛および慢性神経因性疼痛に罹患している患者に化合物を投与することを含む。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、加齢による記憶障害、統合失調症、特殊学習障害、発作、脳卒中後の痙攣、脳虚血、低血糖、心停止、癲癇、片頭痛、A I D S 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を治療する方法が提供される。

10

【 0 0 7 7 】

ある特定の実施形態では、統合失調症を治療する方法が提供される。例えば、本明細書で企図される方法および組成物を用いて、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）、緊張型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、残遺型統合失調症、統合失調症後抑うつおよび単純型統合失調症を治療し得る。このほか、本明細書で企図される方法および組成物を用いて、精神病性障害、例えば統合失調感情障害破瓜型統合失調症妄想性障害破瓜型統合失調症短期精神病性障害破瓜型統合失調症妄想または幻覚を伴う共有精神病性障害および精神病性障害などを治療し得る。

【 0 0 7 8 】

妄想型統合失調症の特徴は、妄想または幻覚がみられるが、思考障害、解体した行動または感情鈍麻は見られないことであり得る。妄想は被害妄想および／または誇大妄想であり得るが、これらに加えて嫉妬、信心深さまたは身体化などの他のテーマがみられる場合もある。解体型統合失調症の特徴は、思考障害と感情鈍麻がともにみられることであり得る。緊張型統合失調症は、患者がほとんど不動であったり、興奮した無目的な動きを示したりすることであり得る。症状には緊張病性昏迷および蠟屈症が含まれ得る。鑑別不能型統合失調症の特徴は、精神病症状がみられるが、妄想型、解体型または緊張型のいずれの基準も満たさないことであり得る。残遺型統合失調症の特徴は、陽性症状が軽度に見られるにとどまることであり得る。統合失調症後抑うつの特徴は、統合失調症の影響でうつ病エピソードが生じ、依然として低レベルの統合失調症の症状が一部みられることであり得る。単純型統合失調症は、精神病エピソードの病歴がなく、顕著な陰性症状が穏やかに進行することを特徴とし得る。

20

30

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、限定されないが、双極性障害、境界性パーソナリティ障害、薬物中毒および薬物誘発性精神病を含めた他の精神障害にみられ得る精神病症状を治療する方法が提供される。別の実施形態では、例えば妄想性障害にみられ得る妄想（例えば、「奇異ではない」妄想）を治療する方法が提供される。

【 0 0 8 0 】

このほか、限定されないが、社会不安障害、回避性パーソナリティ障害および統合失調型パーソナリティ障害を含めた病態にみられる社会的引きこもりを治療する方法が提供される。

40

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、神経因性疼痛を治療する方法が提供される。神経因性疼痛は急性または慢性であり得る。いくつかの場合には、神経因性疼痛は、ヘルペス、H I V、外傷性神経損傷、脳卒中、虚血後、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィー、複合性局所疼痛症候群、脊髄損傷、坐骨神経痛、幻肢痛、糖尿病性ニューロパチーおよび癌化学療法による神経因性疼痛などの病態を原因とするものであり得る。このほか、疼痛緩和を増強する方法および患者に鎮痛をもたらす方法が企図される。

【 0 0 8 2 】

企図されるさらなる方法としては、患者に有効量の化合物を投与することを含む、必要とする患者の自閉症および／または自閉症スペクトラム障害を治療する方法が挙げられる

50

。一実施形態では、患者に有効量の開示の化合物を投与することを含む、必要とする患者の自閉症の症状を軽減する方法が企図される。例えば、化合物を投与することにより、自閉症の症状、例えば視線を合わせない、人付き合いができない、注意欠陥、情緒が乏しい、多動性、音に異常に過敏である、不適切な会話、睡眠障害および固執などの1つまたは複数の症状の発生頻度が低下し得る。そのような発生頻度の低下は、未治療の個体（1つまたは複数）での発生頻度と比較して測定されたものであり得る。

【0083】

本明細書にはこのほか、細胞と有効量の本明細書に記載の化合物とを接触させることを含む、細胞内での自閉症標的遺伝子発現を調節する方法が提供される。自閉症遺伝子発現は、例えば、ABAT、APOE、CHRNA4、GABRA5、GFAP、GRIN2A、PDYNおよびPENKから選択されるものであり得る。別の実施形態では、患者に有効量の化合物を投与することを含む、シナプス可塑性に関連する障害に罹患している患者のシナプス可塑性を調節する方法が提供される。

10

【0084】

別の実施形態では、化合物を投与することを含む、必要とする患者のアルツハイマー病を治療する方法または例えば、例えば初期アルツハイマー病に伴って起こる記憶喪失の治療が提供される。本明細書にはこのほか、アルツハイマー病アミロイドタンパク質と有効量の開示の化合物とを接触させることを含む、*in vitro*または*in vivo*（例えば、細胞内）で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）を調節する方法が提供される。例えば、いくつかの実施形態では、化合物により、このようなアミロイドタンパク質が海馬スライス内で長期増強を阻害する能力およびアポトーシスによる神経細胞死を阻止し得る。いくつかの実施形態では、開示の化合物が、必要とするアルツハイマー病患者に神経保護特性をもたらし得る、例えば、後期アルツハイマー病による神経細胞死に対する治療効果をもたらし得る。

20

【0085】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物を投与することを含む、うつ病を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、治療は、行動または運動協調性に影響を及ぼさず、また発作活動を誘発または促進せずうつ病またはうつ病の症状を緩和し得る。本発明の子の態様による治療の対象となることが予想される例示的なうつ病の病態としては、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、産後うつ病、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（または躁うつ性障害）、気分障害、慢性の医学的状態、例えば癌または慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスなどを原因とするうつ病および心的外傷後ストレス障害が挙げられる。さらに、いずれかの形態のうつ病に罹患しているには多くの場合、不安が認められる。不安を原因とする様々な症状としては、特に恐怖、パニック、心臓の動悸、息切れ、疲労、嘔気および頭痛が挙げられる。本明細書に記載の化合物を投与することによって、不安またはそのいずれかの症状を治療し得る。

30

【0086】

本明細書にはこのほか、治療抵抗性患者、例えば、少なくとも1つもしくは少なくとも2つの化合物もしくは治療剤による適切な治療が奏効せず、かつ/またはこれまで奏効しなかった精神または中枢神経系の病態に罹患している患者の病態を治療する方法が提供される。例えば、本明細書には、a)任意選択で、患者が治療抵抗性であることを確認することと、b)前記患者に有効量の化合物を投与することとを含む、治療抵抗性患者のうつ病を治療する方法が提供される。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物を患者の急性治療に使用し得る。例えば、化合物を患者に投与して、本明細書で企図される病態の特定のエピソード（例えば、重症エピソード）を治療する。

【0088】

50

本明細書ではほかにも、1つまたは複数の他の活性薬剤と組み合わせた化合物を含む、併用療法が企図される。例えば、化合物を1つまたは複数の抗うつ薬、例えば三環系抗うつ薬、MAO-I、SSRI、二重取込み阻害剤、三重取込み阻害剤などおよび/または抗不安薬と組み合わせ得る。化合物と併用し得る例示的な薬物としては、アナフラニール、アダピン、アベンチル、エラビル、ノルプラミン、パメロール、パートフラン、セネクアン、スルモンチール、トフラニール、ピバクティル、パルネート、ナーディル、マーブラン、セレクサ、レクサプロ、ルボックス、パキシル、プロザック、ゾロフト、ウエルバトリン、エフェクサー、レメロン、サインバルタ、デシレル(トラゾドン)およびルジオミールが挙げられる。また別の例では、化合物を抗精神病薬と組み合わせ得る。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、チオキサンテン、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つまたは複数の上記治療剤との組合せは任意の適切な病態の治療に使用され得るものであり、抗うつ薬または抗精神病薬としての使用に限定されないことを理解すべきである。

【実施例】

【0089】

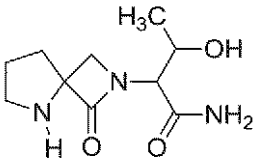
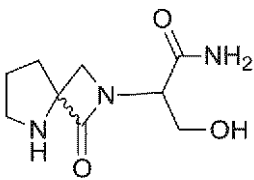
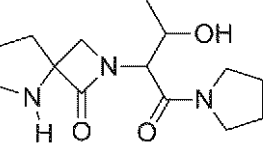
以下の実施例は単に例示目的で提供されるものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

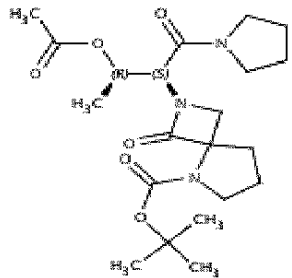
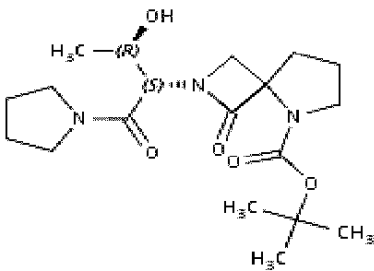
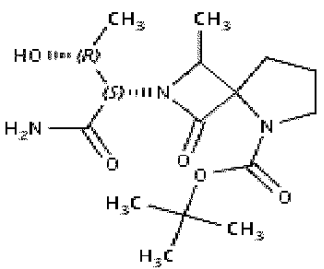
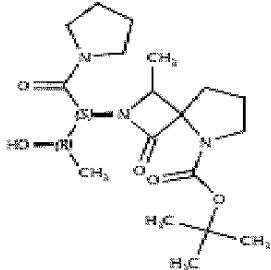
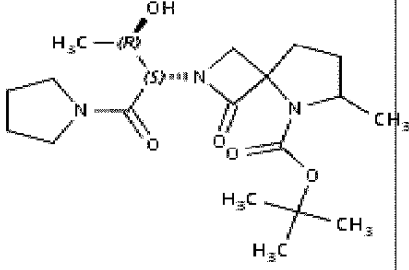
【0090】

下の表1にいくつかの例示的な本開示の化合物と、その化合物の生理化学的特徴を示す。

【0091】

【表1】

化合物	構造	分子量 (Da)	cLogP	tPSA
化合物 X		227	-1.94	96.7
化合物 Y		213	-2.36	96.7
化合物 Z		281	-1.09	72.9

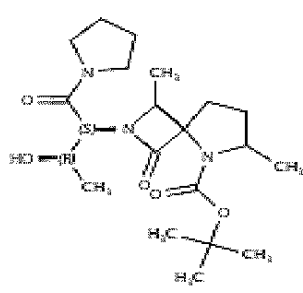
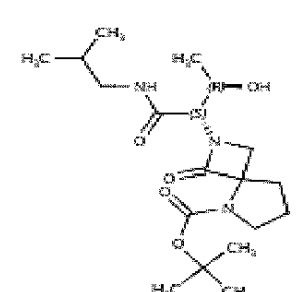
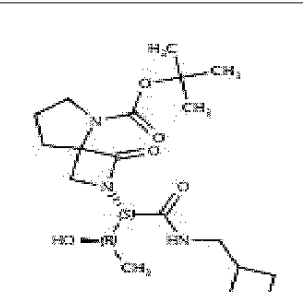
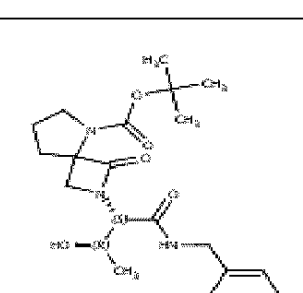
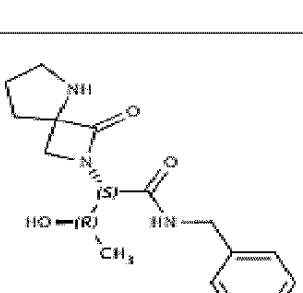
2S-19		423.5032	0.63463 9	96.46
2S-20		381.4665	0.19351 4	90.39
2S-21		341.4027	-0.2430 61	113.17
2S-24		395.4931	0.61008 9	90.39
2S-27		395.4931	0.61008 9	90.39

10

20

30

40

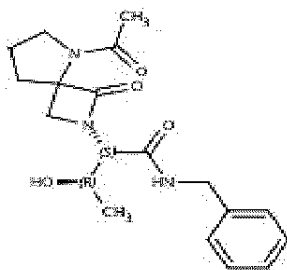
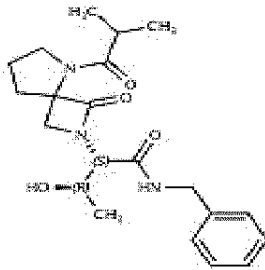
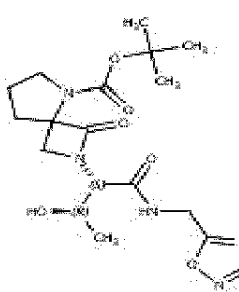
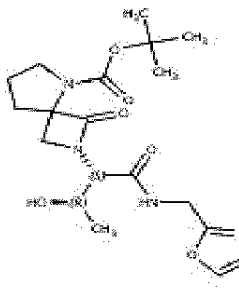
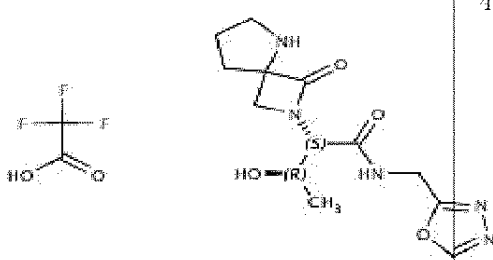
2S-30		409.5197	1.02666	90.39
2S-8		383.4824	0.80834 3	99.18
2S-9		395.4931	0.78918 6	99.18
2S-FNL-10		417.4986	1.28851	99.18
2S-FNL-11		317.3828	0.00532 027	81.67

10

20

30

40

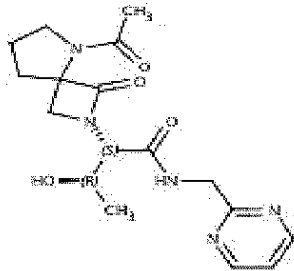
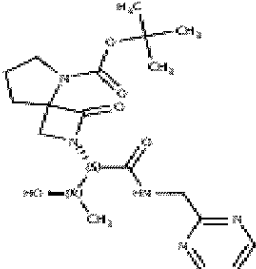
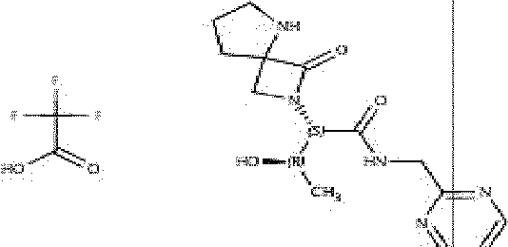
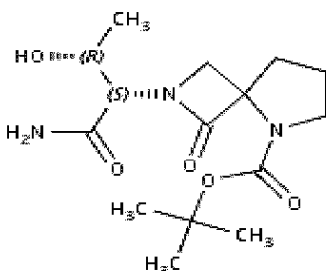
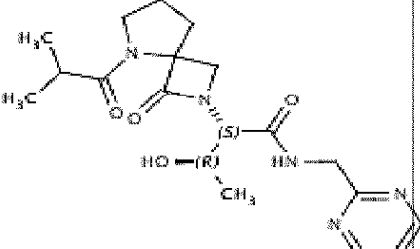
2S-FNL-12		359.4195	-0.3847 37	89.95
2S-FNL-13		387.4727	0.85878 5	89.95
2S-FNL-14		409.4369	-0.9602 94	138.1
2S-FNL-15		409.4369	-1.6568 8	138.1
2S-FNL-16		423.3444	-2.9400 7	120.59

10

20

30

40

2S-FNL-17		361.3956	-1.8818 6	115.73
2S-FNL-18		419.4748	-0.3593 4	124.96
2S-FNL-19		433.3823	-1.6029	107.45
2S-FNL-2		327.3761	-0.6596 36	113.17
2S-FNL-20		389.4488	-0.6962 33	115.73

10

20

30

40

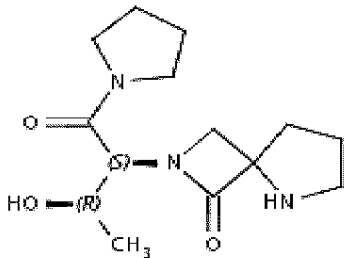
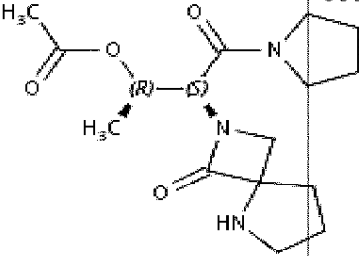
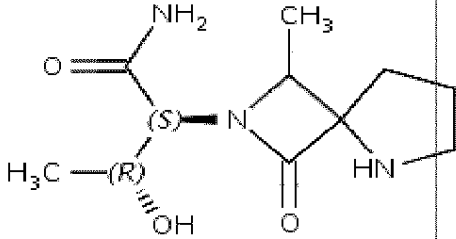
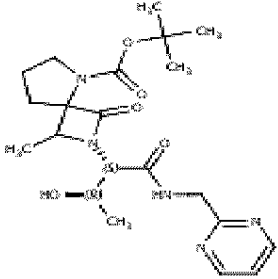
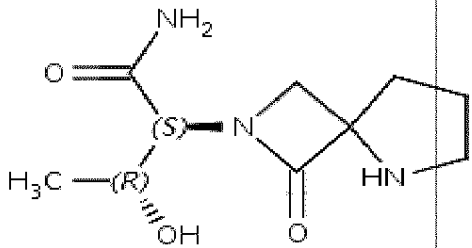
2S-FNL-21		213.2337	-2.3594	95.66
2S-FNL-22, 2S-16		313.3495	-1.0762 1	113.17
2S-FNL-23		405.4482	-0.7698 35	124.96
2S-FNL-24		305.3324	-2.0133 9	107.15
2S-FNL-25		375.4222	-1.1067 3	115.73

10

20

30

40

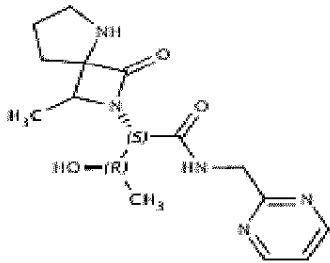
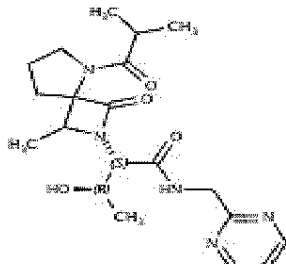
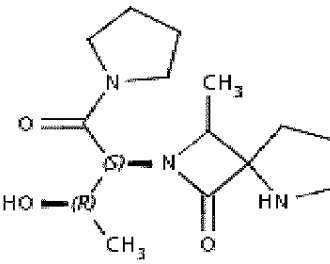
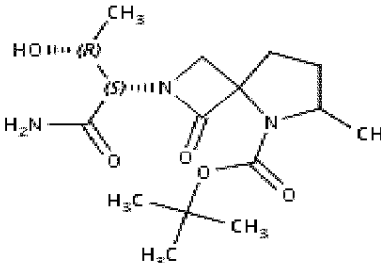
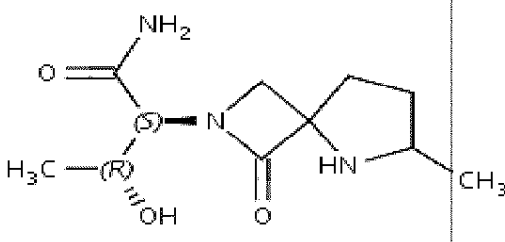
2S-FNL-26		281.3507	-1.0896 8	72.88
2S-FNL-27	HCl 	359.848	-0.6485 54	78.95
2S-FNL-28		241.2869	-1.5262 5	95.66
2S-FNL-29		433.5013	0.05115 44	124.96
2S-FNL-3		227.2603	-1.9428 3	95.66

10

20

30

40

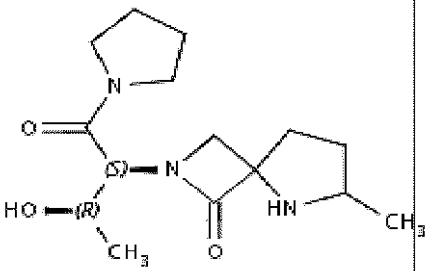
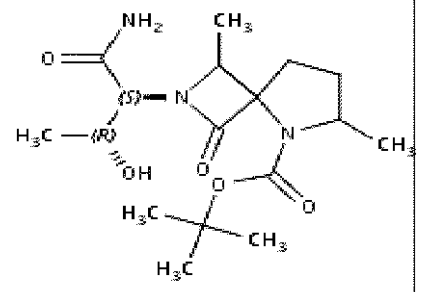
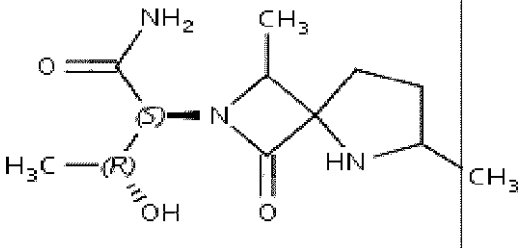
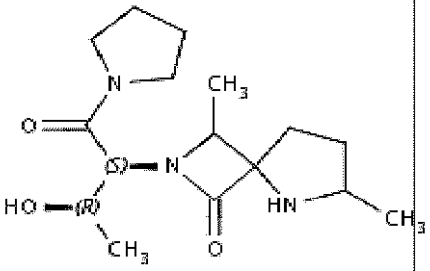
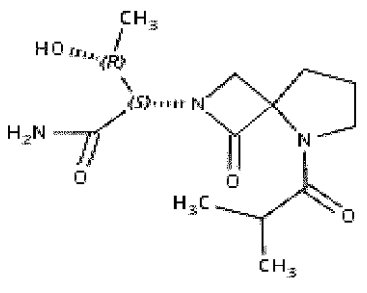
2S-FNL-30		333.3855	-1.1924	107.45
2S-FNL-31		403.4754	-0.2857 38	115.73
2S-FNL-32		295.3773	-0.6731 04	72.88
2S-FNL-33		341.4027	-0.2430 61	113.17
2S-FNL-34		241.2869	-1.5262 5	95.66

10

20

30

40

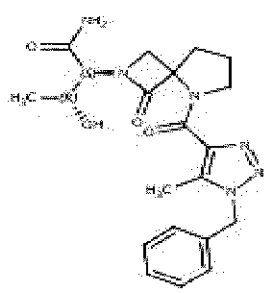
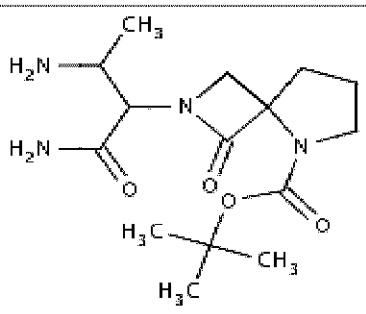
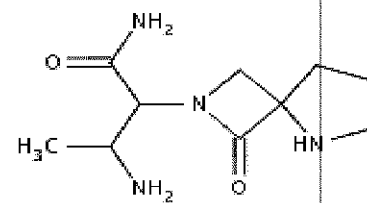
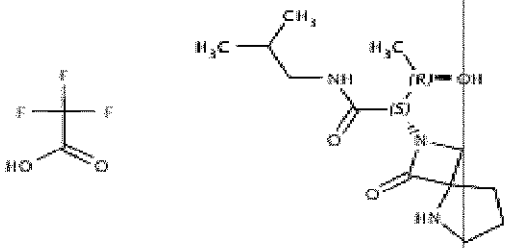
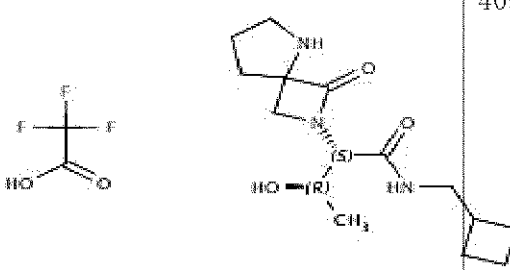
2S-FNL-35		295.3773	-0.6731 04	72.88
2S-FNL-36		355.4293	0.17351 4	113.17
2S-FNL-37		255.3134	-1.1096 8	95.66
2S-FNL-38		309.4039	-0.2565 29	72.88
2S-FNL-4		297.3501	-1.0893 6	103.94

10

20

30

40

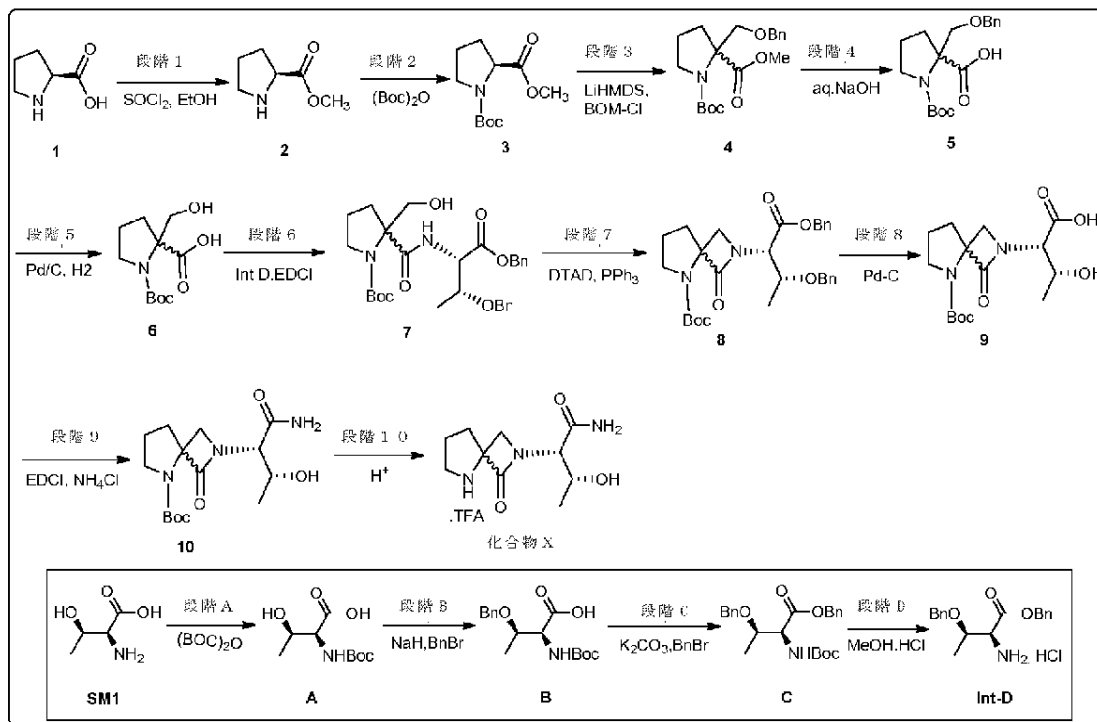
2S-FNL-5		426.4689	-0.1218 43	134.65
2S-FNL-6		326.3913	-0.7665 18	118.96
2S-FNL-7	HCl 	262.736	-2.0497 1	101.45
2S-FNL-8		397.3899	-0.4748 5	81.67
2S-FNL-9		409.4006	-0.4940 07	81.67

【 0 0 9 2 】

実施例 1 - 化合物 X の合成

スキーム 1

【化5】



10

20

【0093】

(2S, 3R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (A) の合成

L - スレオニン (SM1) (100 g、0.84 mol) を含む 1, 4 - ジオキサン (500 mL) および水 (800 mL) 攪拌溶液に Na_2CO_3 (178 g、1.67 mol) を添加し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、Boc - 無水物 (219.6 g、1.007 mol) を滴下し、16 時間攪拌し続けた。出発物質を消費した後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を 1 N の HCl (pH 約 4) を使用して中和した。水層を EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。分離された有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して A (160 g、87%) を得た。

^1H - NMR : (500 MHz, DMSO - d_6) : 6.30 (d, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.09 (d, 3H).

