

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-506903

(P2020-506903A)

(43) 公表日 令和2年3月5日 (2020. 3. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/10</b> (2006.01)	C O 7 D 471/10 1 O 1	4 C O 5 O
<b>A61P 1/14</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/14	4 C O 6 5
<b>A61P 1/02</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/02	4 C O 7 2
<b>A61P 1/18</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/18	4 C O 8 6
<b>A61P 1/08</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く		

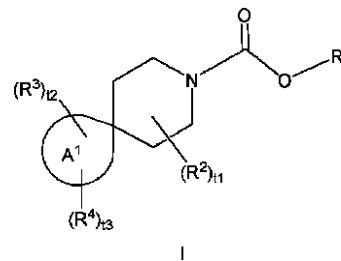
(21) 出願番号	特願2019-538585 (P2019-538585)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(86) (22) 出願日	平成30年1月9日 (2018. 1. 9)	(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月2日 (2019. 9. 2)	(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/050128	(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(87) 国際公開番号	W02018/134698	(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87) 国際公開日	平成30年7月26日 (2018. 7. 26)	(74) 代理人	100185960 弁理士 池田 理愛
(31) 優先権主張番号	62/449, 242		
(32) 優先日	平成29年1月23日 (2017. 1. 23)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 MAGL阻害薬としての複素環式スピロ化合物

## (57) 【要約】

本発明は、一部では、式 I の複素環式スピロ化合物およびその薬学的に許容できる塩；そのような化合物または塩を調製するプロセス；それらを調製する際に使用される中間体；およびそれらを含む組成物、ならびに例えば、疼痛、炎症性障害、うつ病、不安、アルツハイマー病、代謝障害、卒中、またはがんを含むMAGL媒介性疾患および障害を処置するためのそれらの使用を提供する。

## 【化1】

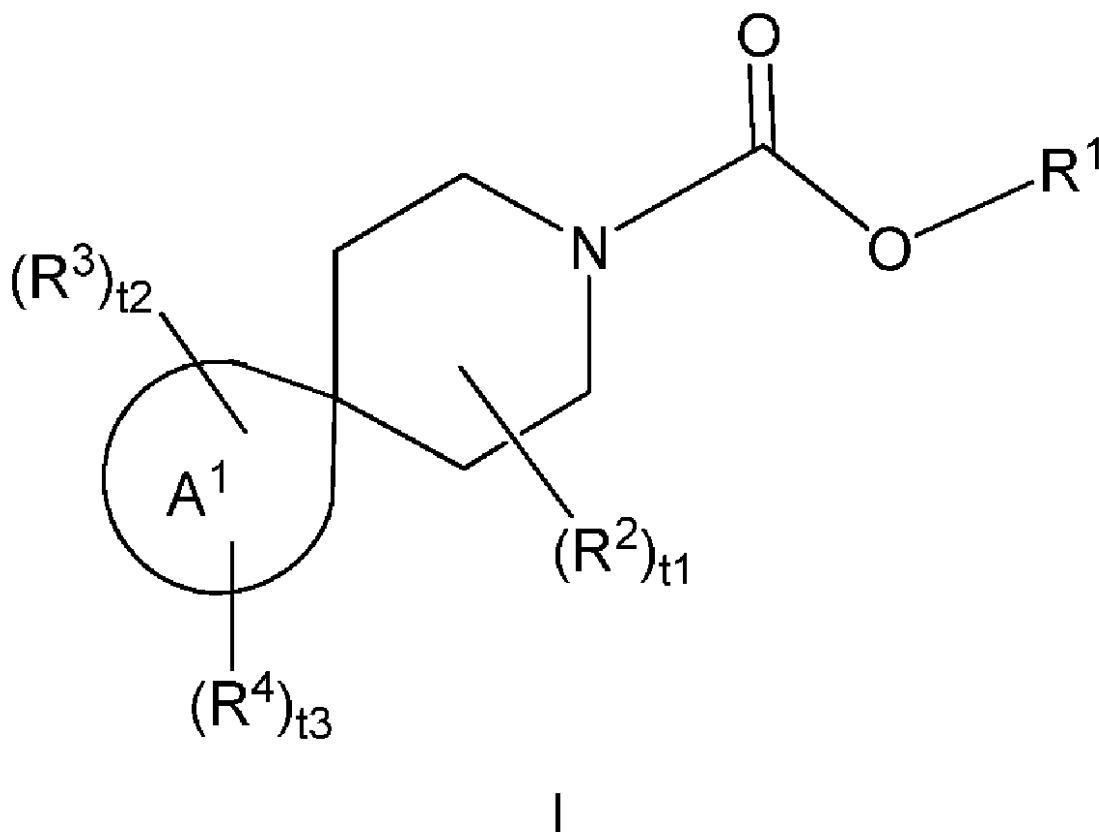


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】



10

20

またはその薬学的に許容できる塩：

[ 式中、

環  $A^1$  は、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルキルまたは 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、

30

 $R^1$  は、 $R^{1A}$  または  $R^{1B}$  であり、 $R^{1A}$  は、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル - であり、

$R^{1B}$  は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、および  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されていてよい 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - であり、

各  $R^2$  は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、および  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

40

各  $R^3$  は、- OH、オキソ、ハロゲン、- CN、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、および  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

$R^4$  は、 $R^6$ 、- N( $R^5$ )(C(=O) $R^6$ )、- N( $R^5$ )(S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ )、- C(=O)- $R^6$ 、- S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ 、- NR<sup>5</sup> $R^6$ 、- SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup> $R^6$ 、および - OR<sup>6</sup> からなる群から選択され、

$R^5$  は、H、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、および  $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - からなる群から選択され、

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、( $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル)

50

-  $C_{1 \sim 4}$  アルキル -、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル -、( $C_{6 \sim 10}$  アリール) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル -、および(5 ~ 10 員ヘテロアリール) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル - からなる群から選択され、前記選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル -、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシ、-C(=O) $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-C(=O)OH、-C(=O)O -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-C(=O)NH $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-C(=O)N( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)<sub>2</sub>、-OC(=O) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-OC(=O)O -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)、-N( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=O) $C_{1 \sim 4}$  アルキル、-NHC(=O)OC $C_{1 \sim 4}$  アルキル、および -NHC(=O)NHC $C_{1 \sim 4}$  アルキル からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

t<sub>1</sub> は、0、1、または 2 であり、

t<sub>2</sub> は、0、1、2、3、または 4 であり、

t<sub>3</sub> は、0 または 1 である ]。

10

【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、R<sup>1A</sup> である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、R<sup>1B</sup> である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 4】

R<sup>1</sup> が、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル-である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

環 A<sup>1</sup> が、 $C_{4 \sim 6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

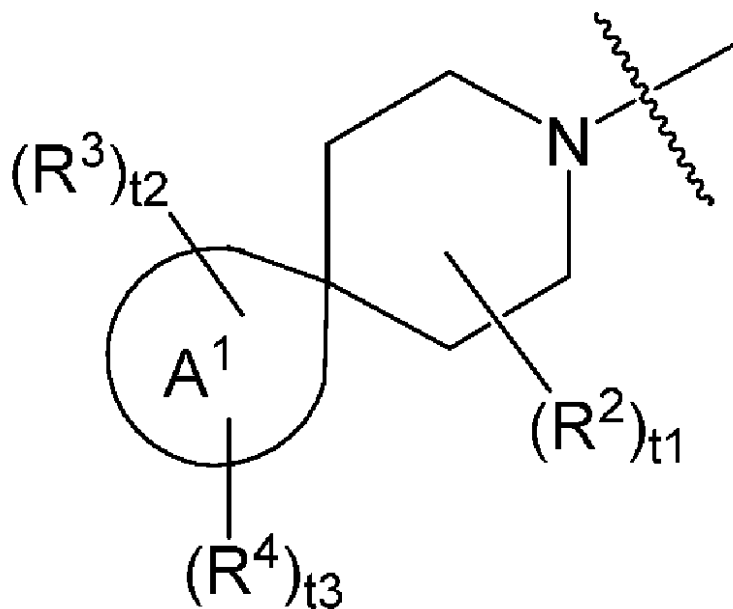
環 A<sup>1</sup> が、 $C_{4 \sim 6}$  シクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

式 I の式 M - 1 の部分：

30

【化 2】



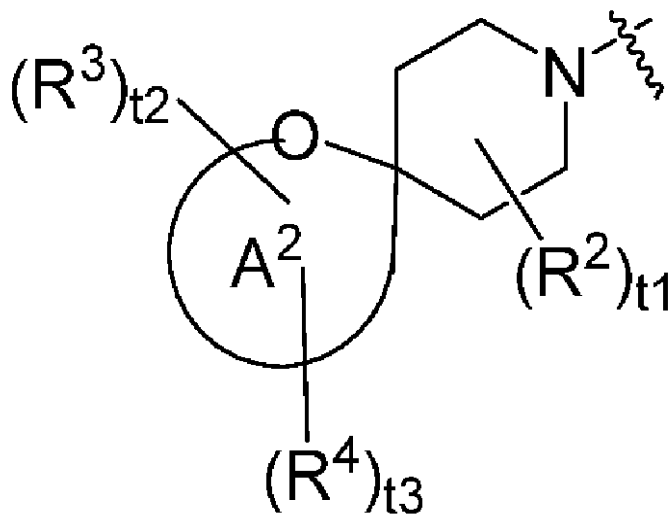
10

M-1

20

が、式 M 1 - a :

【化 3】



30

M-1a

40

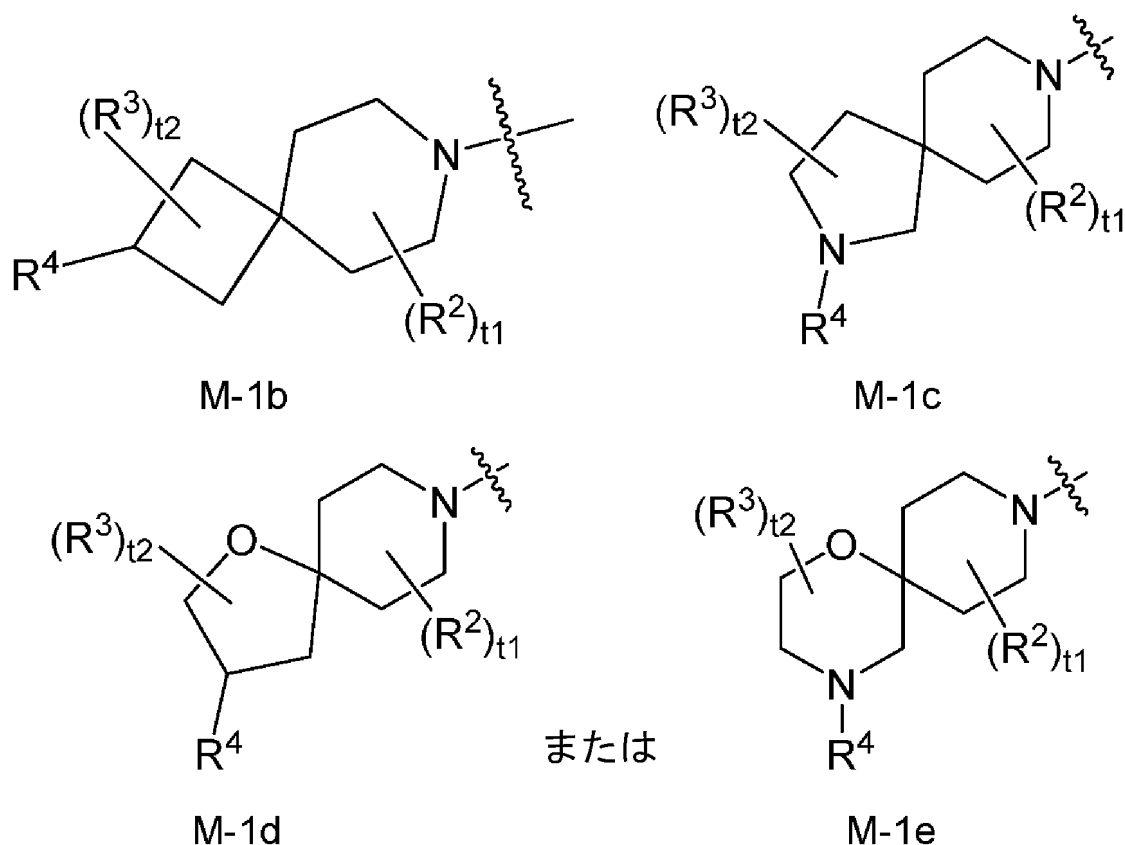
の部分である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩

[ 式中、環  $A^2$  は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキルである ]。

【請求項 8】

式 I の式 M - 1 の部分が、式 M - 1 b、M - 1 c、M - 1 d、または M - 1 e の部分：

## 【化 4】



10

20

である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 9】

30

$R^2$  が、ハロゲン、メチル、 $C_1$ フルオロアルキルであり、 $t_1$  が、0 または 1 であり、各  $R^3$  が独立に、ハロゲン、オキソ、メチル、 $C_1$ フルオロアルキルであり、 $t_2$  が、0、1、または 2 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 10】

$t_1$  が、0 である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 11】

$t_2$  が、0 または 1 である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

40

## 【請求項 12】

$t_2$  が、0 である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 13】

式 I の式 M - 1 の部分が、式 M - 1 b の部分であり、 $R^4$  が、 $R^6$ 、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ 、 $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ 、および  $-OR^6$  からなる群から選択される、請求項 1 から 6 および 8 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 14】

式 I の式 M - 1 の部分が、式 M - 1 c の部分であり、 $R^4$  が、 $R^6$ 、 $-C(=O)-R$

50

<sup>6</sup>、 $-S(=O)_2R^6$ 、および $-SO_2NR^5R^6$ からなる群から選択される、請求項 1 から 6 および 8 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

式 I の式 M - 1 の部分が、式 M - 1 d の部分であり、 $R^4$  が、 $R^6$ 、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ 、 $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、および $-OR^6$ からなる群から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 16】

式 I の式 M - 1 の部分が、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  が、 $R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、および $-SO_2NR^5R^6$ からなる群から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 17】

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - [(4 - フルオロフェニル)スルホニル] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボキシレート;

1 - [(4 - [(4 - フルオロフェニル)スルホニル] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカ - 9 - イル}カルボニル)オキシ]ピロリジン - 2, 5 - ジオン;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル(3R) - 3 - [メチル(フェニルスルホニル)アミノ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシレート;

N - [(3R) - 8 - {[ (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)オキシ]カルボニル} - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカ - 3 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 2 - {[6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]オキシ} - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 7 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (ピラジン - 2 - イルスルホニル) - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル(3R) - 3 - [(フェニルスルホニル)アミノ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシレート;

1 - シクロプロピル - N - [(3R) - 8 - {[ (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)オキシ]カルボニル} - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカ - 3 - イル] - N - メチルメタンスルホンアミド;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル(3R) - 3 - {[ (シクロプロピルメチル)スルホニル](メチル)アミノ} - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - [メチル(1, 3 - チアゾール - 2 - イルスルホニル)アミノ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシレート;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - [3 - (トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメトキシ)フェニル] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - カルボキシラート; および

1 - { [ ( 2 - { [ 6 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } - 7 - アザスピロ[3.5]ノナ - 7 - イル ) カルボニル ] オキシ } ピロリジン - 2 , 5 - ジオンからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項19】

M A G L 媒介性疾患または障害の処置において使用するための、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

