

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-508170

(P2014-508170A)

(43) 公表日 平成26年4月3日(2014.4.3)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2	(2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 2	C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4	(2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4		4 C 0 8 6
A 6 1 P 2 5 / 0 6	(2006.01)	A 6 1 P 2 5 / 0 6		
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1	
A 6 1 P 2 9 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)				

(21) 出願番号 特願2013-558126 (P2013-558126)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月14日 (2012.3.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年11月8日 (2013.11.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/028976
 (87) 国際公開番号 W02012/129014
 (87) 国際公開日 平成24年9月27日 (2012.9.27)
 (31) 優先権主張番号 61/453, 989
 (32) 優先日 平成23年3月18日 (2011.3.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・オ
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペリジノンカルボキサミドスピロヒダントインCGRP受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

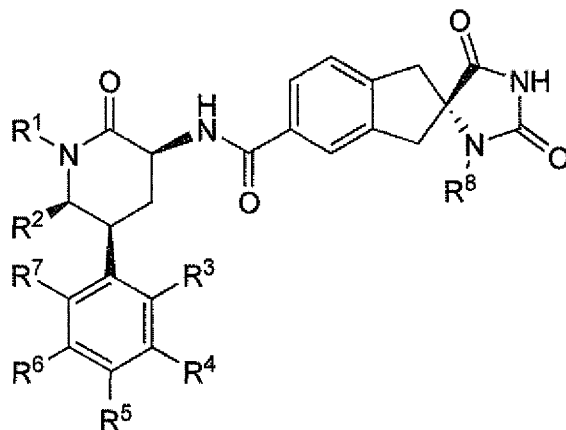
本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストであり、CGRPが関与する疾患、例えば片頭痛などの治療または予防において有用なピペリジノンカルボキサミドスピロヒダントイン誘導体に関する。また、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびにCGRPが関与するそのような疾患の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



I

10

20

またはその製薬上許容される塩、

【式中、

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルおよび [1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチルからなる群から選択され、その各々は、ヒドロキシルおよび F からなる群から独立して選択される、価数によって許容される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^2 は、水素またはメチルであり；

R^2 が水素である場合、

R^3 は、水素、F または Cl から選択され；

R^4 は、水素、F または Cl から選択され；

R^5 は、水素であり；

R^6 は、水素または F から選択され；そして

R^7 は、水素、F または Cl から選択され；

R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 2 つは F または Cl でなければならず、但し、 R^3 が F であれば、その場合 R^4 、 R^6 および R^7 は全て水素であってよく；そして、 R^4 が Cl である場合、 R^7 は Cl ではあり得ず；

R^2 がメチルである場合、

R^3 は、水素、メチル、F、Cl または Br から選択され；

R^4 は、水素、メチル、F または Cl から選択され；

R^5 は、水素または F から選択され；

R^6 は、水素または F から選択され；そして

R^7 は、水素、メチル、F または Cl から選択され；

但し、 R^5 が F である場合、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 3 つは F でなければならず；そして、 R^4 がメチルまたは Cl である場合、 R^7 はメチルまたは Cl ではあり得ず；そして

R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピルメチルおよびシクロブチルメチルからなる群から選択され、その各々は、価数によって許容される 1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。

【請求項 2】

R^1 が、ヒドロキシルおよび F からなる群から独立して選択される、価数によって許容

50

される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が、イソプロピル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルおよび 2 - メチルプロピルから選択される、請求項 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が、2, 2, 2 - トリフルオロエチルである、請求項 3 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 5】

R^2 が水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項 6】

R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 2 つが F または Cl であり、但し、 R^4 が Cl である場合は、 R^7 は、Cl ではあり得ない、請求項 5 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 7】

R^3 が F であり、 R^4 、 R^6 および R^7 が水素である、請求項 5 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 8】

R^2 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 9】

20

R^5 が F であり、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 3 つが F である、請求項 8 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 10】

R^5 が水素であり、そして、もし R^4 がメチルまたは Cl である場合には、 R^7 はメチルまたは Cl ではあり得ない、請求項 8 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 11】

R^3 が、水素、メチルまたは F から選択され； R^4 が、水素、メチルまたは F から選択され； R^5 が水素であり； R^6 が、水素または F から選択され；そして、 R^7 が、水素、メチルまたは F から選択され；但し、 R^4 がメチルである場合には、 R^7 はメチルではあり得ない、請求項 8 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

30

【請求項 12】

R^3 が水素または F であり、 R^4 が水素または F であり、 R^6 が水素または F であり、そして、 R^7 が水素または F である、請求項 11 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 13】

R^8 が C_{1-4} アルキルである、請求項 1 または 8 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 14】

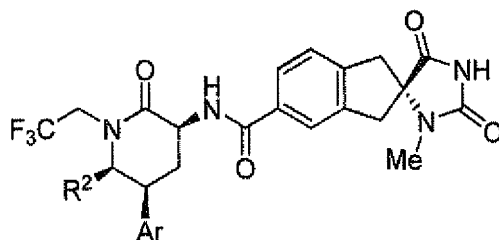
R^8 がメチルである、請求項 13 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 15】

40

以下、

【化 2】



50

【表 1】

R ²	Ar
Me	2,3,5-トリフルオロフェニル
Me	2,3,6-トリフルオロフェニル
Me	フェニル
Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル
Me	2-メチルフェニル
Me	3-メチルフェニル
Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル

10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 16】

不活性担体、および請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 17】

治療を必要とする哺乳類患者において頭痛を治療する方法であって、患者に、治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを含む方法。

20

【請求項 18】

頭痛が片頭痛である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

頭痛の治療用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体の使用。

【請求項 20】

頭痛が片頭痛である、請求項 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

30

【0001】

CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) は、カルシトニンメッセンジャーRNAの組織特異的アルタネートプロセッシングによって産生される天然に存在する37アミノ酸ペプチドであり、中枢および末梢神経系に広く分布している。CGRPは、主に感覚求心性神経および中枢神経に局在し、血管拡張を含むいくつかの生物学的作用を媒介する。CGRPは、型および型で発現し、それはラットおよびヒトにおいてそれぞれ1個および3個のアミノ酸が異なっている。CGRP- およびCGRP- は、類似した生物学的特性を示す。細胞から放出されると、CGRPは、受容体活性調節タンパク質1 (RAMP₁) として公知の1回膜貫通型タンパク質と共同してGタンパク質共役型カルシトニン様受容体 (CLR) から構成されるヘテロ二量体であるCGRP受容体に結合することによって、その生物学的応答を開始する。CGRP受容体は、アデニリルシクラーゼの活性化と主に結び付けられ、脳、心血管、内皮、および平滑筋起源のものを含む、いくつかの組織および細胞において、同定され、薬理的に評価されている。

40

【0002】

CGRPは、片頭痛および群発性頭痛などの脳血管障害の病理に関係づけられてきた強力な神経調節物質である。臨床研究では、片頭痛発作の間に頸静脈において高濃度のCGRPが存在することが見出され (Goa ds by et al . (1990) Ann . Neuro l 28 , 183 - 187)、片頭痛患者において、発作と発作の間 (Bellamy et al . (2006) Headache 46 , 24 - 33) および発作中 (Cady et al . (2009) Headache 49 , 1258 - 1266)

50

に唾液中のCGRP濃度が上昇し、CGRP自体が片頭痛性頭痛の誘因となることが示された(Lassen et al. (2002) Cephalalgia 22, 54-61)。臨床試験では、CGRP受容体アンタゴニストBIBN4096BSは、片頭痛の急性発作を治療するのに効果的であることが示され(Olesen et al. (2004) New Engl J. Med. 350, 1104-1110)、対照群においてCGRP注入により誘発された頭痛を防ぐことができた(Petersen et al. (2005) Clin. Pharmacol Ther. 77, 202-213)。経口的に生物学的利用可能なCGRP受容体アンタゴニストであるテルカゲパントも、第III相臨床試験において抗片頭痛有効性を示した(Ho et al. (2008) Lancet 372, 2115-2123; Connor et al (2009) Neurology 73, 970-977)。

10

【0003】

CGRPに媒介される三叉神経血管系の活性化は、片頭痛の発症に重要な役割を果たしている可能性がある。その上、CGRPは頭蓋内血管の平滑筋上の受容体を活性化し、血管拡張の増加を導き、それが片頭痛発作中の頭痛の痛みに寄与すると考えられる(Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。硬膜中の主動脈である中硬膜動脈は、CGRPを含むいくつかの神経ペプチドを含有する三叉神経節からの知覚線維によって神経支配される。ネコにおける三叉神経節の刺激は、CGRP濃度の増加をもたらし、ヒトにおける三叉神経系の活性化は、顔面紅潮および外頸静脈中のCGRP濃度の増加をもたらした(Goadsby et al. (1988) Ann. Neurol. 23, 193-196)。ラットにおける硬膜の電気刺激は、中硬膜動脈の直径を増大させ、これはペプチドCGRP受容体アンタゴニストであるCGRP(8-37)の事前投与によって遮断された効果であった(Williamson et al (1997) Cephalalgia 17, 525-531)。三叉神経節刺激は、ラットにおいて顔面の血流を増加させ、これはCGRP(8-37)によって抑制された(Escort et al. (1995) Brain Res. 669, 93-99)。マーマセツにおける三叉神経節の電気刺激は、非ペプチドCGRP受容体アンタゴニストBIBN4096BSによって遮断され得る顔面の血流の増加を生じた(Doods et al. (2000) Br. J. Pharmacol 129, 420-423)。よってCGRPの血管作用は、CGRP受容体アンタゴニストによって減弱するか、阻止するか、または逆転させることができる。

20

30

【0004】

CGRPに媒介されるラット中硬膜動脈の血管拡張は、三叉神経尾側核のニューロンの感受性を高めることが示された(Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。同様に、片頭痛の間の硬膜血管の膨張は、三叉神経ニューロンの感受性を高めることができる。頭蓋外の疼痛および顔面の異痛症を含む、片頭痛の一部の関連症状は、感受性の高まった三叉神経ニューロンの結果であり得る(Burstein et al. (2000) Ann. Neurol. 47, 614-624)。CGRPアンタゴニストは、ニューロンの増感作用を減弱し、阻止し、または逆転させるのに有益であり得る。

40

【0005】

CGRP受容体アンタゴニストとして機能する本発明の化合物の能力が、それらを、ヒトおよび動物において、特にヒトにおいてCGRPに関わる障害に有用な薬剤となす。そのような障害としては、片頭痛および群発性頭痛(Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327); 慢性緊張型

50

頭痛 (Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335 - 1340); 疼痛 (Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275 - 282); 慢性疼痛 (Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163 - 175); 神経原性炎症および炎症性疼痛 (Holzer (1988) Neuroscience 24, 739 - 768; Delay - Goyet et al. (1992) Acta Physiol Scand. 146, 537 - 538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357 - 358); 眼痛 (May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195 - 196)、歯痛 (Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J. 35, 30 - 36)、非インスリン依存性真性糖尿病 (Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260 - 265); 血管障害; 炎症 (Zhang et al. (2001) Pain 89, 265); 関節炎、気管支過敏症、喘息、(Foster et al. (1992) Ann. NY Acad. Set 657, 397 - 404; Schini et al. (1994) Am. J. Physiol. 267, H2483 - H2490; Zheng et al. (1993) J. Virol 67, 5786 - 5791); ショック、敗血症 (Beer et al (2002) Crit. Care Med. 30, 1794 - 1798); オピエート禁断症候群 (Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357 - 358); モルヒネ耐性 (Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342 - 2351); 男性および女性における顔面潮紅 (Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720 - 1723); アレルギー性皮膚炎 (Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137 - 143); 乾癬; 脳炎、頭部外傷、虚血、卒中、癲癇、および神経変性疾患 (Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15 - 34); 皮膚疾患 (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL)、神経性皮膚発赤、皮膚酒さ (skin rosaceou sness) および紅斑; 耳鳴 (Herzog et al. (2002) J. Memb r. Biol. 189, 225); 肥満症 (Walker et al. (2010) E ndocrinology 151, 4257 - 4269); 炎症性腸疾患、過敏性腸症 状群、(Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroen terol. 37, 414 - 422) および膀胱炎が挙げられる。特に重要なものは、片頭痛および群発性頭痛を含む頭痛の急性または予防的治療である。

【0006】

本発明は、非常に強力なCGRP受容体アンタゴニストのクラス、それらを含む医薬組成物および治療法におけるそれらの使用に関する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

- 【非特許文献1】Goadsby et al. (1990) Ann. Neurol 28, 183 - 187
- 【非特許文献2】Bellamy et al. (2006) Headache 46, 24 - 33
- 【非特許文献3】Cady et al. (2009) Headache 49, 1258 - 1266
- 【非特許文献4】Lassen et al. (2002) Cephalalgia 22, 54 - 61
- 【非特許文献5】Olesen et al. (2004) New Engl J. Med. 350, 1104 - 1110

- 【非特許文献6】Petersen et al. (2005) Clin. Pharmacol Ther. 77, 202 - 213
- 【非特許文献7】Ho et al. (2008) Lancet 372, 2115 - 2123
- 【非特許文献8】Connor et al (2009) Neurology 73, 970 - 977
- 【非特許文献9】Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 3 - 9
- 【非特許文献10】Goadsby et al. (1988) Ann. Neurol. 23, 193 - 196
- 【非特許文献11】Williamson et al (1997) Cephalalgia 17, 525 - 531
- 【非特許文献12】Escort et al. (1995) Brain Res. 669, 93 - 99
- 【非特許文献13】Doods et al. (2000) Br. J. Pharmacol 129, 420 - 423
- 【非特許文献14】Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245 - 247
- 【非特許文献15】Burstein et al. (2000) Ann. Neurol. 47, 614 - 624
- 【非特許文献16】Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261 - 1268
- 【非特許文献17】Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320 - 327
- 【非特許文献18】Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335 - 1340
- 【非特許文献19】Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275 - 282
- 【非特許文献20】Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163 - 175
- 【非特許文献21】Holzer (1988) Neuroscience 24, 739 - 768
- 【非特許文献22】Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol Scand. 146, 537 - 538
- 【非特許文献23】Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357 - 358
- 【非特許文献24】May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195 - 196
- 【非特許文献25】Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J. 35, 30 - 36
- 【非特許文献26】Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260 - 265
- 【非特許文献27】Zhang et al. (2001) Pain 89, 265
- 【非特許文献28】Foster et al. (1992) Ann. NY Acad. Sci. 657, 397 - 404
- 【非特許文献29】Schini et al. (1994) Am. J. Physiol

