(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5642883号
(P5642883)
(45)発行日　平成26年12月17日(2014.12.17)　(24)登録日　平成26年11月7日(2014.11.7)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 471/20 (2006.01)　C07D 471/20　CSP
A61K 31/4545 (2006.01)　A61K 31/4545
A61K 31/519 (2006.01)　A61K 31/519
A61P 25/04 (2006.01)　A61P 25/04
A61P 25/06 (2006.01)　A61P 25/06

請求項の数 19　(全 75 頁)　最終頁に続く

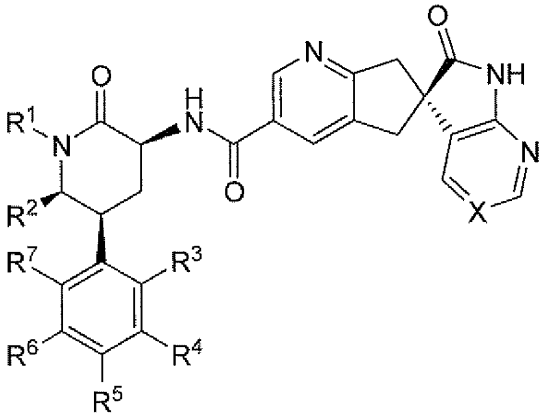
(21)出願番号　特願2013-538871 (P2013-538871)
(86)(22)出願日　平成23年11月10日(2011.11.10)
(65)公表番号　特表2013-542260 (P2013-542260A)
(43)公表日　平成25年11月21日(2013.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2011/060081
(87)国際公開番号　WO2012/064910
(87)国際公開日　平成24年5月18日(2012.5.18)
審査請求日　平成25年7月2日(2013.7.2)
(31)優先権主張番号　61/425,034
(32)優先日　平成22年12月20日(2010.12.20)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/413,077
(32)優先日　平成22年11月12日(2010.11.12)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬　吉和

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピペリジノンカルボキサミドアザインダンＣＧＲＰ受容体アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

［式中：

Ｘは、－Ｃ（Ｒ^{8}）＝または－Ｎ＝から選択され、ここでＲ^{8}は水素、ＦまたはＣＮであり；
Ｒ^{1}は：Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、および［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メチルからなる群から選択され、その各々は、Ｆおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される、原子価によって許容される、１以上の置換基で置換されていてもよく；
Ｒ^{2}は、水素およびメチルから選択され；
Ｒ^{2}が水素である場合、
Ｒ^{3}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；
Ｒ^{4}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；
Ｒ^{5}は、水素であり；
Ｒ^{6}は、水素またはＦから選択され；そして
Ｒ^{7}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；
但し、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}の少なくとも２つはＦまたはＣｌでなければならず、Ｒ^{3}がＦであれば、その場合は、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は全てが水素であってよく；そしてＲ^{4}がＣｌであれば、Ｒ^{7}はＣｌにはなり得ず；
Ｒ^{2}がメチルである場合、
Ｒ^{3}は、水素、メチル、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒから選択され；
Ｒ^{4}は、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；
Ｒ^{5}は、水素またはＦから選択され；
Ｒ^{6}は、水素またはＦから選択され；そして
Ｒ^{7}は、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；
但し、Ｒ^{5}がＦであれば、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}またはＲ^{7}の少なくとも３つはＦでなければならず；そしてＲ^{4}がメチルまたはＣｌであれば、Ｒ^{7}はメチルまたはＣｌにはなり得ない。］
の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項２】
Ｘが－Ｎ＝である請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項３】
Ｘが－ＣＨ＝である請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項４】
Ｘが－Ｃ（ＣＮ）＝である請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項５】
Ｘが－Ｃ（Ｆ）＝である請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項６】
Ｒ^{1}が、１～３のＦまたはヒドロキシまたはその双方で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキルである、請求項１～５のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項７】
Ｒ^{1}が、イソプロピル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２－メチルプロピル、３，３，３－トリフルオロプロピルおよび３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピルから選択される、請求項６に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項８】
Ｒ^{1}が２，２，２－トリフルオロエチルである、請求項７に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項９】
Ｒ^{2}が水素である、請求項１～８のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１０】

R^3、R^4、R^6およびR^7の少なくとも２つがＦまたはＣｌであり、但し、R^4がＣｌであれば、R^7はＣｌにはなり得ない、請求項９に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１１】

R^3がＦであり、R^4、R^6およびR^7が水素である、請求項９に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１２】

R^2がメチルである、請求項１～８のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１３】

R^5がＦであり、R^3、R^4、R^6およびR^7の少なくとも３つがＦである、請求項１２に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１４】

R^5が水素であり、R^4がメチルまたはＣｌであれば、R^7はメチルまたはＣｌにはなり得ない、請求項１２に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

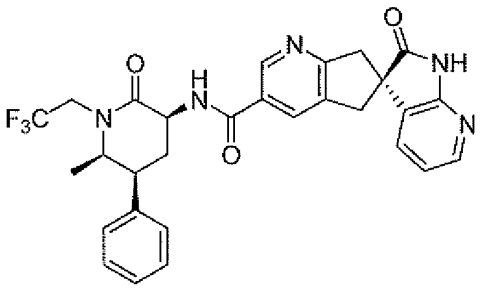
【請求項１５】

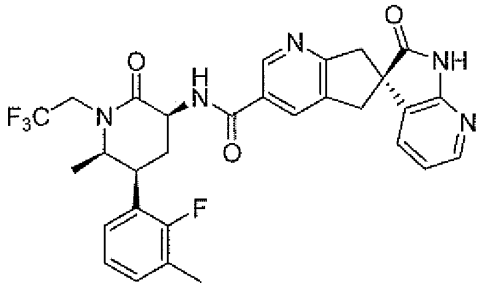
R^3が、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；
R^4が、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；
R^5が、水素であり；
R^6が、水素またはＦから選択され；そして
R^7が、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；
但し、R^4がメチルまたはＣｌであれば、R^7はメチルまたはＣｌにはなり得ない、請求項１２に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

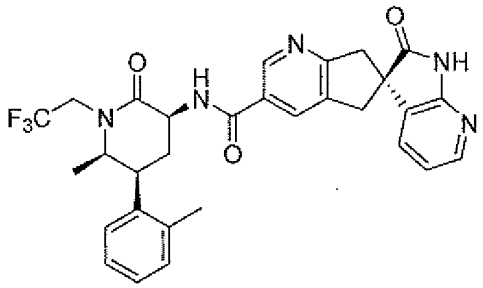
【請求項１６】

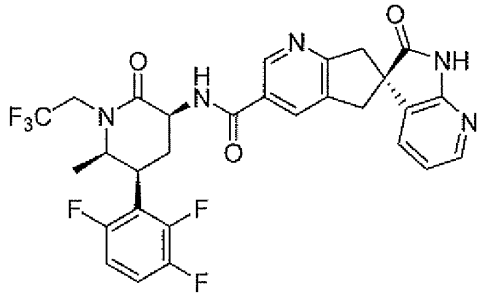
以下の：

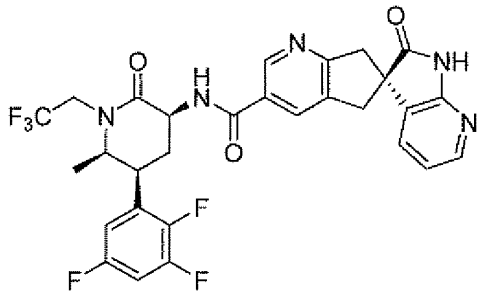
【化２】

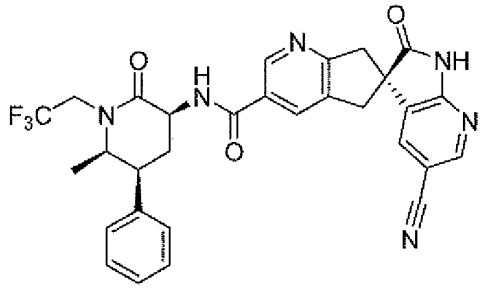


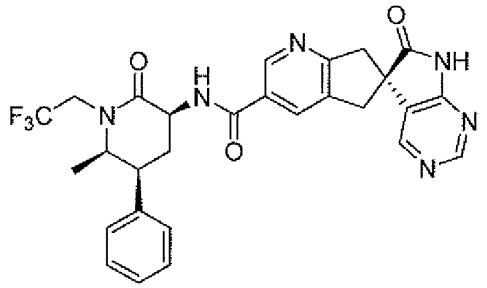


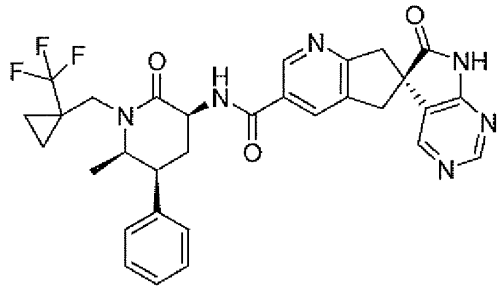


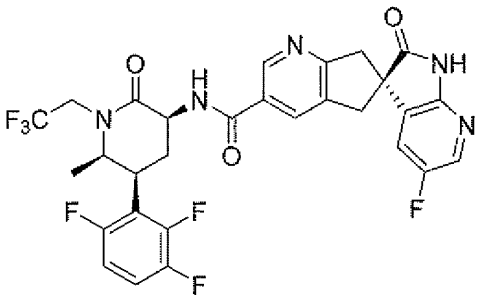


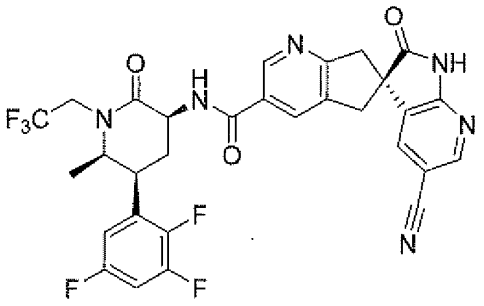


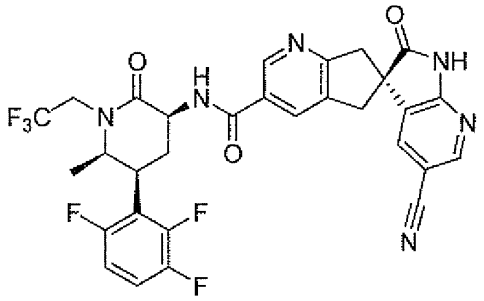


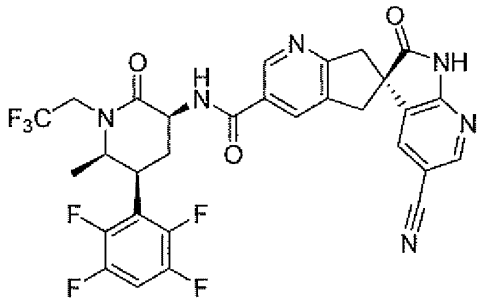


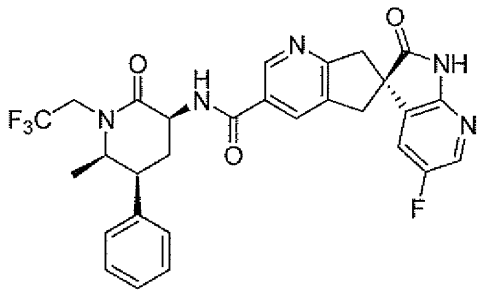












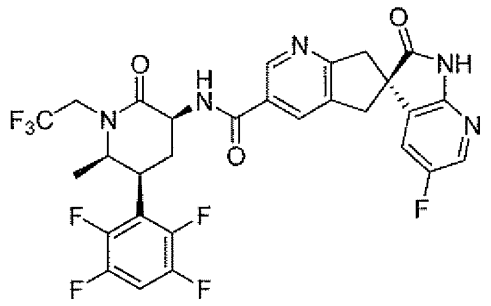
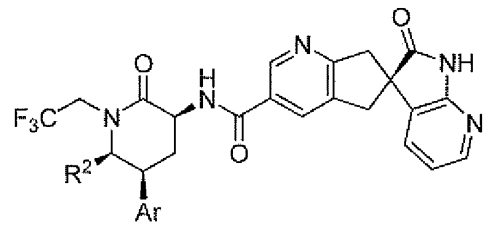


表４

【化３】



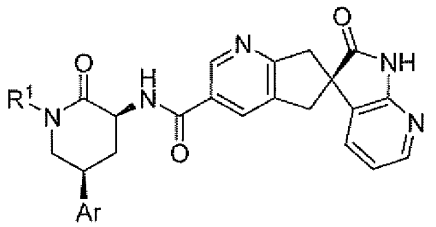
【表１】

表4

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

表５

【化４】



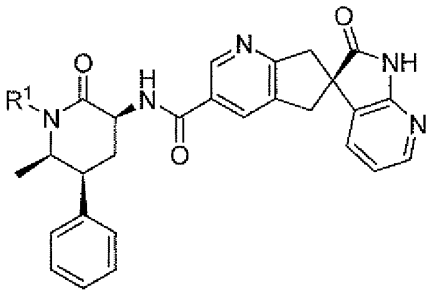
【表２】

表５

R^1	Ar
シクロブチルメチル	2,3-ジフルオロフェニル
2-メチルプロピル	2-フルオロフェニル
シクロブチルメチル	2-フルオロフェニル
イソプロピル	2-フルオロフェニル
(2*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル	2,3-ジフルオロフェニル

表６

【化５】



【表３】

表６

R^1
3,3,3-トリフルオロプロピル
2-メチルプロピル
(2*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル
シクロプロピルメチル
[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル
2,2-ジフルオロエチル
[(1*R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル
[(1*S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル

から選択される請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１７】

不活性担体、および請求項１～１６のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項１８】

頭痛の治療用の医薬を製造するための、請求項１～１６のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体の使用。

【請求項１９】

前記頭痛が片頭痛である請求項１８に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

ＣＧＲＰ（カルシトニン遺伝子－関連ペプチド）は、カルシトニンメッセンジャーＲＮＡの組織－特異的アルタネートプロセッシングによって生じ、そして中枢および末梢神経系に広く分布する天然３７－アミノ酸ペプチドである。ＣＧＲＰは求心性および中枢感覚ニューロンに圧倒的に局在化しており、および血管拡張を含めたいくつかの生物学的作用を媒介する。ＣＧＲＰは、各々、ラットおよびヒトにおいて１および３アミノ酸だけ変化するアルファ－およびベーター形態で発現される。ＣＧＲＰ－アルファおよびＣＧＲＰ－ベータは同様な生物学的特性を呈する。細胞から放出されると、ＣＧＲＰは、受容体活性

修飾プロテイン１（ＲＡＭＰ$_1$）として公知の一回膜貫通蛋白質と会合したＧ－プロテイン結合カルシトニン－様受容体（ＣＬＲ）からなるヘテロダイマーであるＣＧＲＰ受容体に結合することによってその生物学的応答を開始する。ＣＧＲＰ受容体はアデニリルシクラーゼの活性化に圧倒的にカップリングし、および脳、心血管、内皮、および平滑筋起源のものを含む、いくつかの組織および細胞において同定されており、および薬理学的に評価されている。

【０００２】

ＣＧＲＰは、片頭痛および群発性頭痛のような脳血管障害の病理学に関連付けられた効能のあるニューロモジュレーターである。臨床試験において、頸静脈におけるＣＧＲＰの上昇したレベルは片頭痛発作の間に起こることが判明しており（Ｇｏａｄｓｂｙ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２８，１８３－１８７）、ＣＧＲＰの唾液中レベルは、発作および発作にかけて（Ｂｅｌｌａｍｙ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｈｅａｄａｃｈｅ ４６，２４－３３）、および発作の間（Ｃａｄｙ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｈｅａｄａｃｈｅ ４９，１２５８－１２６６）に片頭痛対象において上昇し、およびＣＧＲＰそれ自身は片頭痛性頭痛をトリガーすることが示されている（Ｌａｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ ２２，５４－６１）。臨床試験において、ＣＧＲＰ受容体アンタゴニストＢＩＢＮ４０９６ＢＳは、片頭痛の急性発作を治療するにおいて有効であることが示されており（Ｏｌｅｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３５０，１１０４－１１１０）、そして、対照群においてＣＧＲＰ注入によって誘導された頭痛を予防することができた（Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．７７，２０２－２１３）。経口的に生物学的に利用可能なＣＧＲＰ受容体アンタゴニストテルガケパントもまた、ＩＩＩ相臨床試験において抗片頭痛有効性を示した（Ｈｏ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｌａｎｃｅｔ ３７２，２１１５－２１２３；Ｃｏｎｎｏｒ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ７３，９７０－９７７）。

【０００３】

三叉神経血管系のＣＧＲＰ媒介活性化は、片頭痛病因において鍵となる役割を演じるであろう。加えて、ＣＧＲＰは、頭蓋内血管の平滑筋上の受容体を活性化し、片頭痛発作の間における頭痛に寄与すると考えられる、増大した血管拡張に導く（Ｌａｎｃｅ，Ｈｅａｄａｃｈｅ Ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ：Ｍｏｎｏａｍｉｎｅｓ，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｐｕｒｉｎｅｓ ａｎｄ Ｎｉｔｒｉｃ Ｏｘｉｄｅ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒ，１９９７，３－９）。中央髄膜動脈、硬膜における主要な動脈は、ＣＧＲＰを含めたいくつかのニューロペプチドを含有する三叉神経節からの感覚繊維において神経感応とされる。ネコにおける三叉神経節の刺激の結果、ＣＧＲＰの増大したレベルがもたらされ、そして、ヒトにおいて三叉神経系の活性化は、顔面潮紅および外側頸静脈におけるＣＧＲＰの増大したレベルを引き起こした（Ｇｏａｄｓｂｙ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２３，１９３－１９６）。ラットにおける硬膜の電気的刺激は、中央三叉神経動脈の直径を増大させ、これは、ペプチドＣＧＲＰ受容体アンタゴニストであるＣＧＲＰ（８－３７）の先行投与によってブロックされた効果である（Ｗｉｌｌｉａｍｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ １７，５２５－５３１）。三叉神経節の刺激は、ＣＧＲＰ（８－３７）によって阻害されたラットにおいて顔面血流を増加させた（Ｅｓｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ．６６９，９３－９９）。マーモセットにおける三叉神経節の電気的刺激は、非－ペプチドＣＧＲＰ受容体アンタゴニストＢＩＢＮ４０９６ＢＳによってブロックされ得る顔面血流の増加を生じた（Ｄｏｏｄｓ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１２９，４２０－４２３）。従って、ＣＧＲＰの血管効果は、ＣＧＲＰ受容体アンタゴニストによって減衰され、妨げられ、または逆行され得る。

【０００４】

ラット中央三叉神経動脈のＣＧＲＰ媒介血管拡張は、三叉神経尾側核のニューロンを増感させることが示された（Ｗｉｌｌｉａｍｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ＣＧＲＰ Ｆ

amily：Calcitonin Gene－Related Peptide（CGRP），Amylin，and Adrenomedullin，Landes Bioscience，２０００，２４５－２４７）。同様に、片頭痛の間における硬膜血管の膨張は、三叉神経ニューロンを増感し得る。頭蓋疼痛、および顔面異痛症を含めた片頭痛の関連徴候のいくつかは、増感された三叉神経ニューロンの結果であり得る（Burstein et al.（２０００）Ann. Neurol. ４７，６１４－６２４）。CGRPアンタゴニストは、ニューロン増感の効果を減衰させ、妨げ、または逆行させるにおいて有益であり得る。

【０００５】

ＣＧＲＰ受容体アンタゴニストとして作用する本発明の化合物の能力は、それらを、ヒトおよび動物、特にヒトにおいて、ＣＧＲＰに関連する障害のための有用な薬理学的薬剤と成す。そのような障害には、片頭痛および群発性頭痛（Doods（２００１）Curr. Opin. Invest. Drugs ２，１２６１－１２６８；Edvinsson et al.（１９９４）Cephalalgia １４，３２０－３２７）；慢性緊張型頭痛（Ashina et al.（２０００）Neurology １４，１３３５－１３４０）；疼痛（Yu et al.（１９９８）Eur. J. Pharmacol. ３４７，２７５－２８２）；慢性疼痛（Hulsebosch et al.（２０００）Pain ８６，１６３－１７５）；神経原性炎症および炎症性疼痛（Holzer（１９８８）Neuroscience ２４，７３９－７６８；Delay－Goyet et al.（１９９２）Acta Physiol. Scanda. １４６，５３７－５３８；Salmon et al.（２００１）Nature Neurosci. ４，３５７－３５８）；目疼痛（May et al.（２００２）Cephalalgia ２２，１９５－１９６）、歯疼痛（Awawdeh et al.（２００２）Int. Endocrin J. ３５，３０－３６）、非インスリン非依存性真正糖尿病（Molina et al.（１９９０）Diabetes ３９，２６０－２６５）；血管障害；炎症（Zhang et al.（２００１）Pain ８９，２６５；関節炎、気管支過反応性、喘息（Foster et al.（１９９２）Ann. NY Acad. Sci. ６５７，３９７－４０４；Schini et al.（１９９４）Am. J. Physiol. ２６７，H２４８３－H２４９０；Zheng et al.（１９９３）J. Virol. ６７，５７８６－５７９１）；ショック、敗血症（Beer et al.（２００２）Crit. Care Med. ３０，１７９４－１７９８）；オピエート禁断症候群（Salmon et al.（２００１）Nature Neurosci. ４，３５７－３５８）；モルフィネ耐性（Menard et al.（１９９６）J. Neurosci. １６，２３４２－２３５１）；男性および女性における顔面潮紅（Chen et al.（１９９３）Lancet ３４２，４９；Spetz et al.（２００１）J. Urology １６６，１７２０－１７２３）；アレルギー性皮膚炎（Wallengren（２０００）Contact Dermatitis４３，１３７－１４３）；乾癬；脳炎、脳外傷、虚血症、発作、癲癇および神経変性病（Rohrenbeck et al.（１９９９）Neurobiol. Dis. ６，１５－３４）；皮膚病（Geppetti and Holzer，Eds.，Neurogenic Inflammation，１９９６，CRC Press，Boca Raton，FL）、神経原性皮膚発赤、皮膚赤みおよび紅斑；耳鳴り（Herzog et al.（２００２）J. Membr. Biol. １８９，２２５）；肥満（Walker et al.（２０１０）Endocrinology１５１，４２５７－４２６９）；炎症性腸病、刺激性腸症候群（Hoffman et al.（２００２）Scand. J. Gastroenterol. ３７，４１４－４２２）、および膀胱炎を含む。特に重要な中には、片頭痛および群発性頭痛を含めた頭痛の急性または予防的治療がある。

【０００６】

２００８年６月２４日に許可された米国特許第７，３９０，７９８号、および２０１０

年７月１５日に公開された米国特許出願公開第２０１０／０１７９１６６号は、カルボキサミドＣＧＲＰ受容体アンタゴニストを開示する。本発明は、より早く開示されたアナログと比較して高い効能を有するＣＧＲＰ受容体アンタゴニストのクラス、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に向けられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許第７，３９０，７９８号明細書
【特許文献２】米国特許出願公開第２０１０／０１７９１６６号明細書

