

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-525795

(P2022-525795A)

(43)公表日 令和4年5月19日(2022.5.19)

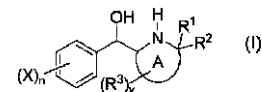
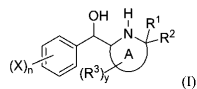
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	4 C 0 6 9
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全84頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-556591(P2021-556591)	(71)出願人	518320845	
(86)(22)出願日	令和2年3月20日(2020.3.20)		アトロジー アーバー	
(85)翻訳文提出日	令和3年11月12日(2021.11.12)		スウェーデン, 1 1 4 3 6	ストックホルム, カールデルガタン 1
(86)国際出願番号	PCT/GB2020/050762	(74)代理人	110001416	
(87)国際公開番号	WO2020/188301		特許業務法人 信栄特許事務所	
(87)国際公開日	令和2年9月24日(2020.9.24)	(72)発明者	ペルクマン, ベンジャミン	
(31)優先権主張番号	1903827.2		スウェーデン王国, エスイー - 1 1 3	
(32)優先日	平成31年3月20日(2019.3.20)		5 2	ストックホルム, ドーベルンスガタン 8 5
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(72)発明者	ベングソン, トレ	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		スウェーデン王国, エスイー - 1 8 5	
			9 4	バクスホルム, ガドリニトバーゲン 1 0
		F ターム (参考)	4C069	AA05 BB02 BB15 BB33 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高血糖症の治療に有用なヘテロシクロリル（フェニル）メタノール化合物

(57)【要約】

本明細書では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、X、R¹、R²、R³、環A、n、およびyは、説明に提供される意味を有する。

【化1】

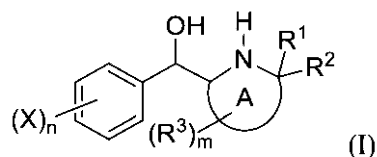


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって、

【化 1】



式中、

環 A が、4～8員ヘテロシクロアルキルを表し、

各 R¹ および R² が、独立して、1つ以上のハロで任意に置換された C₁－6 アルキルを表すか、

あるいは R¹ および R² が、一緒に連結して、3～6員環を一緒に形成し得、前記環が、独立してハロおよび1つ以上のハロで任意に置換された C₁－6 アルキルから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

各 R³ が、独立して、ハロまたは1つ以上のハロで任意に置換された C₁－6 アルキルを表し、

各 X が、独立して、ハロ、R^a、－CN、－N₃、－N(R^b)R^c、－NO₂、－ONO₂、－OR^d、－S(O)_pR^e、または－S(O)_qN(R^f)R^gを表し、

R^a が、独立して G₁ から選択される1つ以上の基で任意に置換された C₁－6 アルキルを表し、

各 R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、および R^g が、独立して、H、または独立して G₂ から選択される1つ以上の基で任意に置換された C₁－6 アルキルを表すか、

あるいは R^b および R^c ならびに／または R^f および R^g のうちのいずれかが、一緒に連結して、それらが結合している窒素原子と一緒に4～6員環を形成し得、前記環が、さらに1つのヘテロ原子を任意に含有し、かつ、前記環が、独立してハロ、1つ以上のハロで任意に置換された C₁－3 アルキル、および＝O から選択される1つ以上の基で任意に置換され、

G₁ および G₂ が、ハロ、－CN、－N(R^{a1})R^{b1}、－OR^{c1}、－S(O)_pR^{d1}、－S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}、または＝Oを表し、

各 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e1}、および R^{f1} が、独立して、H、または1つ以上のハロで任意に置換された C₁－6 アルキルを表すか、

あるいは R^{a1} および R^{b1} ならびに／または R^{e1} および R^{f1} のうちのいずれかが、一緒に連結して、それらが結合している窒素原子と一緒に4～6員環を形成し得、前記環が、さらに1つのヘテロ原子を任意に含有し、かつ、前記環が、独立してハロ、1つ以上のハロで任意に置換された C₁－3 アルキル、および＝O から選択される1つ以上の基で任意に置換され、

n が、0～5を表し、

各 p が、独立して、0、1、または2を表し、

各 q が、独立して、1または2を表し、

m が、適切である場合、0～11を表すが、

但し、前記式 I の化合物が、

(S)－((S)－5, 5－ジメチルピロリジン－2－イル) (4－(メチルチオ)フェニル) メタノール、

(3, 4－ジクロロフェニル) (5, 5－ジメチルピペリジン－2－イル) メタノール、

(5, 5－ジメチルピロリジン－2－イル) (p－トリル) メタノール、

(4－クロロフェニル) (5, 5－ジメチルピペリジン－2－イル) メタノール、

3－(5, 5－ジメチルピロリジン－2－イル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリル

、

(5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (m-トリル) メタノール、
 (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-(トリフルオロメチル) フェニル) メ
 タノール、
 (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (フェニル) メタノール、
 (2, 4-ジクロロフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール、
 (2, 6-ジクロロフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール、
 (3, 4-ジクロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール、
 (3-クロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール、
 (2, 4-ジメチルフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール、
 (3-クロロフェニル) (5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール、
 (4-クロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール、
 (R*) - (4-クロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - (4-クロロフェニル) ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2
 -イル) メタノール、
 (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2
 -イル) メタノール、
 (R*) - (3-クロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - (3-クロロフェニル) ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - (3-クロロフェニル) ((R*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-(トリフルオロ
 メチル) フェニル) メタノール、
 (R*) - ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-(トリフルオロ
 メチル) フェニル) メタノール、
 (R*) - ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (フェニル) メタノ
 ール、
 (R*) - ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (フェニル) メタノ
 ール、
 (R*) - ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (m-トリル) メタノ
 ール、
 (R*) - ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (m-トリル) メタノ
 ール、
 (R*) - (2, 6-ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2
 -イル) メタノール、
 (R) - (2, 6-ジクロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イ
 ル) メタノール、
 (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((S*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2
 -イル) メタノール、
 (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((R*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2
 -イル) メタノール、
 (R*) - (3-クロロフェニル) ((S*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル
) メタノール、
 (R*) - (2, 4-ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2
 -イル) メタノール、

10

20

30

40

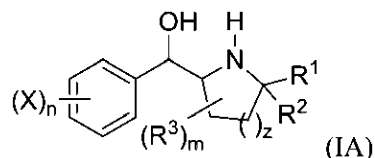
50

(R*) - (2, 4-ジクロロフェニル) ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール、および
 3 - ((R*) - ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリルからなるリストから選択される化合物ではないという但し書きを含む、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (IA) の化合物であって、

【化 2】



式中、

R 1、R 2、R 3、X、および n が、本明細書に定義されるとおりであり、

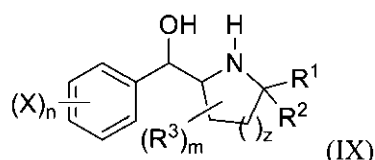
z が、1 または 2 を表し、

z が 1 を表す場合、m が、0 ~ 5 を表し、z が 2 を表す場合、m が、0 ~ 7 を表す、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 3】

前記化合物が、式 (IX) の化合物であって、

【化 3】



式中、

R 1、R 2、R 3、X、および n が、本明細書に定義されるとおりであり、

z が、0 を表し、

m が、0 ~ 3 を表す、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 4】

各 R 1 および R 2 が、独立して、1 つ以上のハロで任意に置換された C 1 - 3 アルキルを表す、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R 1 および R 2 が、一緒に連結して、3 ~ 5 員環を形成し、前記環が、独立してハロおよび 1 つ以上のハロで任意に置換された C 1 - 6 アルキルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

各 X が、独立して、ハロ、OH、CN、CF 3、または NH 2 を表す、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

各 X が、独立して、ハロ (例えば、F) または NH 2 を表す、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

各 X が、独立して、ハロ、OH、CN、または CF 3 を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 X が、独立して、ハロ (例えば、F) を表す、請求項 1 ~ 4 または 8 のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載の化合物。

【請求項 10】

n が、2 を表す、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

n が、1 を表す、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

n が、3 を表す、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

m が、0 を表す、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

医薬に使用するための、前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 15】

前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物と、任意に 1 つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に使用するための、前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療のための医薬を製造するための、前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

【請求項 18】

高血糖症または高血糖症を特徴とする障害を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に、治療有効量の、前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 19】

高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に使用するための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記高血糖症または高血糖症を特徴とする障害が、重度のインスリン抵抗性を示す患者であるか、または前記患者を特徴とする、請求項 16 ～ 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物もしくは組成物、方法、または使用。

30

【請求項 21】

前記高血糖症を特徴とする障害が、2 型糖尿病、ラブソン・メンデンホール症候群、ドナヒュー症候群（妖精症）、インスリン抵抗性の A 型および B 型症候群、H A I R - A N（高アンドロゲン症、インスリン抵抗性、および黒色表皮腫）症候群、偽先端巨大症、および脂肪異栄養症からなる群から選択される、請求項 16 ～ 20 のいずれか一項に記載の使用のための化合物もしくは化合物、方法、または使用。

【請求項 22】

組み合わせ製品であって、

（a）前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物と、

（b）高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に有用である 1 つ以上の他の治療剤と、を含み、

構成要素（a）および（b）の各々が、任意に 1 つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して製剤化される、組み合わせ製品。

40

【請求項 23】

キットオブパーツであって、

（a）前記但し書きを含まない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物と、任意に 1 つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と、を含む、医

50

薬組成物と、

(b) 1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と任意に混合された、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に有用である1つ以上の他の治療剤と、を含み、

構成要素(a)および(b)が、各々、他方と併せて投与するのに適した形態で提供される、キットオブパーツ。

【請求項24】

非アルコール性脂肪性肝疾患の治療に使用するための、前記但し書きを含まない、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

非アルコール性脂肪性肝疾患の治療または予防のための医薬の製造における、前記但し書きを含まない、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項26】

非アルコール性脂肪性肝疾患を治療または予防する方法であって、その治療または予防を必要とする患者に、治療有効量の、前記但し書きを含まない、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項27】

非アルコール性脂肪性肝疾患の治療または予防に使用するための、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項28】

組み合わせ製品であって、

(a) 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物と、

(b) 非アルコール性脂肪性肝疾患の治療または予防に有用である1つ以上の他の治療剤と、を含み、

構成要素(a)および(b)の各々が、任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して製剤化される、組み合わせ製品。

【請求項29】

キットオブパーツであって、

(a) 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物と、任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と、を含む、医薬組成物と、

(b) 1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と任意に混合された、非アルコール性脂肪性肝疾患の治療または予防に有用である1つ以上の他の治療剤と、を含み、

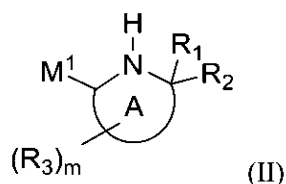
構成要素(a)および(b)が、各々、他方と併せて投与するのに適した形態で提供される、キットオブパーツ。

【請求項30】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、

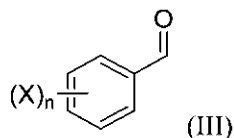
(i) 式IIの化合物

【化4】



(式中、環A、R1、R2、R3、およびmが、請求項1に定義されるとおりであり、M1が、好適な金属または金属ハロゲン化物を表す)を、式IIIの化合物

【化 5】

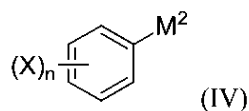


(式中、 n および X が、請求項1に定義されたとおりである)と、当業者に既知の条件下で反応させるステップ、

(ii) 式IVの化合物

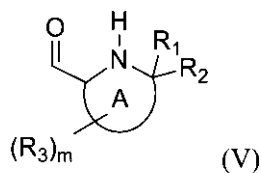
【化 6】

10



(式中、 n および X が、請求項1に定義されたとおりであり、 M^2 が、好適な金属または金属ハロゲン化物を表す)を、式Vの化合物

【化 7】



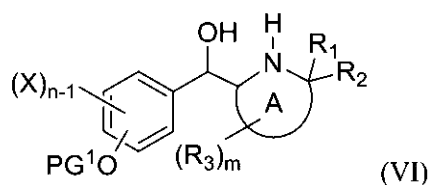
20

(式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および m が、請求項1に定義されたとおりである)と、当業者に既知の条件下で反応させるステップ、

(iii) 少なくとも1つの X が存在し、かつ、 $-OH$ を表す化合物について、式VIの化合物

【化 8】

30

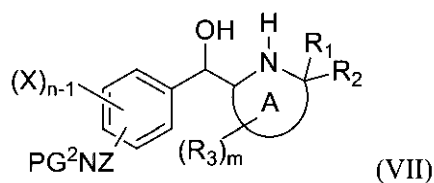


(式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、および m が、請求項1に定義されたとおりであり、 PG^1 が、当業者に既知の好適な保護基を表す)を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、

(iv) 少なくとも1つの X が存在し、かつ、 NH_2 を表す化合物について、式VIIの化合物

【化 9】

40



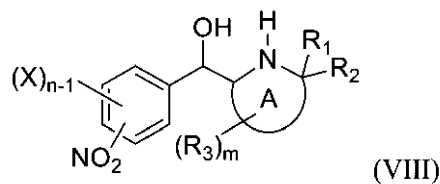
(式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、および m が、請求項1に定義されたとおりであり、 Z が、 H または PG^3 を表し、 PG^2 および PG^3 が、各々、当業者に既知の好適な保

50

護基を表す)を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、

(v) 少なくとも1つのXが存在し、かつ、NH₂を表す化合物について、式VIIIの化合物

【化10】

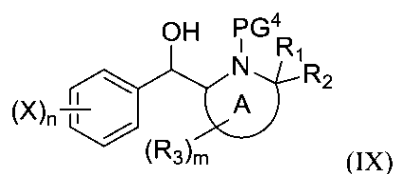


10

(式中、環A、R₁、R₂、R₃、n、およびmが、請求項1に定義されるとおりである)を、当業者に既知の条件下で還元するステップ、

(vi) 式IXの化合物

【化11】

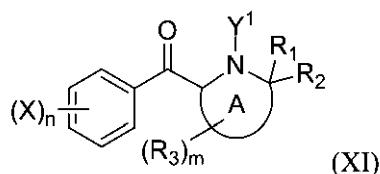


20

(式中、環A、X、R₁、R₂、R₃、n、およびmが、請求項1に定義されるとおりであり、PG⁴が、当業者に既知の好適な保護基を表す)を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、または

(vii) 式XIの化合物

【化12】



30

(式中、環A、X、R₁、R₂、R₃、n、およびmが、請求項1に定義されるとおりであり、Y₁が、HまたはPG⁵を表し、PG⁵が、当業者に既知の好適な保護基を表す)を、好適な触媒(例えば、必須OH基を担持する炭素に立体中心を有する化合物、例えば、式IA1~4の化合物について、好適な触媒は、(1S, 2S) - (+) - N - (4-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミンと[Ru(シメン)Cl₂]₂)との間の複合体であり得る)の存在下、水素もしくは好適な水素供与体(ギ酸など)の存在下、ならびに任意に塩基(例えば、Et₃N)の存在下、および好適な溶媒(CH₂Cl₂など)の存在下で還元するステップを含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の化合物および組成物、ならびに高血糖症および2型糖尿病などの高血糖症を特徴とする障害の治療におけるそれらの使用に関する。特に、本発明は、β₂アドレナリン受容体の活性化を介して2型糖尿病などの状態を治療するための、新規の化合物、組成物、および方法に関する。重要なことに、そのような化合物は、有意なcAMP放出を介してそれらの効果を発揮しないため、有益な副作用プロファイルを有すると考えられる。

【背景技術】

【0002】

50

本明細書における明らかに先に公開された文献のリストまたは考察は、その文献が最新技術の一部であるか、または共通の一般知識であるという認識として必ずしも解釈されるべきではない。

【0003】

高血糖症または高血糖は、過剰量のグルコースが血漿中を循環する状態である。治療されない場合、高血糖症は重大な問題となり得、潜在的にケトアシドーシスなどの生命を脅かす状態に発展し得る。例えば、慢性的な高血糖症は心臓への損傷を引き起こし得、冠動脈性心疾患または心不全の病歴のない対象における心臓発作および死亡に強く関連する。糖尿病および重度のインスリン抵抗性を含む高血糖症の原因は多岐にわたる。

【0004】

重度のインスリン抵抗性（SIR）は、患者が、インスリンに対する非常に低いレベルの（または極端な場合には、有意でない）応答を患う状態である。SIRを特徴とするいくつかの症候群が存在し、これらには、ラブソン・メンデンホール症候群、ドナヒュー症候群（妖精症）、インスリン抵抗性のA型およびB型症候群、HAIR-AN（高アンドロゲン症、インスリン抵抗性、および黒色表皮腫）症候群、偽先端巨大症、ならびに脂肪異栄養症が含まれる。これらの状態の大部分は、インスリン受容体遺伝子の突然変異などの遺伝的原因を有する。ドナヒュー症候群、ラブソン・メンデンホール症候群、およびインスリン抵抗性のA型症候群の有病率は、100,000人中、報告される事例の総数約50から有病率1まで変動することが報告されている。しかしながら、いくつかの疾患は重度で極めて稀であるため、特に世界の開発途上地域では、多くの患者が死亡前に診断されない可能性が高い。したがって、これらの症候群を有する患者の正確な数を評価することは困難である。

【0005】

SIRを有する患者における高血糖症治療のための現在の標準は、メトホルミンなどのインスリン受容体感受性に影響する薬物を補充した制御食、またはインスリン補充剤である。しかしながら、特にインスリン受容体遺伝子の変異によって引き起こされる障害については、この治療は十分に効果的ではなく、最終的には不成功であることが判明している。

【0006】

糖尿病は、2つの異なる疾患、すなわち1型（またはインスリン依存性糖尿病）および2型（インスリン非依存性糖尿病）を含み、それらの両方が血糖恒常性の機能不全に関与する。2型糖尿病は、世界中で4億人を超える人々に影響を及ぼし、その数は急速に上昇している。2型糖尿病の合併症には、重度の心血管の問題、腎不全、末梢神経障害、失明が含まれ、かつ疾患の後期には、さらに手足の喪失、最終的には死亡が含まれる。2型糖尿病は、骨格筋および脂肪組織におけるインスリン抵抗性を特徴とし、現在のところ決定的な治療法はない。今日使用されるほとんどの治療法は、機能不全のインスリンシグナル伝達を改善することか、または肝臓からのグルコース産出を抑制することに焦点が当てられているが、それらの治療の多くは、いくつかの欠点および副作用を有する。したがって、2型糖尿病を治療するための新規のインスリン非依存性の方法を特定することに大きな関心が寄せられている。

【0007】

特に、2型糖尿病では、インスリンシグナル伝達経路が、脂肪組織および骨格筋などの末梢組織において鈍くなることは既知である。2型糖尿病を治療するための方法には、典型的には、生活習慣の変更、ならびにグルコース恒常性を調節するためのインスリン注射または経口薬が含まれる。この疾患の後期の2型糖尿病を有する人々は、「ベータ細胞障害」、すなわち、膵臓が高血糖値に応答してインスリンを放出することができないという障害を発症する。そのような患者は、多くの場合、糖尿病を管理するために経口薬と組み合わせてインスリン注射を必要とする。さらに、最も一般的な薬物は、インスリン経路の下方調節もしくは脱感作、ならびに／または脂肪組織、肝臓、および骨格筋における脂質取り込みの促進を含む、副作用を有する。したがって、これらの副作用を含まない、2型糖尿病を含む代謝性疾患を治療するための新規の方法を特定することに大きな関心が寄せら

10

20

30

40

50

れている。

【0008】

食事後、血糖値の上昇は、膵臓からのインスリン放出を刺激する。インスリンは、血糖値の正常化を媒介する。グルコース代謝に対するインスリンの重要な効果には、骨格筋および脂肪細胞へのグルコース取り込みの促進、ならびに肝臓におけるグリコーゲン貯蔵の増加が含まれる。骨格筋および脂肪細胞は、摂食状態でのインスリン媒介性のグルコース取り込みおよび利用に関与するため、グルコース代謝にとって非常に重要な部位である。

【0009】

インスリン受容体の下流のシグナル伝達経路は、詳細に理解することが困難であった。要約すると、インスリンによるグルコース取り込みの制御は、インスリン受容体（IR）、インスリン受容体基質（IRS）、ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）の活性化、ひいてはホスファチジルイノシトール（3，4，5）-トリホスフェート（PIP3）、ラパマイシンの哺乳動物標的（ラパマイシンの機序標的、mTORとも呼ばれる）、Akt/PKB（Akt）、およびTBC1D4（AS160）の刺激に関与し、グルコース輸送体4（GLUT4）の細胞膜への転位をもたらす。Akt活性化は、GLUT4転位に必要であると見なされている。

10

【0010】

骨格筋は、哺乳動物の体重の大部分を構成し、全身グルコース処理の最大85%に関与して、全身グルコース代謝の調節に重要な役割を果たすことに留意されたい。骨格筋におけるグルコース取り込みは、いくつかの細胞内および細胞外シグナルによって調節される。インスリンは最もよく研究された介在物質であるが、他にも存在する。例えば、AMP活性化キナーゼ（AMPK）は、細胞内のエネルギーセンサーとして機能し、グルコース取り込みおよび脂肪酸酸化を増加させることができる。骨格筋がグルコース恒常性に及ぼす大きな影響のために、さらなる機序が存在すると考えられる。2型糖尿病の有病率の増加に照らして、筋肉細胞におけるグルコース取り込みを増加させるための新規のインスリン非依存性機序を見出し、特徴付けることに、大きな関心が寄せられている。

20

【0011】

血糖値は、インスリンとカテコールアミンの両方によって調節され得るが、それらは異なる刺激に応答して体内で放出される。インスリンは、血糖値の上昇（例えば、食事後）に応答して放出されるが、エピネフリンおよびノルエピネフリンは、運動、感情、およびストレスなどの様々な内外的および外的刺激に応答して、かつまた組織恒常性の維持のために、放出される。インスリンは、グルコース取り込み、グリコーゲンおよびトリグリセリド形成を含む成長に関与する多くのプロセスを刺激する同化ホルモンであり、一方、カテコールアミンは、主に異化である。

30

【0012】

インスリンおよびカテコールアミンは、通常反対の効果を有するが、これらは骨格筋におけるグルコース取り込みに対して同様の作用を有することが示されている（Nevzova et al., Br. J. Pharmacol, 137, 9, (2002)）。特に、カテコールアミンは、アドレナリン受容体を介してグルコースの取り込みを刺激して、筋肉細胞にエネルギーが豊富な基質を供給することが報告されている（Nevzova et al., Br. J. Pharmacol, 147, 446, (2006)、Hutchinson, Bengtsson Endocrinology 146, 901, (2005)）。したがって、ヒトを含む哺乳動物では、アドレナリン系およびインスリン系は独立して働き、異なる状況において骨格筋のエネルギー需要を調節することができる可能性が高い。インスリンはまた、例えば肥満につながる、組織への脂質取り込みの刺激などの望ましくない効果を促進するいくつかのものを含む、多くの同化プロセスを刺激するため、他の手段により、例えば、アドレナリン受容体（AR）の刺激により、グルコース取り込みを刺激することができれば有益であろう。

40

【0013】

すべてのARは、細胞膜に位置し、細胞外N末端、それに続く7回膜貫通 α ヘリックス（

50

T M-1~T M-7)、それに連結する3つの細胞内(I L-1~I L-3)および3つの細胞外ループ(E L-1~E L-3)、ならびに最終的に細胞内C末端を特徴とする、Gタンパク質共役受容体(G P C R)である。A Rには、異なる発現パターンおよび薬理学的プロファイルを有する3つの異なるクラス: $\alpha 1$ -、 $\alpha 2$ -、および β -A Rがある。 $\alpha 1$ -A Rは、 $\alpha 1 A$ 、 $\alpha 1 B$ 、および $\alpha 1 D$ サブタイプを含むが、 $\alpha 2$ -A Rは、 $\alpha 2 A$ 、 $\alpha 2 B$ 、および $\alpha 2 C$ に分類される。 β -A Rもまた、サブタイプ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、および $\beta 3$ に分類されるが、これらのうち $\beta 2$ -A Rは、骨格筋細胞における主要なアイソフォームである。A Rは、環状アデノシンリン酸(c A M P)およびホスホリパーゼC(P L C)などの古典的な二次メッセンジャーを介してシグナル伝達する、Gタンパク質共役受容体(G P C R)である。