10

20

30

40

50

. 267, H2483 - H2490

【非特許文献30】Zheng et al. (1993) J. Virol. 67, 5786 - 5791

【非特許文献31】Beer et al (2002) Crit. Care Med. 30, 1794 - 1798

【非特許文献32】Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342 - 2351

【非特許文献33】Chen et al. (1993) Lancet 342, 49

【非特許文献34】Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720 - 1723

10

【非特許文献35】Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137 - 143

【非特許文献36】Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15 - 34

【非特許文献37】Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL

【非特許文献38】Herzog et al. (2002) J. Membr. Biol. 189, 225

【非特許文献39】Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257 - 4269

20

【非特許文献40】Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414 - 422

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、CGRP受容体の非常に強力なアンタゴニストであり、CGRPが関与する疾患、例えば片頭痛などの治療または予防において有用な、ピペリジノンカルボキサミドスピロヒダントイン誘導体に関する。また、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、および、CGRPが関与するそのような疾患の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用にも関する。

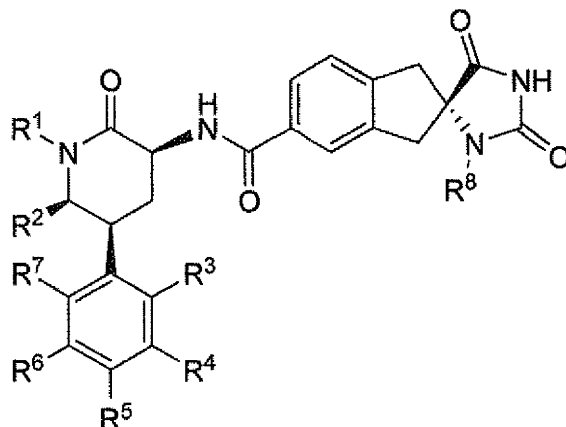
30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式Iの化合物の属：

【化 1】



I

10

【0010】

またはその製薬上許容される塩に関し、式中：

R¹ は、C₁ - 4 アルキル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルおよび [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル] メチルからなる群から選択され、その各々は、ヒドロキシルおよび F からなる群から独立して選択される、価数によって許容される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

20

R² は、水素またはメチルであり；

R² が水素である場合、

R³ は、水素、F または Cl から選択され；

R⁴ は、水素、F または Cl から選択され；

R⁵ は、水素であり；

R⁶ は、水素または F から選択され；そして

R⁷ は、水素、F または Cl から選択され；

30

R³、R⁴、R⁶ および R⁷ のうちの少なくとも 2 つは F または Cl でなければならず、但し、R³ が F であれば、その場合 R⁴、R⁶ および R⁷ は全て水素であってよく；そして、R⁴ が Cl である場合、R⁷ は Cl ではあり得ず；

R² がメチルである場合、

R³ は、水素、メチル、F、Cl、または Br から選択され；

R⁴ は、水素、メチル、F または Cl から選択され；

R⁵ は、水素または F から選択され；

R⁶ は、水素または F から選択され；そして

R⁷ は、水素、メチル、F または Cl から選択され；

但し、R⁵ が F である場合、R³、R⁴、R⁶ および R⁷ のうちの少なくとも 3 つは F でなければならず；そして、R⁴ がメチルまたは Cl である場合、R⁷ はメチルまたは Cl ではあり得ず；そして

40

R⁸ は、水素、C₁ - 4 アルキル、シクロプロピルメチル、およびシクロブチルメチルからなる群から選択され、その各々は、価数によって許容される 1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。

【0011】

属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 1 の亜属またはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、R¹ は、ヒドロキシルおよび F からなる群から独立して選択される、価数によって許容される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 4 アルキルである。

50

【 0 0 1 2 】

第 1 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 1 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^1 は、イソプロピル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルおよび 2 - メチルプロピルから選択される。

【 0 0 1 3 】

第 1 のクラスの範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 1 のサブクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^1 は、2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。

【 0 0 1 4 】

また、前記属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 2 の亜属またはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^2 は、水素である。

10

【 0 0 1 5 】

第 2 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 2 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 2 つは、F または Cl であり、但し、 R^4 が Cl である場合、 R^7 は Cl ではあり得ない。

【 0 0 1 6 】

また、第 2 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 3 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^3 は、F であり、 R^4 、 R^6 および R^7 は、水素である。

【 0 0 1 7 】

また、前記属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 3 の亜属またはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^2 は、メチルである。

20

【 0 0 1 8 】

第 3 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 4 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^5 は、F であり、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも 3 つは、F である。

【 0 0 1 9 】

また、第 3 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 5 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^5 は、水素であり、 R^4 がメチルまたは Cl である場合、 R^7 は、メチルまたは Cl ではあり得ない。

【 0 0 2 0 】

また、第 3 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 6 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^3 は、水素、メチルまたは F から選択され； R^4 は、水素、メチルまたは F から選択され； R^5 は、水素であり； R^6 は、水素または F から選択され；そして、 R^7 は、水素、メチルまたは F から選択され；但し、 R^4 がメチルである場合、 R^7 はメチルではあり得ない。第 6 のクラスの範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 2 のサブクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^3 は、水素または F であり、 R^4 は、水素または F であり、 R^6 は、水素または F であり、そして、 R^7 は水素または F である。

30

【 0 0 2 1 】

また、第 3 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 7 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^8 は、 C_{1-4} アルキルである。第 7 のクラスの範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 3 のサブクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^8 は、メチルである。

40

【 0 0 2 2 】

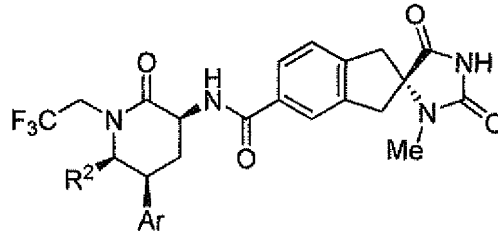
また、前記属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 4 の亜属またはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^8 は、 C_{1-4} アルキルである。第 4 の亜属の範囲内で、本発明は、式 I の化合物の第 8 のクラスまたはその製薬上許容される塩を包含し、ここで、 R^8 は、メチルである。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、次の表から選択される化合物：

50

【化 2】



【表 1】

R ²	Ar
Me	2,3,5-トリフルオロフェニル
Me	2,3,6-トリフルオロフェニル
Me	フェニル
Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル
Me	2-メチルフェニル
Me	3-メチルフェニル
Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル

10

20

【0024】

またはその製薬上許容される塩を包含する。

【0025】

また、本発明は、不活性担体、および式 I の化合物またはその製薬上許容される塩を含む医薬組成物を包含する。

【0026】

また、本発明は、治療を必要とする哺乳類患者において頭痛を治療する方法を包含し、その方法は、患者に治療上有効な量の式 I の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを含む。本発明の具体的な実施形態では、前記頭痛は片頭痛である。

30

【0027】

また、本発明は、頭痛の治療用の医薬の製造のための、式 I の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体の使用を包含する。本発明の具体的な実施形態では、前記頭痛は片頭痛である。

【0028】

また、本発明は、CGRP が関与する疾患または障害、例えば片頭痛などの治療用の医薬または医薬組成物に関し、それは式 I の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体を含む。

【0029】

また、本発明は、CGRP が関与する疾患または障害、例えば片頭痛の治療用の式 I の化合物の使用に関する。

40

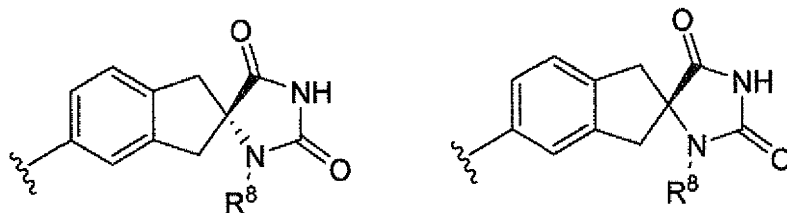
【0030】

本発明はさらに、式 I の化合物と 1 以上の製薬上許容される担体を組み合わせることを含む、CGRP が関与する疾患または障害、例えば片頭痛の治療用の医薬または組成物の製造方法に関する。

【0031】

当業者の理解するように、以下の構造は同じ立体化学を表す：

【化 3】



【0032】

上記の構造が本願において同義的に用いられ、同じ立体化学を表すことは当技術分野でよく理解されている。また、上記の窒素上の置換基は、時には結合として表され、時には「Me」と表される。両方ともメチル置換を意味することはよく理解される。

10

【0033】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含有することができ、したがってラセミ化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得る。分子上の様々な置換基の性質に応じて、さらなる不斉中心が存在してもよい。そのような不斉中心はそれぞれ独立に、2つの光学異性体を生じ、混合物中の全ての起こり得る光学異性体およびジアステレオマーが純粋であるかまたは部分的に精製した化合物として、本発明の範囲内に含まれることが意図される。具体的に立体化学が示されている場合を除いて、本発明は、これらの化合物の全てのそのような異性体を包含することを意図する。

20

【0034】

これらのジアステレオマーの独立した合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示される方法論を適切に変更することにより、当技術分野で公知の通り実現することができる。それらの絶対立体化学は、必要に応じて、既知の絶対配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化される結晶生成物または結晶中間体のX線結晶学によって決定することができる。

【0035】

必要に応じて、個々の鏡像異性体が単離されるように化合物のラセミ混合物を分離することができる。分離は、当技術分野で周知の方法、例えば、化合物のラセミ混合物とエナンチオマー的に純粋な化合物のカップリングによってジアステレオマー混合物を形成し、その後、標準法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどによる個々のジアステレオマーの分離によって実施することができる。カップリング反応は、多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いる塩の形成である。次に、ジアステレオマー誘導体を、付加したキラル残基の切断によって純粋な鏡像異性体に変換することができる。また、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって化合物のラセミ混合物を直接分離することもでき、その方法は当技術分野で周知である。

30

【0036】

あるいは、化合物の任意の鏡像異性体は、当技術分野で周知の方法による光学的に純粋な出発物質または既知の立体配置の試薬を用いる立体選択的合成により得ることができる。

40

【0037】

式Iの化合物において、原子はその天然の同位体豊富度を示すものであってもよく、1以上の原子は、同じ原子番号を有するが天然に優勢に見出される原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する特定の同位体を人工的に濃縮したものであってよい。本発明は、一般式Iの化合物の全ての適した同位体異型を含むことを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体形には、プロチウム(^1H)および重水素(^2H)が含まれる。プロチウムは、天然に見出される優勢な水素同位体である。重水素の濃縮によって、ある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または必要用量の低減などがもたらされ、あるいは、生体試料の特性評価のための標準として有用な化合物を得ることができる。

50

。一般式 I 中の同位体濃縮化合物は、当業者に周知の従来技法または本明細書中のスキームおよび実施例に記載されるものに類似するプロセスにより、過度の実験を行うことなく、適切な同位体濃縮試薬および/または中間体を用いて調製することができる。

【0038】

式 I で定義される化合物の互変異性体も、本発明の範囲内に含まれる。例えば、カルボニル - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ - 基 (ケト型) を含む化合物は、互変異性を受けて、ヒドロキシル - $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ - 基 (エノール型) を形成することができる。ケト型とエノール型の両方は、本発明の範囲内に含まれる。

【0039】

本明細書において、「アルキル」は、炭素と炭素の二重結合または三重結合を有さない線状または分枝構造を意味することを意図する。よって、 C_{1-4} アルキルは、1、2、3 または 4 個の炭素を線状または分枝状の配置で有する基を特定するよう定義され、 C_{1-4} アルキルは、限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチルおよび *tert*-ブチルを具体的に含む。

10

【0040】

当業者によく理解されるように、「F」は、フルオロを意味し、「Cl」はクロロを意味し、「Br」は、ブromoを意味する。

【0041】

用語「製薬上許容される」は、本明細書において、正常な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合って、過度の毒性、刺激作用、アレルギー応答、あるいはその他の問題または合併症なく、人間および動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形をさすために用いられる。

20

【0042】

本明細書において、「製薬上許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩または塩基塩をなすよう修飾された誘導体をさす。固体形態の塩は、2 以上の結晶構造で存在することができる、さらに、水和物の形態であってもよい。製薬上許容される塩の例としては、限定されるものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機もしくは有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリもしくは有機塩基等が挙げられる。製薬上許容される塩には、従来の無毒の塩、または、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような従来の無毒の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸に由来する塩；ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等の有機酸から調製される塩が含まれる。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。

30

【0043】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機酸および有機酸を含む製薬上許容される無毒の酸から調製することができる。そのような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、*p*-トルエンスルホン酸等が挙げられる。本発明の一態様では、塩は、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸、および酒石酸である。本明細書において、式 I の化合物への言及は製薬上許容される塩も含むものであることは当然理解される。

40

【0044】

本発明の例示は、実施例および本明細書において開示される化合物の使用である。本発

50

明の範囲内の具体的な化合物には、以下の実施例で開示される化合物およびその製薬上許容される塩およびその個々のジアステレオマーからなる群から選択されうる化合物が含まれる。

【0045】

主題化合物は、かかる拮抗を必要とする哺乳動物などの患者において、有効量の化合物を投与することを含む、CGRP受容体の拮抗の方法において有用である。本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストとして本明細書中に開示される化合物の使用に関する。霊長類、特にヒトに加えて、多様なその他の哺乳動物を本発明の方法によって治療することができる。

【0046】

本発明の別の実施形態は、CGRP受容体のアンタゴニストである治療上有効な量の化合物を患者に投与することを含む、患者において、CGRP受容体が関与する疾患または障害の治療、制御、寛解、またはリスクの低下のための方法に関する。

【0047】

本発明はさらに、本発明の化合物と製薬的な担体または希釈剤を配合することを含む、ヒトおよび動物におけるCGRP受容体活性に拮抗するための医薬の製造方法に関する。

【0048】

本発明の方法において治療される被験者は、通常、CGRP受容体活性の拮抗が望ましい哺乳動物、例えば人間の男性または女性である。用語「治療上有効な量」とは、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医が追求している、組織、系、動物またはヒトの生物学的もしくは医学的応答を誘発する主題化合物の量を意味する。本明細書において、用語「治療」とは、言及した症状の、特にそのような疾患または障害にかかりやすい患者における、治療および予防もしくは予防的治療の両方をさす。

【0049】

用語「組成物」は、本明細書において、特定成分を特定量含む生成物、ならびに、特定成分の特定量の組合せから直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含することを意図する。医薬組成物に関してのそのような用語は、活性成分（類）、および担体を構成する不活性成分（類）を含む生成物、ならびに、任意の2以上の成分の組合せ、錯化または凝集から、または1以上の成分の解離から、または1以上の成分のその他の種類の反応または相互作用から直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含することを意図する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と製薬上許容される担体を混合することにより作製される任意の組成物も包含する。「製薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤のその他の成分と適合性でなくてはならず、その受容者に有害であってはならないことを意味する。