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ｇｏａｄｓｂｙ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２８，１８３－１８７
【非特許文献２】Ｂｅｌｌａｍｙ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｈｅａｄａｃｈｅ ４６，２４－３３
【非特許文献３】Ｃａｄｙ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｈｅａｄａｃｈｅ ４９，１２５８－１２６６
【非特許文献４】Ｌａｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ ２２，５４－６１
【非特許文献５】Ｏｌｅｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３５０，１１０４－１１１０
【非特許文献６】Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．７７，２０２－２１３
【非特許文献７】Ｈｏ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｌａｎｃｅｔ ３７２，２１１５－２１２３；Ｃｏｎｎｏｒ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ７３，９７０－９７７）。
【非特許文献８】Ｌａｎｃｅ，Ｈｅａｄａｃｈｅ Ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ：Ｍｏｎｏａｍｉｎｅｓ，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｐｕｒｉｎｅｓ ａｎｄ Ｎｉｔｒｉｃ Ｏｘｉｄｅ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒ，１９９７，３－９
【非特許文献９】Ｇｏａｄｓｂｙ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２３，１９３－１９６
【非特許文献１０】Ｗｉｌｌｉａｍｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｃｅｐｈａｌａｎｇｉａ １７，５２５－５３１
【非特許文献１１】Ｅｓｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ．６６９，９３－９９
【非特許文献１２】Ｄｏｏｄｓ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１２９，４２０－４２３
【非特許文献１３】Ｗｉｌｌｉａｍｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ＣＧＲＰ Ｆａｍｉｌｙ：Ｃａｌｃｉｔｏｎｉｎ Ｇｅｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ（ＣＧＲＰ），Ａｍｙｌｉｎ，ａｎｄ Ａｄｒｅｎｏｍｅｄｕｌｌｉｎ，Ｌａｎｄｅｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，２０００，２４５－２４７
【非特許文献１４】Ｂｕｒｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．４７，６１４－６２４
【非特許文献１５】Ｄｏｏｄｓ（２００１）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ ２，１２６１－１２６８
【非特許文献１６】Ｅｄｖｉｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ １４，３２０－３２７
【非特許文献１７】Ａｓｈｉｎａ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ １４，１３３５－１３４０

【非特許文献１８】Ｙｕ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３４７，２７５－２８２
【非特許文献１９】Ｈｕｌｓｅｂｏｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．（２０００）Ｐａｉｎ　８６，１６３－１７５
【非特許文献２０】Ｈｏｌｚｅｒ（１９８８）ＮｅｕｒｏＳｃｉｅｎｃｅ　２４，７３９－７６８
【非特許文献２１】Ｄｅｌａｙ－Ｇｏｙｅｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ａｃｔａ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｓｃａｎｄａ．１４６，５３７－５３８
【非特許文献２２】Ｓａｌｍｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｎａｔｕｒｅ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．４，３５７－３５８
【非特許文献２３】Ｍａｙ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ　２２，１９５－１９６
【非特許文献２４】Ａｗａｗｄｃｈ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｉｎｔ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ　Ｊ．３５，３０－３６
【非特許文献２５】Ｍｏｌｉｎａ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｄｉａｂｅｔｅｓ　３９，２６０－２６５
【非特許文献２６】Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｐａｉｎ　８９，２６５
【非特許文献２７】Ｆｏｓｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ａｎｎ．ＮＹ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６５７，３９７－４０４
【非特許文献２８】Ｓｃｈｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．（１９９４）Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６７，Ｈ２４８３－Ｈ２４９０
【非特許文献２９】Ｚｈｅｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（１９９３）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６７，５７８６－５７９１
【非特許文献３０】Ｂｅｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．３０，１７９４－１７９８
【非特許文献３１】Ｓａｌｍｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｎａｔｕｒｅ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．４，３５７－３５８
【非特許文献３２】Ｍｅｎａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．（１９９６）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１６，２３４２－２３５１
【非特許文献３３】Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９３）Ｌａｎｃｅｔ　３４２，４９
【非特許文献３４】Ｓｐｅｔｚ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｊ．Ｕｒｏｌｏｇｙ　１６６，１７２０－１７２３
【非特許文献３５】Ｗａｌｌｅｎｇｒｅｎ（２０００）Ｃｏｎｔａｃｔ　Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ４３，１３７－１４３
【非特許文献３６】Ｒｏｈｒｅｎｂｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ｄｉｓ．６，１５－３４
【非特許文献３７】Ｇｅｐｐｅｔｔｉ　ａｎｄ　Ｈｏｌｚｅｒ，Ｅｄｓ．，Ｎｅｕｒｏｇｅｎｉｃ　Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，１９９６，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ　Ｒａｔｏｎ，ＦＬ
【非特許文献３８】Ｈｅｒｚｏｇ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｊ．Ｍｅｍｂｒ．Ｂｉｏｌ．１８９，２２５
【非特許文献３９】Ｗａｌｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ１５１，４２５７－４２６９
【非特許文献４０】Ｈｏｆｆｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．３７，４１４－４２２

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、ＣＧＲＰ受容体の高度に効能があるアンタゴニストであって、片頭痛のようなＣＧＲＰが関係する疾患の治療または予防に有用なピペリジノンカルボキサミドアザイ

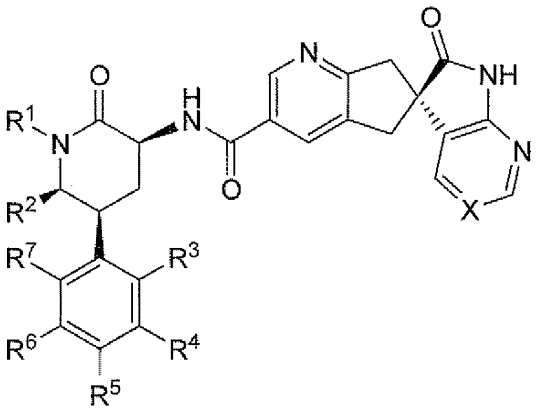
ンダン誘導体に向けられる。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、およびＣＧＲＰが関係するそのような疾患の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用にも向けられる。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、式Ｉ：

【化１】



Ｉ

【００１１】

［式中：

Ｘは－Ｃ（Ｒ^{8}）＝または－Ｎ＝から選択され、ここでＲ^{8}は水素、ＦまたはＣＮであり；

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

Ｒ^{2}は、水素およびメチルから選択され；

Ｒ^{2}が水素である場合、

Ｒ^{3}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；

Ｒ^{4}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；

Ｒ^{5}は、水素であり；

Ｒ^{6}は、水素またはＦから選択され；そして

Ｒ^{7}は、水素、ＦまたはＣｌから選択され；

但し、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}の少なくとも２つはＦまたはＣｌでなければならず、Ｒ^{3}がＦであれば、その場合は、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は全てが水素であってよく；そしてＲ^{4}がＣｌであれば、Ｒ^{7}はＣｌになり得ず；

Ｒ^{2}がメチルである場合、

Ｒ^{3}は、水素、メチル、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒから選択され；

Ｒ^{4}は、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；

Ｒ^{5}は、水素またはＦから選択され；

Ｒ^{6}は、水素またはＦから選択され；そして

Ｒ^{7}は、水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；

但し、Ｒ^{5}がＦであれば、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}またはＲ^{7}の少なくとも３つはＦでなければならず；そしてＲ^{4}がメチルまたはＣｌであれば、Ｒ^{7}はメチルまたはＣｌにはなり得ない］

の化合物の属、またはその医薬上許容される塩に向けられる。

【００１２】

該属内では、本発明は、Ｘが－Ｎ＝である式Ｉの化合物の第一のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１３】

また、該属内において、本発明は、Ｘが－ＣＨ＝である式Ｉの化合物の第二のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１４】

また、該属内では、本発明は、Ｘが－Ｃ（ＣＮ）＝である式Ｉの化合物の第三のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１５】

また、該属内では、本発明は、$Ｒ^{1}$が１～３のＦ、またはヒドロキシ、または双方で置換されていてもよい$Ｃ_{1-4}$アルキルである式Ｉの化合物の第四のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１６】

該第四のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{1}$が：イソプロピル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２－メチルプロピル、３，３，３－トリフルオロプロピルおよび３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピルから選択される式Ｉの化合物の第一のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１７】

該第一のクラス内では、本発明は、$Ｒ^{1}$が２，２，２－トリフルオロエチルである式Ｉの化合物の第一のサブクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１８】

また、該属内では、本発明は、$Ｒ^{2}$が水素である式Ｉの化合物の第五のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００１９】

該第五のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{6}$および$Ｒ^{7}$の少なくとも２つがＦまたはＣｌであり、但し、$Ｒ^{4}$がＣｌであれば、$Ｒ^{7}$はＣｌにはなり得ない式Ｉの化合物の第二のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００２０】

また、該第五のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{3}$がＦであり、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{6}$および$Ｒ^{7}$が水素である式Ｉの化合物の第三のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００２１】

また、該属内では、本発明は、$Ｒ^{2}$がメチルである式Ｉの化合物の第六のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００２２】

該第六のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{5}$がＦであり、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{6}$および$Ｒ^{7}$の少なくとも３つがＦである式Ｉの化合物の第四のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００２３】

また、該第六のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{5}$が水素であり、$Ｒ^{4}$がメチルまたはＣｌであれば、$Ｒ^{7}$はメチルまたはＣｌにはなり得ない式Ｉの化合物の第五のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

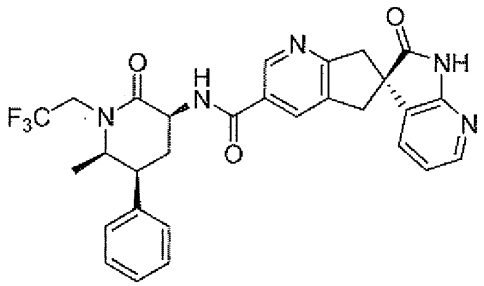
【００２４】

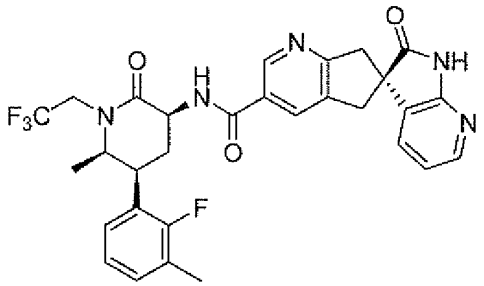
また、該第六のサブ属内では、本発明は、$Ｒ^{3}$が水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；$Ｒ^{4}$が水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；$Ｒ^{5}$が水素であり；$Ｒ^{6}$が水素またはＦから選択され；および$Ｒ^{7}$が水素、メチル、ＦまたはＣｌから選択され；但し、$Ｒ^{4}$がメチルまたはＣｌであれば、$Ｒ^{7}$はメチルまたはＣｌにはなり得ない式Ｉの化合物の第六のクラス、またはその医薬上許容される塩を含む。

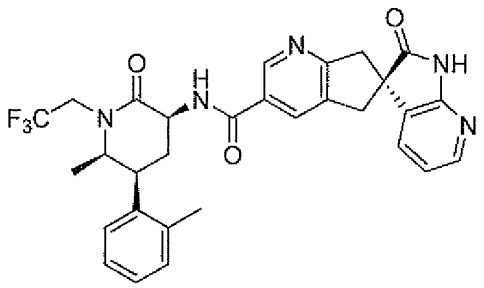
【００２５】

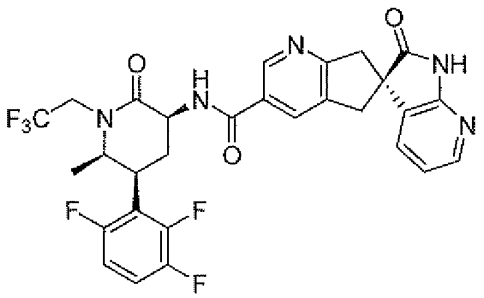
また、該属内では、本発明は、Ｘが－Ｃ（Ｆ）＝である式Ｉの化合物の第七のサブ属、またはその医薬上許容される塩を含む。

【００２６】
本発明は、以下の：
【化２】

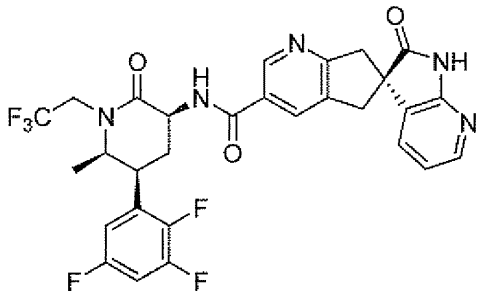


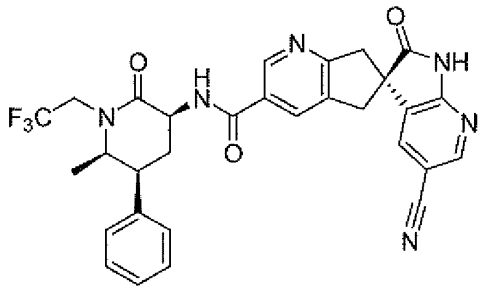


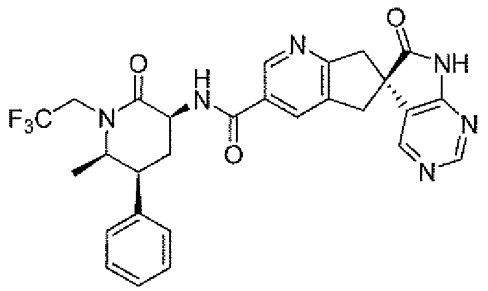


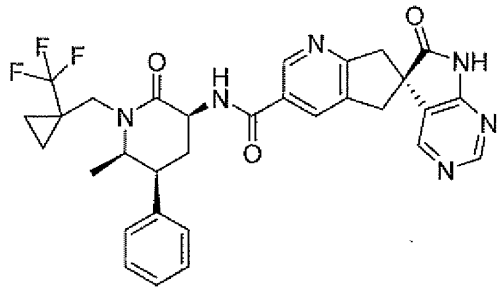


【００２７】

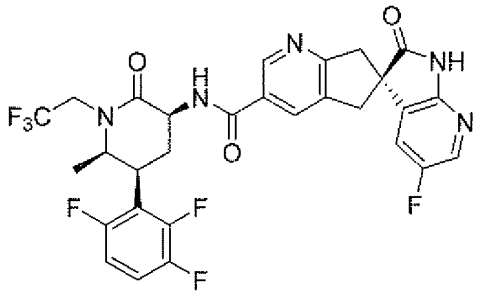


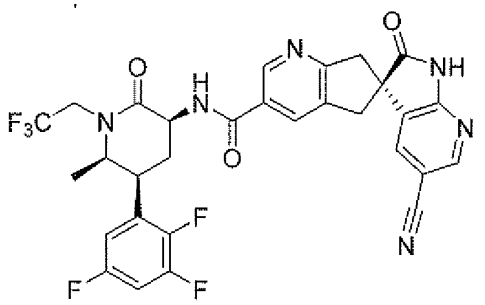


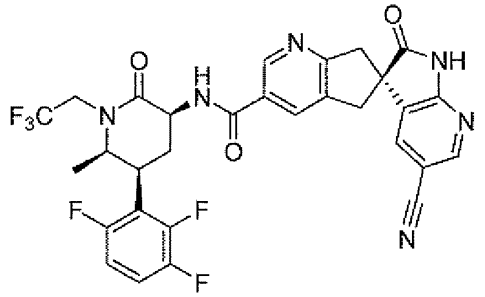


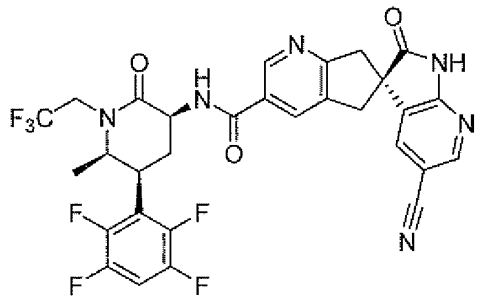


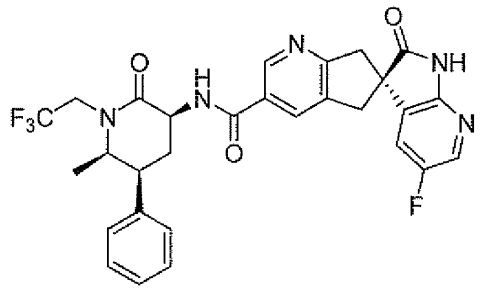
【００２８】



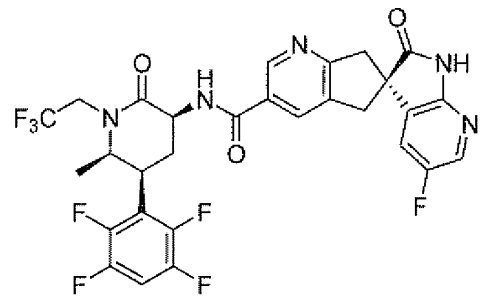




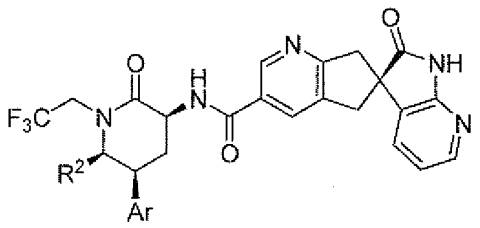




【００２９】



【００３０】
表４
【化３】

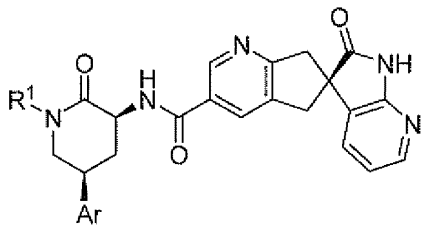


【表１】

表４

R²	Ar
H	2-フルオロフェニル
Me	2-クロロフェニル
Me	3-メチルフェニル
H	2,3-ジフルオロフェニル
H	2,3,5-トリフルオロフェニル
H	2-クロロ-6-フルオロフェニル
H	2,6-ジクロロフェニル
H	2,3-ジクロロフェニル
H	2,3,6-トリフルオロフェニル
Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル
Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル

【００３１】
表５
【化４】



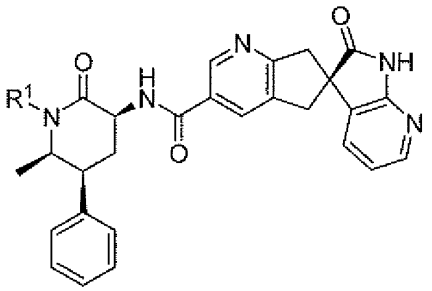
【表２】

表５

R¹	Ar
シクロブチルメチル	2,3-ジフルオロフェニル
2-メチルプロピル	2-フルオロフェニル
シクロブチルメチル	2-フルオロフェニル
イソプロピル	2-フルオロフェニル
(2*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル	2,3-ジフルオロフェニル

【００３２】
表６

【化５】



【表３】

表６

R1
3,3,3-トリフルオロプロピル
2-メチルプロピル
(2*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル
シクロプロピルメチル
[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル
2,2-ジフルオロメチル
[(1*R*)—2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル
[(1*S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル

【００３３】
から選択される化合物、またはその医薬上許容される塩も含む。
【００３４】
本発明は、不活性な担体、および式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物も含む。
【００３５】
本発明は、治療上有効量の式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩を、治療を必要とする哺乳動物患者に投与することを含む、該患者において頭痛を治療する方法も含む。本発明の具体的な実施形態において、該頭痛は片頭痛である。
【００３６】
本発明は、頭痛の治療用の医薬の製造のための、式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体の使用も含む。本発明の具体的な実施形態において、該頭痛は片頭痛である。
【００３７】
本発明は、式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む、片頭痛のようなＣＧＲＰが関係する疾患または障害を治療するための医薬または医薬組成物にも向けられる。
【００３８】
本発明は、片頭痛のようなＣＧＲＰが関係する疾患または障害を治療するための式Ｉの化合物の使用にも向けられる。
【００３９】
本発明は、さらに、式Ｉの化合物を、１以上の医薬上許容される担体と合わせることを含む、片頭痛のようなＣＧＲＰが関係する疾患または障害を治療するための医薬または組成物の製造方法に向けられる。
【００４０】
本発明の化合物は、１以上の不斉中心を含有してもよく、従って、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。さらなる不斉中心は、分子上の種々の置換基の性質に依存して存在することができる。各々の不斉中心は、独立して、２つの光学異性体を生じ、そして混合物

における、および純粋なまたは部分的に精製された化合物としての可能な光学異性体およびジアステレオマーの全てが本発明の範囲内に包含することを意味する。具体的な立体化学が示されるのでなければ、本発明は、これらの化合物の全てのそのような異性体形態を含ませることを意図する。

【００４１】

これらのジアステレオマーの独立した合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書中に開示された方法の適当な修飾によって当分野において公知のように達成され得る。それらの絶対立体化学は、必要であれば、公知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶性生成物または結晶性中間体のｘ－線結晶学によって決定され得る。

【００４２】

所望であれば、当該化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように分離することができる。該分離は、ジアステレオマー混合物を形成するためのエナンチオマー的に純粋な化合物への化合物のラセミ混合物のカップリング、続いて、標準的な方法による個々のジアステレオマーの分離、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーのような当分野でよく知られた方法によって行うことができる。カップリング反応は、しばしば、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いる塩の形成である。ジアステレオマー誘導体は、次いで、添加されたキラル残基の開裂によって純粋なエナンチオマーに変換することができる。化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー方法によって直接分離することもでき、その方法は当分野でよく知られている。

【００４３】

別法として、化合物のいずれのエナンチオマーも、当分野でよく知られている方法によって、光学的に純粋な出発材料または公知の立体配置の試薬を用いる立体選択的合成によって得ることができる。

【００４４】

式Ｉの化合物において、原子はそれらの天然同位体の豊富さを呈することができ、または原子の１以上は、同一の原子番号を有するが、天然に圧倒的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特別な同位体に人工的に豊富化されていてよい。本発明は、一般式Ｉの化合物の全ての適当な同位体変形を含めることを意味する。例えば、水素（Ｈ）の異なる同位体形態は、プロチウム（^{1}Ｈ）およびデューテリウム（^{2}Ｈ）を含む。プロチウムは、天然で見出される圧倒的な水素同位体である。デューテリウムについての豊富化は、イン・ビボ半減期の増加または用量要件の低下のようなある種の治療的利点を供することができるか、または生物学的試料の特徴付けのための標準として有用な化合物を提供することができる。一般式Ｉ内の同位体的に豊富化された化合物は、当業者によく知られた慣用的な技術によって、または適切な同位体的に豊富化された試薬および／または中間体を用いる本明細書中においてスキームおよび実施例に記載されたのと同様なプロセスによって過度の実験なくして調製することができる。

【００４５】

式Ｉにおいて定義された化合物の互変異性体もまた本発明の範囲内に含まれる、例えば、カルボニル－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－基を含めた化合物（ケト形態）は、互変異性化を受けて、ヒドロキシル－Ｃ Ｈ＝Ｃ（ＯＨ）－基（エノール形態）を形成することができる。双方のケトおよびエノール形態は本発明の範囲内に含まれる。

【００４６】

本明細書において用いられるように、「アルキル」は、炭素間二重または三重結合を有しない線状または分岐状構造を意味することを意図する。従って、Ｃ$_{1-4}$アルキルは、具体的には、限定されるものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルを含む、Ｃ$_{1-4}$アルキルのような線状または分岐状配置の１、２、３または４の炭素を有する基と確認できるよう定義される。

【００４７】

当業者によく理解されるように、「Ｆ」はフルオロを意味し、「Ｃｌ」はクロロを意味し、および「Ｂｒ」はブロモを意味する。

【００４８】

フレーズ「医薬上許容される」は、本明細書中においては、合理的な利点／危険性比率に相応する、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題、または合併症なくして、ヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適した、健全な医学的判断の範囲内にある、化合物、物質、組成物、および／または投与形態をいうのに使用される。

【００４９】

本明細書において用いるように、「医薬上許容される塩」とは、親化合物がその酸または塩基塩を作成することによって修飾される誘導体をいう。固体形態である塩は１を超える結晶構造にて存在することができ、そして水和物の形態でもあり得る。医薬上許容される塩の例は、限定されるものではないが、アミンのような塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩；等を含む。医薬上許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された親化合物の慣用的な非毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような慣用的な非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等のような無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等のような有機酸から調製された塩を含む。無機塩基に由来する塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。

【００５０】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機および有機酸を含めた医薬上許容される非毒性酸から調製することができる。そのような酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸等を含む。本発明の１つの局面において、塩はクエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸、および酒石酸である。本明細書において用いるように、式Ｉの化合物への言及は医薬上許容される塩も含むことを意味することが理解されよう。

【００５１】

本発明の例示は、実施例および本明細書に開示された化合物の使用である。本発明内の具体的な化合物は、以下の実施例に開示された化合物およびその医薬上許容される塩、およびその個々のジアステレオマーからからなる群から選択することができる化合物を含む。

【００５２】

主題の化合物は、有効量の該化合物を投与することを含む、拮抗作用を必要とする哺乳動物のような患者においてＣＧＲＰ受容体に拮抗させる方法で有用である。本発明は、ＣＧＲＰ受容体のアンタゴニストとしての本明細書中に開示された化合物の使用に向けられる。霊長類、特に、ヒトに加えて、種々の他の哺乳動物を本発明の方法に従って治療することができる。