10

【0014】

骨格筋におけるA Rの下流に生じる多くの効果は、c A M Pレベル、P L C活性、およびカルシウムレベルの上昇などの古典的な二次メッセンジャーシグナル伝達に起因している。古典的な二次メッセンジャーに關与する刺激は、異なる組織において多くの効果を有する。例えば、上記刺激は、心拍数、血流、肺における気流、および肝臓からのグルコースの放出を増加させ、A Rの刺激が2型糖尿病治療と見なされるべきである場合、それらはすべてが有害であり得るか、または望ましくない副作用と見なされ得る。古典的なA R作動薬の有害作用は、例えば、頻脈、動悸、振戦、発汗、激越、および血液中のグルコースレベル(肝臓からのグルコース産出)の増加である。したがって、c A M Pなどのこれらの古典的な二次メッセンジャーを活性化せずにA Rを活性化して、望ましくない副作用を刺激することなく末梢組織におけるグルコース取り込みを増加することができれば有益であろう。

20

【0015】

グルコース取り込みは、ほとんどの細胞へのグルコース取り込みを媒介する促進性グルコース輸送体(G L U T)を介して主に刺激される。G L U Tは、濃度勾配下で細胞膜にわたってグルコースおよび/またはフルクトースの輸送を媒介する輸送体タンパク質である。G L U Tファミリーには、それらの基質特異性および組織発現に依存して、3つのクラス(クラスI、クラスII、およびクラスIII)に分類される、G L U T1~14と命名された14の既知のメンバーが存在する。G L U T1およびG L U T4は、最も集中的に研究されたアイソフォームであり、G L U T2およびG L U T3と一緒に、(フルクトースも輸送するクラスIIとは対照的に)主にグルコースを輸送するクラスIに属する。G L U T1は、遍在的に発現し、基礎的なグルコース輸送に關与する。G L U T4は、骨格筋、心筋、および脂肪組織などの末梢組織においてのみ発現する。G L U T4はまた、例えば、脳、腎臓、および肝臓において発現することが報告されている。G L U T4は、インスリン刺激グルコース取り込みに關与する主要なアイソフォームである。インスリンシグナル伝達がグルコース取り込みを増加させる機序は、主に細胞内貯蔵から細胞膜へのG L U T4転位を介するものである。G L U T4転位が、 $\beta 2$ アドレナリン受容体の刺激によって誘導されることは既知である。

30

【0016】

したがって、2型糖尿病などの、哺乳動物におけるグルコース恒常性またはグルコース取り込みの調節不全に關与する状態の考えられる治療には、細胞膜へのG L U T4転位につながる $\beta 2$ アドレナリン受容体の活性化、および全身のグルコース恒常性の正常化につながる骨格筋へのグルコース取り込みの促進に關与し得る。加えて、治療がc A M Pによるシグナル伝達に關与しない場合、好都合な副作用プロファイルにつながるため、有利であろう。

40

【0017】

W O 99 / 6 5 3 0 8は、害虫を抑止するための非治療的方法で使用するための組成物の構成要素として様々な5, 5-ジメチルピロリジンを記載している。

【発明を実施するための形態】

【0018】

50

ここで、本発明者らは、驚くべきことに、 β_2 アドレナリン受容体にて作動薬として作用するある特定のヘテロシクリル（フェニル）メタノールが、骨格筋におけるグルコース取り込みを増加させることを見出した。

【0019】

加えて、本発明者らは、この効果が有意な cAMP 放出を介して媒介されず、そのため、伝統的な β_2 アドレナリン作動薬で見られる一般的に記載される副作用の多く（例えば、頻脈、動悸、振戦、発汗、激越など）が軽減され得ることを見出した。

【0020】

医薬におけるそのような化合物の使用は、2 型糖尿病などの高血糖値を特徴とする状態（すなわち、高血糖症）の治療のための有望な戦略を表す。

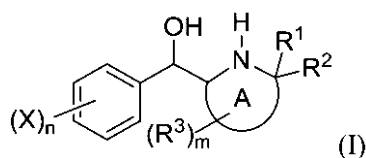
10

【0021】

本発明の化合物

本発明の第 1 の態様では、式 I の化合物であって、

【化 1】



20

式中、

環 A が、4 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルを表し、

各 R¹ および R² が、独立して、1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 6 アルキルを表すか、

あるいは R¹ および R² が、一緒に連結して、3 ～ 6 員環と一緒に形成し得、環が、独立してハ口および 1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 6 アルキルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、

各 R³ が、独立して、ハ口または 1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 6 アルキルを表し、

各 X が、独立して、ハ口、R^a、–CN、–N₃、–N(R^b)R^c、–NO₂、–ONO₂、–OR^d、–S(O)_pR^e、または –S(O)_qN(R^f)R^g を表し、

30

R^a が、独立して G₁ から選択される 1 つ以上の基で任意に置換された C₁ – 6 アルキルを表し、

各 R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、および R^g が、独立して、H、または独立して G₂ から選択される 1 つ以上の基で任意に置換された C₁ – 6 アルキルを表すか、

あるいは R^b および R^c ならびに／または R^f および R^g のうちのいずれかが、一緒に連結して、それらが結合している窒素原子と一緒に 4 ～ 6 員環を形成し得、環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意に含有し、かつ、環が、独立してハ口、1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 3 アルキル、および =O から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、

40

G₁ および G₂ が、ハ口、–CN、–N(R^{a1})R^{b1}、–OR^{c1}、–S(O)_pR^{d1}、–S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}、または =O を表し、

各 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e1}、および R^{f1} が、独立して、H、または 1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 6 アルキルを表すか、

あるいは R^{a1} および R^{b1} ならびに／または R^{e1} および R^{f1} のうちのいずれかが、一緒に連結して、それらが結合している窒素原子と一緒に 4 ～ 6 員環を形成し得、環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意に含有し、かつ、環が、独立してハ口、1 つ以上のハ口で任意に置換された C₁ – 3 アルキル、および =O から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、

n が、0 ～ 5 を表し、

各 p が、独立して、0、1、または 2 を表し、

50

各 q が、独立して、1 または 2 を表し、
m が、適切である場合、0 ～ 11 を表す、化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供され、
この化合物（薬学的に許容される塩を含む）は、本明細書において「本発明の化合物」として言及され得る。

【0022】

疑義を避けるために、当業者であれば、本発明の特定の態様の化合物（例えば、本発明の第1の態様、例えば、式Iの化合物）への本明細書での言及は、そのすべての実施形態および特定の特徵への言及を含み、その実施形態および特定の特徵を組み合わせ、さらなる実施形態を形成し得ることを理解するであろう。

10

【0023】

別途示されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0024】

薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、慣用的な手段により、例えば、本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態を、1当量以上の適切な酸または塩基と、任意に溶媒中で、または塩が不溶である媒体中で反応させ、続いて標準的な技法を使用して（例えば、真空中で、凍結乾燥により、または濾過により）、当該溶媒または当該媒体を除去することにより形成され得る。塩はまた、例えば好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製され得る。

20

【0025】

言及され得る特定の酸付加塩には、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カプロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩、またはテレフタル酸塩）、ハロゲン塩（例えば、塩化物塩、臭化物塩、またはヨウ化物塩）、スルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチルー、プロモー、もしくはクロロベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エジシル酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、1-もしくは2-ナフタレンスルホン酸塩、または1,5-ナフタレンジスルホン酸塩）、または硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、または硝酸塩などが含まれる。

30

【0026】

言及され得る特定の酸付加塩には、酢酸塩、重硫酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、および硫酸塩が含まれる。

40

【0027】

言及され得るより具体的な酸付加塩には、重硫酸塩、塩酸塩、およびマレイン酸塩が含まれる。

【0028】

疑義を避けるために、当業者であれば、酸付加塩が二塩基酸（例えば、二塩酸塩）を含み得ることを理解するであろう。

【0029】

言及され得る特定の塩基付加塩には、アルカリ金属（Na塩およびK塩など）、アルカリ

50

土類金属（Mg 塩およびCa 塩など）、有機塩基（エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびリジンなど）、および無機塩基（アンモニアおよび水酸化アルミニウムなど）によって形成される塩が含まれる。より具体的には、言及され得る塩基付加塩には、Mg 塩、Ca 塩が含まれ、最も具体的には、K 塩およびNa 塩が含まれる。

【0030】

疑義を避けるために、本発明の第1の態様の化合物は、固体として存在し得、したがって、本発明の範囲は、そのすべての非晶質、結晶および部分結晶形を含み、かつ油としても存在し得る。本発明の第1の態様の化合物が結晶および部分結晶形で存在する場合、そのような形態は、溶媒和物を含み得、これは本発明の範囲に含まれる。本発明の第1の態様の化合物はまた、溶液中に存在し得る。

10

【0031】

本発明の第1の態様の化合物は、二重結合を含有し得、したがって、各個々の二重結合についてE (entgegen) およびZ (zusammen) 幾何異性体として存在し得る。すべてのそのような異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0032】

本発明の第1の態様の化合物はまた、互変異性を呈し得る。すべての互変異性型およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0033】

本発明の第1の態様の化合物はまた、1つ以上の不斉炭素原子を含有し得、ひいては、光学異性および／またはジアステレオ異性を呈し得る。ジアステレオ異性体は、慣用的な技法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化を使用して分離され得る。様々な立体異性体（すなわち、エナンチオマー）は、慣用的な技法、例えば、分別結晶化またはHPLCを使用して、化合物のラセミ混合物または他の混合物を分離することにより単離され得る。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下で適切な光学活性出発物質から（すなわち、「キラルプール」法）、適切な出発物質とその後好適な段階で除去され得る「キラル補助剤」との反応によって、例えば、ホモキラル酸を用いた誘導体化（すなわち、動的分解を含む分解）に続いて、クロマトグラフィーなどの慣用的な手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、または適切なキラル試薬もしくはキラル触媒との反応によって、すべて当業者に既知の条件下で取得され得る。すべての立体異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

20

30

【0034】

本明細書で使用される場合、ヘテロシクロアルキルという用語は、環に含まれる少なくとも1個の原子がヘテロ原子である、非芳香族、飽和、および単環式基（すなわち、飽和複素環式基）を指し得る。特に、そのような基は、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子などの1～4個のヘテロ原子を含み得、Nは、二級または三級の置換度で存在し得る。

【0035】

疑義を避けるために、式Iの化合物に記載の環Aは、環Aの2位（すなわち、A環の必須窒素原子および必須-OH基を担持する炭素両方に対してアルファ位）に表されるように、必須窒素原子および2つの必須炭素原子、ならびに必須窒素原子に対してアルファ位である他の環の炭素原子を含有する。したがって、疑義を避けるために、特定の実施形態では、環Aは、必須N原子である1個のヘテロ原子を含有することが理解されるであろう。

40

【0036】

疑義を避けるために、環Aは、本明細書に定義されるように、数がmによって定義される、本明細書に定義されるいくつかのR³基で置換され得る。当業者であれば、そのような置換基の（最大）数および位置は、環のサイズおよびその中に含まれるヘテロ原子の数および種類などの複素環式環の性質によって決定されることを理解するであろう。したがって、mが0～11として定義される場合、値11は、環Aとして存在し得る複素環式環を考慮した場合の理論上の最大値を表し、環Aを表すある特定の複素環式基について、mの

50

実際の最大値は、当業者によって容易に決定されるように、より低い場合があることが理解されるだろう。さらに、当業者であれば、そのような置換基が、環 A 内に含まれる好適な部分、例えば、C（炭素）部分および二級 N（窒素）部分上に存在し得ることを理解するであろう。

【0037】

特に、本明細書に定義される環 A は、O、S、および N（例えば、O および N、例えば、N）から（必須 NH 部分に加えて）選択され得る 1 個または 2 個のヘテロ原子（必須 NH 部分を含む）を含み得る。したがって、必須 NH 部分に加えて、本明細書に定義される環 A は、O、S、および N（例えば、O および N、例えば、N）から選択され得る最大 1 個の追加のヘテロ原子を含み得る。

10

【0038】

特に、本明細書に定義される環 A は、4～6 員であり得る。例えば、本明細書に定義される環 A は、O、S、および N（例えば、O および N、例えば、N）から選択され得る 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 4～6 員であり得る（すなわち、4 員環は、最大 1 個のヘテロ原子を含み得、5 または 6 員環は、最大 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み得る）。

【0039】

より具体的には、本明細書に定義される環 A は、5 員または 6 員であり得る。例えば、本明細書に定義される環 A は、O、S、および N（例えば、O および N、例えば、N）から選択され得る 1 個または 2 個のヘテロ原子（すなわち、最大 1 個の追加のヘテロ原子）を含む 5 員または 6 員であり得る。

20

【0040】

より具体的には、本明細書に定義される環 A は、4 員であり得る。例えば、本明細書に定義される環 A は、必須 N 原子である 1 つのヘテロ原子を含む 4 員であり得る。

【0041】

（例えば、そのすべての実施形態を含む、式 I の化合物について定義される環 A に関連して）言及され得る特定のヘテロシクロアルキル基には、アゼチジニル（例えば、アゼチジン-2-イル、1 位は N 原子である）、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-2-イル）、ペリリジニル（例えば、ペリリジン-2-イル）、およびアゼパニル（例えば、アゼパン-2-イル）が含まれる。

【0042】

（例えば、環 A に関連して）言及され得るより具体的なヘテロシクロアルキル基には、アゼチジニル（例えば、アゼチジン-2-イル）、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-2-イル）、およびペリリジニル（例えば、ペリリジン-2-イル）が含まれる。

30

【0043】

より具体的なヘテロシクロアルキル基は、アゼチジニル（例えば、アゼチジン-2-イル）であり得る。

【0044】

より具体的なヘテロシクロアルキル基は、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-2-イル）であり得る。

【0045】

より具体的なヘテロシクロアルキル基は、ペリリジニル（例えば、ペリリジン-2-イル）であり得る。

40

【0046】

本明細書で使用される場合、ハロおよび／またはハロゲン基への言及は、各々独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨード（例えば、フルオロ（F）およびクロロ（Cl）、例えば F）を指す。

【0047】

別途指定されない限り、本明細書に定義される C_{1-z} アルキル基（ z は範囲の上限である）は、直鎖であり得るか、または十分な数（すなわち、最低 3 個）の炭素原子が存在する場合、分岐鎖状および／または環状であり得る（したがって、 C_{3-z} シクロアルキ

50

ル基を形成する)。十分な数(すなわち、最低4個)の炭素原子が存在する場合、そのような基はまた、部分環状であり得る。言及され得る部分環状アルキル基には、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルエチルが含まれる。十分な数の炭素原子が存在する場合、そのような基はまた、多環式(例えば、二環式または三環式)またはスピロ環状であり得る。そのようなアルキル基はまた、飽和であり得るか、または十分な数(すなわち、最低2個)の炭素原子が存在する場合、不飽和であり得る(例えば、C₂-ZアルケニルまたはC₂-Zアルキニル基を形成する)。言及され得る特定のアルキル基には、飽和アルキル基が含まれる。

【0048】

疑義を避けるために、本明細書で使用される場合、ヘテロ原子への言及は、当業者によって理解されるようなそれらの通常の意味をとる。言及され得る特定のヘテロ原子には、リン、セレン、テルル、ケイ素、ホウ素、酸素、窒素、および硫黄(例えば、酸素、窒素、および硫黄)が含まれる。

10

【0049】

疑義を避けるために、多環式(例えば、二環式または三環式)基への言及(例えば、シクロアルキル基の文脈で用いられる場合)は、そのような環を直鎖に変換するために少なくとも2つの切断が必要とされ得る環系を指し、そのような切断の最小数は、定義された環の数に対応する(例えば、二環式という用語は、その環を直鎖に変換するために最低2つの切断が必要とされ得ることを示し得る)。疑義を避けるために、二環式という用語(例えば、アルキル基の文脈で用いられる場合)は、二環系の第2の環が第1の環の2つの隣接する原子の間に形成される基を指し得、また、2つの隣接していない原子がアルキレン基によって連結されている基も指し得、後者の基は、架橋されているものを指し得る。

20

【0050】

本発明はまた、1つ以上の原子が、通常自然界に見られる原子量または質量数(または自然界に見られる最も豊富なもの)とは異なる原子量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実はあるが、本明細書に列挙されるものと同一である、本発明の同位体的に標識された化合物も包含する。本明細書に指定される任意の特定の原子または元素のすべての同位体は、本発明の化合物の範囲内であると企図される。したがって、本発明の化合物はまた、重水素化合物、すなわち、1つ以上の水素原子が、水素同位体重水素で置き換えられている化合物も含む。

30

【0051】

疑義を避けるために、本発明の化合物中の2つ以上の置換基の同一性が同じであり得る場合、それぞれの置換基の実際の同一性は、決して相互依存性ではない。例えば、2つ以上のX基が存在する状況では、それらのX基は、同じであり得るか、または異なり得る。同様に、2つ以上のX基が存在し、各々がハロを表す場合、問題となるハロ基は、同じであり得るか、または異なり得る。同様に、複数のR^aが存在し、各々が独立して、1つ以上のG基で置換されたC₁-6アルキルを表す場合、各Gの同一性は、決して相互依存性ではない。

【0052】

当業者であれば、本発明の主題である本発明の化合物には、安定なものが含まれることを理解するであろう。すなわち、本発明の化合物には、単離、例えば、反応混合物からの有用な純度までの単離を生き残るのに十分に頑強である化合物が含まれる。

40

【0053】

本明細書で言及される本発明のすべての実施形態および特定の特徴は、本発明の開示から逸脱することなく、単離して、または本明細書で言及される任意の他の実施形態および/または特定の特徴と組み合わせて採用され得る(したがって、本明細書に開示される、より具体的な実施形態および具体的な特徴を記載する)。

【0054】

本発明の第1の態様の特定の実施形態では、式Iの化合物は、以下からなるリストから選択される化合物ではない。

50

- (1) (S) - ((S) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (4 - (メチルチオ)フェニル) メタノール
- (2) (3, 4 - ジクロロフェニル) (5, 5 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (3) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (p - トリル) メタノール
- (4) (4 - クロロフェニル) (5, 5 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (5) 3 - (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ)メチル)ベンゾニトリル
- (6) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (m - トリル) メタノール
- (7) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) メタノール 10
- (8) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (フェニル) メタノール
- (9) (2, 4 - ジクロロフェニル) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (10) (2, 6 - ジクロロフェニル) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (11) (3, 4 - ジクロロフェニル) (6, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (12) (3 - クロロフェニル) (6, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (13) (2, 4 - ジメチルフェニル) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール 20
- (14) (3 - クロロフェニル) (5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (15) (4 - クロロフェニル) (6, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (16) (R*) - (4 - クロロフェニル) ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (17) (R*) - (4 - クロロフェニル) ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (18) (R*) - (3, 4 - ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (19) (R*) - (3, 4 - ジクロロフェニル) ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール 30
- (20) (R*) - (3 - クロロフェニル) ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (21) (R*) - (3 - クロロフェニル) ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) メタノール
- (22) (R*) - (3 - クロロフェニル) ((R*) - 6, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) メタノール
- (23) (R*) - ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) メタノール
- (24) (R*) - ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) メタノール 40
- (25) (R*) - ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (フェニル) メタノール
- (26) (R*) - ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (フェニル) メタノール
- (27) (R*) - ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (m - トリル) メタノール
- (28) (R*) - ((R*) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (m - トリル) メタノール
- (29) (R*) - (2, 6 - ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5 - ジメチルピロリ 50

ジン-2-イル) メタノール

(30) (R) - (2, 6-ジクロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(31) (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((S*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(32) (R*) - (3, 4-ジクロロフェニル) ((R*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(33) (R*) - (3-クロロフェニル) ((S*) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(34) (R*) - (2, 4-ジクロロフェニル) ((S*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(35) (R*) - (2, 4-ジクロロフェニル) ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(36) 3 - ((R*) - ((R*) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリル

【0055】

当業者であれば、*で示されるキラル中心が、立体化学が相対的であることを示すことを理解するであろう。

【0056】

本発明の第1の態様のより具体的な実施形態では、式Iの化合物は、以下からなるリストから選択される化合物ではない。

(1) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4 - (メチルチオ) フェニル) メタノール

(2) (3, 4-ジクロロフェニル) (5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(3) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (p-トリル) メタノール

(4) (4-クロロフェニル) (5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(5) 3 - (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリル

(6) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (m-トリル) メタノール

(7) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール

(8) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (フェニル) メタノール

(9) (2, 4-ジクロロフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(10) (2, 6-ジクロロフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(11) (3, 4-ジクロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(12) (3-クロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

(13) (2, 4-ジメチルフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(14) (3-クロロフェニル) (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール

(15) (4-クロロフェニル) (6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

【0057】

本発明の第1の態様のある特定の実施形態では、式IAの化合物(すなわち、式Iの化合物は、式IAの化合物であり得る)であって、

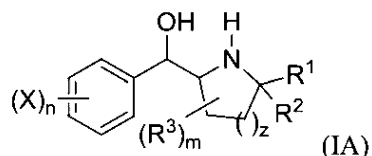
10

20

30

40

【化 2】



式中、

R 1、R 2、R 3、X、n、およびmが、本明細書（すなわち、そのすべての実施形態を含む）に定義されるとおりであり、

10

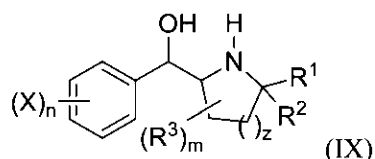
z が、1 または 2 を表し、

z が 1 を表す場合、m が、0 ～ 5 を表し、z が 2 を表す場合、m が、0 ～ 7 を表す、化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0058】

さらに、本発明の第 1 の態様のある特定の実施形態では、式 I X の化合物（すなわち、式 I の化合物は、式 I X の化合物であり得る）であって、

【化 3】



20

式中、

R 1、R 2、R 3、X、n、およびmが、本明細書（すなわち、そのすべての実施形態を含む）に定義されるとおりであり、

z が、0 を表し、

m が、0 ～ 3 を表す、化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0059】

疑義を避けるために、当業者であれば、

30

z が 0 を表す（すなわち、必須窒素原子を含有する環がアゼチジン環である）場合、m は、0、1、2、3、4、または 5（例えば、0 または 1）、例えば、1、2、3、4、または 5（すなわち、1 ～ 5）であり得、

z が 1 を表す（すなわち、必須窒素原子を含有する環がピロリジン-2-イル環である）場合、m は、0、1、2、3、4、または 5（例えば、0 または 1、例えば、0）であり得、

z が 2 を表す（すなわち、必須窒素原子を含有する環がピペリジン環である）場合、m は、0、1、2、3、4、5、6、または 7（例えば、0 または 1、例えば、0）であり得ることを理解するであろう。

【0060】

40

ある特定の実施形態では、z は、0 を表す。

【0061】

ある特定の実施形態では、z は、1 を表す。

【0062】

ある特定の実施形態では、z は、2 を表す。

【0063】

ある特定の実施形態では、z は、1 または 2 を表す。

【0064】

ある特定の実施形態では、各 X が、独立して、ハロ（例えば、C l または F、例えば、F）、OH、NH 2、CN、または CF 3 を表す、本発明の化合物が提供される。

50

【0065】

ある特定の実施形態では、各 X が、独立して、ハロ（例えば、Cl または F）または NH₂ を表す、本発明の化合物が提供される。

【0066】

特定の実施形態では、各 X は、独立して、ハロ（例えば、Cl または F、例えば、F）を表す。

【0067】

より具体的な実施形態では、少なくとも 1 つの（例えば、1 つの）X は、Cl または F（特に F）を表す。

【0068】

より具体的な実施形態では、少なくとも 1 つの（例えば、1 つの）X 基が存在し、F を表す。

【0069】

特定の実施形態では、n は、1 を表す。

【0070】

ある特定の特定の実施形態では、n が 1 を表す場合、X はオルト位にある。

【0071】

ある特定の特定の実施形態では、n が 1 を表す場合、X はメタ位にある。

【0072】

特定の実施形態では、n は、2 を表す。

【0073】

ある特定の特定の実施形態では、n が 2 を表す場合、1 つの X はオルト位にあり、1 つの X はメタ位にある。

【0074】

特定の実施形態では、n は、3 を表す。

【0075】

ある特定の特定の実施形態では、n が 3 を表す場合、X 置換基のうちの 2 つはメタ位にあり、1 つの X はパラ位にある。

【0076】

特定の実施形態では、m は、0 を表す。

【0077】

ある特定の実施形態では、各 R¹ および R² は、独立して、1 つ以上のハロ（例えば、1 つ以上の F）で任意に置換された C₁₋₃ アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、例えば、メチルまたは n-プロピル）を表す。