【請求項20】

哺乳動物においてM A G L 媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項21】

M A G L 媒介性疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項22】

前記障害が、代謝障害(例えば、肥満); 腎臓疾患(例えば、急性炎症性腎臓損傷および糖尿病性腎障害); 嘔吐または吐出(例えば、化学療法誘発性嘔吐); 悪心(例えば、難治性悪心または化学療法誘発性悪心); 摂食障害(例えば、食欲不振または大食症); 神経障害(例えば、糖尿病性神経障害、ペラグリック神経障害、アルコール性神経障害、脚気性神経障害); 灼熱脚症候群; 神経変性障害[多発性硬化症(MS)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、てんかん、前頭 - 側頭葉認知症、睡眠障害、クロイツフェルト - ヤコブ病(CJD)、またはプリオン病]; 心臓血管疾患(例えば、高血圧、脂質異常症、アテローム硬化症、心不整脈、または心臓虚血); 骨粗鬆症; 変形性関節症; 統合失調症; うつ病; 双極性疾患; 振戦; 運動障害; ジストニア; 痙攣; トゥーレット症候群; 睡眠無呼吸; 難聴; 眼疾患(例えば、緑内障、眼高血圧、黄斑変性、または眼内圧の上昇から生じる疾患); 悪液質; 不眠症; 髄膜炎; 睡眠症; 進行性多巣性白質脳症; De Vivo病; 脳浮腫; 脳性麻痺; 禁断症候群[アルコール禁断症候群、抗うつ薬中断症候群、抗精神病薬禁断症候群、ベンゾジアゼピン禁断症候群、カンナビス禁断症状、新生児禁断症状、ニコチン禁断症状、またはオピオイド禁断症状]; 外傷性脳損傷; 非外傷性脳損傷; 脊髄損傷; 発作; 興奮性毒素曝露; 虚血[卒中、肝虚血または再灌流、CNS虚血または再灌流]; 肝線維症、鉄過剰負荷、肝硬変; 肺障害[喘息、アレルギー、COPD、慢性気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、肺炎、結核、肺浮腫、肺癌、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患(ILD)、サルコイドーシス、特発性肺線維症、肺塞栓、胸膜浸出、または中皮腫]; 肝障害[急性肝不全、アラジール症候群、肝炎、肝臓肥大、ジルベール症候群、肝臓嚢腫、肝臓血管腫、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎、肝蛭症、原発性胆汁性肝硬変、パッド - キアリ症候群、血色素症、ウィルソン病、またはトランスサイレチン関連遺伝性アミロイド症]; 卒中[例えば、虚血性卒中; 出血性卒中]; クモ膜下出血; 脳内出血; 血管痙攣; AID消耗症候群; 腎虚血; 異常な細胞成長または増殖に関連した障害[例えば、良性皮膚腫瘍、脳腫瘍(brain tumor)、乳頭腫、前立腺腫瘍、大脳腫瘍(神経膠芽細胞腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、星状細胞腫、脳室上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、黒色腫、神経鞘腫)、黒色腫、転移性腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、脳のがん(brain cancer)、神経膠芽細胞腫(GBM)、胃腸癌、白血病、または血液がんなどの良性腫瘍またはがん]; 自己免疫疾患[例えば、乾癬、紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性貧血、移植

10

20

30

40

50

片拒絶]；炎症性障害[例えば、虫垂炎、粘液囊炎、大腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、鼻炎、腱炎、扁桃炎、脈管炎、尋常性ざそう、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、IBS、骨盤内炎症性疾患、サルコイドーシス、HIV脳炎、狂犬病、脳膿瘍、神経炎症、中枢神経系(CNS)の炎症]；免疫系の障害(例えば、移植拒絶またはセリアック病)；心的外傷後ストレス障害(PTSD)；急性ストレス障害；パニック障害；物質誘発性不安；強迫性障害( OCD )；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；不安障害；注意欠陥障害(ADD)；注意欠陥多動障害(ADHD)；アスペルガー症候群；疼痛[例えば、急性疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内臓疼痛；術後疼痛；片頭痛；下背部痛；関節痛；腰痛；胸部痛；乳房切除後疼痛症候群；月経痛；子宮内膜症疼痛；物理的外傷による疼痛；頭痛；副鼻腔炎性頭痛；緊張性頭痛 くも膜炎、ヘルペスウイルス性疼痛、糖尿病性疼痛；変形性関節症、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、分娩、筋骨格疾患、皮膚疾患、歯痛、発熱、火傷、日焼け、ヘビにかまれた傷、毒ヘビにかまれた傷、クモにかまれた傷、昆虫刺傷、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染(UTI)、鼻炎、接触皮膚炎/過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群(IBS)、胆嚢炎、および膵臓炎から選択される障害による疼痛；神経障害性疼痛(例えば、神経障害性下背部痛、複合性局所疼痛症候群、ポスト三叉神経痛、カウザルギー、毒性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、化学療法薬からの慢性神経障害、または坐骨神経痛疼痛)]；脱髄疾患[例えば、多発性硬化症(MS)、デビック病、CNS神経障害、橋中心髄鞘崩壊症、梅毒性脊髄障害、白質脳症、白質ジストロフィー、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、抗ミエリン関連糖タンパク質(MAG)末梢神経障害、シャルコー-マリー-トゥース病、末梢神経障害、脊髄障害、視覚神経障害、進行性炎症性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎]；および認知障害[例えば、ダウン症候群に関連した認知障害；アルツハイマー病に関連した認知障害；PDに関連した認知障害；軽度認知障害(MCI)、認知症、化学療法後認知障害(PCCI)、手術後認知機能不全(POCD)]からなる群から選択される、請求項19に記載の化合物もしくははその薬学的に許容できる塩、または請求項20に記載の方法、または請求項21に記載の使用。

10

20

#### 【請求項23】

MAGLを阻害するための方法であって、MAGLを請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩と接触させることを含む方法。

30

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)阻害薬である新規の複素環式スピロ化合物、その医薬組成物、ならびに疼痛、炎症性障害、うつ病、不安、アルツハイマー病、代謝障害、卒中、またはがんなどのMAGL媒介性障害の処置におけるそれらの使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

MAGLは、カンナビノイド受容体(例えば、CB1およびCB2)の内在性リガンドである2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)のin vivo分解を担う主な酵素である。例えば、Patel, J. Z.ら、「Loratadine analogues as MAGL inhibitors」、Bioorg. Med. Chem. Lett.、2015、25(7):1436~42；Mechoulam, R.ら、「Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoïd receptors」、Biochem. Pharmacol.、50(1995)、83~90；Sugiura, T.ら、「2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoïd receptor ligand in brain」、Bio

40

50



chem. Biophys. Res. Commun., 215 (1995), 89~97  
を参照されたい。

【0003】

MAGL阻害薬は、MAGL媒介性疾患または障害の処置に有用である可能性がある。  
MAGL媒介性疾患または障害の例には、代謝障害（例えば、肥満）；嘔吐または吐出；  
悪心；摂食障害（例えば、食欲不振または大食症）；神経障害（例えば、糖尿病性神経障  
害、ペラグリック神経障害、アルコール性神経障害、脚気性神経障害）；灼熱脚症候群；  
神経変性障害〔多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、アル  
ツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、睡眠障害、クロイツフェルト  
- ヤコブ病（CJD）、またはプリオン病〕；心臓血管疾患（例えば、高血圧、脂質異常  
症、アテローム硬化症、心不整脈、または心臓虚血）；骨粗鬆症；変形性関節症；統合失  
調症；うつ病；双極性疾患；振戦；運動障害；ジストニア；痙縮；トゥレット症候群；  
睡眠無呼吸；難聴；眼疾患（例えば、緑内障、眼高血圧、黄斑変性、または眼内圧の上昇  
から生じる疾患）；悪液質；不眠症；髄膜炎；睡眠症；進行性多巣性白質脳症；De V  
i v o病；脳浮腫；脳性麻痺；禁断症候群〔アルコール禁断症候群、抗うつ薬中断症候群  
、抗精神病薬禁断症候群、ベンゾジアゼピン禁断症候群、カンナビス禁断症状、新生児禁  
断症状、ニコチン禁断症状、またはオピオイド禁断症状〕；外傷性脳損傷；脊髄損傷；発  
作；興奮性毒素曝露；虚血〔卒中、肝虚血または再灌流、CNS虚血または再灌流〕；肝  
線維症、鉄過剰負荷、肝硬変；肺障害〔喘息、アレルギー、COPD、慢性気管支炎、気  
腫、嚢胞性線維症、肺炎、結核、肺浮腫、肺癌、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患（I  
L D）、サルコイドーシス、特発性肺線維症、肺塞栓、胸膜浸出、または中皮腫〕；肝障  
害〔急性肝不全、アラジール症候群、肝炎、肝臓肥大、ジルベール症候群、肝臓嚢胞、肝  
臓血管腫、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎、肝蛭症、原発性胆汁性肝硬変  
、バッド-キアリ症候群、血色素症、ウィルソン病、またはトランスサイレチン関連遺伝  
性アミロイド症〕、卒中〔例えば、虚血性卒中；出血性卒中〕；クモ膜下出血；血管痙攣  
；AIDS消耗症候群；腎虚血；異常な細胞増殖または増殖に関連する障害〔例えば、良  
性皮膚腫瘍、脳腫瘍（brain tumor）、乳頭腫、前立腺腫瘍、大脳腫瘍（神経  
膠芽細胞腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、星状細胞腫、  
脳室上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性  
髄膜腫、肉腫症、黒色腫、神経鞘腫）、黒色腫、転移性腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、脳のがん  
（brain cancer）、神経膠芽細胞腫（GBM）、胃腸癌、白血病、または血  
液がんなどの良性腫瘍またはがん〕；自己免疫疾患〔例えば、乾癬、紅斑性狼瘡、シェー  
グレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性貧血、移植片拒絶  
〕；炎症性障害〔例えば、虫垂炎、粘液囊炎、大腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、鼻炎、  
腱炎、扁桃腺炎、脈管炎、尋常性ざそう、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、IBS、  
骨盤内炎症性疾患、サルコイドーシス、HIV脳炎、狂犬病、脳膿瘍、神経炎症、中枢神  
経系の炎症（CNS）〕；免疫系の障害（例えば、移植拒絶またはセリアック病）；心的  
外傷後ストレス障害（PTSD）；急性ストレス障害；パニック障害；物質誘導性不安；  
強迫性障害（OCD）；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；不安障害；注意欠陥障害  
（ADD）；注意欠陥多動障害（ADHD）；アスペルガー症候群；疼痛〔例えば、急性  
疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内臓痛；術後疼痛；片頭痛；下背部痛；関節痛；腹痛；胸  
痛；乳房切除後疼痛症候群；月経痛；子宮内膜症疼痛；物理的外傷による疼痛；頭痛；副  
鼻腔炎性頭痛；緊張性頭痛　くも膜炎、ヘルペスウイルス痛、糖尿病性疼痛；変形性関節  
症、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、分娩、筋骨格疾患、皮膚疾患、歯痛、  
発熱（pyresis）、火傷、日焼け、ヘビにかまれた傷、毒ヘビにかれた傷、クモに  
かまれた傷、昆虫刺傷、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染（UTI）、鼻炎、接触  
皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群（IBS）、胆  
嚢炎、および脾臓炎から選択される障害による疼痛；神経障害性疼痛（例えば、神経障害  
性下背部痛、複合性局所疼痛症候群、ポスト三叉神経痛、カウザルギー、毒性神経障害、  
反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、化学療法薬からの慢性神経障害、

または坐骨神経痛) ] ; 脱髄疾患 [ 例えば、多発性硬化症 (MS)、デビック病、CNS 神経障害、橋中心髄鞘崩壊症、梅毒性脊髄障害、白質脳症、白質ジストロフィー、ギラン - バレー症候群、慢性炎症性脱髄多発性神経障害、抗ミエリン関連糖タンパク質 (MAG) 末梢神経障害、シャルコー - マリー - トゥース病、末梢神経障害、脊髄障害、視神経障害、進行性炎症性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎] ; および認知障害 [ 例えば、ダウン症候群に関連する認知障害 ; アルツハイマー病に関連した認知障害 ; PD に関連する認知障害 ; 軽度認知障害 (MCI)、認知症、化学療法後認知障害 (PCCI)、手術後認知機能不全 (POCD) ] が包含される。例えば、US 8, 415, 341、US 8, 835, 418、または US 8, 772, 318 を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

代替の MAGL 阻害薬が依然として必要とされている。

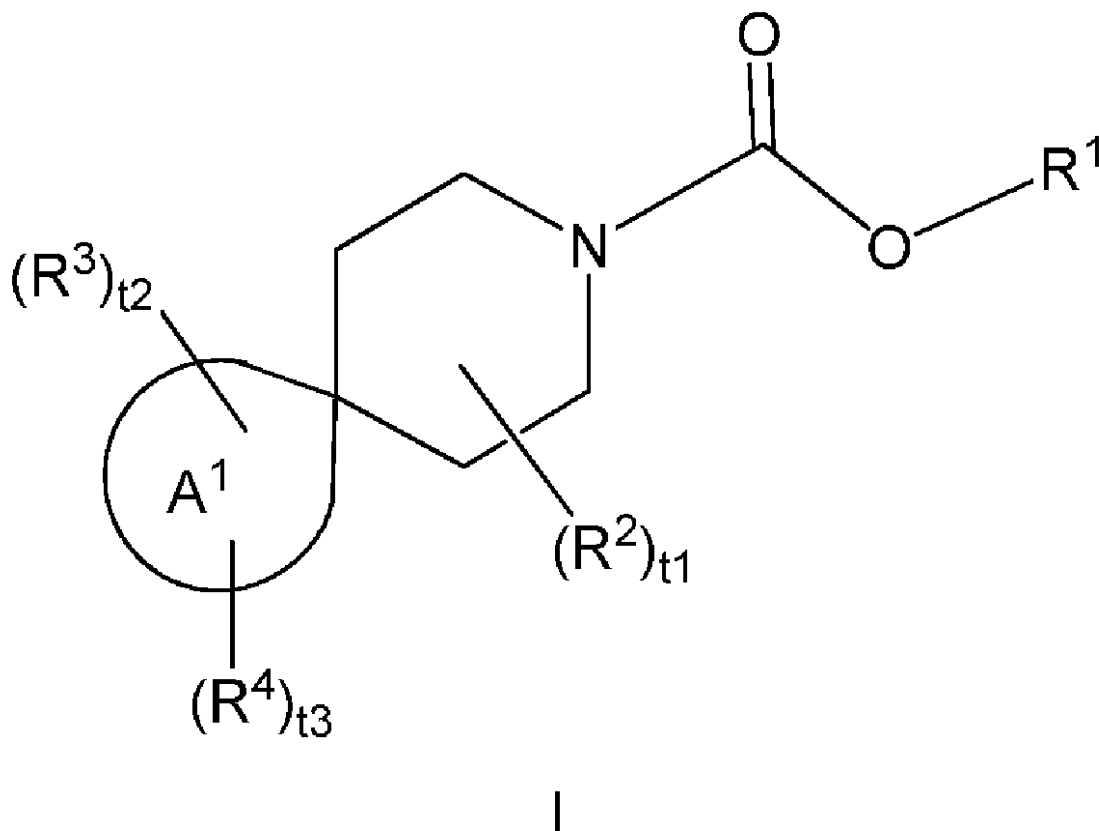
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、一部では、新規の式 I の化合物 :

【0006】

【化 1】



またはその薬学的に許容できる塩を提供する :

[ 式中、

環 A<sup>1</sup> は、C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、

R<sup>1</sup> は、R<sup>1A</sup> または R<sup>1B</sup> であり、

R<sup>1A</sup> は、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル - であり、

R<sup>1B</sup> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 4 シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 4 シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル - 、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルコキシからなる群からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されていてもよい (すなわち、0、1、2、3、または 4 個の置

換基で置換されている) 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - であり、

各  $R^2$  は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、および  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

各  $R^3$  は、- OH、オキソ、ハロゲン、- CN、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、および  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

$R^4$  は、 $R^6$ 、- N( $R^5$ )(C(=O) $R^6$ )、- N( $R^5$ )(S(=O) $_2 R^6$ )、- C(=O)- $R^6$ 、- S(=O) $_2 R^6$ 、- NR $^5 R^6$ 、- SO $_2$ NR $^5 R^6$ 、および - OR $^6$  からなる群から選択され、

$R^5$  は、H、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、および  $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - からなる群から選択され、

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、( $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル - 、(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル - 、( $C_{6 \sim 10}$  アリール) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル - 、および (5 ~ 10 員ヘテロアリール) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル - からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、- CN、オキソ、- OH、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキル -  $C_{1 \sim 2}$  アルキル - 、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシ、- C(=O) $C_{1 \sim 4}$  アルキル、- C(=O)OH、- C(=O)O -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、- C(=O)NHC $_{1 \sim 4}$  アルキル、- C(=O)N( $C_{1 \sim 4}$  アルキル) $_2$ 、- OC(=O) -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、- OC(=O)O -  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、- NH $_2$ 、- NH( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)、- N( $C_{1 \sim 4}$  アルキル) $_2$ 、- NHC(=O) $C_{1 \sim 4}$  アルキル、- NHC(=O)OC $_{1 \sim 4}$  アルキル、および - NHC(=O)NHC $_{1 \sim 4}$  アルキル からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数 (例えば、0、1、2、3、または 4 個) の置換基で置換されていてもよく、