【００５３】

本発明のもう１つの実施形態は、治療上有効量のＣＧＲＰ受容体のアンタゴニストである化合物を患者に投与することを含む、患者においてＣＧＲＰ受容体が関連する疾患または障害を治療し、制御し、緩和し、または危険性を低下させる方法に向けられる。

【００５４】

本発明は、さらに、本発明の化合物を医薬担体または希釈剤と合わせることを含む、ヒ

トおよび動物においてＣＧＲＰ受容体活性に拮抗する医薬の製造のための方法に向けられる。

【００５５】

本発明の方法で治療される対象は、ＣＧＲＰ受容体活性の拮抗作用が望まれる、一般には、哺乳動物、例えば、ヒトの、雄または雌である。用語「治療上有効量」は、研究者、獣医、医療医師または他の臨床家によって求められる、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘導するであろう主題の化合物の量を意味する。本明細書において用いられるように、「治療」とは、特に、疾患または障害に素因がある患者における、述べられた症状の治療、および予防または予防療法の両方をいう。

【００５６】

本明細書において用いられる用語「組成物」は、特定の成分を特定量含む生成物、ならびに特定の成分の特定の量の組合せから直接的にまたは間接的に生じる任意の生成物も含めることが意図される。医薬組成物に関連するそのような用語は、有効成分、および担体をなす不活性成分を含む生成物、ならびにいずれかの２以上の成分の組合せ、複合体形成または集合体から、または１以上の成分の解離から、または１以上の成分の反応または相互作用の他のタイプから直接的にまたは間接的に得られる任意の生成物も含むことが意図される。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬上許容される担体を混合することによって作成された任意の組成物も含む。「医薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合し、かつその受容者に対して有害でないというのでなければならないことを意味する。

【００５７】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に含む。一般に、そのようなプロドラッグは、イン・ビボで必要な化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の機能的誘導体であろう。従って、本発明の治療の方法において、用語、化合物「の投与」または「を投与する」は、具体的に開示された化合物での、または具体的に開示されていないが、患者への投与後にイン・ビボで特定の化合物に変換される化合物での、記載された種々の症状の治療を含むべきである。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための慣用的な手法は、例えば、「Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ編，１９８５に記載されている。これらの化合物の代謝産物は、本発明の化合物の生物学的環境への導入に際して生じる活性種を含む。

【００５８】

ＣＧＲＰ受容体アンタゴニストとして作用する本発明の化合物の能力は、それらを、ヒトおよび動物において、特にヒトにおいて、ＣＧＲＰに関連する障害に対する有用な薬理学的薬剤とする。

【００５９】

本発明の化合物は、以下の症状または疾患；頭痛、片頭痛；群発性頭痛、慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；神経原性炎症および炎症性疼痛；神経障害疼痛；目疼痛；歯疼痛；糖尿病；非インスリン依存性真性糖尿病；血管障害；炎症；関節炎；気管支過敏性、喘息；ショック；敗血症；オピエート禁断症候群；モルヒネ耐性；男性および女性における顔面潮紅；アレルギー性皮膚炎；乾癬；脳炎；脳外傷；癲癇；神経変性病；皮膚病；神経原性皮膚発赤、皮膚赤みおよび紅斑；肥満；炎症性腸病、刺激性腸症候群、膀胱炎；およびＣＧＲＰ受容体の拮抗作用によって治療または予防され得る他の症状、の１以上を治療し、予防し、緩和し、制御し、またはその危険性を低下させるにおいて利用性を有する。特に重要なものの中には、片頭痛および群発性頭痛を含めた急性または予防的処置がある。

【００６０】

主題の化合物は、さらに、本明細書中に記載された疾患、障害および症状を予防し、治療し、制御し、緩和し、または危険性を低下させる方法において有用である。

【００６１】

主題の化合物は、さらに、他の剤と組み合わせて、前記した疾患、障害および症状を予防し、治療し、制御し、緩和し、または危険性を低下させるための方法に有用である。

【００６２】
本発明の化合物は、式Ｉの化合物または他の薬物が利用性を有し得る疾患または症状の治療、予防、制御、緩和、または危険性の低下において１以上の他の薬物と併せて用いることができ、ここで該薬物の組合せは、一緒になって、いずれの薬物単独よりも安全または有効である。そのような他の薬物は、式Ｉの化合物と同時にまたは順次に、通常はそのために用いられる経路および量にて投与することができる。式Ｉの化合物が１以上の他の薬物と同時に用いられる場合、そのような薬物および式Ｉの化合物を含有する単位投与形態の医薬組成物が好ましい。しかしながら、組合せ療法は、式Ｉの化合物および１以上の他の薬物を異なる重複スケジュールで投与する療法も含んでよい。また、１以上の他の有効成分と組み合わせて用いる場合、本発明の化合物および他の有効成分は、各々が単独で用いられる場合よりも低い用量で用いることができるとも考えられる。従って、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物に加えて、１以上の他の有効成分を含有するものを含む。
【００６３】
例えば、本発明の化合物は、エルゴタミンおよびジヒドロエルゴタミンのような抗片頭痛剤、または他のセロトニンアゴニスト、特に、５－ＨＴ$_{1B/1D}$アゴニスト、例えばスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタンおよびリザトリプタン、ＰＵＮ－１４２６３３のような５－ＨＴ$_{1D}$アゴニスト、およびＬＹ３３４３７０のような５－ＨＴ$_{1F}$アゴニスト；選択的シクロオキシゲナーゼ２阻害剤、例えばロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパラコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤；非ステロイド抗炎症剤またはサイトカイン抑制抗炎症剤、例えばイブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダック、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラック、エトドラック、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、トルフェナミン酸、ジクロフェナック、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジンまたはスルファサラジン等；またはグルココルチコイド等の化合物と併せて用いることができる。同様に、本発明の化合物は、アスピリン、アセタミノフェン、フェナセチン、フェンタニル、スフェンタニル、メタドン、アセチルメタドール、ブプレノルフィンまたはモルフィネのような鎮痛剤と共に投与することができる。
【００６４】
加えて、本発明の化合物はインターロイキン－１阻害剤のようなインターロイキン阻害剤；ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、例えばアプレピタント；ＮＭＤＡアンタゴニスト；ＮＲ２Ｂアンタゴニスト；ブラジキニン－１受容体アンタゴニスト；アデノシンＡ１受容体アゴニスト；ナトリウムチャネルブロッカー、例えばラモトリジン；レボメタジル酢酸またはメタジル酢酸のようなオピエートアゴニスト；５－リポキシゲナーゼ阻害剤のようなリポキシゲナーゼ阻害剤；アルファ受容体アンタゴニスト、例えばインドラミン；アルファ受容体アゴニスト；バニロイド受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；グランザイムＢ阻害剤；サブスタンスＰアンタゴニスト；エンドセリンアンタゴニスト；ノルエピネフリン前駆体；ジアゼパム、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシドおよびクロルアゼペートのような抗不安剤；セロトニン５ＨＴ$_2$受容体アンタゴニスト；コデイン、ヒドロコドン、トラマドール、デキストロプロポキシフェンおよびフェブタニルのようなオピオドアゴニスト；ｍＧｌｕＲ５アゴニスト、アンタゴニストまたは増強剤；ＧＡＢＡ　Ａ受容体モジュレーター、例えばアカムプロセートカルシウム；ニコチンを含めたニコチン様アンタゴニストまたはアゴニスト；ムスカリン様アゴニストまたはアンタゴニスト；選択的セロトニン再摂取阻害剤、例えばフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、エスシタロプラムまたはシタロプラム；抗鬱剤、例えばアミトリプチリン、ノルトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、ベンラファキシン、ドキセピン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミンまたはイミプラミン；ロイコトリエンアンタゴニスト、例えばモンテルカストまたはザフィルルカスト；一酸化窒素阻害剤または一酸

化窒素合成阻害剤、と併せて用いることができる。

【００６５】

また、本発明の化合物は、ギャップ結合阻害剤；シバミドのようなニューロンカルシウムチャネルブロッカー；ＬＹ２９３５５８のようなＡＭＰＡ／ＫＡアンタゴニスト；シグマ受容体アゴニスト；およびビタミンＢ２と併せて用いることができる。

【００６６】

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

【００６７】

加えて、本発明の化合物は、チモロール、プロパノロール、アテノロール、メトプロロールまたはナドロール等のようなベーター－アドレナリン作動性アンタゴニスト；ＭＡＯ阻害剤、例えばフェネルジン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばフルナリジン、ジルチアゼム、アムロジピン、フェロジピン、ニソリピン、イスラジピン、ニモジピン、ロメリジン、ベラパミル、ニフェジピンまたはプロクロルペラジン；オランザピン、ドロペリドール、プロクロルペラジン、クロルプロマジンおよびケチアピンのような神経弛緩剤；トピラメート、ゾニサミド、トナベルセート（ｔｏｎａｂｅｒｓａｔ）、カラベルセート（ｃａｒａｂｅｒｓａｔ）、レベチラセタム、ラモトリジン、チアガビン、ガバペンチン、プレガバリンまたはジバルプロエクスナトリウムのような抗痙攣剤；例えばロサルタン、イルベサルチン、バルサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、メドキソミル、カンデサルタンおよびカンデサルタンシレキセチルのようなアンジオテンシンＩＩアンタゴニスト、アンジオテンシンＩアンタゴニスト、リシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリルおよびトランドラプリルのようなアンジオテンシン変換酵素阻害剤のような抗高血圧剤；またはボツリヌス菌トキシンＡまたはＢ型と併せて用いることができる。

【００６８】

本発明の化合物は、カフェイン、Ｈ２－アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムもしくはマグネシウムのような増強剤；オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボ－デスオキシ－エフェドリンのような鬱血除去薬；カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトルファンのような鎮咳薬；利尿剤；メトクロプラミドまたはドムペリドンのような消化管運動改善薬；アクリバスチン、アザタジン、ブロモジフェンヒドラミン、ブロムフェニラミン、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、デクスブロムフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ロラタジン、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトロキサミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミンまたはプソイドエフェドリンのような鎮静または非鎮静抗ヒスタミン剤と併せて用いることができる。本発明の化合物は鎮吐薬と併せて用いることもできる。

【００６９】

本発明の実施形態において、本発明の化合物は：エルゴタミンまたはジヒドロエルゴタミンのごとき抗片頭痛剤；５－ＨＴ$_1$アゴニスト、特に５－ＨＴ$_{1Ｂ／1Ｄ}$アゴニスト、特にスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、アビトリプタンおよびリザトリプタン、および他のセロトニンアゴニスト；および選択的シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤、特にロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパラコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤、と併せて用いられる。

【００７０】
前記組合せは、本発明の化合物と、１つの他の活性な化合物のみならず、２以上の他の活性な化合物との組合せを含む。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または症状を予防し、治療し、制御し、緩和し、または危険性を低下させるのに用いられる他の薬物と組み合わせて用いることができる。そのような他の薬物は、そのために通常用いられる経路および量にて、本発明の化合物と同時にまたは順次に投与することができる。本発明の化合物が１以上の他の薬物と同時に用いられる場合、本発明の化合物に加えてそのような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、１以上の他の有効成分も含有するものを含む。
【００７１】
他の有効成分に対する本発明の化合物の重量比は変化させることができ、それは各成分の有効用量に依存するであろう。通常、各々の有効用量が用いられる。従って、例えば、本発明の化合物をもう１つの剤と組み合わせる場合、他の剤に対する本発明の化合物の重量比率は、一般に、約１０００：１～約１：１０００、または約２００：１～約１：２００の範囲となろう。本発明の化合物および他の有効成分の組合せは、一般に、やはり前記範囲内となるが、各場合において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。
【００７２】
そのような組合せにおいて、本発明の化合物および他の活性な剤は、別々に、または併せて投与することができる。加えて、１つのエレメントの投与は、他の剤の投与に先立って、同時に、または引き続いて、かつ投与の同一または異なる経路を介することができる。
【００７３】
本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＩＣＶ、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、またはインプラント）によって、吸入スプレー、鼻、膣、直腸、舌下、頬もしくは局所の投与経路によって投与することができ、および投与の各経路に適した慣用的な非毒性の医薬上許容される担体、アシュバンドおよびビークルを含有する適当な投与単位製剤にて単独または一緒に投与することができる。温血動物の治療に加えて、本発明の化合物は、ヒトで用いるのに有効である。
【００７４】
本発明の化合物の投与用の医薬組成物は、便宜には、投与単位形態で提供することができ、および製薬の分野でよく知られた任意の方法によって調製することができる。全ての方法は、有効成分を、１以上の補助的成分を構成する担体に配合する工程を含む。一般に、医薬組成物は、有効成分を液体担体または微粉砕固体担体、または双方と均一かつ緊密に合わせ、次いで、要すれば、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物においては、活性な化合物は、疾患のプロセスまたは症状に対して所望の効果を生じさせるのに十分な量で含有させる。本明細書において用いるように、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量含む生成物、ならびに、特定の成分の特定量の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物も含めることを意図する。
【００７５】
有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、溶液、ハードまたはソフトカプセル、またはシロップ若しくはエリキシルとしての経口使用に適した形態とすることができる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造についての当分野で公知の任意の方法に従って調製することもでき、およびそのような組成物は、医薬上エレガントなかつ味の良い製剤を提供するために、甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される１以上の剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の医薬上許容される賦形剤と混合した有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性な希釈剤；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えば澱粉、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネ

シウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤はコーティングされていなくてよく、またはそれらは胃腸管における崩壊および吸収を遅らせ、それによりより長い期間にわたって持続された作用を供することができるよう、公知の技術によってコーティングしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用することができる。それらは、米国特許第４，２５６，１０８号；第４，１６６，４５２号；および第４，２６５，８７４号に記載された技術によってコーティングし、制御放出のための浸透圧治療錠剤を形成することもできる。経口錠剤は、速溶融体錠剤またはウェハー、迅速溶解錠剤または速溶解フィルムのような即時放出のために製剤化することもできる。

【００７６】

経口使用のための製剤は、有効成分が不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されるハードゼラチンカプセルとして、または有効成分が水または油媒体、例えば落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されるソフトゼラチンカプセルとして供することもできる。

【００７７】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性な物質を含有する。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシ－プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル－ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムであり；分散または湿潤剤は天然ホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、または、エチレンオキサイドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。水性懸濁液は、１以上の保存剤、例えば、エチル、またはｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシベンゾエート、１以上の着色剤、１以上のフレーバー剤、およびスクロースまたはサッカリンのような１以上の甘味剤を含有してもよい。

【００７８】

油性懸濁液は、植物油、例えば南京豆、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油に、または流動パラフィンのような鉱油に有効成分を懸濁させることによって製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えばミツロウ、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。前記したもののような甘味剤およびフレーバー剤を加えて、味が良い経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化剤の添加によって保存することができる。

【００７９】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁化剤および１以上の保存剤と混合された有効成分を提供する。適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤は、前記にて既に述べたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、フレーバー剤および着色剤を存在させることもできる。

【００８０】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態としてもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油または南京豆油、または鉱油、例えば流動パラフィンまたはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然ガム、例えばアカシアガムまたはトラガカントガム、天然ホスファチド、例えば大豆、レシチン、および脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、および該部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。該エマルジョンは甘味およびフレーバー剤を含有してもよい。

【００８１】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースで処方することができる。そのような製剤は、粘滑剤、保存およびフレーバーおよび着色剤を含有してもよい。

【００８２】

医薬組成物は、滅菌注射水性もしくは油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、前記した適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液もしくは懸濁液であってよく、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてでもよい。使用することができる許容されるビークルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌された不揮発性油が、便宜には、溶媒または懸濁化媒体として使用される。この目的では、合成モノ－またはジグリセリドを含めた、任意の無刺激性不揮発性油を使用することもできる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸を注射剤の調製で用いる。

【００８３】

本発明の化合物は、薬物の直腸投与用の座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であって、従って直腸中で融解して薬物を放出する、適当な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような物質は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【００８４】

局所使用では、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液等が使用される。同様に、経皮パッチを局所投与で使用することもできる。

【００８５】

本発明の医薬組成物および方法は、前記された病理学的症状の治療に通常適用される本明細書中に記載された他の治療上活性な化合物をさらに含むことができる。

【００８６】

ＣＧＲＰ受容体活性の拮抗作用を必要とする症状の治療、予防、制御、緩和、または危険性の低下において、適切な用量レベルは、１日につきｋｇ患者体重当たり約０．０１～５００ｍｇであり、一般に、単一または複数用量にて投与することができる。適切な用量レベルは、１日につき約０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ、１日につき約０．０５～１００ｍｇ／ｋｇ、または１日につき約０．１～５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。この範囲内では、該用量は１日につき０．０５～０．５、０．５～５または５～５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。経口投与では、組成物は、治療すべき患者への症状に応じた投与量の調整のために、１．０～１０００ミリグラムの有効成分、特に、１．０、５．０、１０．０、１５．０、２０．０、２５．０、５０．０、７５．０、１００．０、１５０．０、２００．０、２５０．０、３００．０、４００．０、５００．０、６００．０、７５０．０、８００．０、９００．０、および１０００．０ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供することができる。当該化合物は１日当たり１～４回の投与レジメで投与することができるか、または１日当たり１回または２回投与することができる。

【００８７】

本発明の化合物が適応とする頭痛、片頭痛、群発性頭痛、または他の疾患を治療し、予防し、制御し、緩和し、または危険性を低下させる場合、一般に、単一の日用量として、または１日当たり２～６回の分割用量、または持続放出形態を仮定すると、動物体重キログラム当たり約０．１ミリグラム～約１００ミリキログラムの日用量で投与される場合に満足すべき結果が得られる。大型の哺乳動物では大抵、合計日用量は約１．０ミリグラム～約１０００ミリグラム、または約１ミリグラム～約５０ミリグラムである。７０ｋｇ成人ヒトの場合には、合計日用量は、一般に、約７ミリグラム～約３５０ミリグラムとなろう。この投与レジメを調整して、最適な治療応答を供することができる。

【００８８】

しかしながら、任意の特定の患者についての特定の用量レベルおよび投与の頻度は変化し得、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢

、体重、全般的健康、性別、ダイエット、投与の形態および時間、排出の速度、薬物の組合せ、特定の症状の重篤度、および治療を受ける対象（ｈｏｓｔ）を含めた種々の因子に依存し得ることは理解されるであろう。

【００８９】

本発明による化合物のＣＧＲＰ受容体活性のアンタゴニストとしての利用性は、当分野で知られた方法によって示すことができる。受容体に対する^{125}Ｉ－ＣＧＲＰの結合の阻害、およびＣＧＲＰ受容体の機能的拮抗作用は、以下のように決定した：

天然受容体結合アッセイ：ＳＫ－Ｎ－ＭＣ細胞膜における受容体への^{125}Ｉ－ＣＧＲＰの結合は、実質的に記載されているように行った（Ｅｄｖｉｎｓｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４１５，３９－４４）。簡単に述べれば、膜（２５μｇ）を、１０ｐＭの^{125}Ｉ－ＣＧＲＰおよびアンタゴニストを含有する１ｍＬの結合緩衝液［１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、５ｍＭ　$MgCl_2$および０．２％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）］中でインキュベートした。室温での３時間のインキュベーション後に、アッセイは、０．５％ポリエチレンイミンでブロックされていたＧＦＢガラス繊維フィルタープレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を３時間通す濾過によって終了した。フィルターを氷冷アッセイ緩衝液（１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４および５ｍＭ　$MgCl_2$）で３回洗浄し、次いで、プレートを風乾した。シンチレーション流体（５０μＬ）を加え、そして、放射活性を、Ｔｏｐｃｏｕｎｔ（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）でカウントした。データの分析は、プリズムを用いて行い、そして、K_iはＣｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式（Ｃｈｅｎｇ　＆　Ｐｒｕｓｏｆｆ（１９７３）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２２，３０９９－３１０８）を用いることによって決定した。

【００９０】

組換え受容体：ヒトＣＬ受容体（Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号Ｌ７６３８０）を５’ＮｈｅＩおよび３’ＰｍｅＩ断片として発現ベクターｐＩＲＥＳｈｙｇ２（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）にサブクローニングした。ヒトＲＡＭＰＩ（Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＡＪ００１０１４）を、５’ＮｈｅＩおよび３’ＮｏｔＩ断片として発現ベクターｐＩＲＥＳｐｕｒｏ２（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）にサブクローニングした。ＨＥＫ２９３細胞（ヒト胚腎臓細胞；ＡＴＣＣ＃ＣＲＬ－１５７３）を、１０％胎児ウシ血清（ＦＢＳ）、１００単位／ｍＬペニシリンおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシンを補足した、４．５ｇ／Ｌグルコース、１ｍＭピルビン酸ナトリウムおよび２ｍＭグルタミンを含むＤＭＥＭ中で培養し、および３７℃および９５％湿度に維持した。細胞を、ＨＢＳＳ中の０．１％ＥＤＴＡを含む０．２５％トリプシンでの処理によって継代培養した。安定な細胞系世代は、７５ｃｍ^{2}フラスコ中で１０μｇのＤＮＡを３０μｇのリポフェクタミン２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と共－トランスフェクトすることによって達成した。ＣＬ受容体およびＲＡＭＰ１発現構築体を等量にて共－トランスフェクトした。トランスフェクションから２４時間後に、細胞を希釈し、および選択的培地（増殖培地＋３００μｇ／ｍＬヒグロマイシンおよび１μｇ／ｍＬピューロマイシン）を翌日に加えた。クローン細胞系を、ＦＡＣＳ　Ｖａｎｔａｇｅ　ＳＥ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）を利用する単一細胞沈積によって生じさせた。増殖培地を、細胞増殖のために、１５０μｇ／ｍＬヒグロマイシンおよび０．５μｇ／ｍＬピューロマイシンに調整した。

【００９１】

組換え受容体結合アッセイ：組換えヒトＣＬ受容体／ＲＡＭＰ１を発現する細胞をＰＢＳで洗浄し、そして、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１ｍＭ　ＥＤＴＡおよびＣｏｍｐｌｅｔｅ^{TM}プロテアーゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）を含有する収穫緩衝液に収穫した。細胞懸濁液を実験室ホモゲナイザーで破壊し、そして４８，０００ｇで遠心して膜を単離した。ペレットを収穫緩衝液＋２５０ｍＭスクロースに再懸濁させ、－７０℃で貯蔵した。結合アッセイでは、２０μｇの膜を、１０ｐＭの^{125}Ｉ－ｈＣＧＲＰ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）およびアンタゴニストを含有する１ｍＬの結合緩衝液（１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ

７．４、５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、および０．２％ＢＳＡ）中で室温にて３時間インキュベートした。アッセイは、０．０５％ポリエチレンイミンでブロックされていた９６ウェルのＧＦＢガラス繊維フィルタープレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を通す濾過によって終えた。フィルターを氷冷アッセイ緩衝液（１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、および５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$）で３回洗浄した。シンチレーション流体を加え、およびプレートをＴｏｐｃｏｕｎｔ（Ｐａｃｋａｒｄ）でカウントした。非特異的結合を決定し、そして、データの分析は、以下の式に結合ＣＰＭデータをフィットさせる非線形最小自乗法を用いることによって決定される見掛けの解離定数（Ｋｉ）で行った：

【数１】

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

【００９２】

式中、Ｙは観察された結合ＣＰＭであり、Ｙ$_{max}$は合計結合カウントであり、Ｙ$_{min}$は非特異的結合カウントであり、（Ｙ$_{max}$－Ｙ$_{min}$）は特異的結合カウントであり、％Ｉ$_{max}$は最大パーセント阻害であり、％Ｉ$_{min}$は最小パーセント阻害であり、放射性標識はプローブであり、そしてＫ$_d$はホットの飽和実験によって決定された受容体についての放射性リガンドに対する見掛けの解離定数である。