【0078】

特定の実施形態では、各 R¹ および R² は、独立して、1 つ以上の F（例えば、メチル）で任意に置換された C₁ アルキルを表す。

【0079】

さらなる実施形態では、各 R¹ および R² は、独立して、1 つ以上の F（例えば、n-プロピル）で任意に置換された C₃ アルキルを表す。

【0080】

言及され得る特定の実施形態（特に、R¹ および R² が連結されていない場合）では、R¹ および R² は、同一の基である（すなわち、R¹ および R² は、同じである）。

【0081】

特定の実施形態では、R¹ および R² はまた、一緒に連結して、3～5 員環を形成し得、環は、独立してハロおよび 1 つ以上のハロで任意に置換された C₁₋₆ アルキルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される。

【0082】

特定の実施形態では、R¹ および R² は、一緒に連結して、1 つ以上の F で任意に置換された 3～5 員シクロアルキルを形成する。

10

20

30

40

50

【0083】

特定の実施形態では、R¹およびR²は、一緒に連結して、1つ以上のFで任意に置換された3員シクロアルキルを形成する。

【0084】

特定の実施形態では、R¹およびR²は、一緒に連結して、1つ以上のFで任意に置換された5員シクロアルキルを形成する。

【0085】

ある特定の実施形態では、各R¹およびR²は、独立して、1つ以上のハロ（例えば、1つ以上のF）で任意に置換されたC₁–3アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、例えば、メチルまたはn-プロピル）を表すか、またはR¹およびR²は、一緒に連結して、3～5員環を形成し得、環は、独立してハロおよび1つ以上のハロで任意に置換されたC₁–6アルキルから選択される1つ以上の基で任意に置換される。

10

【0086】

言及され得る本発明の第1の態様の特定の化合物には、本明細書に提供される実施例の化合物、およびその薬学的に許容される塩が含まれる。疑義を避けるために、塩である実施例の化合物はまた、非塩形態として、またはその任意の（他の）薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。

【0087】

例えば、言及され得る式Iの化合物には、

(1) (R)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール、

20

(2) (S)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール、

(3) 3–((R)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノール（例えば、3–((R)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノールアセテート）、

(4) 3–((S)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノール（例えば、3–((S)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノールアセテート）、

(5) (R)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノール（例えば、(R)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノールヒドロクロリド）、

30

(6) (S)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノール（例えば、(S)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノールヒドロクロリド）、

(7) (R)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノール（例えば、(R)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノールヒドロクロリド）、

(8) (S)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノール（例えば、(S)–(2-クロロフェニル)((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)メタノールヒドロクロリド）、

40

(9) (R)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール（例えば、(R)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド）、

(10) (S)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール（例えば、(S)–((R)–6, 6-ジメチルピペリジン–2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド）、

(11) (R)–((R)–5, 5-ジメチルピロリジン–2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール（例えば、(R)–((R)–5, 5-ジメチルピロリジン–2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド）、

50

- (12) (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (13) (R) - ((S) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((S) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (14) (S) - ((S) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((S) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (15) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノールアセテート)、
- (16) (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール (例えば、(S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノールアセテート)、
- (17) (R) - ((S) - 5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール、
- (18) (S) - ((S) - 5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール、
- (19) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (20) (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (21) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (22) (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (23) (R) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、および/または
- (24) (S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、
- (25) (R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、
- (26) (S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、
- (27) (R) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (28) (S) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、
- (29) (R) - (3-フルオロフェニル) ((R) - 4-アザスピロ [2.4] ヘプタ

ン-5-イル)メタノール(例えば、(R)-(3-フルオロフェニル)((R)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)メタノールヒドロクロリド)、

(30)(S)-(3-フルオロフェニル)((R)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)メタノール(例えば、(S)-(3-フルオロフェニル)((R)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)メタノールヒドロクロリド)、

(31)(R)-(3-フルオロフェニル)((R)-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)メタノール(例えば、(R)-(3-フルオロフェニル)((R)-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)マレイン酸メタノール)、および

(32)(S)-(3-フルオロフェニル)((R)-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)メタノール(例えば、(S)-(3-フルオロフェニル)((R)-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)マレイン酸メタノール)、

ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

【0088】

言及され得る式Iのさらなる化合物には、

(33)(R)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(34)(S)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

20

(35)(R)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(36)(S)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(37)(R)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(38)(S)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

30

(39)(R)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(40)(S)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((S)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(41)(R)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

40

(42)(S)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(43)(S)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(S)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

(44)(R)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール(例えば、(R)-((S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド)、

50

(45) (R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール)、

(46) (S) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール)、

(47) (R) - (3-クロロフェニル) ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (3-クロロフェニル) ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール)、

(48) (S) - (3-クロロフェニル) ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (3-クロロフェニル) ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール)、

(49) (R) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、

(50) (S) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、

および

(51) (S) - (4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、

ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0089】

特に、言及され得る式 I の化合物には、

(a) (S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール (例えば、(S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、

(b) (S) - ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(S) - ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、

(c) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、

(d) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノールアセテート)、

(e) (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノール (例えば、(R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド)、

(f) (R) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、および/または

(g) (R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノール (例えば、(R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド)、

ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0090】

本明細書に記載されるように、本発明の第1の態様の化合物はまた、1つ以上の不斉炭素

10

20

30

40

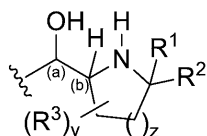
50

原子を含有し得、ひいては、光学異性および／またはジアステレオ異性を呈し得る。さらに、ある特定のそのような光学異性体および／またはジアステレオ異性体は、本明細書に記載されるような高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（２型糖尿病など）の治療において有用性の増大を示し得ることが見出されている。

【００９１】

本発明の第１の態様のある特定の実施形態では、化合物の右辺は、以下のように示され得、

【化４】



10

式中、必須－OH基で置換された炭素（（a）で示される）が、キラルであり、かつ、（R）または（S）立体配置のいずれかにあり得、ヒドロキシ基に対してベータであり、環Aに隣接する炭素（（b）で示される）が、キラルであり、かつ、（R）または（S）立体配置のいずれかにあり得る。

【００９２】

zが1を表す（この場合、当業者であれば、環Aがピロリジン－２－イルであることを理解するであろう）、特定の実施形態では、炭素（a）は、（R）立体配置にある。

20

【００９３】

zが1を表す、特定の実施形態では、炭素（a）は、（R）立体配置にあり、炭素（b）は、（R）立体配置にある。

【００９４】

zが2を表す（この場合、環Aはピペリジン－２－イルである）、さらなる実施形態では、炭素（a）は、（S）立体配置にある。

【００９５】

zが2を表す、より具体的な実施形態では、炭素（a）は、（S）立体配置にあり、炭素（b）は、（R）立体配置にある。

30

【００９６】

zが0を表す（この場合、当業者であれば、環Aがアゼチジン－２－イルであることを理解するであろう）、特定の実施形態では、炭素（a）は、（R）立体配置にある。

【００９７】

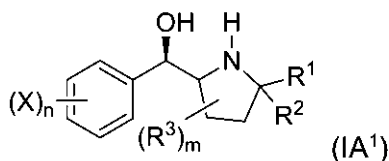
zが0を表す、特定の実施形態では、炭素（a）は、（R）立体配置にあり、炭素（b）は、（R）立体配置にある。

【００９８】

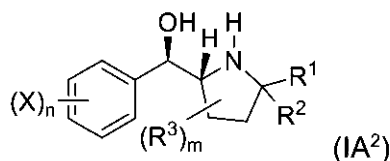
zが1を表す、特定の実施形態では、式IAの化合物は、IA1およびIA2のように示され得る。

【化５】

40



(IA¹)



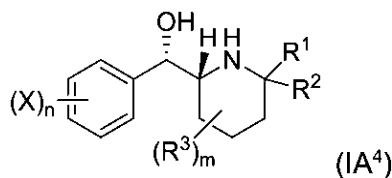
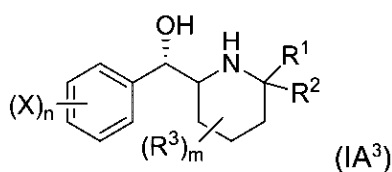
(IA²)

【００９９】

zが2を表す、特定の実施形態では、式IAの化合物は、IA3およびIA4のように示され得る。

50

【化 6】

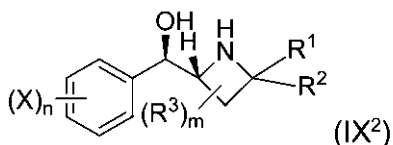
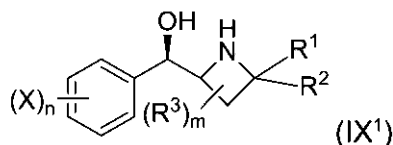


【0100】

Z が 0 を表す、特定の実施形態では、式 I X の化合物は、I X 1 および I X 2 のように示され得る。

10

【化 7】

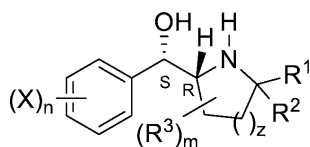


【0101】

疑義を避けるために、ある特定の立体化学を有するものとして本明細書に示される化合物はまた、関連する立体化学を標識されて示され得る。例えば、式 I A 4 の化合物は、以下のように表され得る。

20

【化 8】



【0102】

当業者であれば、本発明の化合物が特定の立体化学を有するものとして言及される場合、その化合物が、他の立体異性体の実質的な不在下で提供されることを理解するであろう。

30

【0103】

本明細書で使用される場合、他の立体異性体の実質的な不在への言及は、所望の立体異性体（例えば、式 I A の化合物の場合では、炭素（a）が（R）立体配置にある場合）が、反対の立体異性体（例えば、式 I の化合物の場合では、炭素（b）が（S）立体配置にある場合）に対して、少なくとも 80 %（例えば、少なくとも 90 %、例えば、少なくとも 95 %）の純度で存在することを指す。あるいは、そのような事例では、化合物は、他の立体配置（すなわち、例えば、（S）立体配置）にある化合物の実質的な不在下で存在することが示され得、これは、関連する立体配置にある化合物が、少なくとも 90 %（例えば、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、または特に、少なくとも 99 %、例えば、少なくとも 99.9 %）のエナンチオマー過剰（e. e.）またはジアステレオマー過剰（d. e.）で存在することを示し得る。

40

【0104】

疑義を避けるために、定義された位置に特定の立体化学を有するものとして言及される化合物（例えば、式 I の化合物の場合では、（R）または（S）立体配置にある炭素（a））はまた、1つ以上の他の位置に立体化学を有し得、したがって、それらの位置での立体化学に関連するエナンチオマーまたはジアステレオ異性体の混合物として存在し得る。

【0105】

当業者であれば、本発明の化合物が、β₂-アドレナリン受容体の作動薬であることを理解するであろう。特定の実施形態では、そのような化合物は、下記の生物学的実施例 1 に

50

記載のアッセイなどの当業者に既知の技法を使用して特定され得、作動薬は、同じアッセイにおけるイソプロテレノールの活性の25%超（例えば、50%超、特に75%超）の活性を示す化合物として特定され得る。

【0106】

また、当業者であれば、本発明の化合物が、cAMP産生を誘導することなく（またはその誘導において最小限の効果のみを有して）作動し得ることを理解するであろう。特定の実施形態では、そのような化合物は、下記の生物学的実施例2に記載のアッセイなどの当業者に既知の技法を使用して特定され得、cAMP産生を誘導することなく（またはその誘導において最小限の効果のみを有して）作動する化合物は、同じアッセイにおけるイソプロテレノールの活性の75%未満（例えば、50%未満、特に25%未満）の活性を示す化合物として特定され得る。

10

【0107】

医薬用途

本明細書に示されるように、本発明の化合物、ひいては、それを含む組成物およびキットは、医薬品として有用である。

【0108】

したがって、本発明の第2の態様によれば、医薬品として使用するための（または医薬に使用するための）、上記に定義される本発明の第1の態様の化合物（すなわち、すべての実施形態およびそれらの特定の特徴を含む、本発明の第1の態様に定義される化合物）が提供される。

20

【0109】

疑義を避けるために、本発明の第1の態様に定義される化合物への言及には、式Iの化合物（そのすべての実施形態を含む）およびその薬学的に許容される塩への言及が含まれる。

【0110】

本明細書に示されるように、本発明の化合物は、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に特に有用であり得る。

【0111】

したがって、本発明の第3の態様では、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に使用するための、上記に定義される本発明の第1の態様の化合物が提供される。

30

【0112】

本発明の代替的な第3の態様では、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害の治療に使用するための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0113】

本発明のさらなる代替的な第3の態様では、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療を投与することを含む方法が提供される。

【0114】

疑義を避けるために、本明細書で使用される場合、「高血糖症」という用語は、それを患う対象の血漿中を過剰量のグルコースが循環している状態を指すことは、当業者によって理解されるであろう。特に、この用語は、約10.0 mmol/Lよりも高い（例えば、約11.1 mmol/Lよりも高い、例えば、約15 mmol/Lよりも高い）血糖値を有する対象（例えば、ヒト対象）を指し得るが、この用語はまた、長期間（例えば、24時間超、例えば、48時間超）、約7 mmol/Lよりも高い血糖値を有する対象（例えば、ヒト対象）も指し得る。

40

【0115】

当業者であれば、特定の状態の治療（または、同様に、その状態を治療すること）への言及は、医学分野におけるそれらの通常の意味であることを理解するであろう。特に、この用語は、状態に関連する1つ以上の臨床症状の重篤度の低下を達成することを指し得る。

50

例えば、2型糖尿病の場合、この用語は、血糖値の低下を達成することを指し得る。特定の実施形態では、高血糖症または高血糖症を特徴とする状態を治療する場合、この用語は、血糖値の（例えば、約10.0 mmol/L以下への（例えば、約4.0 mmol/L～約10.0 mmol/Lの範囲のレベルへの）、例えば、約7.5 mmol/L以下への（例えば、約4.0 mmol/L～約7.5 mmol/Lの範囲のレベルへの）、または約6 mmol/L以下への（例えば、約4.0 mmol/L～約6.0 mmol/Lの範囲のレベルへの））低下を達成することを指し得る。

【0116】

本明細書で使用される場合、患者への言及は、哺乳動物（例えば、ヒト）患者を含む、治療されている生存対象を指す。したがって、本発明の第1の態様の特定の実施形態では、治療は、哺乳動物（例えば、ヒト）において行われる。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、治療有効量という用語は、治療される患者に治療効果を与える化合物の量を指す。その効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能）であり得るか、または主観的（すなわち、対象が効果の指標を与えるか、および／または効果を感じる）であり得る。

【0118】

本発明の第1の態様の化合物はそれ自体で薬理学的活性を保有し得るが、本発明の化合物のある薬学的に許容される（例えば、「保護された」）誘導体が存在し得るかまたは調製され得、これらは、そのような活性を保有しない場合もあるが、非経口的にまたは経口的に投与され、その後、体内で代謝されて、本発明の化合物を形成し得る。したがって、そのような化合物（これは、いくらかの薬理学的活性を保有し得るが、但し、そのような活性は、それらが代謝される活性化合物の活性よりもかなり低い）は、本発明の化合物の「プロドラッグ」として記載され得る。

20

【0119】

本明細書で使用される場合、プロドラッグへの言及は、経腸または非経口投与（例えば、経口または非経口投与）後の所定の時間内に、実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を含む。本発明の第1の態様の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0120】

疑義を避けるために、本発明の第1の態様の化合物は、薬理学的活性を保有する、かつ／または経口もしくは非経口投与後に体内で代謝されて薬理学的活性を保有する化合物を形成するため、有用である。特に、本明細書に記載されるように、本発明の第1の態様の化合物は、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（2型糖尿病など）の治療に有用であり、この用語は、（本明細書に記載されるように）当業者によって容易に理解されるであろう。

30

【0121】

特定の実施形態では、治療は、高血糖症を特徴とする障害（状態または疾患とも称され得る）の治療である。

【0122】

特定の実施形態では、本発明の化合物（すなわち、そのすべての実施形態を含む、式Iの化合物）は、2型糖尿病の治療に使用するためのものである（または、本明細書に記載されるような、そのような治療のための医薬の製造において有用であるか、または、そのような治療のための方法において有用である）。

40

【0123】

本発明の第1の態様の特定の実施形態では、障害は、2型糖尿病、例えば、若年成人発症型糖尿病（MODY）、成人型ケトosis性（ketosis-prone）糖尿病、成人型潜伏性自己免疫性糖尿病（LADA）、および妊娠糖尿病からなるリストから選択されるサブタイプの2型糖尿病である。

【0124】

50

さらなる特定の実施形態では、2型糖尿病の治療は、非肥満患者において行われる。

【0125】

疑義を避けるために、当業者であれば、30超の肥満度指数（BMI）を有する患者が肥満であると思なされることを理解するであろう。

【0126】

特定の実施形態では、治療は、2型糖尿病を発症する危険性のある患者における高血糖症（この状態は、前糖尿病と定義され得る）の治療であり得る。したがって、本発明の化合物は、（例えば、前糖尿病を有する患者における）2型糖尿病の予防に有用であり得る。

【0127】

本明細書で使用される場合、予防（prevention）（および、同様に、予防すること）という用語には、疾患または障害の予防（prophylaxis）への言及が含まれる（逆もまた同様である）。したがって、予防（prevention）への言及はまた、予防（prophylaxis）への言及であり得、逆もまた同様である。特に、この用語は、患者（または、健康な対象）が状態を発症する可能性の低下（例えば、少なくとも10%の低下、例えば、少なくとも20%、30%、または40%の低下、例えば、少なくとも50%の低下）を達成することを指し得る。

【0128】

より具体的な実施形態では、2型糖尿病は、重度のインスリン抵抗性（SIR）を示す患者を特徴とする。

【0129】

さらなる実施形態では、治療は、1型糖尿病を有する患者における高血糖症の治療であり得る。したがって、本発明の化合物は、1型糖尿病の高血糖症の治療に有用であり得る。

【0130】

当業者であれば、本発明の化合物は、嚢胞性線維症を有する患者など、インスリン産生の障害を有する患者における高血糖症を治療するのに有用であり得ることを理解するであろう。したがって、さらなる実施形態では、高血糖症を特徴とする障害は、嚢胞性線維症関連糖尿病である。

【0131】

言及され得る特定の実施形態では、高血糖症を特徴とする障害は、重度のインスリン抵抗性（SIR）であり（またはそれを特徴とし）、典型的には対象が正常なインスリン産生を有するか、またはいくつかの場合には、増加したインスリン産生を有するが、インスリン感受性が有意に低下している障害を指すことは、当業者によって理解され得る。特定の事例では、そのような患者は、非肥満（例えば、健康的な体重）であり得る。したがって、特定の実施形態では、そのような治療は、肥満であると定義されていない患者（例えば、健康的な体重であると定義されている患者）において実施される。

【0132】

例えば、SIRは、患者において、当該患者の絶食時インスリンが 150 pmol/L 超、および／またはグルコース耐性試験におけるピークインスリンが $1,500\text{ pmol/L}$ 超であることに基づいて、特に、 30 kg/m^2 未満のBMIを有する個人（この患者は、あるいは正常な耐糖能を有し得る）において、特定され得る。

【0133】

より具体的には、SIRは、インスリン受容体の機能における欠陥（例えば、遺伝子欠損）に起因し得る、インスリンの存在に対して有意な応答を有しない患者を特徴とし得る。

【0134】

SIRを特徴とし得る特定の障害には、ラブソン・メンデンホール症候群、ドナヒュー症候群（妖精症）、インスリン抵抗性のA型およびB型症候群、HAIR-AN（高アンドロゲン症、インスリン抵抗性、および黒色表皮腫）症候群、偽先端巨大症、ならびに脂肪異栄養症が含まれる。

【0135】

SIRを特徴とし得るより具体的な障害には、ドナヒュー症候群およびインスリン抵抗性

10

20

30

40

50

の A 型症候群が含まれ、さらにより具体的には、ラブソン・メンデンホール症候群が含まれる。

【0136】

当業者であれば、本発明の第 1 の態様の化合物を用いた治療が、同じ状態のためのさらなる（すなわち、追加の／他の）治療をさらに含み（すなわち、それと組み合わせられ）得ることを理解するであろう。特に、本発明の化合物を用いた治療は、2 型糖尿病の治療のための他の手段、例えば、当業者に既知である 2 型糖尿病の治療に有用である 1 つ以上の他の治療剤を用いた治療、例えば、患者に食事の変更および／もしくは一連の運動を行うことと要求することを含む療法、ならびに／または体重減少を促進するように設計された外科的処置（例えば、胃バンド手術）と組み合わせられ得る。

10

【0137】

特に、本発明の化合物を用いた治療は、1 つ以上の（例えば、1 つの）追加の化合物（すなわち、治療剤）と組み合わせ（例えば、追加の化合物を用いて治療されている患者においても）実施され得、この追加の化合物は、

（i）血糖値を低下させることができる、および／また

（i i）インスリン増感剤である、および／または

（i i i）インスリン放出を増強することができる、薬剤であり、

これらのすべては、以下に記載されている。

【0138】

代替的な実施形態では、本発明の第 1 の態様の化合物（すなわち、本発明の化合物）は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の治療に有用であり得る。

20

【0139】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、肝臓におけるトリグリセリドの形態での過剰な脂肪蓄積（脂肪変性）（組織学的に肝細胞の 5 % 超の蓄積として指定される）により定義される。これは、先進国における最も一般的な肝障害であり（例えば、米国の成人の約 30 % が罹患している）、ほとんどの患者は、無症候性である。治療せずに放置した場合、状態は、次第に悪化し得、最終的に肝硬変を引き起こし得る。NAFLD は、肥満患者において特に一般的であり、約 80 % がこの疾患を有すると考えられている。

【0140】

NAFLD 患者のサブグループ（例えば、米国の成人の 2 ～ 5 %）は、過剰な脂肪の蓄積に加えて、肝細胞の損傷および炎症を呈する。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）として指定されるこの状態は、実質的に、アルコール性脂肪性肝炎と組織学的に区別できない。NAFLD に見られる単純な脂肪変性は、短期の罹患率または死亡率の増加と直接関連していないが、この状態から NASH への進行は、肝硬変、肝不全、および肝細胞癌のリスクを劇的に増加させる。実際、NASH は現在、先進国における肝硬変（原因不明の肝硬変を含む）の主な原因のうちの 1 つであると見なされている。

30

【0141】

NASH の正確な原因はまだ解明されておらず、すべての患者においてほぼ確実に同じではない。これは、インスリン抵抗性、肥満、およびメタボリックシンドローム（2 型糖尿病、インスリン抵抗性、中枢性（トルン）肥満、高脂血症、低高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、高トリグリセリド血症、および高血圧に関連する疾患が含まれる）と最も密接に関連している。しかしながら、これらの状態を有するすべての患者が NASH を有しているわけではなく、NASH を有するすべての患者がこれらの状態のうちの 1 つに罹患しているわけでもない。それにもかかわらず、NASH が肝硬変、肝不全、および肝細胞癌につながる潜在的に致命的な状態であることを考えると、効果的な治療に対する明らかな必要性が存在する。

40

【0142】

特定の実施形態では、本発明の化合物（すなわち、そのすべての実施形態を含む、式 I の化合物）は、非アルコール性脂肪性肝疾患の治療に使用するためのものである（または、本明細書に記載されるような、そのような治療のための医薬の製造において有用であるか

50

、または、そのような治療のための方法において有用である)。

【0143】

トリグリセリド脂肪が肝細胞に蓄積するプロセスは、脂肪変性(すなわち、脂肪肝)と呼ばれる。当業者であれば、「脂肪変性」という用語が、細胞内の脂肪(すなわち、脂質)の異常な保持を包含することを理解するであろう。したがって、本発明の第1の態様の特定の実施形態では、治療または予防は、脂肪変性を特徴とする脂肪性肝疾患の治療または予防である。