$t_1$  は、0、1、または 2 であり、

$t_2$  は、0、1、2、3、または 4 であり、

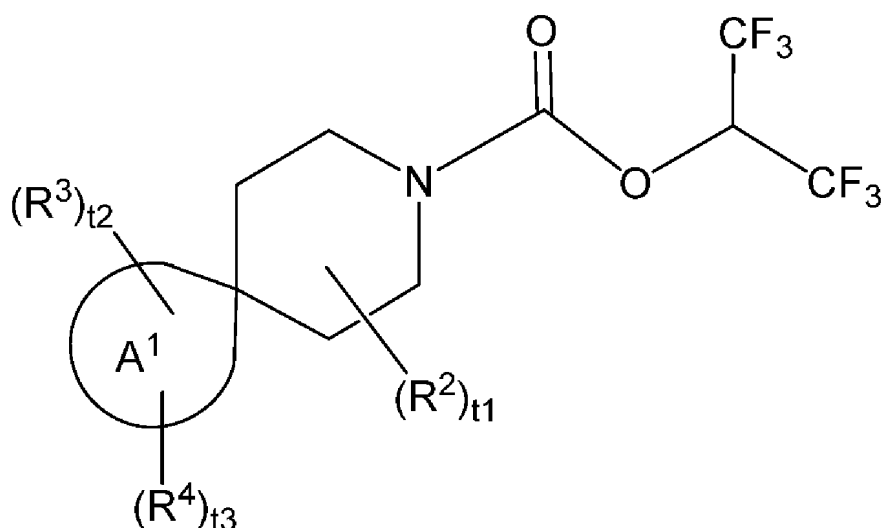
$t_3$  は、0 または 1 である ]。

【0007】

一部の実施形態では、 $R^1$  は、 $R^{1A}$  である。したがって、このような実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - 1 の化合物：

【0008】

【化 2】



I-1

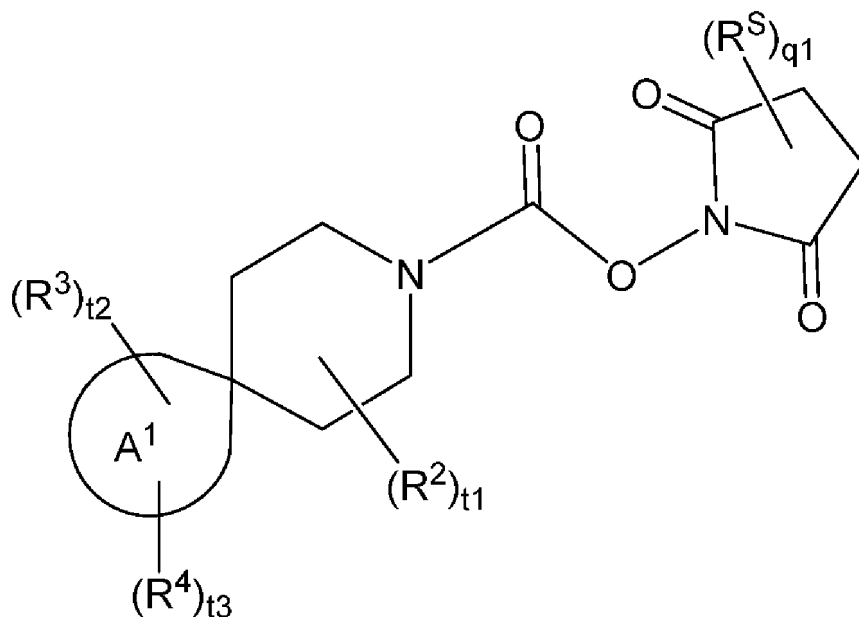
またはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、 $R^1$  は、 $R^{1B}$  である。したがって、このような実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - 2 の化合物：

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】



I-2

またはその薬学的に許容できる塩である [ 式中、 $q_1$  は、0、1、2、3、または4であり、各  $R^S$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル - 、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からなる群から独立に選択される ] 。

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態では、 $R^1$  は、 $R^{1B}$  であり、 $R^{1B}$  は、2,5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - である。したがって、このような実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、式 I - 2 A の化合物：

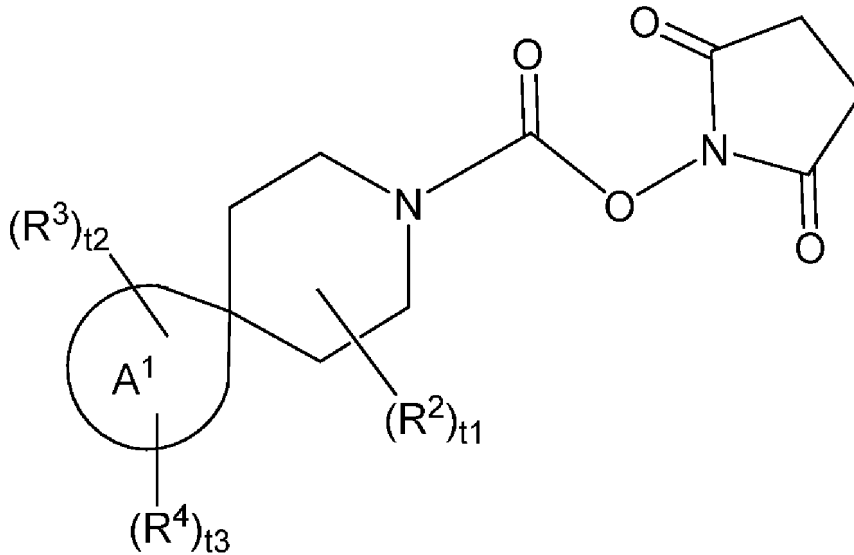
【 0 0 1 2 】

10

20

30

## 【化 4】



10

I-2A

またはその薬学的に許容できる塩である。

## 【0013】

20

本明細書に記載の次の実施形態では、別段に示されていない限り、これらの実施形態のそれぞれは、式 I、I - 1、I - 2、もしくは I - 2 A の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であってよい。

## 【0014】

一部の実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、C<sub>4</sub> ~ 6 シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、C<sub>4</sub> ~ 6 シクロアルキルである。一部のまたさらなる実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、C<sub>4</sub> シクロアルキル（すなわちシクロブチル）である。

## 【0015】

一部の実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、C<sub>4</sub> ~ 6 シクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。

30

## 【0016】

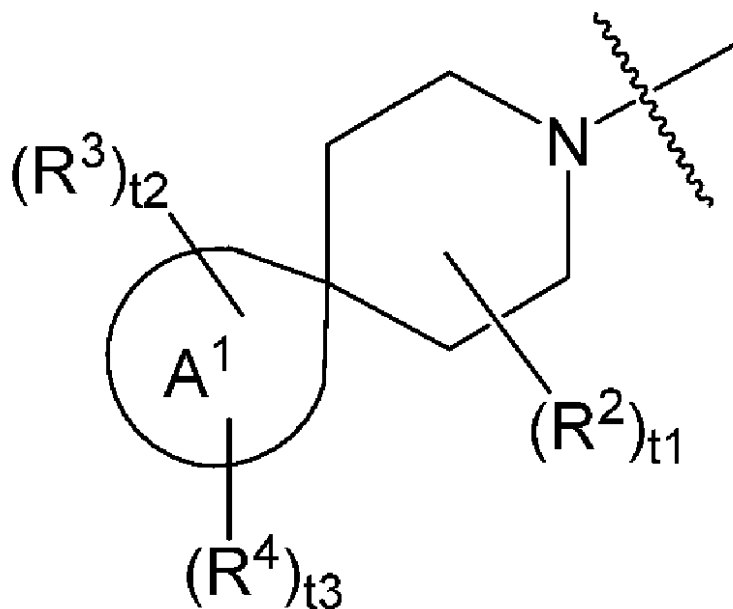
一部の実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。一部のさらなる実施形態では、環 A<sup>1</sup> は、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。

## 【0017】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）：

## 【0018】

【化 5】



10

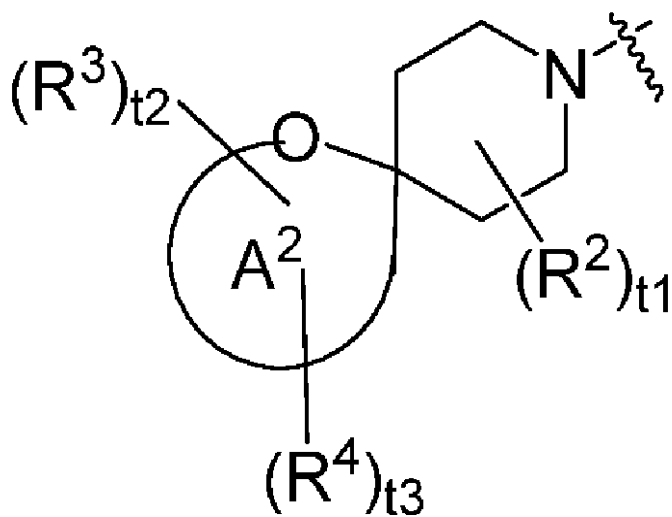
M-1

20

は、式 M 1 - a の部分：

【 0 0 1 9 】

【化 6】



30

M-1a

40

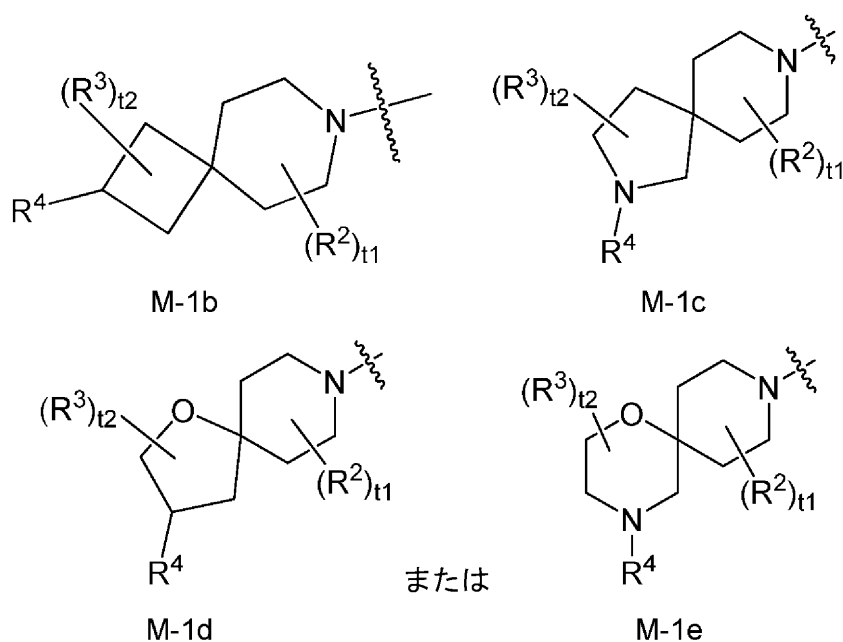
である [ 式中、環 A<sup>2</sup> は、5 または 6 員ヘテロシクロアルキルである ]。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分 ( 式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む ) は、式 M - 1 b、M - 1 c、M - 1 d、または M - 1 e の部分：

【 0 0 2 1 】

## 【化 7】



10

20

である。

## 【0022】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 b の部分である。

## 【0023】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 c の部分である。

## 【0024】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 d の部分である。

30

## 【0025】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 e の部分である。

## 【0026】

一部の実施形態では、 $R^2$  は、ハロゲン、メチル、または  $C_1$  フルオロアルキルであり、 $t_1$  は、0 または 1 であり、各  $R^3$  は独立に、ハロゲン、オキソ、メチル、または  $C_1$  フルオロアルキルであり、 $t_2$  は、0、1、または 2 である。

## 【0027】

一部の実施形態では、 $t_1$  は、0 である。

40

## 【0028】

一部の実施形態では、 $t_2$  は、0 または 1 である。一部のさらなる実施形態では、 $t_2$  は、0 である。

## 【0029】

一部の実施形態では、 $t_1$  は、0 であり、 $t_2$  は、0 または 1 であり、 $t_3$  は、1 である。一部のさらなる実施形態では、 $t_1$  は、0 であり、 $t_2$  は、0 であり、 $t_3$  は、1 である。

## 【0030】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 b の部分であり、 $R^4$  は、 $R^6$ 、 $-N(R^5)$ （

50

$C(=O)R^6$ )、 $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ 、および $-OR^6$ からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$ は、 $R^6$ または $-OR^6$ であり、 $R^6$ は、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル）および5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリジニルなどの5～6員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、0、1、2、3、または4個）の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0031】

式I-1の化合物の一部の実施形態では、式I-1の式M-1の部分は、式M-1bの部分であり、 $R^4$ は、 $R^6$ または $-OR^6$ であり、 $R^6$ は、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル）および5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリジニルなどの5～6員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、0、1、2、3、または4個）の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$ は、 $-OR^6$ である。

#### 【0032】

式I-2またはI-2Aの化合物の一部の実施形態では、式I-2またはI-2Aの式M-1の部分は、式M-1bの部分であり、 $R^4$ は、 $R^6$ または $-OR^6$ であり、 $R^6$ は、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル）および5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリジニルなどの5～6員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、0、1、2、3、または4個）の置換基で置換されていてもよい。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$ は、 $-OR^6$ である。

#### 【0033】

一部の実施形態では、式Iの式M-1の部分（式I-1、式I-2、または式I-2Aの式M-1の部分を含む）は、式M-1cの部分であり、 $R^4$ は、 $R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、および $-SO_2NR^5R^6$ からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$ は、 $-C(=O)-R^6$ である。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^6$ は、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル）および5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリジニルなどの5～6員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数（例えば、0、1、2、3、または4個）の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0034】

一部の実施形態では、式Iの式M-1の部分（式I-1、式I-2、または式I-2Aの式M-1の部分を含む）は、式M-1dの部分であり、 $R^4$ は、 $R^6$ 、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ 、 $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、および $-OR^6$ からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$ は、 $R^6$ 、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ 、および $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ からなる群から選択される。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^5$ は、Hまたは $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^6$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール（

10

20

30

40

50



例えば、フェニル)、5～10員ヘテロアリール(例えば、5または6員ヘテロアリール)、(C<sub>3</sub>～10シクロアルキル)-C<sub>1</sub>～4アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1</sub>～4アルキル-、(C<sub>6</sub>～10アリール)-C<sub>1</sub>～4アルキル-、および(5～10員ヘテロアリール)-C<sub>1</sub>～4アルキル-からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル-C<sub>1</sub>～2アルキル-、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>～4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。一部のいっそうさらなる実施形態では、R<sup>5</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～4アルキルであり、R<sup>6</sup>は、C<sub>6</sub>～10アリール(例えば、フェニル)、5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの5または6員ヘテロアリール)、および(C<sub>3</sub>～10シクロアルキル)-C<sub>1</sub>～4アルキル-からなる群から選択され；選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル-C<sub>1</sub>～2アルキル-、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>～4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

#### 【0035】

式I-1の化合物の一部の実施形態では、式I-1の式M-1の部分は、式M-1dの部分であり、R<sup>4</sup>は、R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>)、および-N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>)からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R<sup>5</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～4アルキルであり、R<sup>6</sup>は、C<sub>6</sub>～10アリール(例えば、フェニル)、5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの5または6員ヘテロアリール)、および(C<sub>3</sub>～10シクロアルキル)-C<sub>1</sub>～4アルキル-からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル-C<sub>1</sub>～2アルキル-、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>～4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。一部のいっそうさらなる実施形態では、R<sup>4</sup>は、R<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、C<sub>6</sub>～10アリール(例えば、フェニル)および5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの5または6員ヘテロアリール)からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル-C<sub>1</sub>～2アルキル-、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>～4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

30

#### 【0036】

式I-2またはI-2Aの化合物の一部の実施形態では、式I-2またはI-2Aの式M-1の部分は、式M-1dの部分であり、R<sup>4</sup>は、R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>)、および-N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>)からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、R<sup>5</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～4アルキルであり、R<sup>6</sup>は、C<sub>6</sub>～10アリール(例えば、フェニル)、5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの5または6員ヘテロアリール)、および(C<sub>3</sub>～10シクロアルキル)-C<sub>1</sub>～4アルキル-からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル、C<sub>3</sub>～4シクロアルキル-C<sub>1</sub>～2アルキル-、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、およびC<sub>1</sub>～4ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。一部のいっそうさらなる実施形態では、R<sup>4</sup>は、R<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、C<sub>6</sub>～10アリール(例えば、フェニル)および5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの5または6員ヘテロアリ

40

50

ール) からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル -、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0037】

式 I - 1 の化合物の一部の実施形態では、式 I - 1 の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 d の部分であり、 $R^4$  は、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$  および  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$  からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^5$  は、 $H$  または  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、 $R^6$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール (例えば、フェニル)、5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの 5 または 6 員ヘテロアリール)、および  $(C_3 \sim 10$  シクロアルキル) -  $C_1 \sim 4$  アルキル - からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル -、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

#### 【0038】

式 I - 2 または I - 2 A の化合物の一部の実施形態では、式 I - 2 または I - 2 A の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 d の部分であり、 $R^4$  は、 $-N(R^5)(C(=O)R^6)$  および  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$  からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^5$  は、 $H$  または  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、 $R^6$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール (例えば、フェニル)、5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニルまたはチアゾリルなどの 5 または 6 員ヘテロアリール)、および  $(C_3 \sim 10$  シクロアルキル) -  $C_1 \sim 4$  アルキル - からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル -、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