【００９３】

組換え受容体機能的アッセイ：細胞を、１ｇ／Ｌ　ＢＳＡおよび３００μＭイソブチルメチルキサンチンを補足したＤＭＥＭ／Ｆ１２（Ｈｙｃｌｏｎｅ）に再懸濁させた。次いで、細胞を２，０００細胞／ウェルの密度にて３８４ウェルプレート（Ｐｒｏｘｉｐｌａｔｅ　Ｐｌｕｓ　３８４；５０９０５２７６１；Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ）中におき、およびアンタゴニストと共に３７℃にて３０分間インキュベートした。次いで、ヒトα－ＣＧＲＰを１．２ｎＭの最終濃度にて細胞に加え、そして３７℃にてさらに２０分間インキュベートした。アゴニスト刺激に続き、製造業者の推奨したプロトコル（ＨＴＲＦ　ｃＡＭＰ動的２アッセイキット；６２ＡＭ４ＰＥＣ；Ｃｉｓｂｉｏ）に従って２工程手法を用いてｃＡＭＰ決定のために細胞を処理した。標準的な曲線を用いて生のデータをｃＡＭＰの濃度に変換し、次いで、用量応答曲線をプロットし、そして変曲点（ＩＰ）値を決定した。

【００９４】

本発明の例示的な化合物についての組換え受容体結合アッセイにおける例示的なＫ$_i$値は、以下の表において供される：

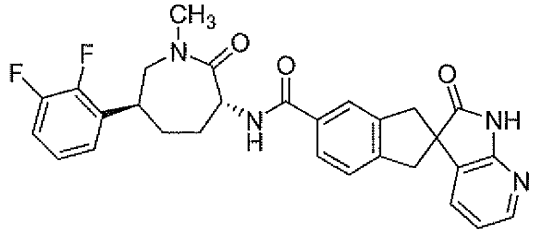
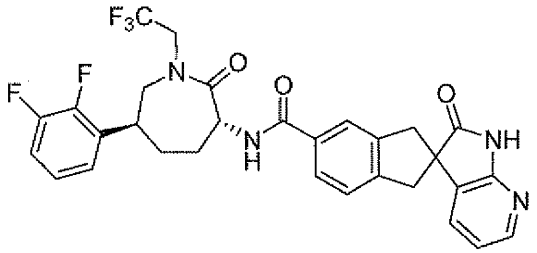
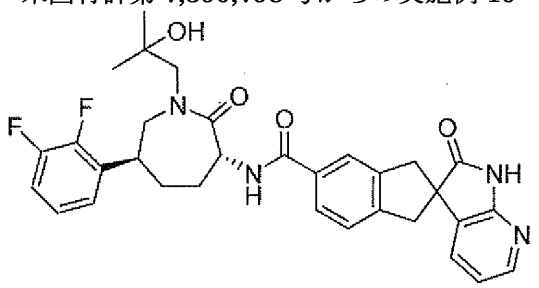
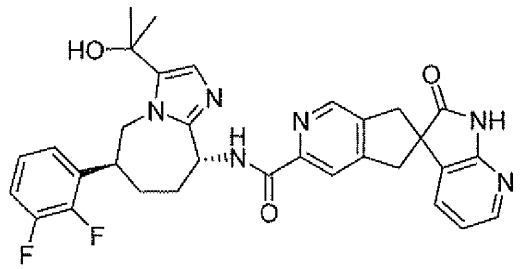
【表４】

実施例	K_i (nM)
1	0.067
3	0.067
4	0.015
5	0.017
6	0.21
11	0.25
17	0.055
26	0.093
30	0.14
31	0.17
33	0.011
34	0.066

【００９５】

米国特許第７，３９０，７９８号および米国公開番号第２０１０／０１７９１６６号に開示されたアナログのＣＧＲＰ結合データを以下の表に示す：

【表５】

化合物	K_i(nM)
米国特許第 7,390,798 号からの実施例 8 	7.4
米国特許第 7,390,798 号からの実施例 9 	1.9
米国特許第 7,390,798 号からの実施例 10 	1.7
米国公開番号第 2010/0179166 号からの実施例 8 	4.3

【００９６】

米国特許第７，３９０，７９８号の実施例３２はサブナノモルの効果を保有したが、本明細書中に記載された本発明の化合物とは構造的に区別される。

【００９７】

以下の略語をテキストを通じて用いる：

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

ｔ－Ｂｕ：ｔｅｒｔ－ブチル

Ｂｕ：ブチル

ｉ－Ｐｒ：イソプロピル

Ａｒ：アリール

Ｐｈ：フェニル

Ｂｎ：ベンジル

Ｐｙ：ピリジル

Ａｃ：アセチレート

ＯＡｃ：アセテート

ＤＣＥ：１，２－ジクロロエタン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＥＡ：トリエチルアミン
Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＢＯＰ：（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ＤＩＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＥＤＣ：Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＰｙＣＩＵ：クロロジピロリジノカルベニウム
ｎ－ＢｕＬｉ：ｎ－ブチルリチウム
ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＥＤＴＡ：エチレンジアミン四酢酸
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＨＭＤＳ：ヘキサメチルジシラザン
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＳＥＭ：２－トリメチルシリルエトキシメチル
ＳＥＭＣｌ：塩化２－トリメチルシリルエトキシメチル
ＰＢＰＢ：臭化過臭化ピリジニウム
ＤＭＥＭ：ダルベッコの修飾イーグル培地（高グルコース）
ＦＢＳ：胎児ウシ血清
ＢＳＡ：ウシ血清アルブミン
ＰＢＳ：リン酸－緩衝化生理食塩水
ＨＥＰＥＳ：Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）
ｍｉｎ：分
ｈ：時間
ａｑ：水性
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー－質量分析
ＳＦＣ：超臨界流体クロマトグラフィー
ＮＭＰ：１－メチル－２－ピロリジノン
ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセタミド
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド
ｄｐｐｆ：１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ｄｂａ：ジベンジリデンアセトン
Ｍｓ：メタンスルホニル
ｐ－Ｔｓ：４－トルエンスルホニル
ｔｒｉｓｙｌ：２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル
ＤＭＡＰ：４－（ジメチルアミノ）ピリジン

本発明の化合物を調製するための方法は、以下のスキームおよび実施例において説明されている。出発物質は当分野で公知の手法に従って、または本明細書中に説明されたように作成される。

【００９８】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および慣用的な合成手法を用い、以下のスキームおよび具体的な例、またはその修飾に従って容易に調製できる。これらの反応において、当業者にそれ自体が公知であるが、より詳細には述べない変形を使用するのも可能である。本発明において特許請求された化合物を作成するための一般的な手法は

、以下のスキームを見て、当業者によって容易に理解し、そして認識され得る。

【００９９】

本発明を、ある種の特別な実施形態を参照して記載し、そして説明してきたが、当業者であれば、手法およびプロトコルの種々の適合、変更、修飾、置換、欠損または付加を、本発明の精神および範囲を逸脱することなくなすことができることを認識するであろう。例えば、先に本明細書において記載した特定の用量以外の有効な用量を、先に示した本発明の化合物での適応症のいずれかについて治療されるべき哺乳動物の応答性における変形の結果として適用することができる。同様に、観察された具体的な薬理学的応答は、選択された特別な活性化合物、または医薬担体が存在するか否か、ならびに製剤のタイプおよび使用される投与の形態に従い、かつそれに依存して変化させることができ、そして結果のそのような予測される変形または差異は、本発明の目的およびプラクティスに従って意図される。従って、本発明は、後の特許請求の範囲の範囲によって定義され、そしてそのような特許請求の範囲は合理的な程度に広く解釈されることが意図される。

【０１００】

反応スキーム

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および慣用的な合成手法を用いて、以下のスキームおよび特定の例、またはその修飾に従って容易に調製することができる。これらの反応において、当業者にそれ自体が公知であるが、より詳細には述べられていない変形を使用することも可能である。本発明において特許請求される化合物を作成するための一般的な手法は、以下のスキームを見て、当業者によって容易に理解し、そして認識され得る。

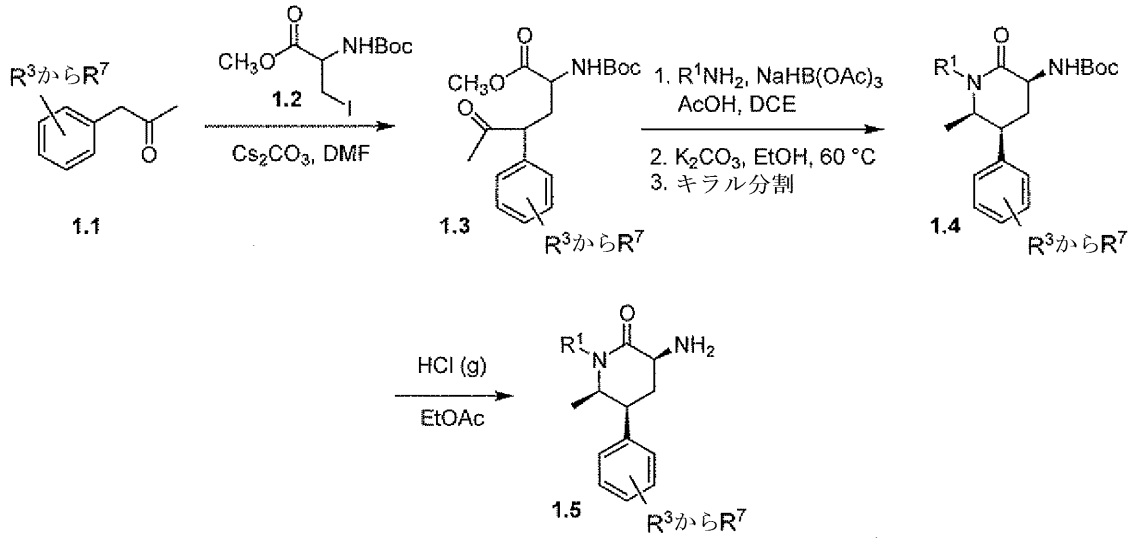
【０１０１】

スキーム１は、本発明の化合物を調製するのに用いることができるタイプ１．５の３－アミノピペリジノン中間体への経路を説明する。アリールアセトン１．１を、塩基性条件下でヨードアラニン誘導体１．２を用いてアルキル化して、ケトエステル１．３を得ることができる。還元的アミノ化、続いて環化およびエピマー化により、主としてラセミ混合物としてのシス－置換ラクタム１．４を得る。例えば、順相液体クロマトグラフィーを用いるキラル分割、およびＥｔＯＡｃでのＢｏｃ保護基のＨＣｌでの除去により、３－アミノピペリジノン１．５を塩酸塩として得る。

【０１０２】

スキーム１

【化６】



【０１０３】

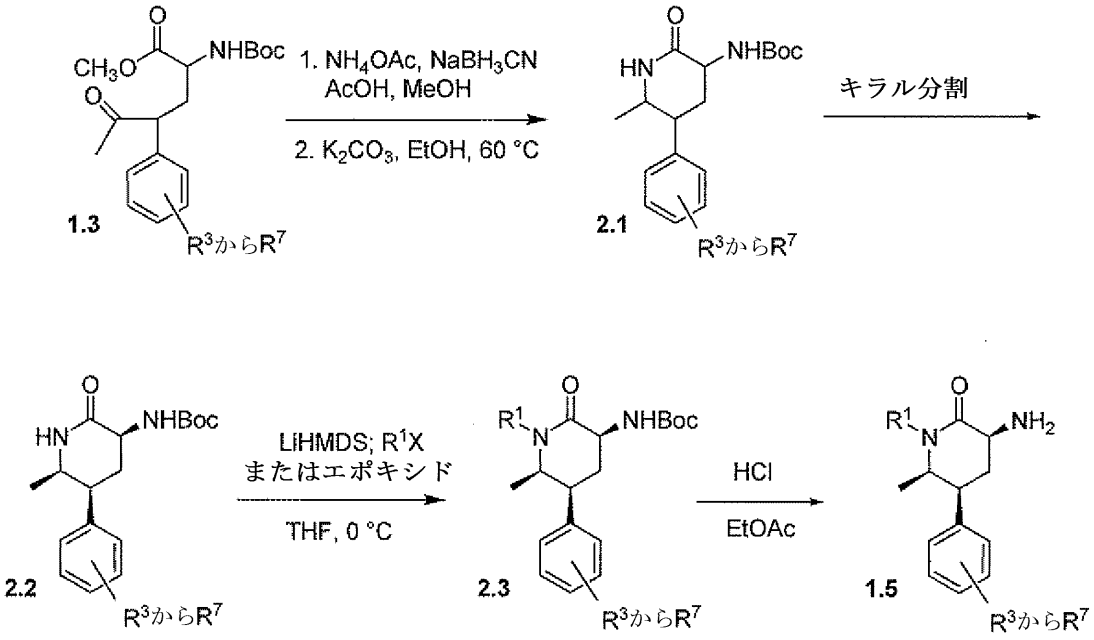
タイプ１．５の３－アミノピペリジノン中間体への別法順序をスキーム２に示す。ケトエステル１．３のアンモニアでの還元的アミノ化、続いてエピマー化により、ほとんどシ

ス置換されたラセミ混合物としての２．１が得られる。エナンチオマーのキラル分割により２．２が得られる。例えば、塩基としてＬｉＨＭＤＳ、及びアルキルハライドまたはエポキシドでのＮ－アルキル化により２．３が得られる。次いで、Ｂｏｃ保護基のＨＣｌでの除去により、１．５が塩酸塩として得られる。

【０１０４】

スキーム２

【化７】



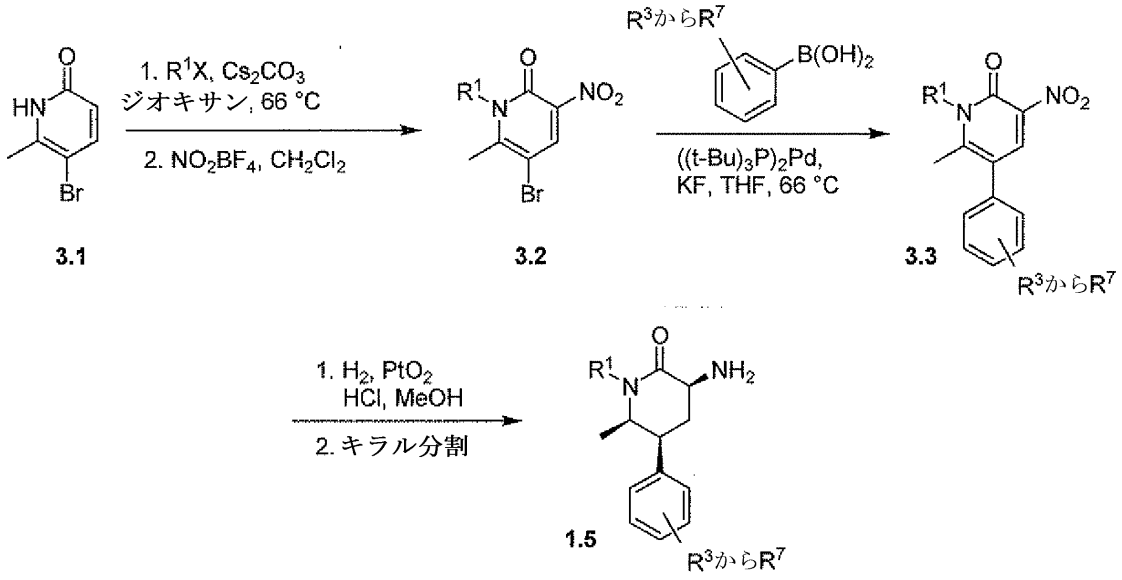
【０１０５】

タイプ１．５の３－アミノピペリジノン中間体に対する第三の方法は、スキーム３に示される。塩基として炭酸セシウムおよびアルキルハライドを用いる５－ブロモ－６－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（３．１）のＮ－アルキル化、続いてニトロ化により３．２が得られる。次いで、アリールボロン酸とのパラジウム触媒交差カップリングにより３．３が得られる。酸性条件下で酸化白金を用いる水素化、およびほとんどシス置換されたラセミ生成物混合物のキラル分割により、１．５が単一のエナンチオマーとして得られる。

【０１０６】

スキーム３

【化８】



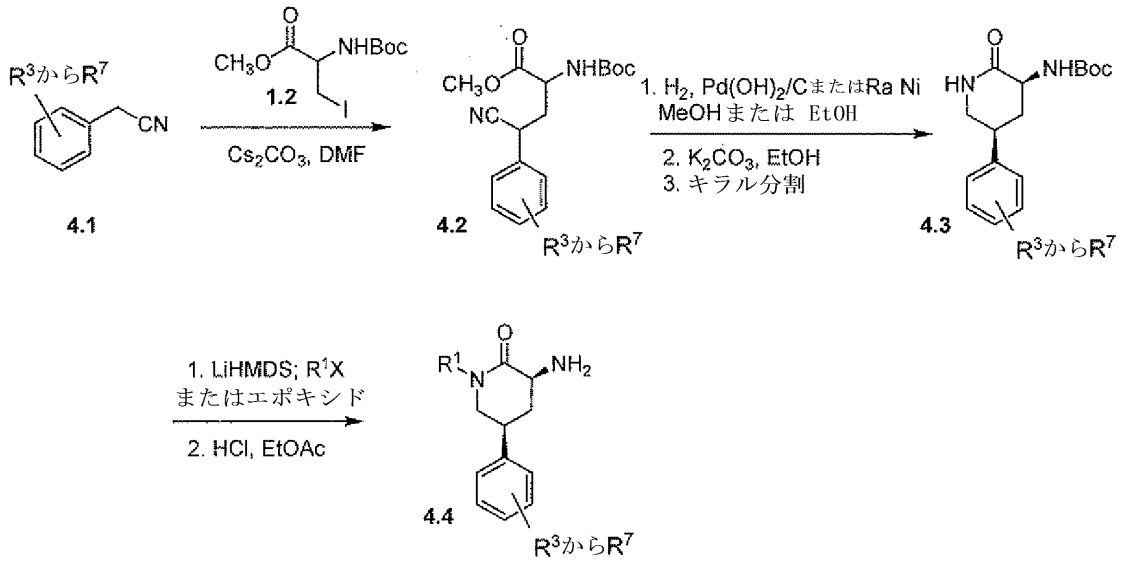
【０１０７】

タイプ４．４の３－アミノピペリジノン中間体への合成経路がスキーム４に示される。塩基性条件下でアリールアセトニトリル４．１をヨードアラニン誘導体１．２を用いアルキル化して、シアノエステル４．２が得られる。水素および水酸化パラジウムカーボンまたはラネーニッケルを用いる還元的環化、エピマー化およびキラル分割により、シスラクタム４．３が単一のエナンチオマーとして得られる。次いで、Ｎ－アルキル化およびＢｏｃ保護基の除去により４．４が塩酸塩として得られる。

【０１０８】

スキーム４

【化９】



【０１０９】

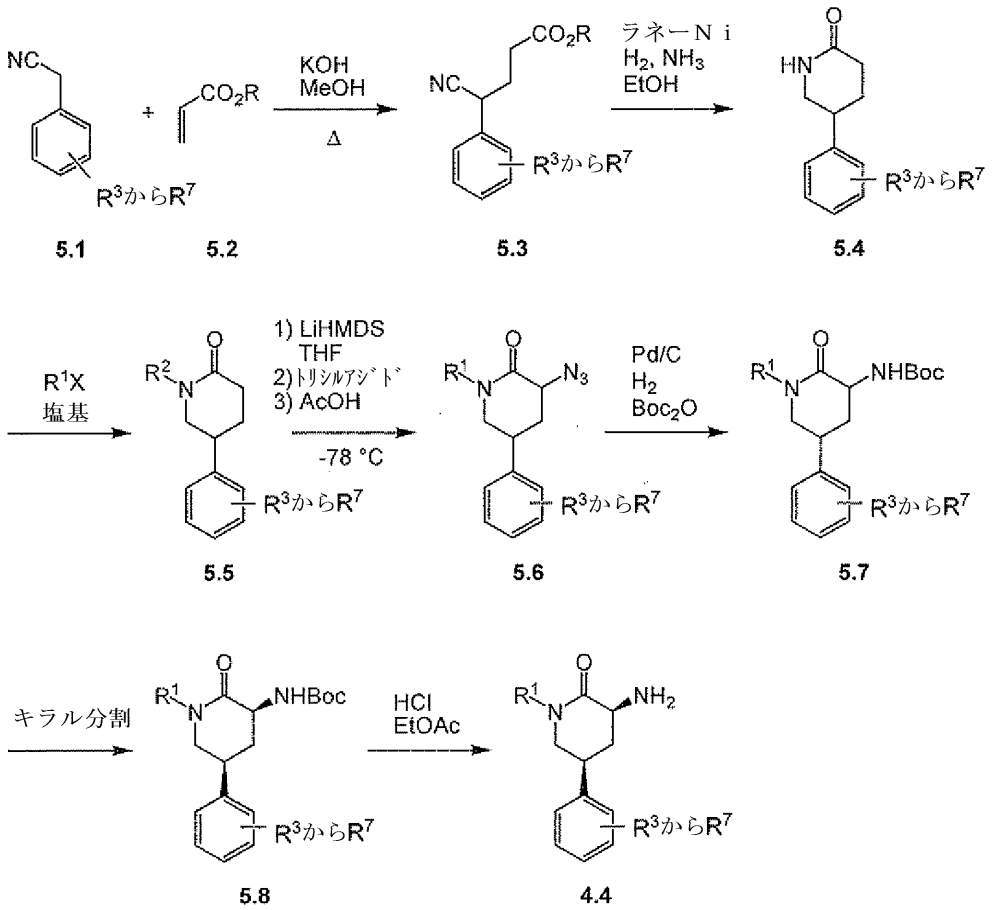
スキーム５は、タイプ４．４の３－アミノピペリジノン誘導体への別法経路を示す。上昇した温度にてアリールアセトニトリル５．１をアクリレート５．２と縮合させて、４－シアノブタノエートエステル５．３が得られる。ラネーニッケル触媒およびアンモニアのエタノール性溶液を用いるニトリル５．３の水素化により対応するアミン生成物が得られ、これは、典型的には、イン・ジツにて環化して、ピペリジノン５．４が得られる。ラクタム５．４のＮ－アルキル化は有機合成の分野における当業者に知られた種々の方法によって達成することができ、条件の正確な選択はアルキル化剤Ｒ１Ｘの性質によって影響さ

れる。得られた置換ラクタム５．５の親電子性アジ化は、Ｅｖａｎｓおよび共同研究者（Ｅｖａｎｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１２，４０１１－４０３０）によって記載されたのと同様な方法を用いて達成され、アジド５．６がジアステレオマー混合物として得られ、これはクロマトグラフィーによって分離することができる。アジド５．６の所望のシスジアステレオマーは、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルの存在下で接触水素化によって還元して、対応するＢｏｃ－保護アミン５．７が得られ、そしてキラルＨＰＬＣまたはＳＦＣを用いるエナンチオマーの分離により、（３Ｓ，５Ｓ）－異性体５．８に導かれる。最後に、標準的な脱保護により、所望の３－アミノピペリジノン中間体４．４を塩酸塩として得る。