【0050】

本発明は、その範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。概して、そのようなプロドラッグは、インビボで必要とされる化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の機能的誘導体となる。よって、本発明の治療方法において、化合物「の投与」または「を投与すること」という用語は、具体的に開示される化合物または具体的に開示されていないが患者へ投与した後にインビボで特定の化合物に変換する化合物による、記載される様々な症状の治療を包含するものである。適したプロドラッグ誘導体の選択および調製の従来手順は、例えば、「Design of Prodrugs」ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。これらの化合物の代謝産物には、本発明の化合物を生物学的環境に導入した際に産生される活性種が含まれる。

【0051】

本発明の化合物のCGRP受容体アンタゴニストの機能を果たす能力が、それらをヒトおよび動物における、特にヒトにおけるCGRPを伴う障害に有用な薬剤にする。

【0052】

本発明の化合物は、以下の症状または疾患を治療、予防、寛解、制御またはその1以上のリスクを低下するのに有用性を有する：頭痛；片頭痛；群発性頭痛；慢性緊張型頭痛；

10

20

30

40

50

疼痛；慢性疼痛；神経原性炎症および炎症性疼痛；神経因性疼痛；眼痛；歯痛；糖尿病；非インスリン依存性真性糖尿病；血管障害；炎症；関節炎；気管支過敏症、喘息；ショック；敗血症；オピエート禁断症候群；モルヒネ耐性；男性および女性における顔面潮紅；アレルギー性皮膚炎；乾癬；脳炎；脳部外傷；癲癇；神経変性疾患；皮膚疾患；神経性皮膚発赤、皮膚酒さ（*skin rosaceousness*）および紅斑；肥満症；炎症性腸疾患、過敏性腸症状群、膀胱炎；および、CGRP受容体の拮抗作用によって治療または予防することのできるその他の症状。特に重要なものは、片頭痛および群発性頭痛を含む頭痛の急性または予防的治療である。

【0053】

主題化合物は、本明細書において言及される疾患、障害および症状の予防、治療、制御、寛解、またはリスクの低下のための方法においてさらに有用である。

10

【0054】

主題化合物は、その他の薬剤と併用して、上述の疾患、障害および症状の予防、治療、制御、寛解、またはリスクの低下のための方法においてさらに有用である。

【0055】

本発明の化合物は、式Iの化合物またはその他の薬剤が有用性を有する疾患または症状の治療、予防、制御、寛解、またはリスクの低下において、1以上のその他の薬剤と併用して使用することができ、ここで、薬剤の一緒の併用は、いずれかの薬剤を単独で使用するよりも安全かまたはより効果的である。そのようなその他の薬剤（類）は、それが慣用される経路および量で、式Iの化合物と同時にまたは順次に投与することができる。式Iの化合物を1以上のその他の薬剤と同時に使用する場合、かかるその他の薬剤および式Iの化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、併用療法には、式Iの化合物および1以上のその他の薬剤が異なった重複するスケジュールで投与される治療法も含まれる。また、1以上のその他の活性成分と組み合わせて使用される場合、本発明の化合物およびその他の活性成分は、各々が個々に使用される場合よりも低い用量で使用することができることも考えられる。したがって、本発明の医薬組成物には、1以上のその他の活性成分を式Iの化合物に加えて含有する組成物が含まれる。

20

【0056】

例えば、本発明の化合物は、抗片頭痛薬、例えばエルゴタミンおよびジヒドロエルゴタミン、またはその他のセロトニンアゴニスト、特に5-HT_{1B/1D}アゴニスト、例えばスマトリプタン、ナトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、およびリザトリプタン、PNU-142633などの5-HT_{1D}アゴニスト、およびLY334370などの5-HT_{1F}アゴニストなど；シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、例えばロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはバレコキシブ（*paracoxib*）など；非ステロイド系抗炎症薬またはサイトカイン抑制性抗炎症薬、例えばイブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダック、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラック、エトドラック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナク、オキサプロジン、アバゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニールブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジンまたはスルファサラジン等の化合物と；あるいはグルココルチコイドと併せて使用することができる。同様に、本発明の化合物は、アスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、フェンタニル、スフェンタニル、メタドン、アセチルメタドール、ブプレノルフィンまたはモルヒネなどの鎮痛薬とともに投与することができる。

30

40

【0057】

その上、本発明の化合物は、インターロイキン阻害剤、例えばインターロイキン-1阻害剤など；NK-1受容体アンタゴニスト、例えばアプレピタント；NMDAアンタゴニスト；NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニン-1受容体アンタゴニスト；アデノシンA

50

1 受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネルブロッカー、例えばラモトリジン；酢酸レボメタジルまたは酢酸メタジルなどのオピエートアゴニスト；リボキシゲナーゼ阻害剤、例えば5 - リボキシゲナーゼ阻害剤など；受容体アンタゴニスト、例えばインドラミン；受容体アゴニスト；パニロイド受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；グランザイムB阻害剤；サブスタンスPアンタゴニスト；エンドセリンアンタゴニスト；ノルエピネフリン前駆体；ジアゼパム、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシドおよびクロラゼパート（chlorazepate）などの抗不安薬；セロトニン5HT₂受容体アンタゴニスト；コデイン、ヒドロコドン、トラマドール、デキストロプロボキシフェンおよびフェンタニル（fentanyl）などのオピオイド（opioid）アゴニスト；mGluR5アゴニスト、アンタゴニストまたは増強薬；GABA_A受容体調節薬、例えばアカンプロセートカルシウム；ニコチンアンタゴニストまたはニコチンを含むアゴニスト；ムスカリン性アゴニストまたはアンタゴニスト；選択的セロトニン再取り込み阻害剤、例えばフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、エシタロプラム、またはシタロプラム；抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、ノルトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、ベンラファキシン、ドキセピン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミン、またはイミプラミン；ロイコトリエンアンタゴニスト、例えばモンテルカストまたはザフィルルカスト；酸化窒素阻害剤または酸化窒素合成阻害剤と併せて使用することができる。

【0058】

また、本発明の化合物は、ギャップ結合阻害剤；シバミド（civamide）などの神経性カルシウムチャンネルブロッカー；LY293558などのAMPA/K_Aアンタゴニスト；シグマ受容体アゴニスト；およびビタミンB₂と併せて使用することができる。

【0059】

また、本発明の化合物は、エルゴタミンおよびジヒドロエルゴタミン以外の麦角アルカロイド、例えばエルゴノビン、エルゴノビン、メチルエルゴノビン、メテルゴリン、エルゴロイドメシル酸塩、ジヒドロエルゴコルニン、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴクリプチン、ジヒドロ - エルゴクリプチン、ジヒドロ - エルゴクリプチン、エルゴトキシシン、エルゴコルニン、エルゴクリスチン、エルゴクリプチン、 - エルゴクリプチン、 - エルゴクリプチン、エルゴシン、エルゴスタン、プロモクリプチン、またはメチセルジドと併せて使用することができる。

【0060】

その上、本発明の化合物は、チモロール、プロパノロール、アテノロール、メトプロロールまたはナドロール等の - アドレナリンアンタゴニスト；MAO阻害薬、例えばフェネルジン；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばフルナリジン、ジルチアゼム、アムロジピン、フェロジピン、ニソリピン（nisolipine）、イスラジピン、ニモジピン、ロメリジン、ベラパミル、ニフェジピン、またはプロクロルペラジン；オランザピン、ドロペリドール、プロクロルペラジン、クロルプロマジンおよびクエチアピンなどの神経弛緩剤；トピラメート、ゾニサミド、トナベルサット、カラベルサット、レベチラセタム、ラモトリジン、チアガピン、ガバペンチン、プレガバリンまたはジバルプロエクスナトリウムなどの抗痙攣薬；アンジオテンシンIIアンタゴニストなどの抗高血圧薬、例えばロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタンおよびカンデサルタンシレキセチル、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えばリシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；またはボツリヌス毒素AまたはB型と併せて使用することができる。

【0061】

本発明の化合物は、カフェイン、H₂ - アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウムなどの増強薬；オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリンまたはレボ - デソキシ - エフェドリン

などの充血除去薬；カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトルファンなどの鎮咳薬；利尿薬；メトクロプラミドまたはドンペリドンなどの消化管運動改善薬；アクリバスチン、アザタジン、プロモジフェンヒドラミン、プロムフェニラミン、カルビノキサミン、クロロフェニラミン、クレマスチン、デクスプロムフェニラミン、デスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ロラタジン、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトロキサミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミンまたはブソイドエフェドリンなどの鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミン薬と併せて使用することができる。本発明の化合物はまた、制吐薬と併せて使用することができる。

【0062】

本発明の実施形態では、本発明の化合物は、抗片頭痛薬、例えば：エルゴタミンまたはジヒドロエルゴタミン；5-HT₁アゴニスト、特に5-HT_{1B/1D}アゴニスト、特に、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、アビトリプタンおよびリザトリプタン、ならびにその他のセロトニンアゴニスト；ならびにシクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤など、特に、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパレコキシブ（paracoxib）と併せて使用される。

【0063】

上記の組合せには、1つのその他の活性化合物だけでなく、2以上のその他の活性化合物を含む本発明の化合物の組合せが含まれる。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用な疾患または症状の予防、治療、制御、寛解、またはリスクの低下に使用されるその他の薬剤と組み合わせて使用することができる。そのようなその他の薬剤は、それが慣用される経路および量で、本発明の化合物と同時にまたは順次に投与することができる。本発明の化合物を1以上のその他の薬剤と同時に使用する場合、かかるその他の薬剤を本発明の化合物に加えて含有する医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物には、1以上のその他の活性成分を本発明の化合物に加えて含有する組成物も含まれる。

【0064】

本発明の化合物のその他の活性成分（類）に対する重量比は、変動する可能性があり、各々の成分の有効量に依存する。一般に、各々の有効量を使用されることになる。よって、例えば、本発明の化合物を別の薬剤と組み合わせた場合、本発明の化合物のその他の薬剤に対する重量比は、通常、約1000：1から約1：1000、または約200：1から約1：200に及ぶ。また、本発明の化合物とその他の活性成分の組合せは、通常は上述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各々の活性成分の有効量を使用されるべきである。

【0065】

そのような組合せにおいて、本発明の化合物およびその他の活性薬剤は、別々又は併せて投与してもよい。その上、1つの要素の投与は、その他の薬剤（類）の投与より前、同時、または後であってもよく、同一または異なる投与経路によってよい。

【0066】

本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射または注入、皮下注射、または移植）、吸入スプレー、鼻腔、膣、直腸、舌下、口内または局所の投与経路によって投与してよく、単独又は一緒に、各々の投与経路に適切な従来の無毒の製薬上許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する適切な投薬単位製剤に処方されてよい。温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトでの使用に効果的である。

【0067】

本発明の化合物の投与用の医薬組成物は、便宜的に投薬単位形態で提供されてよく、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法には、活性成

10

20

30

40

50

分を 1 以上の副成分を構成する担体と会合させる段階が含まれる。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体または微粉碎した固体担体または両方と均一にかつ均質に会合させ、その後、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物中に活性化合物は、疾患の過程または症状への効果を生じるために十分な量を含む。本明細書において用語「組成物」は、特定成分を特定量含む生成物、ならびに、特定成分の特定量の組合せから直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含することを意図する。

【0068】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、乳濁液、溶液、硬または軟カプセル、あるいはシロップもしくはエリキシル剤として存在してよい。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造のための当分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬剤的にエレガントかつ美味な調製物を得るために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される 1 以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した無毒の製薬上許容される賦形剤と混合して含有する。これらの賦形剤は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアガム；ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期にわたる持続的な作用をもたらすために既知技法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いればよい。また、それらは米国特許第 4, 256, 108 号；同第 4, 166, 452 号；および同第 4, 265, 874 号に記載される技法によってコーティングして、制御放出のための浸透圧による治療錠剤を形成してもよい。また、即時放出のための経口錠剤、例えば高速溶解錠剤もしくはウエハー、急速溶解錠剤または急速溶解フィルムなどを処方することもできる。

【0069】

また、経口使用のための製剤は、活性成分が不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤、あるいは活性成分が水または油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提示されてもよい。

【0070】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性材料を含有する。そのような賦形剤は、沈殿防止剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガムであり；分散剤または湿潤剤は、天然に存在するリン脂質、例えばレシチン、または、アルキレン酸化物と脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレートなど、またはエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートであってよい。また、水性懸濁液は、1 以上の防腐剤、例えばエチルまたは n - プロピル、p - ヒドロキシベンゾエート、1 以上の着色剤、1 以上の香味剤、および 1 以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含有してもよい。

【0071】

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油に、または流動パラフィンなどの鉱油に懸濁することによって処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコー

10

20

30

40

50

ルを含むことができる。上記に示したもののなどの甘味剤および香味剤を添加し、美味な経口調製物を得ることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することにより保存することができる。

【0072】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、沈殿防止剤および1以上の防腐剤と混合して提供する。適した分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤は、すでに上に述べたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味料、香味料および着色剤も存在してよい。

【0073】

また、本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の形態で存在することができる。油性相は、植物油、例えばオリーブ油またはラッカセイ油、または鉱油、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であってよい。適した乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアラビアガムまたはトラガカントガム、天然に存在するリン脂質、例えばダイズ、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートである。また、これらの乳濁液は甘味料および香味剤を含有してもよい。

【0074】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに処方することができる。また、そのような製剤は、粘滑剤、防腐剤および香味料および着色剤を含有してもよい。

【0075】

医薬組成物は、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、上で言及した適した分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用いて、既知技術によって処方することができる。また、滅菌注射用製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として存在してもよい。用いることのできる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および等張食塩水溶液がある。その上、滅菌不揮発油が、便宜的に溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のため、合成モノ-もしくはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発油を用いることができる。その上、オレイン酸などの脂肪酸は、注射液の調製に使用される。

【0076】

また、本発明の化合物は、薬物の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのために直腸で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0077】

局所使用には、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液等が用いられる。同様に、経皮パッチも局所投与に使用される。

【0078】

本発明の医薬組成物および方法は、本明細書において言及されるその他の治療活性化化合物をさらに含んでよく、上述の病状の治療に通常適用される。

【0079】

CGRP受容体活性の拮抗作用を必要とする症状の治療、予防、制御、寛解、またはリスクの低下において、適切な投薬量レベルは、通常約0.01~500mg/患者体重kg/日となり、単回または複数回投与で投与することができる。適した投薬量レベルは、約0.01~250mg/kg/日、約0.05~100mg/kg/日、または約0.1~50mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投薬量は0.05~0.5、0.5~5または5~50mg/kg/日であってよい。経口投与には、組成物は、1.0~1000ミリグラムの活性成分、特に、治療する患者への投薬量を症候によって調節するた