#### 【0039】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分 (式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む) は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、および  $-SO_2NR^5R^6$  からなる群から選択される。一部のさらなる実施形態では、 $R^4$  は、 $R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、および  $-S(=O)_2R^6$  からなる群から選択される。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^4$  は、 $R^6$  および  $-S(=O)_2R^6$  からなる群から選択される。

30

#### 【0040】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分 (式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む) は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $-S(=O)_2R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール (例えば、フェニル) および 5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの 5 または 6 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル -、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の (例えば、0、1、2、3、または 4 個) の置換基で置換されていてもよい。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル -、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される

40

50

1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい5 ~ 10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの5 または6 員ヘテロアリール）である。

#### 【0041】

式 I - 1 の化合物の一部の実施形態では、式 I - 1 の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $-S(=O)_2R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、 $C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニル）および5 ~ 10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの5 または6 員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルキル - 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルキル - 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい5 ~ 10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの5 または6 員ヘテロアリール）である。

10

#### 【0042】

式 I - 2 または I - 2 A の化合物の一部の実施形態では、式 I - 2 または I - 2 A の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $-S(=O)_2R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、 $C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニル）および5 ~ 10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの5 または6 員ヘテロアリール）からなる群から選択され、選択肢のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルキル - 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい。一部のまたさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルキル - 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい5 ~ 10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピペラジニル、またはチアゾリルなどの5 または6 員ヘテロアリール）である。

20

30

#### 【0043】

一部の実施形態では、式 I の式 M - 1 の部分（式 I - 1、式 I - 2、または式 I - 2 A の式 M - 1 の部分を含む）は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル、 $C_{3-4}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルキル - 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または4 個）の置換基で置換されていてもよい（4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_{1-4}$  アルキル - [ 例えば、（5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_{1-4}$  アルキル - ] である。

40

#### 【0044】

式 I - 1 の化合物の一部の実施形態では、式 I - 1 の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシ

50

ルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル - 、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または 4 個）の置換基で置換されていてもよい（4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_1 \sim 4$  アルキル - [ 例えば、（5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_1 \sim 4$  アルキル - ] である。

#### 【0045】

式 I - 2 または I - 2 A の化合物の一部の実施形態では、式 I - 2 または I - 2 A の式 M - 1 の部分は、式 M - 1 e の部分であり、 $R^4$  は、 $R^6$  である。一部のさらなる実施形態では、 $R^6$  は、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 2$  アルキル - 、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数（例えば、0、1、2、3、または 4 個）の置換基で置換されていてもよい（4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_1 \sim 4$  アルキル - [ 例えば、（5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル） -  $C_1 \sim 4$  アルキル - ] である。

10

#### 【0046】

一部の実施形態では、本発明は、本明細書に下記の実施例セクションにおける実施例 1 ~ 53 から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩（または、例示的化合物が例えば塩である場合は、その親化合物）を提供する。

20

#### 【0047】

一部の実施形態では、本発明は、  
1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシラート；

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシラート；

1 - [ ( { 4 - [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン - 9 - イル } カルボニル) オキシ ] ピロリジン - 2, 5 - ジオン；

30

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル (3 R) - 3 - [ メチル (フェニルスルホニル) アミノ ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4. 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート；

N - [ (3 R) - 8 - { [ (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ ] カルボニル } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4. 5 ] デカン - 3 - イル ] - N - メチルベンゼンスルホンアミド；

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4. 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート；

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 2 - { [ 6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } - 7 - アザスピロ [ 3. 5 ] ノナン - 7 - カルボキシラート；

40

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (ピラジン - 2 - イルスルホニル) - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシラート；

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル (3 R) - 3 - [ (フェニルスルホニル) アミノ ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4. 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート；

1 - シクロプロピル - N - [ (3 R) - 8 - { [ (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ ] カルボニル } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4. 5 ] デカン - 3 - イル ] - N - メチルメタンスルホンアミド；

50

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル (3 R) - 3 - { [ (シクロプロピルメチル) スルホニル] (メチル) アミノ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシラート ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - [メチル (1, 3 - チアゾール - 2 - イルスルホニル) アミノ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシラート ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシラート ; および

1 - { [ (2 - { [6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシ } - 7 - アザスピロ [3.5] ノナ - 7 - イル) カルボニル] オキシ } ピロリジン - 2, 5 - ジオンからなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0048】

本発明は、本明細書に記載の任意の実施形態の任意のサブセットを含む。

【0049】

本発明は、本明細書に上記の2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意のサブセットを含む。

【0050】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害の処置において使用するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）を提供する。

【0051】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害を処置するための式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の使用を提供する。

【0052】

本発明はさらに、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてMAGL媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0053】

本発明はさらに、本明細書に記載のMAGL媒介性疾患または障害の処置において使用するための医薬品の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載のすべての実施形態および2つ以上の実施形態の組合せ、またはそれらの任意の部分的組み合わせを含む）の使用を提供する。

【0054】

本発明の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（またはその代謝産物）は、MAGL阻害薬である。したがって、本発明はさらに、MAGL（すなわち、*in vitro*または*in vivo*のいずれかでのMAGLの活性）を阻害するための方法であって、MAGLを、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩（本明細書に記載の実施例1～53から選択されるものなど）と接触させること（インキュベートすることを含む）を含む方法を提供する。

【0055】

本明細書で使用する場合、用語「接触させること」は、*in vitro*系または*in vivo*系において、示されている成分と一緒にすることを指す。例えば、MAGLを本発明の化合物と「接触させること」は、本発明の化合物を、MAGLを有するヒトなどの個体または患者に投与すること、さらには、例えば、本発明の化合物を、MAGLを含

10

20

30

40

50

有する細胞または精製調製物を含有するサンプルに導入することを含む。

【0056】

本発明の方法（または使用）のいずれか1つにおいて使用される式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の量は、MAGLの阻害において有効である。

【0057】

MAGL媒介性疾患または障害には、例えば、代謝障害（例えば、肥満）；嘔吐または吐出；悪心；摂食障害（例えば、食欲不振または大食症）；神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、ペラグリック神経障害（pellagic neuropathy）、アルコール性神経障害、脚気性神経障害）；灼熱脚症候群；神経変性障害〔多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、睡眠障害、クロイツフェルト-ヤコブ病（CJD）、またはプリオン病〕；心臓血管疾患（例えば、高血圧、脂質異常症、アテローム硬化症、心不整脈、または心臓虚血）；骨粗鬆症；変形性関節症；統合失調症；うつ病；双極性疾患；振戦；運動障害；ジストニア；痙縮；トゥレット症候群；睡眠無呼吸；難聴；眼疾患（例えば、緑内障、眼高血圧、黄斑変性、または眼内圧の上昇から生じる疾患）；悪液質；不眠症；髄膜炎；アフリカ睡眠症；進行性多巣性白質脳症；De Vivo病；脳浮腫；脳性麻痺；禁断症候群〔アルコール禁断症候群、抗うつ薬中断症候群、抗精神病薬禁断症候群、ベンゾジアゼピン禁断症候群、カンナビス禁断症状、新生児禁断症状、ニコチン禁断症状、またはオピオイド禁断症状〕；外傷性脳損傷；脊髄損傷；発作；興奮性毒素曝露；虚血〔卒中、肝虚血または再灌流、CNS虚血または再灌流〕；肝線維症、鉄過剰負荷、肝硬変；肺障害〔喘息、アレルギー、COPD、慢性気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、肺炎、結核、肺浮腫、肺癌、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患（ILD）、サルコイドーシス、特発性肺線維症、肺塞栓、胸膜浸出、または中皮腫〕；肝障害〔急性肝不全、アラジール症候群、肝炎、肝臓肥大、ジルベール症候群、肝臓嚢腫、肝臓血管腫、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎、肝蛭症、原発性胆汁性肝硬変、バッド-キアリ症候群、血色素症、ウィルソン病、またはトランスサイレチン関連遺伝性アミロイド症〕、卒中〔例えば、虚血性卒中；出血性卒中〕；クモ膜下出血；血管痙攣；AIDS消耗症候群；腎虚血；異常な細胞成長または増殖に関連した障害〔例えば、良性皮膚腫瘍、脳腫瘍（brain tumor）、乳頭腫、前立腺腫瘍、大脳腫瘍（神経膠芽細胞腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、星状細胞腫、脳室上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、黒色腫、神経鞘腫）、黒色腫、転移性腫瘍、腎臓癌、膀胱癌、脳のがん（brain cancer）、神経膠芽細胞腫（GBM）、胃腸癌、白血病、または血液がんなどの良性腫瘍またはがん〕；自己免疫疾患〔例えば、乾癬、紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性貧血、移植片拒絶〕；炎症性障害〔例えば、虫垂炎、粘液囊炎、大腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、鼻炎、腱炎、扁桃炎、脈管炎、尋常性ざそう、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、IBS、骨盤内炎症性疾患、サルコイドーシス、HIV脳炎、狂犬病、脳膿瘍、神経炎症、中枢神経系（CNS）の炎症〕；免疫系の障害（例えば、移植拒絶またはセリアック病）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；急性ストレス障害；パニック障害；物質誘発性不安；強迫性障害（OCD）；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；不安障害；注意欠陥障害（ADD）；注意欠陥多動障害（ADHD）；アスペルガー症候群；疼痛〔例えば、急性疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内臓疼痛；術後疼痛；片頭痛；下背部痛；関節痛；腹痛；胸部痛；乳房切除後疼痛症候群；月経痛；子宮内膜症疼痛；物理的外傷による疼痛；頭痛；副鼻腔炎性頭痛；緊張性頭痛；くも膜炎、ヘルペスウイルス性疼痛、糖尿病性疼痛；変形性関節症、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、分娩、筋骨格疾患、皮膚疾患、歯痛、発熱（pyresis）、火傷、日焼け、ヘビにかまれた傷、毒ヘビにかまれた傷、クモにかまれた傷、昆虫刺傷、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染（UTI）、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群（IBS）、胆嚢炎、および膵臓炎から選択される障害による疼痛；神経障害性疼痛（例えば、神経障害性下背部痛、複

10

20

30

40

50

合性局所疼痛症候群、ポスト三叉神経痛 (post trigeminal neuralgia)、カウザルギー、毒性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、化学療法薬からの慢性神経障害、または坐骨神経痛疼痛)；脱髄疾患[例えば、多発性硬化症(MS)、デビック病、CNS神経障害、橋中心髄鞘崩壊症、梅毒性脊髄障害、白質脳症、白質ジストロフィー、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、抗ミエリン関連糖タンパク質(MAG)末梢神経障害、シャルコー-マリー-トゥース病、末梢神経障害、脊髄障害、視覚神経障害、進行性炎症性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎]；および認知障害[例えば、ダウン症候群に関連した認知障害；アルツハイマー病に関連した認知障害；PDに関連した認知障害；軽度認知障害(MCI)、認知症、化学療法後認知障害(PCCI)、手術後認知機能不全(POCD)]が含まれる。

10

#### 【0058】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、処置される障害の症状の1種または複数がある程度低減する、投与される化合物(薬学的に許容できるその塩を含む)の量を指す。MAGL媒介性疾患または障害(例えば、アルツハイマー病、炎症、または疼痛)の処置に関して、治療有効量は、MAGL媒介性疾患または障害(例えば、アルツハイマー病の精神病性徴候)に関連した1種または複数の症状がある程度低減する(または、例えば、除去する)効果を有する量を指す。

#### 【0059】

用語「処置すること」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、そのような用語が適用されている障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1種もしくは複数の症状を反転するか、緩和するか、その進行を阻害するか、または防止することを意味する。用語「処置」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、処置する行為を指し、「処置」は、本明細書において定義されている。用語「処置すること」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置を含む。

20

#### 【0060】

本明細書で使用する場合、用語「n員」(nは整数である)は、典型的には、ある部分における環形成原子の数を記載しており、その環形成原子の数がnである。例えば、ピリジンは、6員のヘテロアリール環の例であり、チオフェンは、5員のヘテロアリール基の例である。

30

#### 【0061】

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲のメンバーのいずれもすべての個々の部分的組合せを含むことが特に意図されている。例えば、用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル」は、具体的に、C<sub>1</sub>アルキル(メチル)、C<sub>2</sub>アルキル(エチル)、C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルキル、およびC<sub>6</sub>アルキルを含むことが意図されている。別の例では、用語「5~10員のヘテロアリール基」は、具体的に、任意の5員、6員、7員、8員、9員、または10員のヘテロアリール基を含むことが意図されている。

#### 【0062】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖を含めた飽和脂肪族炭化水素を含むと定義される。一部の実施形態では、アルキル基は、1~20個の炭素原子、1~10個の炭素原子、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子を有する。例えば、用語「C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル」、さらには、本明細書において言及される他の基のアルキル部分(例えば、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ)は、1~6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖ラジカル(例えば、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、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、またはn-ヘキシル)を指す。また別の例では、用語「C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル」は、1~4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル」は、1~3個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指し、用語「C<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキル」は、メチルおよび/またはエチルを指し、用語「C<sub>1</sub>アルキル」は、メチルを指す。アルキル基は、1個または複

40

50

数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

【0063】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～20個の炭素原子、2～10個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「C<sub>2-6</sub>アルケニル」は、これだけに限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含めた、2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖不飽和ラジカル（少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する）を意味する。アルケニル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。式Iの化合物が、アルケニル基を含有する場合、そのアルケニル基は、純粋なE型、純粋なZ型、または任意のその混合物として存在してよい。

10

【0064】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの単環式、またはスピロ、縮合、もしくは架橋系を含めた二環式（ビスシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[3.2.1]オクタニル、またはビスシクロ[5.2.0]ノナニル、デカヒドロナフタレニルなど）を指す。シクロアルキル基は、3～15個（例えば、3～14個、3～10個、3～6個、3～4個、または4～6個）の炭素原子を有する。一部の実施形態では、シクロアルキルは、1個、2個、またはそれ以上の非累積非芳香族二重もしくは三重結合および/または1～3個のオキソ基を含有してもよい。一部の実施形態では、ビスシクロアルキル基は、6～14個の炭素原子を有する。例えば、用語「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」は、3～10個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタニル、またはシクロデカニル）を指し、用語「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」は、3～7個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、またはビスシクロ[1.1.1]ペンタン-2-イル）を指し、用語「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル」は、3～6個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環を指す。別の例では、用語「C<sub>4-7</sub>シクロアルキル」は、4～7個の環形成炭素原子の飽和または不飽和、非芳香族、単環式または多環式（二環式など）炭化水素環を指し；用語「C<sub>4-6</sub>シクロアルキル」は、4～6個の環形成炭素原子の飽和または不飽和、非芳香族、単環式または多環式（二環式など）炭化水素環を指し；用語「C<sub>4</sub>シクロアルキル」は、シクロブチルを指す。さらに別の例では、用語「C<sub>3-4</sub>シクロアルキル」は、シクロプロピルまたはシクロブチルを指す。他にも、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した1個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、または1H-インデン-2(3H)-オン-1-イル）が含まれる。シクロアルキル基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

20

30

40

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、共役電子系を有する全炭素単環式または縮合環多環式芳香族基を指す。アリール基は、環（複数可）中に6または10個の炭素原子を有する。最も一般的には、アリール基は、環中に6個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「C<sub>6-10</sub>アリール」は、フェニルまたはナフチル

50



などの、6～10個の炭素原子を含有する芳香環ラジカルを意味する。アリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

#### 【0066】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環中にO、S、およびNからそれぞれ独立に選択される1個または複数のヘテロ原子環員（環形成原子）を有する単環式または縮合環多環式芳香族複素環基を指す。ヘテロアリール基は、1～13個の炭素原子、ならびにO、S、およびNから選択される1～8個のヘテロ原子を含む5～14個の環形成原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環形成原子を有する。ヘテロアリール基はまた、1～3個のオキソ基またはチオノ基（すなわち=S）を含有することができる。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1個、2個、または3個のヘテロ原子を含む5～8個の環形成原子を有する。例えば、用語「5員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指し、用語「5または6員ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール環中に5または6個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式ヘテロアリール基を指す。別の例では、用語「5または10員ヘテロアリール」は、単環式または二環式ヘテロアリール環中に5、6、7、8、9、または10個の環形成原子を有する上記で定義したとおりの単環式または二環式ヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。単環式ヘテロアリールの例には、1～3個のヘテロ原子を含む5個の環形成原子を有するもの、または1個、2個、もしくは3個の窒素ヘテロ原子を含む6個の環形成原子を有するものが含まれる。縮合二環式ヘテロアリールの例には、1～4個のヘテロ原子を含む2つの縮合5員および/または6員単環式環が含まれる。