【０１１０】

スキーム５

【化１０】



【０１１１】

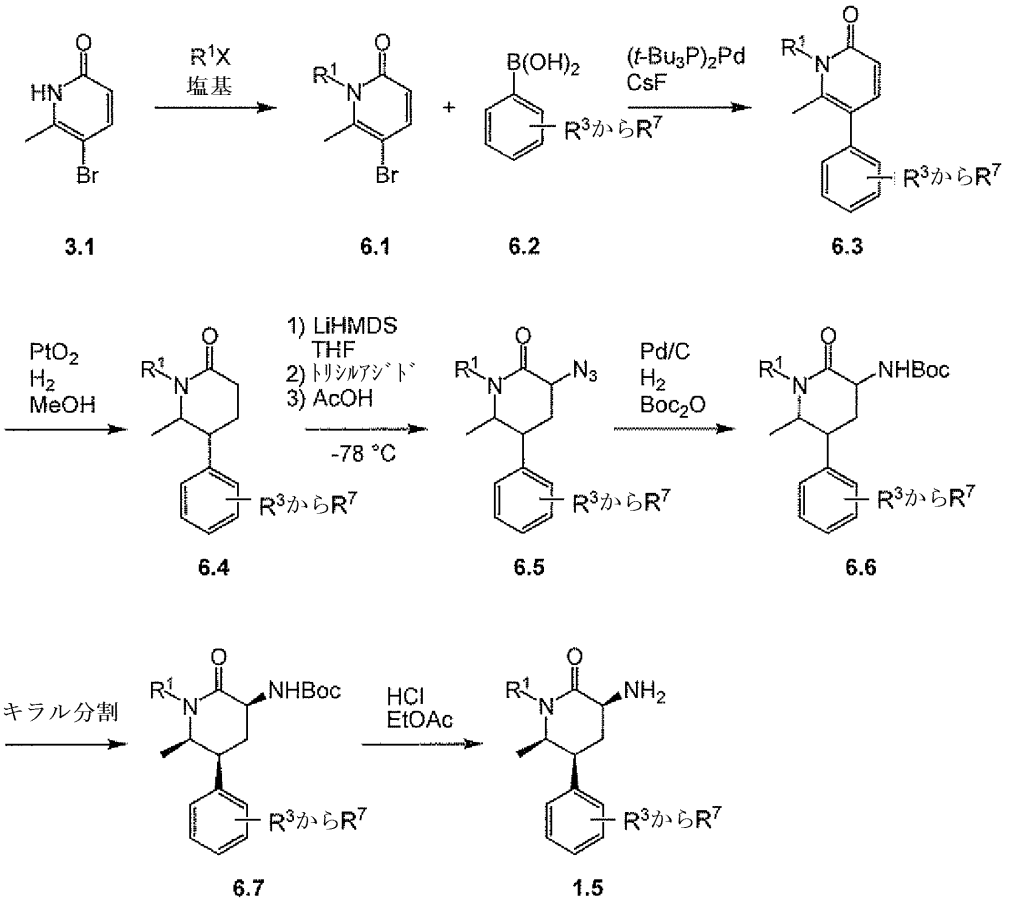
１．５のような３－アミノ－６－メチル－５－アリールピペリジン－２－オンを調製するのに特に有用な、対象の３－アミノピペリジノン中間体へのもう１つのアプローチを、スキーム６において概説する。ピリジン－２（１Ｈ）－オン３．１を、塩基性条件下で適当な親電子体（Ｒ^{1}Ｘ）で処理し、Ｎ－置換ピリジノン６．１に変換することができる。次いで、ピリジノン６．１をボロン酸６．２とのスズキカップリングに付すことができ、そして、得られた５－アリールピリジノン６．３を、例えば、酸化白金（ＩＶ）触媒を用いて水素化して対応する５－アリールピペリジノン６．４を得ることができ、これは、通常、圧倒的にシス異性体として得られる。ピペリジノン６．４のさらなる綿密な構築は、スキーム５に記載されたのと同様な方法を用いて達成することができる。具体的には、親電子性アジ化、続いてワンポット還元およびＢｏｃ保護により、カルバメート６．６に導き、そして所望のエナンチオマーをキラルクロマトグラフィーを用いて得ることができる。いくつかの場合において、アジド６．５の所望のジアステレオマーは、（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－および（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－異性体のラセミ混合物として単離することができ

、続いて、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行い、この混合物はスキーム６に概説するように綿密に構築することができる。他の場合において、アジド６．５のジアステレオマーの混合物を対応するカルバメート６．６に向けるのが有利であろう。カルバメート６．６のジアステレオマーの混合物は、ＥｔＯＨ中で、炭酸カリウムのような塩基性条件下でエピマー化して、所望の（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－および（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－異性体が有意に豊富化された混合物を得ることができ、さらなる精製を使用して、本明細書中に概説した対象のエナンチオマーを得ることができる。

【０１１２】

スキーム６

【化１１】



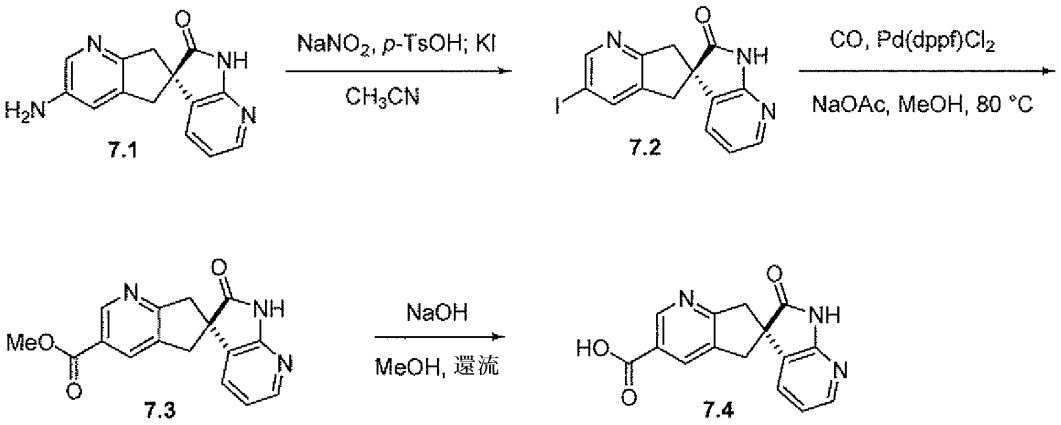
【０１１３】

アザオキシンドールピリジン酸中間体７．４への合成経路をスキーム７に示す。その調製がＷＯ　２００８／０２０９０２に記載されているアミノピリジン７．１をジアゾ化し、続いてヨウ化カリウムで処理しヨウ化物７．２が得られる。次いで、メタノール中でのパラジウムが触媒するカルボニル化によりエステル７．３が得られ、これを水酸化ナトリウムでケン化して、７．４を得ることができる。

【０１１４】

スキーム７

【化１２】



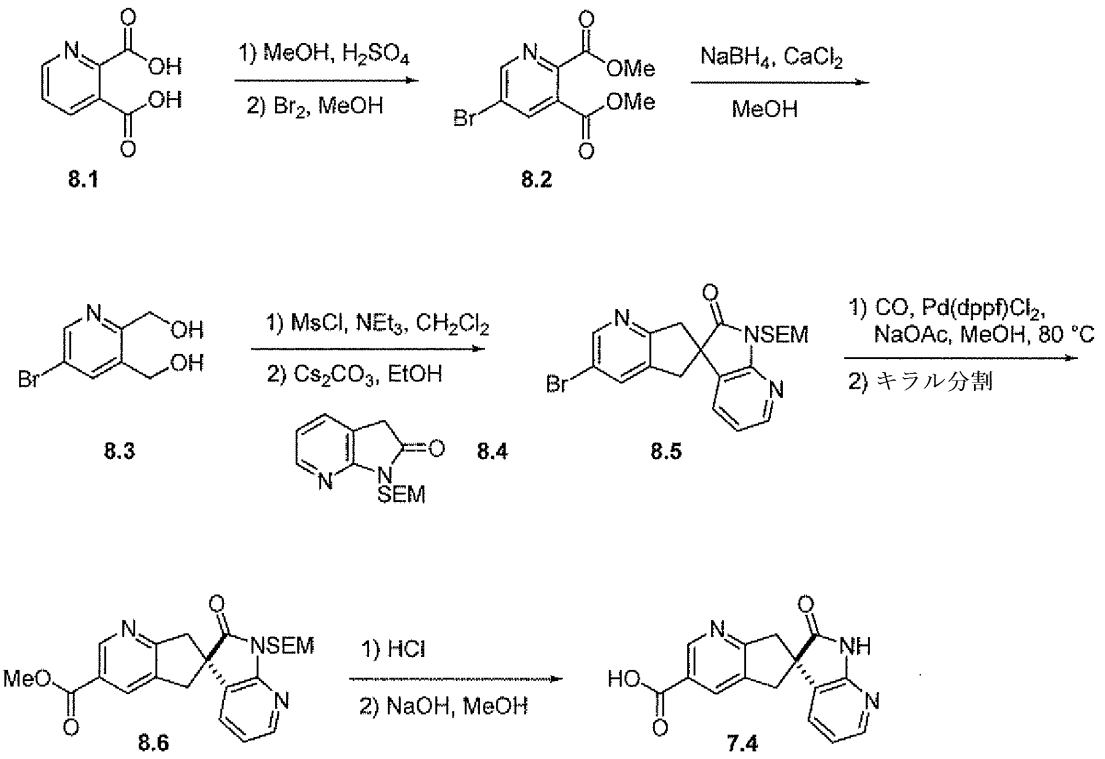
【０１１５】

アザオキシンドールピリジン酸中間体７．４の別法合成をスキーム８に示す。二酸８．１のエステル化、続いて臭素化により８．２が得られる。次いで、水素化ホウ素ナトリウムでの還元によりジオール８．３が得られる。保護されたアザオキシンドール８．４の、８．３から生じたビスメシレートでのアルキル化によりスピロ環８．５が得られる。メタノール中でのパラジウム触媒カルボニル化、続いてキラル分割により、エステル８．６が単一のエナンチオマーとして得られる。次いで、酸性条件下でＳＥＭ保護基を除去し、そして水酸化ナトリウムを用いるエステルの加水分解により７．４が得られる。

【０１１６】

スキーム８

【化１３】



【０１１７】

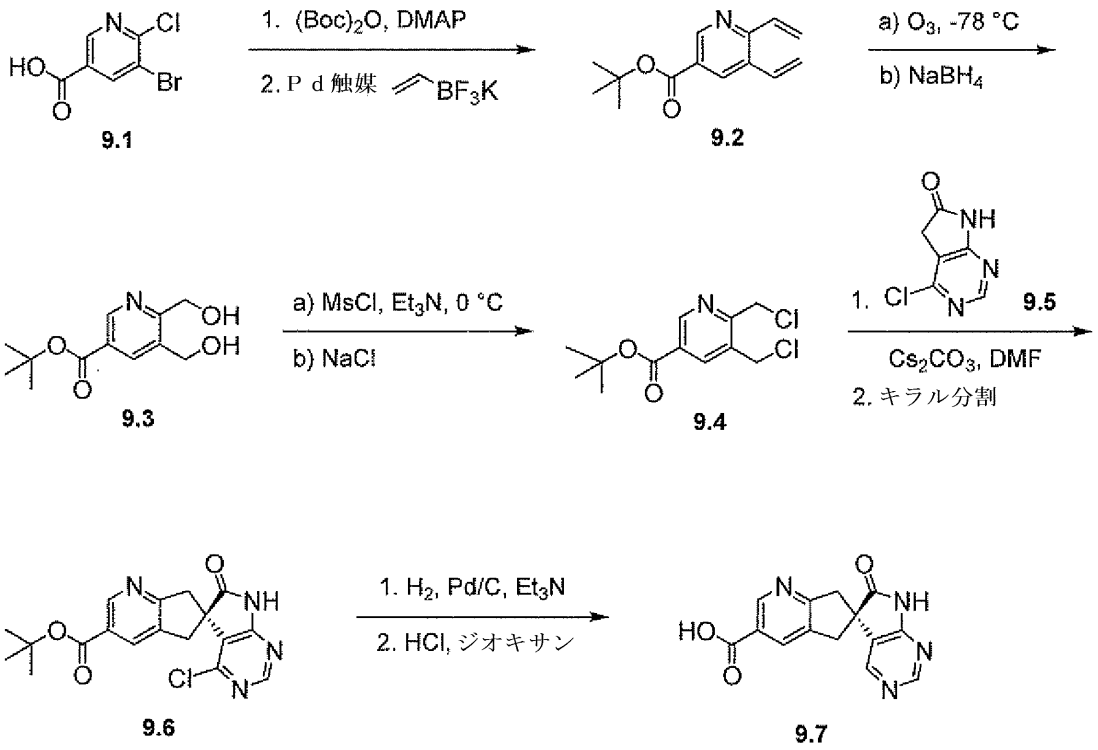
ジアザオキシンドールカルボン酸中間体９．７への合成経路をスキーム９に示す。酸９．１のエステル化に続いて、パラジウム触媒下でのビニル化によって、ジビニルピリジン９．２が得られる。次いで、水素化ホウ素還元的処理を伴うオゾン分解によりジオール９．３が得られる。メシル化および塩化ナトリウムでの処理の後に、得られたジクロロ中間

体９．４を塩基性条件下にてオキシンドール９．５でアルキル化して、スピロ環９．６が得られ、エナンチオマーのキラル分割が続く。緩衝的水素化条件下での脱塩素化および酸性脱保護により酸９．７が得られる。

【０１１８】

スキーム９

【化１４】



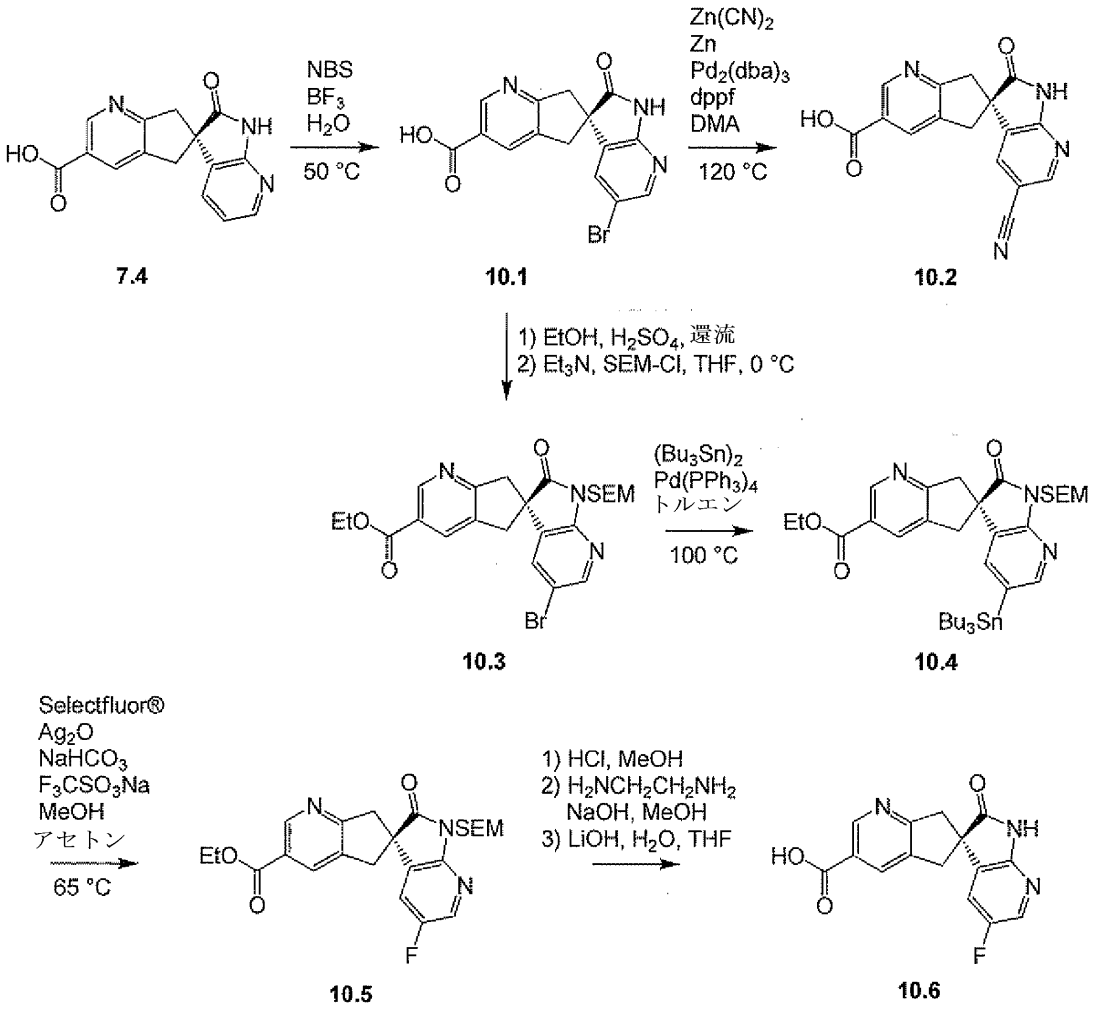
【０１１９】

本明細書中に記載された中間体の有用な誘導体は、よく先に用いられた方法を用いて調製することができる。２つの例をスキーム１０において示し、そこでは、アザオキシンドール中間体７．４が対応するニトリル誘導体１０．２およびフルオロ誘導体１０．６に変換され、これらは、共に、本発明の化合物を調製するのに用いることができる。三フッ化ホウ素二水和物中、７．４をＮ－ブロモスクシンイミドで臭素化しブロモ誘導体１０．１が得られ、これを、示されたようにシアン化亜鉛およびパラジウム触媒を用いて所望のニトリル１０．２に変換することができる。別法として、標準的な条件下で臭化物１０．１を脱保護して、エステル１０．３が得られ、そしてこれをビス（トリブチルスズ）およびパラジウム触媒を用いて対応するトリブチルスタンナンアナログ１０．４に変換することができる。Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（登録商標）［ビス（テトラフルオロホウ酸）Ｎ－クロロメチル－Ｎ’－フルオロトリエチレンジアンモニウム］を利用し、Ｒｉｔｔｅｒおよび同僚（Ｔａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１３２，１２１５０－１２１５４）によって記載された銀触媒条件下で、トリブチルスタンナン誘導体１０．４をフッ化物１０．５に変換することができる。最後に、ＳＥＭ保護基の除去およびケン化により所望のフルオロアザオキシンドール１０．６が得られる。

【０１２０】

スキーム１０

【化１５】



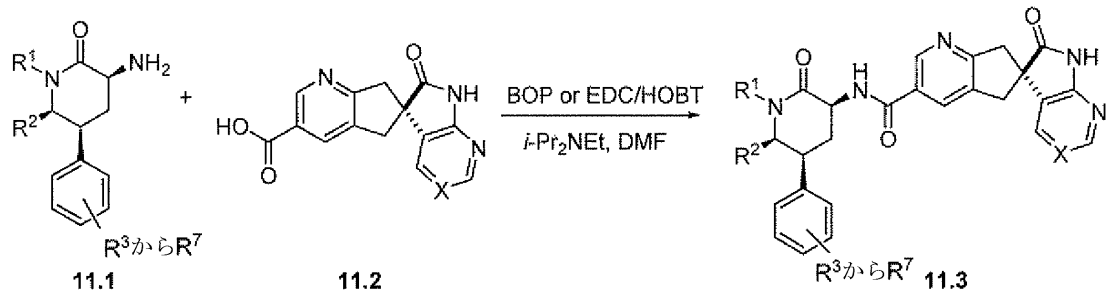
【０１２１】

スキーム１１は、１１．１のような３－アミノピペリジノン中間体、およびカルボン酸中間体１１．２をカップリングして、この場合はアミド１１．３を生じさせるのに用いることができる条件を示す。これらの標準カップリング条件は、本発明の化合物を調製するのに用いる方法の代表である。

【０１２２】

スキーム１１

【化１６】



【０１２３】

いくつかの場合において、有機合成の当業者が精通した種々の保護基戦略を使用して、本発明の特定の化合物の調製を可能とすることができる。

【０１２４】

別法をこれら鍵となる中間体の合成で使用することもできるのは理解される。例えば、ラセミ反応手順を利用し、続いて適当な段階でのキラル分離を利用して、本発明の化合物

を提供することができる。試薬、溶媒、温度および他の反応条件の的確な選択は、意図した生成物の性質に依存する。いくつかの場合において、適当な保護基戦略を用いることができる。

【０１２５】

いくつかの場合において、最終生成物は、さらに、例えば、置換基の構築によって修飾することができる。これらの構築は、限定されるものではないが、当業者に通常知られた還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応を含むことができる。

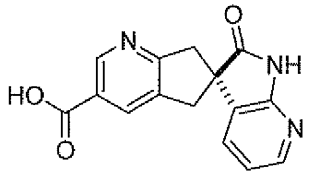
【０１２６】

いくつかの場合において、これまでの反応スキームを行う順序を変更して、反応を促進し、または望まない反応生成物を回避することができる。加えて、種々の保護基戦略を使用して、反応を促進し、または望まない反応生成物を回避することができる。以下の実施例は、本発明がより十分に理解されるように提供する。これらの実施例は説明的なものに過ぎず、断じて、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【０１２７】

中間体１

【化１７】



【０１２８】

（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸

表記化合物は以下に記載される方法Ｉまたは方法ＩＩのいずれかによって調製することができる。

【０１２９】

方法Ｉ：

工程Ａ：（６Ｓ）－３－ヨード－５，７－ジヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン

亜硝酸ナトリウム（３６．１ｇ、５２３ミリモル）の水（２０ｍＬ）中の溶液を、２３℃で、（６Ｓ）－３－アミノ－５，７－ジヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン（ＷＯ　２００８／０２０９０２に記載された手法に従って調製、６６．０ｇ、２６２ミリモル）およびｐ－トルエンスルホン酸（１４９ｇ、７８５ミリモル）のアセトニトリル（６５０ｍＬ）中の溶液に５分間にわたって滴下した。３０分間撹拌した後、ヨウ化カリウム（１０９ｇ、６５４ミリモル）の水（２０ｍＬ）中の溶液を５分間にわたって加えた。得られた混合物を２３℃にて４０分間撹拌し、次いで、水（１Ｌ）で希釈し、そして、撹拌しつつ、固体ＮａＯＨ（３３．０ｇ、８２４ミリモル）の添加によって塩基性化した。ヨウ素副産物を、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液の添加によって減少させ、そしてさらに３０分間撹拌した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、そして窒素雰囲気下で乾燥して、表記化合物が得られ、これをさらに精製することなく用いた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６３．９（Ｍ＋１）。

【０１３０】

工程Ｂ：（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸メチル

（６Ｓ）－３－ヨード－５，７－ジヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン（５１．０ｇ、１４０ミ

リモル）、酢酸ナトリウム（２３．０ｇ、２８１ミリモル）およびジクロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（２．９ｇ、３．５ミリモル）のＭｅＯＨ（５６０ｍＬ）中の溶液を、２３℃にてＣＯで１２０ｐｓｉまで加圧し、次いで、撹拌しつつ、８０℃にて１２時間加熱した。反応混合物を水（１Ｌ）で希釈し、そして沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、そして窒素雰囲気下で乾燥して、表記化合物を得て、これをさらに精製することなく用いた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２９６．１（Ｍ＋１）。

【０１３１】

工程Ｃ：（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸

（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸メチル（３０．０ｇ、１０２ミリモル）および６Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０．８ｍＬ、３０５ミリモル）のＭｅＯＨ（９２０ｍＬ）中の混合物を還流下で１時間加熱した。混合物を２３℃まで放冷し、その後、それを１Ｎ塩酸水溶液でｐＨ～６まで酸性化し、黒色沈殿が生じ、それを濾過によって除去した。濾液を減圧下で～１００ｍＬの容量まで濃縮し、次いで、水（５００ｍＬ）および２－メチルテトラヒドロフラン（２－ＭｅＴＨＦ，２５０ｍＬ）の間に分配した。水層を２－ＭｅＴＨＦ（５×２５０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８２．０（Ｍ＋１）。

【０１３２】

方法ＩＩ：

工程Ａ：５－ブロモピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチル

濃硫酸（１Ｌ、１８．７モル）を、ピリジン－２，３－ジカルボン酸（５．００ｋｇ、２９．９モル）のメタノール（５０Ｌ）中の懸濁液に、１０分間かけてゆっくりと加え、懸濁液を溶解させた。得られた混合物を還流下で４８時間加熱し、次いで４０℃まで冷却した。臭素（８．０ｋｇ、５０モル）をゆっくりと２時間かけて１ｋｇずつ加え、温度を５５℃未満に維持した。次いで、反応混合物を５５℃で２４時間加熱し、５０℃まで冷却し、そしてさらなるBr_2（４．０ｋｇ、２５モル）をゆっくりと１時間かけて１ｋｇずつ加え、温度を５５℃未満に維持した。反応混合物を５５℃で２４時間加熱し、最小容量まで濃縮し（内温～３０℃、溶液は場合により泡立ってもよい）、次いで、酢酸イソプロピル（５０Ｌ）で希釈し、そして飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（３×２０Ｌ）（最終抽出物は～ｐＨ８である）、続いて、水（２０Ｌ）で洗浄した。有機層をほぼ１５Ｌまで濃縮し、次いでヘプタン（４０Ｌ）で希釈した。得られたスラリーを２３℃で２４時間撹拌した。固体を濾過し、ヘプタン（１０Ｌ）で洗浄し、そして乾燥して、表記化合物を得た。