LCMS (m/z) : 218.1 [M⁺ - 1]

【0094】

(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

A (100 g、0.45 mol) を含む DMF (600 mL) 攪拌溶液に、60% NaH (36.5 g、0.91 mol) を N_2 雰囲気下、-20℃ で少しずつ添加し、2 時間攪拌した、これにベンジルブロミド (66.8 mL、0.55 mol) を滴下し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を氷冷した水でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で洗浄した。分離された水層を、1 N の HCl で酸性化し、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、B (100 g、71%) を得た。

【0095】

(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) ブタノアート (C) の合成

30

40

50

B (1 0 0 g、0 . 3 2 m o l) を含む DMF (4 0 0 m L) 攪拌溶液に、 K_2CO_3 (1 1 1 . 6 g、0 . 8 1 m o l) を N_2 雰囲気下で添加し、3 0 分間攪拌した。これにベンジルブロミド (4 7 . 4 m L、0 . 3 8 m o l) を滴下し、室温で1 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、5 % 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ーにより精製して、C (8 0 g、6 2 %) を得た。

1H - NMR : (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 7 . 4 1 - 7 . 2 5 (m , 1 0 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 4 . 5 5 - 4 . 5 0 (m , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 9 H) , 1 . 1 5 (d , 3 H) .

10

【 0 0 9 6 】

(2 S , 3 R) - ベンジル 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) ブタノアート (Int - D) の合成

C (8 0 g、0 . 2 0 m o l) を含むメタノール (1 0 0 m L) 攪拌溶液に、メタノール HCl (7 0 m L) を N_2 雰囲気下で添加し、1 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を n - ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、HCl 塩として Int - D (4 5 g、7 5 %) を得た。

1H - NMR : (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 7 . 3 5 - 7 . 3 0 (m , 1 0 H) , 5 . 2 5 (q , 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 5 2 (m , 3 H) , 4 . 3 7 (d , 1 H) , 4 . 2 7 (b r s , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 3 0 (d , 3 H)

20

LCMS (m / z) : 3 0 0 . 2 [$M^+ + 1$]

【 0 0 9 7 】

(S) - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート (2) の合成

L - プロリン 1 (1 0 0 g、0 . 8 7 m o l) を含むメタノール (8 0 0 m L) 攪拌溶液に塩化チオニル (7 6 . 9 m L、1 . 0 4 m o l) を 0 でゆっくりと滴下した。反応混合物を加熱して1 2 時間還流した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を減圧下で濃縮した。この残渣を n - ヘキサンで洗浄して、2 (1 4 3 . 9 g、HCl 塩) を得た。

1H - NMR : (4 0 0 MHz , $CDCl_3$) : 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 2 7 - 2 . 0 5 (m , 3 H) .

30

LCMS (m / z) : 1 6 6 [$M^+ + 1$]

【 0 0 9 8 】

(S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (3) の合成

2 (3 5 g、0 . 2 2 m o l) を含む CH_2Cl_2 (1 7 5 m L) 攪拌溶液に、 Et_3N (9 0 m L、0 . 6 5 m o l)、次いで Boc - 無水物 (5 6 . 9 m L、0 . 2 6 m o l) を 0 で添加した。この反応混合物を室温で1 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗製物質を、3 0 % 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ーにより精製して、3 (4 1 g、9 5 %) を得た。

40

1H - NMR : (4 0 0 MHz , $CDCl_3$) : 4 . 2 5 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 5 7 - 3 . 2 6 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 1 . 7 5 (m , 3 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) .

LCMS (m / z) : 1 3 0 [($M^+ + 1$) - Boc]

【 0 0 9 9 】

1 - tert - ブチル 2 - メチル 2 ((ベンジルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (4) の合成

50

3 (100 g、0.43 mol) を含む THF (800 mL) 攪拌溶液に、LiHMDS (873 mL、0.87 mol) を -78 で添加し、1 時間攪拌した。これに BOM-塩化物 (93.2 mL、0.65 mol) を -78 で滴下し、-20 で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。分離された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、4 (180 g、粗製物) を得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップに直接用いた。

LCMS (m/z) : 250 [(M⁺ + 1) - Boc]

【0100】

2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 1 (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (5) の合成

10

4 (100 g、0.28 mol) を含むメタノール (200 mL) 攪拌溶液に、2 N の NaOH 溶液 (300 mL) を室温で添加した。この反応混合物を加熱して 4 時間還流した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物由来の溶媒を減圧下で蒸発させ、EtOAc (100 mL) で希釈した。水層をクエン酸溶液を使用して酸性化し、 CH_2Cl_2 (2 x 250 mL) で抽出した。分離された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して 5 (60 g、63%) を得た。

^1H - NMR : (400 MHz, CDCl_3) : 7.37 - 7.32 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.57 (s, 9H).

20

LCMS (m/z) : 334 [M + - 1]

【0101】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (6) の合成

5 (10 g、29.81 mmol) を含むメタノール (300 mL) 攪拌溶液に、50% 湿潤性の 10% Pd/C (5 g) を室温で添加し、 H_2 雰囲気下 (バルーン圧) で 24 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して 6 (6 g、82%) を得た。

30

^1H - NMR : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 12.55 (br m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

【0102】

tert - ブチル 2 (((2S, 3R) - 1, 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (7) の合成

6 (3 g、12.2 mmol) を含む CH_2Cl_2 (100 mL) 攪拌溶液に、Int - D (5.8 g、14.6 mmol)、EDCI.HCl (2.8 g、14.6 mmol)、次いで HOBt (1.99 g、14.6 mmol) および DIPEA (4.8 g、36.7 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 (1.6 g、25%) を得た。

40

^1H - NMR : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 10H), 5.85 (t, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.91 - 3.50 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.31

50

- 3.27 (m, 2H), 2.35 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 9H), 1.19 - 1.12 (m, 3H).

質量 (ESI): m/z 527.4 [$M^+ + 1$]

【0103】

tert-ブチル 2((2S, 3R) - 1, 3 - ビス(ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボキシラート(8)の合成

7(1.4 g、2.65 mmol)を含むTHF(20 mL)撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン(1.1 g、3.98 mmol)およびDTAD(1.2 g、3.98 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-F1(0.6 g)および8-F2(0.55 g)を得た。

10

【0104】

(2S, 3R) - 2(5 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸(9)の合成

8-F1および8-F2(0.6 g)を含むメタノール(50 mL)撹拌溶液に、10% Pd/C(120 mg)を室温で添加し、 H_2 雰囲気下(バルーン圧)で6時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物を得、この粗製物をジエチルエーテルを使用して摩砕することにより、灰白色の固体として9(0.3 g、82%)を得た。

20

1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 12.95 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (d, 3H).

LCMS (m/z): 329.6 [$M^+ + 1$]

【0105】

30

tert-ブチル 2((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボキシラート(10)の合成

9(5 g、15.2 mmol)を含む CH_2Cl_2 (100 mL)撹拌溶液に、塩化アンモニウム(2 g、38.1 mmol)、EDCI·HCl(3.5 g、18.2 mmol)、次いでHOBt(5.9 g、45.7 mmol)およびDIPEA(5.9 g、45.7 mmol)を室温で添加し、16時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(100 mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製物質を Et_2O (50 mL)およびn-ペンタン(50 mL)で摩砕し、灰白色の固体として10(2.5 g、51%)を得た。

40

1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.51 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.12 (d, 3H).

LCMS (m/z): 328.2 [$M^+ + 1$]

【0106】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2(1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル)ブタンアミド(化合物X)の合成

50

10 (2.2 g、6.70 mmol) を含む CH_2Cl_2 (25 mL) 攪拌溶液に、TFA (7.6 g、67 mmol) を 0 で添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、TFA 塩として化合物 X (2 g、87%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 1.31 (d, 3H).

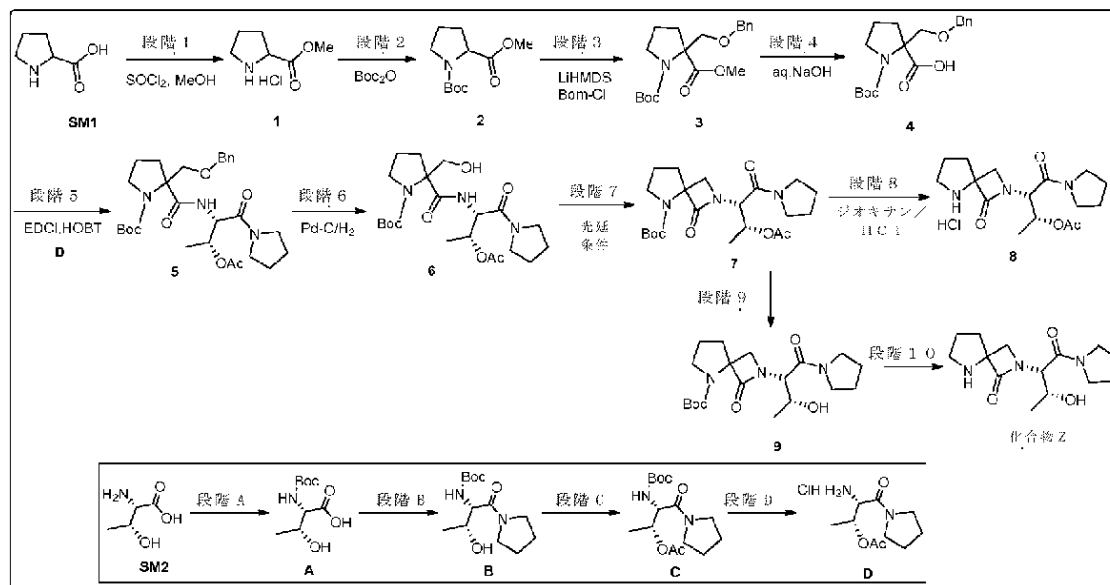
LCMS (m/z): 455 [$2\text{M}^+ + 1$]

【0107】

実施例 2 - 化合物 Z の合成

スキーム 3

【化 6】



【0108】

(2S, 3R) - 2((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (A) の合成

(2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸 (SM2) (30 g、0.25 mol) を含む THF (150 mL) および水 (150 mL) の攪拌溶液に、 NaHCO_3 (65 g、0.75 mol)、次いで Boc-無水物 (66 mL、0.302 mol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。水層を 2N の HCl を使用して酸性化し、次いで 10% MeOH/ CH_2Cl_2 で抽出した。分離された有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、A (30 g、63%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): 5.92 - 5.70 (m, 2H), 5.55 (d, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.29 (d, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (d, 3H)

LCMS (m/z): 218 [$\text{M}^+ - 1$]

【0109】

tert-ブチル((2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 (ピロリジン - 1 - イル)ブタン - 2 - イル)カルバメート (B) の合成

A (13 g、59.36 mmol) を含む DMF (65 mL) 攪拌溶液に、EDCI·HCl (12.5 g、65.2 mmol)、次いで HOBt (8.8 g、65.2 mmol) を 0 で添加した。5 分間攪拌した後、DIPEA (30.6 mL、0.17 mol)、次いでピロリジン (4.6 g、65.2 mmol) を反応混合物に添加し、室温でさらに 16 時間攪拌し続けた。この反応混合物を水で洗浄し、EtOAc (2 x 100 mL

10

20

30

40

50

）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗製物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、B（5 g、31%）を得た。

^1H -NMR：（400 MHz， CDCl_3 ）： 5.51（br s，1H），4.32（d，1H），4.15 - 4.10（m，1H），3.77 - 3.74（m，1H），3.55 - 3.46（m，3H），1.99 - 1.94（m，2H），1.91 - 1.85（m，2H），1.47（s，9H），1.26（t，1H），1.29（d，3H）。

【0110】

（2R，3S）-3（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-4（ピロリジン-1-イル）ブタン-2-イル 酢酸塩（D）の合成

B（4 g、14.7 mmol）を含む CH_2Cl_2 （40 mL）攪拌溶液に、 Et_3N （5.1 mL、36.7 mmol）、次いで無水酢酸（1.7 g、17.6 mmol）および触媒量のDMAPを0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応混合物を水で希釈し、有機層を分離された。有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してCを得た。これに1、4-ジオキサン/ HCl （20 mL）を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、この残渣を Et_2O （2 x 15 mL）で洗浄して、 HCl 塩としてD（3.5 g、97%）を得た。

^1H -NMR：（500 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）（回転異性体）： 8.49（br s，3H），8.15（br s，1H），5.14 - 5.10（m，1H），4.26 - 4.22（m，1H），3.97 - 3.95（m，1H），3.59（s，2H），2.09（s，3H），1.98（s，2H），1.87 - 1.80（m，2H），1.26（d，3H）。

LCMS（m/z）：215.1 [$\text{M}^+ + 1$]

【0111】

メチルピロリジン-2-カルボキシレート（1）の合成

ピロリジン-2-カルボン酸（SM1）（100 g、0.87 mol）を含むメタノール（800 mL）攪拌溶液に、塩化チオニル（76.9 mL、1.04 mol）を0 でゆっくりと滴下した。反応混合物を加熱して12時間還流した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応物を真空下で濃縮した。この残渣をn-ヘキサンで洗浄し、溶媒を留去して1（143.9 g、 HCl 塩）を得た。

^1H -NMR：（400 MHz， CDCl_3 ）（回転異性体）： 3.89（s，3H），3.68 - 3.62（m，2H），3.59 - 3.47（m，2H），2.49 - 2.37（m，1H），2.27 - 2.05（m，3H）。

LCMS（m/z）：166 [$\text{M}^+ + 1$]

【0112】

1-tert-ブチル 2-メチルピロリジン-1，2-ジカルボキシレート（2）の合成

1（35 g、0.22 mol）を含む CH_2Cl_2 （175 mL）攪拌溶液に、 Et_3N （90 mL、0.65 mol）、次いでBoc-無水物（56.9 mL、0.26 mol）を0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応物を水（100 mL）で希釈し、 CH_2Cl_2 （2 x 100 mL）で抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。この粗製物質を30% 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ーにより精製して、2（41 g、95%）を得た。

^1H -NMR：（400 MHz， CDCl_3 ）（回転異性体）： 4.25 - 4.21（m，1H），3.75（s，3H），3.57 - 3.26（m，2H），2.29 - 2.10（m，1H），1.99 - 1.75（m，3H），1.45（s，9H）。

LCMS (m/z) : 130 [(M⁺ + 1) - Boc]

【0113】

1 - tert - ブチル 2 - メチル 2 ((ベンジルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (3) の合成

2 (100 g、0.43 mol) を含む THF (800 mL) 攪拌溶液に LiHMDS (873 mL、0.87 mol) を -78 で添加し、1時間攪拌した。これに BOM - 塩化物 (93.2 mL、0.65 mol) を -78 で滴下し、-20 で2時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応物を0 のNH₄Clでクエンチした。分離された有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して3 (180 g、粗製物) を得た。この物質を、さらに精製することなく、次のステップ用に採取した。

10

LCMS (m/z) : 250 [(M⁺ + 1) - Boc]

【0114】

2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 1 (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4) の合成

3 (100 g、0.28 mol) を含むメタノール (200 mL) 攪拌溶液に、2 Nの NaOH溶液 (300 mL) を室温で添加した。反応混合物を加熱して4時間還流した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応物由来の溶媒を真空下で蒸発させ、EtOAc (100 mL) で希釈した。この水層をクエン酸溶液を使用して酸性化し、CH₂Cl₂ (2 x 250 mL) で抽出した。分離された有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、4 (60 g、63%) を得た。

20

¹H - NMR : (400 MHz, CDCl₃) (回転異性体) : 7.37 - 7.32 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.57 (s, 9H) .

LCMS (m/z) : 334 [M⁺ - 1]

【0115】

tert - ブチル 2 (((2S, 3R) - 3 - アセトキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 ((ベンジルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (5) の合成

D (1 g、2.90 mmol) を含む DMF (8 mL) 攪拌溶液に、EDCI · HCl (0.63 g、3.28 mmol)、次いで HOBt (0.44 g、3.28 mmol) を0 で添加した。5分間攪拌した後、DIPEA (1.3 mL、7.46 mmol)、次いで化合物4 (0.74 g、3.58 mmol) を反応混合物に添加し、室温でさらに16時間攪拌し続けた。反応混合物を水で洗浄し、EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗製物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、5 (0.6 g、38%) を得た。

30

LCMS (m/z) : 532 [M⁺ + 1]

【0116】

tert - ブチル 2 (((2S, 3R) - 3 - アセトキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 ((ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (6) の合成

40

5 (4.5 g、8.40 mmol) を含む MeOH (40 mL) 攪拌溶液に湿潤性の10% Pd/C (1.5 g) を不活性雰囲気下で添加し、H₂雰囲気下 (バルーン圧) で4時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して6 (3.0 g、81%) を得た。

LCMS (m/z) : 442.5 [M⁺ + 1]

【0117】

tert - ブチル 2 - ((2S, 3R) - 3 - アセトキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3.4]

50

オクタン - 5 - カルボキシレート (7) の合成

6 (3 g、6 . 7 0 m m o l) を含む T H F (2 5 m L) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (2 g、7 . 4 0 m m o l)、次いで D T A D (2 . 5 g、1 0 . 2 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を 1 0 % M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7 (1 . 2 g、T P P O を伴う、4 3 %) を得た。

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

L C M S (m / z) : 4 2 4 . 4 [M ⁺ + 1]

【 0 1 1 8 】

(2 R , 3 S) - 4 - オキソ - 3 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル 酢酸塩 (8) の合成

7 (0 . 4 g、0 . 9 4 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン / H C l (5 m L) 攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、室温で 1 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を n - ペンタン、次いで E t O A c で洗浄して、8 (0 . 2 2 g、6 5 %) を得た。

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

L C M S (m / z) : 3 2 4 . 3 [M ⁺ + 1]

U P L C 純度 : 9 9 . 3 7 %

【 0 1 1 9 】

t e r t - ブチル 2 ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレート (9) の合成

7 (0 . 1 5 g、0 . 4 1 m m o l) を含む N H ₃ (2 m L) 攪拌水溶液を室温で 4 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応物を C H ₂ C l ₂ (7 5 m L) で希釈した。分離された有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して 9 (0 . 1 g、7 6 %) を得た。

L C M S (m / z) : 3 8 2 [M ⁺ + 1]

【 0 1 2 0 】

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - オン (化合物 Z) の合成

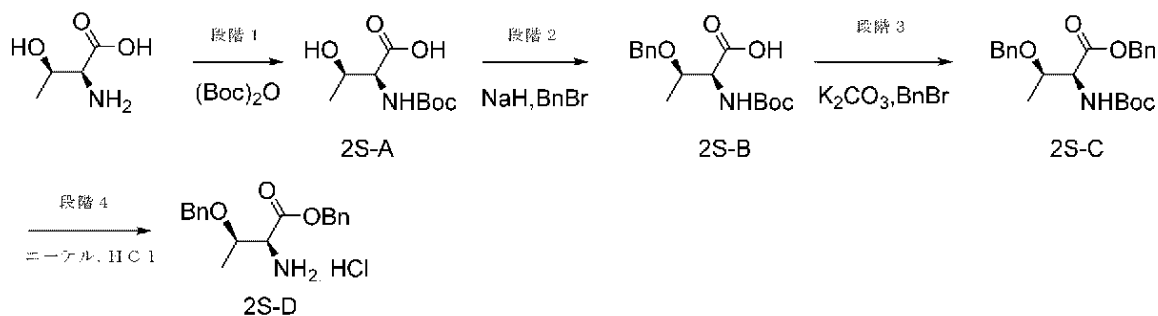
9 (0 . 2 g、0 . 6 3 m m o l) を含む C H ₂ C l ₂ (2 m L) 攪拌溶液に T F A (0 . 3 m L) を 0 °C で添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、この残渣を水で希釈し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 5 m L) で抽出した。分離された有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、T F A 塩として化合物 Z (0 . 2 g、8 0 %) を得た。

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

L C M S (m / z) : 2 8 2 . 4 [M ⁺ + 1]

スキーム 2 S - I - 1

【化 7】



10

【0121】

(2S, 3R) - 2 ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2S - A) の合成

L - スレオニン (50 g、420 mmol) を含む THF / 水 (500 mL / 500 mL) 攪拌溶液に NaHCO_3 (111 g、1.05 mol) を添加し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、Boc - 無水物 (137 mL、630 mmol) を滴下し、室温で 16 時間攪拌し続けた。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水 (100 mL) で希釈し、1 N の HCl (pH 約 3) を使用して酸性化した。水層を EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (1 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、濃厚なシロップとして化合物 2S - A (80 g、87%) を得た。

20

^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]

【0122】

(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 (2S - B) の合成

30

2S - A (40 g、182 mmol) を含む DMF (400 mL) 攪拌溶液に、60% NaH (18.2 g、758 mmol) を、 N_2 雰囲気下、-20℃ で少しずつ添加し、2 時間攪拌した。これにベンジルブロミド (66.8 mL、0.55 mol) を滴下し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を氷冷した水でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で洗浄した。分離された水層をクエン酸溶液 (100 mL) を使用して酸性化し、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、濃厚なシロップとして化合物 2S - B (45 g、80%) を得た。

^1H - NMR : (500 MHz, DMSO - d_6) : 12.64 (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);

40

【0123】

(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) ブタノアート (2S - C) の合成

化合物 2S - B (45 g、146 mmol) を含む DMF (400 mL) 攪拌溶液に、 N_2 雰囲気下で K_2CO_3 (40 g、292 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。これにベンジルブロミド (21 mL、175 mmol) を 0℃ で滴下し、室温で 16 時間攪拌

50

した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、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ーにより精製して、濃厚なシロップとして化合物 2S - C (48 g、82%) を得た。

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⁺ + 1];

【0124】

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

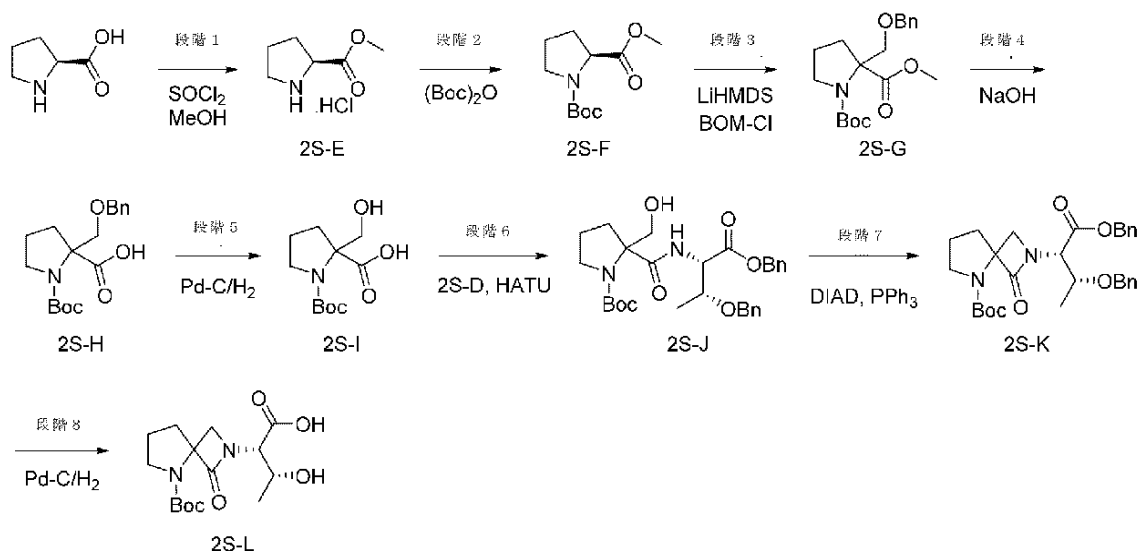
化合物 2S - C (48 g、120 mmol) を含むジエチルエーテル (50 mL) 攪拌溶液に、HCl で飽和させたジエチルエーテル (350 mL) を 0 で添加し、室温で 10 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、ジエチルエーテル / n - ペンタン (50 mL / 50 mL) で摩砕して、半固体として化合物 2S - D (28 g、77%) (HCl 塩) を得た。

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 299.4 [M⁺ + 1];

スキーム 2S - I - 2

【化 8】



【0125】

メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート (2S - E) の合成

L - プロリン (50 g、434 mmol) を含むメタノール攪拌溶液に、塩化チオニル (37.5 mL、521 mmol) を 0 で添加し、70 となるまで 16 時間加熱した。反応混合物を室温にし、真空下で濃縮して、濃厚なシロップとして化合物 2S - E (70 g、99%) (塩酸塩) を得た。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m,

10

20

30

40

50

^1H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.41 (s, 9H);

LCMS m/z : 129 [$M^+ + 1$]

【0126】

1-tert-ブチル 2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (2S-F) の合成

化合物 2S-E (70g、422mmol) を含む CH_2Cl_2 (700mL) 攪拌溶液に、 Et_3N (183mL、1.26mol) を 0 で添加し、10分間攪拌した。Boc-無水物 (184mL、845mmol) を 0 で添加した後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応物を水 (200mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×200mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸 (1×150mL)、ブライン (1×200mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、50% EtOAc/n -ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、濃厚なシロップとして化合物 2S-F (80g、83%) を得た。

^1H -NMR: (400MHz, DMSO- d_6): 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.41 (s, 9H);

LCMS m/z : 229 [$(M^+ + 1)$ - Boc].