10

20

30

40

#### 【0067】

ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、1,3-オキサゾリル、1,2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル）、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1,3,4-チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-インダゾリル、9H-プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリダジニル、イソオキサゾロ[3,4-c]ピリダジニル、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリミジノン、1H-イミダゾール-2(3H)-オン、1H-ピロール-2,5-ジオン、3-オキソ-2H-ピリダジニル、1H-2-オキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピリジニル、2,4(1H,3H)-ジオキソ-ピリミジニル、1H-2-オキソ-ピラジニルなどが含まれる。ヘテロアリール基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基により置換されていてもよい。

#### 【0068】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1～14個の環形成炭素原子ならびにO、S、およびN（および存在する場合PまたはBでもよい）からそれぞれ独立に選択される1～10個の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式[スピロ、縮合、または架橋系を含めた一緒に縮合している2個以上の環、例えば、二環式環系を含む

50

】の飽和または不飽和非芳香族 4 ~ 15 員環系 (4 ~ 14 員環系、4 ~ 12 員環系、5 ~ 10 員環系、4 ~ 7 員環系、4 ~ 6 員環系、または 5 ~ 6 員環系など) を指す。ヘテロシクロアルキル基はまた、1 個または複数のオキソ (すなわち、= O) またはチオノ (すなわち、= S) 基を含有してもよい。例えば、用語「4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル」は、O、S および N からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式、飽和または不飽和、非芳香族 4 ~ 10 員環系を指し；用語「4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル」は、O、S および N からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式、飽和または不飽和、非芳香族 4 ~ 7 員環系を指す。別の例では、用語「4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、および N からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族 4 ~ 6 員環系を指し、用語「5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル」は、O、S、および N からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式飽和または不飽和非芳香族 5 ~ 6 員環系を指す。他にも、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロシクロアルキル環、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チオフエニル、ピラゾリル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、および非芳香族ヘテロシクロアルキル環のベンゾ誘導体に縮合している 1 個または複数の芳香環 (アリールおよびヘテロアリールを含む) を有する部分が含まれる。ヘテロシクロアルキル環は、1 個または複数 (例えば、1 ~ 5 個) の適切な置換基により置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0069】

そのようなヘテロシクロアルキル環の例には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジアジニル、オキサジニル、オキサチアジニル、キヌクリジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル、2 - オキサスピロ [3.3] ヘプチル {例えば、2 - オキサスピロ [3.3] ヘプト - 6 - イル}、7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル、7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル、7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル、2 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - オン - 2 - イル、3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [4.1.0] ヘプタニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル環のさらなる例には、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロピラニル (例えば、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)、イミダゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ペペリジン - 1 - イル、ペペリジン - 2 - イル、ペペリジン - 3 - イル、ペペリジン - 4 - イル、ペペラジン - 1 - イル、ペペラジン - 2 - イル、1,3 - オキサゾリジン - 3 - イル、1,4 - オキサゼパン - 1 - イル、イソチアゾリジニル、1,3 - チアゾリジン - 3 - イル、1,2 - ピラゾリジン - 2 - イル、1,2 - テトラヒドロチアジン - 2 - イル、1,3 - チアジナン - 3 - イル、1,2 - テトラヒドロジアジン - 2 - イル、1,3 - テトラヒドロジアジン - 1 - イル、1,4 - オキサジン - 4 - イル、オキサゾリジノニル、2 - オキソ - ペペリジニル (例えば、2 - オキソ - ペペリジン - 1 - イル)、2 - オキソアゼパン - 3 - イルなどが含まれる。芳香族縮合ヘテロシクロアルキル基の一部の例には、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリン - 1 - オン - 3 - イル、5,7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3,4-b] ピリジン - 6 - イル、6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3,4-d] ピリミジン - 6 - イル、4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン - 5 - イル、5,6 - ジヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン - 7 (4 H) - オン - 5 - イル、1,4,5,6 - テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール - 5 - イル、および 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン - 3 - イル基などが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、1 個または複数 (例えば、1 ~ 5 個) の適切な置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、5 員または 6

員単環式環、および9員または10員縮合二環式環が含まれる。

【0070】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」基は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含むと定義される。

【0071】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_1 \sim 6$  アルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。別の例では、用語「 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_1 \sim 4$  アルキル基を指し（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）、用語「 $C_1 \sim 3$  ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_1 \sim 3$  アルキル基を指し（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）、用語「 $C_1 \sim 2$  ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン置換基を有する $C_1 \sim 2$  アルキル基（すなわち、メチルまたはエチル）を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。また別の例では、用語「 $C_1$  ハロアルキル」は、1個、2個、または3個のハロゲン置換基を有するメチル基を指す。ハロアルキル基の例には、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2Cl$ などが含まれる。

10

20

【0072】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有するアルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 6$  ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 6$  ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 6$  アルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 4$  アルキル基を指し、用語「 $C_1 \sim 3$  ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 3$  ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 3$  アルキル基を指し、用語「 $C_1 \sim 2$  ヒドロキシアルキル」または「 $C_1 \sim 2$  ヒドロキシアルキル」は、1個または複数（例えば、1、2、または3個）のOH置換基を有する $C_1 \sim 2$  アルキル基を指す。ヒドロキシアルキルの例は、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ である。

30

【0073】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、 $-O-$ アルキル基を指す。例えば、用語「 $C_1 \sim 6$  アルコキシ」または「 $C_1 \sim 6$  アルキルオキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 基を指し、用語「 $C_1 \sim 4$  アルコキシ」または「 $C_1 \sim 4$  アルキルオキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 基を指し、別の例では、用語「 $C_1 \sim 2$  アルコキシ」または「 $C_1 \sim 2$  アルキルオキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})$ 基を指す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシ）、tert-ブトキシなどが含まれる。アルコキシまたはアルキルオキシ基は、1個または複数（例えば、1～5個）の適切な置換基によって置換されていてもよい。

40

【0074】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、 $-O-$ ハロアルキル基を指す。例えば、用語「 $C_1 \sim 6$  ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})$ 基を指す。別の例では、用語「 $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ ハロアルキル})$ 基を指し、用語「 $C_1 \sim 2$  ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_1 \sim 2 \text{ ハロアルキル})$ 基を指す。また別の例では、用語「 $C_1$  ハロアルコキシ」は、1、2、または3個のハロゲン置換

50

基を有するメトキシ基を指す。ハロアルコキシの例は、 $-OCF_3$  または  $-OCHF_2$  である。

#### 【0075】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、 $=O$ を指す。オキソが炭素原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、カルボニル部分  $[-C(=O)-]$  を形成している。オキソが硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルフィニル部分  $[-S(=O)-]$  を形成しており、2個のオキソ基が硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルホニル部分  $[-S(=O)_2-]$  を形成している。

#### 【0076】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい」は、置換が、場合によるものであり、したがって、非置換および置換の原子および部分の両方を含むことを意味する。「置換の」原子または部分は、指定の原子または部分上の任意の水素が、示されている置換基からの選択枝で置き換えられていてよいことを示しているが（指定の原子または部分上のすべての水素原子が、示されている置換基からの選択枝で置き換えられるまで）、ただし、指定の原子または部分の通常の原子価を超えず、また、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。例えば、メチル基（すなわち、 $CH_3$ ）が置換されていてもよい場合、炭素原子上の最高3個の水素原子が、置換基で置き換えられていてよい。

#### 【0077】

本明細書で使用する場合、指定がない限り、置換基の結合点は、置換基の任意の適切な位置からであってよい。例えば、ペリジニルは、ペリジン-1-イル（ペリジニルのN原子を介して結合）、ペリジン-2-イル（ペリジニルの2位のC原子を介して結合）、ペリジン-3-イル（ペリジニルの3位のC原子を介して結合）、またはペリジン-4-イル（ペリジニルの4位のC原子を介して結合）であってよい。別の実施例では、ピリジニル（またはピリジル）は、2-ピリジニル（またはピリジン-2-イル）、3-ピリジニル（またはピリジン-3-イル）、または4-ピリジニル（またはピリジン-4-イル）であってよい。

#### 【0078】

本明細書で使用する場合、置換基の結合点は、置換基が別の部分に結合する位置を示すように明記され得る。例えば、「 $(C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-2}$ アルキル-」は、結合点が「 $(C_{3-7}$ シクロアルキル)- $C_{1-2}$ アルキル-」の「 $C_{1-2}$ アルキル」部分で生じていることを意味する。別の例では、「 $(C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-2}$ アルキル-」は、結合点が「 $(C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-2}$ アルキル-」の「 $C_{1-2}$ アルキル」部分で生じていることを意味する。

#### 【0079】

本明細書で使用する場合、置換基への結合が、環（または環中の2個の原子を連結する結合）を横切って示されている場合、そのような置換基は、別段の指定があるかまたは別段に文脈から暗示されていない限り、その環中の置換可能な（すなわち、1個または複数の水素原子に結合している）環形成原子のいずれに結合していてもよい。例えば、以下の式M-100において示されているとおり、 $R^3$ は、水素原子（例えば、 $NH$ または $CH_2$ ）を担持する環A<sup>1</sup>の環形成原子（例えば、窒素または炭素）のいずれにも結合し得る。別の例では、以下の部分M-200において示されているとおり、 $R^3$ は、置換可能なテトラヒドロフラン環のいずれの環形成原子（すなわち、テトラヒドロフラン環の $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 部分の炭素原子のうちの1個）にも結合し得るが；部分M-200のペリジン環上では結合せず、それというのも、その結合が、ペリジン環を横切っていないためである。また別の例では、M-300の構造において示されているとおり、 $R^{55}$ は、 $(NH)$ の窒素または炭素原子のうちの1個に結合し得る。

#### 【0080】

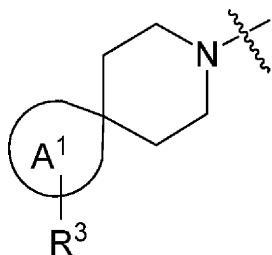
10

20

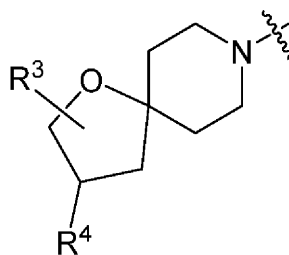
30

40

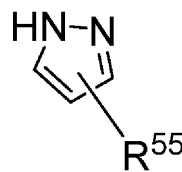
## 【化 8】



M-100



M-200



M-300

10

## 【0081】

その原子を介して置換基に結合している原子を示すことなく、置換部分または置換されていてもよい部分が記載されている場合、置換基は、そのような部分中の任意の適切な原子を介して結合してよい。置換アリールアルキルの例では、アリールアルキル〔例えば、(C<sub>6</sub>~10 アリール) - C<sub>1</sub>~4 アルキル - 〕上の置換基は、アリールアルキルのアルキル部分またはアリール部分の上の任意の炭素原子に結合してよい。置換基および/または変項の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

## 【0082】

上記のとおり、式 I の化合物は、式 I の化合物の酸付加塩および/または塩基付加塩などの薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。語句「薬学的に許容できる塩（複数可）」には、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、式 I の化合物中に存在し得る酸付加塩または塩基塩が含まれる。

20

## 【0083】

式 I の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。

## 【0084】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩が含まれる。

30

## 【0085】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が含まれる。

40

## 【0086】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も、形成され得る。

## 【0087】

適切な塩についての総説については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl and Wermuth (Wiley - VCH, 2002) を参照されたい。式 I の化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための方法は、当業者に知られている。

## 【0088】

50

本明細書で使用する場合、用語「式 I」または「式 I または薬学的に許容できるその塩」は、水和物、溶媒和物、異性体（例えば、回転立体異性体を含む）、結晶質および非結晶質形態、同類形態、多形、代謝産物、ならびにそのプロドラッグを含めた式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩のすべての形態を含むと定義される。

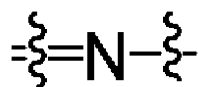
【0089】

当業者には知られているとおり、アミン化合物（すなわち、1 個または複数の窒素原子を含むもの）、例えば、第三級アミンは、N - オキシド（アミンオキシドまたはアミン N - オキシドとしても知られている）を形成することができる。N - オキシドは、 $(R^1)^{00} (R^2)^{00} (R^3)^{00} N^+ - O^-$  の式を有し、親アミン  $(R^1)^{00} (R^2)^{00} (R^3)^{00} N$  は、例えば、第三級アミン（例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のそれぞれは、独立に、アルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリールなどである）、複素環式または複素芳香族アミン [ 例えば、 $(R^1)^{00} (R^2)^{00} (R^3)^{00} N$  は、一緒に、1 - アルキルピペリジン、1 - アルキルピロリジン、1 - ベンジルピロリジン、またはピリジンを形成している ] であってよい。例えば、イミン窒素、特に、複素環式もしくは複素芳香族イミン窒素、またはピリジン - 型窒素（

10

【0090】

【化 9】

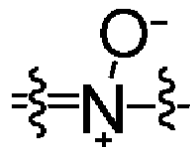


20

）原子 [ ピリジン、ピリダジン、またはピラジン中の窒素原子など ] は、N - 酸化されて、基（

【0091】

【化 10】



30

）を含む N - オキシドを形成し得る。したがって、1 個または複数の窒素原子（例えば、イミン窒素原子）を含む本発明による化合物は、その N - オキシドを形成し得る（例えば、安定な N - オキシドを形成するために適した窒素原子の数に応じて、モノ - N - オキシド、ビス - N - オキシド、またはマルチ - N - オキシド (multi - N - oxide) 、またはそれらの混合物）。

【0092】

本明細書で使用する場合、用語「N - オキシド（複数可）」は、モノ - N - オキシド（アミン化合物の 1 個より多い窒素原子がモノ N - オキシドを形成し得る場合には、異なる異性体を含む）もしくはマルチ - N - オキシド（例えば、ビス - N - オキシド）、またはあらゆる比でのそれらの混合物など、本明細書に記載のアミン化合物（例えば、1 個または複数のイミン窒素原子を含む化合物）のすべての可能な、とりわけ、すべての安定な N - オキシド形態を指す。

40

【0093】

式 I の化合物および本明細書に記載のそれらの塩は、それらの N - オキシドをさらに含む。

【0094】

本明細書において下記では、別段に指定しない限り、式 I の化合物（または本発明の化合物）には、化合物の塩、および化合物または塩の N - オキシドが包含される。

【0095】

当業者にも知られているとおり、第三級アミン化合物（すなわち、1 個または複数の第

50

三級アミン窒素原子を含むもの)は、第四級アンモニウム塩を形成することができる。本明細書において下記では、別段に指定しない限り、式 I の化合物 (または本発明の化合物) はさらに、それらの第四級アンモニウム塩を包含する。

【0096】

式 I の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までの範囲の連続した固体状態で存在し得る。用語「非晶質」は、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的には、このような物質は、特有の X 線回折図を示さず、固体の特性を示しながらも、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体の外観から液体の特性を持つ物質への変化が生じ、これは、典型的には二次の状態変化によって特徴づけられる (「ガラス遷移」)。用語「結晶質」は、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有の X 線回折図を示す固相を指す。このような物質は十分に加熱すると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化によって特徴づけられる (「融点」)。

10

【0097】

式 I の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に、十分に定義される化学量論を有するはずである。しかしながら、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水 / 溶媒含有量は、湿度および乾燥状態に左右される。このようなケースでは、非化学量論組成が標準となる。

20

【0098】

式 I の化合物は、クラスレートまたは他の複合体 (例えば、共結晶) としても存在し得る。薬物およびホストが、化学量論的量または非化学量論的量で存在しているクラスレート、薬物 - ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に包含される。化学量論的量または非化学量論的量であってよい 2 種以上の有機および / または無機構成成分を含有する式 I の化合物の複合体も包含される。その結果生じる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化であってよい。共結晶は、典型的には、非共有結合相互作用を介して共に結合している中性分子構成成分同士の結晶錯体と定義されるが、中性分子と塩との錯体でもあり得るであろう。溶融結晶化、溶媒からの再結晶化、または構成成分同士の物理的粉碎により、共結晶を調製することができる。O. Almarsson および M. J. Zaworotko、Chem. Commun. 2004、17、1889 ~ 1896 を参照されたい。多構成成分錯体の一般的総説に関しては、J. K. Halieblian、J. Pharm. Sci. 1975、64、1269 ~ 1288 を参照されたい。