【0144】

脂肪変性の間、過剰な脂質は、細胞の細胞質を変位させる小胞中に蓄積する。経時的に、小胞は、核を歪めるのに十分大きく成長する場合があります、その状態は、大胞性脂肪変性として既知である。そうでない場合には、状態は、微小胞性脂肪変性と称され得る。脂肪変性は、軽度の場合にはほとんど無害であるが、肝臓中に脂肪が大量に蓄積すると、重大な健康上の問題を引き起こす可能性がある。脂肪変性に関連する危険因子には、真性糖尿病、タンパク質栄養不良、高血圧、肥満、無酸素症、睡眠時無呼吸症、および細胞内の毒素の存在が含まれる。

【0145】

本明細書に記載されるように、脂肪性肝疾患は、アルコールまたはメタボリックシンドローム(例えば、糖尿病、高血圧、肥満、または脂質異常症)と最も一般的に関連している。したがって、根本的な原因に応じて、脂肪性肝疾患は、アルコール関連脂肪性肝疾患または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と診断され得る。

【0146】

アルコールに関連しない脂肪性肝疾患に関連する特定の疾患または状態には、糖尿病、高血圧、肥満、脂質異常症、無ベータリポタンパク血症、グリコーゲン蓄積症、ウェーバー・クリスチャン病、妊娠の急性脂肪肝、および脂肪異栄養症などの代謝状態が含まれる。脂肪性肝疾患に関連する他の非アルコール関連因子には、栄養失調、完全非経口栄養、重度の体重減少、再摂食症候群、空腸バイパス、胃バイパス、多嚢胞性卵巣症候群、および憩室症が含まれる。

【0147】

本発明の化合物は、アルコール関連ではない脂肪性肝疾患と称され得るNAFLDの治療または予防に特に有用であることが見出されている。「アルコール関連ではない」脂肪性肝疾患は、患者のアルコール摂取量が主要な原因因子であると見なされない場合に診断され得る。脂肪性肝疾患を「アルコール関連ではない」と診断するための典型的な閾値は、1日の摂取量が女性対象では20g未満、男性対象では30g未満である。

【0148】

治療せずに放置した場合、脂肪性肝疾患に罹患している対象は、肝臓の炎症(肝炎)を患い始める可能性がある。この炎症の考えられる原因のうちの1つは、肝臓細胞の膜への脂質過酸化損傷であり得ると仮定されている。脂肪肝の炎症は、多くの重篤な状態につながる可能性があるため、炎症が起こる前に脂肪性肝疾患を治療または予防することが望ましい。したがって、本発明の第1の態様の特定の実施形態では、治療または予防は、炎症に関連するNAFLDの治療または予防である。

【0149】

非アルコール性脂肪性肝炎(NAFH)は、NAFLDの最も攻撃的な形態であり、過剰な脂肪蓄積(脂肪変性)が肝臓の炎症を伴う状態である。進行すると、NAFHは、肝臓の瘢痕組織の発達(線維症)を引き起こし、最終的に肝硬変を引き起こす。上記のように、本発明の化合物は、特に肝臓の炎症を伴う場合、NAFLDの治療または予防に有用であることが見出されている。したがって、本発明の化合物はまた、NAFHの治療または予防に有用である。したがって、本発明の第1の態様のさらなる実施形態では、治療または予防は、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFH)の治療または予防である。

【0150】

当業者であれば、本発明の第1の態様の化合物を用いた治療が、同じ状態のためのさらな

10

20

30

40

50

る（すなわち、追加の／他の）治療をさらに含み（すなわち、それと組み合わせられ）得ることを理解するであろう。特に、本発明の化合物を用いた治療は、本明細書に記載されるような脂肪性肝疾患の治療のための他の手段、例えば、当業者に既知である脂肪性肝疾患の治療に有用である1つ以上の他の治療剤を用いた治療、例えば、患者に食事の変更および／もしくは一連の運動を行うことを要求することを含む療法、ならびに／または体重減少を促進するように設計された外科的処置（例えば、胃バンド手術）と組み合わせられ得る。

【0151】

特に、本発明の化合物を用いた治療は、肝臓中の脂肪（例えば、トリグリセリド）のレベルを減少させることができる1つ以上の（例えば、1つの）追加の化合物（すなわち、治療剤）と組み合わせ（例えば、追加の化合物を用いて治療されている患者においても）実施され得る。

10

【0152】

脂肪性肝疾患の治療への言及は、肝細胞中の脂肪（例えば、トリグリセリドレベル）の治療上有意な減少（例えば、少なくとも5重量%の減少、例えば、少なくとも10%、または少なくとも20%、またはさらには25%の減少）の達成を指し得る。

【0153】

医薬組成物

本明細書に記載されるように、本発明の第1の態様の化合物は、医薬品として有用である。そのような化合物は、単独で投与され得るか、または既知の医薬組成物／製剤により投与され得る。

20

【0154】

本発明の第4の態様では、本発明の第1の態様に定義される化合物（すなわち、本発明の化合物）と、任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0155】

当業者であれば、特定の用途のためである本発明の第1の態様の化合物（ならびに、同様に、本発明の化合物に関する使用および使用方法）への本明細書での言及はまた、本明細書に記載の本発明の化合物を含む医薬組成物に適用され得ることを理解するであろう。

【0156】

本発明の第5の態様では、本発明の第1の態様に定義される化合物と、任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体と、を含む、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（本明細書に定義されるような、2型糖尿病など）の治療に使用するための医薬組成物が提供される。

30

【0157】

本発明の代替的な第5の態様では、本明細書に定義される非アルコール性脂肪性肝疾患の治療または予防に使用するための医薬組成物が提供される。

【0158】

当業者であれば、本発明の第1（ひいては、第2および第3）の態様の化合物は、全身のおよび／または局所的に（すなわち、特定の部位で）作用し得ることを理解するであろう。

40

【0159】

当業者であれば、本発明の第1～第5の態様に記載の化合物および組成物は、通常、経口、静脈内、皮下、頬側、直腸、皮膚、鼻腔、気管、気管支、舌下、鼻腔内、局所的、任意の他の非経口経路または吸入によって、薬学的に許容される剤形で投与され得ることを理解するであろう。本明細書に記載の医薬組成物には、経口投与のための錠剤、カプセル、またはエリキシル、直腸投与のための坐剤、非経口または筋肉内投与のための滅菌溶液または懸濁液などの形態の組成物が含まれる。あるいは、特に本発明のそのような化合物が局所的に作用する場合、医薬組成物は、局所投与のために製剤化され得る。

【0160】

したがって、本発明の第4および第5の態様の特定の実施形態では、医薬製剤は、錠剤ま

50

たはカプセル、経口的にまたは注射により摂取される液体形態、坐剤、クリーム、ゲル、発泡体、吸入剤（例えば、鼻腔内投与される）、または局所投与に好適な形態を含む、薬学的に許容される剤形で提供される。疑義を避けるために、そのような実施形態では、本発明の化合物は、固体（例えば、固体分散物）、液体（例えば、溶液中）、またはミセルの形態などの他の形態で存在し得る。

【0161】

例えば、経口投与のための医薬製剤の調製において、化合物は、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチン、または別の好適な成分などの固体粉末成分と、ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフルマル酸ナトリウム、およびポリエチレングリコールワックスなどの崩壊剤および滑沢剤と混合され得る。次いで、混合物は、顆粒に加工され得るか、または錠剤に圧縮され得る。

10

【0162】

軟質ゼラチンカプセルは、例えば、植物油、脂肪、または軟質ゼラチンカプセルに好適な他のビヒクルと一緒に、1つ以上の活性化合物（例えば、本発明の第1、ひいては、第2および第3の態様の化合物、ならびに任意に追加の治療剤）を含有するカプセルを用いて調製され得る。同様に、硬質ゼラチンカプセルは、そのような化合物を、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、またはゼラチンなどの固体粉末成分と組み合わせる含有し得る。

20

【0163】

直腸投与のための投薬量単位は、(i) 中性脂肪基剤と混合された化合物を含有する坐剤の形態で、(ii) 植物油、パラフィン油、もしくはゼラチン直腸用カプセルに好適な他のビヒクルとの混合物中に活性物質を含有するゼラチン直腸用カプセルの形態で、(iii) 既製の微小浣腸剤の形態で、または(iv) 投与直前に好適な溶媒中で再構成される乾燥微小浣腸剤の形態で調製され得る。

【0164】

経口投与のための液体調製物は、シロップまたは懸濁液、例えば、化合物と、糖または糖アルコール、ならびにエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールの混合物からなる製剤の残りの部分と、を含有する、溶液または懸濁液の形態で調製され得る。所望であれば、そのような液体調製物は、着色剤、着香剤、サッカリン、およびカルボキシメチルセルロース、または他の増粘剤を含有し得る。経口投与のための液体調製物はまた、使用前に好適な溶媒を用いて再構成される乾燥粉末の形態で調製され得る。

30

【0165】

非経口投与のための溶液は、薬学的に許容される溶媒中の化合物の溶液として調製され得る。これらの溶液はまた、安定化成分および／または緩衝成分を含有し得、アンプルまたはバイアルの形態で単位用量に分配される。非経口投与のための溶液はまた、使用前に即興的に好適な溶媒を用いて再構成される乾燥調製物として調製され得る。

【0166】

当業者であれば、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩は、様々な用量で（例えば、上記の製剤として）投与され得、好適な用量は、当業者によって容易に決定されることを理解するであろう。経口的、肺的、および局所的投薬量（ならびに皮下投薬量、但し、これらの投薬量は、相対的により低い場合がある）は、1日当たり体重1 kg 当たり約0.01 μg (μg / kg / 日) ~ 約200 μg / kg / 日、好ましくは約0.01 ~ 約10 μg / kg / 日、より好ましくは約0.1 ~ 約5.0 μg / kg / 日の範囲であり得る。例えば、経口投与される場合、そのような化合物を用いた治療は、約0.01 μg ~ 約2000 mg、例えば、約0.1 μg ~ 約500 mg、または1 μg ~ 約100 mg（例えば、約20 μg ~ 約80 mg）の活性成分を典型的に含有する製剤の投与を含み得る。静脈内投与される場合、最も好ましい用量は、定速注入の間、約0.001 ~ 約10

40

50

$\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時}$ の範囲であろう。有利には、治療は、そのような化合物および組成物の1日1回用量での投与を含み得るか、または1日の総投薬量は、1日2回、3回、もしくは4回の分割用量で（例えば、本明細書に記載の用量に関連して1日2回、例えば、 10mg 、 20mg 、 30mg 、もしくは 40mg の用量で1日2回、または $10\mu\text{g}$ 、 $20\mu\text{g}$ 、 $30\mu\text{g}$ 、もしくは $40\mu\text{g}$ の用量で1日2回）投与され得る。

【0167】

いずれの場合でも、当業者（例えば、医師）は、個々の患者に最も好適な実際の投薬量を決定することができ、これは、投与経路、治療される症状の種類および重篤度、ならびに治療される特定の患者の人種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能、および応答によって様々である可能性が高い。上記の投薬量は、平均的な場合の例示であり、当然、より高いまたはより低い投薬量範囲がふさわしい個々の事例が存在し得、そのようなものは本発明の範囲内である。

10

【0168】

上記のように、当業者であれば、本発明の第1の態様の化合物を用いた治療が、同じ状態のためのさらなる（すなわち、追加の／他の）治療をさらに含み（すなわち、それと組み合わせられ）得ることを理解するであろう。特に、本発明の化合物を用いた治療は、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（本明細書に定義されるような、2型糖尿病など）の治療のための他の手段、例えば、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（本明細書に定義されるような、2型糖尿病など）の治療に有用である1つ以上の他の治療剤を用いた治療と組み合わせられ得る。

20

【0169】

本発明の第4および第5の態様の特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の追加の（すなわち、他の）治療薬をさらに含み得る。

【0170】

より具体的な実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、メトホルミン、スルホニル尿素（例えば、カルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、トルブタミド、グリピジド（グルコトロール）、グリクラジド、グリベンクラミド、グリブリド（Micronase）、グリボルヌリド、グリキドン、グリソキセピド、グリコピラミド、グリメピリド（Amaryl）、グリミプリム、JB253、またはJB558）、チアゾリジンジオン（例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン（Avandia）、ロベグリタゾン（Duvie）、およびトログリタゾン（Rezulin））、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤（例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サクサグリブチン、リナグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、ゲミグリブチン、ドゥトグリブチン、およびオマリグリブチン）、SGLT2阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、およびエルツグリフロジン）、ならびにグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）類似体（例えば、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、およびセマグルチド）などの、当業者に既知の2型糖尿病の治療のための薬剤である。

30

【0171】

当業者であれば、治療剤の組み合わせはまた、組み合わせ製品として記載され得、および／またはキットオブパーツとして提供され得ることを理解するであろう。

40

【0172】

本発明の第6の態様では、

（A）本発明の第1の態様に定義される化合物と、

（B）1つ以上の追加の治療剤と、を含み、

構成要素（A）および（B）の各々が、任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して製剤化される、組み合わせ製品が提供される。

【0173】

本発明の第7の態様では、

50

(a) 本発明の第1（または第2および／もしくは第3）の態様に定義される化合物（またはそれを含む医薬組成物）または本発明の第4もしくは第5の態様に定義される医薬組成物と、

(b) 任意に1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合された、1つ以上の他の治療剤と、を含み、

構成要素(a)および(b)が、各々、他方と併せて投与するのに適した形態で提供される、キットオブパーツが提供される。

【0174】

特定の実施形態（例えば、本発明の第6および第7の態様の実施形態）では、追加の治療剤は、当業者に既知の（例えば、本明細書に記載されているもの）、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（例えば、2型糖尿病）の治療に有用な治療剤である。

10

【0175】

例えば、本発明の第4～第5の態様の特定の実施形態では、追加の治療剤は、

(i) 血糖値を低下させることができる、および／または

(ii) インスリン増感剤である、および／または

(iii) インスリン放出を増強することができる、薬剤であり、

この薬剤は、当業者によって容易に特定され、かつ、特に、市販されているそのような治療剤（例えば、欧州または米国での販売許可など、1つ以上の地域における販売許可の対象である薬剤）を含む。

【0176】

当業者であれば、血糖値を低下させることができる治療剤への言及は、関連する化合物を用いた治療前の血糖値と比較した場合に、血液レベルを少なくとも10%（例えば、少なくとも20%、少なくとも30%、または少なくとも40%、例えば、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%、例えば、少なくとも90%）低下させることができる化合物を指し得ることを理解するであろう。

20

【0177】

本発明の第6および第7の態様の代替的な実施形態では、追加の治療剤は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLDなど）を治療または予防するための薬剤であり、この薬剤は、当業者によって容易に特定され、かつ、特に、市販されているそのような治療剤（例えば、欧州または米国での販売許可など、1つ以上の地域における販売許可の対象である薬剤）を含む。

30

【0178】

化合物／組成物の調製

本明細書に記載の医薬組成物／製剤、組み合わせ製品、およびキットは、標準的および／または容認されている薬務に従って調製され得る。

【0179】

したがって、本発明のさらなる態様では、上記に定義される医薬組成物／製剤を調製するためのプロセスが提供され、このプロセスは、上記に定義される本発明の化合物を、1つ以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と関連付けることを含む。

【0180】

本発明のさらなる態様では、上記に定義される組み合わせ製品またはキットオブパーツを調製するためのプロセスが提供され、このプロセスは、上記に定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、高血糖症または高血糖症を特徴とする障害（例えば、2型糖尿病）の治療に有用である他の治療剤、および少なくとも1つの薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と関連付けることを含む。

40

【0181】

本明細書で使用される場合、関連付けることへの言及は、2つの構成要素を互いに併せて投与するのに好適なものにすることを意味する。

【0182】

したがって、上記に定義されるキットオブパーツを調製するためのプロセスに関して、2

50

つの構成要素を互いに「関連付ける」ことにより、本発明者らは、キットオブパーツの 2 つの構成要素が、

(i) 別個の製剤として（すなわち、互いと無関係に）提供され得る（その後、組み合わせ療法において互いに併せて使用するために一緒にされる）こと、または

(ii) 組み合わせ療法において互いに併せて使用するための「組み合わせパック」の別個の構成要素として一緒に包装および提示され得ることを含む。

【0183】

本発明の第 1（ひいては、第 2 および第 3）の態様に定義される化合物（すなわち、本発明の化合物）は、下記に提供される実施例に記載されるものなどの、当業者に周知の技法に従って調製され得る。

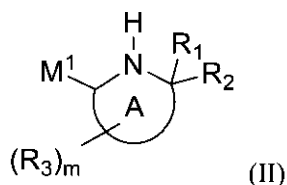
10

【0184】

例えば、本発明の第 1 の態様に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセス（これは、例えば、本発明の第 2 の態様に定義される化合物の調製に利用され得る）が提供され、このプロセスは、

(i) 式 I I の化合物

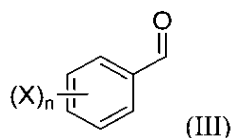
【化 9】



20

（式中、環 A、R 1、R 2、R 3、および m が、本明細書に定義されるとおりであり、M 1 が、好適な金属または金属ハロゲン化物を表す）を、式 I I I の化合物

【化 1 0】

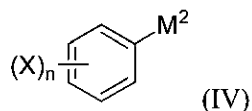


30

（式中、n および X が、本明細書に定義されるとおりである）と、当業者に既知の条件下で反応させるステップ、

(ii) 式 I V の化合物

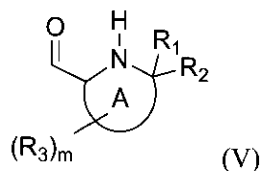
【化 1 1】



（式中、n および X が、本明細書に定義されるとおりであり、M 2 が、好適な金属または金属ハロゲン化物を表す）を、式 V の化合物

40

【化 1 2】

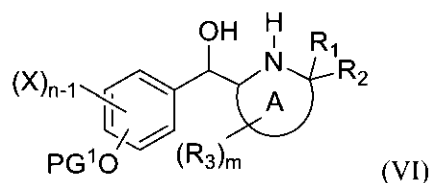


（式中、環 A、R 1、R 2、R 3、および m が、本明細書に定義されるとおりである）と、当業者に既知の条件下で反応させるステップ、

50

(i i i) 少なくとも 1 つの X が存在し、かつ、 $-OH$ を表す化合物について、式 V I の化合物

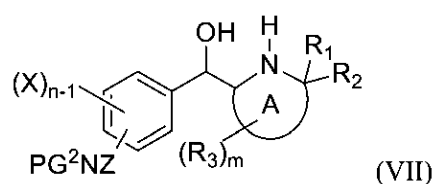
【化 1 3】



(式中、環 A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、および m が、本明細書のとおりであり、 PG^1 が、当業者に既知の好適な保護基を表す) を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、

(i v) 少なくとも 1 つの X が存在し、かつ、 NH_2 を表す化合物について、式 V I I の化合物

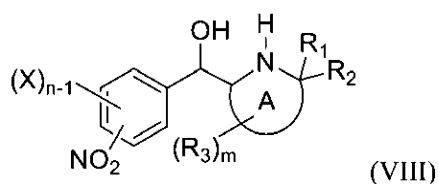
【化 1 4】



(式中、環 A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、および m が、本明細書に定義されたとおりであり、 Z が、 H または PG^3 を表し、 PG^2 および PG^3 が、各々、当業者に既知の好適な保護基を表す) を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、

(v) 少なくとも 1 つの X が存在し、かつ、 NH_2 を表す化合物について、式 V I I I の化合物

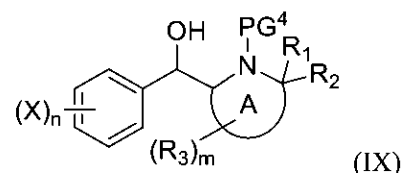
【化 1 5】



(式中、環 A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、および m が、本明細書に定義されたとおりである) を、当業者に既知の条件下で還元するステップ、

(v i) 式 I X の化合物

【化 1 6】



(式中、環 A、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、および m が、本明細書に定義されたとおりであり、 PG^4 が、当業者に既知の好適な保護基を表す) を、当業者に既知の条件下で脱保護するステップ、または

(v i i) 式 X の化合物

10

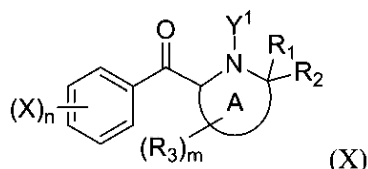
20

30

40

50

【化 17】



(式中、環 A、X、R¹、R²、R³、n、および m が、本明細書に定義されるとおりであり、Y¹ が、H または PG⁵ を表し、PG⁵ が、当業者に既知の好適な保護基を表す) を、好適な触媒 (例えば、必須 OH 基を担持する炭素に立体中心を有する化合物、例えば、式 I A 1 ~ 4 の化合物について、好適な触媒は、(1 S, 2 S) - (+) - N - (4 - トルエンスルホニル) - 1, 2 - ジフェニルエチレンジアミンと [Ru (シメン) Cl₂]₂) との間の複合体であり得る) の存在下、水素もしくは好適な水素供与体 (ギ酸など) の存在下、ならびに任意に塩基 (例えば、Et₃N) の存在下、および好適な溶媒 (C₆H₆ など) の存在下で還元するステップを含む。

10

【0185】

式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、および X の化合物は、市販されているか、文献において既知であるか、あるいは、本明細書に記載のプロセスと同様に、または適切な試薬および反応条件を使用して、利用可能な出発材料 (例えば、適切に置換されたベンズアルデヒド、スチレン、またはフェナシルプロミド、もしくはフェナシルクロリドなど) から、標準的な技法に従って、慣用的な合成手順によってのいずれかで得られ得る。この点に関して、当業者は、特に、B. M. Trost および I. Fleming による「Comprehensive Organic Synthesis」, Pergamon Press, 1991 を参照し得る。用いられ得るさらなる参考文献には、「Science of Synthesis」, Volumes 9 - 17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006 が含まれる。

20

【0186】

上記に定義される置換基 X および R¹ は、式 I の化合物を調製するための上記のプロセス後またはプロセス中に、当業者に周知の方法により、1 回以上修飾され得る。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、脱水素化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化、およびニトロ化が含まれる。前駆体基は、反応順序中の任意の時点で、異なるそのような基に、または式 I に定義される基に変化させることができる。当業者はまた、A. R. Katritzky、O. Meth-Cohn、および C. W. Rees による「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」, Pergamon Press, 1995、ならびに／または R. C. Larock による「Comprehensive Organic Transformations」, Wiley-VCH, 1999 を参照し得る。

30

【0187】

そのような化合物は、それらの反応混合物から単離され得、必要に応じて、当業者に既知の慣用的な技法を使用して精製され得る。したがって、本明細書に記載の本発明の化合物を調製するためのプロセスは、最終ステップとして、本発明の化合物の単離および任意に精製 (例えば、式 I の化合物の単離および任意に精製) を含み得る。

40

【0188】

当業者であれば、特定の立体化学を有する式 I の化合物は、本明細書に記載のプロセスにおいて、必要とされる立体化学を有する好適な出発材料を反応させることによって提供され得ることを理解するであろう。さらに、当業者であれば、必要とされる立体化学を有する適切な出発材料は、本明細書に記載のプロセスと同様に調製され得ることを理解するであろう。

50

【0189】

上記および下記のプロセスにおいて、中間体化合物の官能基が、保護基により保護される必要があり得ることは、当業者によって理解されるであろう。官能基の保護および脱保護は、上述したスキームにおける反応の前または後に行われ得る。

【0190】

保護基は、当業者に周知である技法および下記の技法に従って、適用および除去され得る。例えば、本明細書に記載の保護された化合物／中間体は、標準的な脱保護技法を使用して、保護されていない化合物に化学的に変換され得る。関与する化学の種類は、保護基の必要性および種類、ならびに合成を達成するための順序を決定付けるであろう。保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) に十分に記載されている。

10

【0191】

本明細書に記載の化合物（特に、本発明の第1、ひいては、第2および第3の態様に定義される化合物）は、前述の症候に使用するためのものであるかどうかに関わらず、先行技術において既知の化合物よりも、より有効であり、より毒性が低く、より長く作用し、より強力であり、より副作用が少なく、より容易に吸収され、かつ／またはより良好な薬物動態プロファイル（例えば、より高い経口バイオアベイラビリティおよび／またはより低いクリアランス）を有し、かつ／または他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的特性を有する、という利点を有し得る。特に、そのような化合物は、それらがより有効であり、かつ／またはインビボで有利な特性を呈するという利点を有し得る。