【0127】

1-tert-ブチル 2-メチル 2((ベンジルオキシ)メチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (2S-G) の合成

化合物 2S-F (25g、109mmol) を含む THF (250mL) 攪拌溶液に、 LiHMDS (240mL、240mmol) を -20 で添加し、2時間攪拌した。これに BOM-塩化物 (23mL、163mmol) を -30 で滴下し、2時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応物を NH_4Cl 水溶液 (100mL) でクエンチし、 EtOAc (2×200mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2×150mL)、次いでブライン溶液 (2×100mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、10% EtOAc/n -ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、濃厚なシロップとして化合物 2S-G (30g、79%) を得た。

^1H -NMR: (500MHz, DMSO- d_6): 7.36 - 7.22 (m, 5H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 1H);

LCMS m/z : 349.4 [$(M^+ + 1)$ - Boc]

【0128】

2-((ベンジルオキシ)メチル)-1(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S-H) の合成

2S-G (30g、86mmol) を含むメタノール (70mL) 攪拌溶液に、 NaOH 水溶液 (6.88g、70mLのH₂O中) を室温で添加した。この反応混合物を70となるまで16時間加熱した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応物からの溶媒を減圧下で蒸発させ、 EtOAc (2×200mL) で希釈した。分離された水層をクエン酸溶液 (pH約3) を使用して酸性化し、 EtOAc (2×250mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。この粗製物を、 n -ヘキサンで摩砕し、灰白色の固体として化合物 2S-H (25g、86.8%) を得た。

^1H -NMR: (400MHz, DMSO- d_6): 12.35 (br s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H),

3.37 - 3.28 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H);

LCMS m/z: 335.3 [M⁺+1]

【0129】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸(2S-I)の合成

化合物2S-H(25g、74mmol)を含むメタノール(150mL)攪拌溶液に、50%湿潤性の10%Pd/C(7g)を室温で添加し、H₂雰囲気下で10時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール(100mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体として化合物2S-I(15g、82.8%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆): 4.66(br s, 1H), 3.96-3.83(m, 1H), 3.63-3.59(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.34-3.25(m, 1H), 2.30-2.17(m, 1H), 1.95-1.72(m, 3H), 1.38(s, 9H).

質量(ESI):m/z 245[M⁺+1]

【0130】

tert-ブチル 2-(((2S,3R)-1,3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-J)の合成

化合物2S-I(18g、73.4mmol)を含むCH₂Cl₂(180mL)攪拌溶液に、DIPEA(40mL、220mmol)、2S-D(21.9g、73.4mmol)、HATU(41.8g、110mmol)を室温で添加し、16時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(50mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×100mL)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、30%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ーにより精製して、淡黄色の濃厚なシロップとして化合物2S-J(20g、52%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆): 8.25-8.12(m, 1H), 7.31-7.27(m, 10H), 5.85(t, J=4.8Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.54-4.49(m, 2H), 4.31-4.20(m, 1H), 4.15-4.07(m, 1H), 3.91-3.50(m, 1H), 3.52-3.37(m, 1H), 3.31-3.27(m, 2H), 2.35-2.07(m, 1H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.73-1.52(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.19(d, J=6.4Hz, 3H);

質量(ESI):m/z 527.4[M⁺+1]

【0131】

tert-ブチル 2-(((2S,3R)-1,3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-K)の合成

トリフェニルホスフィン(24.7g、94mmol)を含むTHF(100mL)攪拌溶液に、DIAD(15.3g、75mmol)を室温で添加し、30分間攪拌した。これに化合物2S-J(20g、37.9mmol)を含むTHF(10mL)をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応物を減圧下で濃縮した。粗製物質を、25%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ーにより精製して、淡黄色の濃厚なシロップとして化合物2S-K(17g、88%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆): 7.33-7.26(m, 5H), 7.23-7.18(m, 5H), 5.10(s, 2H), 4.80-4.73(m, 2H), 4.60(s, 2H), 4.31(s, 2H), 4.05-4.00(m, 2H)

), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

質量 (ESI): m/z 509.4 [M⁺ + 1]

【0132】

(2S, 3R) - 2 (5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2S - L) の合成

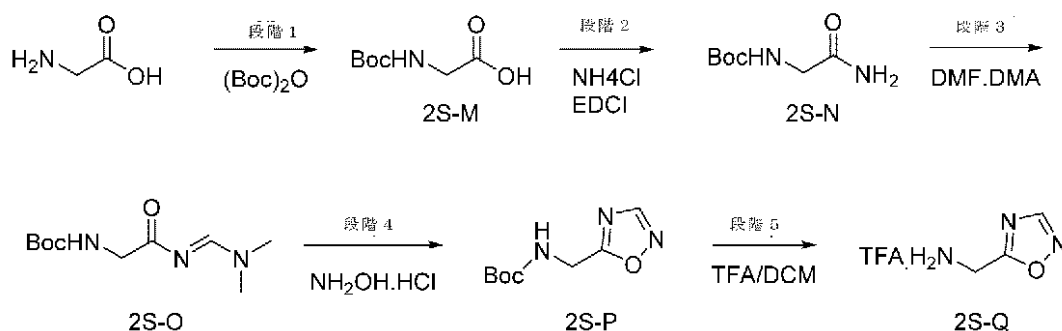
化合物 2S - K (7 g、13.7 mmol) を含むメタノール (100 mL) 攪拌溶液に、10% Pd/C (4 g) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール (50 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して組成物を得た。この組成物を n - ペンタン (50 mL) で摩砕して、白色の固体として化合物 2S - L (4 g、88%) を得た。

¹H - NMR: (500 MHz, DMSO - d₆): 12.80 (br s, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

LCMS m/z: 329.6 [M⁺ + 1]

スキーム 2S - I - 3

【化 9】



【0133】

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸 (2S - M) の合成

グリシン (15 g、200 mmol) を含む 1、4 - ジオキサン / 水 (150 mL / 75 mL) 攪拌溶液に、Na₂CO₃ (53 g、500 mmol) を添加した。その後 Boc - 無水物 (109 mL、500 mmol) を 0 でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣をクエン酸溶液を使用することにより酸性化し (pH 約 4)、水層を EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、白色の固体として化合物 2S - M (30 g、85.7%) を得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

¹H - NMR: (500 MHz, DMSO - d₆): 12.41 (br s, 1H), 7.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H);

【0134】

tert - ブチル (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) カルバメート (2S - N) の合成

2S - M (10 g、57.14 mmol) を含む CH₂Cl₂ (100 mL) 攪拌溶液に、HOBt (15.43 g、114 mmol)、EDCI.HCl (21.8 g、114 mmol)、次いで NH₄Cl (4.54 g、85.71 mmol) および DIPEA (

30.7 mL、171 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (2 × 100 mL) 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製物を得た。この粗製物を、2% MeOH / CH₂Cl₂ 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た。化合物をエーテル (25 mL) で摩砕し、沈殿した固体を濾過して、白色の固体として 2S - N (2 g、20%) を得た。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.52 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 3.46 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) ;

【0135】

(E) - tert - ブチル (2 ((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート (2S - O) の合成

2S - N (7 g、40.22 mmol) を含む THF (70 mL) 撹拌溶液に、DMF・DMA (10.7 mL、80.44 mmol) を室温で添加し、80 となるまで 2 時間加熱した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮して、茶色のシロップとして 2S - O (9 g、粗製物) を得た。この粗製物質をさらに精製することなく次のステップのために採取した。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 6.72 (br s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 1.42 (s, 9H) ;

質量 (ESI) : m/z 230.2 [M⁺ + 1] ;

【0136】

tert - ブチル ((1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル)カルバメート (2S - P) の合成

2S - O (9 g (粗製物)、39.30 mmol) を含むエタノール (80 mL) 撹拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.45 g、78.60 mmol) を、N₂ 雰囲気下で添加し、反応混合物を 90 まで加熱し、2 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、減圧下で溶媒を蒸発させ、粗製残渣を水 (75 mL) で希釈した。水層を DCM (3 × 100 mL) により抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (1 × 100 mL) により洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。この粗製物を、25% 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ーにより精製して、2S - P (4 g、51%) を得た。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.39 (s, 9H) ;

LCMS m/z : 198.4 [M⁻ - 1]

【0137】

((1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メタンアミン (2S - Q) の合成

2S - P (1.1 g、5.52 mmol) を含む DCM (30 mL) 撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.1 mL、27.63 mmol) を 0 で 30 分間かけて添加した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を真空下で濃縮した。この粗製残渣をエーテル (20 mL) で摩砕して、白色の固体として 2S - Q (850 mg、72.6%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.13 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 4.56 (s, 2H) ;

LCMS (ESI) : 100.4 [M⁺ + 1]

スキーム 2S - I - 4

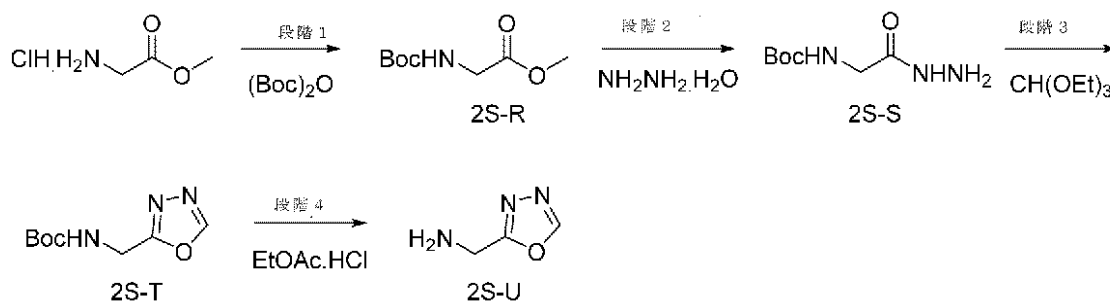
10

20

30

40

【化 10】



【0138】

10

メチル(tert-ブトキシカルボニル)グリシネート(2S-R)の合成

グリシンメチルエステル塩酸塩(50g、400mmol)を含む1,4ジオキサン/水(300mL/200mL)攪拌溶液に Na_2CO_3 (84.8g、800mmol)を添加し、室温で10分間攪拌した。この反応混合物を0℃まで冷却し、Boc-無水物(104mL、480mmol)を滴下し、室温で16時間攪拌し続けた。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×250mL)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(1×200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃厚なシロップとして2S-R(64g、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO- d_6): 7.19(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.62(s, 3H), 1.38(s, 9H);

20

LCMS m/z : 190.2 [M^++1]

【0139】

tert-ブチル(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)カルバメート(2S-S)の合成

2S-R(20g、105mmol)を含むEtOH(100mL)溶液に、ヒドラジン水和物(15.8g、315mmol)を室温で添加し、その後100℃で6時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、エタノールを減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質を、n-ペンタン/ジエチルエーテル(20mL/20mL)で摩砕して、白色の固体として2S-Sを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6): 8.91(s, 1H), 6.88(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.16(s, 2H), 3.47(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.37(s, 9H);

LCMS m/z : 190.2 [M^++1]

【0140】

tert-ブチル((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)カルバメート(2S-T)の合成

2S-S(14g、74mmol)を含むオルトギ酸トリエチル(140mL)溶液に、p-TSA(触媒、140mg)を室温で添加し、その後、80℃で4時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、オルトギ酸トリエチルを減圧下で蒸発させた。この粗製残渣を、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として2S-T(6.1g、41.5%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6): 10.74(s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.03(s, 2H), 1.47(s, 9H); LCMS m/z : 200.2 [M^++1]

【0141】

(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミン(2S-U)の合成

2S-T(5g、25mmol)を含むEtOAc(10mL)攪拌溶液に、HCl(60mL)飽和させたEtOAcを0℃で添加し、室温で16時間攪拌した。出発物質

50

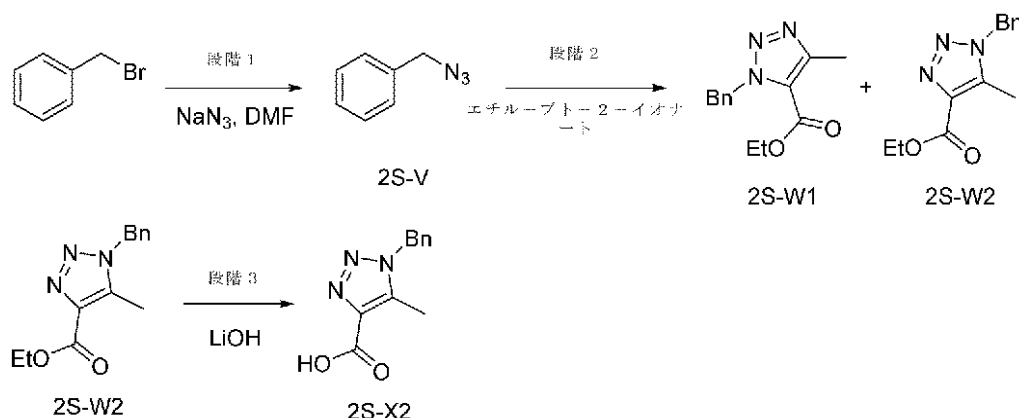
が消費された後（TLCにより）、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、ジエチルエーテル／*n*-ペンタン（25 mL / 25 mL）で摩砕して、減圧下で乾燥させて、灰白色の固体（HCl塩）として、2S-U（3 g、88.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6) : 9.55 (br s, 2H), 7.99 (s, 1H), 3.90 (s, 2H);

LCMS m/z : 100 [$M^+ + 1$]

スキーム 2S-I-5

【化11】



10

【0142】

（アジドメチル）ベンゼン（2S-V）の合成

ベンジルブロミド（30 g、175 mmol）を含むジメチルホルムアミド（300 mL）攪拌溶液に、アジ化ナトリウム（45.6 g、701 mmol）を、不活性雰囲気下、室温で添加した。結果として得られた反応混合物を70℃で16時間攪拌した。モニタリングした反応が完了した後（TLCにより）、反応混合物を室温にした。揮発物を水（300 mL）およびエーテル（200 mL）で希釈した。分離された有機層を、冷水（3 × 200 mL）により洗浄した。分離された有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色の固体として化合物2S-V（18 g、粗製物）を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) : 7.40 - 7.29 (m, 5H), 4.32 (s, 2H).

30

【0143】

エチル 1-ベンジル-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート（2S-W2）の合成

エチル ブト-2-イノアート（8.0 g、71.3 mmol）を含むトルエン（80 mL）攪拌溶液に、2S-V（12.0 g、107 mmol）を不活性雰囲気下、室温で添加した。結果として得られた反応混合物を100℃まで加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を室温にし、揮発物を減圧下で蒸発させた。この粗製残渣を、40% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2S-W1および2S-W2（8.2 g、47.1%）を得た（カラムクロマトグラフィーにより分離可能）。

40

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) : 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

質量 m/z : 246.3 [$M^+ + 1$]

【0144】

1-ベンジル-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（2S-X2）の合成

化合物2S-W2（8.2 g、33.4 mmol）を含むTHF / H_2O （82 mL / 82 mL、1:1）攪拌溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （4.2 g、0.4 mmol）を室温で添加し、16時間攪拌した。反応物が消費された後（TLCにより）、揮発物を減圧下

50

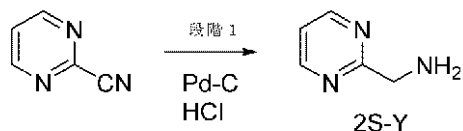
で蒸発させた。この残渣を、2 NのHCl水溶液で酸性化し、沈殿した固体を濾過し、水(25 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、灰白色の固体として化合物2S-X2(7.0 g、96.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 13.01 (br s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.63 (s, 2H), 2.45 (s, 3H);

質量 m/z : 218.3 [$M^+ + 1$];

スキーム2S-I-6

【化12】



10

【0145】

ピリミジン-2-イルメタンアミン(2S-Y)の合成

2-シアノピリミジン(2.0 g、19.0 mmol)を含むメタノール(50 mL)攪拌溶液に、10% Pd/C(300 mg)、12 NのHCl(1.5 mL)を、 N_2 雰囲気下で添加した。反応混合物を H_2 雰囲気下(バルーン圧)、室温で3時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この化合物を、ジエチルエーテルで摩砕して、白色の固体として化合物2S-Y(1.2 g、44%)を得た。

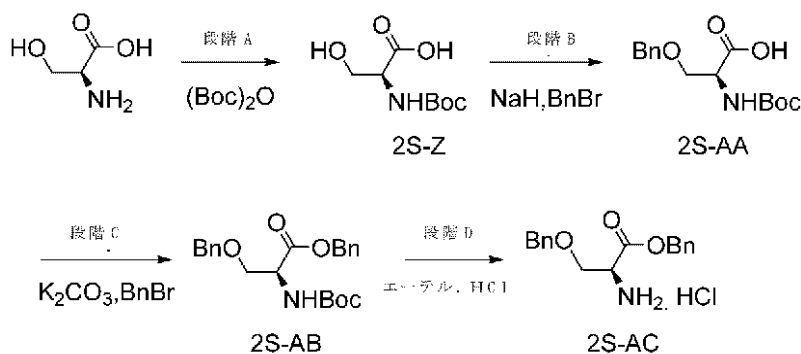
20

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 8.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.69 (br s, 2H), 7.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H);

質量(ESI): 110.3 [$M^+ + 1$]

スキーム2S-I-7

【化13】



30

40

【0146】

(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(2S-Z)の合成

L-セリン(76 g、723 mmol)を含む1,4ジオキサン/ H_2O (350 mL/300 mL)攪拌溶液に、NaOH(61 g、1.51 mol)、Boc-無水物(190 mL、868 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を2 NのHCl(pH約4)で酸性化し、EtOAc(5×500 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、黄色のシロップとして2S-Z(100 g、67.5%)を得た。

50

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): 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).

【0147】

(S)-3-(ベンジルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(2S-AA)の合成

2S-Z (50 g, 245 mmol)を含むDMF (650 mL) 攪拌溶液に、NaH (60%) (23 g, 563 mmol) を -15 で添加し、2時間攪拌した。ベンジルプロミド (32.8 mL, 269 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物の温度を室温まで温め、12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を冷水(200 mL)の中に注ぎ、ジエチルエーテル(2×250 mL)で抽出した。水層をクエン酸(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 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色のシロップとして2S-AA (54 g, 75%)を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): 7.32 - 7.26 (m, 5H), 5.43 (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).

【0148】

(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(2S-AB)の合成

2S-AA (36 g, 122 mmol)を含むDMF (250 mL) 攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (20 g, 183 mmol) を0 で添加し、ベンジルプロミド (18 mL, 146 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物の温度を室温まで温め、12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を冷水(200 mL)の中に注ぎ、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)で洗浄した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色のシロップとして2S-AB (42 g, 91%)を得た。この物質を、全く精製することなく次のステップに直接使用した。

【0149】

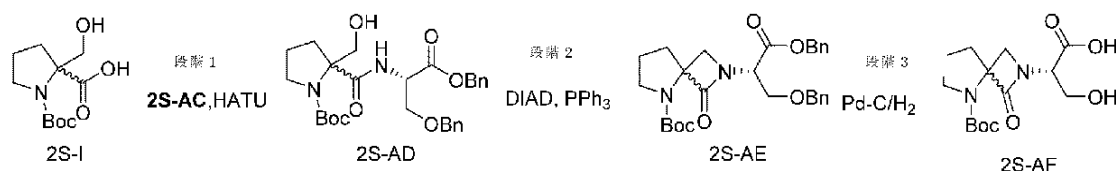
(S)-ベンジル 2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)プロパノエート塩酸塩(2S-AC)の合成

2S-AB (10 g, 25.9 mmol)を含むHCl (50 mL)で飽和したエーテルの攪拌溶液に、を0 で添加し、室温で12時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテル(2×100 mL)で摩砕した。濾過した化合物を真空下で乾燥させて、白色の固体として2S-AC (5 g, 60%)を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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)

スキーム 2S-I-8

【化14】



【0150】

10

20

30

40

50

tert - ブチル 2 ((S) - 1 , 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 S - A D) の合成

化合物 2 S - I (5 g、20.4 mmol) を含む CH₂Cl₂ (50 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (10.7 mL、61.2 mmol)、2 S - AC (5.8 g、20.4 mmol)、HATU (11.6 g、30.6 mmol) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸 (1 × 100 mL)、次いでブライン溶液 (1 × 100 mL) で洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、50% 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ーにより精製して、黄色の濃厚なシロップとして化合物 2 S - AD (8 g、76.5%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, CD₃OD) : 7.33 - 7.24 (m, 10 H), 5.23 - 5.11 (m, 2 H), 4.72 - 4.66 (m, 2 H), 4.50 - 4.44 (m, 1 H), 4.18 - 3.91 (m, 2 H), 3.75 - 3.70 (m, 2 H), 3.65 - 3.40 (m, 2 H), 2.34 - 2.03 (m, 2 H), 1.81 - 1.78 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H);

質量 (ESI) : m / z 512.6 [M⁺ + 1]

【 0151 】

tert - ブチル 2 ((S) - 1 , 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - AE) の合成

トリフェニルホスフィン (640 mg、2.44 mmol) を含む THF (5 mL) 攪拌溶液に、DIAD (392 mg、1.94 mmol) を室温で添加し、15 分間攪拌し、次いで化合物 2 S - AD (500 mg、0.97 mmol) を含む THF (5 mL) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、2% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の液体として化合物 2 S - AE (450 mg、93%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, CD₃OD) : 7.34 - 7.27 (m, 10 H), 5.25 - 5.14 (m, 2 H), 4.78 - 4.73 (m, 1 H), 4.70 - 4.42 (m, 2 H), 4.04 - 3.98 (m, 1 H), 3.93 - 3.78 (m, 1 H), 3.89 - 3.78 (m, 1 H), 3.76 - 3.68 (m, 1 H), 3.45 - 3.35 (m, 2 H), 2.20 - 2.09 (m, 2 H), 1.90 - 1.78 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)

LCMS (ESI) : m / z 495.5 [M⁺ + 1]

【 0152 】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 S - AF) の合成

化合物 2 S - AE (500 mg、1.01 mmol) を含むメタノール (25 mL) 攪拌溶液に、50% 湿潤性の 10% Pd / C (250 mg) を室温で添加し、H₂ 雰囲気下で 24 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール (20 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体として化合物 2 S - AF (400 mg、粗製物) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, CD₃OD) : 4.92 - 4.87 (m, 1 H), 4.28 - 4.07 (m, 3 H), 3.63 - 3.60 (m, 1 H), 3.55 - 3.40 (m, 2 H), 2.30 - 2.25 (m, 2 H), 1.95 - 1.87 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H);

LCMS : 315.3 [M + 1]

スキーム 2 S - I - 9

10

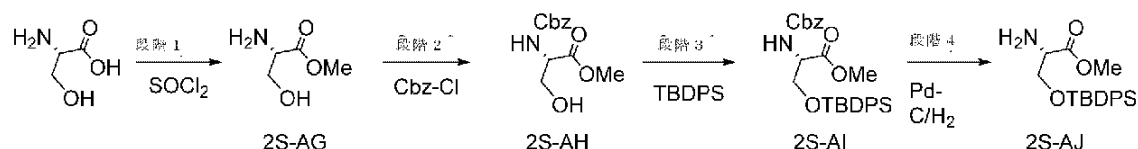
20

30

40

50

【化 15】



【0153】

(S)-メチル 2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノエート(2S-AG)の合成
L-セリン(40g、0.38mol)を含むメタノール(300mL)攪拌溶液に、
SOCl₂(33.6mL、0.45mol)を0℃で滴下し、1時間攪拌した。結果と
して得られた反応混合物を24時間還流させた。出発物質が消費された後(TLCにより)
、反応混合物を室温まで温め、真空下で濃縮し、n-ヘキサン(2×200mL)でデ
カントして、化合物2S-AG(59.18g、粗製物)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆): 8.62(s,3H),4.08
(d,J=3.2Hz,1H),3.83(d,J=3.6Hz,2H),3.78(s
,3H);

LCMS,m/z:120.2[M⁺-1]

【0154】

(S)-メチル 2((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロ
パノエート(2S-AH)の合成

化合物2S-AG(40g、0.33mol)を含む1,4-ジオキサン(300mL)
および水(100mL)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(71.18g、0.67mol)
を添加し、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を0℃まで冷却し、クロロギ酸ベン
ジル(68.5g、0.40mol)を滴下し、室温で8時間攪拌し続けた。出発物質が
消費された後(TLCにより)、反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈した。水
層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。分離された有機抽出物をブラインで洗浄
し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、20%Et
OAc/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ーにより精製して
、化合物2S-AH(53g、62%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆): 7.49(d,J=8Hz,1
H),7.37-7.29(m,5H),5.04(s,2H),4.93(t,J=6
Hz,1H),4.18-4.13(m,1H),3.78(s,3H),3.67-
3.56(m,2H)

【0155】

(S)-メチル 2((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3((tert-
ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパノエート(2S-AI)の合成

化合物2S-AH(20g、79.20mmol)を含むDCM(700mL)攪拌溶
液に、0℃で、イミダゾール(16g、237.6mmol)、次いでTBDS(25
.9g、95.04mmol)を、N₂雰囲気下で添加し、室温で8時間攪拌した。出発
物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(100mL)で希釈し、水層を
、DCM(2×200mL)で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水N
a₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、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ーにより精製して、化合物2S-AI
(25g、64%)を得た。

¹H-NMR:(500MHz,CDCl₃): 7.23-7.68(m,1H),7
.58(d,J=7Hz,3H),7.44-7.37(m,9H),7.34(d,J
=7.5Hz,2H),5.65(d,J=9Hz,1H),5.12(d,J=2,2
H),4.45(d,J=9Hz,1H),4.10-4.07(m,1H),3.91
-3.88(m,1H),3.74(s,3H),1.04(s,9H);