【０１３３】

工程Ｂ：（５－ブロモピリジン－２，３－ジイル）ジメタノール

水素化ホウ素ナトリウム（１５．９ｇ、４２０ミリモル）を、予め０℃まで冷却した５－ブロモピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチル（２０ｇ、７３ミリモル）のエタノール（４６０ｍＬ）中の溶液に３０分間かけて少しずつ加えた。塩化カルシウム（２３．３ｇ、２０９ミリモル）の１５０ｍＬ中の溶液を０℃にてゆっくりと加え、そして反応混合物を２３℃まで温め、そして一晩撹拌した。過剰の水素化ホウ素ナトリウムを、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２３０ｍＬ、４６０ミリモル）のゆっくりとした添加、続いて２３℃での２時間撹拌によってクエンチした。混合物を濃縮乾固した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、ほぼ７ｐＨに到達するまで残渣に加えた。水性混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（４×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いでジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌの溶液（２５ｍＬ、１００ミリモル）で処理した。得られた固体を濾過し、２－メチルテトラヒドロフランで洗浄し、そして乾燥して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２１８．１（Ｍ＋１）。

【０１３４】

工程Ｃ：（５－ブロモピリジン－２，３－ジイル）ジメタンジイルジメチルスルホネート

０℃で（５－ブロモピリジン－２，３－ジイル）ジメタノール塩酸塩（１２．９ｇ、５９．２ミリモル）のテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）中のスラリーを、トリエチルアミン（３７．１ｍＬ、２６６ミリモル）で処理した。得られた混合物にメタンスルホン酸無水物（３０．９ｇ、１７７ミリモル）を少しずつ加え、温度を５℃未満に維持した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）および酢酸エチル（５００ｍＬ）の間に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７６．０（Ｍ＋１）。

【０１３５】

工程Ｄ：３－ブロモ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－５，７－ジヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン

（５－ブロモピリジン－２，３－ジイル）ジメタンジイルジメタンスルホネート（１７．０ｇ、４５．４ミリモル）を、１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－オン（ＷＯ２００８／０２０９０２に記載された手法に従って調製、１４．０ｇ、５３．０ミリモル）および炭酸セシウム（４９．０ｇ、１５０ミリモル）の２３℃のエタノール（５００ｍＬ）中の混合物に加え、そして得られた混合物を２０時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し酢酸エチル（５００ｍＬ）および水（５００ｍＬ）の間に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタンから始め、１００％ＥｔＯＡｃまで徐々に上昇）を介して精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．１（Ｍ＋１）。

【０１３６】

工程Ｅ：（６Ｓ）－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸メチル

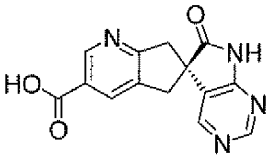
３－ブロモ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－５，７－ジヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン（２２．０ｇ、４９．３ミリモル）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（２．０１２ｇ、２．４６ミリモル）、および酢酸ナトリウム（８．１ｇ、９９ミリモル）のメタノール（１５０ｍＬ）中の混合物を一酸化炭素で３００ｐｓｉまで加圧し、次いで、８５℃にて７２時間加熱した。反応混合物を放冷し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタンから始め、１００％ＥｔＯＡｃまで徐々に上昇）を介して精製して、表記化合物をラセミ混合物として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２６．１（Ｍ＋１）。ＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤ－Ｈカラムを用い、そしてCO_2（モディファイヤーとしての０．０５％ジエチルアミン）中の４０％エタノールで溶出する超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によるエナンチオマーの分割により、表記化合物を溶出する第二のエナンチオマーとして得た。

【０１３７】

工程Ｆ：（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸

（６Ｓ）－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸メチル［２３８ｇ、５５９ミリモル］のメタノール（２Ｌ）中の溶液をＨＣｌガスで飽和させ、温度を５５℃まで上昇させた。反応混合物を２３℃まで冷却し、２０時間撹拌し、次いで濃縮した。１０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４００ｍＬ、４モル）を残渣のメタノール（２Ｌ）中の溶液に加え、そして得られた混合物を還流下で２時間加熱した。溶液を２３℃まで冷却し、そしてｐＨを濃塩酸で３に調整した。得られた固体を濾過し、水、次いでヘプタンで洗浄し、そして乾燥して

、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８２．２（Ｍ＋１）。
【０１３８】
中間体２
【化１８】



【０１３９】
（６Ｓ）－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－３－カルボン酸
工程Ａ：５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
５－ブロモ－６－クロロニコチン酸（２５．０ｇ、１０６ミリモル）のテトラヒドロフラン（１．０６Ｌ）中の溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６９．２ｇ、３１７ミリモル）、続いて４－ジメチルアミノピリジン（１２．９ｇ、１０６ミリモル）を加えた。１６時間後、混合物を水で希釈し、そして塩酸水溶液を加えた（１０６ｍＬ、１Ｍ、１０６ミリモル）。混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（３×）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２９４．１（Ｍ＋１）。
【０１４０】
工程Ｂ：５，６－ジエテニルピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４．０ｇ、８２．０ミリモル）のアセトニトリル（６１５ｍＬ）および水（２０５ｍＬ）中の溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（３３．０ｇ、２４６ミリモル）およびトリフェニルホスフィン－３，３’，３’’－トリスルホン酸三ナトリウム塩（４．２０ｇ、７．３８ミリモル）を加えた。ジイソプロピルアミン（８８．０ｍＬ、６１５ミリモル）を加え、続いて酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．５５３ｇ、２．４６ミリモル）を加えた。混合物を７５℃まで加熱した。１６時間後、混合物を雰囲気温度まで冷却し、そして飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。混合物をジクロロメタン（３×）で洗浄し、そして合わせた有機物を、水、食塩水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→５％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２３２．３（Ｍ＋１）。
【０１４１】
工程Ｃ：５，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
－７８℃にて、５，６－ジエテニルピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９．０ｇ、８２ミリモル）のジクロロメタン（８２１ｍＬ）中の溶液にオゾンガスを加えた。飽和するまで（１時間）、オゾンを溶液に泡立たせた。次いで、窒素ガスを溶液に泡立たせた。混合物をメタノール（８２１ｍＬ）で希釈し、そして水素化ホウ素ナトリウム（７．７７ｇ、２０５ミリモル）を加えた。１５分後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、そしてジクロロメタン（３×）で洗浄した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→１５％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４０．３（Ｍ＋１）。
【０１４２】
工程Ｄ：５，６－ビス（クロロメチル）ピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
０℃にて、５，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．８７ｇ、２４．５ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１４６ｍＬ）中の溶液にトリエチルアミン（１３．７ｍＬ、９８ミリモル）を加え、続いてメタンスル

ホン酸無水物（１２．８ｇ、７３．６ミリモル）を加えた。１５分後、水（２９．２ｍＬ）および塩化ナトリウム（８．６０ｇ、１４７ミリモル）を加え、そして混合物を雰囲気温度まで温めた。１６時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、そして混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を、水（３×）、次いで食塩水（３×）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２７６．２（Ｍ＋１）。

【０１４３】

工程Ｅ：（６Ｓ）－４’－クロロ－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ］［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

５，６－ビス（クロロメチル）ピリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８０ｇ、６．５２ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（９３．０ｍＬ）中の溶液に、４－クロロ－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－オン（１．８０ｇ、１０．６２ミリモル）、炭酸セシウム（３．６５ｇ、１１．２１ミリモル）、および臭化ナトリウム（０．６７１ｇ、６．５２ミリモル）を加えた。３０分後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、そして混合物を酢酸エチル（３×）で洗浄した。合わせた有機物を、水（３×）、食塩水（３×）で洗浄し、そして、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン→３０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による第二の精製によって、表記化合物をラセミ混合物として得た。個々のエナンチオマーのキラル分離は、１０ｃｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤカラム（０．１％ジエチルアミンを含む６０％ＥｔＯＨ／ヘキサン）を用いるＨＰＬＣの使用によって達成され、表記化合物を第一の溶出するエナンチオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７３．２（Ｍ＋１）。

【０１４４】

工程Ｆ：（６Ｓ）－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン］－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

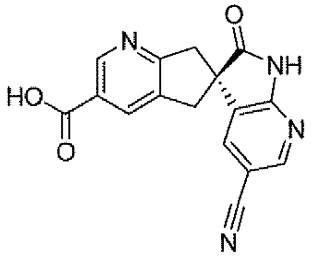
（６Ｓ）－４’－クロロ－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．５３７ミリモル）の乾燥酢酸エチル（５．３７ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（２９９μＬ、２．１５ミリモル）およびパラジウムカーボン（５７１ｍｇ、１０％、０．５３７ミリモル）を加えた。反応物をパール装置上、５０ｐｓｉ水素ガス下に置いた。１６時間後、窒素雰囲気下で、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、表記化合物が、１当量のトリエチルアミン塩酸塩と共に得られた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３９．３（Ｍ＋１）。

【０１４５】

工程Ｇ：（６Ｓ）－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－３－カルボン酸

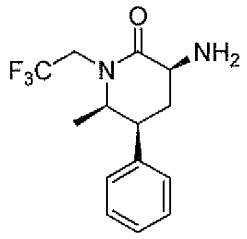
（先の工程からの）１当量のトリエチルアミン塩酸塩を含有する固体状の（６Ｓ）－６’－オキソ－５，６’，７，７’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，５’－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５５ｍｇ、０．５３６ミリモル）に、塩酸溶液（２０ｍＬ、ジオキサン中４Ｍ）を加えた。１６時間後、混合物を濃縮して、１当量のトリエチルアミン塩酸塩と共にビス塩酸塩としての表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８３．２（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１１．７５（ｓ，１Ｈ）；９．５０（ｓ，１Ｈ）；８．９０（ｓ，１Ｈ）；８．８０（ｓ，１Ｈ）；８．４０（ｓ，１Ｈ）；８．２０（ｓ，１Ｈ）；３．５０－３．４０（ｍ，４Ｈ）。

【０１４６】
中間体３
【化１９】



【０１４７】
（６Ｓ）－５’－シアノ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸
工程Ａ：（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸
（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体１において記載）（１．０３ｇ、３．６６ミリモル）の三フッ化ホウ素二水和物（１２ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．３７ｇ、７．７０ミリモル）を加え、そして得られた混合物を５０℃にて２時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却し、そしてＮ－ブロモスクシンイミド（１．８３ｇ、１０．３ミリモル）を加えた。得られた混合物を５０℃にて１６時間加熱し、雰囲気温度まで放冷し、そして粗混合物H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ－９５：５：０．１～６５：３５：０．１のグラジエントで溶出するＣ－１８カラム上の逆相ＨＰＬＣによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６１．９（Ｍ＋１）。
【０１４８】
工程Ｂ：（６Ｓ）－５’－シアノ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸
（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（３５２ｍｇ、０．９８ミリモル）、シアン化亜鉛（１５０ｍｇ、１．２８ミリモル）、および亜鉛（２０ｍｇ、０．３１ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルアセタミド（６ｍＬ）中の撹拌混合物に、アルゴンを１０分間泡立てた。得られた混合物にトリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（２０ｍｇ、０．０２２ミリモル）及び１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（１６ｍｇ、０．０２９ミリモル）を加え、そして該混合物にさらにアルゴンを５分間泡立たせた。反応混合物を１２０℃にて１８時間加熱し、雰囲気温度まで冷却し、そして、H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ－９５：５：０．１～６５：３５：０．１のグラジエントで溶出するＣ－１８カラム上の逆相ＨＰＬＣによって直接的に精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０６．９（Ｍ＋１）；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．７１（ｓ，１Ｈ）、８．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ）、８．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）、８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）、８．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）、３．４９－３．３４（ｍ，４Ｈ）。
【０１４９】
中間体４

【化２０】



【０１５０】

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

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

炭酸セシウム（９．８０ｇ，３０．１ミリモル）およびＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｄ－アラニンメチルエステル（９．９０ｇ、３０．１ミリモル）のＤＭＦ（７５ｍＬ）中の混合物を２３℃にて４５分間撹拌し、その後、１－（３－クロロフェニル）プロパン－２－オン（６．０９ｇ、３６．１ミリモル）およびさらなる炭酸セシウム（９．８０ｇ、３０．１ミリモル）を加えた。得られた混合物を２．５時間撹拌した。次いで、ＤＭＦの大部分を減圧下＜４０℃の浴温度で除去した。濃縮された混合物を水（５００ｍＬ）および酢酸エチル（２×２００ｍＬ）の間に分配した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して表記化合物がジアステレオマーの１：１ラセミ混合物として得られ、これをさらなる精製なくして用いた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１４．１（Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋１）。

【０１５１】

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

ジアステレオマーの１：１ラセミ混合物としての２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－（３－クロロフェニル）－５－オキソヘキサン酸メチル（１１．１ｇ、３０．０ミリモル）、２，２，２－トリフルオロエチルアミン（９．５９ｍＬ、１２０ミリモル）、酢酸（１０．３ｍＬ、１８０ミリモル）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２５．４ｇ、１２０ミリモル）および火炎乾燥４Åモレキュラーシーブ（５０ｇ）の１，２－ジクロロエタン（３００ｍＬ）中のスラリーを、２３℃にて８時間撹拌した。さらなる２，２，２－トリフルオロエチルアミン（９．５９ｍＬ、１２０ミリモル）、酢酸（１０．３ｍＬ、１８０ミリモル）、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２５．４ｇ、１２０ミリモル）を加え、そして撹拌を２０分間継続した。反応混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、次いで水（５００ｍＬ）に注いだ。モレキュラーシーブを濾過によって除去し、有機層を水（３×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣のエタノール（２００ｍＬ）中の溶液を、固体炭酸カリウム（１２．４ｇ、９０ミリモル）の存在下、６０℃にて２時間、次いで２３℃にて１６時間撹拌した。エタノールのバルクを減圧下で除去し、そして残存するスラリーを水（５００ｍＬ）および酢酸エチル（３００ｍＬ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣をヘキサンおよびエチルエーテルの２：１混合物から結晶化して、表記化合物をラセミ体として得た。エタノール中の４０％ヘキサンから始めエタノール中の２０％ヘキサン（モディファイヤーとして用いた０．１％ジエチルアミン）まで段階的に変化させて溶出する、ＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤカラムを用いる順相ＨＰＬＣを用いてエナンチオマーを分離して、表記化合物を溶出する第二のエナンチオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２１．２（Ｍ＋１）。

【０１５２】

工程Ｃ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－５－フェニル－１－（２，２

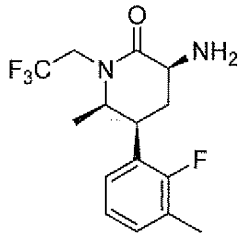
，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン

［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－５－（３－クロロフェニル）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７５ｇ、６．５３ミリモル）および２０ｗｔ．％の水酸化パラジウムカーボン（～５０ｗｔ．％湿潤、７００ｍｇ、０．５０ミリモル）のメタノール（１００ｍＬ）中の混合物を、水素バルーン下で２３℃にて１６時間撹拌した。触媒をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）濾過によって除去し、そしてメタノールおよび酢酸エチルで徹底的に洗浄した。濾液の濃縮に続き、残渣の予め０℃まで冷却した酢酸エチル（１００ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを～１分間注入した。氷浴を取り除き、そして酸性溶液を、撹拌を２時間継続しつつ、２３℃まで温めた。次いで、混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＨＲＭＳ：$C_{14}H_{18}F_3N_2O$として　ｍ／ｚ＝２８７．１３６１、計算されたｍ／ｚ＝２８７．１３６６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、７．３１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、７．２７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、４．８１－４．７３（ｍ，１Ｈ）、４．２４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．０，６．８Ｈｚ）、３．９４（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）、３．７６－３．６７（ｍ，２Ｈ）、２．５６（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ）、２．４２（ｍ，１Ｈ）、１．００（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）。

【０１５３】

中間体５

【化２１】



【０１５４】

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

工程Ａ：５－ブロモ－６－メチル－３－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

５－ブロモ－６－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１０．０ｇ、５３．２ミリモル）、炭酸セシウム（２０．８ｇ、６３．８ミリモル）、およびメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（１８．５ｇ、８０．０ミリモル）のジオキサン（２６６ｍＬ）中の混合物を、６６℃にて１．５時間加熱した。混合物を２３℃まで放冷し、次いでジクロロメタン（２６６ｍＬ）で希釈した。テトラフルオロホウ酸ニトロニウム（２１．２ｇ、１６０ミリモル）を加え、そして得られた混合物を１６時間撹拌した。次いで、混合物を半飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）および酢酸エチル（１Ｌ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣を、ヘキサンから始めヘキサン中の５０％ＥｔＯＡｃまで徐々に変化させて溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１５．０（Ｍ＋１）。

【０１５５】

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

５－ブロモ－６－メチル－３－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（２．００ｇ、６．３５ミリモル）、（２－フルオロ－３－メチルフェニル）ボロン酸（１．９５ｇ、１２．７ミリモル）、フッ化カリウム（２．４３ｇ、４１．９ミリモル）、およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（

０）（０．３３３ｇ、０．６５２ミリモル）のＴＨＦ（３２ｍＬ）中の脱酸素混合物を、６６℃にて３０分間加熱した。反応混合物を２３℃まで放冷し、次いで、水（２００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣を、ヘキサンから始めヘキサン中の５０％ＥｔＯＡｃまで徐々に変化させて溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４５．１（Ｍ＋１）。

【０１５６】

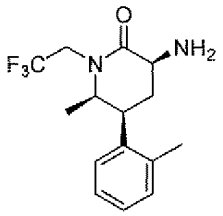
工程Ｃ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－５－（２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン

５－（２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－メチル－３－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．９５ｇ、５．６６ミリモル）、酸化白金（ＩＶ）（０．６４３ｇ、２．８３ミリモル）、および濃塩酸水溶液（１２Ｍ、４．７２ｍＬ、５６．６ミリモル）のメタノール（５７ｍＬ）中の混合物を、５０ｐｓｉの水素下で２３℃にて５時間振盪した。触媒をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）濾過によって除去し、そしてメタノールで徹底的に洗浄した。濾液を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣を、ジクロロメタンから始めジクロロメタン中の５％ＭｅＯＨ（塩基性化された０．１％濃水酸化アンモニウム水溶液）まで徐々に変化させて溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表記化合物をラセミ体として得た。エナンチオマーを、エタノール中の４０％ヘキサン（モディファイヤーとして用いた０．１％ジエチルアミン）で溶出するＣｈｉｒａｌＣｅｌ（登録商標）ＯＤカラムを用いる順相ＨＰＬＣによって分離して、表記化合物を溶出する第二のエナンチオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１９．２（Ｍ＋１）。

【０１５７】

中間体６

【化２２】



【０１５８】

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

工程Ａ：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（２－メチルフェニル）－５－オキソノルロイシンメチルエステル

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｄ－アラニンメチルエステル（１．５８ｇ、４．８０ミリモル）のＤＭＦ（２４ｍＬ）中の溶液に、炭酸セシウム（１．５６ｇ、４．８０ミリモル）を加え、そして混合物を２３℃で４５分間撹拌した。１－（２－メチルフェニル）－プロパン－２－オン（０．７８３ｇ、５．２８ミリモル）および炭酸セシウム（２．３５ｇ、７．２０ミリモル）を加え、そして得られた混合物を１８時間撹拌した。混合物を濾過し、そして水を濾液に加えた。混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３×）、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５％酢酸エチル→４０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５０．１（Ｍ＋１）。

【０１５９】

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

ｒｔ－ブチル

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（２－メチルフェニル）－５－オキソノルロイシンメチルエステル（１．６０ｇ、４．５８ミリモル）のジクロロエタン（２３ｍＬ）中の溶液に、氷酢酸（０．５２４ｍＬ、９．１６ミリモル）、２，２，２－トリフルオロエチルアミン（１．８３ｍＬ、２２．９ミリモル）および４Åモレキュラーシーブ（５００ｍｇ）を加えた。混合物を２３℃で２０分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．８５ｇ、２２．８９ミリモル）を加えた。混合物を２３℃で１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル（３×）で抽出した。モレキュラーシーブを濾過によって除去し、そして合わせた有機抽出物を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣のエタノール（４５ｍＬ）中の溶液を、固体炭酸カリウム（１．８６ｇ、１３．４９ミリモル）の存在下で６０℃にて２時間撹拌した。エタノールのバルクを減圧下で除去し、次いで、残存するスラリーを水（２５ｍＬ）および酢酸エチル（１５０ｍＬ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５％酢酸エチル→５０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製、続いてエタノール中の２０％ヘキサン（モディファイヤーとして用いた０．１％ジエチルアミン）で溶出するＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤカラムを用いる順相ＨＰＬＣを用いるエナンチオマーの分離を行って、表記化合物を溶出する第二のエナンチオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２３．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１６０】

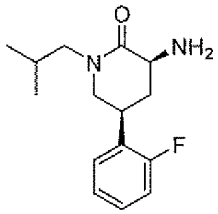
工程Ｃ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－５－（２－メチルフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン

予め０℃まで冷却した、［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－５－（２－メチルフェニル）－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５２ｍｇ、０．３７ミリモル）の酢酸エチル（１０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを１分間注入した。反応混合物を０℃にて３０分間放置した。次いで混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０１．３（Ｍ＋１）。

【０１６１】

中間体７

【化２３】



【０１６２】

（３Ｓ，５Ｓ）－３－アミノ－５－（２－フルオロフェニル）－１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－２－オン

工程Ａ：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（２－フルオロフェニル）－５－ニトリロノルバリンメチルエステル

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｄ－アラニンメチルエステル（５．００ｇ、１５．１９ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の溶液に、炭酸セシウム（５．４４ｇ、１６．７１ミリモル）を加え、そして混合物を２３℃にて２時間撹拌した。（２－フルオロフェニル）アセトニトリル（５．８７ｍＬ、４５．６ミリモル）および炭酸セシウム（７．４２ｇ、２２．８ミリモル）を加え、そして得られた混合物を１時間撹拌した。混合物を濾過し、そして水を濾液に加えた。混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３×）、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過

し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０％酢酸エチル→５０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、表記化合物をシスおよびトランスジアステレオマーのラセミ混合物として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７８．１（Ｍ＋CH_3CN＋１）。

【０１６３】

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

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（２－フルオロフェニル）－５－ニトリロノルバリンメチルエステル（３．８８ｇ、１１．５ミリモル）のエタノール（５０ｍＬ）中の溶液に、ラネーニッケル（水中のスラリー、約１０ｇ）を加えた。混合物を水素のバルーン下に置き、そして反応物を２３℃にて４時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濃縮して、４つのジアステレオ異性体の混合物を得た。この残渣のエタノール（１００ｍＬ）中の溶液を、固体炭酸カリウム（１．３０ｇ、９．４４ミリモル）の存在下で６０℃にて２時間撹拌した。エタノールのバルクを減圧下で除去し、そして残存するスラリーを水で希釈して白色沈殿を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、次いで真空下で４０℃にて１８時間乾燥した。エタノール中の４０％ヘキサン（モディファイヤーとして用いた０．１％ジエチルアミン）で溶出するＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤカラムを用いる順相ＨＰＬＣを用い、エナンチオマーを分離し、表記化合物を溶出する第二の主要なエナンチオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３１．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１６４】

工程Ｃ：［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２－フルオロフェニル）－１－（２－メチルプロピル）－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８５ｇ、２．７６ミリモル）の予め０℃に冷却されたテトラヒドロフラン：Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（２：１、１８ｍＬ）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（３．５８ｍＬ、３．５８ミリモル、ＴＨＦ中１Ｍ）を加え、そして混合物を０℃にて３０分間撹拌した。１－ヨード－２－メチルプロパン（０．４８ｍＬ、４．１３ミリモル）を加え、そして得られた混合物を０℃にて２時間撹拌し、次いで、２３℃まで温め、そしてさらに１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０％酢酸エチル→７０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製、続いてＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＡＤカラムでの超臨界流体クロマトグラフィーを用いて、二酸化炭素中の２０％エタノールで溶出するシス／トランスジアステレオマーの分離を行って、表記化合物を溶出する第二のジアステレオマーとして得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３８７．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１６５】