20

【0192】

理論に拘束されることは望まないが、本明細書に記載の化合物は、骨格筋細胞におけるグルコース取り込みの増加を可能にする、 β_2 -アドレナリン受容体の強力な作動薬であると考えられている。

【0193】

加えて、本明細書に記載の化合物は、cAMP産生を誘導しない（またはその誘導において最小限の効果のみを有する） β_2 -アドレナリン受容体の作動薬であると考えられている。これは、他の治療により生じ得るものより低いレベルの副作用を伴って、骨格筋細胞におけるグルコース取り込みの増加を可能にすると考えられている。さらに、本明細書に記載の化合物を、血糖値を低下させることができる治療剤と組み合わせることは、有効な組み合わせ療法を提供すると考えられている。

30

【実施例】

【0194】

本発明を以下の実施例により例証する。

【0195】

化学物質および試薬は、商業的供給元から入手し、別途記載されない限り、受領したままの状態で使用した。感湿性試薬を伴うすべての反応は、窒素またはアルゴンの正圧下で、オープンまたは火力乾燥したガラス器具内で行った。

【0196】

略語

本明細書で使用される略語は、当業者には既知であろう。特に、以下の略語が本明細書で使用され得る。

40

【表 1】

AcOH	酢酸
aq	水溶液
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカーボネート
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
iPrOH	イソプロパノール
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Pd-C	パラジウム炭素
rt	室温
sat	飽和
TBDMS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル
THF	テトラヒドロフラン

10

【0197】

実施例化合物

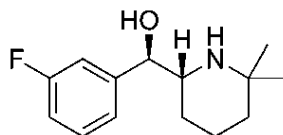
命名法と、図で示される化合物の構造との間に相違がある場合には、（与えられ得るあらゆる実験の詳細と矛盾しない限り、かつ／または文脈から明確でない限り、）後者が優先される。

20

【0198】

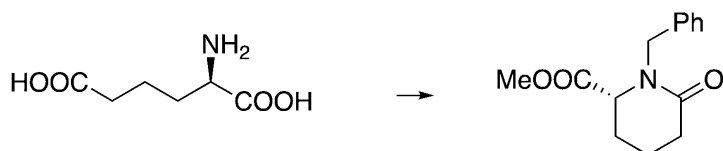
実施例 1：(R) - ((R) - 6, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノール

【化 18】



30

(a) メチル (R) - 1 - ベンジル - 6 - オキソピペリジン - 2 - カルボキシレート
【化 19】



クロロトリメチルシラン (8.3 mL、65 mmol) を、MeOH (35 mL) 中の (R) - 2 - アミノアジピン酸 (3.0 g、18.6 mmol) の氷冷溶液に滴下した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (30 mL) 中に溶解した。ベンズアルデヒド (2.08 mL、20.5 mmol)、トリエチルアミン (3.37 mL、24.2 mmol)、および MgSO₄ (1.12 g、9.3 mmol) を 0℃で添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮した。Et₂O (50 mL) を添加し、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、MeOH (40 mL) 中に溶解した。NaBH₄ (1.27 g、33.5 mmol) を 0℃で少しずつ添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。H₂O を添加し、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。EtOH (7 mL) および AcOH (3 滴) を添加し、混合物を 80℃で 24 時間加熱し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー

40

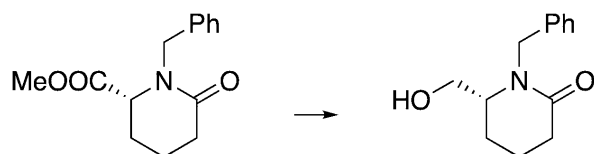
50

により精製して、副題化合物（2.9 g、63%）を得た。

【0199】

(b) (R)-1-ベンジル-6-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2-オン

【化20】



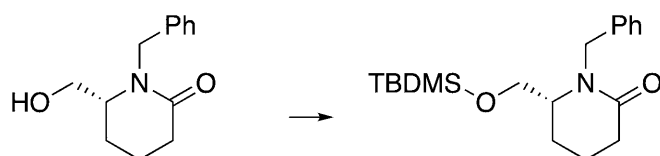
10

水素化トリエチルホウ素リチウム（THF中1.7M、6.3mL、10.7mmol）を、THF（40mL）中のメチル（R）-1-ベンジル-6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート（1.2g、4.85mmol）に0℃で添加し、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（1.0g、94%）を得た。

【0200】

(c) (R)-1-ベンジル-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピペリジン-2-オン

【化21】



20

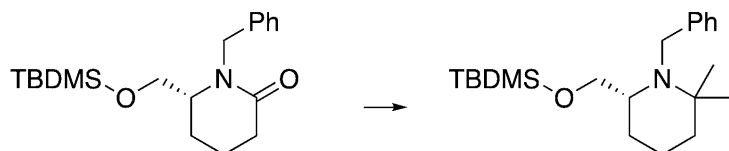
イミダゾール（456mg、6.70mmol）およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド（808mg、5.36mmol）を、(R)-1-ベンジル-6-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2-オン（980mg、4.47mmol）およびDMF（8mL）の混合物に室温で添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、Et₂OおよびH₂Oを添加した。層を分離し、水層をEt₂Oで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（1.20g、81%）を得た。

30

【0201】

(d) (R)-1-ベンジル-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピペリジン

【化22】



40

新たに蒸留したトリフルオロメタンスルホン酸無水物（531μL、3.24mmol）を、(R)-1-ベンジル-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピペリジン-2-オン（900mg、2.7mmol）、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン（665mg、3.24mmol）、およびCH₂Cl₂（20mL）の混合物に-78℃で滴下した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、メチルマグネシウムブロミド（Et₂O中3M、2.7mL、8.1mmol）を滴下した。攪拌した混合物を3時間かけてゆっくりと室温に到達させ、NH₄Cl（飽和水溶液、10mL

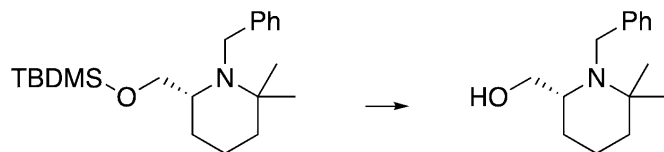
50

) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (731 mg、78%) を得た。

【0202】

(e) (R) - (1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール

【化23】



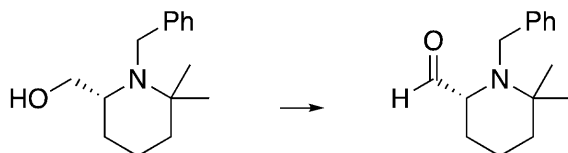
10

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、1.15 mL、1.15 mmol) を、THF (8 mL) 中の (R) - 1-ベンジル-6-((tert-ブチルジメチルシリル)(オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン (200 mg、0.58 mmol) の溶液に室温で添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (105 mg、78%) を得た。

【0203】

(f) (R) - 1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-カルバルデヒド

【化24】



20

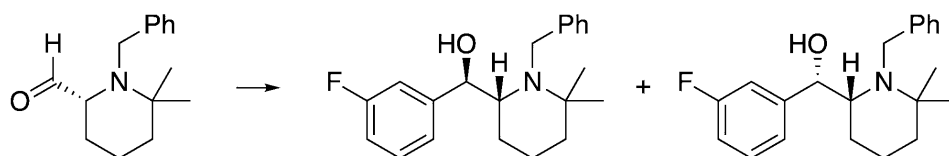
CH_2Cl_2 (1 mL) 中の DMSO (95 μL 、1.14 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の塩化オキサリル (56 μL 、0.64 mmol) に -78°C で滴下した。 -78°C で 30 分後、 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中の (R) - (1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノール (125 mg、0.54 mmol) の溶液を添加した。 -78°C で 30 分後、トリエチルアミン (373 μL 、2.68 mmol) を滴下した。 -78°C で 10 分後、フラスコを氷水浴に入れ、1 時間攪拌し、室温に加温させ、室温で 30 分間攪拌した。 H_2O を添加し、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で洗浄し、合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、副題生成物 (120 mg、97%) を得、これを精製することなく次のステップで使用した。

【0204】

(g) (R) - ((R) - 1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールおよび

(S) - ((R) - 1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノール

【化25】



30

40

1-ブロモ-3-フルオロベンゼンおよび Mg から THF 中で 20 分間 80°C のマイクロ

50

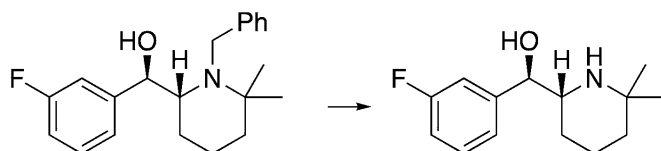
波照射により調製した 3-フルオロフェニルマグネシウムブロミド (THF 中 0.9 M、1.02 mL、0.92 mmol) を、THF (1 mL) 中の CeCl_3 (226 mg、0.92 mmol) の懸濁液に -78°C で滴下した。 -78°C で 1 時間後、THF (2 mL) 中の (R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-カルバルデヒド (85 mg、0.37 mmol) の溶液を滴下した。温度を 4 時間かけて室温に到達させた。 NH_4Cl (飽和水溶液) を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、(R)-((R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール (34 mg、28%) および (S)-((R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール (67 mg、56%) を得た。

10

【0205】

(h) (R)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール

【化26】



20

Pd-C (10%、8.1 mg、0.008 mmol) およびギ酸アンモニウム (48 mg、0.76 mmol) を、 $i\text{PrOH}$ (1 mL) 中の (R)-((R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール (25 mg、0.076 mmol) の混合物に添加し、混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を Et_2O /ペンタンから結晶化して、表題化合物 (10 mg、55%) を得た。

【0206】

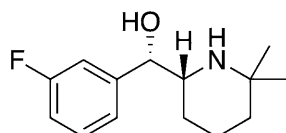
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.33~7.27 (m、1H)、7.13~7.05 (m、2H)、7.00~6.93 (m、1H)、4.29 (d、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H)、2.84 (ddd、 $J=11.6$ 、6.7、2.8 Hz、1H)、1.66~1.57 (m、1H)、1.51~1.35 (m、3H)、1.22 (td、 $J=13.3$ 、4.2 Hz、1H)、1.12 (s、3H)、1.11~1.00 (m、1H)、1.07 (s、3H)。

30

【0207】

実施例 2 : (S)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール

【化27】



40

表題化合物を、実施例 1、ステップ (h) の手順に従って、(S)-((R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノール (実施例 1、ステップ (g) を参照) から単離した。

【0208】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.36~7.23 (m、1H)、7.11~7.06 (m、2H)、6.98~6.91 (m、1H)、4.59 (d、 $J=4.0\text{ Hz}$ 、1H)、3.04 (ddd、 $J=11.6$ 、4.0、3.0 Hz、1H)、1.62~1.52 (m、1H)、1.49~1.35 (m、2H)、1.29~1.15

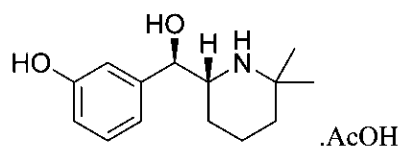
50

(m、2 H)、1.13 (s、3 H)、1.12 (s、3 H)、1.11～1.00 (m、1 H)

【0209】

実施例3：3-((R)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノールアセテート

【化28】



10

表題化合物を、実施例1、ステップ(g)および(h)の手順に従って、(R)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-カルバルデヒドおよび3-ベンジルオキシフェニルマグネシウムブロミドから調製し、MeCN中の2%のAcOH～100%のMeCNの勾配で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。

【0210】

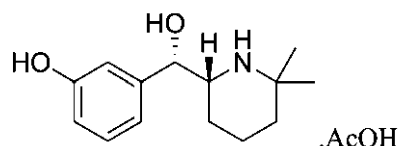
¹H NMR (400 MHz、D₂O)：δ 7.38～7.32 (m、1 H)、6.99～6.95 (m、1 H)、6.94～6.88 (m、2 H)、4.92 (d、J=4.0 Hz、1 H)、3.60 (dddd、J=12.4、3.7、2.7 Hz、1 H)、1.92 (s、3 H)、1.79～1.68 (m、3 H)、1.68～1.54 (m、2 H)、1.54～1.47 (m、1 H)、1.43 (s、3 H)、1.40 (s、3 H)。

20

【0211】

実施例4：3-((S)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェノールアセテート

【化29】



30

表題化合物を、実施例1、ステップ(g)および(h)の手順に従って、(S)-1-ベンジル-6,6-ジメチルピペリジン-2-カルバルデヒドおよび3-ベンジルオキシフェニルマグネシウムブロミドから調製し、MeCN中の2%のAcOH～100%のMeCNの勾配で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。

【0212】

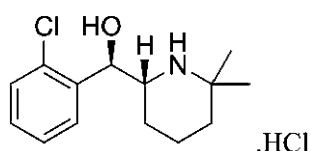
¹H NMR (400 MHz、D₂O)：δ 7.38～7.32 (m、1 H)、6.99～6.95 (m、1 H)、6.94～6.88 (m、2 H)、4.92 (d、J=4.0 Hz、1 H)、3.60 (dddd、J=12.4、3.7、2.7 Hz、1 H)、1.92 (s、3 H)、1.79～1.68 (m、3 H)、1.68～1.54 (m、2 H)、1.54～1.47 (m、1 H)、1.43 (s、3 H)、1.40 (s、3 H)。

40

【0213】

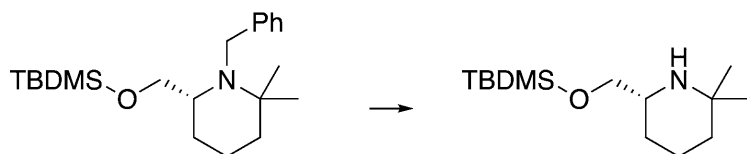
実施例5：(R)-((2-クロロフェニル)((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)メタノールヒドロクロリド

【化30】



50

(a) (R)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylpiperidine
【化31】



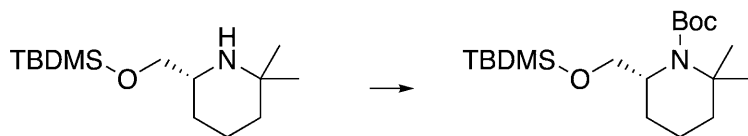
(R)-1-benzyl-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylpiperidine (1 g, 2.9 mmol) (実施例1、ステップ(d)を参照)、C上のPd(OH)₂ (20重量%、2.0 g, 1.4 mmol)、および新たに蒸留したEtOAc (25 mL)の混合物を、周囲温度および圧力で1時間水素化し、セライトを通して濾過した。固体をEtOAcおよび濾液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、副題化合物 (0.66 g, 89%) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0214】

(b) tert-butyl (R)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylpiperidine-1-carboxylate
【化32】

20

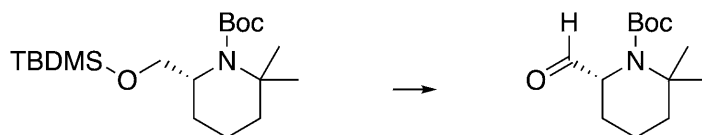


(R)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylpiperidine (0.66 g, 2.6 mmol) および Boc₂O (0.67 g, 3.1 mmol) の混合物を、60℃で72時間加熱し、冷却し、クロマトグラフィーにより精製して、副題生成物 (0.77 g, 84%) を得た。

30

【0215】

(c) tert-butyl (R)-6-formyl-2,2-dimethylpiperidine-1-carboxylate
【化33】



tert-butyl (R)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylpiperidine-1-carboxylate (0.77 g, 2.2 mmol)、NH₄F (1.6 g, 44 mmol)、および無水MeOH (50 mL)の混合物を、40℃で16時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、CH₂Cl₂ (30 mL) 中のデス・マーチンペルヨージナン (0.96 g, 2.3 mmol) を注射器を介して添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、NaOH (水溶液、1 M、30 mL) を添加した。混合物を10分間激しく攪拌し、層を分離した。水相をCH₂Cl₂で洗浄し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (0.24 g, 49%) を得た。

40

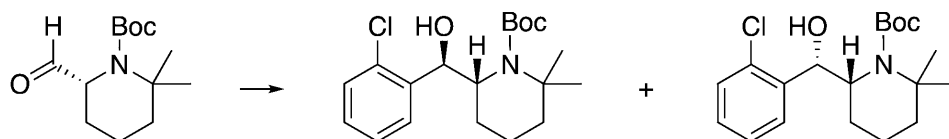
【0216】

(d) tert-butyl (R)-6-((R)-(2-chlorophenyl)(hydroxy))

50

メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび *tert*-ブチル (R) - 6 - ((S) - (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化34】



2-クロロフェニルマグネシウムブロミド (THF中1M、0.49mL、0.49mmol、1-ブromo-2-クロロベンゼンおよび *i*PrMgCl・LiCl複合体から0℃で新たに調製) を、THF (5mL) 中の *tert*-ブチル (R) - 6-ホルミル-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (96mg、0.40mmol) の溶液に-20℃で滴下した。20分後、NH₄Cl (飽和水溶液) を添加し、混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (65mg、46%) を得た。クロマトグラフィー中、(R, S) - 異性体も単離した (60mg、43%)。

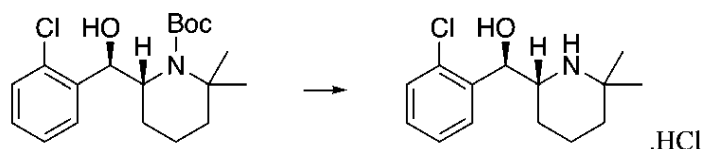
10

【0217】

(e) (R) - ((2-クロロフェニル) ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

20

【化35】



tert-ブチル (R) - 6 - ((R) - (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (50mg、0.14mmol)、CeCl₃・7H₂O (79mg、0.21mmol)、NaI (28mg、0.18mmol)、およびMeCN (1.5mL) の混合物を、100℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。EtOAcおよびNaOH (水溶液、1M) を添加し、混合物を無色になるまで振とうした。層を分離し、有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を乾燥Et₂O (5mL) 中に溶解し、HCl (Et₂O中2M、78μL、0.16mmol) を滴下した。混合物を室温で15分間攪拌し、固体を回収し、Et₂O、続いてMeCNで洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (30mg、73%) を得た。

30

【0218】

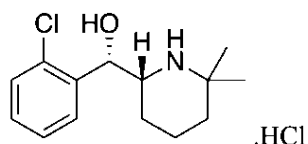
¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 7.69~7.64 (m、1H)、7.46~7.39 (m、2H)、7.38~7.31 (m、1H)、5.23 (d、J=9.3Hz、1H)、3.45~3.37 (m、1H)、1.80~1.71 (m、1H)、1.71~1.56 (m、3H)、1.56~1.47 (m、1H)、1.50 (s、3H)、1.44~1.37 (m、1H、重複)、1.43 (s、3H)

40

【0219】

実施例6：(S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化 3 6】



表題化合物を、実施例 5、ステップ (e) の手順に従って、tert-ブチル (R)-6-(2-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 5、ステップ (d) で単離) から調製した。

10

【0220】

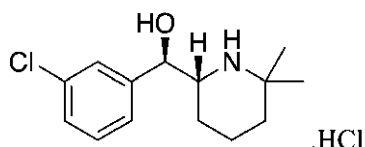
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.46~7.38 (m, 2H), 7.34 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.63 (dt, $J=12.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.81~1.55 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40~1.32 (m, 1H)。

【0221】

実施例 7: (R)-6-(2-クロロフェニル) ((R)-6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化 3 7】

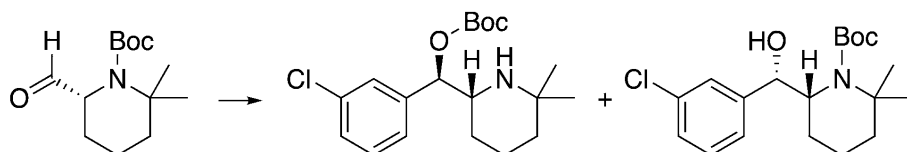
20



(a) tert-ブチル (R)-6-((S)-(3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル)-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル ((R)-(3-クロロフェニル) ((R)-6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メチル) カーボネート

【化 3 8】

30



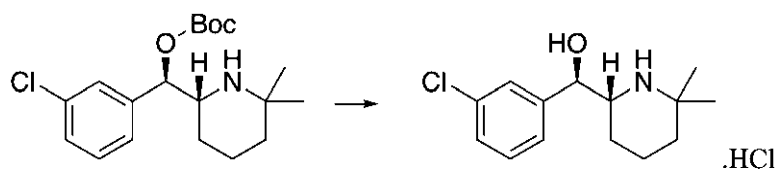
副題化合物の混合物を、実施例 5、ステップ (d) に従って、tert-ブチル (R)-6-ホルミル-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび 3-クロロフェニルマグネシウムブロミドから得、クロマトグラフィーにより分離した。

【0222】

40

(b) (R)-6-(3-クロロフェニル) ((R)-6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化 3 9】



表題化合物を、実施例 5、ステップ (e) に従って、tert-ブチル ((R)-(3-

50

クロロフェニル) ((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)メチル)カーボネートから調製した。

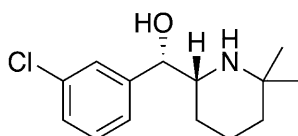
【0223】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.30~7.19 (m, 3H), 6.13 (dd, J=8.8, 6.1 Hz, 1H), 5.20~5.05 (m, 1H), 3.40~3.23 (m, 1H), 1.97 (td, J=13.8, 3.9 Hz, 1H), 1.79~1.61 (m, 5H), 1.61~1.44 (m, 2H), 1.41 (d, J=4.2 Hz, 3H), 1.30~1.18 (m, 1H)。

【0224】

実施例8: (S)-(2-クロロフェニル)((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)メタノールヒドロクロリド

【化40】



表題化合物を、実施例5、ステップ(e)に従って、tert-ブチル(R)-6-((S)-(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(実施例7、ステップ(a)を参照)から調製した。

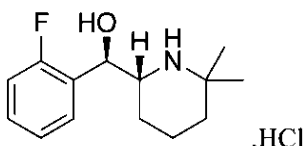
【0225】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.96 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.46~7.43 (m, 1H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.25~7.15 (m, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.30 (t, J=11.3 Hz, 1H), 1.91~1.77 (m, 1H), 1.77~1.66 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.62~1.55 (m, 1H), 1.54~1.40 (m, 5H)。

【0226】

実施例9: (R)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド

【化41】



表題化合物を、実施例5の手順に従って、ステップ(d)の2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。

【0227】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.3~7.57 (m, 1H), 7.44~7.36 (m, 1H), 7.31~7.25 (m, 1H), 7.17~7.09 (m, 1H), 4.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.47~7.37 (m, 1H), 1.80~1.72 (m, 1H), 1.71~1.59 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.48~1.38 (m, 2H)。

【0228】

実施例10: (S)-((R)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド

10

20

30

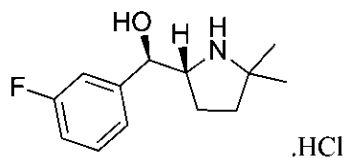
40

50

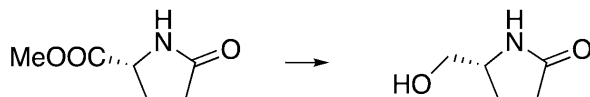
CN1CCCCC1[C@H](O)Cc2ccccc2F.Cl

10

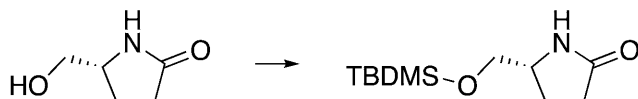
【化 4 3】



【化 4 4】

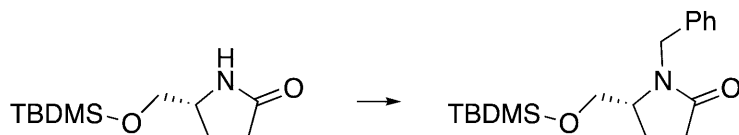


【化 4 5】



50

【化 4 6】



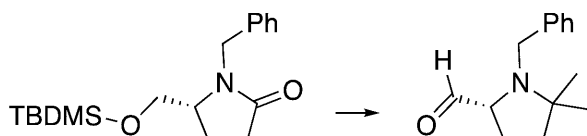
THF (18.5 mL) 中の (R) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピロリジン - 2 - オン (1.24 g、5.42 mmol) を、NaH (鉱油中 60% の分散液)、325 mg、8.13 mmol、ペンタンで洗浄) および THF (7 mL) の混合物を 0℃ で滴下した。混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、ベンジルブロミド (0.97 mL、8.13 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で 10 分間、および還流で 90 分間攪拌した。反応を H₂O で慎重にクエンチした。EtOAc を添加し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (1.35 g、78%) を得た。