10

20

30

40

50

めに、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてよい。化合物は、1日に1～4回の投与レジメで投与されてもよいし、1日に1回または2回投与されてもよい。

【0080】

頭痛、片頭痛、群発性頭痛、または本発明の化合物が適応とするその他の疾患を治療、予防、制御、寛解させるか、またはそのリスクを低下させる場合、本発明の化合物を、動物の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラム～約100ミリグラムの1日投与量で、一回一日量または1日2～6回の分割された用量として、または持続放出形態で投与する場合に、通常満足のいく結果が得られる。大部分の大型の哺乳動物に関して、総1日投与量は、約1.0ミリグラム～約1000ミリグラム、または約1ミリグラム～約50ミリグラムである。70kgのヒト成人の場合、総一日量は、通常約7ミリグラム～約350ミリグラムとなる。この投与レジメは、最適な治療応答を得るために調節することができる。

10

【0081】

しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投薬頻度は変動する可能性があり、用いる具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与様式および回数、排出速度、薬剤の組み合わせ、特定の症状の重症度、および治療を受けるホストを含む、多様な要因に依存することは理解されよう。

20

【0082】

CGRP受容体活性のアンタゴニストとしての本発明による化合物の有用性は、当技術分野で公知の方法により実証することができる。¹²⁵I-CGRPと受容体の結合の阻害およびCGRP受容体の機能的拮抗作用が、以下の通り求められた。

【0083】

天然受容体結合アッセイ：¹²⁵I-CGRPのSK-N-MC細胞膜中の受容体の結合を基本的に記載される通り実施した(Edvinsson et al, (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44)。手短に言えば、膜(25μg)を、10pM ¹²⁵I-GRPおよびアンタゴニストを含有する、1mLの結合バッファ[10mM HEPES、pH7.4、5mM MgCl₂および0.2%ウシ血清アルブミン(BSA)]中でインキュベートした。室温で3時間インキュベートした後、0.5%ポリエチレンイミンで3時間ブロックしておいたGFBガラスファイバーフィルタープレート(PerkinElmer)で濾過することによってアッセイを終了した。フィルターを氷冷アッセイバッファ(10mM HEPES、pH7.4および5mM MgCl₂)で3回洗浄した後、プレートを風乾した。シンチレーション液(50μL)を添加し、Topcount(Packard Instrument)で放射活性を計数した。Prismを用いてデータ分析を実施し、チェン-ブルソフ式(Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108)を用いてK_iを求めた。

30

40

【0084】

組換え受容体：ヒトCL受容体(GENBANK受託番号L76380)を、5'NheIおよび3'PmeIフラグメントとして発現ベクターpIRES hyg2(BD Biosciences Clontech)にサブクローニングした。ヒトRAMP1(GENBANK受託番号AJ001014)は、5'NheIおよび3'NotIフラグメントとして発現ベクターpIRES puro2(BD Biosciences Clontech)にサブクローニングした。HEK293細胞(ヒト胎児由来腎臓細胞：ATCC#CRL-1573)を、10%ウシ胎児血清(FBS)、100単位/mLペニシリンおよび100μg/mLストレプトマイシンを添加した、4.5g/Lグルコース、1mMピルビン酸ナトリウムおよび2mMグルタミンとともにDMEM中で培養し、37

50

および湿度 95% で維持した。0.25% トリプシンと HBS S 中 0.1% EDTA で処理することにより細胞を継代培養した。10 μg の DNA と 30 μg リボフェクタミン 2000 (Invitrogen) を 75 cm² フラスコ中で同時形質移入することによって安定な細胞株の作製を達成した。CL 受容体および RAMP 1 発現構築物を等量で同時形質移入した。形質移入の 24 時間後、細胞を希釈し、選択培地 (成長培地 + 300 μg/mL ハイグロマイシンおよび 1 μg/mL ピューロマイシン) を翌日に添加した。FACS Vantage SE (Becton Dickinson) を利用する単一細胞沈着 (single cell deposition) によってクローン細胞株を生成した。細胞増殖のために成長培地を 150 μg/mL ハイグロマイシンおよび 0.5 μg/mL ピューロマイシンに調節した。

10

【0085】

組換え受容体結合アッセイ：組換えヒト CL 受容体 / RAMP 1 を発現している細胞を、PBS で洗浄し、50 mM HEPES、1 mM EDTA および Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤 (Roche) を含有する回収バッファーで回収した。細胞懸濁液を、実験室用ホモジナイザーを用いて崩壊し、48,000 g で遠心して膜を単離した。ペレットを回収バッファー + 250 mM スクロースに再懸濁し、-70 °C で貯蔵した。結合アッセイのために、20 μg の膜を、10 pM ¹²⁵I-hCGRP (GE Healthcare) およびアンタゴニストを含有する、1 mL 結合バッファー (10 mM HEPES、pH 7.4、5 mM MgCl₂ ; および 0.2% BSA) 中で、室温で 3 時間インキュベートした。0.5% ポリエチレンイミンでブロックしておいた 96 ウェルの GFB ガラスファイバーフィルタープレート (PerkinElmer) で濾過することによってアッセイを終了した。フィルターを氷冷アッセイバッファー (10 mM HEPES、pH 7.4 および 5 mM MgCl₂) で 3 回洗浄した。シンチレーション液を添加し、プレートを Topcount (Packard) で計数した。非特異的結合を求め、結合した CPM データを下の方程式にあてはめる非線形最小二乗を用いて求めた見かけの解離定数 (K_i) を用いてデータ分析を行った：

20

【数 1】

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}}/100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}}/100)}{1 + ([\text{薬物}] / K_i (1 + [\text{放射性標識}] / K_d))^{\text{nh}}}$$

30

【0086】

上式で、Y は、観察された結合 CPM 数であり、Y_{max} は、総結合カウント数であり、Y_{min} は非特異的結合のカウント数であり、(Y_{max} - Y_{min}) は、特異的結合のカウント数であり、%I_{max} は、最大阻害パーセントであり、%I_{min} は、最小阻害パーセントであり、放射性標識はプローブであり、K_d は高温飽和実験によって測定した受容体に対する放射性リガンドに関する見かけの解離定数である。

【0087】

組換え受容体機能アッセイ：細胞を、1 g/L BSA および 300 μM イソブチル - メチルキサンチンを添加した DMEM F12 (HyClone) に再懸濁した。次に、384 - ウェルプレート (Proxiplate Plus 384 ; 509052761 ; Perkin - Elmer) に、2,000 細胞 / ウェルの密度で細胞を播種し、アンタゴニストとともに 7 °C で 30 分間インキュベートした。次に、ヒト - CGRP を 1.2 nM の終濃度でこの細胞に添加し、さらに 20 分間 37 °C でインキュベートした。アゴニスト刺激の後、cAMP 測定のために、製造業者の推奨するプロトコールに従い、2 段階手順を用いて細胞を処理した (HTRF cAMP dynamic 2 アッセイキット ; 62AM4PEC ; Cisbio)。標準曲線を用いて生データを cAMP の濃度に変換した後、用量応答曲線をプロットし、変曲点 (IP) の値を決定した。

40

【0088】

例となる本発明の化合物のための組換え受容体結合アッセイにおける例示的 K_i 値は、

50

下の表に記載される：

【表 2】

実施例	K_i (nM)
1	0.042
2	0.048
3	0.36
4	0.036
5	1.9
6	1.8
7	0.50

10

【0089】

以下の略語が本文を通じて使用される：

Me：メチル

Et：エチル

t-Bu：tert - ブチル

Bu：ブチル

i-Pr：イソプロピル

Ar：アリアル

Ph：フェニル

Bn：ベンジル

Py：ピリジル

Ac：アセチラート

OAc：アセテート

DCE：1，2 - ジクロロエタン

TFA：トリフルオロ酢酸

TEA：トリエチルアミン

Boc：tert - ブトキシカルボニル

BOP：（ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

DEA：N，N - ジイソプロピルエチルアミン

HOBt：1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

EDC：N - （3 - ジメチルアミノプロピル） - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩

PyCIU：クロロジピロリジノカルベニウム

n-BuLi：n - ブチルリチウム

HATU：O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N，N，N'，N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

DMF：N，N - ジメチルホルムアミド

HMDs：ヘキサメチルジシラザン

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

SEM：2 - トリメチルシリルエトキシメチル

SEMC1：2 - トリメチルシリルエトキシメチルクロライド

PBPB：ピリジニウムプロミドペルプロミド

DMEM：ダルベッコ改変イーグル培地（高グルコース）

20

30

40

50

F B S : ウシ胎児血清

B S A : ウシ血清アルブミン

P B S : リン酸緩衝生理食塩水

H E P E S : N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - N ' - (2 - エタンスルホン酸)

m i n : 分

h : 時間

a q : 水性

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

L C M S : 液体クロマトグラフィー - 質量分析

S F C : 超臨界流体クロマトグラフィー

M T B E : t e r t - ブチルメチルエーテル

N M P : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

t r i s y l : 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル

C A N : 硝酸アンモニウムセリウム (I V)

d p p f : 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

R a N i : ラネー (登録商標) - ニッケル

本発明の化合物の調製方法を、以下のスキームおよび実施例で説明する。出発物質は、当技術分野で公知の手順に従ってまたは本明細書中で説明される通りに作製する。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物は、容易に利用できる出発物質、試薬および従来の合成手順を用いて、以下のスキームおよび具体的な実施例またはその変更に従って容易に調製することができる。これらの反応において、それら自体は当業者に公知であるが、より詳細には言及されない変形を利用することも可能である。本発明において特許請求される化合物を作製するための一般的手順は、以下のスキームを見ることにより当業者に容易に理解および認識され得る。

【 0 0 9 1 】

本発明は、そのある種の特定の実施形態を参照して記載および説明されたが、手順およびプロトコールの様々な適合、変更、修正、置換、欠損または付加が本発明の精神および範囲から逸脱することなく行われることを当業者は理解するであろう。例えば、本明細書上文に示される特定の投薬量以外の効果的な投薬量が、いずれの適応症についても、上に示される本発明の化合物で治療される哺乳動物の応答性の変化の結果として適用されてよい。同様に、観察される具体的な薬理学的応答は、選択された特定の活性化合物または本発明の製薬担体が存在するかどうか、ならびに製剤の種類および用いる投与様式に従って、かつ、それに応じて変動する可能性があり、かかる予期される結果の変化または差異は、本発明の目的および実践に従って意図される。そのため、本発明は以下の特許請求の範囲によって定義され、かかる特許請求の範囲は合理的である限り、広義に解釈される。

【 0 0 9 2 】

反応スキーム

本発明の化合物は、容易に利用できる出発物質、試薬および従来の合成手順を用いて、以下のスキームおよび具体的な実施例またはその変更に従って容易に調製することができる。これらの反応において、それら自体は当業者に公知であるが、より詳細には言及されない変形を利用することも可能である。本発明において特許請求される化合物を作製するための一般的手順は、以下のスキームを見ることにより当業者に容易に理解および認識され得る。

【 0 0 9 3 】

スキーム 1 は、本発明の化合物を調製するために使用することのできるタイプ 1 . 5 の 3 - アミノピペリジノン中間体への経路を示す。アリアルアセトン 1 . 1 を、塩基性条件下でヨードアラニン誘導体 1 . 2 を用いてアルキル化してケトエステル 1 . 3 を得ることができる。還元的アミノ化に続く環化およびエピマー化により、主としてシス - 置換ラク

10

20

30

40

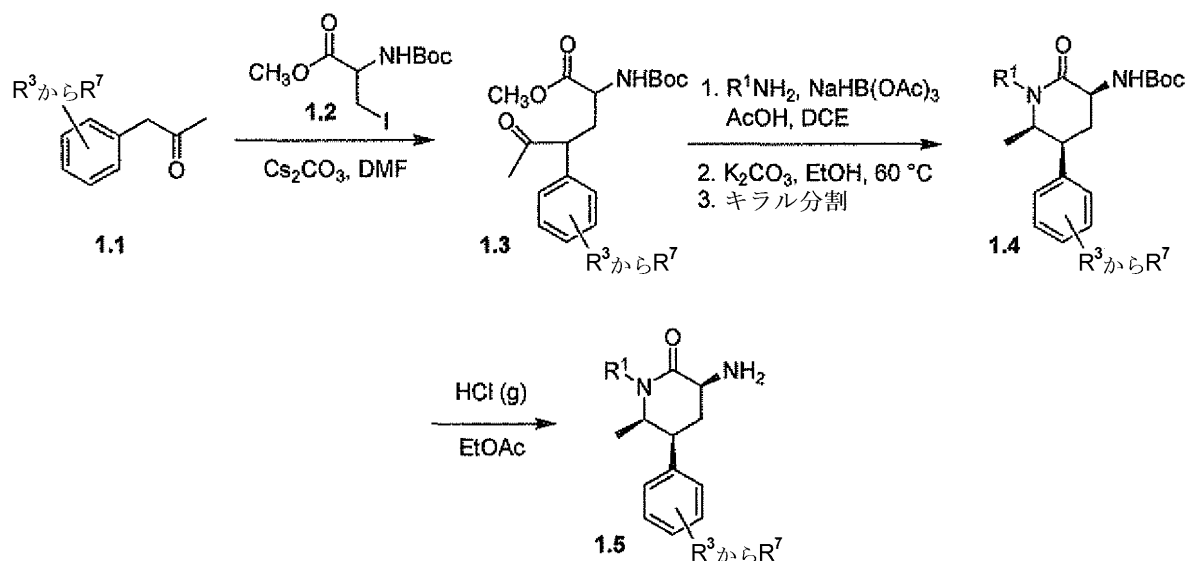
50

タム 1 . 4 をラセミ混合物として得る。例えば、順相液体クロマトグラフィーを用いるキラル分割、および酸性条件下での Boc 保護基の除去により、3 - アミノピペリジノン 1 . 5 が塩酸塩としてもたらされる。