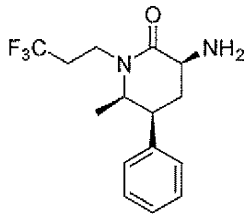
工程Ｄ：（３Ｓ，５Ｓ）－３－アミノ－５－（２－フルオロフェニル）－１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－２－オン

予め０℃まで冷却した、［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２－フルオロフェニル）－１－（２－メチルプロピル）－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４１ミリモル）の酢酸エチル（２０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを～１分間注入した。氷浴を取り除き、そして酸性溶液を、撹拌を２時間継続しつつ、２３℃まで温めた。次いで、混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２６５．１（Ｍ＋１）。

【０１６６】

中間体８

【化２４】



【０１６７】

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

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

炭酸セシウム（９．８０ｇ、３０．１ミリモル）およびＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｄ－アラニンメチルエステル（９．９０ｇ、３０．１ミリモル）のＤＭＦ（７５ｍＬ）中の混合物を２３℃にて４５分間撹拌し、その後、１－（３－クロロフェニル）プロパン－２－オン（６．０９ｇ、３６．１ミリモル）およびさらなる炭酸セシウム（９．８０ｇ、３０．１ミリモル）を加えた。得られた混合物を２．５時間撹拌した。次いで、ＤＭＦの大部分を、減圧下、＜４０℃の浴温度で除去した。濃縮された混合物を水（１００ｍＬ）および酢酸エチル（２×２００ｍＬ）の間に分配した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、表記化合物がシスおよびトランスジアステレオマーの１：１ラセミ混合物として得られ、これをさらなる精製なくして用いた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３９２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１６８】

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

ラセミのシスおよびトランス２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－（３－クロロフェニル）－５－オキソヘキサン酸メチル（１．８０ｇ、４．８７ミリモル）のＤＣＥ（２４ｍＬ）中の混合物に、氷酢酸（１．３９ｍＬ、２４．３ミリモル）、３，３，３－トリフルオロプロピルアミン（１．１０ｇ、９．７３ミリモル）および４Åモレキュラーシーブ（５００ｍｇ）を加えた。混合物を２３℃にて２０分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３．０９ｇ、１４．６ミリモル）を加えた。混合物を２３℃にて１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル（３×）で抽出した。モレキュラーシーブを濾過によって除去し、そして合わせた有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５％酢酸エチル→１００％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって６つの異性体の混合物を得た。異性体のこの混合物に、エタノール（１００ｍＬ）中の１０ｗｔ．％のパラジウム炭素（３１５ｍｇ、０．２９４ミリモル）を加え、水素のバルーン下で２３℃にて１６時間撹拌した。触媒をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）濾過によって除去し、そしてエタノールおよび酢酸エチルで徹底的に洗浄した。残渣を、０．１％トリフルオロ酢酸での逆相クロマトグラフィー（Ｃ－１８、５％アセトニトリル→９５％アセトニトリル／水）により精製し、続いて、ＣｈｉｒａｌＰａｋ（登録商標）ＩＣカラムでの超臨界流体クロマトグラフィーを用い、そして８５％二酸化炭素中の１０％メタノールおよび５％アセトニトリルで溶出する異性体の分離を行い、表記化合物を、溶出する第七番目の異性体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２３．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１６９】

工程Ｃ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－５－フェニル－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピペリジン－２－オン

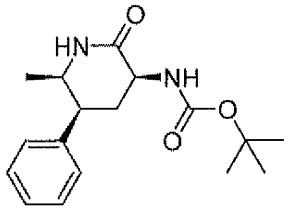
予め０℃まで冷却された、［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－５－フェニル－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピペリジン－３－イル］カルバミン

酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５２ｍｇ、０．３８０ミリモル）の酢酸エチル（１０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを～１分間注入した。氷浴を取り除き、そして酸性溶液を、撹拌を２時間継続しつつ、２３℃まで温めた。次いで、混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０１．３（Ｍ＋１）。

【０１７０】

中間体９

【化２５】



【０１７１】

［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

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

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｌ－アラニンメチルエステル（２１５ｇ、６５２ミリモル）および４－クロロフェニルアセトン（１００ｇ、５９３ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５Ｌ）中の溶液に、室温にて炭酸セシウム（４８３ｇ、１．４８モル）を加えた。次いで、４時間後、混合物をｐＨ７の緩衝液およびＥｔＯＡｃの撹拌溶液に加えた。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、そして合わせた有機物をｐＨ７の緩衝液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０％酢酸エチル／ヘプタン→３０％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製して、表記化合物をジアステレオマーの混合物として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３９２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１７２】

工程Ｂ：［５－（４－クロロフェニル）－６－メチル－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－（４－クロロフェニル）－５－オキソヘキサン酸メチル（２１．６ｇ、５８．４ミリモル）のメタノール（２００ｍＬ）中の溶液に、酢酸アンモニウム（４５．０ｇ、５８４ミリモル）、酢酸（５０．２ｍＬ、８７６ミリモル）、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５．５１ｇ、８７．７ミリモル）を加えた。混合物を６０℃で合計４時間加熱した。次いで、混合物を雰囲気温度まで放冷し、そして炭酸水素ナトリウムおよび水を加えた。混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。エタノール（２４０ｍＬ）および炭酸カリウム（４０．４ｇ、２９２ミリモル）を加えた。混合物を６０℃で１．５時間撹拌して、所望のエピマーへのエピマー化を行った。水を加え、続いて酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０．１％水酸化アンモニウムを含む１００％ジクロロメタン→９０％ジクロロメタン／メタノール）による精製によって、表記化合物を異性体の混合物として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１７３】

工程Ｃ：［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

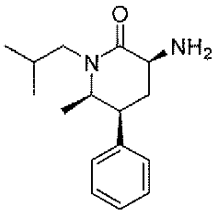
［５－（４－クロロフェニル）－６－メチル－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２．１ｇ、３５．７ミリモル）のメタノール（１７９ｍＬ）中の溶液に、１０％パラジウム活性炭（７．６ｇ、７．１ミリモル）を加えた。得られ

た混合物を１気圧の水素下で６．５時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濃縮した。エタノール（１８０ｍＬ）、トリエチルアミン（４．９８ｍＬ、３５．７ミリモル）および１０％パラジウム活性炭（７．６ｇ、７．１ミリモル）を加えた。混合物を水素雰囲気下５０ｐｓｉの圧力にて２時間１５分撹拌し、次いで、濾過し、そして濃縮した。ジクロロメタン（３５０ｍＬ）、トリエチルアミン（２．４９ｍＬ、１７．９ミリモル）、および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．０７ｍＬ、８．９３ミリモル）を加え、そして混合物を３０分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、そして混合物をジクロロメタン（２×）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０．１％水酸化アンモニウムを含む１００％ジクロロメタン→９０％ジクロロメタン／メタノール）による精製によって、表記化合物を異性体の混合物として得た。混合物をＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌ Ｐａｋ（登録商標）ＡＤカラム、０．１％ジエチルアミンを含む６０％エタノール／ヘキサン）によって精製した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ－１８、０．１％トリフルオロ酢酸を含む９０％水／アセトニトリル→５％水／アセトニトリル）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２７．３（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１７４】

中間体１０

【化２６】



【０１７５】

（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２－メチルプロピル）－５－フェニルピペリジン－２－オン

工程Ａ：［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－１－（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

予め０℃に冷却された、［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９に記載、工程Ｃ、０．２０ｇ、０．６５７ミリモル）のテトラヒドロフラン：Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（２：１、４．０ｍＬ）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．７３５ｍＬ、０．７３５ミリモル、ＴＨＦ中１Ｍ）を加え、そして混合物を０℃で１０分間撹拌した。３－ブロモ－２－メチルプロペン（０．３１ｍＬ、３．２９ミリモル）およびヨウ化ナトリウム（０．０９８ｇ、０．６６ミリモル）を加え、そして得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで、２３℃に温め、そしてさらに１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０％酢酸エチル→８０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３８１．３（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１７６】

工程Ｂ：［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－１－（２－メチルプロピル）－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－１－（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２９ｇ、０．３６４ミリモル）のエタノール（１５ｍＬ）中の溶液に１０ｗｔ．％のパラジウムカーボン（３９ｍｇ、０．０３６ミリモル）を加え、そして混合物を水素の

バルーン下にて２３℃で１時間撹拌した。触媒をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）濾過によって除去し、そしてエタノールおよび酢酸エチルで徹底的に洗浄した。有機物の濃縮により表記化合物が得られ、それをそのまま用いた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋１）。

【０１７７】

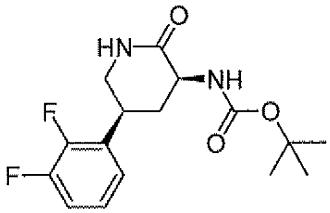
工程Ｃ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２－メチルプロピル）－５－フェニルピペリジン－２－オン

予め０℃まで冷却された、［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－１－（２－メチルプロピル）－２－オキソ－５－フェニルピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、０．３９ミリモル）の酢酸エチル（１０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを～１分間注入した。氷浴を取り除き、そして酸性溶液を、撹拌を２時間継続しつつ２３℃まで温めた。次いで混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２６１．３（Ｍ＋１）。

【０１７８】

中間体１１

【化２７】



【０１７９】

［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

工程Ａ：２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－シアノ－４－（２，３－ジフルオロフェニル）ブタン酸メチル

０℃で、（２，３－ジフルオロフェニル）アセトニトリル（１８．６ｇ、１２２ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２４３ｍＬ）中の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（４．３７ｇ、１０９ミリモル）を加えた。２０分後、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－Ｄ－アラニンメチルエステル（２０．０ｇ、６０．８ミリモル）を加え、そして得られた混合物を５０分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、そして混合物を雰囲気温度まで温めた。水を加え、そして混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水（３×）、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００％ヘキサン→２０％ヘキサン／酢酸エチル）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７７．３（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１８０】

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

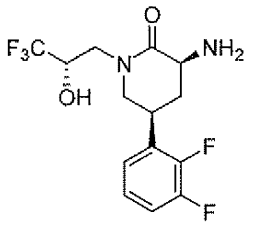
２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－シアノ－４－（２，３－ジフルオロフェニル）ブタン酸メチル（１１．０ｇ、３１．０ミリモル）のメタノール（６２１ｍＬ）中の溶液に、粉末水酸化パラジウムカーボン（２０％パラジウム、水分約６０％）（５．４５ｇ、３．１０ミリモル）を加えた。混合物を水素雰囲気下で５０ｐｓｉまで加圧した。９０分後に混合物を濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー（Ｃｈｉｒａｌ　Ｐａｋ（登録商標）　ＡＤ（登録商標）カラム、０．１％ジエチルアミンを含む６０％エタノール／ヘキサン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４９．３（Ｍ＋Ｎａ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１１－６．９６（ｍ，３Ｈ）；５．８７（ｓ，１Ｈ）；５．４７（ｓ，１Ｈ）；４．２２－４．１６（ｍ，１Ｈ）；３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ）；３．３８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１

Ｈ）；２．７０（ｓ，１Ｈ）；２．０９（ｑ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）；１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０１８１】

中間体１２

【化２８】



【０１８２】

（３Ｓ，５Ｓ）－３－アミノ－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－２－オン

工程Ａ：｛（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－３－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

予め－３０℃に冷却された、［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１に記載、工程Ｂ、５６ｍｇ、０．１７２ミリモル）のテトラヒドロフラン：Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（２：１、０．８ｍＬ）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．２２ｍＬ、０．２２ミリモル、ＴＨＦ中１Ｍ）を加え、そして混合物を－３０℃で３０分間撹拌した。（２Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）オキシラン（１９ｍｇ、０．１７２ミリモル）を加え、そして得られた混合物を－３０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０％酢酸エチル→９０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１８３】

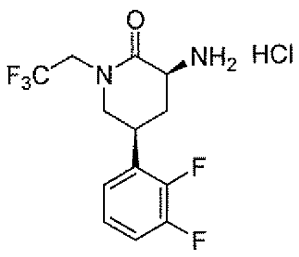
工程Ｂ：（３Ｓ，５Ｓ）－３－アミノ－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－２－オン

予め０℃まで冷却された、｛（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－３－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９ｍｇ、０．０８９ミリモル）の酢酸エチル（５ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌガスを～１分間注入した。氷浴を取り除き、そして酸性溶液を、撹拌を２時間継続しつつ２３℃まで温めた。次いで混合物を濃縮乾固して、表記化合物を塩酸塩として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３９．１（Ｍ＋１）。

【０１８４】

中間体１３

【化２９】



【０１８５】

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

工程Ａ：４－シアノ－４－（２，３－ジフルオロフェニル）ブタン酸エチル

（２，３－ジフルオロフェニル）アセトニトリル（４０．５ｇ、２６５ミリモル）、アクリル酸エチル（２４ｍＬ、２２０ミリモル）、およびヒドロキノン（５０ｍｇ、０．４５ミリモル）の混合物にＫＯＨ（ＭｅＯＨ中２Ｍ、２．０ｍＬ、４．０ミリモル）を加え、そして得られた混合物を１６０℃で１６時間加熱し、次いで雰囲気温度まで放冷した。粗製混合物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～５０：５０のグラジエントで溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２０７．９（Ｍ－ＯＥｔ）。

【０１８６】

工程Ｂ：５－（２，３－ジフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン

４－シアノ－４－（２，３－ジフルオロフェニル）ブタン酸エチル（１８．５ｇ、７３．１ミリモル）、ラネーニッケル（水中のスラリー、約３０ｇ）、およびアンモニア（ＥｔＯＨ中２．０Ｍ、５５０ｍＬ）の混合物を、水素雰囲気下（約１気圧）で１８時間激しく撹拌した。ＥｔＯＨで洗浄しつつ、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、粗製固体を得た。ＥｔＯＡｃからの再結晶によって表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２１１．９（Ｍ＋１）。

【０１８７】

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

０℃で５－（２，３－ジフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（８．８８ｇ、４２ミリモル）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）およびＮＭＰ（１７０ｍＬ）中の撹拌溶液に、反応混合物の内温を５℃未満に維持しつつ、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４８ｍＬ、４８ミリモル）を加えた。得られた混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで、反応混合物の内温を５℃未満に維持しつつ、２，２，２－トリフルオロエチルトリフレート（１１．２ｇ、４８ミリモル）を滴下した。反応混合物を雰囲気温度までゆっくりと温め、そして撹拌を３時間継続した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１Ｌ）の間に分配した。有機層を除去し、そして水層をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を、水、次いで食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～０：１００のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２９３．９（Ｍ＋１）。

【０１８８】

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

－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２６．３ｍＬ、２６．３ミリモル）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、反応混合物の内温を－６５℃未満に維持しつつ、５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン（６．４２ｇ、２１．９ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を滴下した。得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、アジ化２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル（Ｈａｒｍｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９７３）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ　３８，１１－１６）（８．８１ｇ、２８．５ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の溶液を、反応混合物の内温を－６５℃未満に維持しつつ滴下した。反応混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで、ＡｃＯＨ（６．０ｍＬ、１０５ミリモル）を加えた。得られた混合物を雰囲気温度までゆっくりと温め、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１Ｌ）およびCH_2Cl_2（１．５Ｌ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１０

０：０～４０：６０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３４．９（Ｍ＋１）。

【０１８９】

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

（３Ｒ，５Ｒ及び３Ｓ，５Ｓ）－３－アジド－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン（６．１４ｇ、１８．４ミリモル）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．８１ｇ、２２．０ミリモル）のＥｔＯＨ（１６０ｍＬ）中の混合物に、１０％パラジウムカーボン（０．９８ｇ、０．９２ミリモル）を加え、そして得られた混合物を水素雰囲気下（約１気圧）で１８時間激しく撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドにてＥｔＯＨで洗浄しつつ濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して粗製固体を得た。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ－１００：０～６０：４０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ラセミ生成物を得た。エナンチオマーの分離は、ＥｔＯＨ：ヘキサン：Et_2NH－６０：４０：０．０４で溶出するＣｈｉｒａｌｃｅｌ（登録商標）ＡＤカラム上のＨＰＬＣによって達成して、第一の主要なピークとしての［（３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、および第二の主要なピークとしての表記化合物である［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３１．０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１９０】

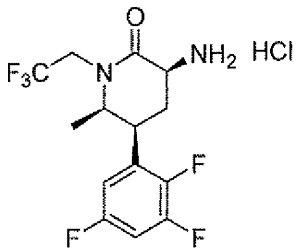
工程Ｆ：（３Ｓ，５Ｓ）－３－アミノ－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン塩酸塩

０℃で、［（３Ｓ，５Ｓ）－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５０ｇ、３．６７ミリモル）のＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の溶液を、ＨＣｌ（ｇ）で飽和させ、そして３０分間エージングした。得られた混合物を真空中で濃縮して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０９．０（Ｍ＋１）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．２９－７．１７（ｍ，３Ｈ）、４．３６－４．２５（ｍ，２Ｈ）、４．１２（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝１５．１，９．３Ｈｚ）、３．８４（ｍ，１Ｈ）、３．７５（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．０，５．４，１．７Ｈｚ）、３．６４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ）、２．４６（ｍ，１Ｈ）、２．３７（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ）。

【０１９１】

中間体１４

【化３０】



【０１９２】

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

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

３－ブロモ－６－ヒドロキシ－２－メチルピリジン（２５．０ｇ、１３３ミリモル）および炭酸セシウム（５２．０ｇ、１６０ミリモル）の１，４－ジオキサン（６００ｍＬ）中の撹拌混合物に、２，２，２－トリフルオロエチルトリフレート（４０．１ｇ、１７３ミリモル）を加え、そして得られた混合物を５０℃で４時間加熱し、次いで雰囲気温度まで放冷した。得られた混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ－１００：０～６０：４０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝２６９．９（Ｍ＋１）。

【０１９３】

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

５－ブロモ－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（９．４３ｇ、３４．９ミリモル）のＴＨＦ（２８０ｍＬ）中の撹拌溶液に、アルゴンを１５分間泡立てた。この溶液に、２，３，５－トリフルオロフェニルボロン酸（１２．３ｇ、６９．８ミリモル）、次いでフッ化セシウム（１０．６ｇ、６９．８ミリモル）、そして最後にビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（８９２ｍｇ、１．７５ミリモル）を加え、そして、各添加後、混合物にアルゴンを５分間泡立てた。反応混合物を雰囲気温度にて９０分間撹拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）の間に分配した。有機層を除去し、そして水層をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～０：１００のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２２．０（Ｍ＋１）。

【０１９４】

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

６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（３．７３ｇ、１１．６ミリモル）および酸化白金（ＩＶ）（６５９ｍｇ、２．９０ミリモル）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の混合物を、水素雰囲気下（約４５ｐｓｉ）でパール水素化装置にて２時間振盪した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドにて、ＭｅＯＨで洗浄しつつ濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、粗製固体を得た。粗生成物を、ヘキサン：Et_2O－１００：０～０：１００のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２６．０（Ｍ＋１）。

【０１９５】

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

－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、３６ｍＬ、３６ミリモル）のＴＨＦ（１８０ｍＬ）中の撹拌溶液に、反応混合物の内温を－６５℃未満に維持しつつ、（５Ｓ，６Ｒ及び５Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（９．６８ｇ、２９．８ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（１００＋２０ｍＬ）中の溶液を滴下した。得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、アジ化２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル（Ｈａｒｍｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９７３）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．３８，１１－１６）（１１．９７ｇ、３８．７ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を、反応混合物の内温を－６５℃未満に維持しつつ滴下した。反応混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで、ＡｃＯＨ（７．８ｍＬ、１４０ミリモル）を加えた。得られた混合物を雰囲気温度までゆっくりと温め、そして飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液（７５０ｍＬ）に注ぎ、そして混合物をCH_2Cl_2（２×７５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：Et_2O－１００：０～０：１００のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６７．１（Ｍ＋１）。

【０１９６】

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

（５Ｓ，６Ｒ及び５Ｒ，６Ｓ）－３－アジド－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（１．８０ｇ、４．９１ミリモル）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１８ｇ、５．４１ミリモル）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の混合物に、１０％パラジウムカーボン（２００ｍｇ、０．１９ミリモル）を加え、そして得られた混合物を水素雰囲気下（約１気圧）で１時間激しく撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドにてＥｔＯＨで洗浄しつつ濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、粗製固体を得た。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～３０：７０グラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１９７】

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

［（５Ｓ，６Ｒ及び５Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．９０ｇ、１１．１ミリモル）のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液に、炭酸カリウム（３．８４ｇ、２７．８ミリモル）を加え、そして得られた混合物を５０℃にて２時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで放冷し、そして真空中で約３０ｍＬの容量まで濃縮した。濃縮された混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）に注ぎ、そして混合物をＥｔＯＡｃ（２×１２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～０：１００のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ生成物を得た。エナンチオマーの分離は、ＥｔＯＨ：ヘキサン：Et_2NH－８０：２０：０．０２で溶出するＣｈｉｒａｌｃｅｌ（登録商標）ＡＤカラム上のＨＰＬＣによって達成して、第一の主要なピークとしての［（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、および第二の主要なピークとしての表記化合物［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０１９８】

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

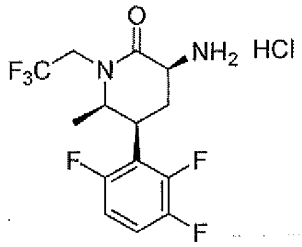
［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０２ｍｇ、０．９１３ミリモル）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の溶液をＨＣｌ（ｇ）で飽和させ、そして３０分間エージングした。得られた混合物を真空中で濃縮して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４１．０（Ｍ＋１）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．２０（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，１Ｈ）、４

．７８（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝１５．４，９．３Ｈｚ）、４．２６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．１，６．７Ｈｚ）、４．０８－４．００（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝１５．４，８．８Ｈｚ）、２．５７（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）、２．３６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５，６．６，２．０Ｈｚ）、１．０７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

【０１９９】

中間体１５

【化３１】



【０２００】

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

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

２，３，５－トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに２，３，６－トリフルオロフェニルボロン酸を用いる以外は、実質的に中間体１４に記載された手法に従い、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２６．０（Ｍ＋１）。

【０２０１】

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

－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４．８０ｍＬ、４．８０ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、反応混合物の内温を－６５℃未満に維持しつつ、（５Ｓ，６Ｒ及び５Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（１．３０ｇ、４．００ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を滴下した。得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、アジ化２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル（Ｈａｒｍｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９７３）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．３８，１１－１６）（１．６１ｇ、５．２０ミリモル）の冷（－７８℃）ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、反応混合物の内温を－６５℃に維持しつつ滴下した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、ＡｃＯＨ（１．０５ｍＬ、１８．４ミリモル）を加えた。得られた混合物を雰囲気温度までゆっくりと温め、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、そして混合物をＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～２０：８０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、二番目に溶出したジアステレオマーアジド生成物（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ及び３Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アジド－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン、そして最初に溶出した表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６７．１（Ｍ＋１）。

【０２０２】

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

（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ及び３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アジド－６－メチル－１－（２，２

，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（２８０ｍｇ、０．７６４ミリモル）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２１７ｍｇ、０．９９４ミリモル）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の溶液に、１０％パラジウムカーボン（２５ｍｇ、０．０２４ミリモル）を加え、そして得られた混合物を水素雰囲気下（約１気圧）で１時間激しく撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドにてＥｔＯＨで洗浄しつつ濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、粗製固体を得た。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～３０：７０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製してラセミ表記化合物を得た。エナンチオマーの分離は、CO_2：ＭｅＯＨ：CH_3CN－９０：６．６：３．３で溶出するＣｈｉｒａｌＴｅｃｈ　ＩＣカラム上のＳＦＣによって達成して、最初の主要なピークとしての［（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、および第二の主要ピークとしての表記化合物［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２０３】

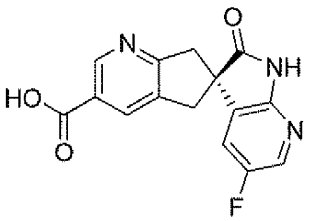
工程Ｄ：（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン塩酸塩