LCMS (m/z) : 492.1 [M⁺ - 1]

【0156】

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパノエート (2S - AJ) の合成

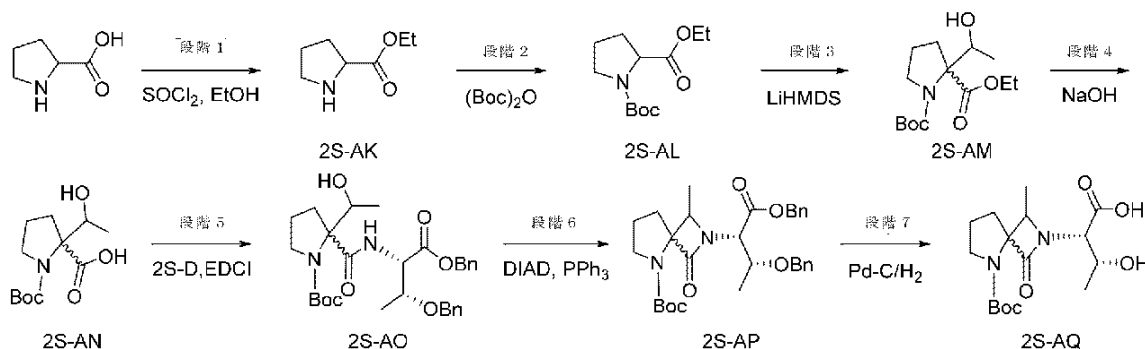
化合物 2S - AI (25 g、51.12 mmol) を含むエタノール (250 mL) 攪拌溶液に、50% 湿潤性の 10% Pd/C (15 g) を室温、H₂ 雰囲気下 (バルーン圧) で、8 時間かけて添加した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをエタノールで洗浄した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、黄色の液体として化合物 2S - AJ (18 g、97%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, CDCl₃) : 7.66 - 7.61 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 6H), 4.00 - 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.04 (s, 9H);

LCMS m/z : 358 [M⁺ - 1]

スキーム 2S - I - 10

【化16】



【0157】

エチル ピロリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (2S - AK) の合成

L - プロリン (110 g、956.5 mmol) を含むエタノール攪拌溶液に、塩化チオニル (141 mL、1911.3 mmol) を添加し、16 時間還流させた。反応混合物を室温にし、真空中で濃縮して、塩酸塩として化合物 2S - AK (170 g、99%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, CDCl₃) : 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.05 (m, 3H), 1.18 (t, J = 3.6 Hz, 3H);

LCMS, m/z : 143 [M⁺ + 1]

【0158】

1 - tert - ブチル 2 - エチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2S - AL) の合成

化合物 2S - AK (70 g、0.391 mol) を含む CH₂Cl₂ (700 mL) 攪拌溶液に、Et₃N (170.7 mL、1.22 mol)、次いで Boc - 無水物 (133 g、0.61 mol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を水 (100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を、水 (1 × 150 mL)、ブライン (1 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、濃厚なシロップとして化合物 2S - AL (90 g、90%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 4.15 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.18

(t , $J = 3.6 \text{ Hz}$, 3 H);
 LCMS, m/z : $144 [(M^+ + 1) - \text{Boc}]$;
 HPLC: 96.11%

【0159】

1-tert-ブチル 2-エチル 2-(1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2S-AM)の合成

化合物 2S-AL (5 g、 20.5 mmol) を含む THF (50 mL) 攪拌溶液に、LiHMDS (20.3 mL、 20.5 mmol) を -20°C で添加し、1時間攪拌した。これにアセトアルデヒド (1.2 mL、 20.5 mmol) を -20°C で滴下し、 -20°C で1時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc (1×50 mL) で抽出した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、10% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色のシロップとして化合物 2S-AM (1.8 g、30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $5.10 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $4.54 - 4.36 (\text{m}, 2 \text{ H})$, $4.05 - 3.99 (\text{m}, 2 \text{ H})$, $3.60 - 3.49 (\text{m}, 1 \text{ H})$, $1.97 - 1.74 (\text{m}, 4 \text{ H})$, $1.40 (\text{s}, 9 \text{ H})$, 1.18 , $1.15 (\text{dd}, J = 7.5 \text{ Hz}, 6.5 \text{ Hz}, 3 \text{ H})$, $0.96 (\text{d}, J = 9.5 \text{ Hz}, 3 \text{ H})$;

LCMS, m/z : $188 [(M^+ + 1) - \text{Boc}]$

【0160】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-カルボン酸(2S-AN)の合成

化合物 2S-AM (10 g、 34.8 mmol) を含むメタノール (30 mL) 攪拌溶液に、NaOH (2.7 g、 69.6 mmol)、 H_2O / THF (30 mL / 30 mL) を 0°C で添加した。反応混合物を、5時間かけて 80°C まで加熱した。出発物質が消費された後(TLCにより)、溶媒を減圧下で蒸発させた。水層をクエン酸溶液を使用して酸性化し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。分離された有機層を水 (1×50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して茶色の粘性のある固体として化合物 2S-AN (4.8 g、53.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $4.60 - 4.54 (\text{m}, 1 \text{ H})$, $3.98 (\text{d}, J = 10.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $3.90 - 3.77 (\text{m}, 2 \text{ H})$, $3.44 - 3.34 (\text{m}, 1 \text{ H})$, $2.01 - 1.68 (\text{m}, 4 \text{ H})$, $1.40 (\text{s}, 9 \text{ H})$, $1.26 (\text{d}, J = 10.0 \text{ Hz}, 3 \text{ H})$;

LCMS, m/z : $258 (M^+ - 1)$;

HPLC (純度): 91.7%

【0161】

tert-ブチル 2-(((2S,3R)-1,3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-AO)の合成

化合物 2S-AN (2.0 g、 7.72 mmol) を含む CH_2Cl_2 (50 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (4.2 mL、 22.4 mmol)、EDCI·HCl (2.2 g、 11.5 mmol)、次いでHOBt (1.5 g、 11.5 mmol)、化合物 D (2.8 g、 8.35 mmol) を 0°C で添加し、12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、25% EtOAc / n-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ーにより精製して、無色の液体として化合物 2S-AO (1.5 g、36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $8.47 (\text{t}, J = 8.8 \text{ Hz},$

^1H), 7.31 - 7.19 (m, 10H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 1H), 3.59 - 3.59 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H);

質量 (ESI): m/z 540 [$M^+ - 1$]

【0162】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-1, 3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-AP)の合成

10

トリフェニルホスフィン(1.45 g、5.53 mmol)を含むTHF(30 mL) 攪拌溶液に、DIAD(1.12 g、5.53 mmol)を室温で添加し、30分間 攪拌した。これに化合物2S-AO(1.5 g、2.77 mmol)を含むTHF(10 mL)をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、20% 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ーにより精製して、淡黄色のシロップとして化合物2S-AP(800 mg、57%)を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.33 - 7.18 (m, 10H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H)

20

質量 (ESI): m/z 523 [$M^+ + 1$]

【0163】

(2S, 3R)-2(5(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-3-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-3-ヒドロキシブタン酸(2S-AQ)の合成

化合物2S-AP(900 mg)を含むメタノール(30 mL) 攪拌溶液に、10% Pd/C(300 mg)を室温で添加し、 H_2 雰囲気下(バルーン圧)で16時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、黄色の濃厚なシロップとして化合物2S-AQ(480 mg、82%)を得た。

30

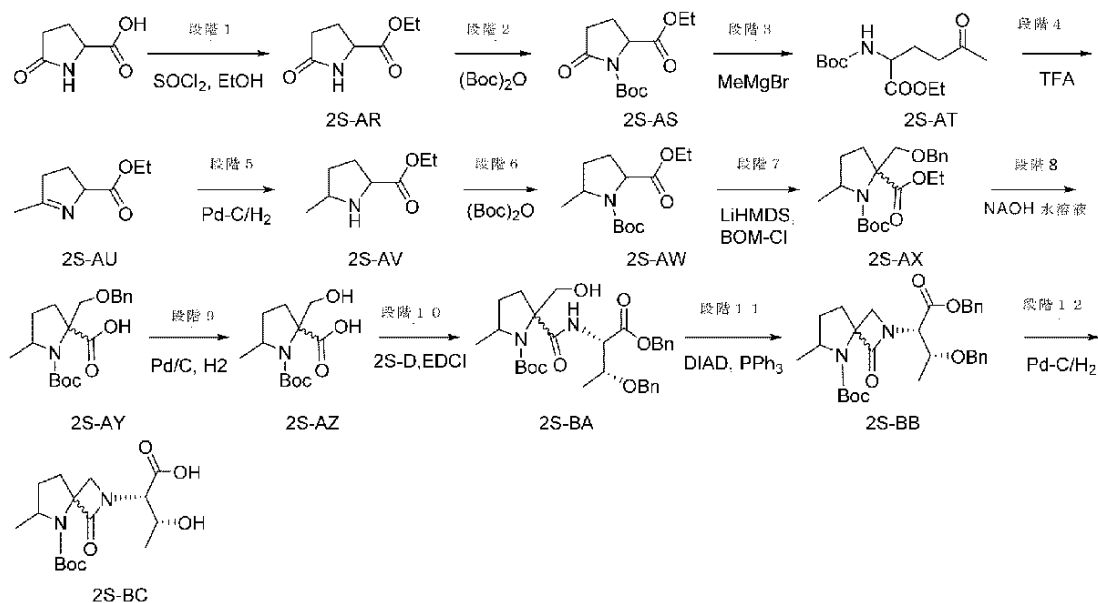
^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 12.80 (br s, 1H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.83 - 4.04 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.39 (m, 6H).

LCMS: 342 [$M^+ - 1$]

スキーム2S-I-11

40

【化 17】



10

【0164】

エチル 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシレート (2S - AR) の合成

20

5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (10 g、77.4 mmol) を含むエタノール (100 mL) 攪拌溶液に、塩化チオニル (6.7 mL、92.9 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物からの溶媒を真空下で除去した。この残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、K₂CO₃ と共に攪拌した。有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2S - AR (9 g、74%) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.98 (br s, 1H), 4.16 (t, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.15 (q, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (t, 3H);

30

LCMS, m/z : 157.9 [M⁺ + 1]

【0165】

1 - tert - ブチル 2 - エチル 5 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2S - AS) の合成

化合物 2S - AR (9 g、57.3 mmol) を含む CH₂Cl₂ (90 mL) 攪拌溶液に、DMA P (7.0 g、57.3 mmol)、次いで Et₃N (15.9 mL、114.6 mmol) および Boc - 無水物 (36.7 mL、171.9 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、1N の HCl 水溶液、次いでブラインで洗浄した。分離された有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗製物質を、50% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2S - AS (12 g、82%) を得た。

40

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 4.61 (dd, 1H), 4.19 (q, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (t, 3H).

【0166】

エチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソヘキサノアート (2S - AT) の合成

不活性雰囲気下の化合物 2S - AS (12 g、46.6 mmol) を含む THF (120 mL) 攪拌溶液に、MeMgBr (3M、エーテル中) (20.2 mL、60.6 mmol)

50

o 1) を 0 で添加し、2 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、水層を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。この組み合わせた有機抽出物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製残渣を、20 % 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ーにより精製して、化合物 2S - AT (10 g、79 %) を得た。

^1H - NMR : (400 MHz, CDCl_3) : 5.14 (br s, 1H), 4.23 (q, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.17 (s, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 10H), 1.26 (t, 3H) .

【0167】

エチル 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート (2S - AU & 2S - AV) の合成 10

化合物 2S - AT (10 g、36.7 mmol) を含む CH_2Cl_2 (100 mL) 撹拌溶液に、TFA (14.89 mL、194.6 mmol) を 0 で添加した。室温で2 時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して化合物 2S - AU を得た。得られた物質を、エタノール (100 mL) および 10 % Pd / C (50 % 湿潤性、3 g) に N_2 雰囲気下で溶解した。反応混合物を H_2 雰囲気下 (バルーン圧) で 16 時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して化合物 2S - AV (15 g、粗製物) を得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップに直接取り込んだ。

LCMS, m/z : 158.1 [$\text{M}^+ + 1$]

【0168】

1 - tert - ブチル 2 - エチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2S - AW) の合成 20

化合物 2S - AV (30 g、191 mmol) を含む CH_2Cl_2 (150 mL) 撹拌溶液に、DMAP (23.3 g、191 mmol)、次いで Et_3N (79.8 mL、573 mmol) および Boc - 無水物 (104 mL、477 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、水 (2 x 150 mL)、次いでブラインで洗浄した。分離された有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗製物質を、6 % EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の液体として化合物 2S - AW (30 g、61.22 %) を得た。 30

^1H - NMR : (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 4.13 - 3.86 (m, 4H), 2.15 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H) .

LCMS, m/z : 258 [$\text{M}^+ + 1$]

【0169】

1 - tert - ブチル 2 - エチル 2 ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2S - AX) の合成

化合物 2S - AW (8.0 g、31.12 mmol) を含む THF (70 mL) 撹拌溶液に、LiHMDS (59 mL、41.72 mmol) を -78 で添加し、2 時間撹拌した。これに BOM - 塩化物 (6.56 mL、41.72 mmol) を滴下し、-30 で 2 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を NH_4Cl (20 mL) 水溶液でクエンチし、DCM (30 mL) で抽出した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗製物質を得た。この粗製物質を、10 % EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の液体として化合物 2S - AX (11 g、94.2 %) を得た。 40

^1H - NMR : (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.33 - 7.25 (m, 5H), 4.38 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 1. 50

14 - 1.10 (m, 3H);
LCMS, m/z: 378 (M⁺ + 1)
【0170】

2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 1 (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S - AY) の合成

化合物 2S - AX (11g、29.17mmol) を含む CH₃OH / THF (22mL / 20mL) 攪拌溶液に、2N の NaOH 溶液 (33mL) を室温で添加した。反応混合物を 8 時間かけて 65℃ まで加熱した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物由来の溶媒を減圧下で蒸発させ、EtOAc (50mL) で希釈した。水層を、クエン酸溶液を使用して酸性化し、CH₂Cl₂ (2 × 100mL) で抽出した。分離された有機層を水 (1 × 50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 2S - AY (8g、80%) を得た。

¹H - NMR: (400MHz, DMSO - d₆): 12.58 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 5H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 9H);
LCMS, m/z: 350 [M⁺ + 1].

【0171】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S - AZ) の合成

化合物 2S - AY (8g、1.45mmol) を含むメタノール (40mL) 攪拌溶液に、10% Pd/C (4g) を N₂ 雰囲気下で添加した。反応混合物を H₂ 雰囲気下 (バルーン圧)、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を n - ペンタンで摩砕して、白色の固体として化合物 2S - AZ (4.5g、75.2%) を得た。

¹H - NMR: (500MHz, DMSO - d₆): 12.37 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.0Hz, 3H);

LCMS (ESI): m/z 260 [M⁺ + 1]

【0172】

tert - ブチル 2 - (((2S, 3R) - 1, 3 - ビス(ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル) - 2 (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2S - BA) の合成

化合物 2S - AZ (3g、11.58mmol) を含む DCM (30mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6mL、34.7mmol)、Int - D (5g、13.8mmol)、次いで EDCI (2.7g、13.8mmol)、HOBT (1.9g、13.8mmol) を 0℃ で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (20mL) で希釈した。分離された有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 × 50mL)、2N の HCl 溶液 (30mL)、次いでブライン溶液 (1 × 40mL) で洗浄した。分離された有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の液体として化合物 2S - BA (2g、32.5%) を得た。

¹H - NMR: (500MHz, DMSO - d₆): 7.30 - 7.17 (m, 10H), 5.16 - 5.10 (m, 2H), 4.50 (t, J = 5.2Hz, 2H), 4.28 (t, J = 12.0Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 4H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.18, 1.16 (dd, J = 6.4Hz, 6H);

LCMS (ESI) : m/z 440.3 [$M^+ + 1$]

【0173】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 1 , 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - BB) の合成

化合物 2 S - BA (1 . 0 g 、 1 . 8 5 m m o l) を含む THF (1 0 m L) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 9 3 5 g 、 4 . 6 2 m m o l) および DIAD (0 . 7 5 g 、 3 . 7 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、20 % 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ーにより精製して、黄色の液体として化合物 2 S - BB (0 . 8 g 、 5 1 %) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 3 0 - 7 . 1 7 (m , 1 0 H) , 5 . 1 7 (s , 2 H) , 4 . 7 9 , 4 . 7 6 (d d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 4 . 7 3 (s , 2 H) , 4 . 3 1 - 4 . 1 8 (m , 2 H) , 3 . 8 4 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 1 2 (t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) , 1 . 3 2 , 1 . 2 5 (d d , J = 6 . 0 H z , 6 . 4 H z , 3 H) , 1 . 1 8 , 1 . 0 9 (d d , J = 6 . 0 H z , 6 . 4 H z , 3 H) ;

LCMS (ESI) : m/z 523.3 [$M^+ + 1$]

【0174】

(2 S , 3 R) - 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2 S - BC) の合成

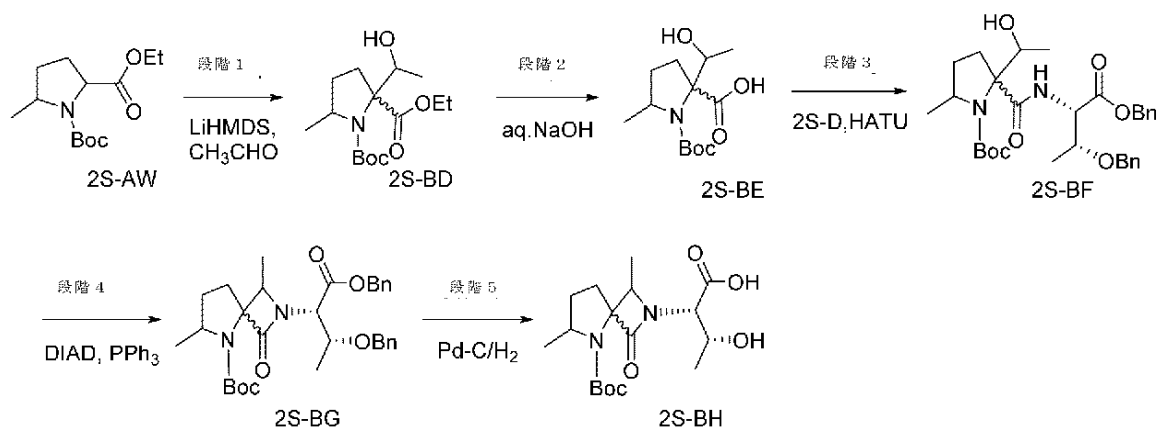
化合物 2 S - BB (1 g 、 1 . 9 1 m m o l) を含むメタノール (2 0 m L) 攪拌溶液に、10 % Pd / C (4 0 0 m g) を N_2 雰囲気下で添加した。反応混合物を H_2 雰囲気下 (バルーン圧) 、室温で 1 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体として化合物 2 S - BC (0 . 8 0 g 、粗製物) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 2 . 7 5 (b r s , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 7 3 (m , 3 H) , 4 . 2 0 - 4 . 0 5 (m , 2 H) , 3 . 4 0 , 3 . 3 6 (d d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 9 (m , 2 H) , 1 . 5 3 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 1 1 , 1 . 1 0 (d d , J = 4 . 8 H z , 5 . 2 H z , 6 H) ;

LCMS (ESI) : m/z 343.3 [$M^+ + 1$]

スキーム 2 S - I - 1 2

【化 1 8】



【0175】

10

20

30

40

50

1 - tert - ブチル 2 - エチル 2 (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (2 S - B D) の合成

化合物 2 S - A W (20 g、77.8 mmol) を含む T H F (200 mL) 攪拌溶液に、L i H M D S (84 mL、155 mmol) を - 20 で滴下し。30 分間攪拌した。これにアセトアルデヒド (8.77 mL、155 mmol) を滴下し、室温で3時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応物を N H₄ C l 水溶液 (100 mL) でクエンチし、D C M (2 × 150 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン溶液 (1 × 150 mL) で洗浄した。分離された有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮して粗製物質を得た。この粗製物質を、30 % E t O A c / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色のシロップとして化合物 2 S - B D (16 g、23.1 %) を得た。

10

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.33 - 7.25 (m, 5 H), 4.38 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 4.08 - 3.98 (m, 1 H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 2.20 - 2.08 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.37 - 1.29 (m, 4 H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.14 - 1.10 (m, 3 H);

L C M S m / z : 378 (M⁺ + 1)

【 0176 】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 S - B E) の合成

20

化合物 2 S - B D (15 g、49 mmol) を含む E t O H / T H F (10 mL / 20 mL) 攪拌溶液に、N a O H (3.98 g、99 mmol) を含む水 (10 mL) を室温で添加した。反応混合物を4時間かけて90 まで加熱した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応物からの溶媒を減圧下で蒸発させて、クエン酸 (pH 約 4) を使用することにより酸性化した。水層を D C M (2 × 200 mL) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン溶液 (1 × 150 mL) で洗浄した。分離された有機層を、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を40 % E t O A c / n - ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、茶色のシロップとして化合物 2 S - B E (8.2 g、60.7 %) を得た。

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 12.15 (b r s, 2 H), 4.54 - 4.50 (m, 1 H), 4.03 - 4.02 (m, 1 H), 2.17 - 1.77 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.39 - 1.09 (m, 3 H), 0.99 - 0.94 (m, 3 H);

30

L C M S m / z : 272.4 [M⁻ - 1]

【 0177 】

tert - ブチル 2 (((2 S, 3 R) - 1, 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 S - B F) の化合物

化合物 2 S - B E (8 g、29.3 mmol) を含む D C M (100 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (15.12 mL、87 mmol)、2 S - D (12.13 g、40.6 mmol)、次いで H A T U (16.5 g、43.5 mmol) を0 で添加し、室温で12時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液 (1 × 75 mL)、次いでブライン溶液 (1 × 100 mL) で洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を40 % E t O A c / n - ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の液体として化合物 2 S - B F (11 g、68.4 %) を得た。

40

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.31 - 7.19 (m, 10 H), 5.14 - 5.06 (m, 2 H), 4.59 - 4.48 (m, 3 H), 4.31 - 4.26 (m, 1 H), 4.05 - 4.00 (m, 2 H), 1.98 - 1.89 (m, 2 H

50

), 1.41 (s, 9H), 1.39 - 1.35 (m, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 6H), 1.16 - 1.00 (m, 3H);

LCMS (ESI): 555.6 [M⁺ + 1]

【0178】

tert - ブチル 2 ((2S, 3R) - 1, 3 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2S - BG) の合成

トリフェニルホスフィン (3.5 g、13.5 mmol) を含む THF (10 mL) 攪拌溶液に、DIAD (2.72 g、13.5 mmol) を少しずつ添加し、室温で 20 分間攪拌した。これに化合物 2S - BF (3 g、5.4 mmol) を含む THF (10 mL) をゆっくりと添加し、3 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、20% 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ーにより精製して、黄色の液体として化合物 2S - BG (2.5 g、86.5%) を得た。

¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): 7.39 - 7.18 (m, 10H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 4.78 - 4.49 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 2.10 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 6H);

【0179】

((2S, 3R) - 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1, 6 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2S - BH) の合成

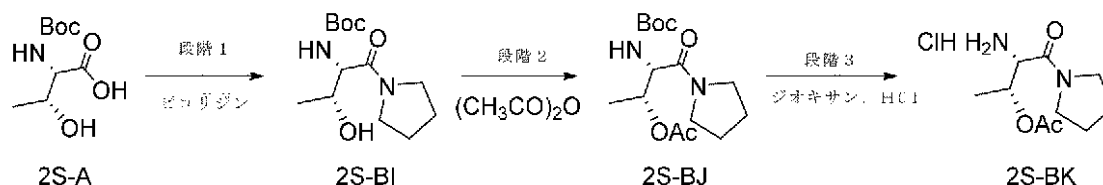
化合物 2S - BG (2 g、3.72 mmol) を含むメタノール (20 mL) 攪拌溶液に、10% 乾燥 Pd / C (200 mg) を、N₂ 雰囲気下で添加した。反応混合物を H₂ 雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール (10 mL) で洗浄した。得た濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体として化合物 2S - BH (1.8 g、60.4%) を得た。

¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): 12.72 (br s, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 6H);

LCMS (ESI): 357.5 [M⁺ + 1]

スキーム 2S - I - 13

【化19】



【0180】

tert - ブチル ((2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバメート (2S - BI) の合成

化合物 2S - A (13 g、59.36 mmol) を含む DMF (65 mL) 攪拌溶液に、EDCI · HCl (12.5 g、65.2 mmol)、次いで HOBt (8.8 g、6

5.2 mmol) を 0 で添加した。5 分間撹拌した後、DIPEA (30.6 mL、0.17 mol)、次いでピロリジン (4.6 g、65.2 mmol) を反応混合物に添加し、さらに 16 時間室温で撹拌し続けた。この反応混合物を水で洗浄し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗製物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2S-BI (5 g、31%) を得た。

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): 5.51 (br s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, 1H), 1.29 (d, 3H).
【0181】

(2R, 3S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル 酢酸塩 (2S-BJ および 2S-BK) の合成

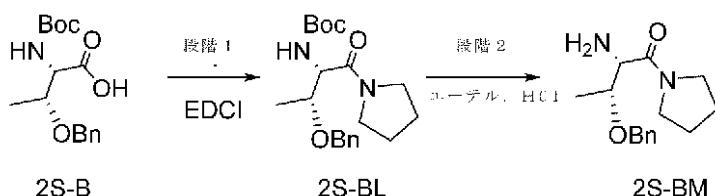
化合物 2S-BI (4 g、14.7 mmol) を含む CH₂Cl₂ (40 mL) 撹拌溶液に、Et₃N (5.1 mL、36.7 mmol)、次いで無水酢酸 (1.7 g、17.6 mmol)、および触媒量の DMA P を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水で希釈し、有機層が分離された。有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得た粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2S-BJ を得た。これに 1, 4 - ジオキサン / HCl (20 mL) を添加して、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、得られた物質を Et₂O (2 × 15 mL) で洗浄し、HCl 塩として化合物 2S-BK (3.5 g、97%) を得た。

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO - d₆) (回転異性体): 8.49 (br s, 3H), 8.15 (br s, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.97 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

LCMS (ESI): 215.1 [M⁺ + 1].