【 0 0 9 4 】

スキーム 1

【 化 4 】



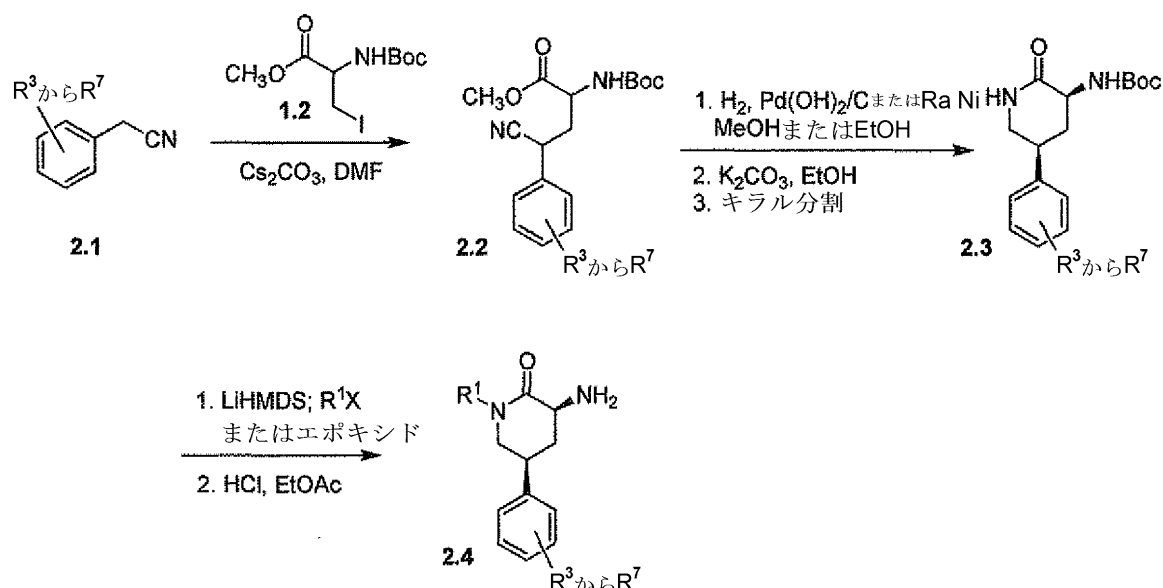
【 0 0 9 5 】

タイプ 2 . 4 の 3 - アミノピペリジノン中間体への合成経路をスキーム 2 に示す。アリールアセトニトリル 2 . 1 は、塩基性条件下でヨードアラニン誘導体 1 . 2 を用いてアルキル化してシアノエステル 2 . 2 を得ることができる。水素および水酸化パラジウム炭素またはラネーニッケルを用いる還元的環化、エピマー化、およびキラル分割により、シス - 置換ラクタム 2 . 3 を単一の鏡像異性体として得る。次に、N - アルキル化および Boc 保護基の除去により、2 . 4 が塩酸塩として得られる。

【 0 0 9 6 】

スキーム 2

【 化 5 】



【 0 0 9 7 】

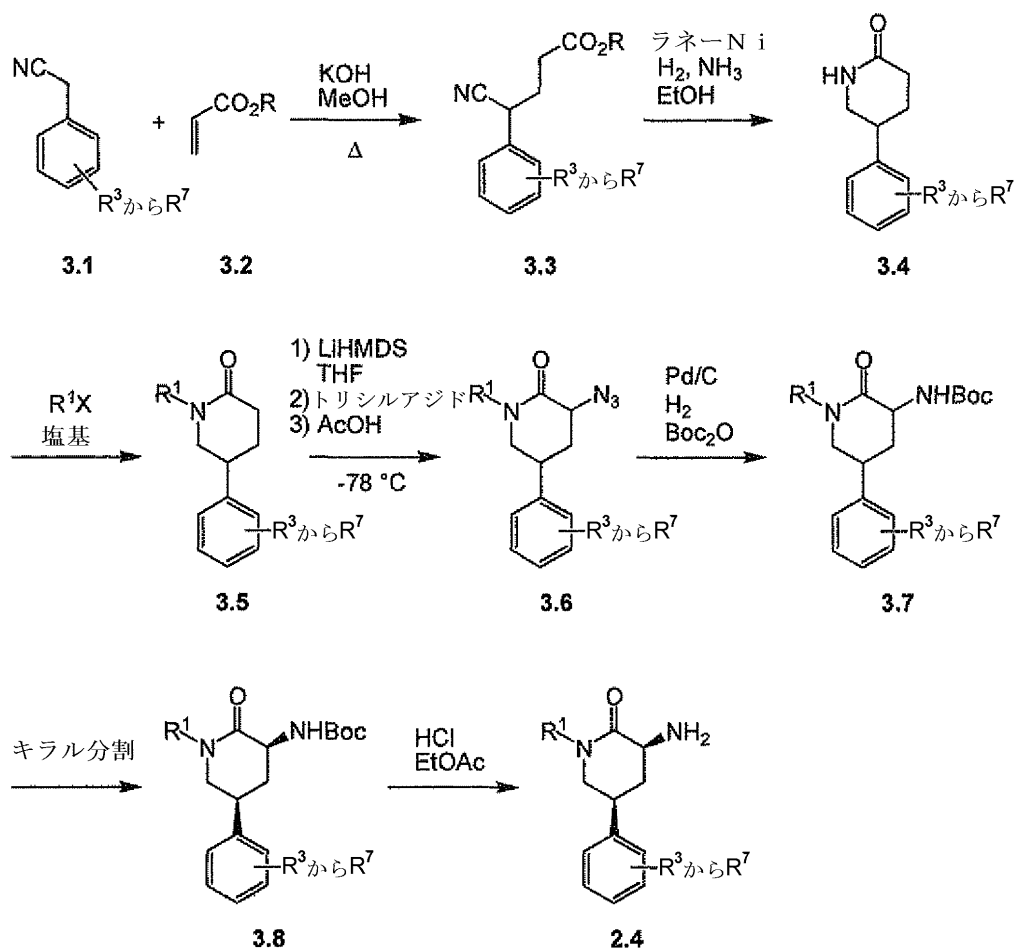
スキーム 3 は、タイプ 2 . 4 の 3 - アミノピペリジノン中間体への代替経路を示す。ア

リールアセトニトリル 3.1 は、高温下でアクリレート 3.2 と縮合され 4 - シアノブタノエートエステル 3.3 を得ることができる。ラネーニッケル触媒およびエタノール性のアンモニア溶液を用いるニトリル 3.3 の水素化により、対応するアミン生成物が得られ、それは一般にインジツで環化してピペリジノン 3.4 をもたらす。ラクタム 3.4 の N - アルキル化は、有機合成の当業者に公知の多様な方法により達成することができ、条件の正確な選択は、アルキル化剤 R^1X の性質の影響を受ける。得られる置換ラクタム 3.5 の求電子性アジ化は、エバンスおよび共同研究者 (Evans et al. (1990) J. Am. Chem. Soc. 112, 4011 - 4030) に記載されるものと同様の方法論を用いて達成することができ、アジド 3.6 をジアステレオ異性体の混合物として得て、それをクロマトグラフィーによって分離することができる。所望のアジド 3.6 のシス - ジアステレオマーは、二炭酸ジ - tert - ブチルの存在下、接触水素化により還元して対応する Boc 保護アミン 3.7 を得ることができ、キラル HPLC または SFC を用いる鏡像異性体の分離により、(3S, 5S) - 異性体 3.8 がもたらされる。最後に、標準的な脱保護により、所望の 3 - アミノピペリジノン中間体 2.4 が得られる。

【0098】

スキーム 3

【化 6】



【0099】

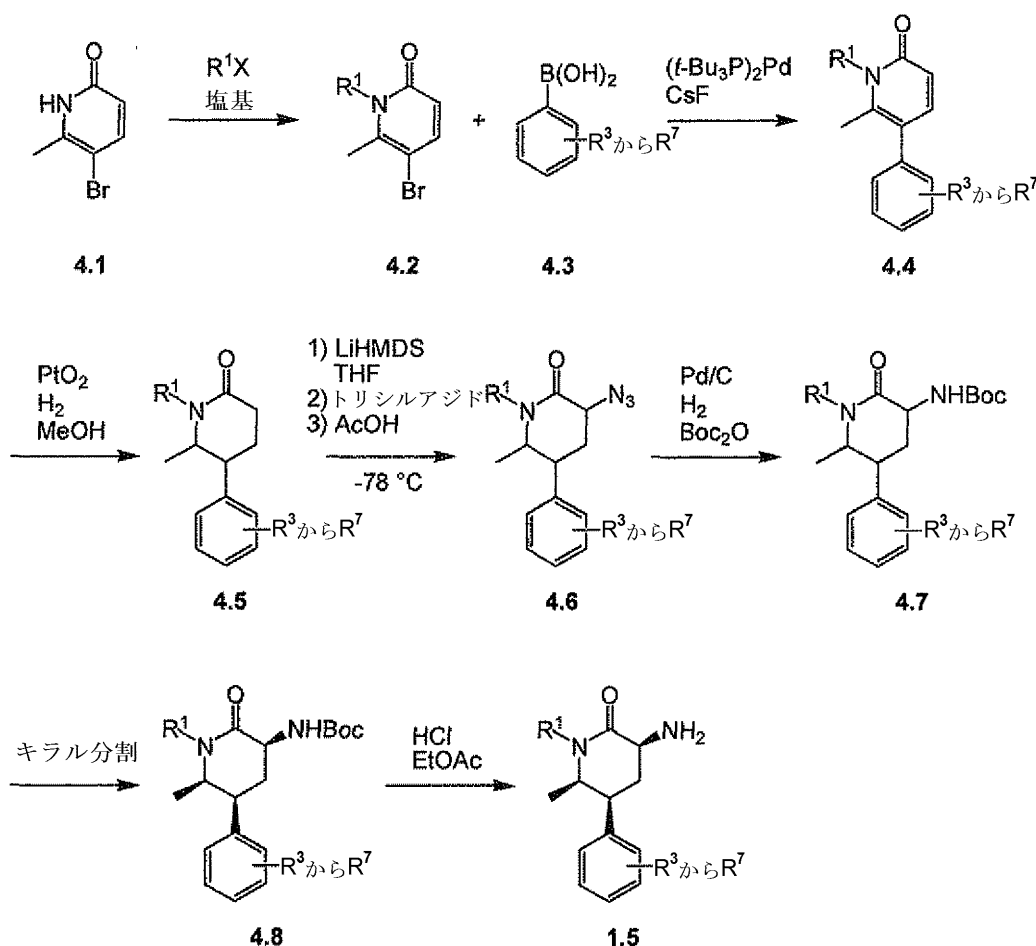
1.5 のような 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - アリールピペリジン - 2 - オンを調製するために特に有用な、目的の 3 - アミノピペリジノン中間体への別のアプローチをスキーム 4 に概説する。ピリジノン 4.1 は、塩基性条件下で適切な求電子物質 (R^1X) で処理することにより N - 置換ピリジノン 4.2 に変換することができる。次に、ピリジノン 4.2 を、ボロン酸 4.3 とともに鈴木カップリングに供し、得られた 5 - アリールピリ

ジノン 4.4 を、例えば、酸化白金 (I V) 触媒を用いて水素化して対応する 5 - アリールピペリジノン 4.5 を得ることができ、これは主にシス異性体として通常得られる。ピペリジノン 4.5 のさらなる構築は、スキーム 6 に記載される類似の方法論を用いて実現することができる。具体的には、求電子性アジ化に続いてワンポット還元および Boc 保護により、カルバメート 4.7 が得られ、所望の鏡像異性体は、キラルクロマトグラフィーを用いて得ることができる。一部の例では、アジド 4.6 の所望のジアステレオマーは、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーの後に (3 S, 5 S, 6 R) - および (3 R, 5 R, 6 S) - 異性体のラセミ混合物として単離することができ、この混合物は、スキーム 7 に概説されるように構築することができる。別の場合は、アジド 4.6 のジアステレオマーの混合物を、対応するカルバメート 4.7 に進めることが有利であり得る。カルバメート 4.7 ジアステレオマーの混合物は、塩基性条件下、例えば EtOH 中の炭酸カリウムなどでエピマー化し、所望の (3 S, 5 S, 6 R) - および (3 R, 5 R, 6 S) - 異性体に大幅に濃縮した混合物を得、さらなる精製を行い本明細書に概説される目的の鏡像異性体を得ることができる。

【 0 1 0 0 】

スキーム 4

【 化 7 】



【 0 1 0 1 】

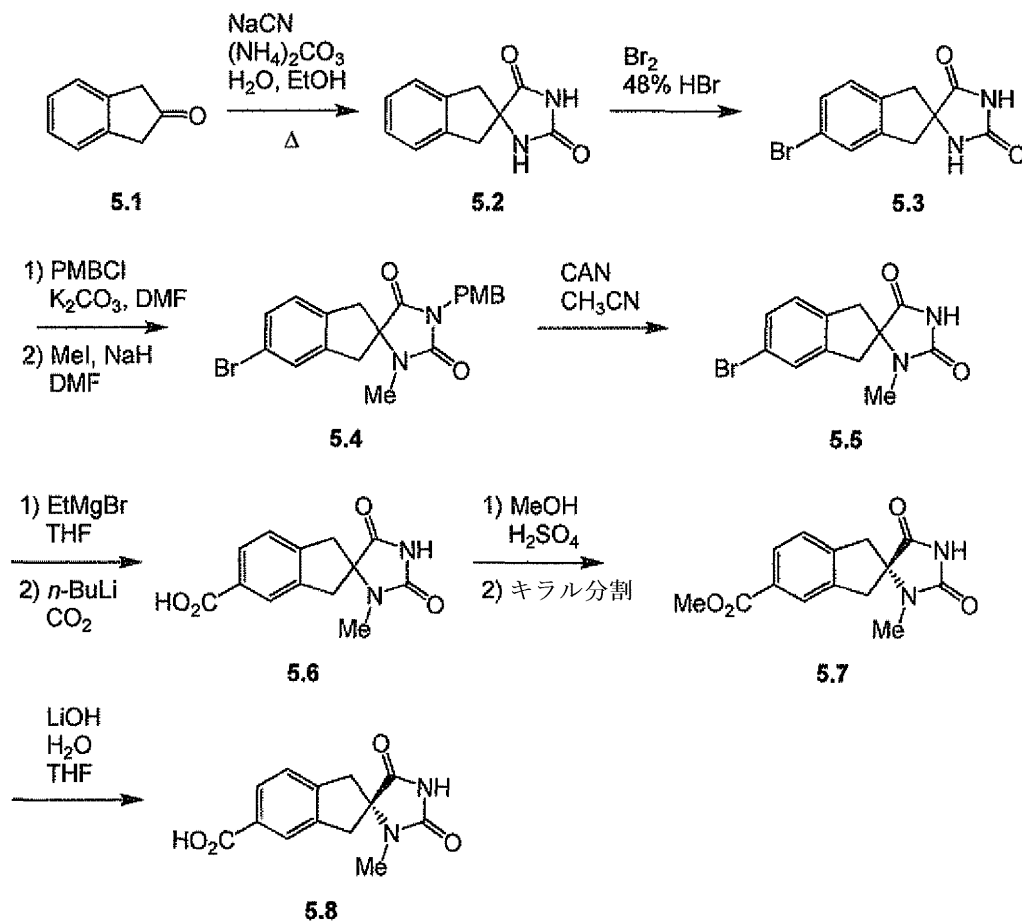
本発明の化合物を調製するために使用することのできるスピロヒダントイン中間体を合成するための方法論は、スキーム 5 に概説される。2 - インダノン (5.1) のスピロヒダントイン 5.2 への変換は、示されるブヘラ・ベルクス法を用いて達成することができ、このヒダントインの臭素化により、対応する臭化物 5.3 が得られる。スピロヒダントインの 4 - メトキシベンジル基での位置選択的保護、それに続くヨードメタンによる標準的なアルキル化により、ジアルキル化中間体 5.4 がもたらされ、それを脱保護して N - メチルスピロヒダントイン 5.5 を得る。臭化物 5.5 の対応するカルボン酸 5.6 への