10

【0233】

(d) (R) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - カルバルデヒド

【化 4 7】



20

副題化合物を、実施例 1、ステップ (d) ~ (f) の手順に従って調製した。

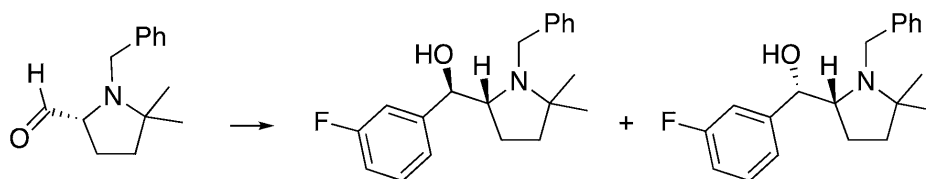
【0234】

(e) (R) - ((R) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールおよび

(S) - ((R) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノール

【化 4 8】

30



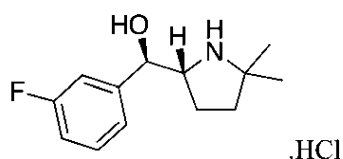
副題化合物を、実施例 1、ステップ (g) の手順に従って調製し、クロマトグラフィーによって分離した。

【0235】

(f) (R) - ((R) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

40

【化 4 9】



表題化合物を、実施例 1、ステップ (h) の手順に従って、(R) - ((R) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールか

50

ら調製し、続いて実施例 5、ステップ (e) に記載されるように、Et₂O 中の HCl を添加した。

【0236】

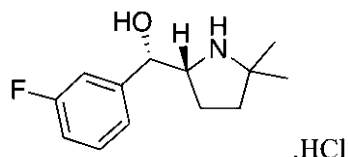
¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ 7.54~7.44 (m, 1H)、7.33~7.23 (m, 2H)、7.23~7.15 (m, 1H)、4.88 (d, J=8.5 Hz, 1H)、4.10~3.99 (m, 1H)、2.05~1.81 (m, 4H)、1.56 (s, 3H)、1.47 (s, 3H)。

【0237】

実施例 12 : (S) - ((R) - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

10

【化 50】



表題化合物を、実施例 1、ステップ (h) の手順に従って、(S) - ((R) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールから調製し、続いて実施例 5、ステップ (e) に記載されるように、Et₂O 中の HCl を添加した。

20

【0238】

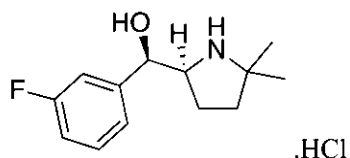
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.32~7.22 (m, 1H)、7.16~7.06 (m, 2H)、6.97~6.86 (m, 1H)、4.72 (d, J=3.5 Hz, 1H)、3.39~2.79 (br s, 2H)、1.80~1.65 (m, 1H)、1.65~1.45 (m, 2H)、1.45~1.30 (m, 2H)、1.26 (s, 3H)、1.23 (s, 3H)。

【0239】

実施例 13 : (R) - ((S) - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

30

【化 51】



表題化合物を、実施例 11、ステップ (e) および (f) の手順に従って、(S) - 1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - カルバルデヒド (実施例 11、ステップ (a) ~ (d) の手順に従って、メチル (S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシレートから調製) および 3 - フルオロマグネシウムブロミドから調製した。

40

【0240】

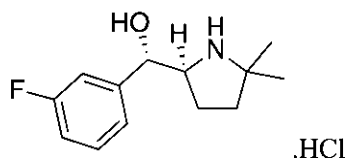
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52~7.43 (m, 1H)、7.30~7.20 (m, 2H)、7.20~7.11 (m, 1H)、5.06 (d, J=5.0 Hz, 1H)、4.15~4.07 (m, 1H)、2.18~2.06 (m, 1H)、2.06~1.88 (m, 3H)、1.49 (s, 3H)、1.43 (s, 3H)。

【0241】

実施例 14 : (S) - ((S) - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

50

【化 5 2】



表題化合物を、実施例 11、ステップ (e) および (f) の手順に従って、(S)-1-ベンジル-5,5-ジメチルピロリジン-2-カルバルデヒド (実施例 11、ステップ (a) ~ (d) の手順に従って、メチル (S)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートから調製) および 3-フルオロマグネシウムブロミドから調製した。

10

【0242】

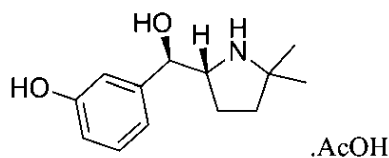
^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.51 ~ 7.43 (m, 1H), 7.31 ~ 7.21 (m, 2H), 7.21 ~ 7.14 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.10 ~ 3.99 (m, 1H), 2.05 ~ 1.81 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

【0243】

実施例 15: (R)-((R)-5,5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル フェノールアセテート

【化 5 3】

20



表題化合物を、実施例 11、ステップ (e) および (f) の手順に従って、(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルバルデヒド (実施例 11、ステップ (d) を参照) および 3-ベンジルオキシマグネシウムブロミドから調製し、MeCN中の2%のAcOH ~ 100%のMeCNの勾配で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。

30

【0244】

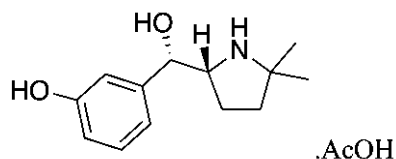
^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.41 ~ 7.30 (m, 1H), 7.07 ~ 6.99 (m, 1H), 6.99 ~ 6.88 (m, 2H), 4.86 ~ 4.73 (m, 1H, 重複), 2.07 ~ 1.77 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

【0245】

実施例 16: (S)-((R)-5,5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル フェノールアセテート

【化 5 4】

40



表題化合物を、実施例 11、ステップ (e) および (f) の手順に従って、(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルバルデヒド (実施例 11、ステップ (d) を参照) および 3-ベンジルオキシマグネシウムブロミドから調製し、MeCN中の2%のAcOH ~ 100%のMeCNの勾配で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。

50

。

【0246】

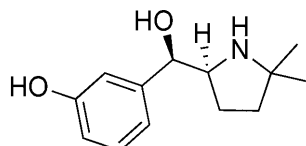
^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.22~7.15 (m, 1H)、6.87~6.81 (m, 1H)、6.81~6.76 (m, 1H)、6.76~6.71 (m, 1H)、4.81 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)、3.96~3.87 (m, 1H)、2.00~1.80 (m, 2H)、1.80~1.73 (m, 5H)、1.31 (s, 3H)、1.26 (s, 3H)。

【0247】

実施例17: (R) - ((S) - 5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール

10

【化55】



表題化合物を、実施例11、ステップ(e)および(f)の手順に従って、(S) - 1-ベンジル-5, 5-ジメチルピロリジン-2-カルバルデヒド (実施例11、ステップ(a)~(d)の手順に従って、メチル(S) - 5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートから調製) および3-ベンジルオキシマグネシウムブロミドから調製した。

20

【0248】

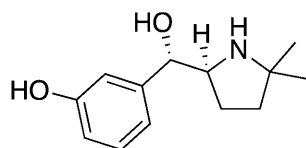
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.18~7.11 (m, 1H)、6.87~6.80 (m, 2H)、6.70~6.64 (m, 1H)、4.65 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H)、3.44~3.37 (m, 1H)、1.93~1.81 (m, 1H)、1.70~1.51 (m, 3H)、1.25 (s, 3H)。

【0249】

実施例18: (S) - ((S) - 5, 5-ジメチルピペリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェノール

30

【化56】



表題化合物を、実施例11、ステップ(e)および(f)の手順に従って、(S) - 1-ベンジル-5, 5-ジメチルピロリジン-2-カルバルデヒド (実施例11、ステップ(a)~(d)の手順に従って、メチル(S) - 5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートから調製) および3-ベンジルオキシマグネシウムブロミドから調製した。

40

【0250】

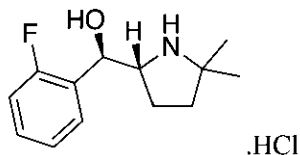
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.17~7.09 (m, 1H)、6.97~6.92 (m, 1H)、6.78~6.69 (m, 2H)、4.77~4.40 (br. s, 3H)、4.33 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、3.52~3.42 (m, 1H)、1.86~1.52 (m, 4H)、1.24 (s, 3H)、1.18 (s, 3H)。

【0251】

実施例19: (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

50

【化 5 7】



表題化合物を、実施例 11 の手順に従って、2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。

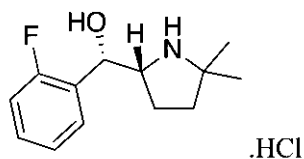
【0252】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 7.59~7.40 (m, 2H)、7.34~7.14 (m, 2H)、5.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.21~4.14 (m, 1H)、2.07~1.79 (m, 4H)、1.54 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)。

【0253】

実施例 20 : (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化 5 8】



表題化合物を、実施例 11 の手順に従って、2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。

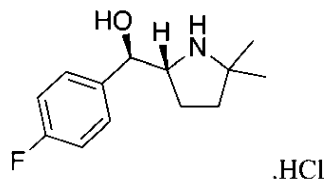
【0254】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 7.62~7.51 (m, 1H)、7.49~7.40 (m, 1H)、7.35~7.26 (m, 1H)、7.25~7.14 (m, 1H)、5.33 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、4.26~4.11 (m, 1H)、2.22~1.88 (m, 4H)、1.51 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)。

【0255】

実施例 21 : (R) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化 5 9】



表題化合物を、実施例 11 の手順に従って、4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。

【0256】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 7.49~7.46 (m, 2H)、7.23~7.17 (m, 2H)、4.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.05 (q, $J=8.4$ Hz, 1H)、2.13~1.74 (m, 4H)、1.53 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)。

【0257】

実施例 22 : (S) - ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) (4-フルオ

10

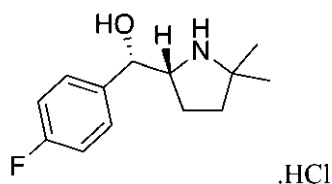
20

30

40

50

ロフェニル) メタノールヒドロクロリド
【化 6 0】



表題化合物を、実施例 11 の手順に従って、4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。

10

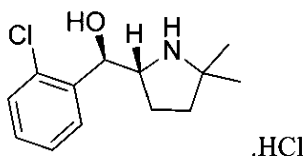
【0258】

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.55~7.42 (m, 2H)、7.33~7.09 (m, 2H)、5.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)、4.13~4.07 (m, 1H)、2.22~1.86 (m, 4H)、1.48 (s, 3H)、1.43 (s, 3H)。

【0259】

実施例 23: (R)-(2-クロロフェニル)((R)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)メタノールヒドロクロリド

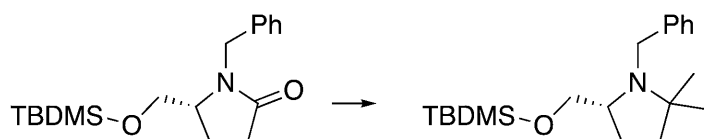
【化 6 1】



20

(a) (R)-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン

【化 6 2】



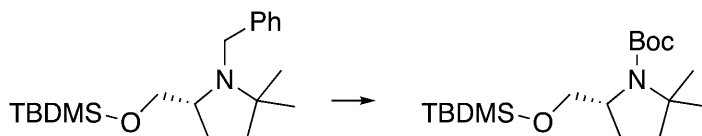
30

副題化合物を、実施例 1、ステップ (d) の手順に従って、(R)-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン(実施例 11、ステップ (c) を参照) から調製した。

【0260】

(b) tert-ブチル(R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 6 3】



40

EtOAc (24.4 mL) 中の (R)-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン (0.74 g, 2.22 mmol) の溶液を、炭素上の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%、1.56 g, 1.11 mmol)、 Boc_2O (0.58 g, 2.66 mmol)、および EtOAc (9.6 mL) の混合物に添加した。混合物を周囲温度および圧力で 20 時間水素化し、セライトを通して

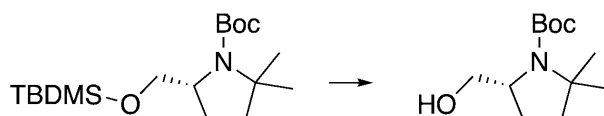
50

濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（0.61g、81%）を得た。

【0261】

(c) tert-ブチル(R)-5-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化64】



10

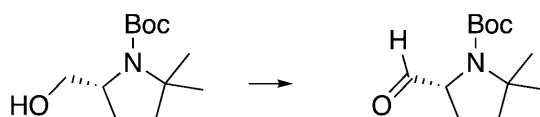
THF中のフッ化テトラブチルアンモニウム（THF中1M、8.58mL、3.58mmol）の溶液を、THF（4.5mL）中のtert-ブチル(R)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)(オキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート（0.61g、1.79mmol）の溶液に室温で添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（0.40g、99%）を得た。

【0262】

(d) tert-ブチル(R)-5-ホルミル-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化65】



CH₂Cl₂（1.9mL）中のジメチルスルホキシド（0.31mL、4.41mmol）の溶液を、塩化オキサリル（0.18mL、2.12mmol）およびCH₂Cl₂（1.9mL）の攪拌混合物に-78℃で添加した。-78℃で30分後、CH₂Cl₂（3.6mL）中のtert-ブチル(R)-5-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート（0.40g、1.76mmol）の溶液を、-78℃で滴下した。-78℃で30分後、トリエチルアミン（1.23mL、8.83mmol）を添加し、混合物を0℃に加温させて、0℃で1時間攪拌し、室温に加温させて、室温で30分間攪拌した。水を添加し、有機相を回収した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（0.35g、87%）を得た。

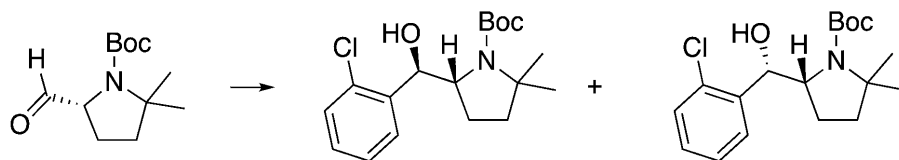
30

【0263】

(e) tert-ブチル(R)-5-((R)-(2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル(R)-5-((S)-(2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

40

【化66】



副題化合物を、実施例1、ステップ(g)の手順に従って、tert-ブチル(R)-5

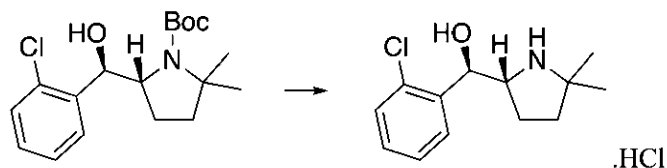
50

ーホルミル-2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートおよび2-クロロフェニルマグネシウムブロミドから調製し、続いてクロマトグラフィーにより分離した。

【0264】

(f) (R) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化67】



10

表題化合物を、実施例5、ステップ(e)の手順に従って、tert-ブチル(R)-5-((R)-(2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)-メチル)-2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートから調製した。

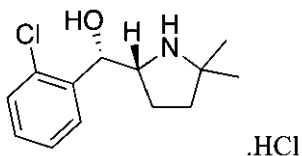
【0265】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 7.69~7.36 (m, 4H)、5.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.23~4.12 (m, 1H)、2.11~1.84 (m, 4H)、1.56 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)。

【0266】

実施例24 : (S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化68】



20

表題化合物を、実施例5の手順に従って、tert-ブチル(S)-5-((R)-(2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)-メチル)-2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(実施例23、ステップ(e)を参照)から調製した。

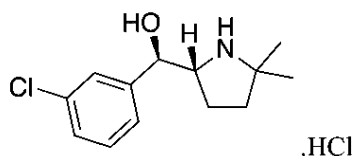
【0267】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 7.67 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H)、7.54~7.35 (m, 3H)、5.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、4.28~4.21 (m, 1H)、2.31~2.10 (m, 1H)、2.06~1.70 (m, 3H)、1.54 (s, 3H)、1.47 (s, 3H)。

【0268】

実施例25 : (R) - (3-クロロフェニル (R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化69】



30

表題化合物を、実施例23に従って、ステップ(e)の3-クロロフェニル-マグネシウムブロミドを使用して調製した。

【0269】

40

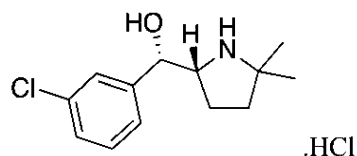
50

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 7.58~7.30 (m, 4H)、4.82 (D_2O と重複、1H)、4.05~3.97 (m, 1H)、2.00~1.77 (m, 4H)、1.51 (s, 3H)、1.43 (s, 3H)。

【0270】

実施例26：(S) - (2-クロロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化70】



10

表題化合物を、実施例23に従って、ステップ(e)の3-クロロフェニル-マグネシウムブロミドを使用して調製した。

【0271】

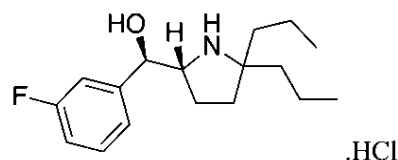
^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 7.49~7.48 (m, 1H)、7.46~7.32 (m, 3H)、5.04 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)、4.11~4.06 (m, 1H)、2.17~1.86 (m, 4H)、1.47 (s, 3H)、1.42 (s, 3H)。

20

【0272】

実施例27：(R) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

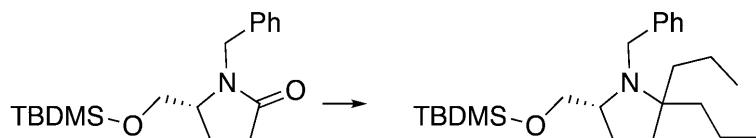
【化71】



30

(a) (R) - 1-ベンジル-5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2-ジプロピルピロリジン

【化72】



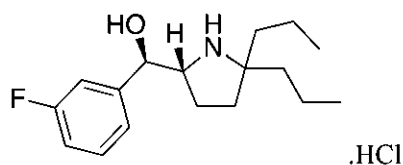
副題化合物を、実施例1、ステップ(d)の手順に従って、(R) - 1-ベンジル-5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - メチル) ピロリジン-2-オン (実施例11、ステップ(c)を参照) およびプロピルマグネシウムブロミドから調製した。

40

【0273】

(b) (R) - ((R) - 5, 5-ジプロピルピロリジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化73】



50

表題化合物を、実施例 1、ステップ (e) ~ (h) の手順に従って、(R) - 1 - ベンジル - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジプロピルピロリジンから調製し、続いて実施例 5、ステップ (e) に記載されるように、Et₂O 中の HCl を添加した。

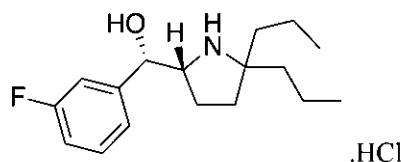
【0274】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 7.55 ~ 7.41 (m, 1H)、7.33 ~ 7.12 (m, 3H)、4.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.04 ~ 3.90 (m, 1H)、2.08 ~ 1.61 (m, 8H)、1.53 ~ 1.25 (m, 4H)、1.07 ~ 0.85 (m, 6H)。

【0275】

実施例 28 : (S) - ((R) - 5, 5 - ジプロピルピロリジン - 2 - イル) (3 - フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化 7 4】



10

表題化合物を、実施例 1、ステップ (e) ~ (h) の手順に従って、(R) - 1 - ベンジル - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジプロピルピロリジン (実施例 27、ステップ (a) を参照) から調製し、続いて実施例 5、ステップ (e) に記載されるように、Et₂O 中の HCl を添加した。

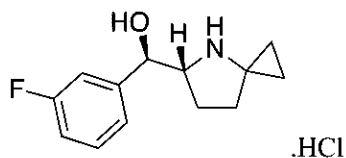
【0276】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ 7.55 ~ 7.41 (m, 1H)、7.32 ~ 7.09 (m, 3H)、5.12 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、4.12 ~ 3.98 (m, 1H)、2.18 ~ 1.58 (m, 8H)、1.52 ~ 1.23 (m, 4H)、1.06 ~ 0.83 (m, 6H)。

【0277】

実施例 29 : (R) - (3 - フルオロフェニル) ((R) - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 5 - イル) メタノールヒドロクロリド

【化 7 5】

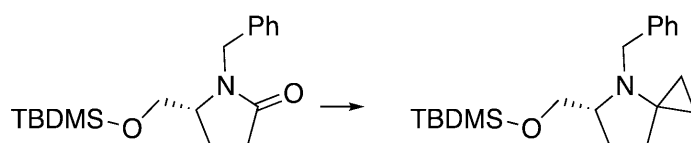


20

30

(a) (R) - 4 - ベンジル - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン

【化 7 6】



40

TiCl₄ (トルエン中 1 M、6.46 mL、6.46 mmol) を、Ti(OiPr)₄ (5.76 mL、19.37 mmol) に氷冷下で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、氷浴で冷却した。MeLi (Et₂O 中 1.6 M、16.1 mL、25.82 mmol) を滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。THF (27 mL) 中の ((R) - 1

50

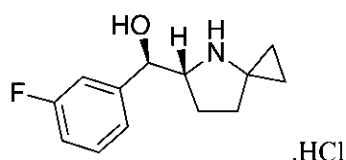
ーベンジル－5－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピロリジン－2－オン（実施例11、ステップ（c）を参照）（2.75g、8.61mmol）の溶液を添加し、5分間攪拌した後、EtMgBr（THF中0.9M、28.69mL、25.82mmol）を注射ポンプ（0.8mL／分）を用いて滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。水を添加し、混合物を2時間激しく攪拌し、セライトを通して濾過した。固体をEtOAcで洗浄し、濾液をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、NaSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（0.74g、26％）を得た。

【0278】

（b）（R）－（3－フルオロフェニル）（（R）－4－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン－5－イル）メタノールヒドロクロリド

10

【化77】



表題化合物を、実施例1、ステップ（e）～（h）の手順に従って、（R）－4－ベンジル－5－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－4－アザスピロ〔2.4〕ヘプタンから調製し、続いて実施例5、ステップ（e）に記載されるように、Et₂O中のHClを添加した。

20

【0279】

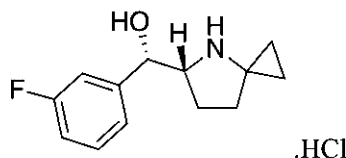
¹H NMR（400MHz、CD₃OD）：δ 7.49～7.40（m、1H）、7.35～7.25（m、2H）、7.15～7.06（m、1H）、4.82（d、J=7.9Hz、1H）、4.02～3.90（m、1H）、2.20～1.94（m、4H）、1.31～1.14（m、2H）、0.99（ddd、J=9.7、6.1、5.3Hz、1H）、0.89（ddd、J=10.6、6.5、5.3Hz、1H）。

【0280】

実施例30：（S）－（3－フルオロフェニル）（（R）－4－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン－5－イル）メタノールヒドロクロリド

30

【化78】



表題化合物を、実施例1、ステップ（e）～（h）の手順に従って、（R）－4－ベンジル－5－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－4－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン（実施例29、ステップ（a）を参照）から調製し、続いて実施例5、ステップ（e）に記載されるように、Et₂O中のHClを添加した。

40

【0281】

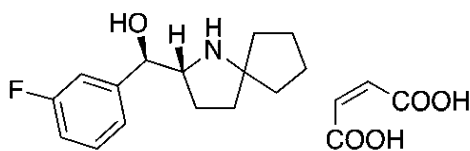
¹H NMR（400MHz、CD₃OD）：δ 7.47～7.37（m、1H）、7.31～7.19（m、2H）、7.12～7.00（m、1H）、5.08（d、J=3.7Hz、1H）、4.06（ddd、J=9.7、7.6、3.7Hz、1H）、2.32～2.16（m、1H）、2.11～1.95（m、2H）、1.87～1.74（m、1H）、1.28～1.13（m、2H）、1.00～0.84（m、2H）。