スキーム 2S-I-14

【化 20】



【0182】

tert - ブチル ((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバメート (2S-BL) の合成

化合物 2S-B (8 g、25.8 mmol) を含む DCM (80 mL) 撹拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (11 mL、87.4 mmol)、ピロリジン (2.5 mL、35.4 mmol)、次いで EDCI (7.39 g、38.7 mmol)、HOBt (5.2 g、38.7 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。分離された有機層を NaHCO₃ 飽和溶液 (1 × 25 mL)、次いでブライン溶液 (1 × 30 mL) で洗浄した。分離された有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、1% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として化合物 2S-BL (8 g、86%) を得た。

^1H -NMR : (400 MHz , DMSO - d_6) : 7.34 - 7.24 (m , 5 H) , 6.57 (d , J = 4.0 Hz , 1 H) , 4.53 , 4.44 (dd , J = 12.0 Hz , 12.0 Hz , 2 H) , 4.32 - 4.28 (m , 1 H) , 3.74 (t , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.58 - 3.53 (m , 1 H) , 3.42 - 3.38 (m , 1 H) , 3.28 - 3.24 (m , 2 H) , 1.82 - 1.70 (m , 4 H) , 1.37 (s , 9 H) , 1.11 (d , J = 6.4 Hz , 3 H)

質量 (ESI) : m/z 363.4 [$M^+ + 1$] .

【 0183 】

(2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン (2 S - B M) の合成

10

化合物 2 S - B L (6 g 、 16.52 mmol) を含む HCl (30 mL) で飽和したエーテルの攪拌溶液に、を 0 で添加し、室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、ペンタン (15 mL) で摩砕して、白色の固体として化合物 2 S - B M (4 g 、 93 %) を得た。

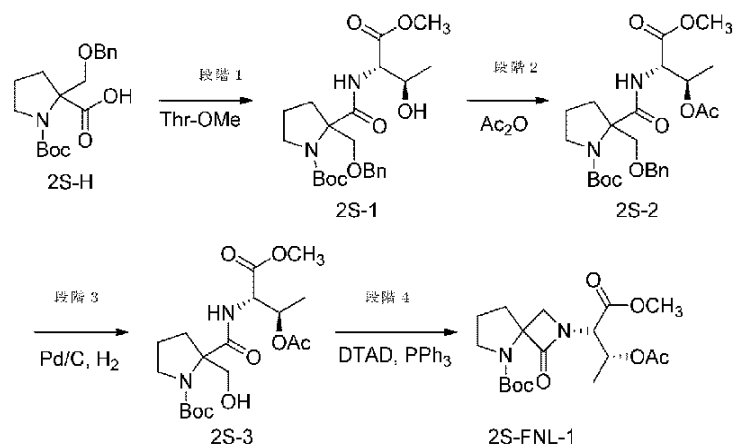
^1H -NMR : (500 MHz , DMSO - d_6) : 8.25 (s , 2 H) , 7.36 - 7.29 (m , 5 H) , 4.58 , 4.48 (dd , J = 12.0 , 11.5 Hz , 2 H) , 4.12 (t , J = 4.5 Hz , 1 H) , 3.87 (t , J = 5.5 Hz , 1 H) , 3.60 - 3.57 (m , 1 H) , 3.37 - 3.33 (m , 3 H) , 1.78 - 1.70 (m , 4 H) , 1.22 (d , J = 6.5 Hz , 3 H) .

20

質量 (ESI) : 263.3 [$M^+ + 1$] .

スキーム 2 S - 1

【 化 2 1 】



30

【 0184 】

tert - ブチル 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 2 - (((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 S - 1) の合成

40

化合物 2 S - H (2.0 g 、 5.97 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (2.6 mL 、 14.92 mmol) 、次いで HATU (2.26 g 、 5.94 mmol) を 0 で添加し、10 分間攪拌した。2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノアート塩酸塩 (1 g 、 5.97 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を反応混合物に 0 で添加した。結果として得られた反応混合物を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌し続けた。揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を水 (25 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 75 mL) で抽出した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物を、40 % 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ーにより精製して、液体として化合物 2 S - 1 (1.8 g 、 67 %) を得

50

た。

^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.16 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 4H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (d, 3H);

LCMS m/z: 451.6 [$M^+ + 1$]

【0185】

tert-ブチル-2-((2S, 3R)-3-アセトキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(2S-2)の合成

化合物2S-1(1.0g、2.22mmol)を含む CH_2Cl_2 (15mL)撹拌溶液に、 Et_3N (0.34mL、2.44mmol)を不活性雰囲気下、0℃で滴下した。これに Ac_2O (0.27mL、2.64mmol)、次いでDMA P(50mg、0.40mmol)を0℃で添加し、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を H_2Cl_2 (2×25mL)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、液体として化合物2S-2(0.8g、73%)を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.41 - 7.34 (m, 5H), 5.26 - 5.24 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.14 (d, 3H).

質量 m/z: 493.8 [$M^+ + 1$]

【0186】

tert-ブチル-2-((2S, 3R)-3-アセトキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(2S-3)の合成

化合物2S-2(0.8g、1.62mmol)を含む EtOAc (15mL)撹拌溶液に、10%Pd-C(0.15g)を添加し、 H_2 雰囲気下(バルーン圧)、室温で24時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、 EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製化合物を、40% 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ーにより精製して、液体として化合物2S-3(0.5g、77%)を得た。

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 8.16 (br s, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.43 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 1.96 - 1.94 (m, 4H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 9H), 1.14 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H);

LCMS m/z: 403.6 [$M^+ + 1$]

【0187】

tert-ブチル-2((2S, 3R)-3-アセトキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-FNL-1)の合成

化合物2S-3(0.35g、0.87mmol)を含むTHF(15mL)撹拌溶液に、 PPh_3 (274mg、1.04mmol)を室温で添加し、不活性雰囲気下で30分間撹拌した。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、DTAD(0.22g、0.95mmol)を反応混合物に添加し、室温まで温め、さらに20時間撹拌し続けた。これを飽

10

20

30

40

50

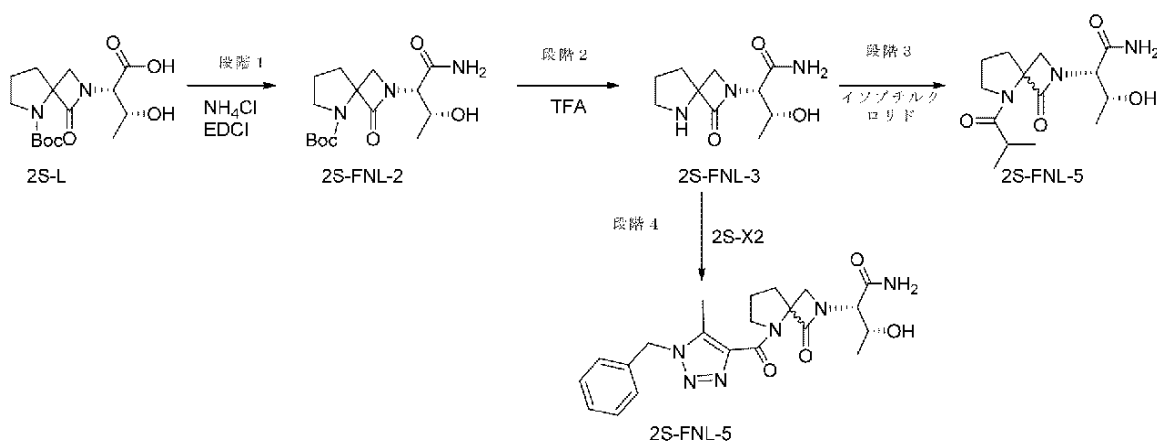
和クエン酸でクエンチし、NaCl飽和溶液で洗浄し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得た粗製物質を、40% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、液体としてNRX-1076 (2S-FNL-1) (160 mg、48%) を得た。

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 5.21 - 5.18 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.64 (d, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.18 (d, 3H);

質量 m/z: 383.1 [M - 1]

スキーム 2S-2:

【化22】



【0188】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート (2S-FNL-2) の合成

化合物 2S-L (500 mg、1.52 mmol) を含む CH₂Cl₂ (5 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.8 mL、4.57 mmol)、EDCI·HCl (350 mg、1.82 mmol)、次いで HOBt (280 mg、1.82 mmol)、NH₄Cl (161 mg、3.04 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液 (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、無色の液体として化合物 (2S-FNL-2) (200 mg、40%) を得た。

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 7.53 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

質量 (ESI): 328.3 [M⁺ + 1]

【0189】

(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ブタンアミド (2S-FNL-3) の合成

化合物 (2S-FNL-2) (200 mg、0.61 mmol) を含む CH₂Cl₂ (5

10

20

30

40

50

mL) 攪拌溶液に、TFA (0.5 mL、6.1 mmol) を0 で添加し、室温で3時間攪拌した。反応が完了した後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、n-ペンタン/ジエチルエーテル(5 mL / 5 mL)で摩砕して、白色の固体として化合物(2S-FNL-3)(100 mg)(TFA塩)を得た。

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 1.31 (d, 3H);

LCMS, m/z: 455 [2M⁺ + 1]

【0190】

(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(5-イソブチリル-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ブタンアミド(2S-FNL-4)の合成
(2S-FNL-3)(500 mg(粗製物)、2.20 mmol)を含むCH₂Cl₂(10 mL)攪拌溶液に、TEA(1 mL、7.70 mmol)、次いでSM3(256 mg、2.42 mmol)を0 で添加し、室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液(2×30 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM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て、白色の固体として(2S-FNL-4)(100 mg、15.2%)を得た。

¹H-NMR: (500 MHz, D₂O): 4.54 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 4.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H);

質量(ESI): 298.3 [M⁺ + 1]

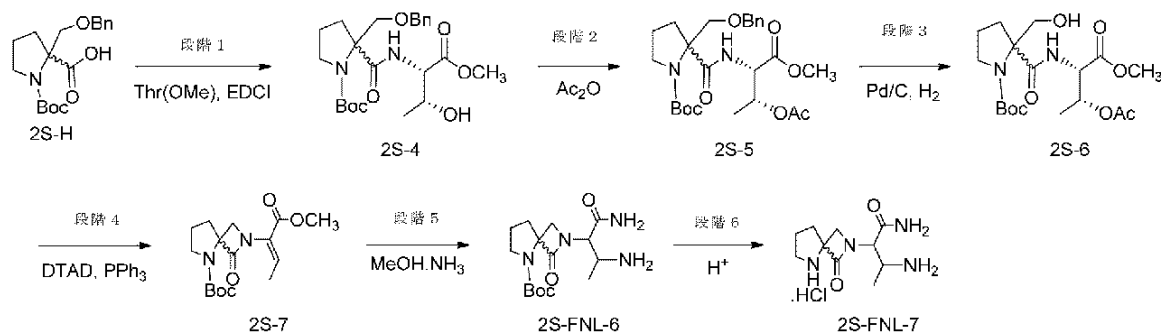
【0191】

(2S, 3R)-2-(5(1-ベンジル-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-3-ヒドロキシブタンアミド(2S-FNL-5)の合成

2S-X2(200 mg、0.92 mmol)を含むCH₂Cl₂(10 mL)、DMF(0.1 mL)の攪拌溶液に塩化オキサリル(0.16 mL、1.84 mmol)を0 で添加した。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。揮発物を、N₂雰囲気の下で減圧下で蒸発させて、酸塩化物(300 mg、粗製物)を得た。酸塩化物(300 mg、粗製物)を含むDCM(5 mL)攪拌溶液に、(2S-FNL-3)(220 mg、0.92 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53 mL、2.76 mmol)を0 で添加した。結果として得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン溶液(2×10 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。この粗製生成物を、3% MeOH / CH₂Cl₂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て、薄茶色の固体として化合物(2S-FNL-5)(200 mg、48.6%)を得た。

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 7.77 (s, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

LCMS m/z : 427.6 [$M^+ + 1$];
 HPLC: 95.5% (両方のエナンチオマー)
 スキーム2S-2:
 【化23】



10

【0192】

tert-ブチル 2-((ベンジルオキシ)メチル)-2-(((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-4)の合成

化合物2S-H(50g、0.15mol)を含む CH_2Cl_2 (500mL)攪拌溶液に、メチル2-アミノ-3-ヒドロキシブタノアート(23.8g、0.18mol)、EDCI・HCl(34.2g、0.18mol)、次いでHOBt(24.1g、0.18mol)およびDIPEA(57.8g、0.45mol)を室温で添加し、2時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(250mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×250mL)で抽出した。分離された有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、50%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ーにより精製して、淡緑色の液体として化合物2S-4(53g、78.9%)を得た。

20

【0193】

tert-ブチル 2-(((2S, 3R)-3-アセトキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-5)の合成

化合物2S-4(15g、33.3mmol)を含む CH_2Cl_2 (150mL)攪拌溶液に、DIPEA(6.4g、49.9mmol)、次いで無水酢酸(4g、39.9mmol)およびDMAP(408mg、3.33mmol)を室温で添加し、2時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(100mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×100mL)で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡褐色の液体として化合物2S-5(16g、粗製物)を得た。

30

1H -NMR($400MHz$, $CDCl_3$): 7.35(d, 5H), 5.47-5.44(m, 1H), 4.80(dd, 1H), 4.64-4.61(m, 2H), 4.15-4.11(m, 1H), 3.86-3.83(m, 1H), 3.75(s, 4H), 3.54-3.50(m, 2H), 2.42-3.38(m, 1H), 1.91-1.85(m, 5H), 1.45-1.41(m, 10H), 1.27(d, 2H);

40

LCMS(ESI): 492 [M^+]

【0194】

tert-ブチル 2-(((2S, 3R)-3-アセトキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-6)の合成

化合物2S-5(16g、32.5mmol)を含むメタノール(100mL)およびEtOAc(100mL)攪拌溶液に、木炭上10%Pd(3g)を室温で添加し、 H_2

50

雰囲気下（バルーン圧）で4時間撹拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、茶色の濃厚なシロップとして化合物2S-6（10g、粗製物）を得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0195】

(Z)-tert-ブチル 2-(1-メトキシ-1-オキソブタ-2-en-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-7)の合成

化合物2S-6（10g、24.8mmol）を含むTHF（50mL）撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（13g、49.7mmol）およびDTAD（11.15g、37.3mmol）を添加した。この反応混合物を室温で16時間撹拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、40% 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ーにより精製して、化合物2S-7（2g、24.8%）を得た。

【0196】

tert-ブチル 2-(1,3-ジアミノ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-FNL-6)の合成

化合物2S-7（2g、6.16mmol）を含むメタノールNH₃（50mL）溶液を、室温で4時間撹拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、Et₂O（25mL）およびn-ペンタン（25mL）で洗浄し、白色の固体として(2S-FNL-6)（0.35g、16.6%）を得た。

¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆): 7.70 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.09 (t, 2H), 1.95 (br s, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.93 (s, 9H), 1.12 (d, 1H), 0.99 (d, 2H);

LCMS (ESI) m/z: 327.3 [M⁺+1]

【0197】

3-アミノ-2-(1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ブタンアミド(2S-FNL-7)の合成

(2S-FNL-6)（0.25g、0.76mmol）を含むCH₂Cl₂（10mL）の撹拌溶液に、エーテル・HCl（5mL）を室温で添加し、4時間撹拌した。これに1,4-ジオキサン・HCl（5mL）を添加し、2時間撹拌し続けた。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応物由来の溶媒を減圧下で除去し、得られた粗製物質をACN（25mL）およびEt₂O（25mL）で洗浄して、灰白色の固体として(2S-FNL-7)（0.11g、63.5%）を得た。

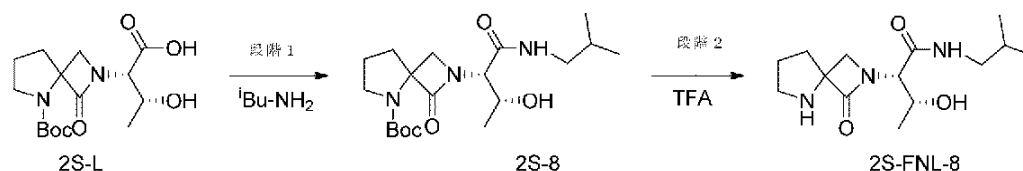
¹H-NMR: (400MHz, D₂O): 4.69-4.55 (m, 1H), 4.12-3.86 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.56-2.23 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 227.2 [M⁺+1];

UPLC (純度): 97.96%

スキーム2S-3:

【化 2 4】



【0198】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - 8) の合成

化合物 2 S - L (300 mg 、 0 . 91 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (354 mg 、 2 . 74 mmol) 、EDCI · HCl (210 mg 、 1 . 09 mmol) 、次いでHOBt (165 mg 、 1 . 09 mmol) 、イソブチルアミン (80 mg 、 1 . 09 mmol) を 0 で添加し、室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2 % MeOH / DCM 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て、白色の固体として化合物 2 S - 8 (250 mg 、 71 . 5 %) を得た。

^1H - NMR : (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 02 (t , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 37 (s , 2 H) , 4 . 04 (t , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 00 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 77 - 3 . 72 (m , 1 H) , 3 . 61 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 44 - 3 . 38 (m , 1 H) , 2 . 98 - 2 . 84 (m , 3 H) , 2 . 19 - 2 . 08 (m , 3 H) , 1 . 84 - 1 . 79 (m , 1 H) , 1 . 42 (s , 9 H) , 1 . 39 (d , J = 5 . 5 Hz , 3 H) , 0 . 84 (d , J = 6 . 4 Hz , 6 H) ;

質量 (ESI) : m/z 384 . 4 [$\text{M}^+ + 1$]

【0199】

(2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - N - イソブチル - 2 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) ブタンアミド (2 S - FNL - 8) の合成

化合物 2 S - 8 (250 mg 、 0 . 65 mmol) を含む CH_2Cl_2 (5 mL) 攪拌溶液に、TFA (0 . 6 mL 、 6 . 52 mmol) を 0 で添加した。反応が完了した後 (TLC により) 、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、n - ペンタン / ジエチルエーテル (3 × 5 mL) で摩砕して、白色の固体として (2 S - FNL - 8) (125 mg 、 67 . 9 %) を得た。

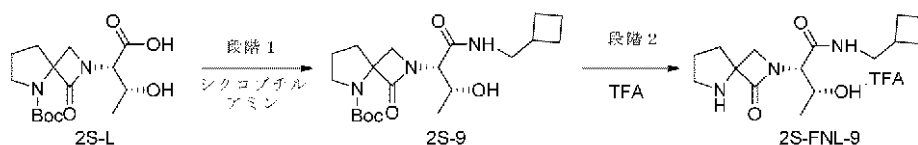
^1H - NMR : (500 MHz , D_2O) : 4 . 26 (s , 2 H) , 4 . 09 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 95 (t , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 56 - 3 . 51 (m , 2 H) , 3 . 14 - 3 . 06 (m , 2 H) , 2 . 50 - 2 . 43 (m , 2 H) , 2 . 25 - 2 . 21 (m , 2 H) , 1 . 85 - 1 . 82 (m , 1 H) , 1 . 30 (d , J = 5 . 5 Hz , 3 H) , 0 . 96 (d , J = 7 . 0 Hz , 6 H) ;

質量 (ESI) : m/z 284 . 3 [$\text{M}^+ + 1$]

【0200】

スキーム 2 S - 4 :

【化 25】



【0201】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 1 - ((シクロブチルメチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - 9) の合成

10

化合物 2 S - L (500 mg、1.52 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.8 mL、4.57 mmol)、EDCI · HCl (350 mg、1.82 mmol)、次いで HOBt (280 mg、1.82 mmol)、シクロブチルアミン (155 mg、1.82 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、分離された有機層を、クエン酸 (2 × 20 mL)、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄した。組み合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、80 % 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ーにより精製して、無色のシロップとして化合物 2 S - 9 (250 mg、41.5 %)

20

^1H - NMR : (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 8.20 (t , $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 4.53 (s , 2 H) , 4.03 (t , $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 3.88 (t , $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H) , 3.41 - 3.33 (m , 2 H) , 3.32 - 3.24 (m , 2 H) , 2.41 - 2.33 (m , 3 H) , 2.32 - 2.27 (m , 2 H) , 2.24 - 2.17 (m , 2 H) , 2.10 - 1.90 (m , 2 H) , 1.68 (t , $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H) , 1.40 (s , 9 H) , 1.18 (d , $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H) ;
質量 (ESI) : m/z 396.4 [$\text{M}^+ + 1$]

【0202】

(2 S , 3 R) - N - (シクロブチルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) ブタンアミド (2 S - FNL - 9) の合成

30

化合物 2 S - 9 (250 mg、0.63 mmol) を含む CH_2Cl_2 (5 mL) 攪拌溶液に、TFA (0.5 mL、5.06 mmol) を 0 で添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物をジエチルエーテル (5 mL) で摩砕して、吸湿性の白色の固体 (TFA 塩) として (2 S - FNL - 9) (90 mg、48.3 %) を得た。

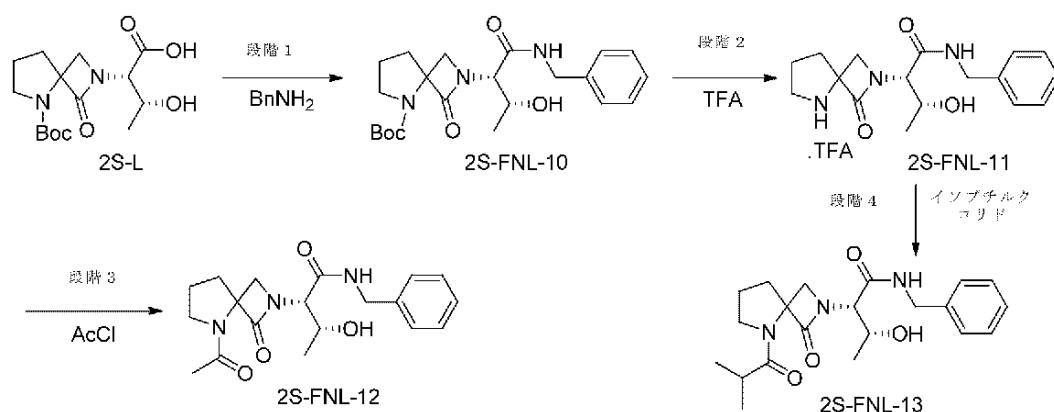
^1H - NMR : (500 MHz , D_2O) : 4.23 (s , 2 H) , 4.08 (t , $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 3.94 (t , $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 3.56 - 3.51 (m , 2 H) , 3.32 - 3.24 (m , 2 H) , 2.56 - 2.53 (m , 3 H) , 2.48 - 2.43 (m , 2 H) , 2.25 - 2.21 (m , 2 H) , 2.07 - 1.88 (m , 2 H) , 1.71 (t , $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H) , 1.28 (d , $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H) ;

40

質量 (ESI) : m/z 296.3 [$\text{M}^+ + 1$] ;

スキーム 2 S - 5 :

【化 26】



10

【0203】

tert-ブチル 2((2S, 3R)-1-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-FNL-10)の合成

化合物 2S-L (1 g、3.04 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (1.6 mL、9.14 mmol)、EDCI・HCl (700 mg、3.66 mmol)、次いで HOBt (560 mg、3.66 mmol)、ベンジルアミン (325 mg、3.04 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液 (2 × 30 mL) で洗浄し、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、5% MeOH / DCM 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て、白色の固体として (2S-FNL-10) (800 mg、63.5%) を得た。

20

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): 7.38 - 7.20 (m, 5H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.22 (m, 3H);

30

質量 (ESI): m/z 418.4 [M⁺ + 1];

HPLC: 91.8% (両方の異性体)

【0204】

(2S, 3R)-N-ベンジル-3-ヒドロキシ-2-(1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ブタンアミド(2S-FNL-11)の合成

(2S-FNL-10) (700 mg、1.67 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 攪拌溶液に、TFA (1.9 mL、16.7 mmol) を 0 で添加し、室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を n-ペンタン / ジエチルエーテル (5 mL / 5 mL) で摩砕して、白色の固体として (2S-FNL-11) (400 mg、75.6%) を得た。

40

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): 7.45 - 7.34 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 3H);

質量 (ESI): m/z 318.4 [M⁺ + 1];

HPLC: 89.1% (両方の異性体)

【0205】

50

(2S, 3R) - 2 - (5 - アセチル - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル) - N - ベンジル - 3 - ヒドロキシブタンアミド (2S - FNL - 12) の合成

(2S - FNL - 11) (240 mg, 0.75 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、TEA (0.31 mL, 2.25 mmol) を室温で添加した。アセチルクロリド (0.1 mL, 0.9 mmol) をゆっくりと 0 で添加して、室温で2時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液 (1 × 20 mL)、ブライン (1 × 20 mL) で洗浄した。分離された有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させた。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、灰白色の固体として (2S - FNL - 12) (90 mg, 33.4%) を得た。

^1H - NMR : (400 MHz, CD_3OD) : 7.32 - 7.20 (m, 5H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.22 - 1.20 (m, 3H);

質量 (ESI) : m/z 360.3 [$\text{M}^+ + 1$];

HPLC : 97.5% (両方の異性体)

【0206】

(2S, 3R) - N - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - イソブチリル - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル) ブタンアミド (NRx2563) (2S - FNL - 13) の合成

(2S - FNL - 11) (244 mg, 0.76 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、TEA (0.37 mL, 2.66 mmol) を 0 で添加した。Int - F (89 mg, 0.84 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後 (TLCにより)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、クエン酸溶液 (2 × 30 mL) で洗浄し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、60% 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ーにより精製して、灰白色の固体として (2S - FNL - 13) (150 mg, 51%) を得た。

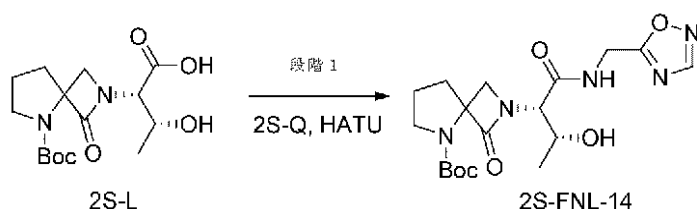
^1H - NMR : (400 MHz, CD_3OD) : 7.35 - 7.20 (m, 5H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.03 (m, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.31 (m, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 6H);