変換は、臭化エチルマグネシウム、次に *n*-ブチルリチウムでの連続処理、それに続いて、得られたアリールリチウムを二酸化炭素でクエンチすることにより実現することができる。酸 5.6 は、標準条件下でエステル化することができ、HPLC または SFC を用いるキラル分割に供し、そして、示されるように (S)-鏡像異性体 5.7 をけん化して対応する酸 5.8 を得ることができる。

【0102】

スキーム 5

【化 8】



10

20

30

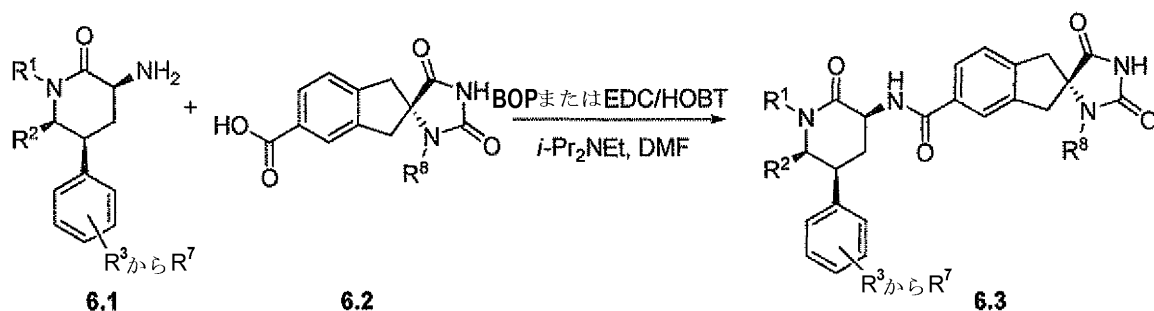
【0103】

スキーム 6 は、この例ではアミド 6.3 を生成するための、6.1 のような 3-アミノピペリジノン中間体とカルボン酸中間体 6.2 とのカップリングに用いることのできる条件を説明する。これらの標準的なカップリング条件は、本発明の化合物を調製するために使用される方法を代表する。

【0104】

スキーム 6

【化 9】



40

50

【 0 1 0 5 】

一部の例では、有機合成の当業者によく知られている様々な保護基戦略を用いて本発明の特定の化合物の調製を可能にすることができる。

【 0 1 0 6 】

代わりの方法論もこれらの主要な中間体の合成に用いることができることは理解される。例えば、ラセミ反応順序を利用し、その後に適切な段階でキラル分割して本発明の化合物を得ることができる。試薬、溶媒、温度およびその他の反応条件の正確な選択は、意図する生成物の性質によって決まる。一部の例では、適切な保護基戦略が使用されうる。

【 0 1 0 7 】

一部の例では、最終生成物は、例えば、置換基の操作によってさらに修飾されてよい。これらの操作には、限定されるものではないが、当業者に一般的に公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応が含まれる。

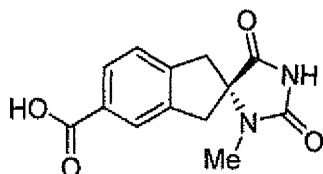
【 0 1 0 8 】

一部の例では、反応を促進するためまたは望ましくない反応生成物を回避するために、前述の反応スキームを実施する順序が変更されることがある。その上、反応を促進するかまたは望ましくない反応生成物を回避するために、様々な保護基戦略を用いることができる。以下の実施例は、本発明がより完全に理解されるように提供される。これらの実施例は、単に説明のためのものであり、決して本発明を制限するものと解釈されるものではない。

【 0 1 0 9 】

中間体 1

【 化 1 0 】



【 0 1 1 0 】

(4S) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 5 ' カルボン酸

段階 A : 1 ' , 3 ' - ジヒドロ - 2 H , 5 H - スピロ [イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 2 , 5 - ジオン

2 - インダノン (250 g、1.89 モル)、シアン化ナトリウム (278 g、5.68 モル) および炭酸アンモニウム (1.81 kg、18.9 モル) の H_2O (1.5 L) 及び $EtOH$ (1.5 L) 中の攪拌混合物を 70 で 3 時間加熱し、その後周囲温度に放冷させた。沈殿物を濾過により回収し、 H_2O で洗浄し、真空乾燥させて標題化合物を得た。MS : $m/z = 202.0$ ($M + 1$)。

【 0 1 1 1 】

段階 B : 5 ' - ブロモ - 1 ' , 3 ' - ジヒドロ - 2 H , 5 H - スピロ [イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 2 , 5 - ジオン

1 ' , 3 ' - ジヒドロ - 2 H , 5 H - スピロ [イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 2 , 5 - ジオン (118 g、0.584 モル) の 48 % HBr (2 L) 中の攪拌溶液に、臭素 (92 g、0.584 モル) を滴下し、反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌させた。反応混合物を氷の上に注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、 H_2O で洗浄し、真空乾燥させた。粗生成物を $EtOH$ から再結晶化させて、標題化合物を得た。MS : $m/z = 282.9$ ($M + 1$)。

【 0 1 1 2 】

段階 C : 5 ' - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 ' , 3 ' - ジヒドロ - 2 H , 5 H - スピロ [イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 2 , 5 - ジオン

5'-ブromo-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン(164g、0.586モル)および炭酸カリウム(89g、0.645モル)のDMF(2L)中の攪拌懸濁液に、0 で、4-メトキシ塩化ベンジル(96g、0.615ミリモル)を滴下した。得られた混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、18時間攪拌した。反応混合物をH₂Oの中に注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物を得た。MS: m/z = 403.1 (M+1)。

【0113】

段階D: 5'-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン

5'-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン(5.0g、12.5ミリモル)のDMF(50mL)中の攪拌溶液に、-10 で、水素化ナトリウム(油中分散60%、1.50g、37.5ミリモル)を少量ずつ添加した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、その後-10 に再冷却した。ヨードメタン(5.30g、37.3ミリモル)を滴下し、攪拌を1時間継続した。反応混合物をH₂O(100mL)とEtOAc(100mL)に分配した。有機層を取り出し、水層をEtOAc(2×50mL)でさらに抽出した。合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン: EtOAc - 100: 0 ~ 0: 100の勾配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、標題化合物を得た。MS: m/z = 417.0 (M+1)。

【0114】

段階E: 5'-ブromo-3-メチル-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン

5'-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン(90.0g、0.217モル)のCH₃CN(900mL)中の攪拌溶液に、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(594g、1.08モル)のH₂O(900mL)中の溶液を添加した。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次にEtOAc(3×1L)で抽出した。合した有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。残渣をEtOHで粉碎し、真空乾燥させ、標題化合物を得た。MS: m/z = 296.9 (M+1)。

【0115】

段階F: 3-メチル-2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-5'-カルボン酸

5'-ブromo-3-メチル-1', 3'-ジヒドロ-2H, 5H-スピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-2, 5-ジオン(30.0g、0.102モル)のTHF(1L)中の攪拌懸濁液に、-70 で、臭化エチルマグネシウム(THF中2.75M、149mL、0.410モル)を滴下した。得られた混合物を-70 で20分間攪拌し、次にn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、327mL、0.818モル)を10分間かけて滴下した。-70 で20分間攪拌を継続し、次にCO₂(g)を反応混合物に2.5時間通気した。得られた混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、THFを真空除去した。残渣を0.5N HCl(500mL)に懸濁し、濃HClの添加により混合物をpH = 1 ~ 2に調節した。沈殿物を濾過により単離し、H₂Oで洗浄し、真空乾燥させて標題化合物を得た。MS: m/z = 260.9 (M+1)。

【0116】

段階G: メチル(4S)-3-メチル-2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-5'-カルボキシレート

3-メチル-2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-5'-カルボン酸(4.50g、17.3ミリモル)のMeOH(5

10

20

30

40

50

00 mL) 中の攪拌溶液に、濃 H_2SO_4 (1 mL、18 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 24 時間加熱還流した。反応混合物を約 150 mL の量に真空濃縮し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) と $CHCl_3$ (500 mL) に分配した。水層を $CHCl_3$ (250 mL) でさらに抽出した。合した有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固してラセミ生成物を得た。鏡像異性体の分離は、 CO_2 : i - PrOH 70 : 30 で溶出する Chiral Pak AD-H カラムでの SFC により実現し、標題化合物であるメチル (4S) - 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 5' - カルボキシレートを第 1 の主なピークとして得、そして、メチル (4R) - 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 5' - カルボキシレートを第 2 の主なピークとして得た。MS : m/z = 274 . 9 (M + 1)。

10

【0117】

段階 H : (4S) - 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 5' - カルボキシン酸

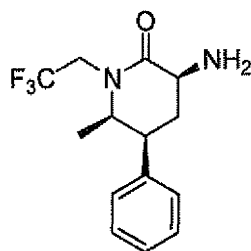
メチル (4S) - 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 5' - カルボキシレート (1.40 g ; 5.10 ミリモル) の THF (30 mL) および H_2O (15 mL) 中の攪拌溶液に、1.0 N 水酸化リチウム水溶液 (20.4 mL、20.4 ミリモル) を添加し、反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。THF を真空除去し、得られた混合物を 1.0 N HCl の添加により pH = 1 に調節した。沈殿物を濾過により単離し、 H_2O で洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物を得た。MS : m/z = 260 . 9 (M + 1) ; 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) 12.85 (br s, 1H)、10.98 (br s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.81 (d, 1Hm, J = 8.4 Hz)、7.37 (d, 1H、J = 8.4 Hz)、3.38 - 3.28 (m, 4H)、2.56 (2, 3H)。

20

【0118】

中間体 2

【化 11】



30

【0119】

(3S, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - フェニル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

段階 A : 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソヘキサノ酸メチル

40

炭酸セシウム (9.80 g、30.1 ミリモル) およびメチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヨード - D - アラニナート (9.90 g、30.1 ミリモル) の DMF (75 mL) 中の混合物を、23 で 45 分間攪拌した後、1 - (3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - オン (6.09 g、36.1 ミリモル) および追加の炭酸セシウム (9.80 g、30.1 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 2.5 時間攪拌した。次に、DMF の大部分を、40 未満の浴温度にて減圧下で除去した。濃縮混合物を、水 (500 mL) と酢酸エチル (2 x 200 mL) とに分配した。合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して標題化合物をジアステレオマーの 1 : 1 ラセミ混合物として得、それをさらなる精製をせずに使用した。MS : m/z = 314 . 1 (

50

M - t - B u + 1)。

【 0 1 2 0 】

段階 B : [(3 S , 5 S , 6 R) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

ジアステレオマーの 1 : 1 ラセミ混合としての 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソヘキサン酸メチル (1 1 . 1 g 、 3 0 . 0 ミリモル) 、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (9 . 5 9 m L 、 1 2 0 ミリモル) 、 酢酸 (1 0 . 3 m L 、 1 8 0 ミリモル) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 5 . 4 g 、 1 2 0 ミリモル) 、 および火炎乾燥した 4 モレキュラーシーブス (5 0 g) の 1 , 2 - ジクロロエタン (3 0 0 m L) 中のスラリーを、 2 3 で 8 時間撹拌した。さらなる 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (9 . 5 9 m L 、 1 2 0 ミリモル) 、 酢酸 (1 0 . 3 m L 、 1 8 0 ミリモル) 、 およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 5 . 4 g 、 1 2 0 ミリモル) を添加し、撹拌を 2 0 時間継続した。反応混合物をジクロロメタン (2 0 0 m L) で希釈した後、水 (5 0 0 m L) に注いだ。モレキュラーシーブスを濾過によって除去し、有機層を水 (3 × 5 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣のエタノール (2 0 0 m L) 溶液を、固体炭酸カリウム (1 2 . 4 g 、 9 0 ミリモル) の存在下、 6 0 で 2 時間撹拌し、次に 2 3 で 1 6 時間撹拌した。エタノールの大部分を減圧下で除去し、次に残ったスラリーを水 (5 0 0 m L) と酢酸エチル (3 0 0 m L) に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサンおよびエチルエーテルの 2 : 1 混合物から結晶化させ、標題化合物をラセミ化合物として得た。C h i r a l P a k (登録商標) A D カラムを用い、最初にエタノール中 4 0 % ヘキサンで、段階的にエタノール中 2 0 % ヘキサン (0 . 1 % ジエチルアミンを調節剤として使用) で溶出する順相 H P L C を用いて鏡像異性体を分離して、標題化合物を、溶出する 2 番目の鏡像異性体として得た。M S : m / z = 4 2 1 . 2 (M + 1) 。

10

20

【 0 1 2 1 】

段階 C : (3 S , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - フェニル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - オン

[(3 S , 5 S , 6 R) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (2 . 7 5 g 、 6 . 5 3 ミリモル) および 2 0 重量 % 水酸化パラジウム炭素 (約 5 0 重量 % 湿潤、 7 0 0 m g 、 0 . 5 0 ミリモル) のメタノール (1 0 0 m L) 中の混合物を、水素バルーン下、 2 3 にて 1 時間撹拌した。触媒をセライト (登録商標) パッドによる濾過により除き、メタノールおよび酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液の濃縮に続き、事前に 0 に冷却した残渣の酢酸エチル (1 0 0 m L) 中の溶液を、H C l ガスで約 1 分間スパーズした。氷浴を取り除き、撹拌を 2 時間継続しながら酸性溶液を 2 3 に温めた。次に、混合物を濃縮乾固して標題化合物を塩酸塩として得た。H R M S : m / z = 2 8 7 . 1 3 6 1 、 C ₁₄ H ₁₈ F ₃ N ₂ O に対する計算値 m / z = 2 8 7 . 1 3 6 6 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 7 . 3 9 (t , 2 H , J = 7 . 3 H z) 、 7 . 3 1 (t , 1 H , J = 7 . 3 H z) ; 7 . 2 7 (d , 2 H , J = 7 . 3 H z) 、 4 . 8 1 - 4 . 7 3 (m , 1 H) 、 4 . 2 4 (d d , 1 H , J = 1 2 . 0 , 6 . 8 H z) 、 3 . 9 4 (p , 1 H , J = 6 . 0 H z) 、 3 . 7 6 - 3 . 6 7 (m , 2 H) 、 2 . 5 6 (q , 1 H , J = 1 2 . 7 H z) 、 2 . 4 2 (m , 1 H) 、 1 . 0 0 (d , 3 H , J = 6 . 3 H z) 。