【0282】

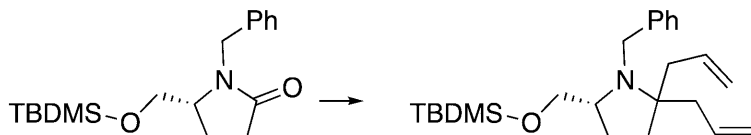
実施例31：（R）－（3－フルオロフェニル）（（R）－1－アザスピロ〔4.4〕ノ

50

ナン-2-イル) マレイン酸メタノール
【化79】



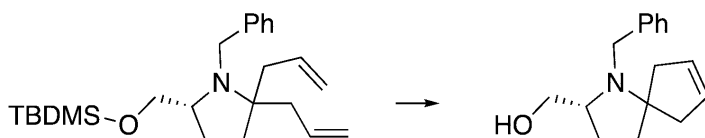
(a) (R)-2,2-ジアリル-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン
【化80】



副題化合物を、実施例1、ステップ(d)の手順に従って、(R)-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-メチル)ピロリジン-2-オン(実施例11、ステップ(c)を参照)およびアリルマグネシウムブロミドから調製した。

【0283】

(b) (R)-(1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-イル)メタノール
【化81】

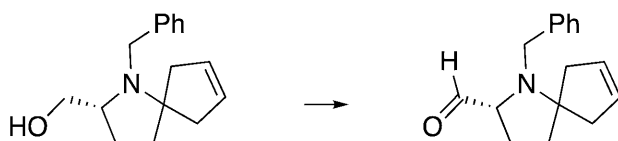


(R)-2,2-ジアリル-1-ベンジル-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン(1.00g、2.59mmol)、グラブス第2世代触媒(0.11g、0.13mmol)、およびCH₂Cl₂(20mL)の混合物を、2時間加熱還流した。混合物を冷却させ、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。材料をTHF(6mL)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1M、3.91mL、3.91mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(0.31g、58%)を得た。

【0284】

(c) (R)-1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-カルバルデヒド

【化82】



副題化合物を、実施例1、ステップ(f)の手順に従って調製した。

【0285】

(d) (R)-((R)-1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノールおよび

10

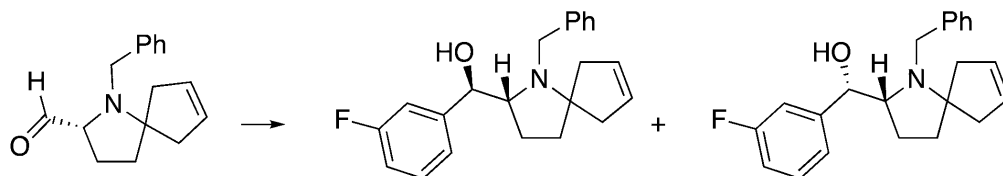
20

30

40

50

(S) - ((R) - 1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-イル)
(3-フルオロフェニル)メタノール
【化83】



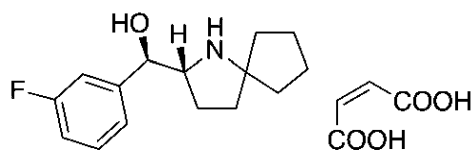
副題化合物を、実施例1、ステップ(g)の手順に従って、(R) - 1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-カルバルデヒドおよび3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドから調製し、続いてクロマトグラフィーにより分離した。

10

【0286】

(e) (R) - ((3-フルオロフェニル) ((R) - 1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル) マレイン酸メタノール

【化84】



20

(R) - ((R) - 1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-イル)
(3-フルオロフェニル)メタノール (40 mg、0.12 mmol)、Pd-C (10%、25 mg、0.024 mmol)、および iPrOH (2 mL) の混合物を、8 バールおよび室温で2時間30分間水素化し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣を MeCN (3 mL) 中に溶解し、マレイン酸 (13 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (13 mg、32%) を得た。

【0287】

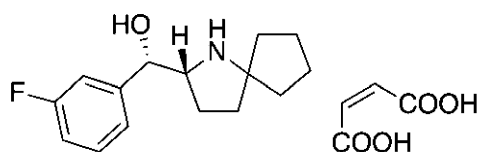
30

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.47~7.36 (m、1H)、7.32~7.22 (m、2H)、7.12~7.03 (m、1H)、6.26 (s、2H)、4.75 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.90~3.77 (m、1H)、2.19~1.63 (m、12H)。

【0288】

実施例32：(S) - ((3-フルオロフェニル) ((R) - 1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル) マレイン酸メタノール

【化85】



40

表題化合物を、実施例31、ステップ(e)の手順に従って、(S) - ((R) - 1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノン-7-エン-2-イル) (3-フルオロフェニル)メタノール (実施例31、ステップ(d)を参照) から調製した。

【0289】

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.47~7.36 (m、1H)、7.29~7.16 (m、2H)、7.09~6.98 (m、1H)、6.26 (s、2H)、

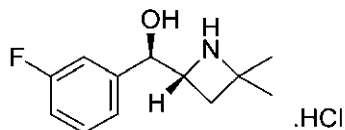
50

5.06 (d、J=3.1 Hz、1H)、4.02~3.89 (m、1H)、2.28~2.08 (m、2H)、2.08~1.61 (m、10H)。

【0290】

実施例33：(R)-(R)-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル(3-フルオロフェニル)メタノールヒドロクロリド

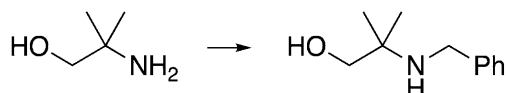
【化86】



10

(a) 2-(ベンジルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オール

【化87】



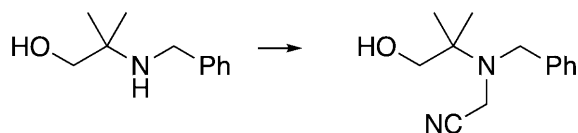
ベンズアルデヒド(3.4 mL、33.7 mmol)を、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(3.0 g、33.7 mmol)、5 Åモレキュラーシーブ(5 g)、およびCH₂Cl₂(30 mL)の攪拌混合物に室温で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、綿のパッドを通して濾過し、濃縮した。MeOH(20 mL)、続いてNaBH₄(1.5 mg、40.4 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl(飽和水溶液、10 mL)を添加し、混合物を濃縮し、NaOH(1 M、20 mL)で処理し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、副題化合物(5.8 g、33.3 mmol、96%)を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0291】

(b) (2-(ベンジル(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)アセトニトリル

【化88】



ブロモアセトニトリル(5.3 mL、78.1 mmol)およびK₂CO₃(5.8 g、41.8 mmol)を、MeCN(40 mL)中の2-(ベンジルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オール(5.0 g、27.9 mmol)の溶液に室温で添加した。混合物を密封バイアル内で100℃で16時間加熱し、濃縮した。残渣をH₂Oで処理し、Et₂Oで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(5.0 g、22.8 mmol、82%)を得た。

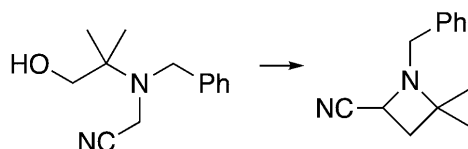
40

【0292】

(c) 1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-カルボニトリル

50

【化 8 9】



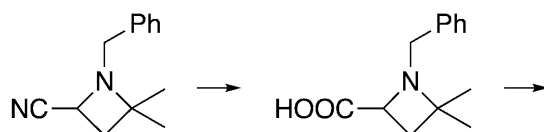
クロロリン酸ジエチル（2.1 mL、14.4 mmol）を、THF（30 mL）中の2-（ベンジル（1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）アミノ）アセトニトリル（3.0 g、13.7 mmol）の溶液に−20℃で滴下した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（THF中1 M、28.9 mL、28.9 mmol）を滴下し、温度を−15℃未満に維持し、混合物を−20℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物（2.1 g、10.5 mmol、76%）を得た。

10

【0293】

（d）1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-カルボン酸

【化 9 0】



20

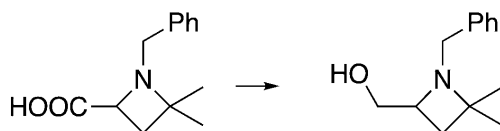
H₂O（5 mL）、続いてNaOH（0.8 g、20 mmol）を、EtOH（10 mL）中の1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-カルボニトリル（2.0 g、9.1 mmol）の溶液に室温で添加した。混合物を密封バイアル内で80℃で24時間加熱し、冷却させた。pHをHCl（水溶液、1 M）で7に調整し、混合物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で抽出した。濾過と濃縮により、副題化合物（2.1 g、9.6 mmol、96%）を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0294】

30

（e）（1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル）メタノール

【化 9 1】



LiAlH₄（THF中2.4 M、7.6 mL、18.2 mmol）を、1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-カルボン酸（2.1 g、9.6 mmol）およびTHF（40 mL）の混合物に0℃で滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌し、冷却浴を取り外し、攪拌を15分間続けた。混合物をNH₄Cl（飽和水溶液、10 mL）の添加により注意深くクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、副題化合物（1.4 g、6.8 mmol、75%）を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

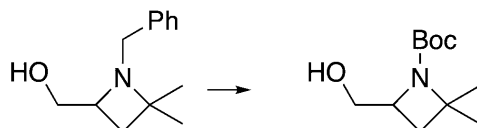
40

【0295】

（f）tert-ブチル4-（ヒドロキシメチル）-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート

50

【化 9 2】



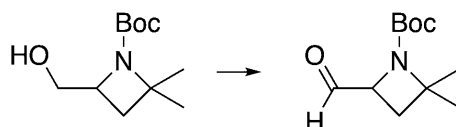
(1-ベンジル-4,4-ジメチルアゼチジン-2-イル)メタノール(1.4 g、6.8 mmol)、 Boc_2O (2.4 mL、10.2 mmol)、 Pd-C (10%、0.72 g、0.7 mmol)、および EtOH (15 mL)の混合物を、常圧および常温で16時間水素化し、セライトを通して濾過した。固体を EtOH および合わせた液体で洗淨し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(1.1 g、5.1 mmol、75%)を得た。

10

【0296】

(g) tert-ブチル 4-ホルミル-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート

【化 9 3】



20

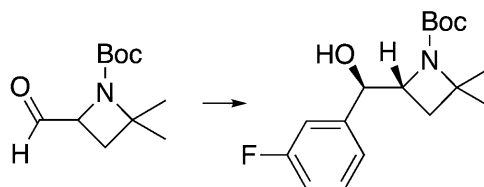
CH_2Cl_2 (10 mL)中のデス・マーチンペルヨージナン(1.18 g、2.79 mmol)の懸濁液を、 CH_2Cl_2 (20 mL)中のtert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート(500 mg、2.34 mmol)の溶液に注射器を介してゆっくりと室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液、10%)および NaHCO_3 (飽和水溶液)でクエンチし、10分間攪拌し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた抽出物を NaHCO_3 (飽和水溶液)で洗淨し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、副題化合物(495 mg、2.32 mmol、99%)を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0297】

30

(h) tert-ブチル (R)-4-((R)-(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート

【化 9 4】



1-ブロモ-2-フルオロベンゼンおよび $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ から新たに調製した3-フルオロフェニルマグネシウムブロミド(THF 中1 M、3.17 mL、3.17 mmol)を、 THF (12 mL)中のtert-ブチル 4-ホルミル-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート(450 mg、2.11 mmol)の溶液に -20°C で滴下した。混合物を -20°C で30分間、次いで室温で1時間攪拌した。 NH_4Cl (飽和水溶液、20 mL)を添加し、混合物を Et_2O で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をクロマトグラフィーで精製して、立体異性体の混合物を得、これを分取キラルクロマトグラフィーにより分離して、副題化合物(100 mg、0.32 mmol、15%)を、(S,S)-異性体(102 mg、0.33 mmol、16%)、(S,R)-異性体(49 mg、0.16 mmol、8%)、および(R,S)-異性体(49 mg、0.16 mmol、8%)とともに得た。

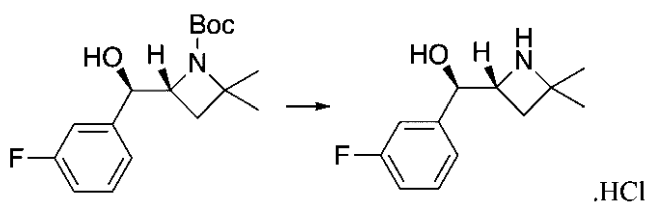
40

50

【0298】

(i) (R) - ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化95】



10

H₂O (1 mL)、続いてNaOH (414 mg、10.3 mmol) を、EtOH (2 mL) 中のtert-ブチル (R) - 4 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.26 mmol) の溶液に室温で添加した。混合物を密封バイアル内で130℃で48時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcで抽出した。抽出物を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。生成物をEt₂O (3 mL) 中に溶解した。HCl (Et₂O中2 M、0.11 mL、0.22 mmol) を室温で滴下し、混合物を室温で15分間攪拌し、濾過して、表題化合物 (42 mg、0.20 mmol、66%) を得た。

【0299】

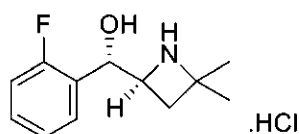
20

¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 7.47~7.38 (m、1H)、7.35~7.25 (m、2H)、7.12~7.02 (m、1H)、4.93 (d、J=4.4 Hz、1H)、4.50 (td、J=8.9、4.4 Hz、1H)、2.58 (dd、J=11.9、8.9 Hz、1H)、2.27 (dd、J=11.9、8.9 Hz、1H)、1.63 (s、3H)、1.62 (s、3H)。

【0300】

実施例34：(S) - ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化96】



30

表題化合物を、実施例33、ステップ(i)の手順に従って、tert-ブチル (S) - 4 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート (実施例33、ステップ(h)を参照) から調製した。

【0301】

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.73~7.64 (m、1H)、7.43~7.35 (m、1H)、7.30~7.24 (m、1H)、7.15 (ddd、J=10.8、8.2、1.2 Hz、1H)、5.20 (d、J=4.5 Hz、1H)、4.51 (td、J=8.9、4.6、0.7 Hz、1H)、2.55 (dd、J=11.9、8.9 Hz、1H)、2.29 (dd、J=11.9、8.9 Hz、1H)、1.63 (s、3H)、1.62 (s、3H)。

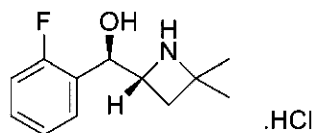
40

【0302】

実施例35：(R) - ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

50

【化 9 7】



表題化合物を、実施例 33、ステップ (h) および (i) の手順に従って、2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドおよび tert-ブチル 4-ホルミル-2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0303】

10

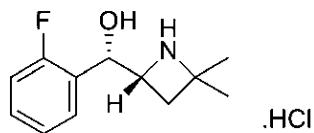
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73~7.64 (m, 1H)、7.43~7.35 (m, 1H)、7.30~7.24 (m, 1H)、7.15 (ddd, $J=10.8, 8.2, 1.2$ Hz, 1H)、5.20 (d, $J=4.5$ Hz, 1H)、4.51 (td, $J=8.9, 4.6, 0.7$ Hz, 1H)、2.55 (dd, $J=11.9, 8.9$ Hz, 1H)、2.29 (dd, $J=11.9, 8.9$ Hz, 1H)、1.63 (s, 3H)、1.62 (s, 3H)。

【0304】

実施例 36: (S) - ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化 9 8】

20



表題化合物を、実施例 33、ステップ (i) の手順に従って、tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - (2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート (実施例 33、ステップ (h) を参照) から調製した。

【0305】

30

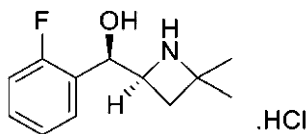
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H)、7.59~7.52 (m, 1H)、7.35 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H)、7.33~7.26 (m, 1H)、4.93~4.88 (m, CD_3OD と重複, 1H)、4.72 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、2.48 (dd, $J=13.6, 7.0$ Hz, 1H)、2.11 (dd, $J=13.6, 6.1$ Hz, 1H)、1.65 (s, 3H)、1.54 (s, 3H)。

【0306】

実施例 37: (R) - ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化 9 9】

40



表題化合物を、実施例 33、ステップ (i) の手順に従って、tert-ブチル (R) - 4 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート (実施例 33、ステップ (h) を参照) から調製した。

【0307】

50

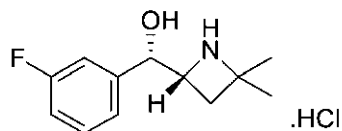
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H)、7.59~7.52 (m, 1H)、7.35 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz,

、1 H)、7.33~7.26 (m、1 H)、4.93~4.88 (m、CD₃ODと重複、1 H)、4.72 (d、J=6.9 Hz、1 H)、2.48 (dd、J=13.6、7.0 Hz、1 H)、2.11 (dd、J=13.6、6.1 Hz、1 H)、1.65 (s、3 H)、1.55 (s、3 H)。

【0308】

実施例38：(S) - ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化100】



10

表題化合物を、実施例33、ステップ(h)および(i)の手順に従って、3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドおよびtert-ブチル4-ホルミル-2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0309】

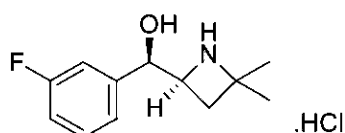
¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 7.59~7.54 (m、1 H)、7.44~7.33 (m、2 H)、7.28~7.19 (m、1 H)、4.78 (td、J=7.6、6.4 Hz、1 H)、4.61 (d、J=7.7 Hz、1 H)、2.46 (dd、J=13.6、7.5 Hz、1 H)、2.08 (dd、J=13.6、6.4 Hz、1 H)、1.66 (s、3 H)、1.56 (s、3 H)。

20

【0310】

実施例39：(R) - ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化101】



30

表題化合物を、実施例33、ステップ(h)および(i)の手順に従って、3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドおよびtert-ブチル4-ホルミル-2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0311】

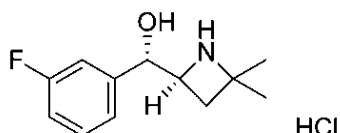
¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 7.59~7.50 (m、1 H)、7.43~7.33 (m、2 H)、7.27~7.19 (m、1 H)、4.77 (td、J=7.6、6.4 Hz、1 H)、4.61 (d、J=7.7 Hz、1 H)、2.46 (dd、J=13.6、7.5 Hz、1 H)、2.08 (dd、J=13.6、6.4 Hz、1 H)、1.66 (s、3 H)、1.56 (s、3 H)。

40

【0312】

実施例40：(S) - ((S) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化102】



表題化合物を、実施例33、ステップ(h)および(i)の手順に従って、3-フルオロ

50

フェニルマグネシウムブロミドおよび *tert*-ブチル 4-ホルミル-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0313】

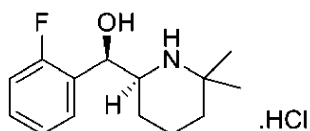
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.47~7.38 (m, 1H)、7.36~7.24 (m, 2H)、7.12~6.99 (m, 1H)、4.93 (d, J=4.4 Hz, 1H)、4.50 (td, J=8.9, 4.4 Hz, 1H)、2.58 (dd, J=11.9, 8.9 Hz, 1H)、2.26 (dd, J=11.9, 9.0 Hz, 1H)、1.63 (s, 3H)、1.62 (s, 3H)。

【0314】

実施例 41: (R)-(S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

10

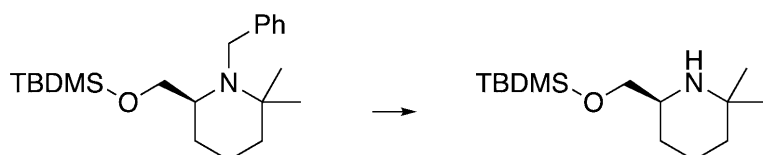
【化103】



(a) (S)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxymethyl)-2,2-dimethylpiperidine

【化104】

20



(S)-1-benzyl-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxymethyl)-2,2-dimethylpiperidine (1.64 g, 4.72 mmol) (実施例 1、ステップ (a) ~ (d) に従って、(S)-2-アミノアジピン酸から調製)、炭素上の Pd(OH)₂ (20%、3.31 g, 2.36 mmol)、および EtOAc (30 mL) の混合物を、常圧および常温で 1 時間水素化し、セライトを通して濾過した。固体を EtOAc および合わせた液体で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、副題化合物 (1.07 g, 4.16 mmol, 88%) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

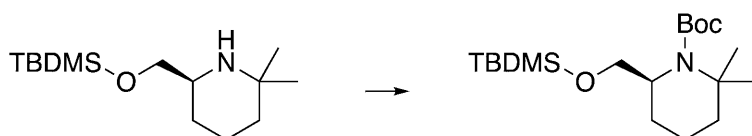
30

【0315】

(b) *tert*-ブチル (S)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxymethyl)-2,2-dimethylpiperidine-1-carboxylate

【化105】

40



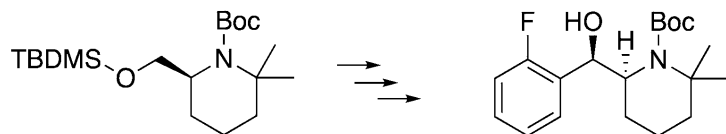
(S)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxymethyl)-2,2-dimethylpiperidine (1.07 g, 4.16 mmol) および Boc₂O (1.09 g, 4.99 mmol) の混合物を、60 °C で 120 時間加熱した。混合物を EtOH 中に溶解し、イミダゾール (0.51 g, 7.48 mmol) を添加した。混合物を、室温で 15 分間攪拌し、濃縮し、CHCl₃ 中に溶解した。混合物を氷冷 HCl (水溶液、1 M) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (1.06 g, 2.95 mmol, 71%) を得た。

50

【0316】

(c) tert-ブチル (S) - 6 - ((R) - (2フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化106】



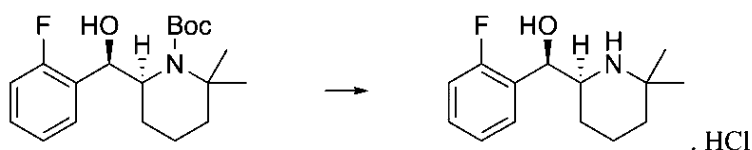
副題化合物を、実施例5、ステップ(c)および(d)に従って、tert-ブチル (S) - 6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドから調製した。

10

【0317】

(d) (R) - ((S) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

【化107】



20

表題化合物を、実施例5、ステップ(e)に従って、tert-ブチル (S) - 6 - ((R) - (2フルオロフェニル) ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カーボネートから調製した。

【0318】

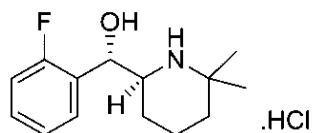
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64~7.58 (m, 1H)、7.41~7.33 (m, 1H)、7.25 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H)、7.12 (ddd, J=10.7, 8.2, 1.2 Hz, 1H)、5.29 (d, J=2.8 Hz, 1H)、3.57~3.46 (m, 1H)、1.77~1.56 (m, 5H)、1.47 (s, 3H)、1.44 (d, J=2.2 Hz, 1H)、1.41 (s, 3H)。

30

【0319】

実施例42: (S) - ((S) - 6, 6-ジメチルピペリジン-2-イル) (2-フルオロフェニル) メタノールヒドロクロリド

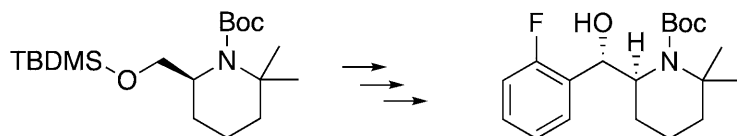
【化108】



40

(a) tert-ブチル (S) - 6 - ((S) - (2フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化109】



副題化合物を、実施例5、ステップ(c)および(d)に従って、tert-ブチル (S) - 6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドから調製した。

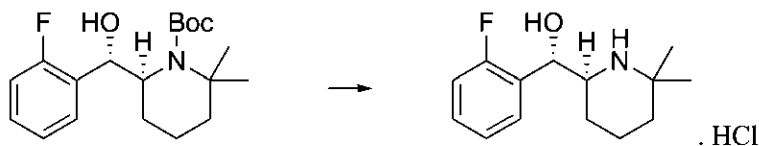
50

)-6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチル
 ピペリジン-1-カルボキシレートおよび2-フルオロフェニルマグネシウムブロミドか
 ら調製した。