質量 (ESI) : m/z 388.4 [$\text{M}^+ + 1$];

HPLC : 95.2% (両方の異性体)

スキーム 2S - 6 :

【化27】



【0207】

10

20

30

40

50

tert - ブチル 2 ((2 S , 3 R) - 1 - (((1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - FNL - 14) の合成

化合物 2 S - L (600 mg、1.82 mmol) を含む DMF (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (708 mg、5.48 mmol)、2 S - Q (290 mg、1.82 mmol) HATU (761 mg、2.00 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (50 mL) および EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を水 (2 × 50 mL)、次いでブライン溶液 (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2 % MeOH / DCM 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た。得られた固体を、エーテル / n - ペンタン (5 mL / 5 mL) で摩砕して、白色の固体として (2 S - FNL - 14) (100 mg、13.5 %) を得た。

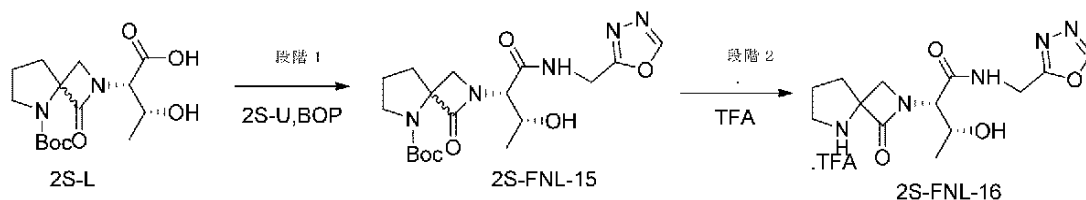
¹H - NMR : (400 MHz , CD₃OD) : 8.61 (s , 1 H) , 4.85 (s , 2 H) , 4.78 - 4.63 (m , 1 H) , 4.59 - 4.55 (m , 1 H) , 4.30 - 4.25 (m , 1 H) , 3.52 - 3.46 (m , 2 H) , 3.43 - 3.29 (m , 1 H) , 2.31 - 2.23 (m , 2 H) , 1.96 - 1.88 (m , 2 H) , 1.45 (s , 9 H) , 1.26 - 1.20 (m , 3 H) ;

質量 (ESI) : m / z 410.4 [M⁺ + 1] ;

HPLC : 98.14 % (両方の異性体)

スキーム 2 S - 7 :

【化 28】



【0208】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 1 - (((1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - FNL - 15) の合成

化合物 2 S - L (1 g、3.04 mmol) を含む DMF (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (1.58 mL、9.12 mmol)、BOP 試薬 (2.01 g、4.56 mmol)、次いで 2 S - U (496 mg、3.64 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (2 × 50 mL) で洗浄し、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得た粗製物質を、80 % 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ー、次いで分取 HPLC により精製して灰白色の固体として (2 S - FNL - 15) (67 mg、5.4 %) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz , DMSO - d₆) : 10.92 (s , 1 H) , 7.83 (s , 1 H) , 4.97 - 4.88 (m , 2 H) , 4.07 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 3.83 - 3.65 (m , 2 H) , 3.57 - 3.40 (m , 1 H) , 3.38 - 3.25 (m , 2 H) , 2.15 - 2.01 (m , 2 H) , 1.83 - 1.80 (m , 2 H) , 1.40 (s , 9 H) , 1.22 (d , J = 6.4 Hz , 3 H)

質量 (ESI) : m/z 410.4 [$M^+ + 1$];

HPLC : 90.6 %

【0209】

(2S, 3R) - N - ((1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ((1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル)ブタンアミド(2S - FNL - 16)の合成

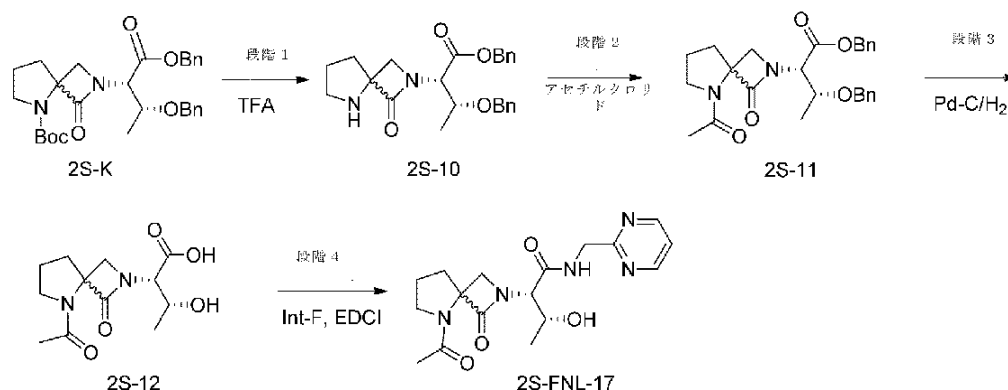
化合物(2S - FNL - 15)(70 mg、0.71 mmol)を含む CH_2Cl_2 (5 mL)攪拌溶液に、TFA(195 mg、1.71 mmol)を0 で添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了した後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物をn - ペンタン/ジエチルエーテル(5 mL / 5 mL)で摩砕して、灰白色の固体として化合物(2S - FNL - 16)(60 mg、84.5%)化(TFA塩)を得た。

1H - NMR : (400 MHz, D_2O) : 7.83 (s, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 2.44 - 2.41 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 質量 (ESI) : m/z 310.1 [$M^+ + 1$];

HPLC : 90.99 %

スキーム 2S - 8 :

【化29】



【0210】

ベンジル(2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル)ブタノアート(8)の合成

化合物2S - K(800 mg、1.57 mmol)を含むDCM(10 mL)攪拌溶液に、TFA(1.2 mL)を0 で添加し、室温で2時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮して、灰白色の固体として化合物2S - 10(500 mg、78%)を得た(HCl塩)。これを次のステップに直接使用した。

1H - NMR : (500 MHz, D_2O) : 7.48 (m, 5H), 7.24 - 7.21 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 3H);

LCMS : 408 [$M^+ + 1$]

【0211】

ベンジル(2S, 3R) - 2 - ((5 - アセチル - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル) - 3 - (ベンジルオキシ)ブタノアート(2S - 11)の合成

10

20

30

40

50

化合物 2 S - 1 0 (5 0 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l) を含む D C M (5 m L) 攪拌溶液に、T E A (0 . 4 6 m L 、 3 . 3 6 m m o l) 、次いでアセチルクロリド (0 . 1 m L 、 1 . 4 7 m m o l) を 0 で添加し、室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を 2 % M e O H / D C M 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て、白色の固体として化合物 2 S - 1 1 (3 0 0 m g 、 5 4 . 5 %) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 6 (m , 5 H) , 5 . 1 3 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (s , 2 H) , 4 . 3 2 - 4 . 2 9 (m , 2 H) , 4 . 1 6 - 4 . 1 3 (m , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 6 0 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 2 . 0 1 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 2 1 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ;

L C M S : 4 5 1 . 3 [$\text{M}^+ + 1$]

【 0 2 1 2 】

(2 S , 3 R) - 2 - (5 - アセチル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2 S - 1 2) の合成

化合物 2 S - 1 1 (1 g 、 2 . 2 2 m m o l) を含むメタノール (3 0 m L) 攪拌溶液に、1 0 % P d / C (5 0 0 m g) を室温で添加し、 H_2 雰囲気下で 2 4 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール (2 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、灰白色の固体として化合物 2 S - 1 2 (5 0 0 m g 、 8 3 . 3 %) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 4 . 3 5 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 2 9 - 4 . 1 7 (m , 1 H) , 4 . 0 9 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 7 6 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 8 (m , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 2 9 - 2 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ;

L C M S m / z : 2 7 0 . 4 [$\text{M}^+ + 1$]

【 0 2 1 3 】

(2 S , 3 R) - 2 - (5 - アセチル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ブタンアミド (2 S - F N L - 1 7) の合成

化合物 2 S - 1 2 (7 0 0 m g 、 2 . 5 9 m m o l) を含む D C M (1 5 m L) 攪拌溶液に、D I P E A (1 . 3 5 m L 、 7 . 7 7 m m o l) 、2 S - Y (4 1 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l) 、E D C I (5 9 3 m g 、 3 . 1 m m o l) 、次いで H O B T (4 7 4 m g 、 3 . 1 m m o l) を 0 で添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物を水 (4 0 m L) で希釈した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、3 % M e O H / D C M 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て、白色の固体として (2 S - F N L - 1 7) (1 0 0 m g 、 1 0 . 7 %) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , D_2O) : 8 . 7 8 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 7 . 4 9 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 7 9 (s , 2 H) , 4 . 5 5 - 4 . 4 7 (m , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 7 9 - 3 . 5 6 (m , 3 H) , 2 . 3 7 - 2 . 2 6 (m , 2 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 0 1 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ;

質量 (E S I) : m / z 3 6 2 . 4 [$\text{M}^+ + 1$] ;

H P L C : 9 2 . 3 % (両方の異性体)

スキーム 2 S - 9 :

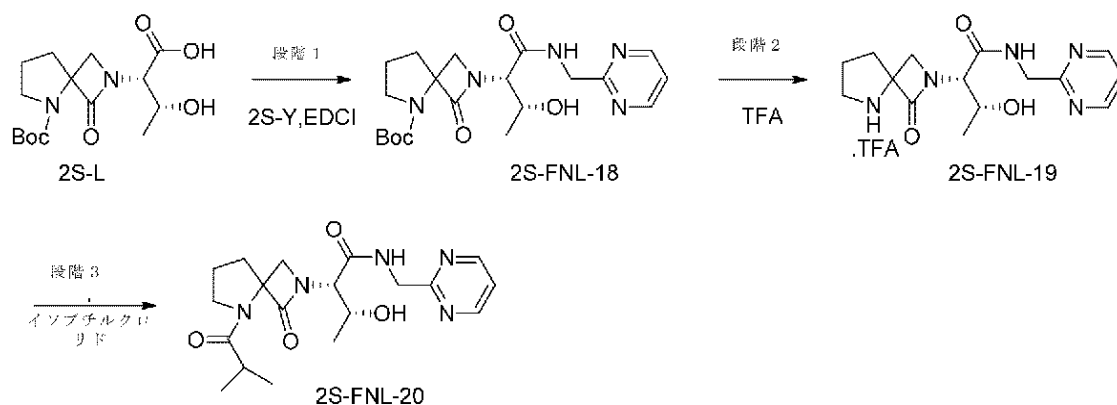
10

20

30

40

【化 30】



10

【0214】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2 S - FNL - 18) の合成

化合物 2 S - L (1 g 、 3 . 0 4 m m o l) を含む CH_2Cl_2 (30 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (1 . 6 3 mL 、 9 . 1 4 m m o l) 、 EDCI · HCL (6 9 6 mg 、 3 . 6 4 m m o l) 、次いで HOBt (5 5 8 mg 、 3 . 6 4 m m o l) 、 2 S - Y (2 4 1 mg 、 3 . 3 4 m m o l) を 0 で添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を水 (30 mL) で希釈した。有機層をクエン酸溶液 (2 × 30 mL) 、次いでブライン溶液 (2 × 25 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を 5 % MeOH / DCM 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て、白色の固体として (2 S - FNL - 18) (800 mg 、 63 %) を得た。

20

1H - NMR : (400 MHz , CD_3OD) : 8 . 7 2 (t , $J = 4 . 8$ Hz , 2 H) , 7 . 3 6 (t , $J = 4 . 8$ Hz , 1 H) , 4 . 8 1 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 4 . 6 2 - 4 . 4 9 (m , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 5 6 (d , $J = 5 . 6$ Hz , 2 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 3 0 - 2 . 2 5 (m , 2 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 8 (m , 2 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) , 1 . 3 1 - 1 . 2 8 (m , 3 H) ;

30

質量 (ESI) : m/z 420 . 4 [$M^+ + 1$] ;

HPLC : 99 . 6 % (両方の異性体)

【0215】

(2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ブタンアミド (2 S - FNL - 19) の合成

(2 S - FNL - 18) (280 mg 、 0 . 6 6 m m o l) を含む CH_2Cl_2 (5 mL) 攪拌溶液に、TFA (0 . 3 mL 、 4 . 0 m m o l) を 0 で添加し、室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により) 、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、n - ペンタン / ジエチルエーテル (5 mL / 5 mL) で摩擦して、白色の固体として (2 S - FNL - 19) (95 mg 、 44 . 6 %) を得た。

40

1H - NMR : (500 MHz , D_2O) : 8 . 8 1 (d , $J = 4 . 5$ Hz , 2 H) , 7 . 5 3 (t , $J = 5 . 0$ Hz , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 6 5 (m , 2 H) , 4 . 4 6 (d , $J = 6 . 0$ Hz , 1 H) , 4 . 3 6 - 4 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 1 0 (d , $J = 7 . 5$ Hz , 1 H) , 3 . 9 5 (t , $J = 8 . 0$ Hz , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 7 (m , 2 H) , 1 . 3 4 (d , $J = 6 . 0$ Hz , 3 H) ;

50

質量 (ESI) : m/z 320.3 [$M^+ + 1$]

【0216】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - イソブチリル - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ[3.4]オクタン - 2 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) プタンアミド (2S - FNL - 20) の合成

(2S - FNL - 19) (300 mg、0.94 mmol) を含む CH_2Cl_2 (5 mL) 攪拌溶液に、TEA (0.4 mL、2.82 mmol)、次いで SM - 4 (120 mg、1.12 mmol) を 0 で添加し、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、白色の固体として (2S - FNL - 20) (100 mg、27.3%) を得た。

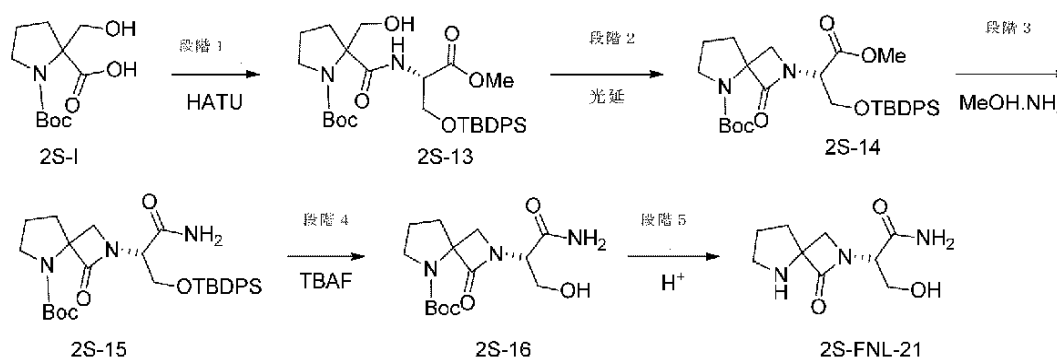
1H - NMR : (400 MHz, CD_3OD) : 8.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 3H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 6H)

質量 (ESI) : m/z 390.4 [$M^+ + 1$],

HPLC : 97.75%

スキーム 2S - 10 :

【化31】



【0217】

tert - ブチル 2 - (((S) - 3 (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2S - 13) の合成

化合物 2S - I (11 g、44.89 mmol) を含む CH_2Cl_2 (110 mL) 攪拌溶液に、化合物 2S - AJ (16.07 g、44.89 mmol)、HATU (20.4 g、53.68 mmol)、次いで DIPEA (17.37 g、0.13 mol) を室温で添加し、10時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL) で抽出した。分離された有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の液体として化合物 2S - 13 (16 g、61%) を得た。

1H - NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) : 7.58 - 7.37 (m, 10H), 4.67 (s, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 2.8 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.25 (s,

9 H), 1.03 (s, 9 H);

質量 (ESI): m/z 583.5 [$M^+ - 1$].

【0218】

tert-ブチル 2-((S)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-14)の合成

化合物 2S-13 (1.6 g、2.73 mmol) を含む THF (20 mL) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (0.994 g、4.10 mmol) および DTAD (0.788 g、3.00 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。分離された有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の粘性化合物として化合物 2S-14 (0.8 g、51%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): 7.63 - 7.58 (m, 4 H), 7.45 - 7.30 (m, 6 H), 4.1 (s, 3 H), 3.80 - 3.67 (m, 4 H), 3.56 - 3.44 (m, 3 H), 2.04 - 1.95 (m, 4 H), 1.59 (s, 9 H), 1.04 (s, 9 H).

質量 (ESI): m/z 567.4 [$M^+ + 1$]

【0219】

tert-ブチル 2-((S)-1-アミノ-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-15)の合成

化合物 2S-14 (6 g) を含むメタノール (50 mL) 攪拌溶液に、メタノール性アンモニア (50 mL) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製残渣を 40% 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ーにより精製して、淡黄色の固体として化合物 2S-15 (1 g、17%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): 8.27 (s, 1 H), 7.67 - 7.63 (m, 4 H), 7.45 - 7.36 (m, 7 H), 5.37 (s, 1 H), 4.56 - 4.54 (m, 1 H), 3.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 2.09 - 2.06 (m, 2 H), 2.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.08 (s, 9 H).

LCMS (M/Z) m/z : 214 [$M^+ + 1$].

【0220】

tert-ブチル 2-((S)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-16)の合成

化合物 2S-15 (1 g、1.81 mmol) を含む THF (10 mL) 攪拌溶液に、TBAF (0.943 g、3.62 mmol) を 0 で添加し、反応混合物を室温までゆっくりと温め、2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、3% MeOH:DCM 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て、白色の固体として 2S-16 (0.13 g、23%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 4.8$, 1 H), 3.96 - 3.91 (m, 2 H), 3.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 2.30 (t, $J = 4$ Hz, 2 H), 2.15 - 1.82 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

LCMS (M/Z) m/z : 314.2 [$M^+ + 1$]

【0221】

(2S)-3-ヒドロキシ-2-(1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパンアミド(2S-FNL-21)の合成

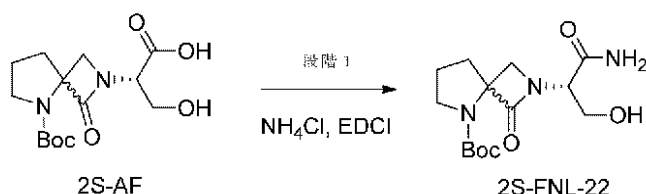
2S-16(0.13g、0.415mmol)を含むCH₂Cl₂(3mL)攪拌溶液に、TFA(1mL)を0で添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、TFA塩として(2S-FNL-21)(100mg、粗製物)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.58(t,J=5.8Hz,1H), 4.09-4.03(m,3H), 3.92(d,J=7.2Hz,1H), 3.57-3.52(m,2H), 2.55-2.41(m,2H), 2.28-2.19(m,2H);

LCMS(M/Z) m/z: 214[M⁺+1].

スキーム2S-11:

【化32】



【0222】

tert-ブチル 2-((S)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-FNL-22)の合成

化合物2S-AF(250mg、0.79mmol)を含むDCM(10mL)攪拌溶液に、DIPEA(0.5mL、2.38mmol)、EDCI(181mg、0.94mmol)、HOBT(127mg、0.94mmol)、次いでNH₄Cl(84.5mg、1.58mmol)を0で添加し、室温で12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(20mL)で希釈し、クエン酸(1×30mL)、次いでブライン溶液(1×30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、5%MeOH/DCM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て、黄色の濃厚なシロップとして(2S-FNL-22)(150mg、60.7%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,CD₃OD): 4.1, 3-4.07(m,2H), 3.96-3.88(m,1H), 3.87-3.77(m,1H), 3.63-3.47(m,2H), 3.44-3.30(m,1H), 2.31-2.26(m,2H), 1.97-1.88(m,2H), 1.47(s,9H);

LCMS(ESI): m/z 314.3[M⁺+1];

HPLC: 98.38%

スキーム2S-12:

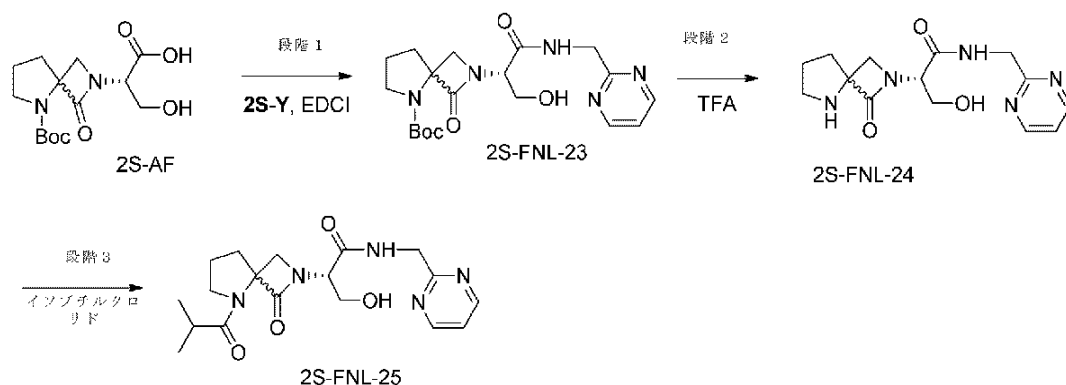
10

20

30

40

【化 3 3】



10

【0223】

tert - ブチル 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - FNL - 23) の合成

化合物 2 S - AF (1 . 3 g 、 4 . 14 mmol) を含む DCM (25 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (2 . 15 mL 、 12 . 42 mmol) 、 HOBt (760 mg 、 4 . 96 mmol) 、 EDCI (1 g 、 4 . 96 mmol) 、次いで 2 S - Y (715 mg 、 4 . 96 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。有機層をクエン酸 (1 × 30 mL) 、次いで重炭酸塩溶液 (1 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2 % MeOH / DCM 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て、白色の固体として (2 S - FNL - 23) (800 mg 、 50 %) を得た。

20

¹H - NMR : (400 MHz , CD₃OD) : 8 . 75 - 8 . 71 (m , 2 H) , 7 . 37 - 7 . 34 (m , 1 H) , 4 . 66 - 4 . 49 (m , 2 H) , 4 . 27 - 4 . 24 (m , 1 H) , 4 . 19 - 4 . 14 (m , 1 H) , 4 . 03 - 3 . 99 (m , 1 H) , 3 . 97 - 3 . 92 (m , 1 H) , 3 . 66 - 3 . 54 (m , 1 H) , 3 . 49 - 3 . 45 (m , 1 H) , 3 . 40 - 3 . 36 (m , 1 H) , 2 . 32 - 2 . 27 (m , 2 H) , 1 . 97 - 1 . 88 (m , 2 H) , 1 . 47 (s , 9 H) ;

30

質量 (ESI) : m / z 406 . 4 [M⁺ + 1] .

HPLC : 97 . 1 %

【0224】

(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - N (ピリミジン - 2 - イルメチル) プロパンアミド (2 S - FNL - 24) の合成

化合物 (2 S - FNL - 23) (350 mg 、 0 . 86 mmol) を含む DCM (5 mL) 攪拌溶液に、TFA (985 mg 、 0 . 86 mmol) を 0 で添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温にし、真空下で濃縮して、白色の固体として (2 S - FNL - 24) (250 mg 、 95 . 4 %) を得た。

40

¹H - NMR : (400 MHz , D₂O) : 8 . 84 (d , J = 5 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 55 (t , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 90 - 4 . 67 (m , 3 H) , 4 . 10 - 4 . 06 (m , 3 H) , 3 . 94 - 3 . 92 (m , 1 H) , 3 . 57 - 3 . 51 (m , 2 H) , 2 . 54 - 2 . 43 (m , 2 H) , 2 . 28 - 2 . 19 (m , 2 H) ;

LCMS : m / z 306 . 4 [M⁺ + 1] ;

HPLC : 90 . 07 % .

【0225】

(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - イソブチリル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザ

50

ピロ[3.4]オクタン-2-イル)-N-(ピリミジン-2-イルメチル)プロパンアミド(2S-FNL-25)の合成

化合物(2S-FNL-24)(500mg、1.63mmol)を含むDCM(5mL)攪拌溶液に、TEA(0.7mL、4.91mmol)を0で添加した。その後Int-F(207mg、1.95mmol)を0でゆっくりと添加し、室温で3時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(20mL)で希釈した。有機層をクエン酸溶液(1×30mL)、次いでブライン溶液(1×30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、5%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として(2S-FNL-25)(100mg、16.3%)を得た。

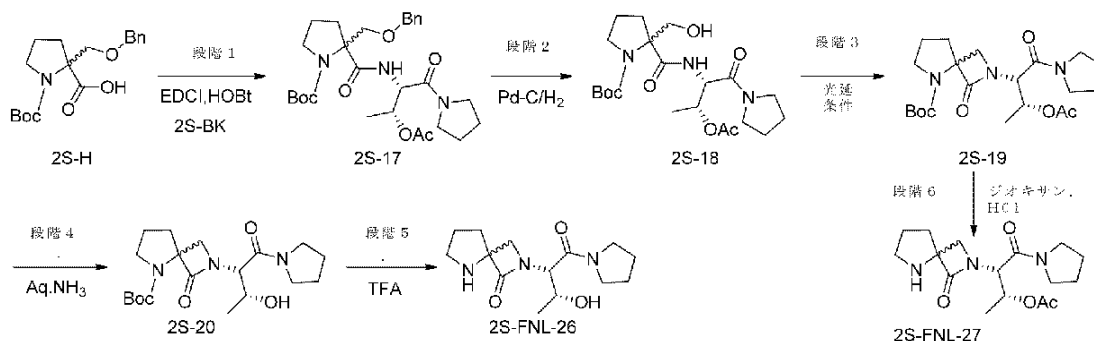
¹H-NMR:(400MHz,CD₃OD): 8.73(t,J=4.8Hz,2H), 7.37(d,J=5.2Hz,1H), 4.56-4.51(m,2H), 4.32-4.29(m,1H), 4.17-4.12(m,1H), 4.05-3.98(m,2H), 3.74-3.68(m,1H), 3.63-3.58(m,1H), 3.57-3.51(m,1H), 2.77-2.69(m,1H), 2.31-2.26(m,2H), 2.08-1.95(m,2H), 1.05-0.98(m,6H);

LCMS:m/z 376.4[M⁺+1];

HPLC:89.6%(両方の異性体)

スキーム2S-13:

【化34】



【0226】

tert-ブチル 2-(((2S,3R)-3-アセトキシ-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2S-17)の合成

化合物2S-BK(1g、2.90mmol)を含むDMF(8mL)攪拌溶液に、EDCI·HCl(0.63g、3.28mmol)、次いでHOBT(0.44g、3.28mmol)を0で添加した。5分間攪拌した後、DIPEA(1.3mL、7.46mmol)、次いで化合物2S-H(0.74g、3.58mmol)を反応混合物に添加し、室温でさらに16時間攪拌し続けた。反応混合物を水で洗浄し、EtOAc(2×500mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物2S-17(0.6g、38%)を得た。

¹H-NMR:(400MHz,CDCl₃)(回転異性体): 7.34(s,5H), 5.37-5.34(m,1H), 4.84-4.80(m,1H), 4.72-4.65(m,2H), 4.09-4.02(m,1H), 3.91-3.87(m,1H), 3.65-3.61(m,3H), 3.52-3.46(m,3H), 2.41(brs,1H), 2.22-2.15(m,1H), 1.98(d,5H), 1.87-1.84(m,4H), 1.50-1.42(m,9H).