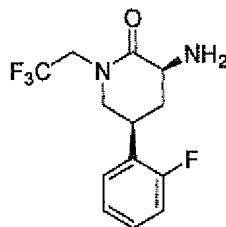
30

40

【 0 1 2 2 】

中間体 3

【化 1 2】



【0 1 2 3】

(3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

10

段階 A : メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - ニトリロノルバリナート

メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヨード - D - アラニナート (5.00 g、15.19 ミリモル) の DMF (20 mL) 溶液に、炭酸セシウム (5.44 g、16.71 ミリモル) を添加し、混合物を 23 で 2 時間撹拌した。(2 - フルオロフェニル) アセトニトリル (5.87 mL、45.6 ミリモル) および炭酸セシウム (7.42 g、22.79 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。混合物を濾過し、水を濾液に添加した。混合物を酢酸エチル (3x) で抽出した。合した有機抽出物を、水 (3x)、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% 酢酸エチル 50% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製により、標題化合物をシスおよびトランスジアステレオマーのラセミ混合物として得た。MS : m/z = 359.2 (M + Na)。

20

【0 1 2 4】

段階 B : [(3S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - ニトリロノルバリナート (3.88 g、11.54 ミリモル) のエタノール (50 mL) 溶液に、ラネーニッケル (水中スラリー、約 10 g) を添加した。混合物を水素バルーン下に置き、反応を 23 で 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して 4 種類のジアステレオマー混合物を得た。この残渣のエタノール (100 mL) 溶液を、固体炭酸カリウム (1.30 g、9.44 ミリモル) の存在下、60 で 2 時間撹拌した。エタノールの大部分を減圧下で除去し、残ったスラリーを水で希釈して白色の沈殿を得た。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後に 40 で 18 時間真空乾燥させた。Chiral Pak (登録商標) AD カラムを用い、エタノール中 40% ヘキサン (0.1% ジエチルアミンを調節剤として使用) で溶出する順相 HPLC を用いて鏡像異性体を分離し、標題化合物を、溶出する 2 番目の主要な鏡像異性体として得た。MS : m/z = 331.1 (M + Na)。

30

【0 1 2 5】

段階 C : [(3S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

40

[(3S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (0.59 g、1.93 ミリモル) の、予め冷却したテトラヒドロフラン : N - メチル - 2 - ピロリジノン (2 : 1、18 mL) 中の 0 の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.29 mL、3.58 ミリモル、THF 中 1 M) を添加し、混合物を 0 で 30 分間撹拌した。2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.33 mL、2.29 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 0 で 4 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3x) で抽出した。合した有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% 酢酸エチル 100% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製の後に、Chiral Pak (登録商標) AD カラムを用い、ヘキサン中

50

60%エタノールで溶出する順相HPLCを用い、シス/トランスジアステレオ異性体を分離して、標題化合物を溶出する2番目のジアステレオマーとして得た。MS: $m/z = 391.2 (M+1)$ 。

【0126】

段階D: (3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

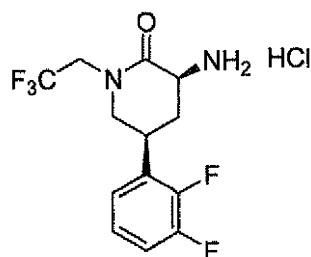
予め0に冷却した、[(3S, 5S) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル]カルバミン酸tert - ブチル(126mg、0.32ミリモル)の酢酸エチル(10mL)溶液に、HClガスを約1分間スパージした。氷浴を取り除き、攪拌を2時間継続しながら酸性溶液を23に温めた。次に、混合物を濃縮乾固して、標題化合物を塩酸塩として得た。MS: $m/z = 291.1 (M+1)$ 。

10

【0127】

中間体4

【化13】



20

【0128】

(3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン塩酸塩

段階A: 4 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ブタン酸エチル

(2, 3 - ジフルオロフェニル)アセトニトリル(40.5g、265ミリモル)、アクリル酸エチル(24mL、221ミリモル)、およびヒドロキノン(50mg、0.45ミリモル)の混合物に、KOH(MeOH中2M、2.0mL、4.0ミリモル)を添加し、得られた混合物を160で16時間加熱し、次に周囲温度に放冷させた。粗混合物を、ヘキサン: EtOAc - 100:0 ~ 50:50の勾配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、標題化合物を得た。MS: $m/z = 207.9 (M - OEt)$ 。

30

【0129】

段階B: 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン

4 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ブタン酸エチル(18.52g、73.1ミリモル)、ラネーニッケル(水中スラリー、約30g)、およびアンモニア(EtOH中2.0M、550mL)の混合物を、水素雰囲気下(約1atm)で18時間激しく攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOHで洗浄し、濾液を真空濃縮して粗固体を得た。EtOAcからの再結晶化により標題化合物を得た。MS: $m/z = 211.9 (M+1)$ 。

40

【0130】

段階C: 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン(8.88g、42ミリモル)のTHF(250mL)およびNMP(170mL)中の攪拌溶液に、0で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、48mL、48ミリモル)を、反応混合物の内部温度を5よりも低く保持しながら、5分間かけて添加した。得られた混合物を0で15分間攪拌し、次に2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフラート(

50

11.2 g、48ミリモル)を、反応混合物の内部温度を5よりも低く保持しながら滴下した。反応混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、攪拌を3時間継続した。得られた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(800 mL)とEtOAc(1 L)とに分配した。有機層を除き、水層をEtOAc(500 mL)でさらに抽出した。合した有機抽出物を、水、次に食塩水で洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン:EtOAc=100:0~0:100の勾配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、標題化合物を得た。MS:m/z=293.9(M+1)。

【0131】

段階D:(3R,5R及び3S,5S)-3-アジド-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-2-オン 10

リチウムビス(トリチルシリル)アミド(THF中1.0 M、26.3 mL、26.3ミリモル)のTHF(120 mL)中の-78の攪拌溶液に、5-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-2-オン(6.42 g、21.9ミリモル)のTHF(100 mL)中の冷(-78)溶液を、反応混合物の内部温度を-65よりも低く保持しながら滴下した。得られた混合物を-78で30分間攪拌し、次に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンアジド(Harmon et al., J. Org. Chem., 1973, 38, 11-16)(8.81 g、28.5ミリモル)のTHF(80 mL)中の冷(-78)溶液を、反応混合物の内部温度を-65よりも低く保持しながら滴下した。反応混合物を-78で45分間攪拌し、次にAcOH(6.0 mL、105ミリモル)を添加した。得られた混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 L)とCH₂Cl₂(1.5 L)とに分配した。有機層を食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン:EtOAc=100:0~40:60の勾配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、標題化合物を得た。MS:m/z=334.9(M+1)。

【0132】

段階E:[(3S,5S)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル 30

(3R,5R及び3S,5S)-3-アジド-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-2-オン(6.14 g、18.4ミリモル)および二炭酸ジ-tert-ブチル(4.81 g、22.0ミリモル)のEtOH(160 mL)中の混合物に、10%パラジウム炭素(0.98 g、0.92ミリモル)を添加し、得られた混合物を水素雰囲気下(約1 atm)で8時間激しく攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOHで洗浄し、濾液を真空濃縮して粗固体を得た。粗生成物を、CH₂Cl₂:EtOAc=100:0~60:40の勾配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、ラセミ生成物を得た。鏡像異性体の分離は、EtOH:ヘキサン:Et₂NH=60:40:0.04で溶出するChiral Pak(登録商標)ADカラムでのHPLCによって実現し、[(3R,5R)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを第1の主要ピークとして得、標題化合物である[(3S,5S)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを第2の主要ピークとして得た。MS:m/z=431.0(M+Na)。

【0133】

段階F:(3S,5S)-3-アミノ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-2-オン塩酸塩

[(3S,5S)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1-(2,2 50

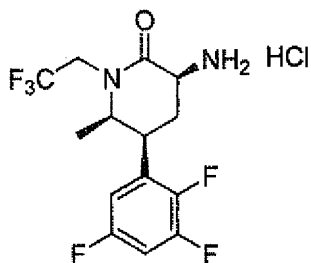
, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (1 . 5 0 g、3 . 6 7 ミリモル) の E t O A c (3 0 m L) 中の溶液を、0 で、H C l (g) で飽和させ、3 0 分間熟成させた。得られた混合物を真空濃縮し、標題化合物を得た。M S : m / z = 3 0 9 . 0 (M + 1) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z、C D ₃ O D) 7 . 2 9 - 7 . 1 7 (m , 3 H)、4 . 3 6 - 4 . 2 5 (m , 2 H)、4 . 1 2 (d q , 1 H、J = 1 5 . 1 , 9 . 3 H z)、3 . 8 4 (m , 1 H)、3 . 7 5 (d d d , 1 H、J = 1 2 . 0 , 5 . 4 , 1 . 7 H z)、3 . 6 4 (t , 1 H、J = 1 1 . 6 H z)、2 . 4 6 (m , 1 H)、2 . 3 7 (q , 1 H、J = 1 2 . 2 H z)。

【 0 1 3 4 】

中間体 5

10

【 化 1 4 】



【 0 1 3 5 】

20

(3 S , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン塩酸塩

段階 A : 5 - プロモ - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

3 - プロモ - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (2 5 . 0 g、1 3 3 ミリモル) および炭酸セシウム (5 2 . 0 g、1 6 0 ミリモル) の 1 , 4 - ジオキサン (6 0 0 m L) 中の攪拌混合物に、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフラート (4 0 . 1 g、1 7 3 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 5 0 で 4 時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮乾固させた。粗生成物を、C H ₂ C l ₂ : E t O A c - 1 0 0 : 0 ~ 6 0 : 4 0 の勾配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、標題化合物を得た。M S : m / z = 2 6 9 . 9 (M + 1) 。

30

【 0 1 3 6 】

段階 B : 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

アルゴンを、5 - プロモ - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (9 . 4 3 g、3 4 . 9 ミリモル) の T H F (2 8 0 m L) 中の攪拌溶液に 1 5 分間通気した。この溶液に、2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸 (1 2 . 3 g、6 9 . 8 ミリモル) を、次にフッ化セシウム (1 0 . 6 g、6 9 . 8 ミリモル)、最後にビス (トリ - *tert* - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (8 9 2 m g、1 . 7 5 ミリモル) を添加し、各々の添加の後に混合物にアルゴンを 5 分間通気した。反応混合物を周囲温度で 9 0 分間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 0 m L) と E t O A c (6 0 0 m L) に分配した。有機層を除き、水層を E t O A c (3 0 0 m L) でさらに抽出した。合した有機抽出物を食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン : E t O A c - 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 の勾配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、標題化合物を得た。M S : m / z = 3 2 2 . 0 (M + 1) 。

40

【 0 1 3 7 】

段階 C : (5 S , 6 R 及び 5 R , 6 S) - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン

6 - メチル - 1 - (2 , 2 5 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフル

50

オロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン(3.73g、11.6ミリモル)および酸化白金(IV)(659mg、2.90ミリモル)のMeOH(200mL)中の混合物を、Parr水素化装置で水素雰囲気下(約45psi)2時間振盪した。反応混合物を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を真空濃縮して粗固体を得た。粗生成物を、ヘキサン:Et₂O-100:0~0:100の勾配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、標題化合物を得た。MS:m/z=326.0(M+1)。

【0138】

段階D:(5S,6R及び5R,6S)-3-アジド-6-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、36mL、36ミリモル)のTHF(180mL)中の攪拌溶液に、-78℃で、(5S,6R及び5R,6S)-6-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン(9.68g、29.8ミリモル)のTHF(100+20mL)の冷(-78℃)溶液を、反応混合物の内部温度を-65℃よりも低く保持しながら滴下した。得られた混合物を、-78℃で30分間攪拌し、次に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド(Harmon et al.(1973)J Org, Chem.38,11-16)(11.97g、38.7ミリモル)のTHF(100mL)中の冷(-78℃)溶液を、反応混合物の内部温度を-65℃よりも低く保持しながら滴下した。反応混合物を-78℃で45分間攪拌し、次にAcOH(7.8mL、137ミリモル)を添加した。得られた混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(750mL)に注ぎ、混合物をCH₂Cl₂(2×750mL)で抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン:Et₂O-100:0~0:100の勾配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、標題化合物を得た。MS:m/z=367.1(M+1)。

【0139】

段階E:[(5S,6R及び5R,6S)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

(5S,6R及び5R,6S)-3-アジド-6-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン(1.80g、4.91ミリモル)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.18g、5.41ミリモル)のEtOH(30mL)中の混合物に、10%パラジウム炭素(200mg、0.19ミリモル)を添加し、得られた混合物を水素雰囲気下(約1atm)で1時間激しく攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOHで洗浄し、濾液を真空濃縮して粗固体を得た。粗生成物を、ヘキサン:EtOAc-100:0~30:70の勾配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、標題化合物を得た。MS:m/z=463.2(M+Na)。

【0140】

段階F:[(3S,5S,6R)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

[(5S,6R及び5R,6S)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4.90g、11.1ミリモル)のEtOH(100mL)中の攪拌溶液に、炭酸カリウム(3.84g、27.8ミリモル)を添加し、得られた混合物を50℃で2時間加熱した。反応混合物を周囲温度に放冷し、約30mLの容積まで真空濃縮した。濃縮した混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(75mL)に注ぎ、

混合物を EtOAc (2 × 125 mL) で抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン：EtOAc - 100 : 0 ~ 0 : 100 の勾配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、ラセミ生成物を得た。鏡像異性体の分離は、EtOH：ヘキサン：Et₂NH - 80 : 20 : 0 . 02 で溶出する Chiral Pak (登録商標) AD カラムでの HPLC により実現し、[(3R, 5R, 6S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル を第 1 の主要ピークとして得、標題化合物である [(3S, 5S, 6R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル を第 2 の主要ピークとして得た。MS : m/z = 463 . 2 (M + Na)。