30

【0099】

本発明の化合物は、適切な条件に置いた場合に、中間状態 (中間相または液晶) でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態 (溶融体または溶液) との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または他の溶媒などの第 2 の構成成分を加えると生じる液晶性は、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性極性ヘッド基 ( $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^- \text{K}^+$ 、または  $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$  など) または非イオン性極性ヘッド基 ( $-\text{N}^- \text{N}^+ (\text{CH}_3)_3$  など) を持つ分子からなる。さらなる情報に関しては、N. H. Hartshorne および A. Stuart による「Crystals and the Polarizing Microscope」、第 4 版 (Edward Arnold、1970) を参照されたい。

40

【0100】

本発明はまた、式 I の化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど、または全く有さなくてもよい式 I の化合物のある種の誘導体は、体内または体上に投与されると、例えば加水分解による切断によって変換されて、所望の活性を有する式 I の化合物になり得る。そのような誘導体が、「プロドラッグ」と称される。プロ

50

ドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14、ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) および Bioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987 (E. B. Roche 編、American Pharmaceutical Association) において見出すことができる。

【0101】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式 I の化合物中に存在する適切な官能基を、「プロ部分 (pro-moieties)」として当業者に知られており、例えば、Design of Prodrugs、H. Bundgaard (Elsevier、1985)、または Prodrugs: Challenges and Reward、2007 版、Valentino Stella、Ronald Borchardt、Michael Hageman、Reza Oliyai、Hans Maag、Jefferson Tillee 編、134~175 頁 (Springer、2007) に記載されているとおりの特定の部分に置き換えることによって作製することができる。

10

【0102】

さらに、ある種の式 I の化合物は、それ自体が、他の式 I の化合物のプロドラッグとして作用することがある。

【0103】

式 I の化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与するとインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。

20

【0104】

式 I の化合物は、立体異性体および互変異性体のすべてを含む。式 I の立体異性体には、1 種より多い種類の異性を示す化合物；およびその混合物（ラセミ化合物およびジアステレオ異性体対など）を含めた式 I の化合物のシスおよびトランス異性体、R および S 鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、回転異性体、アトロブ異性体、ならびに配座異性体が含まれる。他にも、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、D - 乳酸塩もしくは L - リシン、またはラセミ体、例えば、DL - 酒石酸塩もしくは DL - アルギニンが含まれる。