【0320】

(b) (S)-(S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(2-フルオロフェ
 ニル)メタノールヒドロクロリド

【化110】



10

表題化合物を、実施例5、ステップ(e)に従って、tert-ブチル(S)-6-(
 R)-(2-フルオロフェニル)ヒドロキシ)メチル)-2,2-ジメチルピペリジン-1
 -カーボネートから調製した。

【0321】

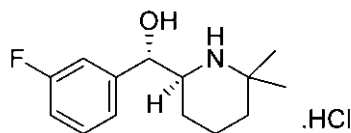
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (td, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43~7.35 (m, 1H), 7.27 (td, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=10.6, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.46~3.35 (m, 1H), 1.82~1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45~1.27 (m, 5H)。

20

【0322】

実施例43: (S)-(S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオ
 ロフェニル)メタノールヒドロクロリド

【化111】



30

表題化合物を、適切なステップの3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して
 、実施例5、ステップ(c)、(d)、および(e)に従って、tert-ブチル(S)
 -6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチル
 ピペリジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0323】

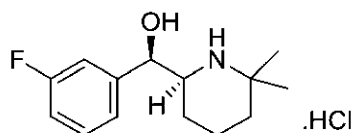
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45~7.38 (m, 1H), 7.25~7.17 (m, 2H), 7.14~7.05 (m, 1H), 4.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.41~3.32 (m, 1H), 1.83~1.53 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.44~1.20 (m, 5H)。

40

【0324】

実施例44: (R)-(S)-6,6-ジメチルピペリジン-2-イル)(3-フルオ
 ロフェニル)メタノールヒドロクロリド

【化112】



表題化合物を、適切なステップの3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して

50

、実施例 41 に従って調製した。

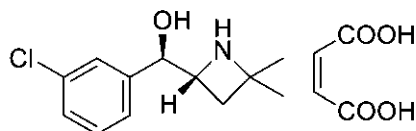
【0325】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47~7.34 (m, 1H)、7.27~7.17 (m, 2H)、7.08~7.00 (m, 1H)、5.06~5.00 (m, 1H)、3.57~3.47 (m, 1H)、1.75~1.54 (m, 5H)、1.47 (s, 3H)、1.46~1.36 (m, 4H)。

【0326】

実施例 45：(R) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール

【化113】



tert-ブチル (R) - 4 - ((R) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートを、その (S, S)、(R, S)、および (S, R) 異性体とともに、実施例 35、ステップ (h) の手順に従って、tert-ブチル 5-ホルミル-2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートおよび 3-クロロフェニルマグネシウムブロミドから調製した。(R, R) 異性体 (78 mg、0.24 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中に溶解し、ルチジン (0.17 mL、1.44 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.22 mL、1.20 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 20 時間攪拌し、 NaHCO_3 (飽和水溶液) を添加した。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を iPrOH (1 mL) 中に溶解した。マレイン酸 (26.4 mg、0.23 mmol) を添加し、混合物を 60℃で一晩攪拌し、冷却させた。沈殿物を回収して、表題化合物 (60 mg、0.18 mmol、73%) を得た。

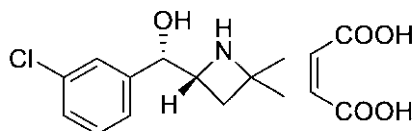
【0327】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.59~7.54 (m, 1H)、7.43~7.28 (m, 3H)、6.25 (s, 2H)、4.89 (d, $J=4.3$ Hz, 1H)、4.48 (td, $J=8.9, 4.3$ Hz, 1H)、2.56 (dd, $J=11.9, 8.9$ Hz, 1H)、2.24 (dd, $J=11.8, 8.9$ Hz, 1H)、1.60 (s, 3H)、1.59 (s, 3H)。

【0328】

実施例 46：(S) - (3-クロロフェニル) ((R) - 4, 4-ジメチルアゼチジン-2-イル) マレイン酸メタノール

【化114】



表題化合物を、実施例 45 の手順に従って、tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレートから調製した。

【0329】

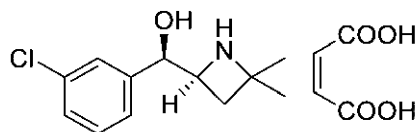
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.48~7.44 (m, 1H)、7.41~7.29 (m, 3H)、6.26 (s, 2H)、4.98 (d, $J=3.4$ Hz, 1H)、4.54 (td, $J=8.9, 3.4$ Hz, 1H)、2.63 (dd, $J=11.8, 8.8$ Hz, 1H)、1.95 (dd, $J=11.8, 9.0$ Hz, 1H)、1.63

(s、3H)、1.60 (s、3H)。

【0330】

実施例47：(R)－(3－クロロフェニル) ((S)－4,4－ジメチルアゼチジン－2－イル) マレイン酸メタノール

【化115】



10

表題化合物を、実施例45の手順に従って、tert-ブチル(R)－4－((S)－(3－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)－2,2－ジメチルアゼチジン－1－カルボキシレートから調製した。

【0331】

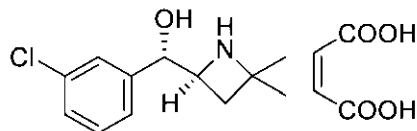
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.48～7.44 (m, 1H)、7.42～7.27 (m, 3H)、6.26 (s, 2H)、4.98 (d, J=3.4 Hz, 1H)、4.55 (td, J=8.9, 3.4 Hz, 1H)、2.62 (dd, J=11.8, 8.8 Hz, 1H)、1.95 (dd, J=11.8, 9.0 Hz, 1H)、1.63 (s, 3H)、1.60 (s, 3H)。

【0332】

20

実施例48：(S)－(3－クロロフェニル) ((S)－4,4－ジメチルアゼチジン－2－イル) マレイン酸メタノール

【化116】



表題化合物を、実施例45の手順に従って、tert-ブチル(S)－4－((S)－(3－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)－2,2－ジメチルアゼチジン－1－カルボキシレートから調製した。

30

【0333】

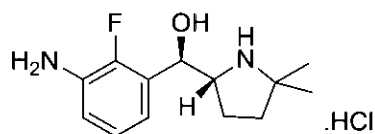
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.59～7.54 (m, 1H)、7.43～7.27 (m, 3H)、6.25 (s, 2H)、4.89 (d, J=4.4 Hz, 1H)、4.48 (td, J=8.9, 4.3 Hz, 1H)、2.56 (dd, J=11.9, 8.9 Hz, 1H)、2.24 (dd, J=11.8, 8.9 Hz, 1H)、1.60 (s, 3H)、1.59 (s, 3H)。

【0334】

実施例49：(R)－(3－アミノ－2－フルオロフェニル) ((R)－5,5－ジメチルピロリジン－2－イル) メタノールヒドロクロリド

40

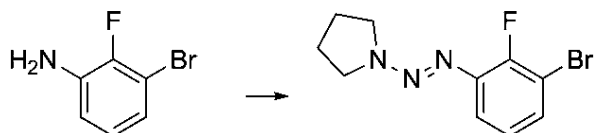
【化117】



(a) (E)－1－((3－ブロモ－2－フルオロフェニル)ジアゼニル)ピロリジン

50

【化 1 1 8】



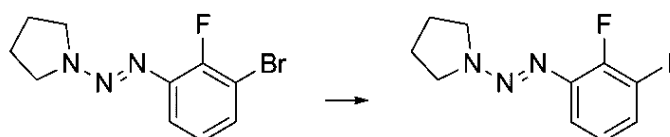
3-ブロモ-2-フルオロアニリン (1.00 g、5.26 mmol) および HCl (濃縮水溶液、4.0 mL、132 mmol) の混合物をヒートガンで 20 秒間加熱し、室温に冷却させ、次いで、氷浴中で冷却した。H₂O (2.5 mL) 中の NaNO₂ (508 mg、7.37 mmol) の氷冷溶液を迅速に添加し、氷冷混合物を 15 分間攪拌した。KOH (水溶液、2 M、16 mL) 中のピロリジン (2.19 mL、26.3 mmol) の氷冷溶液を急速に添加し、氷冷混合物を 40 分間攪拌した。固体を回収し、乾燥させ、EtOH から再結晶化して、副題化合物 (1.20 g、4.36 mmol、83%) を得た。

10

【0335】

(b) (E)-1-((2-フルオロ-3-ヨードフェニル)ジアゼニル)ピロリジン

【化 1 1 9】



20

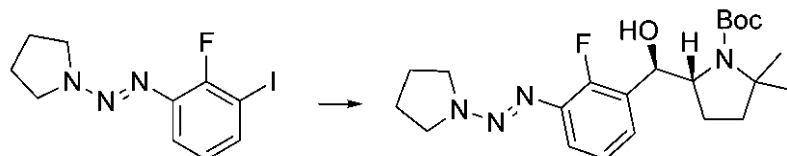
(E)-1-((3-ブロモ-2-フルオロフェニル)ジアゼニル)ピロリジン (1.20 g、4.36 mmol)、CuI (125 mg、0.65 mmol)、NaI (1.31 g、8.72 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (94 μL、0.87 mmol)、およびジオキサン (4 mL) の混合物を 140℃ で 3 時間攪拌した。CuI (60 mg、0.32 mmol)、NaI (0.60 g、4.0 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (50 μL、0.46 mmol)、およびジオキサン (4 mL) を添加し、混合物を 140℃ で 1 時間攪拌し、冷却させ、CH₂Cl₂ で希釈し、H₂O で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (1.07 g、3.43 mmol、77%) を得た。

30

【0336】

(c) tert-ブチル (R)-5-((R)-((2-フルオロ-3-((E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル)フェニル)(ヒドロキシ)-メチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 2 0】



40

iPrMgCl (THF 中 2 M、0.59 mL、1.19 mmol) を、(E)-1-((2-フルオロ-3-ヨードフェニル)ジアゼニル)ピロリジン (380 mg、1.19 mmol) の混合物に添加し、混合物を -60℃ で 2.5 時間攪拌した。THF (5.4 mL) 中の tert-ブチル (R)-5-ホルミル-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 23、ステップ (d) を参照) (180 mg、0.79 mmol)

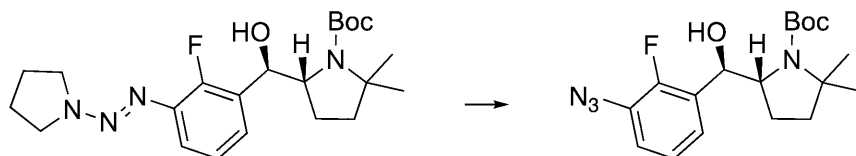
50

l) の溶液を、 -60°C で滴下した。混合物を室温に到達させ、室温で1時間攪拌し、 NH_4Cl (飽和水溶液、5 mL) でクエンチし、 H_2O および EtOAc で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (70 mg、0.17 mmol、21%) を、対応する (R, S) 異性体 (218 mg、0.52 mmol、66%) とともに得た。

【0337】

(d) tert-ブチル (R) - 5 - ((R) - (3-アジド-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化121】



10

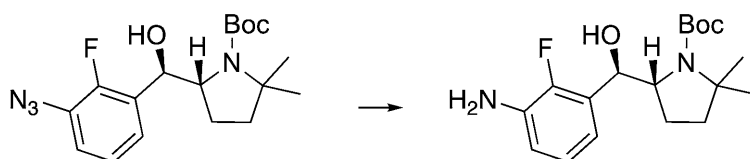
トリメチルシリルアジド (0.10 mL、0.77 mmol)、続いてトリフルオロ酢酸 (0.12 mL、1.54 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2.4 mL) 中の tert-ブチル (R) - 5 - ((R) - (2-フルオロ-3-((E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (65 mg、0.15 mmol) の氷冷溶液に添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で1時間攪拌し、 NaHCO_3 (飽和水溶液、3 mL) でクエンチし、室温で10分間攪拌した。相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、副題化合物 (44 mg、0.12 mmol、78%) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0338】

(e) tert-ブチル (R) - 5 - ((R) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化122】



30

SmI_2 (THF中43 mM、8.4 mL、0.36 mmol) を、THF (1.2 mL) 中の tert-ブチル (R) - 5 - ((R) - (3-アジド-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (44 mg、0.12 mmol) の溶液に室温で滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した。 H_2O 、続いて Na_2CO_3 (飽和水溶液) を添加した。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (35 mg、0.10 mmol、86%) を得た。

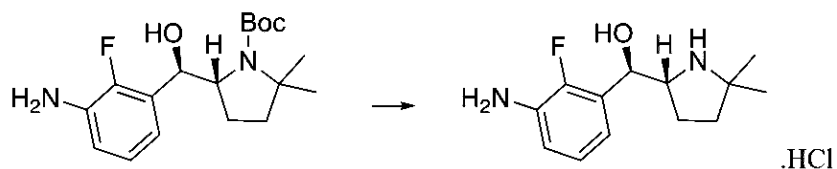
40

【0339】

(f) (R) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

50

【化 1 2 3】



トリフルオロ酢酸 (0.11 mL、81 μ mol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の tert-ブチル (R) - 5 - ((R) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート) (25 mg、74 μ mol) の氷冷溶液に添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で2時間攪拌した。追加分量のトリフルオロ酢酸 (0.05 mL、40 μ mol) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌し、濃縮した。残渣を EtOAc に取り、混合物を NaOH (1 M、1 mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を Et₂O (2.5 mL) 中に溶解し、HCl (Et₂O 中 2 M、41 μ L、81 μ mol) を添加した。固体を回収し、乾燥させて、表題化合物 (15 mg、55 μ mol、74%) を得た。

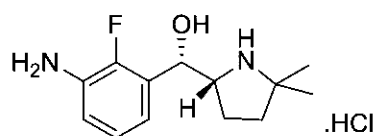
【0340】

¹H NMR (400 MHz、D₂O) δ 7.25~7.12 (m、3 H)、5.15 (d、J = 8.9 Hz、1 H)、4.21~4.09 (m、1 H)、2.08~1.77 (m、4 H)、1.54 (s、3 H)、1.46 (s、3 H)。

【0341】

実施例 50: (S) - (3-アミノ-2-フルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化 1 2 4】



表題化合物を、実施例 49、ステップ (d) ~ (f) に記載の手順に従って、tert-ブチル (R) - 5 - ((S) - (2-フルオロ-3- ((E) - ピロリジン-1-イルジアゼニル) フェニル) (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 49、ステップ (c) を参照) から調製した。

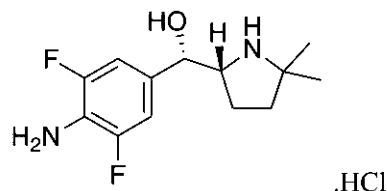
【0342】

¹H NMR (400 MHz、D₂O) δ 7.18~7.10 (m、1 H)、7.10~7.01 (m、2 H)、5.30 (d、J = 4.8 Hz、1 H)、4.24~4.11 (m、1 H)、2.22~2.07 (m、1 H)、2.07~1.89 (m、3 H)、1.50 (s、3 H)、1.45 (s、3 H)。

【0343】

実施例 51: (S) - (4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル) ((R) - 5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

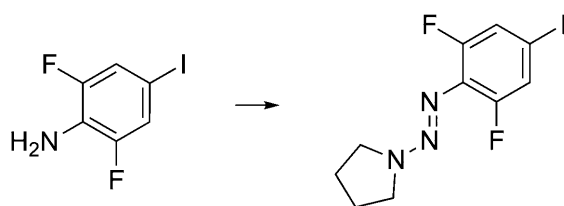
【化 1 2 5】



(a) (E) - 1 - ((2, 6-ジフルオロ-4-ヨードフェニル) ジアゼニル) ピロリ

ジン

【化 1 2 6】



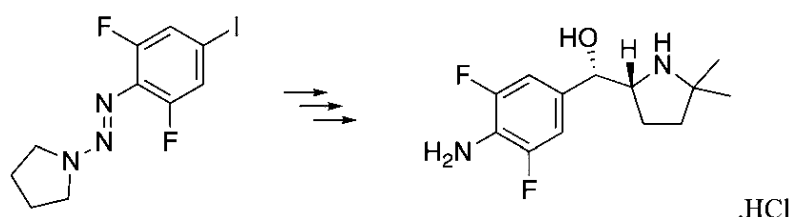
副題化合物を、実施例 49、ステップ (a) の手順に従って、2,6-ジフルオロ-4-ヨードアニリンから調製した。

10

【0344】

(b) (R) - (4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル) ((R) - 5,5-ジメチルピロリジン-2-イル) メタノールヒドロクロリド

【化 1 2 7】



20

表題化合物を、実施例 49、ステップ (c) ~ (f) の手順に従って調製した。

【0345】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04~6.86 (m, 2H)、4.97~4.78 (1H, H_2O と重複)、3.91 (dddd, $J=8.8, 7.8, 4.0$ Hz, 1H)、2.23~2.10 (m, 1H)、1.99~1.74 (m, 3H)、1.49 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)。

【0346】

生物学の実施例

30

L6-筋芽細胞を、10%のウシ胎仔血清、2 mMのL-グルタミン、50 U/mlのペニシリン、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のストレプトマイシン、および10 mMのHEPESを補充した4.5 g/lのグルコースを含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で増殖させた。細胞を、24ウェルプレート中に 1×10^5 細胞/mlで播種した。90%コンフルエンスに達した後、細胞を、2%のFBSを含有する培地中で7日間増殖させ、そこで細胞を筋管に分化させた。

【0347】

生物学の実施例 1：グルコース取り込み

分化したL6-筋管を、0.5%の脂肪酸不含BSAを含有する培地中で一晚血清飢餓状態にし、作動薬で刺激し、最終濃度を 1×10^{-5} にした。1時間40分後、細胞を温かいグルコース不含培地またはPBSで洗浄し、追加分量の作動薬をグルコース不含培地に添加した。20分後、細胞を50 nMの ^3H -2-デオキシグルコースにさらに10分間暴露した後、氷冷グルコース不含培地またはPBSで洗浄し、0.2 MのNaOH中に60℃で1時間溶解した。細胞溶解物をシンチレーション緩衝液 (Emulsifier Safe, Perkin Elmer) と混合し、放射能を β -カウンター (Tri-Carb 2800 TR, Perkin Elmer) で検出した。各化合物の活性を、イソプロテレノールの活性と比較する。化合物がイソプロテレノールの活性の75%超の活性を示す場合、その活性を+++で示し、75~50%の場合、++で示し、50~25%の場合、+で示し、25%未満の場合、-で示す。

40

【0348】

50

生物学の実施例 2：細胞内 cAMP レベルの測定

分化した細胞を一晩血清飢餓状態にし、刺激緩衝液（1%のBSA、5mMのHEPES、および1mMのIBMXを補充したHBSS、pH7.4）中で15分間、最終濃度 1×10^{-5} の作動薬で刺激した。次いで、培地を吸引し、反応を終了させるために、100 μ L の95% EtOHを24ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を-20℃で一晩維持した。EtOHを蒸発させ、500 μ L の溶解緩衝液（1%のBSA、5mMのHEPES、および0.3%のTween-20、pH7.4）を各ウェルに添加した後、-80℃で30分間放置し、次いで-20℃で維持した。細胞内cAMPレベルをアルファスクリーンcAMPキット（6760635D、Perkin Elmer製）を使用して検出した。各化合物の活性を、イソプロテレノールの活性と比較する。化合物がイソプロテレノールの活性の75%超の活性を示す場合、その活性を+++で示し、75～50%の場合、++で示し、50～25%の場合、+で示し、25%未満の場合、-で示す。

10

【0349】

生物学の実施例 1 および 2 に記載のアッセイを使用して、以下の表 1 および 2 に示す結果を得た（na = 入手不可）。

20

30

40

50

【表 2】

化合物 实施例番号	生物学的 实施例 1	生物学的 实施例 2
1	++	—
2	—	—
3	+	—
4	+	—
5	+	—
6	+++	—
7	+	—
8	++	—
9	++	—
10	+++	+
11	+++	—
12	+	—
13	—	—
14	+	—
15	+++	—
16	++	—
17	+	—
18	—	—
19	+++	—
20	+	—
21	++	—
22	—	—
23	+++	—
24	—	—
25	+++	—
26	+	—
27	++	—
28	—	—
29	++	—
30	+	—
31	++	+
32	—	—

表 1

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物 实施例番号	生物学的 实施例 3	生物学的 实施例 4
3 3	+++	++
3 4	+	—
3 5	+++	+
3 6	+	—
3 7	—	—
3 8	—	—
3 9	—	—
4 0	+	—
4 1	+++	+
4 2	+	—
4 3	+	—
4 4	++	—
4 5	+++	—
4 6	—	—
4 7	++	—
4 8	+	—
4 9	+++	—
5 0	+	—
5 1	+++	n a

表 2

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2020/050762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/445 A61K31/40 A61K31/397 A61P3/10 A61P1/16 C07D207/08 C07D211/22 ADD. 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) A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2019/053425 A1 (ATROGI AB [SE]) 21 March 2019 (2019-03-21) claims 1-7,9,11,12,45-48 page 42, line 12 - line 14 page 43, line 1 - line 9 page 40, line 5 - line 21 -----	1-4,6-30
X	WO 99/65308 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT] ET AL.) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application Table 2, Compounds 1.37, 1.38, 1.41 - 1.44, 1.48, 1.49, 1.58 - 1.63 -----	15
X	US 3 985 887 A (KAISER CARL ET AL) 12 October 1976 (1976-10-12) claim 1 examples 13,14 -----	1-30
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* 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		Date of mailing of the international search report
1 September 2020		08/09/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baurand, Petra

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2020/050762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN-XI YE ET AL: "Dual catalysis for enantioselective convergent synthesis of enantiopure vicinal amino alcohols", NATURE COMMUNICATIONS NATURE PUBLISHING GROUP UK, vol. 9, no. 1, December 2018 (2018-12), XP002800110, ISSN: 2041-1723 table 2	1-30
A	DE 25 48 053 A1 (SCHERICO LTD) 6 May 1976 (1976-05-06) page 6 page 4, paragraph 1 page 3, last paragraph	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2020/050762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019053425 A1	21-03-2019	AU 2018332145 A1 CA 3075705 A1 CN 111164072 A EP 3681862 A1 KR 20200051776 A WO 2019053425 A1	16-04-2020 21-03-2019 15-05-2020 22-07-2020 13-05-2020 21-03-2019
WO 9965308 A1	23-12-1999	AR 019867 A1 AT 221726 T AU 750802 B2 BR 9912162 A CA 2332869 A1 CN 1305344 A DE 69902472 T2 DK 1087660 T3 EP 1087660 A1 ES 2182543 T3 JP 2002518298 A KR 20010052956 A NZ 508518 A PT 1087660 E RU 2226054 C2 US 2001002402 A1 WO 9965308 A1 ZA 200006463 B	20-03-2002 15-08-2002 25-07-2002 10-04-2001 23-12-1999 25-07-2001 08-05-2003 11-11-2002 04-04-2001 01-03-2003 25-06-2002 25-06-2001 25-07-2003 29-11-2002 27-03-2004 31-05-2001 23-12-1999 10-02-2001
US 3985887 A	12-10-1976	NONE	
DE 2548053 A1	06-05-1976	AU 8606075 A BE 834928 A DE 2548053 A1 DK 482775 A FI 753006 A FR 2289185 A1 GB 1517934 A JP S51125273 A LU 73660 A1 NL 7512541 A ZA 756740 B	05-05-1977 28-04-1976 06-05-1976 01-05-1976 01-05-1976 28-05-1976 19-07-1978 01-11-1976 19-08-1976 04-05-1976 27-10-1976

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 211/22 (2006.01)	C 0 7 D 211/22	C S P
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
C 0 7 D 207/08 (2006.01)	C 0 7 D 207/08	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
C 0 7 D 207/09 (2006.01)	C 0 7 D 207/09	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N	CC16
F ターム (参考)	
4C084	AA19 MA02 MA17 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55
	MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA65 NA05 ZA751 ZA752 ZC351 ZC352
	ZC751
4C086	AA01 AA02 AA03 AA04 BC02 BC07 BC10 BC21 GA07 GA16
	MA01 MA02 MA04 NA14 ZA75 ZC21 ZC35 ZC75