10

【0141】

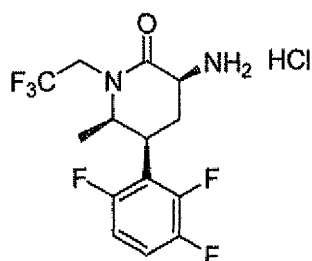
段階 G : (3S, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン塩酸塩 [(3S, 5S, 6R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (402 mg、0 . 913 ミリモル) の EtOAc (10 mL) 中の溶液を、HCl (g) で飽和させ、30 分間熟成させた。得られた混合物を真空濃縮し、標題化合物を得た。MS : m/z = 341 . 0 (M + 1) ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) 7 . 20 (m, 1H)、6 . 94 (m, 1H)、4 . 78 (dq, 1H、J = 15 . 4, 9 . 3 Hz)、4 . 26 (dd, 1H、J = 12 . 1, 6 . 7 Hz)、4 . 08 - 4 . 00 (m, 2H)、3 . 73 (dq, 1H、J = 15 . 4、8 . 8 Hz)、2 . 57 (q, 1H、J = 12 . 5 Hz)、2 . 36 (ddd, 1H、J = 2 . 0 Hz)、1 . 07 (d, 3H、J = 6 . 6 Hz)。

20

【0142】

中間体 6

【化15】



30

【0143】

(3S, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン塩酸塩

段階 A : (5S, 6R 及び 5R, 6S) - 6 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン

40

中間体 5 に記載される手順に基本的に従い、2, 3, 6 - トリフルオロフェニルボロン酸を 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに用いて、標題化合物を得た。MS : m/z = 326 . 0 (M + 1)。

【0144】

段階 B : (3S, 5S, 6R 及び 3R, 5R, 6S) - 3 - アジド - 6 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 . 0 M、4 . 80 mL、4 . 80 ミリモル) の THF (20 mL) 中の攪拌溶液に、-78 ° で、(5S, 6R 及び 5R, 6S) - 6 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 3, 6 -

50

トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン (1 . 3 0 g、4 . 0 0 ミリモル) の T H F (1 0 m L) 中の冷 (- 7 8) 溶液を、反応混合物の内部温度を - 6 5 よりも低く保持しながら滴下した。得られた混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次に 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド (H a r m o n e t a l . (1 9 7 3) J O r g , C h e m . 3 8 , 1 1 - 1 6) (1 . 6 1 g、5 . 2 0 ミリモル) の T H F (1 0 m L) 中の冷 (- 7 8) 溶液を、反応混合物の内部温度を - 6 5 よりも低く保持しながら滴下した。反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次に A c O H (1 . 0 5 m L、1 8 . 4 ミリモル) を添加した。得られた混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) に注ぎ、混合物を E t O A c (2 x 7 5 m L) で抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固させた。粗生成物を、ヘキサン : E t O A c - 1 0 0 : 0 ~ 2 0 : 8 0 の勾配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、2 番目に溶出するジアステレオマーアジド生成物 (3 R , 5 S , 6 R 及び 3 S , 5 R , 6 S) - 3 - アジド - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン、および、最初に溶出する標題化合物を得た。M S : m / z = 3 6 7 . 1 (M + 1) 。

10

【 0 1 4 5 】

段階 C : [(3 S , 5 S , 6 R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

20

(3 S , 5 S , 6 R 及び 3 R , 5 R , 6 S) - 3 - アジド - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン (2 8 0 m g、0 . 7 6 4 ミリモル) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (2 1 7 m g、0 . 9 9 4 ミリモル) の E t O H (5 m L) 中の溶液に、1 0 % パラジウム炭素 (2 5 m g、0 . 0 2 4 ミリモル) を添加し、得られた混合物を、水素雰囲気下 (約 1 a t m) で 1 時間激しく攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、E t O H で洗浄し、濾液を真空濃縮して粗固体を得た。粗生成物を、ヘキサン : E t O A c - 1 0 0 : 0 ~ 3 0 : 7 0 の勾配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、標題のラセミ化合物を得た。鏡像異性体の分離は、C O ₂ : M e O H : C H ₃ C N - 9 0 : 6 . 6 : 3 . 3 で溶出する C h i r a l P a k (登録商標) I C カラムでの S F C により実現し、[(3 R , 5 R , 6 S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルを第 1 の主要ピークとして得、標題化合物である [(3 S , 5 S , 6 R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルを第 2 の主要ピークとして得た。M S : m / z = 4 6 3 . 2 (M + N a) 。

30

【 0 1 4 6 】

段階 D : (3 S , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン塩酸塩

40

[(3 S , 5 S , 6 R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 2 2 m g、0 . 2 7 7 ミリモル) の E t O A c (1 0 m L) 中の溶液を、H C l (g) で飽和させ、3 0 分間熟成させた。得られた混合物を真空濃縮し、標題化合物を得た。M S : m / z = 3 4 1 . 1 (M + 1) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z、C D ₃ O D) 7 . 3 3 (q d , 1 H , J = 9 . 3 , 4 . 9 H z)、7 . 0 5 (t d d , 1 H , J = 9 . 8 , 3 . 7 , 2 . 2 H z)、4 . 7 8 (d q , 1 H , J = 1 5 . 4 , 9 . 3 H z)、4 . 2 2 (d d , 1 H , J = 1 2 . 2 , 6 . 6 H z)、4 . 0 6 (d d d , 1 H , J = 1 3 . 3 , 4 . 5 , 2 . 7 H z)、3 . 9 7 (m , 1 H)、3 . 7 3 (d q , 1 H , J = 1 5 . 4 , 8 . 8 H z)、2 . 9 1 (q t , 1 H , J = 1 2 . 7 , 3 . 1 H

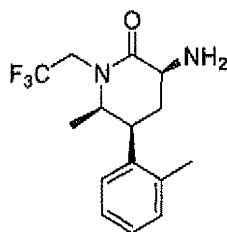
50

z)、2.36 (ddd, 1H, J = 12.7, 6.4, 2.0 Hz)、1.22 (d, 3H, J = 6.6 Hz)。

【0147】

中間体7

【化16】



10

【0148】

(3S, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

段階A: メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソノルロイシナート

メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ヨード - D - アラニナート (1.58 g、4.80 ミリモル) の DMF (24 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (1.56 g、4.80 ミリモル) を添加し、混合物を 23 で 45 分間攪拌した。1 - (2 - メチルフェニル) - プロパン - 2 - オン (0.783 g、5.28 ミリモル) および炭酸セシウム (2.35 g、7.20 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、水を濾液に添加した。混合物を酢酸エチル (3x) で抽出した。合した有機抽出物を、水 (3x)、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル 40% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製によって標題化合物を得た。MS: m/z = 350.1 (M + 1)。

20

【0149】

段階B: [(3S, 5S, 6R) - 6 - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル - 2 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソノルロイシナート (1.60 g、4.58 ミリモル) のジクロロエタン (23 mL) 中の溶液に、氷酢酸 (0.524 mL、9.16 ミリモル)、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン (1.83 mL、22.9 ミリモル) および 4 - モレキュラーシーブス (500 mg) を添加した。混合物を 23 で 20 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.85 g、22.89 ミリモル) を添加した。混合物を 23 で 18 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3x) で抽出した。モレキュラーシーブスを濾過により取り除き、合した有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣のエタノール (45 mL) 溶液を固体炭酸カリウム (1.86 g、13.49 ミリモル) の存在下、60 で 2 時間攪拌した。エタノールの大部分を減圧下で除去し、次に、残ったスラリーを水 (25 mL) と酢酸エチル (150 mL) とに分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル 50% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製の後に、エタノール中 20% ヘキサン (0.1% ジエチルアミンを調節剤として使用) で溶出する順相 HPLC Chiral Pak (登録商標) AD カラムを用いて鏡像異性体の分離を行い、標題化合物を溶出する第 2 の鏡像異性体として得た。MS: m/z = 423.2 (M + Na)。

30

40

【0150】

段階C: (3S, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 2 - オン

50

予め 0 に冷却した、[(3 S , 5 S , 6 R) - 6 - メチル - 5 - (2 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 5 2 m g 、 0 . 3 7 ミリモル) の酢酸エチル (1 0 m L) 溶液を、H C l ガスで 1 分間スパーズした。反応混合物を 0 で 3 0 分間静置させた。次に、混合物を濃縮乾固させて、標題化合物を塩酸塩として得た。M S : m / z = 3 0 1 . 3 (M + 1) 。

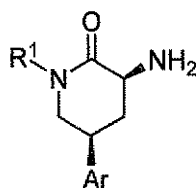
【 0 1 5 1 】

以下の表に示される中間体は、当業者に公知の修飾を含む同様の変化の結果として記載または調製された上記の中間体への類似法によって調製した。必要出発物質は、本明細書に記載され、市販され、文献において公知であり、又は当業者により容易に合成された。直接的な保護基戦略が一部の経路で用いられた。一部の例では、関連試験手順を表に示す。

【 0 1 5 2 】

表 1

【 化 1 7 】



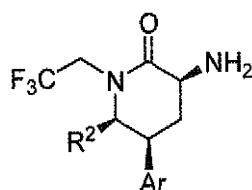
【 表 3 】

中間体	R ¹	Ar	MS(M+1)	関連手順
8	イソプロピル	2,3-ジフルオロフェニル	269.1	中間体 3
9	2-メチルプロピル	2,3-ジフルオロフェニル	283.2	中間体 3

【 0 1 5 3 】

表 2

【 化 1 8 】



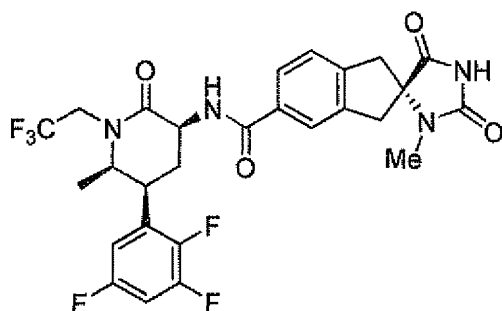
【 表 4 】

中間体	R ²	Ar	MS(M+1)	関連手順
10	H	3,5-ジフルオロフェニル	309.0	中間体 4
11	H	2,5-ジフルオロフェニル	309.0	中間体 4
12	H	2,3,5-トリフルオロフェニル	327.0	中間体 4
13	H	2-クロロ-6-フルオロフェニル	324.9	中間体 4
14	H	2,6-ジクロロフェニル	341.0	中間体 4
15	H	2,3,6-トリフルオロフェニル	326.9	中間体 4
16	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	359.0	中間体 5
17	Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル	319.1	中間体 5
18	Me	3-メチルフェニル	301.2	中間体 7

【 0 1 5 4 】

実施例 1

【化 19】



10

【0155】

(4S)-3-メチル-N-[(3S,5S,6R)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]-2,5-ジオキソ-1',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,2'-インデン]-5'-カルボキサミド

(4S)-3-メチル-2,5-ジオキソ-1',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,2'-インデン]-5'-カルボン酸(中間体1に記載、38.0mg、0.146ミリモル)、(3S,5S,6R)-3-アミノ-6-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン塩酸塩(中間体5に記載、50.0mg、0.133ミリモル)、HOBt(24.4mg、0.159ミリモル)、およびEDC(30.5mg、0.159ミリモル)のDMF(1mL)中の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.046mL、0.265ミリモル)を添加し、得られた混合物を周囲温度で3時間攪拌した。次に、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)に注ぎ、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=100:0:0~90:10:0.1の勾配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、標題化合物を得た。HRMS:m/z=583.1779(M+1)、C₂₇H₂₅F₆N₄O₄についての計算値m/z=583.1775。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 7.83(br s, 1H)、7.75(s, 1H)、7.71(d, 1H, J=8.1Hz)、7.32(d, 1H, J=7.8Hz)、7.24(d, 1H, J=5.4Hz)、6.90(m, 1H)、6.68(m, 1H)、4.91(dq, 1H, J=15.4, 9.3Hz)、4.47(m, 1H)、4.07(m, 1H)、3.94(d, 1H, J=13.2Hz)、3.65(d, 1H, J=17.3Hz)、3.63(d, 1H, J=16.8Hz)、3.31(dq, 1H, J=15.4, 8.3Hz)、3.18(d, 2H, J=16.9Hz)、2.70(m, 1H)、2.64(s, 3H)、2.55(q, 1H, J=12.6Hz)、1.12(d, 3H, J=6.6Hz)。

20

30

【0156】

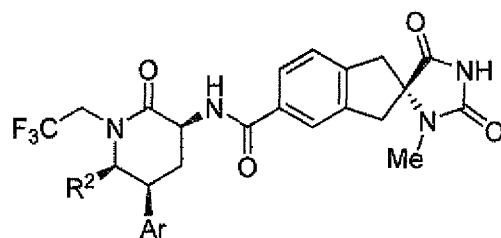
以下の表に示す実施例は、当業者に公知の修飾を含む同様の変化の結果として記載または調製された上記の実施例への類似法によって調製した。必要出発物質は、本明細書に記載され、市販され、文献において公知であり、又は当業者により容易に合成された。直接的な保護基戦略が一部の経路で用いられた。

40

【0157】

表 3

【化 20】



【表 5】

実施例	R ²	Ar	HRMS(M+1)	計算値 m/z(M+1)
2	Me	2,3,6-トリフルオロフェニル	583.1780	583.1775
3	Me	フェニル	529.2043	529.2057
4	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	601.1695	601.1680
5	Me	2-メチルフェニル	543.2240	543.2214
6	Me	3-メチルフェニル	543.2217	543.2214
7	Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル	561.2107	561.2119

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/28976
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 487/10; A61K 31/445 (2012.01) USPC - 548/301.4; 514/322 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 548/301.4; 514/322 (see search terms below)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 548/300.7; 514/327; 514/329; 514/389; 514/398; 514/619; 514/621 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: CGRP receptor antagonists, spirocyclic, constrained, treatment, migraine, headache, pharmaceutical composition, acceptable carrier, administration, mammals, effective amount, cyclopenta[c]pyridine, tetrahydrospiro, spiroactam, anilide, enantiomers, 2-oxopiperidine, molecular modelling. INTERNET search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/073251 A1 (BELL et al.) 19 June 2008 (19.06.2008), pg 3, ln 14-15; pg 3, ln 22 - pg 10, ln 20; pg 17, ln 1-8; pg 19, ln 28 - pg 20, ln 2; pg 20, ln 8-11, 19-31; pg 23, ln 15-17.	1-18
Y	WO 2006/029153 A2 (BELL et al.) 16 March 2006 (16.03.2006), pg 3, ln 8-9; pg 3, ln 16 - pg 9, ln 21; pg 14, ln 17-23.	1-18
Y	CONNER et al., Diverse Functional Motifs within the Three Intracellular Loops of the CGRP1 Receptor, Biochemistry, 2006, Vol.45(43), pp 12976-12985. Abstract; pg 12978 - pg 12981.	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 June 2012 (06.06.2012)		Date of mailing of the international search report 25 JUN 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/28976

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 19-20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ベル, イアン・エム

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 フレイリー, マーク・イー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 ガリツチオ, ステイブ・エヌ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 ミツチエル, ヘレン, ジェイ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 ワン, チャン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC26 DD11 EE01

4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZB11 ZC42