［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２２ｍｇ、０．２７７ミリモル）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の溶液をＨＣｌ（ｇ）で飽和させ、そして３０分間エージングした。得られた混合物を真空中で濃縮して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４１．１（Ｍ＋１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．３３（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．３，４．９Ｈｚ）、７．０５（ｔｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．８，３．７，２．２Ｈｚ）、４．７８（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝１５．４，９．３Ｈｚ）、４．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．２，６．６Ｈｚ）、４．０６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．３，４．５，２．７Ｈｚ）、３．９７（ｍ，１Ｈ）、３．７３（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝１５．４，８．８Ｈｚ）、２．９１（ｑｔ，１Ｈ，Ｊ＝１２．７，３．１Ｈｚ）、２．３６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．７，６．４，２．０Ｈｚ）、１．２２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

【０２０４】

中間体３４

【化３２】



【０２０５】

（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸

工程Ａ：（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル

（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボ

ン酸（中間体３に記載）（６．００ｇ、１６．７ミリモル）のＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）中の溶液に濃硫酸（２．２２ｍＬ、４１．６ミリモル）を加え、そして得られた混合物を還流下で１８時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却し、そして容量を減圧下で約８０ｍＬまで低下させた。残存する混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）に注ぎ、そして混合物をＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ－１００：０～９０：１０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３８９．９（Ｍ＋１）。

【０２０６】

工程Ｂ：（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル

０℃にて、（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル（３．００ｇ、７．７３ミリモル）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（１．２９ｍＬ、９．２８ミリモル）を加えた。得られた混合物を１０分間撹拌し、次いで、塩化２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（１．６４ｍＬ、９．２７ミリモル）を滴下した。反応混合物を雰囲気温度までゆっくりと温め、そして撹拌を４時間継続した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、そして混合物をＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ－１００：０～５０：５０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝５２０．３（Ｍ＋１）。

【０２０７】

工程Ｃ：（６Ｓ）－２’－オキソ－５’－（トリブチルスタンナニル）－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル

（６Ｓ）－５’－ブロモ－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル（１．８０ｇ、３．４７ミリモル）、ビス（トリブチルスズ）（１０．１ｇ、１７．４ミリモル）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４０１ｍｇ、０．３４７ミリモル）のトルエン（２５ｍＬ）中の撹拌混合物を、アルゴン雰囲気下で１００℃にて４時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却し、そして水（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ－１００：０～５０：５０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７３０．７（Ｍ＋１）。

【０２０８】

工程Ｄ：（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル

シールされた容器中、（６Ｓ）－２’－オキソ－５’－（トリブチルスタンナニル）－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル（１．００ｇ、１．３７ミリモル）、炭酸水素ナトリウム（２３１ｍｇ、２．７４ミリモル）、酸化銀（Ｉ）（３２ｍｇ、０．１３７ミリモル）、ビス（テトラフルオロホウ酸）Ｎ－クロロメチル－Ｎ’－フルオロトリエチレンジアンモニウ

ム（９７２ｍｇ、２．７４ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム（２３６ｍｇ、１．３７ミリモル）およびメタノール（０．２７８ｍＬ、６．８６ミリモル）のアセトン（５０ｍＬ）中の撹拌混合物を、６５℃で４時間加熱した。得られた混合物を雰囲気温度まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ－１００：０～５０：５０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５８．４（Ｍ＋１）。

【０２０９】

工程Ｅ：（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル

（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル（３００ｍｇ、０．６５６ミリモル）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の溶液をＨＣｌ（ｇ）で飽和させ、そして、雰囲気温度にて３０分間エージングした。得られた混合物を真空中で濃縮乾固した。残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させ、エチレンジアミン（０．０４４ｍＬ、０．６５６ミリモル）を加え、そして溶液を１Ｎ水酸化ナトリウムの添加によってｐＨ１０に調整した。得られた混合物を雰囲気温度にて３０分間撹拌し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、そして$CHCl_3$（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮乾固した。粗生成物を、CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ－１００：０～９０：１０のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して表記化合物を得て、これは対応するメチルエステルをいくらか含有していた。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２８．２（Ｍ＋１）。

【０２１０】

工程Ｆ：（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸

（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸エチル（２００ｍｇ、０．６１１ミリモル）のＴＨＦ（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の溶液に１Ｎ水酸化リチウム（０．７３３ｍＬ、０．７３３ミリモル）を加え、そして得られた混合物を雰囲気温度にて１８時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ塩酸の添加によってｐＨ４に酸性化し、そして真空中で濃縮乾固して、表記化合物を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ＝３００．２（Ｍ＋１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｍ，１Ｈ）、７．７８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，２．７Ｈｚ）、３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ）、３．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ）。

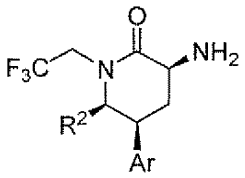
【０２１１】

以下の表に現れる中間体は、当業者に公知の修飾を施した同様な変換の結果として記載または調製された前記中間体と同様にして調製した。必要な出発物質は本明細書中に記載され、商業的に入手可能であり、文献で公知であり、または当業者によって容易に合成された。簡単な保護基戦略をいくつかの経路において適用した。いくつかの場合において、関連実験手法を表に示す。

【０２１２】

表１

【化３４】



【表６】

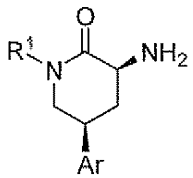
表１

中間体	R^2	Ar	MS(M+1)	関連手法
16	H	2,3,5-トリフルオロフェニル	327.0	Int. 13
17	H	2-クロロ-6-フルオロフェニル	324.9	Int. 13
18	H	2,6-ジクロロフェニル	341.0	Int. 13
19	H	2,3-ジクロロフェニル	341.0	Int. 13
20	H	2,3,6-トリフルオロフェニル	326.9	Int. 13
21	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	359.0	Int. 14
22	Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル	319.1	Int. 14
23	Me	2-クロロフェニル	321.2	Int. 6
24	Me	3-メチルフェニル	301.2	Int. 6

【０２１３】

表２

【化３５】



【表７】

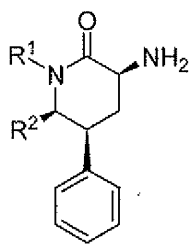
表２

中間体	R^1	Ar	MS(M+1)	関連手法
25	2,2,2-トリフルオロエチル	2-フルオロフェニル	291.1	Int. 7
26	シクロブチルメチル	2-フルオロフェニル	277.2	Int. 7
27	シクロブチルメチル	2,3-ジフルオロフェニル	295.2	Int. 7
28	イソプロピル	2-フルオロフェニル	251.2	Int. 7

【０２１４】

表３

【化３６】



【表８】

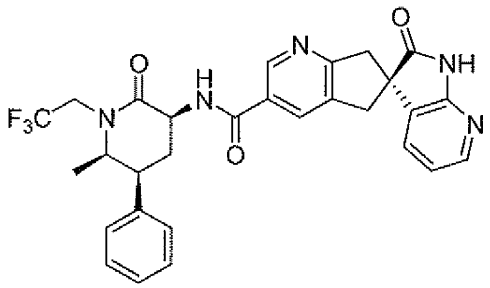
表３

中間体	R1	R2	MS(M+1)	関連手法
29	シクロプロピルメチル	メチル	259.3	Int. 10
30	[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル	メチル	327.2	Int. 10
31	2,2-ジフルオロエチル	メチル	269.3	Int. 10
32	[(1*R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル	メチル	295.2	Int. 10
33	[(1*S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル	メチル	295.2	Int. 10

【０２１５】

実施例１

【化３７】



【０２１６】

（６Ｓ）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－５－フェニル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド

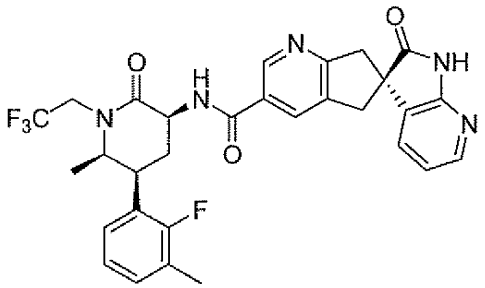
（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（１．８９ｇ、４．２８ミリモル）を、（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体１に記載）（１．１０ｇ、３．９２ミリモル）、（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－５－フェニル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン塩酸塩（中間体４に記載）（１．１５ｇ、３．５６ミリモル）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．１１ｍＬ、１７．８ミリモル）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中の溶液に加え、そして得られた混合物を２３℃で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）および酢酸エチル（３×２００ｍＬ）の間に分配した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサンから始め次いで１００％ＥｔＯＡｃまで徐々に変化させ、その後ＥｔＯＡｃ中の５％ＭｅＯＨまで段階的に変化させて溶出し、表記化合物がアモルファス固体として得られ、これを、さらに以下の結晶化手法によって精製した。アモルファス生成物の溶解に必要な最少量のメタノール溶液を１０容量の水で希釈し、そして得られたスラリーに結晶性生成物で種晶し、そして２３℃で４時間撹拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、そして窒素流下で乾燥して、表記化合物を結晶性固体として得た。ＨＲＭＳ：$C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝５５０．２０６８、計算されたｍ／ｚ＝５５０．２０６１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．９１（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４，１．５Ｈｚ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．３７（ｍ，３Ｈ）、７．２９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、７．２１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、７．１３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ）、６．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，５．４Ｈｚ）、

４．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ）、４．５３（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１０．７，６．６Ｈｚ）、３．９４（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）、３．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ）、３．６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ）、３．６５（ｍ，１Ｈ）、３．３４－３．２６（ｍ，１Ｈ）、３．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ）、３．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．５８（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ）、１．０７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

【０２１７】

実施例２

【化３８】



【０２１８】

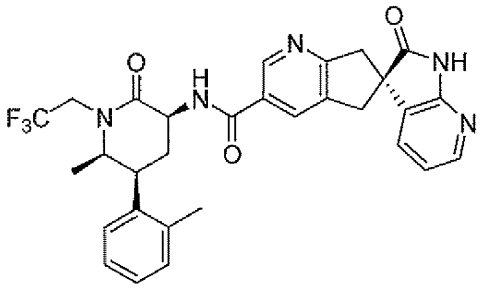
（６Ｓ）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－５－（２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド

（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（２３９ｍｇ、０．４１６ミリモル）を、（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体１に記載）（１４０ｍｇ、０．４９９ミリモル）、（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－５－（２－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン塩酸塩（中間体５に記載）（１４７ｍｇ、０．４１６ミリモル）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６３ｍＬ、２．０８ミリモル）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の溶液に加え、そして、得られた混合物を２３℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水中の５％アセトニトリル（モディファイヤーとして用いた０．１％ＴＦＡ）から始め水中の９５％アセトニトリルまで徐々に変化させて溶出する逆相ＨＰＬＣによって精製した。所望の画分を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、表記化合物を得た。ＨＲＭＳ：$C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝５８２．２１３４、計算されたｍ／ｚ＝５８２．２１２３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４，１．５Ｈｚ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．２７（不明瞭ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）、７．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，１．５Ｈｚ）、７．０３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）、６．９８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，５．１Ｈｚ）、４．９６－４．８７（ｍ，１Ｈ）、４．５５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ）、４．０９（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）、３．９４（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１３．４，３．２Ｈｚ）、３．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．６７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ）、３．３６－３．２８（ｍ，１Ｈ）、３．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ）、２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．５７（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）、２．３０（ｓ，３Ｈ）、１．０８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

【０２１９】

実施例３

【化３９】



【０２２０】

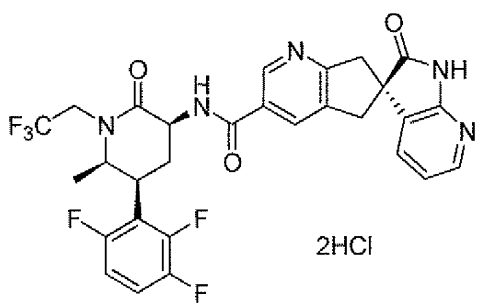
（６Ｓ）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－５－（２－メチルフェニル）－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド

Ｎ^{1}－（（エチルイミノ）メチレン）－Ｎ^{3}，Ｎ^{3}－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン塩酸塩（０．１０ｇ、０．５３ミリモル）を、（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体１に記載）（１１１ｍｇ、０．３９ミリモル）、（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－５－（２－メチルフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－２－オン塩酸塩（中間体６に記載）（１２７ｍｇ、０．３８ミリモル）、３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－オール（ＨＯＡｔ，１５ｍｇ、０．１１ミリモル）、およびトリエチルアミン（０．１６ｍＬ、０．９１ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に加え、そして得られた混合物を２３℃で１８時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および酢酸エチル（２×３０ｍＬ）の間に分配した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣を、１％メタノール→７％メタノール／ジクロロメタンで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表記化合物を得た。ＨＲＭＳ：$C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝５６４．２２１９（Ｍ＋１）、計算されたｍ／ｚ＝５６４．２２３４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９１（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０，１．５Ｈｚ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）、７．２０（ｍ，３Ｈ）、７．１２（ｍ，２Ｈ）、６．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，５．０Ｈｚ）、５．００－４．９４（ｍ，１Ｈ）、４．５５（ｍ，１Ｈ）、３．９３－３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．８１－３．７６（ｍ，２Ｈ）、３．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ）、３．３１－３．２３（ｍ，２Ｈ）、３．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ）、２．７５－２．６７（ｍ，２Ｈ）、２．４１（ｓ，３Ｈ）、１．１１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）。

【０２２１】

実施例４

【化４０】



【０２２２】

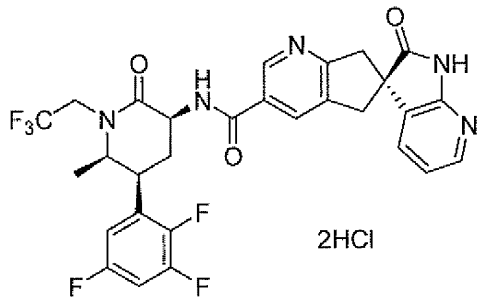
（６Ｓ）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド二塩酸塩

（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体１に記載）（２６４ｍｇ、０．９３９ミリモル）、（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン塩酸塩（中間体１５に記載）（２９５ｍｇ、０．７８２ミリモル）、ＨＯＢＴ（１４４ｍｇ、０．９３９ミリモル）、およびＥＤＣ（１８０ｍｇ、０．９３９ミリモル）のＤＭＦ（８ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３４ｍＬ、１．９６ミリモル）を加え、そして得られた混合物を雰囲気温度にて３時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：NH_4OH－１００：０：０～９０：１０：０．１のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、生成物が得られ、これを０℃のＥｔＯＡｃ中のＨＣｌで処理して表記化合物を得た。ＨＲＭＳ：$C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝６０４．１７８３（Ｍ＋１）、計算されたｍ／ｚ＝６０４．１７７８。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｓ，１Ｈ）、８．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．９，１．５Ｈｚ）、７．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，１．５Ｈｚ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，５．９Ｈｚ）、７．０３（ｍ，１Ｈ）、４．７８（ｍ，１Ｈ）、４．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．５，６．６Ｈｚ）、４．０５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．８，２．８Ｈｚ）、３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ）、３．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ）、３．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．７２（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．３８（ｍ，１Ｈ）、１．３４（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

【０２２３】

実施例５

【化４１】



【０２２４】

（６Ｓ）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド二塩酸塩

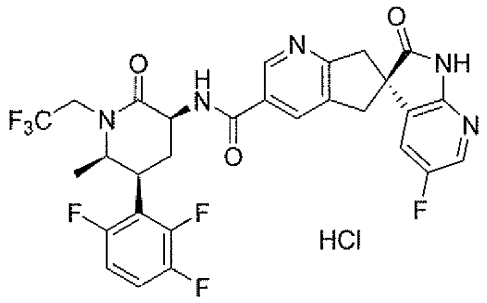
（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン塩酸塩の代わりに（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アミノ－６－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン塩酸塩（中間体１４に記載）を用いる以外は実施例４について記載された手法に実質的に従い、表記化合物を得た。ＨＲＭＳ：$C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝６０４．１７７８

（Ｍ＋１）、計算されたｍ／ｚ＝６０４．１７７８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ）、８．８２（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．１，１．２Ｈｚ）、８．１３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ）、７．３７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３，６．１Ｈｚ）、７．１６（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，１Ｈ）、４．７９（ｍ，１Ｈ）、４．６７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．５，７．１Ｈｚ）、４．０６（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ）、３．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１８．３Ｈｚ）、３．７３（ｍ，１Ｈ）、３．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ）、２．８９（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）、２．２８（ｍ，１Ｈ）、１．２０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。

【０２２５】

実施例３３

【化４２】



【０２２６】

（６Ｓ）－５’－フルオロ－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－メチル－２－オキソ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５－（２，３，６－トリフルオロフェニル）ピペリジン－３－イル］－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボキサミド塩酸塩

（６Ｓ）－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸の代わりに（６Ｓ）－５’－フルオロ－２’－オキソ－１’，２’，５，７－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－６，３’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－３－カルボン酸（中間体３４に記載）を用いる以外は、実施例４について記載された手法に実質的に従って表記化合物を得た。ＨＲＭＳ：$C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$として　ｍ／ｚ＝６２２．１６７３（Ｍ＋１）、計算されたｍ／ｚ＝６２２．１６８４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．７５（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．５９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，２．４Ｈｚ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｍ，１Ｈ）、４．７８（ｍ，１Ｈ）、４．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．７，６．８Ｈｚ）、４．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ）、３．９５（ｍ，１Ｈ）、３．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ）、３．７８－３．６７（ｍ，３Ｈ）、３．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ）、３．２１（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ）、２．３８（ｍ，１Ｈ）、１．３４（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

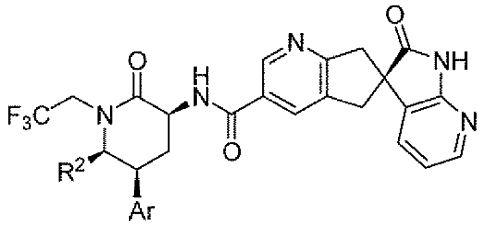
【０２２７】

以下の表に挙げる実施例は、当業者に公知の修飾を施した同様な変換の結果として記載または調製された前記実施例と同様にして調製された。必要な出発物質は本明細書に記載され、商業的に入手可能であり、文献によって知られており、また当業者によって容易に合成された。簡単な保護基戦略をいくつかの経路において適用した。

【０２２８】

表４

【化４３】



【表９】

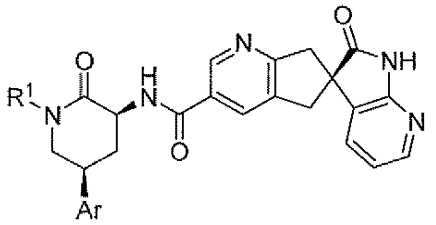
表４

実施例	R^2	Ar	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
6	H	2-フルオロフェニル	554.1809	554.1810
7	Me	2-クロロフェニル	584.1689	584.1671
8	Me	3-メチルフェニル	564.2219	564.2217
9	H	2,3-ジフルオロフェニル	572.1738	572.1716
10	H	2,3,5-トリフルオロフェニル	590.1635	590.1621
11	H	2-クロロ-6-フルオロフェニル	588.1428	588.1420
12	H	2,6-ジクロロフェニル	604.1106	604.1125
13	H	2,3-ジクロロフェニル	604.1123	604.1125
14	H	2,3,6-トリフルオロフェニル	590.1621	590.1621
15	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	622.1681	622.1684
16	Me	3-フルオロ-2-メチルフェニル	582.2123	582.2123

【０２２９】

表５

【化４４】



【表１０】

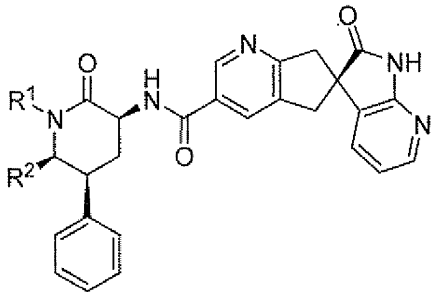
表５

実施例	R^1	Ar	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
17	シクロブチルメチル	2,3-ジフルオロフェニル	558.2330	558.2311
18	2-メチルプロピル	2-フルオロフェニル	528.2408	528.2405
19	シクロブチルメチル	2-フルオロフェニル	540.2400	540.2405
20	イソプロピル	2-フルオロフェニル	514.2265	514.2249
21	(2*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル	2,3-ジフルオロフェニル	602.1822	602.1821

【０２３０】

表６

【化４５】



【表１１】

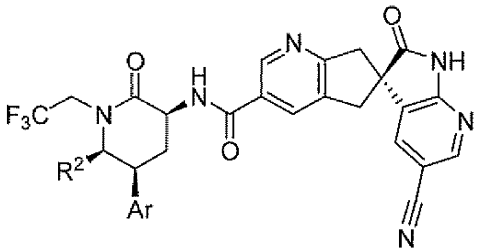
表６

実施例	R1	R2	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
22	3,3,3-トリフルオロプロピル	メチル	534.2225	564.2217
23	2-メチルプロピル	メチル	524.2676	524.2666
24	(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル	メチル	580.2169	580.2166
25	シクロプロピルメチル	メチル	522.2503	522.2500
26	[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル	メチル	590.2395	590.2374
27	2,2-ジフルオロエチル	メチル	532.2175	532.2155
28	[2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル、異性体 A	メチル	558.2323	558.2311
29	[2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル、異性体 B	メチル	558.2315	558.2311

【０２３１】

表７

【化４６】



【表１２】

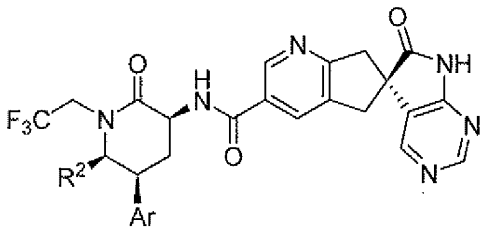
表７

実施例	R2	Ar	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
30	Me	フェニル	575.2023	575.2013
34	Me	2,3,5-トリフルオロフェニル	629.1721	629.1730
35	Me	2,3,6-トリフルオロフェニル	629.1716	629.1730
36	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	647.1617	647.1636

【０２３２】

表８

【化４７】



【表１３】

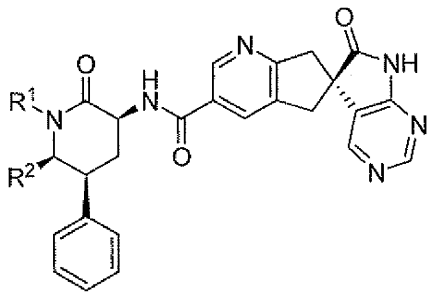
表８

実施例	R^2	Ar	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
31	Me	フェニル	551.2016	551.2013

【０２３３】

表９

【化４８】



【表１４】

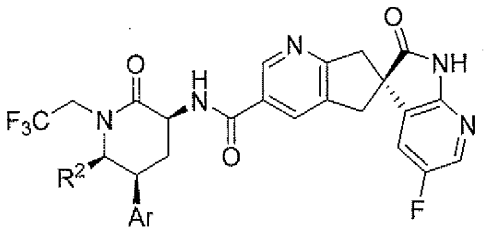
表９

実施例	R^1	R^2	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
32	[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル	メチル	591.2334	591.2326

【０２３４】

表１０

【化４９】



【表１５】

表１０

実施例	R^2	Ar	HRMS(M+1)	計算された *m/z*(M+1)
37	Me	フェニル	568.1975	568.1966
38	Me	2,3,5,6-テトラフルオロフェニル	640.1579	640.1589

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ　31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ　25/36	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/36	
Ａ６１Ｐ　17/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ　17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ　1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ　13/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10	
Ａ６１Ｐ　25/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ　3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ａ６１Ｐ　11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ　19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ　9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	

(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤　健司
(74)代理人　230105223
弁護士　城山　康文
(72)発明者　ベル，イアン・エム
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　フレイリー，マーク・イー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ガリツチオ，ステイーブン・エヌ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ジネツテイ，アンソニー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ミツチエル，ヘレン・ジエイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　パオーネ，ダニエル・ブイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　スターズ，ドネツテ・デイー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・

７７０
(72)発明者　ワン，チエン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ザートマン，シー．ブレア
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ステイーブンソン，ヘザー・イー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４２８、コンシヨホツケン、ウエスト・シックスス・アベニユー・３３０

審査官　天野　宏樹

(56)参考文献　特表２０１０－５２９１１９（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５１２４８０（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５１２４８１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０４４８１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２８８２７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ４７１
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）