【0105】

一部の実施形態では、式 I の化合物（その塩を含む）は、不斉炭素原子を有することがある。式 I の化合物の炭素 - 炭素結合は、本明細書において、実線（

30

【0106】

【化 11】

\_\_\_\_\_

)、波線（

【0107】

【化 12】

~~~~~

40

)、黒塗りのくさび型（

【0108】

【化 13】

▴

)、または破線のくさび型（

【0109】



## 【化 1 4】



）を使用して示すことができる。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子での可能な立体異性体（例えば、個々の鏡像異性体、ラセミ混合物など）のすべてが含まれることを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、示されている立体異性体のみが包含されることを意味することとする。不斉炭素原子への結合を示すための波線の使用は、その立体化学が未知であることを示すことが意図されている（別段に指定しない限り）。式 I の化合物は、1 個を超える不斉炭素原子を含有することも可能である。これらの化合物では、不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、可能な立体異性体のすべてが包含されることを意味することとする。例えば、別段に述べられていない限り、式 I の化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはラセミ化合物およびそれらの混合物として存在し得ることが意図されている。式 I の化合物中の 1 個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すこととする。

10

## 【0 1 1 0】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、アトロブ異性体（例えば、1 種または複数のアトロブ鏡像異性体）として存在し得、かつ / または単離することができる。当業者であれば、アトロブ異性は、2 個以上の芳香環（例えば、単結合を介して連結している 2 個の芳香環）を有する化合物で存在し得ることが分かるであろう。例えば、Freedman, T. B. ら、Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism, Chirality 2003、15、743 ~ 758 ; および Bringman, G. ら、Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds, Angew. Chem., Int. Ed. 2005、44、5384 ~ 5427 を参照されたい。

20

30

## 【0 1 1 1】

任意のラセミ体を結晶化させると、異なる種類の結晶が可能である。1 つの種類は、等モル量で両方の鏡像異性体を含有する 1 種の均一な形態の結晶が生じるラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。別の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む 2 種の形態の結晶が等モル量もしくは異なるモル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

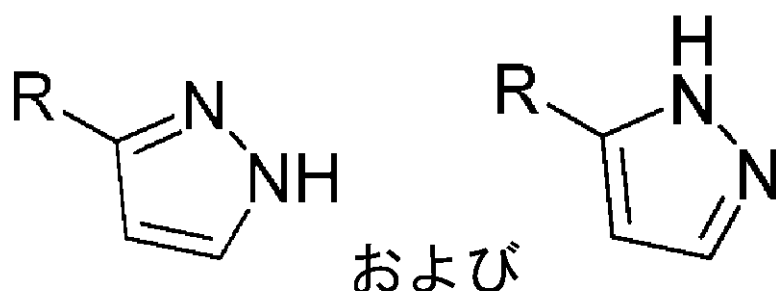
## 【0 1 1 2】

式 I の化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、式 I の化合物は、エノールおよびイミンの形態、アミドおよびイミド酸の形態、ならびにケトおよびエナミンの形態を含めた複数の互変異性型、幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、式 I の化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在し得る。固体形態では、通常、1 種の互変異性体が優勢である。1 種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、式 I の化合物の互変異性体のすべてを含む。例えば、次の 2 種の互変異性体（式中、R は、例えば、さらに置換されているフェニルであり得る）の一方が開示されているとき、当業者は、他方の互変異性体を容易に分かるであろう。

40

## 【0 1 1 3】

【化 15】



10

【0114】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然において優勢な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる同位体標識された式 I の化合物またはその塩のすべてを含む。

【0115】

本発明の化合物中に包含されるために適している同位体の例には、 $^2\text{H}$  および  $^3\text{H}$  などの水素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および  $^{14}\text{C}$  などの炭素、 $^{36}\text{Cl}$  などの塩素、 $^{18}\text{F}$  などのフッ素、 $^{123}\text{I}$  および  $^{125}\text{I}$  などのヨウ素、 $^{13}\text{N}$  および  $^{15}\text{N}$  などの窒素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、および  $^{18}\text{O}$  などの酸素、 $^{32}\text{P}$  などのリン、ならびに  $^{35}\text{S}$  などの硫黄の同位体が含まれる。

20

【0116】

ある種の同位体標識された式 I の化合物、例えば、放射性同位体を導入されているものは、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち  $^3\text{H}$  および炭素-14、すなわち  $^{14}\text{C}$  は、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。

【0117】

ジュウテリウム、すなわち  $^2\text{H}$  などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増大または投薬量要求の低減から生じるある種の治療的利点をもたらす得るので、場合によっては好ましいことがある。

30

【0118】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、および  $^{13}\text{N}$  などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法 (PET) 研究において有用であり得る。

【0119】

当業者に知られている従来の技術によって、または以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例および調製に記載のプロセスと同様のプロセスによって、同位体標識された式 I の化合物を一般的に調製することができる。

【0120】

本発明はまた、新規の式 I の化合物を含む組成物 (例えば、医薬組成物) を提供する。したがって、一実施形態では、本発明は、(治療有効量の) 新規の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含み、場合により、薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、(治療有効量の) 式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含み、場合により、薬学的に許容できる担体および場合により、少なくとも1種の追加の薬品または医薬品 (下記の抗精神病薬または抗統合失調症薬など) を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、追加の薬品または医薬品は、下記のとおり抗統合失調症薬である。

40

【0121】

薬学的に許容できる担体は、任意の従来の医薬担体または添加剤を含み得る。適切な医薬担体には、不活性な希釈剤または充填剤、水、および様々な有機溶媒 (水和物および溶

50

媒和物など)が含まれる。医薬組成物は、所望の場合には、香味剤、結合剤、添加剤などの追加の成分を含有してよい。したがって、経口投与では、クエン酸などの様々な添加剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、およびある種の錯体ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と一緒に、また、スクロース、ゼラチン、およびアラビアゴムなどの結合剤と一緒に使用することができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤は、多くの場合に、製錠の目的のために有用である。同様の種類の固体組成物を、充填された軟および硬ゼラチンカプセル剤中で使用することもできる。したがって、材料の非限定的例には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤またはエリキシル剤が経口投与のために望ましいときには、その中の活性化合物を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素および、所望の場合には、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

10

#### 【0122】

医薬組成物は、例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、液剤、もしくは懸濁剤として、非経口注射では滅菌液剤、懸濁剤、もしくは乳剤として、局所投与では軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与では坐剤として適した形態で存在してよい。

#### 【0123】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液またはデキストロス溶液中の活性化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形は、所望の場合には、適切に緩衝されていてよい。

20

#### 【0124】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に適した単位剤形であってよい。当業者であれば、複数の用量が想定されるように、組成物を治療量以下の投薬量で製剤化することができることは分かるであろう。

#### 【0125】

一実施形態では、本組成物は、治療有効量の式 I の化合物またはその塩および薬学的に許容できる担体を含む。

#### 【0126】

式 I の化合物 (その塩を含む) は、MAGL 阻害薬である。一部の実施形態では、式 I の化合物 (またはその代謝産物) の  $IC_{50}$  は、本明細書において下記の実施例 AA における方法により決定する場合、約  $10 \mu M$ 、 $5 \mu M$ 、 $2 \mu M$ 、 $1 \mu M$ 、 $500 nM$ 、 $200 nM$ 、 $100 nM$ 、 $50$ 、 $40$ 、 $30$ 、 $20$ 、 $10$ 、 $5$ 、 $2$ 、または  $1 nM$  未満である。

30

#### 【0127】

式 I の化合物 (その塩を含む) の投与は、当該化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法により行うことができる。これらの方法には、例えば、腸内経路 (例えば、経口経路、頬側経路、唇下経路、舌下経路)、経口経路、鼻腔内経路、吸入経路、十二指腸内経路、非経口注射 (静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む)、髄腔内経路、硬膜外経路、脳内経路、脳室内経路、局所、および直腸投与が含まれる。

40

#### 【0128】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物を、非経口注射経路 (例えば、静脈内注射経路) により投与する / 作用させることができる。

#### 【0129】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、経口経路により投与する / 作用させることができる。

#### 【0130】

投与計画を、最適な所望の応答が得られるように調節することができる。例えば、単回ボラス剤を投与することができるか、複数の分割用量を経時的に投与することができるか、または用量を、治療状況の急迫によって示されるとおりに、比例して低減または増加

50

することができる。投与の容易さ、および投薬量の均一のために、非経口組成物を投薬単位形態に製剤化することが、有利であり得る。投薬単位形態は、本明細書で使用する場合、治療する哺乳動物対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された活性化化合物の所定の量を含む。本発明の投薬量単位形態についての仕様は、治療薬の特有の特徴、および達成されるべき特定の治療効果または予防効果などの様々な因子により規定される。本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、ヒトを処置するために使用することができる。

#### 【0131】

投薬量の値は、緩和されるべき状態の種類および重症度と共に変動してよく、また、単回または多回用量を含んでよいことに注意されたい。さらに、任意の特定の対象について、具体的な投与計画を、個々の必要性、および組成物を投与するか、または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調節すべきこと、かつ本明細書に記載の投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求の範囲の組成物の範囲または実施を制限することを意図したものではないことを理解されたい。例えば、用量は、毒性作用および/または臨床検査値などの臨床作用を含み得る薬物動態または薬力学的パラメーターに基づき調節することができる。したがって、本発明は、当業者によって決定されたとおりの患者内用量漸増を含む。化学療法薬を投与するための適切な投薬量およびレジメンの決定は、関連分野においてよく知られており、本明細書において開示されている教示を得れば、当業者によって達成されることは理解されるであろう。

10

20

#### 【0132】

投与される式 I の化合物の量は、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の素質、および処方する医師の裁量に依存するはずである。一般に、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で 1 日あたり体重 1 kg あたり約 0.0001 ~ 約 50 mg、例えば、約 0.01 ~ 約 10 mg / kg / 日の範囲である。70 kg のヒトでは、これは、約 0.007 mg ~ 約 3500 mg / 日、例えば、約 0.7 mg ~ 約 700 mg / 日の量となるであろう。一部の場合には、前記の範囲の下限未満の投薬量レベルが、適正を超えてしまうこともある一方で、他の場合には、さらに多い用量を、どのような有害な副作用も惹起することなく、使用することができるが、ただし、そのような多い用量は、初めに、一日を通じて投与するために、複数の小さな用量に分割されることを条件とする。

30

#### 【0133】

本明細書で使用する場合、用語「併用療法」は、逐次に、または同時に、少なくとも 1 種の追加の医薬品または薬品（例えば、抗統合失調症薬）と一緒に、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを指す。

#### 【0134】

本発明は、式 I の化合物（その塩を含む）と、1 種または複数の追加の薬学的に活性な薬剤（複数可）との組合せの使用を含む。活性薬剤の組合せを投与する場合には、それらを、逐次に、または同時に、別々の剤形で、または単一の剤形に組み合わせて投与することができる。したがって、本発明はまた、(a) 式 I の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を含む第 1 の薬剤；(b) 第 2 の薬学的に活性な薬剤；および (c) 薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤の量を含む医薬組成物を含む。

40

#### 【0135】

様々な薬学的に活性な薬剤を、処置される疾患、障害、または状態に応じて、式 I の化合物（またはその薬学的に許容できる塩を含む）と併せて使用するために選択することができる。本発明の組成物と組み合わせて使用することができる薬学的に活性な薬剤には、限定ではないが：

(i) 塩酸ドネペジル (ARICEPT、MEMAC) などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬；または Preladenant (SCH 420814) または SCH 412348 などの Adenosine A<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト；

50

- ( i i ) p a n H L A D R 結合エピトープ ( P A D R E ) にコンジュゲートした A<sub>1-15</sub> および A C C - 0 0 1 ( E l a n / W y e t h ) などのアミロイド - ( またはその断片 ) ;
- ( i i i ) パピヌズマブ ( A A B - 0 0 1 としても知られている ) および A A B - 0 0 2 ( W y e t h / E l a n ) などのアミロイド - ( またはその断片 ) に対する抗体 ;
- ( i v ) コロストリニンおよびビスノルシムセリン ( b i s n o r c y m s e r i n e ) ( B N C としても知られている ) などのアミロイド低下性 ( a m y l o i d - l o w e r i n g ) または阻害性薬剤 ( アミロイド産生、蓄積、原線維化を減少させるものを含む ) および ;
- ( v ) クロニジン ( C A T A P R E S ) などの - アドレナリン受容体アゴニスト ; 10
- ( v i ) カルテオロールなどの - アドレナリン受容体遮断薬 ( 遮断薬 ) ;
- ( v i i ) アミトリプチリン ( E L A V I L 、 E N D E P ) などの抗コリン作動薬 ;
- ( v i i i ) カルバマゼピン ( T E G R E T O L 、 C A R B A T R O L ) などの抗痙攣薬 ;
- ( i x ) ルラシドン ( S M - 1 3 4 9 6 としても知られている ; D a i n i p p o n S u m i t o m o ) などの抗精神病薬 ;
- ( x ) ニルバジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬 ( E S C O R 、 N I V A D I L ) ;
- ( x i ) トルカポン ( T A S M A R ) などのカテコール O - メチルトランスフェラーゼ ( C O M T ) 阻害薬 ;
- ( x i i ) カフェインなどの中枢神経系刺激薬 ; 20
- ( x i i i ) プレドニゾン ( S T E R A P R E D 、 D E L T A S O N E ) などのコルチコステロイド ;
- ( x i v ) アポモルヒネ ( A P O K Y N ) などのドーパミン受容体アゴニスト ;
- ( x v ) テトラベナジン ( N I T O M A N 、 X E N A Z I N E 、 クエチアピンなどのドーパミン D 2 アンタゴニスト ) などのドーパミン受容体アンタゴニスト ;
- ( x v i ) マレイン酸ノミフェンシン ( M E R I T A L ) などのドーパミン再取り込み阻害薬 ;
- ( x v i i ) バクロフェン ( L I O R E S A L 、 K E M S T R O ) などの - アミノ酪酸 ( G A B A ) 受容体アゴニスト ;
- ( x v i i i ) シプロキシファン ( c i p r o x i f a n ) などのヒスタミン 3 ( H<sub>3</sub> ) アンタゴニスト ; 30
- ( x i x ) 酢酸グラチラマーなどの免疫調節薬 ( コポリマー - 1 ; C O P A X O N E としても知られている ) ;
- ( x x ) メトトレキサート ( T R E X A L L 、 R H E U M A T R E X ) などの免疫抑制薬 ;
- ( x x i ) インターフェロン - 1 a ( A V O N E X 、 R E B I F ) およびインターフェロン - 1 b ( B E T A S E R O N 、 B E T A F E R O N ) を含めたインターフェロン ;
- ( x x i i ) 単独か、または D O P A デカルボキシラーゼ阻害薬 ( 例えば、カルビドパ ( S I N E M E T 、 C A R B I L E V 、 P A R C O P A ) ) と組み合わせたレボドパ ( またはそのメチルまたはエチルエステル ) ; 40
- ( x x i i i ) メマンチン ( N A M E N D A 、 A X U R A 、 E B I X A ) などの N - メチル - D - アスパルタート ( N M D A ) 受容体アンタゴニスト ;
- ( x x i v ) セレギリン ( E M S A M ) などのモノアミンオキシダーゼ ( M A O ) 阻害薬 ;
- ( x x v ) 塩化ベタネコール ( D U V O I D 、 U R E C H O L I N E ) などのムスカリン様受容体 ( 詳細には、M 1 または M 4 サブタイプ ) アゴニスト ;
- ( x x v i ) 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - オンオキシムなどの神経保護薬 ;
- ( x x v i i ) エピバチジンなどのニコチン受容体アゴニスト ;
- ( x x v i i i ) アトモキセチン ( S T R A T T E R A ) などのノルエピネフリン ( ノル 50

アドレナリン)再取り込み阻害薬;

(x x i x)ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬、例えば、BAY 73-6691 (Bayer AG)などのPDE9阻害薬およびパバペリンなどのPDE10(例えば、PDE10A)阻害薬;

(x x x)(a)PDE1阻害薬(例えば、ビンボセチン)、(b)PDE2阻害薬(例えば、エリスロ-9-(2-ヒドロキシ-3-ノニル)アデニン(EHNA))、(c)PDE4阻害薬(例えば、ロリプラム)、および(d)PDE5阻害薬(例えば、シルデナフィル(VIAGRA、REVATIO))を含めた他のPDE阻害薬;

(x x x i)キニン(その塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、およびグルコン酸塩を含む)などのキノリン;

(x x x i i)WY-25105などの-セクレターゼ阻害薬;

(x x x i i i)LY-411575(Lilly)などの-セクレターゼ阻害薬;

(x x x i v)スピペロンなどのセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)1A(5-HT<sub>1A</sub>)受容体アンタゴニスト;

(x x x v)PRX-03140(Epix)などのセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)4(5-HT<sub>4</sub>)受容体アゴニスト;

(x x x v i)ミアンセリン(TORVOL、BOLVIDON、NORVAL)などのセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)6(5-HT<sub>6</sub>)受容体アンタゴニスト;

(x x x v i i)アラプロクラート、シタロプラム(CELEXA、CIPRAMIL)などのセロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬;

(x x x v i i i)神経成長因子(NGF)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF; ERSO FERMIN)、ニューロトロフィン-3(NT-3)、カルジオトロフィン-1、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューラスチン、メテオリン、およびグリア由来神経栄養因子(GDNF)などの栄養因子、ならびにプロベントフィリンなどの栄養因子の産生を刺激する薬剤

(x x x i x)リバロキサバンまたはアピキサバンなどの止血(すなわち、止血作用のある)薬

などが含まれる。