LCMS m/z: 532[M⁺+1].

【0227】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - アセトキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - 1) カルバモイル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 S - 18) の合成

化合物 2 S - 17 (4 . 5 g、8 . 40 mmol) を含む MeOH (40 mL) 攪拌溶液に、湿潤性の 10 % Pd / C (1 . 5 g) を不活性雰囲気下で添加し、H₂雰囲気下 (バルーン圧) で 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 2 S - 18 (3 . 0 g、81 %) を得た。

LCMS m / z : 442 . 5 [M⁺ + 1] .

【 0228 】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - アセトキシ - 1 - オキソ - 1 (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - 19) の合成

化合物 2 S - 18 (3 g、6 . 70 mmol) を含む THF (25 mL) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (2 g、7 . 40 mmol)、次いで DTAD (2 . 5 g、10 . 2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、10 % MeOH / CH₂Cl₂ 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て、化合物 2 S - 19 (1 . 2 g、TPPO を伴う、43 %) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz , DMSO - d₆) : 5 . 25 - 5 . 19 (m , 1 H) , 4 . 65 (d , 1 H) , 3 . 61 - 3 . 57 (m , 3 H) , 3 . 47 - 3 . 42 (m , 2 H) , 3 . 41 - 3 . 25 (m , 4 H) , 2 . 05 (s , 4 H) , 1 . 95 - 1 . 71 (m , 7 H) , 1 . 42 (s , 10 H) .

LCMS m / z : 424 . 4 [M⁺ + 1] .

【 0229 】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - 20) の合成

2 S - 19 (0 . 15 g、0 . 41 mmol) を含む NH₃ 水溶液 (2 mL) を室温で 4 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を CH₂Cl₂ (75 mL) で希釈した。分離された有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 2 S - 20 (0 . 1 g、76 %) を得た。

LCMS m / z : 382 [M⁺ + 1] .

【 0230 】

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - オン (2 S - FNL - 26) の合成

化合物 2 S - 20 (0 . 2 g、0 . 63 mmol) を含む CH₂Cl₂ (2 mL) 攪拌溶液に、TFA (0 . 3 mL) を 0 で添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。分離された有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して TFA 塩として (2 S - FNL - 26) (0 . 2 g、80 %) を得た。

¹H - NMR : (400 MHz , D₂O) : 4 . 64 (t , 1 H) , 4 . 25 - 4 . 21 (m , 1 H) , 4 . 09 (d , 1 H) , 3 . 99 - 3 . 87 (m , 1 H) , 3 . 70 (t , 2 H) , 3 . 55 - 3 . 47 (m , 5 H) , 2 . 52 - 2 . 34 (m , 2 H) , 2 . 25 - 2 . 22 (m , 2 H) , 2 . 08 - 1 . 98 (m , 5 H) , 1 . 25 (t , 3 H) .

LCMS (ESI) m / z : 282 . 4 [M⁺ + 1] .

【 0231 】

(2 R , 3 S) - 4 - オキソ - 3 - (1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル 酢酸塩 (2 S - F

10

20

30

40

50

N L - 27) の合成

化合物 2 S - 19 (0 . 4 g、0 . 94 mmol) を含む 1、4 - ジオキサン / HCl (5 mL) 攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、室温で 1 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、n - ペンタン、次いで E t O A c で洗浄して、(2 S - F N L - 27) (0 . 22 g、65 %) を得た。

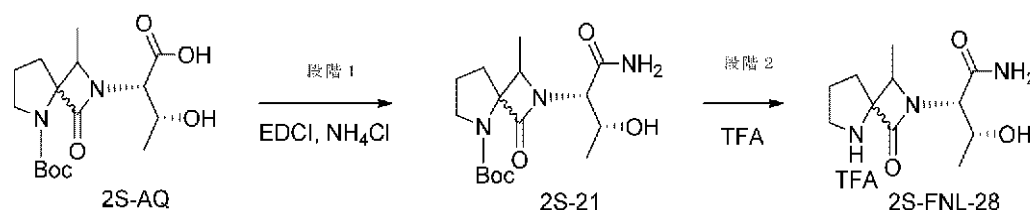
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O) : 4 . 62 (d, 1 H), 4 . 41 - 4 . 29 (m, 2 H), 4 . 24 (d, 1 H), 3 . 89 - 3 . 77 (m, 3 H), 3 . 54 - 3 . 49 (m, 3 H), 2 . 57 - 2 . 52 (m, 1 H), 2 . 49 (s, 3 H), 2 . 42 - 2 . 00 (m, 8 H), 1 . 30 (d, 3 H) .

L C M S m/z : 324 . 3 [$\text{M}^+ + 1$] .

H P L C 純度 : 99 . 37 % .

スキーム 2 S - 14 :

【化 35】



【0232】

tert - ブチル 2 - ((2 S, 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2 S - 21) の合成

化合物 2 S - A Q (480 mg、1 . 40 mmol) を含む CH_2Cl_2 (15 mL) 攪拌溶液に、D I P E A (543 mg、4 . 20 mmol)、E D C I . HCl (382 mg、2 . 0 mmol)、次いで H O B t (280 mg、2 . 0 mmol)、 NH_4Cl (111 mg、2 . 0 mmol) を 0 °C で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2 % MeOH / D C M 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て、無色の濃厚なシロップとして化合物 2 S - 21 (150 mg、31 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 5 . 00 - 4 . 88 (m, 1 H), 4 . 05 - 3 . 94 (m, 4 H), 3 . 37 (t, $J = 10 . 5 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 10 - 1 . 93 (m, 4 H), 1 . 45 (s, 9 H), 1 . 39 - 1 . 27 (m, 1 H), 1 . 24 - 1 . 16 (m, 6 H) ;

質量 (E S I) : m/z 364 . 3 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

【0233】

(2 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) プタンアミド (2 S - F N L - 28) の合成

化合物 2 S - 21 (150 mg、0 . 43 mmol) を含む CH_2Cl_2 (5 mL) 攪拌溶液に、T F A (0 . 4 mL、4 . 39 mmol) を 0 °C で添加し。室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後 (T L C により)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物をジエチルエーテル / n - ペンタン (5 mL / 5 mL) で摩擦して、粘性固体 (T F A 塩) として (2 S - F N L - 28) (100 mg、65 . 7 %) を得た。

H P L C (純度) : 99 . 7 %

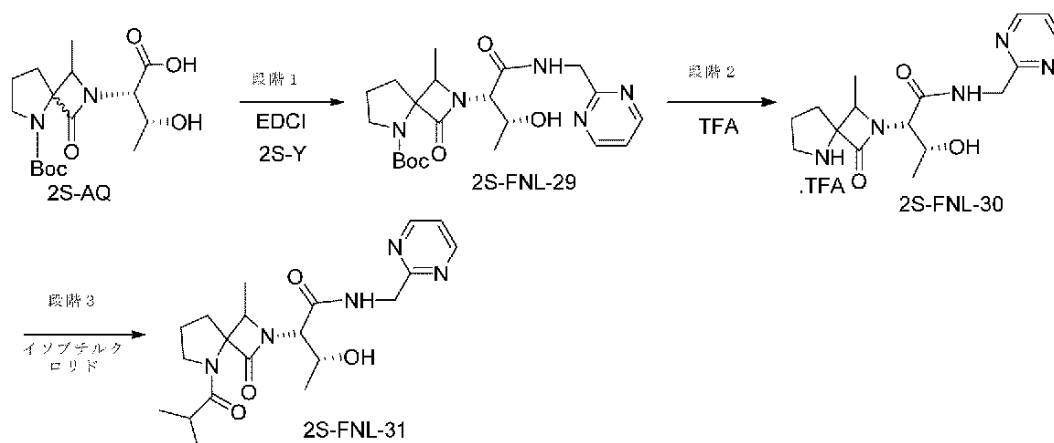
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O) : 4 . 50 - 4 . 46 (m, 3 H), 3 . 63

- 3.49 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

質量 (ESI): m/z 483.1 [2M⁺ + 1]

スキーム 2S - 15:

【化 36】



10

【0234】

20

tert - ブチル 2 - ((2R, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2S - FNL - 29) の合成

化合物 2S - AQ (500 mg、1.46 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.76 mL、4.38 mmol)、EDCI・HCl (334 mg、1.75 mmol)、HOBt (334 mg、1.75 mmol)、次いで 2S - Y (252 mg、1.75 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸溶液 (20 mL)、NaHCO₃ (1 × 30 mL)、次いでブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、白色の固体として (2S - FNL - 29) (200 mg、31.6%) を得た。

30

¹H - NMR: (400 MHz, CD₃OD): 8.74 - 8.70 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 4.72 - 4.43 (m, 3H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 3.88 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 2.22 - 2.19 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.29 - 1.26 (m, 3H),

40

質量 (ESI): 434.5 [M⁺ + 1], HPLC: 92.8%

【0235】

(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - N - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) ブタンアミド (2S - FNL - 30) の合成

化合物 (2S - FNL - 29) (250 mg、0.57 mmol) を含む DCM (10 mL) 攪拌溶液に、TFA (0.44 mL) を N₂ 雰囲気下で添加し、室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を減圧下で濃縮した。得た粗製物質をジエチルエーテル / n - ペンタン (5 mL / 5 mL) で摩砕し、減圧下で乾燥させて、半固体 (TFA 塩) として (2S - FNL - 30) (180 mg、94.7%)

50

を得た。

^1H -NMR : (400 MHz , D_2O) : 8.82 (d , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.53 (t , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 4.67 - 4.62 (m , 2 H) , 4.44 - 4.40 (m , 1 H) , 4.34 - 4.32 (m , 2 H) , 3.61 - 3.56 (m , 2 H) , 2.51 - 2.20 (m , 4 H) , 1.55 - 1.46 (m , 3 H) , 1.32 - 1.29 (m , 3 H)

LCMS (ESI) : m/z 333.3

HPLC : 90.7%

【0236】

(2S , 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - イソブチリル - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ブタンアミド (2S - FNL - 31) の合成

化合物 (2S - FNL - 30) (150 mg 、 0.45 mmol) を含む DCM (5 mL) 攪拌溶液に TEA (0.18 mL 、 1.35 mmol) 、次いで塩化イソブチリル (57 mg 、 0.54 mmol) を 0 、 N_2 雰囲気下で添加し、室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、半固体として (2S - FNL - 31) (85 mg 、 47%) を得た。

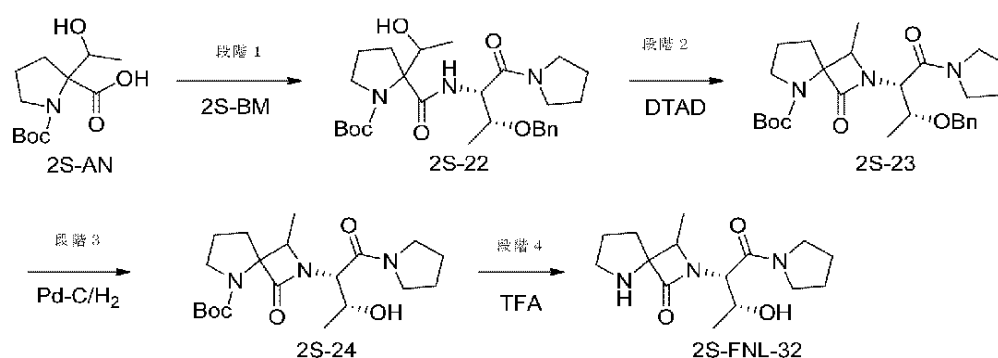
^1H -NMR : (400 MHz , CD_3OD) : 8.73 (d , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.36 (t , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 4.83 - 4.54 (m , 3 H) , 4.35 - 4.32 (m , 1 H) , 4.22 - 4.11 (m , 1 H) , 3.93 - 3.88 (m , 1 H) , 3.76 - 3.71 (m , 1 H) , 3.67 - 3.60 (m , 2 H) , 2.81 - 2.76 (m , 1 H) , 2.21 - 2.07 (m , 3 H) , 1.96 - 1.91 (m , 1 H) , 1.29 - 1.26 (m , 6 H) , 1.05 - 1.02 (m , 6 H)

LCMS (ESI) : m/z 404.4

HPLC : 93.57%

スキーム 2S - 16 :

【化37】



【0237】

tert - ブチル 2 - (((2S , 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 (1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2S - 22) の合成

化合物 2S - AN (2.5 g 、 9.65 mmol) を含む CH_2Cl_2 (50 mL) 攪拌溶液に、化合物 2S - BM (2.7 g 、 10.6 mmol) 、EDCI · HCl (2.7 g 、 14.4 mmol) 、次いで HOBt (1.9 g 、 14.4 mmol) および DIPEA (5.3 mL 、 28.9 mmol) を 0 で添加し、12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により) 、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2

× 50 mL) で抽出した。分離された有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、2% MeOH / DCM 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て、無色の液体として化合物 2 S - 2 2 (3.5 g、73%) を得た。

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 5H), 1.76 - 1.66 (m, 7H), 1.40 (s, 9H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.08 - 0.97 (m, 6H) .

質量 (ESI): m/z 504 [$M^+ + 1$] .

【0238】

tert - ブチル 2 - ((2 S, 3 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシラート (2 S - 23) の合成

化合物 2 S - 2 2 (3.5 g、6.95 mmol) を含む THF (50 mL) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (3.6 g、13.9 mmol) および DTAD (3.2 g、13.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を、30% 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ーにより精製して、淡黄色の液体として化合物 2 S - 2 3 (1.0 g、30%) を得た。

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 4.60 - 4.37 (m, 3H), 3.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.20 - 1.11 (m, 6H) .

質量 (ESI): m/z 486.6 [$M^+ + 1$] .

【0239】

((2 S, 3 R) - 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2 S - 24) の合成

化合物 2 S - 2 3 (1 g) を含むメタノール (30 mL) 攪拌溶液に、10% Pd / C (400 mg) を室温で添加し、 H_2 雰囲気下 (バルーン圧) で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体として化合物 2 S - 2 4 (230 mg、28%) を得た。

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 4.79 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.04 - 1.67 (m, 8H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.08, 1.06 (dd, $J = 6.5$ Hz, 3H) .

LCMS: 396.4 [$M^+ + 1$] .

【0240】

2 - ((2 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 1 - オン (2 S - FNL - 32) の合成

化合物 2 S - 2 4 (230 mg、0.58 mmol) を含む CH_2Cl_2 (2 mL) 攪拌溶液に、TFA (0.44 mL、5.82 mmol) を 0 で添加し、室温で 2 時間攪拌

10

20

30

40

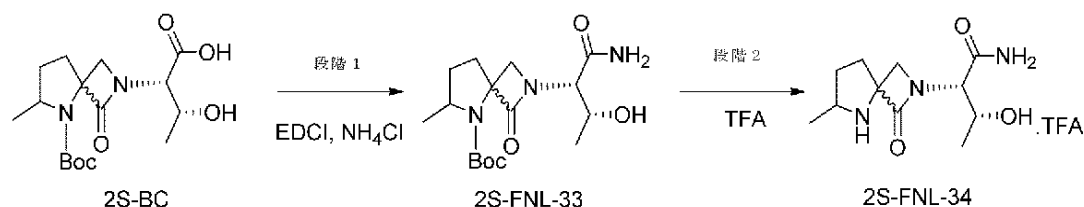
50

した。反応が完了した後（TLCにより）、反応混合物を減圧下で濃縮して、（2S-FNL-32）を得た。これを、ペンタンおよびジエチルエーテル（5 mL / 5 mL）で摩砕して、粘性の固体として得た（TFA塩）（210 mg、92%）。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O) : 4.27 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 3H), 2.16 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H);

スキーム 2S-17:

【化38】



【0241】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-6-メチル-1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート (2S-FNL-33) の合成

化合物 2S-BC (1.5 g、4.38 mmol) を含む DCM (25 mL) 攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.35 mL、13.14 mmol)、 NH_4Cl (310 mg、8.76 mmol)、次いで EDCI (1 g、5.25 mmol)、HOBt (793 mg、5.25 mmol) を 0 で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液 (1 x 30 mL)、次いでブライン溶液 (1 x 30 mL) 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製化合物を得た。この粗製化合物を、5% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として化合物 (2S-FNL-33) (600 mg、41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) : 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.67 - 3.46 (m, 1H), 2.40 - 1.99 (m, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.24 - 1.18 (m, 6H);

LCMS (ESI) : m/z 342.5 [$\text{M}^+ + 1$]

【0242】

(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(6-メチル-1-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ブタンアミド (2S-FNL-34) の合成

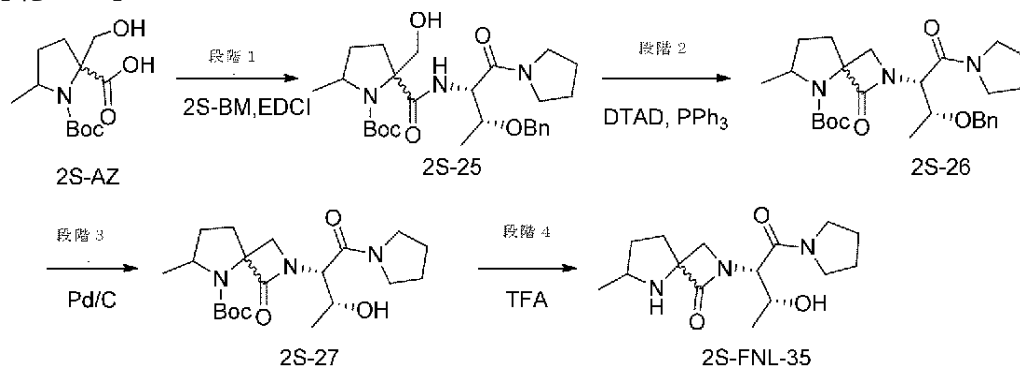
化合物 (2S-FNL-33) (200 mg、0.58 mmol) を含む DCM (10 mL) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を、 N_2 雰囲気下、0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後（TLCにより）、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得た。この粗製物を、n-ペンタン (10 mL) で摩砕して白色の固体として (2S-FNL-34) (100 mg、71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O) : 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.51, 1.48 (dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6.4 Hz, 3H), 1.31, 1.28 (dd, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 6.4 Hz, 3H);

LCMS (ESI) : 241.3 [M⁺ + 1]

スキーム 2S - 18 :

【化 39】



10

【0243】

tert - ブチル 2 - (((2 S , 3 R) - 3 (ベンジルオキシ) - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 S - 25) の合成

化合物 2 S - A Z (1 . 1 g 、 4 . 28 mmol) を含む DCM (20 mL) 攪拌溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 mL 、 12 . 8 mmol) 、 2 S - B M (1 . 2 g 、 4 . 78 mmol) 、 次いで EDCI (2 . 45 g 、 12 . 8 mmol) 、 H O B T (1 . 7 g 、 12 . 8 mmol) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。分離された有機層を Na H C O₃ 飽和溶液 (1 × 25 mL) 、次いでブライン溶液 (1 × 30 mL) で洗浄した。分離された有機層を無水 Na₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、5 % Me O H / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、濃厚な白色のシロップとして化合物 2 S - 25 (1 . 2 g 、 57 %) を得た。

20

¹H - NMR : (400 MHz , DMSO - d₆) : 7 . 93 (t , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 71 - 7 . 26 (m , 5 H) , 5 . 30 (b r s , 1 H) , 4 . 65 - 4 . 61 (m , 1 H) , 4 . 57 (s , 2 H) , 3 . 93 - 3 . 85 (m , 2 H) , 3 . 57 - 3 . 34 (m , 2 H) , 3 . 17 - 3 . 09 (m , 2 H) , 2 . 07 - 1 . 94 (m , 2 H) , 1 . 77 - 1 . 73 (m , 4 H) , 1 . 36 - 1 . 28 (m , 10 H) , 1 . 20 (s , 9 H) ;

30

LCMS : m / z 504.7 [M⁺ + 1] .

【0244】

tert - ブチル 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2 S - 26) の合成

化合物 2 S - 25 (0 . 6 g 、 1 . 19 mmol) を含む THF (10 mL) 攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 46 g 、 1 . 78 mmol) および DTAD (0 . 4 g 、 1 . 78 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。分離された有機層をブライン溶液 (1 × 30 mL) で洗浄した。分離された有機層を無水 Na₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、2 % Me O H / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として化合物 2 S - 26 (0 . 2 g 、 35 %) を得た。

40

¹H - NMR : (500 MHz , DMSO - d₆) : 7 . 63 - 7 . 26 (m , 5 H) , 4 . 52 (s , 2 H) , 3 . 91 - 3 . 77 (m , 3 H) , 3 . 56 - 3 . 36 (m , 4 H) , 2 . 35 - 2 . 11 (m , 4 H) , 1 . 94 - 1 . 68 (m , 6 H) , 1 . 39 (s , 9 H) , 1 . 13 , 1 . 09 (d d , J = 6 . 0 Hz , 5 . 5 Hz , 3 H) , 1 .

50

0.4 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

LCMS: m/z 486.6 [M⁺ + 1].

【0245】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-3-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-6-メチル-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-27)の合成

化合物2S-26(1.5g、3.09mmol)を含むメタノール(20mL)攪拌溶液に、10% Pd/C(200mg)をN₂雰囲気下で添加した。反応混合物をH₂雰囲気下(バルーン圧)、室温で4時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノールで洗浄した。得られた

10

濾液を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として化合物2S-27(0.9g、90.9%)を得た。
¹H-NMR: (500MHz, CDCl₃): 4.11(d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.49(d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.40-3.34(m, 2H), 2.50-2.28(m, 4H), 2.17-1.82(m, 6H), 1.53(s, 9H), 1.52-1.41(m, 3H), 1.36-1.18(m, 3H);

LCMS: 396.5 [M⁺ + 1].

【0246】

2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-6-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-オン(2S-FNL-35)の合成

20

化合物2S-27(0.18g、0.45mmol)を含むメタノール(10mL)攪拌溶液にTFA(3mL)を、N₂雰囲気下、0℃で添加した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物をn-ペンタン(10mL)で摩砕して白色の固体として(2S-FNL-35)(0.1g、74.6%)を得た。

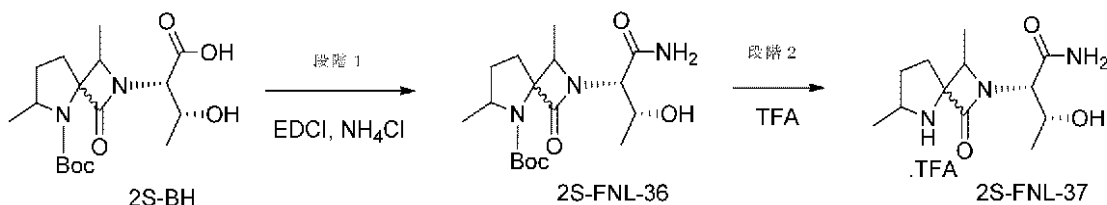
¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆): 9.99(br s, 1H), 9.57(br s, 1H), 4.32(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.81-3.75(m, 3H), 3.51-3.46(m, 2H), 3.30(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29-2.20(m, 3H), 1.93-1.75(m, 4H), 1.68-1.63(m, 1H), 1.34(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13(d, J = 6.4 Hz, 3H);

30

質量(ESI): m/z 296.3 [M⁺ + 1]

スキーム2S-19:

【化40】



40

【0247】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1,6-ジメチル-3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-FNL-36)の合成

化合物2S-BH(1.8g、5.05mmol)を含むCH₂Cl₂(50mL)攪拌溶液に、DIPEA(2.62mL、15.15mmol)、EDCI(1.92g、10.1mmol)、HOBt(1.36g、10.1mmol)、次いでNH₄Cl(8

50

0.3 mg、15.15 mmol)を0 で添加し、室温で12時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(30 mL)で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液(1×50 mL)、次いでブライン溶液(1×50 mL)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製化合物を得た。この粗製化合物を、4% MeOH/DCMにより溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として(2S-FNL-36)(468 mg、26%)を得た。

¹H-NMR:(400 MHz, DMSO-d₆): 7.25 (s, 2H), 4.92 - 4.48 (m, 1H), 4.34 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.72 (m, 3H), 2.32 - 1.88 (m, 3H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.36 - 1.20 (m, 6H), 1.16 - 1.07 (m, 3H);
LCMS(ESI): 356.4 [M⁺+1];
HPLC: 99.19%

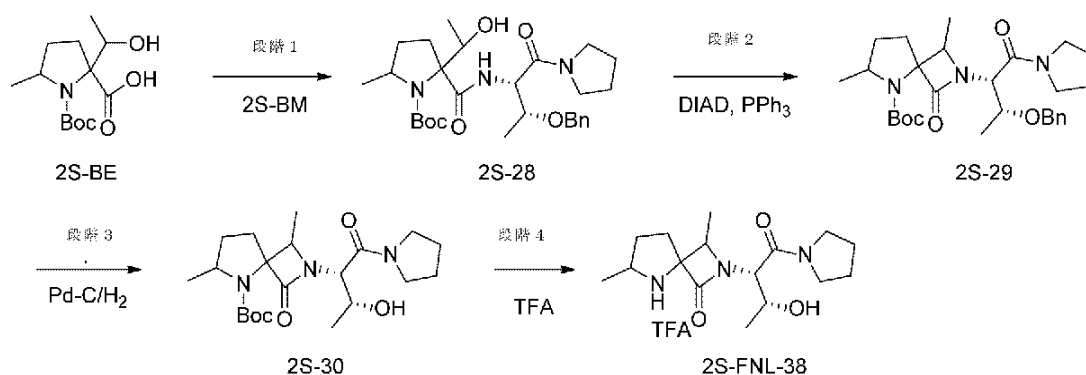
【0248】

(2S, 3R)-2-(1,6-ジメチル3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-3-ヒドロキシブタンアミド(2S-FNL-37)の合成
(2S-FNL-36)(200 mg、0.56 mmol)を含むDCM(5 mL)撹拌溶液に、TFA(0.45 mL、5.63 mmol)を0 で添加し、室温で2時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質をジエチルエーテル/n-ペンタン(50 mL/50 mL)で摩砕し、減圧下で乾燥して吸湿性の白色の固体(TFA塩)として(2S-FNL-37)(140 mg、98%)を得た。

¹H-NMR:(400 MHz, D₂O): 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 6H), 1.32 - 1.29 (m, 3H);
LCMS(ESI): 256.4 [M⁺+1];
HPLC(ELSD): 93.86%.

スキーム2S-20:

【化41】



【0249】

tert-ブチル2-(((2S, 3R)-3-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(2S-28)の合成

化合物2S-BE(2 g、7.32 mmol)を含むDMF(20 mL)撹拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.7 mL、36.5 mmol)、2S-BM(2.6 g、8.7 mmol)、次いでHATU(3.3 g、8.7 mmol)を0 で添

加し、室温で16時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(100mL)およびEtOAc(200mL)で希釈した。分離された有機層を重炭酸ナトリウム溶液(2×75mL)、クエン酸溶液(2×50mL)、次いでブライン溶液(1×50mL)で洗浄した。分離された有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を40%EtPAC/n-ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の液体として化合物2S-28(1g、27%)を得た。

LCMS(ESI): 518 [M⁺+1]

【0250】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-3-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-1, 6-ジメチル3-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-29)の合成

トリフェニルホスフィン(1.5g、5.7mmol)を含むTHF(10mL)撹拌溶液に、DIAD(976mg、4.8mmol)を少しずつ添加し、室温で20分間撹拌した。これに化合物2S-28(1g、1.93mmol)を含むTHF(10mL)をゆっくりと室温で添加し、4時間撹拌した。出発物質が消費された後(LCMSにより)、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質を、30%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ーにより精製して、黄色の液体として化合物2S-29(500mg、63%)を得た。

¹H-NMR: (400MHz, CDCl₃): 7.69-7.66(m, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.32-7.29(m, 3H), 4.68(s, 2H), 4.46-4.40(m, 1H), 4.26-4.05(m, 2H), 3.97-3.91(m, 0.5H), 3.87-3.81(m, 0.5H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.40-3.32(m, 2H), 2.16-2.11(m, 1H), 2.04-1.90(m, 2H), 1.80-1.71(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.32-1.21(m, 10H), 1.17-1.15(m, 3H).

LCMS(ESI): 500 [M⁺+1].

【0251】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-1, 6-ジメチル3-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシラート(2S-30)の合成

化合物2S-29(200mg、0.40mmol)を含むメタノール(5mL)撹拌溶液に、10%Pd/C(50mg)をN₂雰囲気下で添加した。反応混合物をH₂雰囲気下、室温で4時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール(10mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、1%MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色のシロップとして化合物2S-30(100g、61%)を得た。

¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆): 4.93(d, J=5.6Hz, 1H), 4.26(d, J=9.2Hz, 0.5H), 4.17(d, J=7.2Hz, 0.5H), 4.02-3.99(m, 1H), 3.91-3.66(m, 3H), 3.33-3.30(m, 1H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.19-3.16(m, 1H), 2.69(s, 1H), 2.1, 3-2.03(m, 1H), 1.99-1.87(m, 3H), 1.81-1.75(m, 2H), 1.56-1.50(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.19(d, J=5.6Hz, 3H), 1.13(d, J=6.4Hz, 6H).

LCMS: 410.5 [M⁺+1].

【0252】

2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-3, 6-ジメチル2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-

オン (2S-FNL-38) の合成

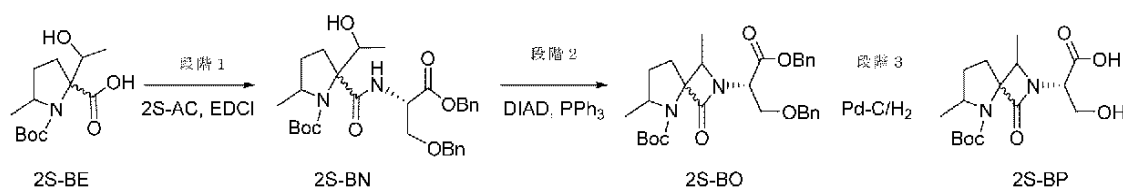
化合物 2S-30 (300 mg、0.73 mmol) を含む DCM (20 mL) 攪拌溶液に、TFA (418 mg、3.66 mmol) を、0、N₂雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応混合物を減圧下で蒸発させて粗製物を得た。この粗製物を分取 HPLC 法により精製して、濃厚なシロップとして (2S-FNL-38) (140 mg、46%) を得た。

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): 4.53-4.46 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 5H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI): 310 [M⁺+1].

スキーム 2S-I-15

【化42】



【0253】

tert-ブチル 2-((S)-1,3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (2S-BN) の合成

2S-BE (3 g、10.98 mmol) を含む DCM (30 mL) 攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.73 mL、32.96 mmol)、2S-AC (3.75 g、13.17 mmol)、次いで HATU (5 g、13.17 mmol) を 0 で添加し、室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。分離された有機層をブライン溶液 (30 mL) 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、粗製化合物を得た。この粗製化合物を 20% EtOAc/n-ヘキサンで溶出することによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、茶色の濃厚なシロップとして化合物 2S-BN (2.9 g、49%) を得た。

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 8.50 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 10H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 2H), 4.72-4.43 (m, 3H), 3.89-3.63 (m, 3H), 2.28-1.78 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26-1.04 (m, 6H);

LCMS (ESI): m/z 541.6 [M⁺+1]

【0254】

tert-ブチル 2-((S)-1,3-ビス(ベンジルオキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)-1,6-ジメチル3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート (2S-BO) の合成

トリフェニルホスフィン (3.51 g、13.42 mmol) を含む脱水 THF (30 mL) 攪拌溶液に、DIAD (2.21 g、10.74 mmol) を少しずつ添加し、室温で15分間攪拌した。この沈殿溶液に 2S-BN (2.9 g、5.37 mmol) を含む脱水 THF (15 mL) を室温でゆっくりと添加し、16時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製物質を 30% ジエチルエーテル/n-ペンタンで摩砕した。この濾液を減圧下で濃縮して粗製化合物を得

た。この粗製化合物を、30% 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ーにより精製して、茶色の濃厚なシロップとして2S-BO (2.5 g、89.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.38 - 7.25 (m, 10H), 5.22 - 5.15 (m, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 3.92 - 3.60 (m, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 - 1.18 (s, 3H), 1.16 - 1.13 (m, 3H);

LCMS (ESI): m/z 523.6 [$M^+ + 1$]

【0255】

(2S)-2-(5(tert-ブトキシカルボニル)-1,6-ジメチル3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸(2S-BP)の合成

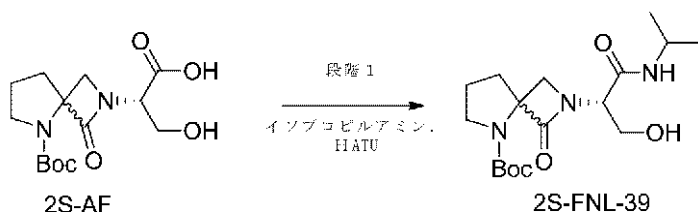
2S-BO (2.5 g、4.78 mmol)を含むメタノール(50 mL)攪拌溶液に、10% Pd/C (800 mg)を N_2 雰囲気下で添加した。反応混合物を H_2 雰囲気下、室温で16時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをメタノール(30 mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。この粗製物をn-ペンタン(30 mL)で摩砕して、粘性の固体として2S-BP (900 mg、56.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.10 (m, 6H);

LCMS (ESI): m/z 343.3 [$M^+ + 1$]

スキーム2S-21:

【化43】



【0256】

tert-ブチル 2-((S)-3-ヒドロキシ-1-(イソプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-FNL-39)の合成

2S-AF (200 mg、0.63 mmol)を含む CH_2Cl_2 (10 mL)攪拌溶液に、DIPEA (0.32 mL、1.90 mmol)、イソプロピルアミン (0.08 mL、0.94 mmol)、HATU (287 mg、0.75 mmol)を0 で添加し、室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(10 mL)で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液(1 x 20 mL)、次いでブライン溶液(1 x 20 mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、分取HPLC精製により精製して、白色の固体として(2S-FNL-39) (150 mg、67.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1

. 85 - 1.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.10 - 1.00 (m, 6H)

質量 (ESI) : m/z 356.6 [$M^+ + 1$]

HPLC : 99.27%

スキーム 2S - 22 :

【化 4 4】



10

【0257】

tert - ブチル 2 - ((2S, 3R) - 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2S - FNL - 40) の合成

2S - BH (250 mg、0.70 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.36 mL、2.11 mmol)、EDCI (161 mg、0.84 mmol)、HOBt (129 mg、0.84 mmol)、次いでベンジルアミン (82 mg、0.77 mmol) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。分離された有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を 5% MeOH / DCM で溶出することによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (2S - FNL - 40) (55 mg、16%) を得た。

20

^1H - NMR : (400 MHz, DMSO - d_6) : 7.31 - 7.20 (m, 5H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 2.39 - 1.95 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30 - 1.22 (m, 9H);

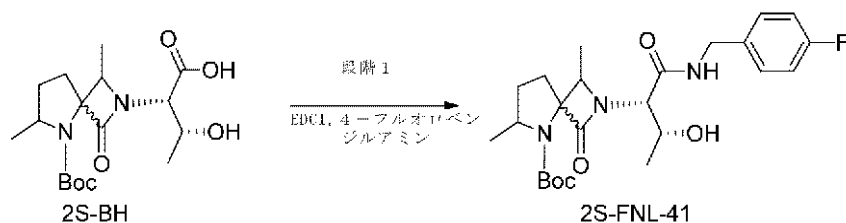
LCMS (ESI) : m/z 446.56 [$M^+ + 1$];

30

HPLC : 89.54%

スキーム 2S - 23 :

【化 4 5】



40

【0258】

tert - ブチル 2 - ((2S, 3R) - 1 - ((4 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2S - FNL - 41) の合成

2S - BH (500 mg、1.40 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.73 mL、4.21 mmol)、EDCI (321 mg、1.68 mmol)、HOBt (257 mg、1.68 mmol)、次いで 4 - フルオロベンジルアミン (175 mg、1.40 mmol) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出

50

発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (15 mL) で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液 (1 × 25 mL)、次いでブライン溶液 (1 × 25 mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、5% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC 精製により精製し、白色の固体として (2S-FNL-41) (150 mg、23.07%) を得た。

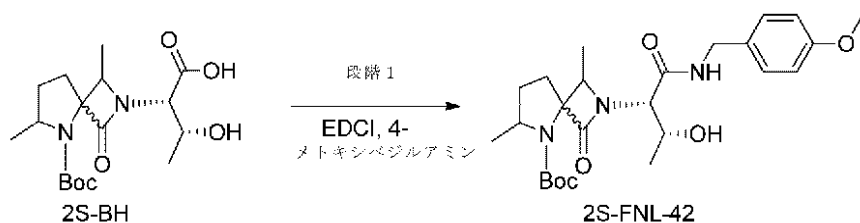
^1H -NMR: (400 MHz, CD_3OD): 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.29 - 1.13 (m, 9H);

LCMS (ESI): m/z 464.5 [$\text{M}^+ + 1$];

HPLC: 96.32%

スキーム 2S-24:

【化 46】



【0259】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-1,6-ジメチル3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート (2S-FNL-42) の合成

2S-BH (250 mg、0.70 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.36 mL、2.11 mmol)、EDCI (161 mg、0.84 mmol)、HOBt (129 mg、0.84 mmol)、次いで 4-メトキシベンジルアミン (106 mg、0.77 mmol) を 0 で添加し、室温で 12 時間攪拌した。出

発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液 (1 × 20 mL)、次いでブライン溶液 (1 × 25 mL) 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製化合物を得た。この粗製化合物を、5% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (2S-FNL-42) (60 mg、17.9%) を得た。

^1H -NMR: (400 MHz, CD_3OD): 7.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.31 - 1.22 (m, 9H);

LCMS (ESI): m/z 476.6 [$\text{M}^+ + 1$];

HPLC: 90.29%

スキーム 2S-25:

【化47】



【0260】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(イソプロピルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-1,6-ジメチル-3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-FNL-43)の合成

2S-BH(500mg、1.40mmol)を含むCH₂Cl₂(10mL)攪拌溶液に、DIPEA(0.73mL、4.21mmol)、イソプロピルアミン(100mg、1.68mmol)、HATU(798mg、2.1mmol)を0℃で添加し、室温で12時間攪拌した。出発物質を消費した後(TLCにより)、反応混合物を水(10mL)で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液(15mL)、次いでブライン溶液(15mL)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製化合物を得た。この粗製化合物を、2%MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLC精製により精製して、白色の固体として(2S-FNL-43)

(100mg、18%)を得た。
¹H-NMR:(400MHz, D₂O): 4.42-3.89(m, 5H), 2.38-2.04(m, 3H), 1.77-1.72(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.36-1.17(m, 15H)

LCMS(ESI): m/z 398.5 [M⁺+1];

HPLC: 93.36%

スキーム2S-26:

【化48】



【0261】

tert-ブチル 2-((2S, 3R)-1-(tert-ブチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1,6-ジメチル-3-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(2S-FNL-44)の合成

2S-BH(500mg、1.40mmol)を含むCH₂Cl₂(10mL)攪拌溶液に、DIPEA(0.62mL、3.51mmol)、tert-ブチルアミン(125mg、1.68mmol)、HATU(798mg、2.1mmol)を0℃で添加し、室温で12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCにより)、反応混合物を水(10mL)で希釈した。分離された有機層をクエン酸溶液(15mL)、次いでブライン溶液(15mL)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製化合物を得た。この粗製化合物を、2%MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLC精製により精製して、白色の固体として(2S-FNL-44)(100mg、17.3%)を得た。

¹H-NMR:(500MHz, CD₃OD): 4.53-4.50(m, 1H), 4.08-3.99(m, 2H), 3.82-3.79(m, 1H), 2.38-2.34

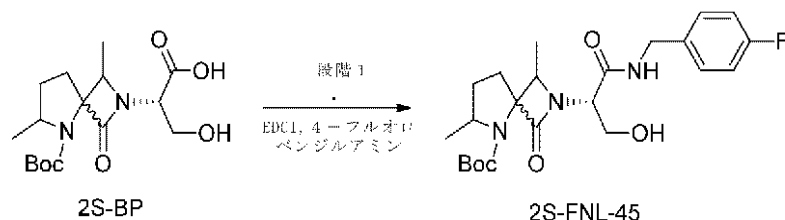
(m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.33 - 1.21 (m, 9H);

LCMS (ESI): m/z 412.5 [M⁺ + 1];

HPLC: 93.91%

スキーム 2 S - 27:

【化 49】



10

【0262】

tert - ブチル 2 - ((S) - 1 ((4 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル 3 - オキソ - 2,5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2 S - FNL - 45) の合成

2 S - BP (200 mg、0.58 mmol) を含む DCM (10 mL) 攪拌溶液に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、1.75 mmol)、EDCI (133 mg、0.69 mmol)、HOBt (93 mg、0.69 mmol)、次いで 4 - フルオロベンジルアミン (79.7 mg、0.63 mmol) を 0℃ で添加し、室温で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (TLC により)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。分離された有機層をクエン酸 (20 mL)、次いでブライン溶液 (30 mL) で洗浄した。分離された有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、3% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、濃厚なシロップとして (2 S - FNL - 45) (46 mg、17.7%) を得た。

20

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.63 - 8.59 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 4H), 2.1, 3 - 1.84 (m, 3H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.32 - 1.20 (m, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 3H);

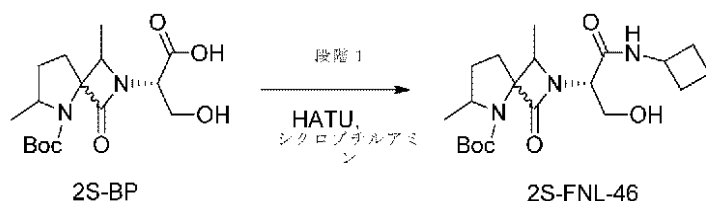
30

LCMS (ESI): m/z 450.5 [M⁺ + 1]

HPLC: 93%

スキーム 2 S - 28:

【化 50】



40

【0263】

tert - ブチル 2 - ((S) - 1 ((4 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル 3 - オキソ - 2,5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシレート (2 S - FNL - 46) の合成

2 S - BP (500 mg、1.46 mmol) を含む DCM (15 mL) 攪拌溶液に、

50

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 6 m L 、 4 . 3 8 m m o l) 、 シクロブチルアミン (1 2 4 m g 、 1 . 7 5 m m o l) 、 次いで H A T U (6 6 5 m g 、 1 . 7 5 m m o l) を 0 で添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。出発物質が消費された後 (T L C により) 、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈した。分離された有機層をクエン酸 (2 0 m L) 、次いでブライン溶液 (3 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を 3 % MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (2 S - F N L - 4 6) (1 1 0 m g 、 1 9 %) を得た。

^1H - NMR : (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 2 3 (d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 9 8 - 4 . 8 3 (m , 1 H) , 4 . 3 0 - 4 . 1 3 (m , 2 H) , 3 . 9 5 - 3 . 7 6 (m , 2 H) , 3 . 7 2 - 3 . 6 6 (m , 2 H) , 2 . 4 9 - 1 . 8 9 (m , 3 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 4 (m , 3 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 1 9 - 1 . 1 2 (m , 1 0 H) ;

L C M S (E S I) : m/z 3 9 6 . 5 [$\text{M}^+ + 1$]

H P L C : 9 6 . 6 %

【 0 2 6 4 】

実施例 3 - [^3H] M K - 8 0 1 結合アッセイ

方法

Moskal⁵ (Moskal , J . R . , Kuo , A . G . , Weiss , C . , Wood , P . L . , O ' Connor Hanson , A . , Kelso , S . , Harris , R . B . , Distenhof , J . F . , 2 0 0 5 g L Y X - 1 3 : a monoclonal antibody - derived peptide that acts as a N の N - メチル - D - aspartate receptor modulator . Neuropharmacology . 4 9 , 1 0 7 7 - 8 7) に記載されている通りにアッセイを実施した。濃度を漸増させた被験化合物および 5 0 μM グルタミン酸の存在下、[^3H] M K - 8 0 1 (5 n M ; 2 2 . 5 C i / m m o l) と十分に洗浄したラット皮質膜 (2 0 0 μg) との結合の増強を非平衡条件下で (2 5 で 1 5 分間) 測定した。グリシンリガンドが全く存在せず、3 0 μM 5 , 7 D C K A が存在する状態でゼロレベルを決定した。1 m M グリシンの存在下で最大刺激を測定し、全試料中に 5 0 μM グルタミン酸が存在していた。3 パラメータの \log アゴニスト対応方程式を用いて、被験化合物による [^3H] M K - 8 0 1 結合の促進を計算し (Graph pad Prism、USA) 、被験化合物の効力 (EC_{50} 、 μM で表される) および最大活性 (% 最大刺激) を計算した。

【 0 2 6 5 】

結果

表 2 および図 1 に示すように、化合物 X の pEC_{50} および最大活性は、- 7 . 4 % および 3 8 % である。

【表 2】

化合物	pEC_{50}	活性 (%)
X	-7.4	38

【 0 2 6 6 】

追加の生物データ

10

20

30

40

【表 3】

化合物	[3H] MK-801結合アッセイ : EC50 (M)	統合活性データ: LTP 増加率 (Percent)	統合活性データ: LTP 濃度 (μM)	統合活性データ: LTP, 有意 (S) または有意性なし (NS)	統合活性データ: Porsolt 浮遊時間抑制 (パーセント)	統合活性データ: Porsolt 投与量 (mg/kg)	統合活性データ: Porsolt 投与経路	統合活性データ: Porsolt 投与後時間 (時間)
25-FNL-3	5.43E-08	130	1	S	80	3	IV	1
25-FNL-21		80	0.1	NS				
25-FNL-7	1.1E-08							
25-FNL-27	3.49E-12							
25-FNL-34		100	0.1	S	73	1	PO	1

【0267】

実施例 4 - 海馬薄片における長期増強

方法

Zhang らに記載されている通りにアッセイを実施した (Zhang, X. L., Sullivan, J. A., Moskal, J. R., Stanton, P. K., 2008. A NMDA receptor グリシン site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP および reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus. *Neuropharmacology*. 55, 1238-50)。Sprague-Dawley ラット (12~18 日齢; Taconic Farms) をイソフルランで深麻酔し、断頭した。ラット脳を迅速に取り出し、124 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM MgSO₄、2 mM CaCl₂、1.25 mM NaH₂PO₄、26 mM NaHCO₃、10 mM グルコースを含有し、95% O₂ / 5% CO₂ が常時供給された pH 7.4 の冰冷人工脳脊髄液 (ACSF、2~4℃) に浸漬した。ラット脳を二等分して前頭葉を切除し、個々の半球をシアノアクリレート接着剤を用いて台に接着させて冰冷 ACSF に浸漬し、スライスする間、95% O₂ / 5% CO₂ を常時供給した。ビブラトーム (Leica VT1200S) を用いて冠状薄片 (厚さ 400 μm) を作成し、インターフェースを備えたチャンバに移して室温で最低 1 時間インキュベートした後、Haas 型インターフェース記録チャンバに移し、酸素を含む 32 ± 0.5% の ACSF を 3 mL / 分で常時灌流した。薄肉ホウケイ酸ガラスで低抵抗記録電極を作成し (ACSF 充填後で 1~2 MΩ)、CA1 領域の放線状層にあるシャッファー側枝終末領域の頂端樹状領域に挿入して興奮性シナプス後場電位 (fEPSP) を記録した。ステンレス製双極刺激電極 (FHCCo.) を CA3 放線状層のシャッファー側枝・交連線維に当て、30 秒に 1 回、fEPSP の最大値の約半分が誘発されるように定電流刺激強度を調節した (50~100 pA; 持続時間 100 μs)。LTP の誘導前および誘導後に陰性波の最大値の 20~80% の直線補間によって fEPSP の傾きを測定し、実験開始前の少なくとも 15 分間は傾きが ± 10% 以内で安定していることを確認した。シャッファー側枝に連続刺激を与えて LTP を誘発する 30 分前に、バスに被験化合物 (1 μM) を加えた。10 × 100 Hz / 5 パルスバーストの一連の高頻度バースト刺激を 200 ms のバースト間隔で 4 回実施してシャッ

アー側枝軸索を刺激することにより L T P を誘導した。一連の刺激はそれぞれ持続時間を 2 秒間とし、15 秒間隔で与えた。M u l t i c l a m p 700 B 増幅器を用いてシグナルを記録し、D i g i d a t a 1322 (A x o n I n s t r u m e n t s 、U S A) でデジタル化した。I B M と互換性のあるパーソナルコンピュータに p C l a m p ソフトウェア (バージョン 9 、 A x o n I n s t r u m e n t s) を用いてデータを解析した。

【0268】

結果

図 2 に示されるように、1 μ M の被験化合物 X では、C A 1 錐体ニューロンで記録されたラットシャッフアー側枝誘発性 N M D A e . p . s . c . s に高頻度刺激後の長期増強の増大が認められた。

10

追加的な生物データ

【表 4】

化合物	MK-801 グリシン 部位 結合アッセイ: ラットの 皮質 EC50 (M)	LTP: LTP 増加率 (%)	LTP: LTP 濃度 (μ M)	LTP: LTP の有意 性, S または NS
25-FNL-38	3.313E-09			
25-FNL-2	2.002E-08			
25-FNL-10	1.188E-12	90	1	NS
25-FNL-14	6.133E-11	120	1	NS
25-FNL-33	1.89E-08	140	1	S

20

【0269】

均等物

当業者は、ルーチンの実験のみを用いて、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する均等物を多数認識する、または確認することが可能であろう。このような均等物は以下の特許請求の範囲に包含されるものとする。

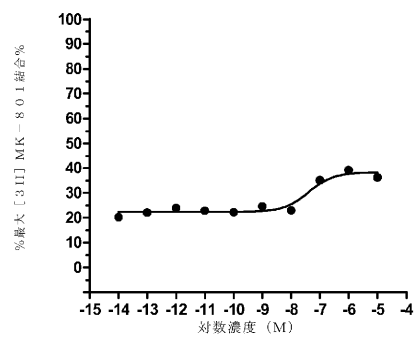
30

【0270】

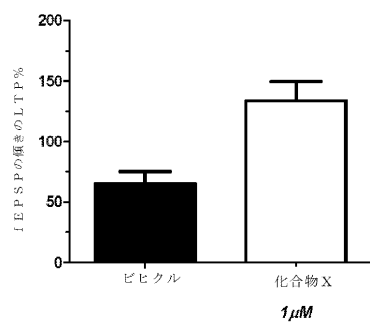
参照による組込み

本明細書に引用される特許、公開特許出願、ウェブサイトをはじめとする参考文献については、その全体が参照により明示的に本明細書に組み込まれる。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 3 0 0 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 7 / 2 0 1 2 8 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 0 7 8 6 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 0 5 8 5 (W O , A 1)
 Alonso, Eduardo et al., Spiro -lactams as -turn mimetics. Design, synthesis, and NMR conformational analysis, Journal of Organic Chemistry, 2 0 0 1 年, 66(19), 6333-6338
 Bittermann, Holger et al., Chirospecific Synthesis of Spirocyclic -Lactams and Their Characterization as Potent Type II -Tu, Journal of Organic Chemistry, 2 0 0 6 年, 71(1), 97-102

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

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