#### 【0136】

式Iの化合物(その塩を含む)は、別の活性薬剤と組み合わせて使用することもできる。そのような活性薬剤は、例えば、非定型抗精神病薬または抗パーキンソン病薬または抗アルツハイマー病薬であってよい。したがって、本発明の別の実施形態では、哺乳動物におけるMAGL媒介性の疾患または障害(例えば、D1に関連する神経および精神障害)を処置する方法であって、哺乳動物に、有効量の式Iの化合物(その薬学的に許容できる塩を含む)を投与することを含み、さらに、別の活性薬剤を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0137】

本明細書で使用する場合、用語「別の活性薬剤」は、対象の障害を処置するために有用である、式Iの化合物(またはその薬学的に許容できる塩を含む)以外の任意の治療薬を指す。追加の治療薬の例には、抗うつ薬、抗精神病薬(抗統合失調症など)、抗疼痛薬、抗パーキンソン病薬、抗LID薬(レボドパ誘発性ジスキネジア)、抗アルツハイマー病薬、抗不安薬、および止血薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗うつ薬の詳細なクラスの例には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、NK-1受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬(RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、-アドレノセプターアンタゴニスト、および非定型抗うつ薬が含まれる。適切なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系が含まれる。適切な第三級アミン三環系および第二級アミン三環系の例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミ

10

20

30

40

50

ン、ドチエピン、ブトリブチリン、イブリンドール、ロフェブラミン、ノルトリブチリン、プロトリブチリン、アモキサピン、デシプラミン、およびマプロチリンが含まれる。適切な選択的セロトニン再取り込み阻害薬の例には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンが含まれる。モノアミンオキシダーゼ阻害薬の例には、イソカルボキサジド、フェネルジン、およびトラニルシクロプラミン (transylcyclopramine) が含まれる。モノアミンオキシダーゼの適切な可逆的阻害薬の例には、モクロベミドが含まれる。本発明において有用な適切なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬の例には、ベンラファキシンが含まれる。適切な非定型抗うつ薬の例には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびピロキサジンが含まれる。抗アルツハイマー病薬の例には、メマンチンなどのDimebon、NMDA受容体アンタゴニスト、ならびにドネペジルおよびガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することのできる抗不安薬の適切なクラスの例には、ベンゾジアゼピン、セロトニン1A(5-HT1A)アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-HT1A部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アンタゴニストが含まれる。適切なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびブラゼパムが含まれる。適切な5-HT1A受容体アゴニストまたはアンタゴニストには、ブスピロン、フレシノキサソール、ゲピロン、およびイプサピロンが含まれる。適切な非定型抗精神病薬には、バリペリドン、ピフェブルノックス、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、およびクエチアピンが含まれる。適切なニコチンアセチルコリンアゴニストには、イスプロニクリン、バレニクリン、およびMEM3454が含まれる。抗疼痛薬には、プレガバリン、ガバペンチン、クロニジン、ネオスチグミン、バクロフェン、ミダゾラム、ケタミン、およびジコノチドが含まれる。適切な抗パーキンソン病薬の例には、L-DOPA(またはそのメチルまたはエチルエステル)、DOPAデカルボキシラーゼ阻害薬(例えば、カルビドパ(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト[例えば、Preladenant(SCH 420814)またはSCH 412348]、ベンセラジド(MADOPAR)、-メチルドパ、モノフルオロメチルドパ、ジフルオロメチルドパ、プロクレシン、またはm-ヒドロキシベンジルヒドラジン)、ドーパミンアゴニスト[アポモルヒネ(APOKYN)、プロモクリプチン(PARLODEL)、カベルゴリン(DOSTINEX)、ジヒドレキシジン(dihydrexidine)、ジヒドロエルゴクリプチン、フェノルドパム(CORLOPAM)、リスリド(DOPERGIN)、ベルゴリド(PERMAX)、トリベジル(TRIVASTAL、TRASTAL)、ブラミペキソール(MIRAPEX)、キンピロール、ロピニロール(REQUIP)、ロチゴチン(NEUPRO)、SKF-82958(GlaxoSmithKline)、およびサリゾタンなど]、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬[セレギリン(EMSAM)、セレギリン塩酸塩(L-デプレニル、ELDEPRYL、ZELAPAR)、ジメチルセレギリン、プロファロミン、フェネルジン(NARDIL)、トラニルシプロミン(PARNATE)、モクロベミド(AURORIX、MANERIX)、ベフロキサトン、サフィナミド(safinamide)、イソカルボキサジド(MARPLAN)、ニアラミド(NIAMID)、ラサギリン(AZILECT)、イブロニアジド(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381(Chiesi Farmaceutici)、イブロクロジド、トロキサトン(HUMORYL、PERENUM)、ピフェメラン、デソキシペガニン(desoxypeganine)、ハルミン(テレパチン(telepathine)またはバナステリン(banasterine)としても知られている)、ハルマリン、リネゾリド(ZYVOX、ZYVOXID)、およびバルギリン(EUDATIN、SUPIRDYL)など]、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬[トルカポン(TASMAR)、エンタカポン(COMTAN)、およびトロポロンなど]、N-メチル-D-アスパルタート(NMDA)受容体アンタゴニスト[アマンタジン(SY

10

20

30

40

50

MMETREL) など]、抗コリン作動薬 [アミトリプチリン (ELAVIL、ENDEP)、ブトリプチリン、メシル酸ベンズトロピン (COGENTIN)、トリヘキシフェニジル (ARTANE)、ジフェンヒドラミン (BENADRYL)、オルフェナドリン (NORFLEX)、ヒヨスチアミン、アトロピン (ATROPEN)、スコボラミン (TRANSDERM-SCOP)、臭化メチルスコボラミン (PARMINE)、ジシクロベリン (BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、トルテロジン (DETROL)、オキシブチニン (DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、臭化ペンチエナート、プロバンテリン (PRO-BANTHINE)、シクリジン、イミプラミン塩酸塩 (TOFRANIL)、イミプラミンマレイン酸塩 (SURMONTIL)、ロフェブラミン、デシプラミン (NORPRAMIN)、ドキシセピン (SINEQUAN、ZONALON)、トリミプラミン (SURMONTIL)、およびグリコピロレート (ROBINUL) など]、またはこれらの組合せが含まれる。抗統合失調症薬の例には、ジプラシドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、またはイロペリドンが含まれる。一部の追加の「別の活性薬剤」の例には、リバスチグミン (エクセロン)、クロザピン、レボドパ、ロチゴチン、アリセプト、メチルフェニデート、メマンチン、ミルナシبران、グアンファシン、ブプロピオン、およびアトモキセチンが含まれる。止血薬 (antihemorrhagic agent) (例えば、凝固因子、活性化因子、または安定剤を含む) の例には、Xa 因子阻害薬 (例えば、リバロキサバンまたはアビキサバン) および組換え凝固因子 VIIa (例えば、NovoSeven (登録商標)) が包含される。

10

20

#### 【0138】

上記のとおり、式 I の化合物またはその塩は、本明細書に記載の 1 種または複数の追加の抗アルツハイマー薬と組み合わせて使用することができる。併用療法を使用する場合は、1 種または複数の追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物と逐次または同時に投与することができる。一実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物を投与する前に、哺乳動物 (例えば、ヒト) に投与する。別の実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物を投与した後に、哺乳動物に投与する。別の実施形態では、追加の抗アルツハイマー薬を、本発明の化合物 (もしくはその薬学的に許容できる塩) の投与と同時に、哺乳動物 (例えば、ヒト) に投与する。

30

#### 【0139】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において炎症性障害 (例えば、神経炎症) を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式 I の化合物 (その塩を含む) (前記化合物またはその薬学的に許容できる塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む) を 1 種または複数 (例えば、1 ~ 3 種) の抗炎症剤と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、炎症性障害を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

#### 【0140】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において MAGL 媒介性疾患または障害を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式 I の化合物 (その塩を含む) (前記化合物またはその塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む) を、MAGL 媒介性疾患または障害を処置するための 1 種または複数 (例えば、1 ~ 3 種) の他の薬剤と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、MAGL 媒介性疾患または障害を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

40

#### 【0141】

上記の式 I の化合物は、示されている特定の立体異性体 (例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体) に限定されず、そのすべての立体異性体および混合物を含むと理解されるであろう。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0142】

当該化合物の塩を含めた本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製するこ

50



とができ、多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であってよい。所与の反応を、1種の溶媒または1種を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は、特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

#### 【0143】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。当業者であれば、保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択を容易に決定することができる。保護基の化学作用は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる T. W. Greene および P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、3<sup>rd</sup> Ed.、Wiley & Sons、Inc.、New York (1999) において見出され得る。

10

#### 【0144】

反応を、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成を、核磁気共鳴分光法（例えば、<sup>1</sup>H または <sup>13</sup>C）、赤外分光法、分光測光法（例えば、可視 UV）などの分光学的手段、質量分析法、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィーによる方法によりモニターすることができる。

20

#### 【0145】

式 I の化合物、塩およびその中間体は、次の反応スキームおよび添付の論述に従って調製することができる。別段に示さない限り、次の反応スキームおよび論述における R<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>S</sup>、環 A<sup>1</sup>、t1、t2、t3、q1、および構造式 I（例えば、I-1、I-2、I-2A を含む）は、上記で定義したとおりである。一般に、本発明の化合物は、化学分野において知られているプロセスと類似のプロセスを含むプロセスにより、特に、本明細書に含まれる説明を考慮して、作製することができる。本発明の化合物およびその中間体を製造するための特定のプロセスを本発明のさらなる特徴として提供し、次の反応スキームにより例示する。他のプロセスを、実験セクションにおいて記載する。本明細書において提供されているスキームおよび実施例（対応する説明を含む）は、単なる例示のためのものであり、本発明の範囲を制限することを意図したものではない。

30

#### 【0146】

スキーム 1 は、式 I の化合物の合成に関する。式 1-4 の化合物としても示されている式 I の化合物（式中、R<sup>1</sup> は、R<sup>1A</sup>、すなわち、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル-である）は、トリメチルアミンなどの塩基の存在下で、アセトニトリルなどの溶媒中で式 1-1 のアミンを式 1-2 の化合物 [ 式中、Lg<sup>1</sup> は、ペンタフルオロフェノキシなどの脱離基である ] と反応させることにより調製することができる。別法では、式 1-1 のアミンは、当業者によく知られているカルバマート形成の標準方法を使用して、例えば、ホスゲン、トリホスゲン、またはビス（ペンタフルオロフェニル）カルボナートもしくは N, N'-ジスクシンイミジルカルボナートなどの適切に活性化されたカルボナート試薬などの試薬を使用して、式 1-3 のヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）との反応により、式 1-4 の化合物に変換することができる。

40

#### 【0147】

スキーム 1 にも示されているとおり、式 1-6 の化合物としても示されている式 I の化合物（式中、R<sup>1</sup> は、R<sup>1B</sup>、すなわち、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>3-4</sub> シクロアルキル、C<sub>3-4</sub> シクロアルキル-C<sub>1-2</sub> アルキル-、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、および C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシからなる群からなる群から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されていてもよい 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル-である）は、式 1-1 の化合物を、N-メチルモルホリンなどの塩基の存

50

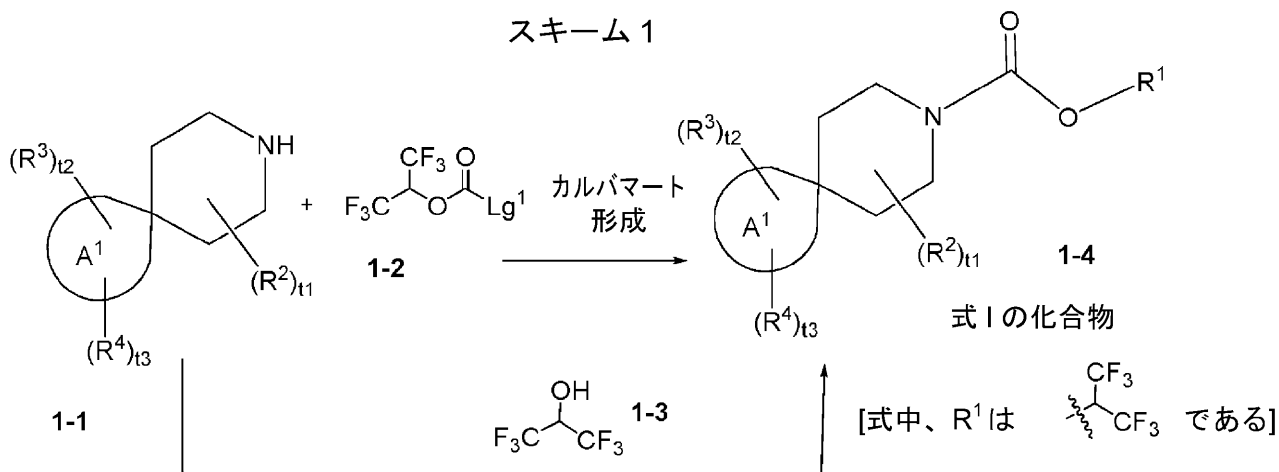
在下で、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒）中で、置換されていてもよいN, N'-ジスクシンイミジルカルボナート1-5で処理することにより調製することができる。式1-1のアミンは、市販されているか、本明細書に記載の方法により合成することができるか、または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。

【0148】

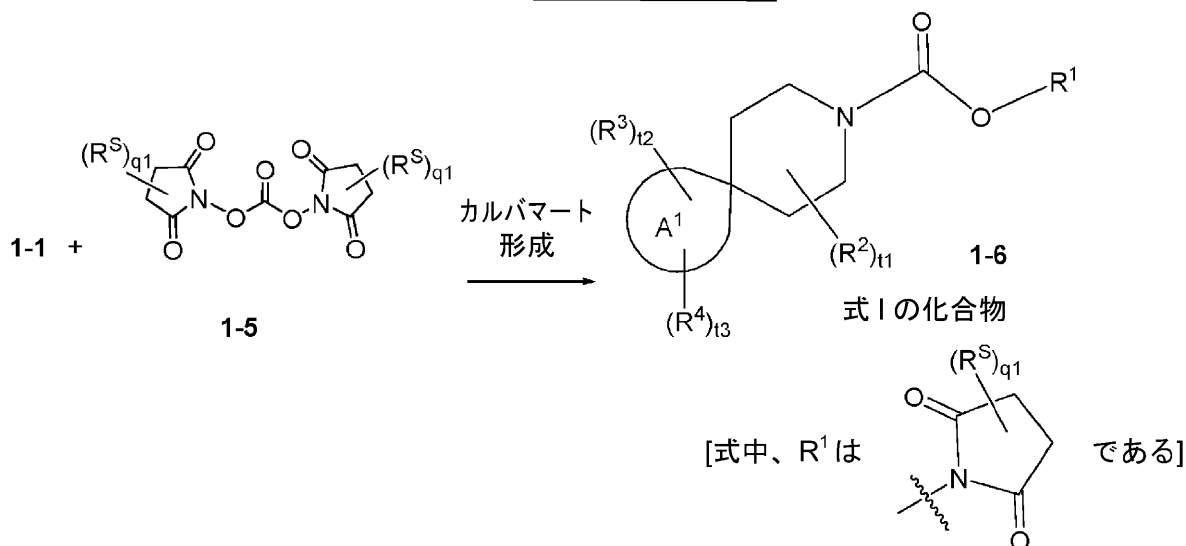
【化16】

スキーム1

10



20



30

【0149】

スキーム2は、スキーム3において式3-1の化合物の例として使用することができる式2-6のスピロモルホリン（式中、Pg<sup>1</sup>は、Bocなどの適切なアミン保護基である）の合成に関する。スキーム2を参照すると、弱塩基、例えば、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、適切に保護された式2-1の4-オキソ-ピペリジンをニトロメタンと反応させると、式2-2の化合物が得られる。式2-2の化合物のニトロ基を還元して式2-3のアミノアルコールを得ることは、パラジウム触媒水素化などの方法を使用して、例えば、アルコール溶媒中で、水素の雰囲気下で炭素上の10%パラジウムを利用することにより達成することができる。式2-3の化合物のアセチル化は、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で塩化クロロアセチルで処理することにより達成することができる。式2-4の塩化物化合物の閉環は、非プロトン性溶媒（例えば、THF）中で、還流条件下で、適切な塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシド）で処理することにより達成し、式2-5の化合物を得ることができる。式2-6のスピロモルホリン化合物は、例えば、適切な還元剤（例えば、THF中のボラン-硫化ジメチル複合体）を使用して式2-

40

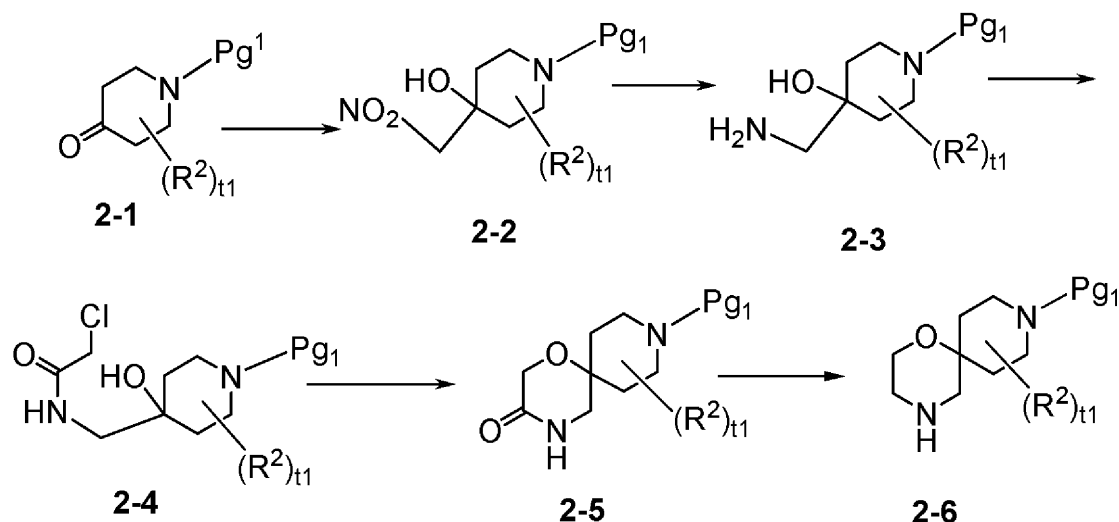
50

5の化合物中のアミド(またはオキシ)官能基を還元することにより得ることができる。

【0150】

【化17】

スキーム2



10

20

【0151】

スキーム3は、式3-1のアミンからの式3-4または3-7のアミン化合物の合成に関する。スキーム2の式2-6のアミンは、式3-1のアミンの例として使用することができる。

【0152】

式3-3の化合物は、当業者によく知られている還元的アミノ化条件下で、式3-1のアミンを式3-2のアルデヒド[式中、 $R^{6A}$ は、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、( $C_{3-10}$ シクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-4}$ アルキル-、( $C_{6-10}$ アリール)- $C_{1-4}$ アルキル-、および(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-4}$ アルキル-からなる群から選択することができる。選択肢のそれぞれは、例えば、ハロゲン、-CN、オキシ、-OH、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル、 $C_{3-4}$ シクロアルキル- $C_{1-2}$ アルキル-、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよい]と反応させることにより調製することができる。例えば、チタン(IV)イソプロポキシドおよびホウ水素化ナトリウムなどの還元剤での処理を使用することができる。適切な塩基(ピリジンまたは炭酸水素ナトリウムなど)の存在下で式3-1のアミンを式3-5の化合物(式中、 $X^1$ は、脱離基、例えば、Clである)と反応させると、式3-6のスルホンアミドが得られる。式3-3または3-6の化合物は、適切な脱保護により、それぞれ式3-4または3-7の化合物に変換することができる。例えば、 $Pg^1$ がBocであるとき、脱保護は、トリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより達成することができる。式3-4または3-7の化合物は、スキーム1に記載のとおり式Iの化合物を合成するための式1-1のアミンとして使用することができる。

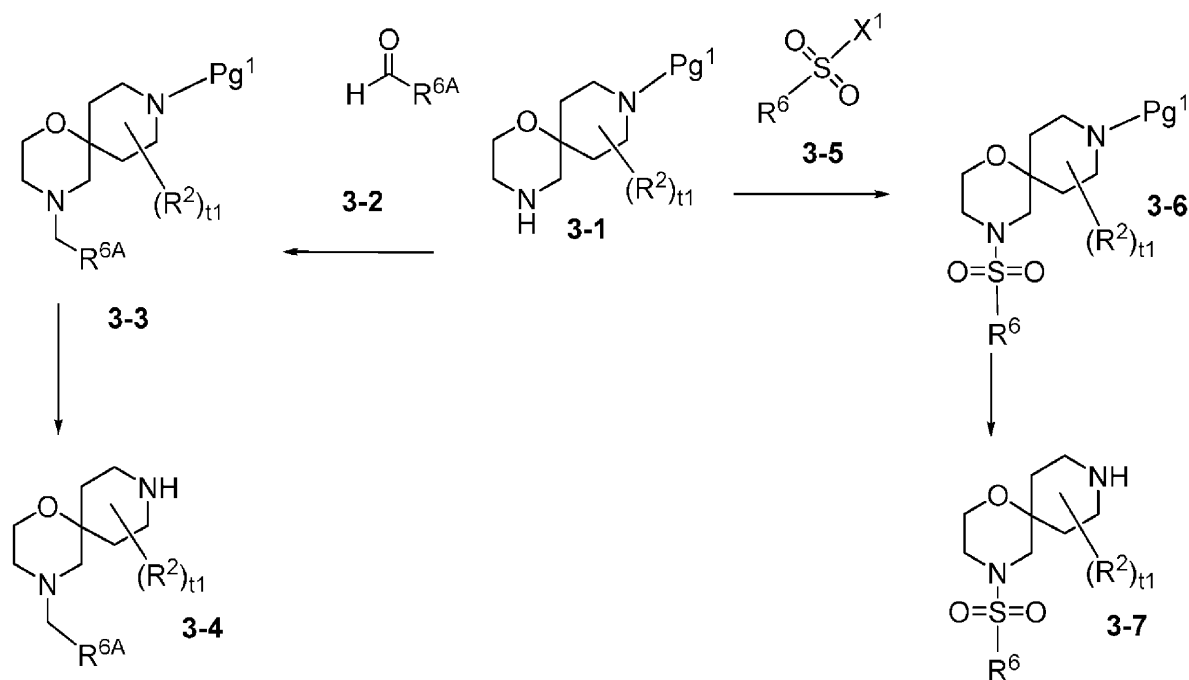
30

40

【0153】

## 【化 1 8】

スキーム 3



10

20

## 【0154】

スキーム 4 は、スキーム 1 において式 1 - 1 のアミン化合物として使用することができる式 4 - 9 のアミンの合成に関する。スキーム 4 を参照すると、式 4 - 1 のケトン〔式中、 $Pg^1$  は、Boc などの適切なアミン保護基である〕は、例えば、水性緩衝液中でトランスアミナーゼ酵素触媒、アミン供給源、および適切な補因子を使用するなど、生体内変換反応を使用して、式 4 - 2 のアミンに変換することができる。例えば、(4% DMSO / 水溶液中の) 式 4 - 1 のケトンの溶液を、pH 8 緩衝液 (例えば、0.1 M リン酸カリウム、塩化マグネシウム) 中で、35 などの温度で、Codex (登録商標) ATA - 200 トランスアミナーゼ触媒、プロパン - 2 - アミン、ピリドキサル 5' - ホスファート水和物で処理すると、式 4 - 2 のアミンが得られる。トランスアミナーゼ触媒を適切に選択することにより、式 4 - 2 のアミンの特定の鏡像異性体を得ることができる。当業者は、代替の方法により式 4 - 2 の化合物を調製することもでき、その一例は、アジド置換およびその後の還元により、スキーム 6 における式 6 - 3 の化合物を式 4 - 2 の化合物に変換することであり得る。式 4 - 2 の化合物〔式中、 $Pg^2$  は、 $Pg^1$  に対して好ましくは直交している Alloc などの別のアミン保護基である〕は、選択された  $Pg^2$  (および  $Pg^1$ ) の性質に応じて適切な条件下で、式 4 - 3 の化合物に変換することができる。例えば、 $Pg^2$  が Alloc であり、 $Pg^1$  が Boc である場合、 $Pg^2$  は、 $Pg^1$  に対して直交的に除去することができる。式 4 - 3 の化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、DMF などの非プロトン性溶媒中で、式 4 - 4 の化合物、例えば、MeI などのハライド化合物 (式中、 $X^2$  は、Cl、Br、または I である) で任意選択でアルキル化すると、式 4 - 5 の化合物が得られる。保護基の選択に応じて、 $Pg^2$  を、適切な試薬で処理することにより除去することができる。例えば、 $Pg^2$  が、Alloc であり、 $Pg^1$  が、Boc である場合、式 4 - 5 の化合物を、1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) - トリオンの存在下で、THF などの溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)で処理すると、式 4 - 6 の化合物を得ることができる。式 4 - 6 の化合物を、適切な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で、適切な塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム) の存在下で、式 4 - 7 の化合物 (式中、 $X^1$  は

30

40

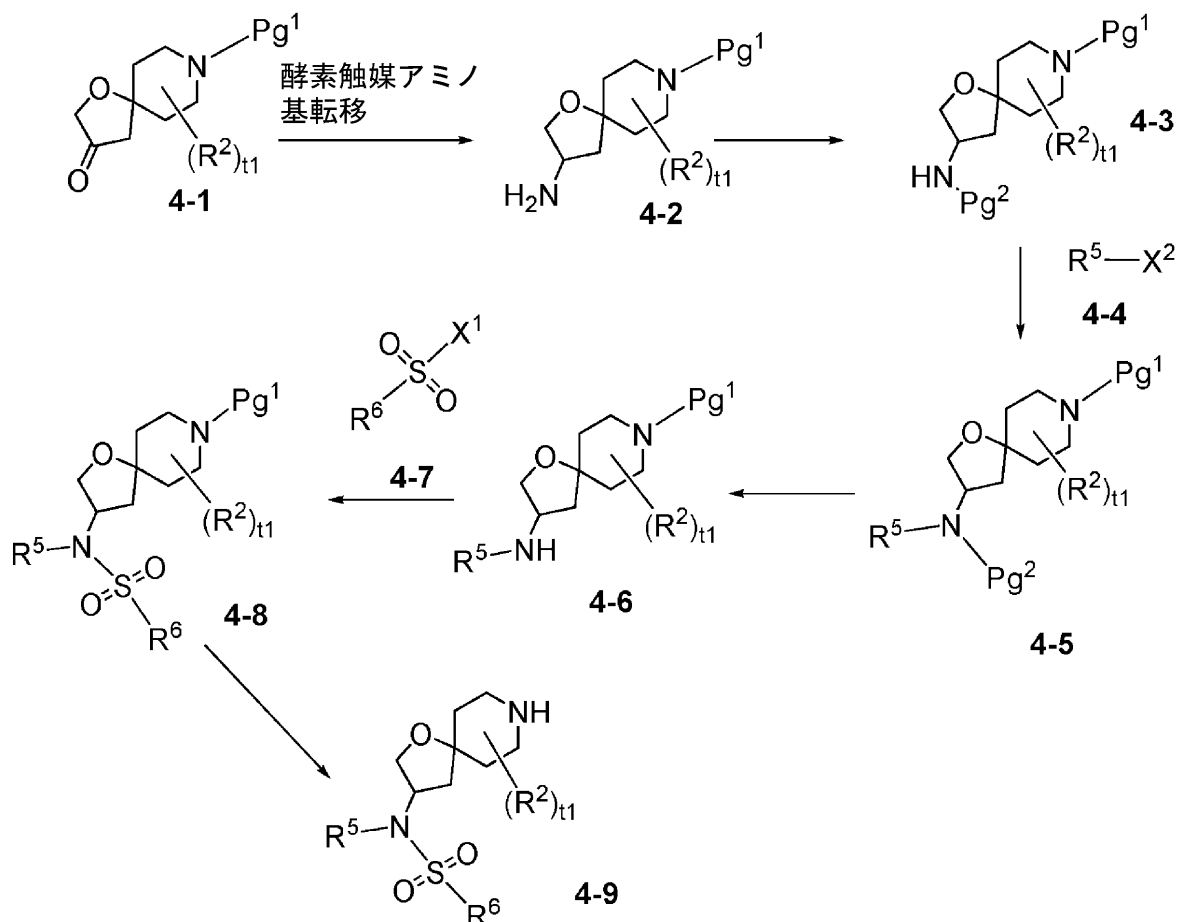
50

、例えば、クロリドなどのハライドであり得る)でスルホニル化すると、式4-8の化合物が得られる。Pg<sup>1</sup>がBocである場合、Pg<sup>1</sup>を、トリフルオロ酢酸などの試薬を使用して除去すると、式4-9の化合物を得ることができる。

【0155】

【化19】

スキーム4



10

20

30

40

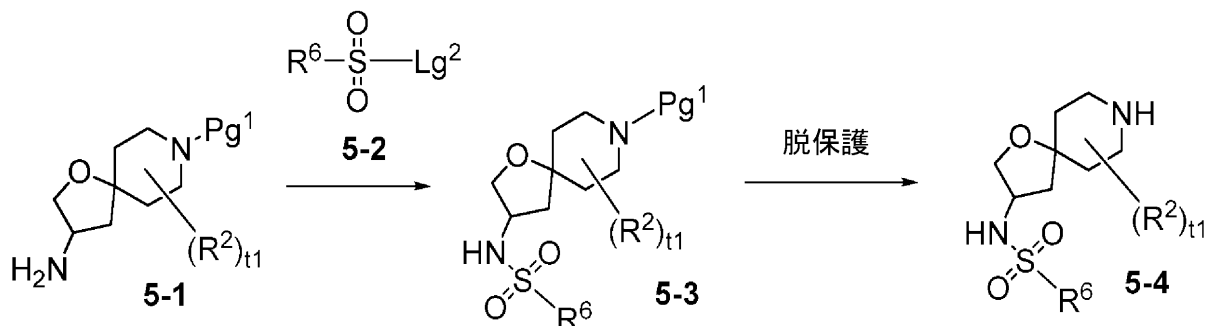
【0156】

スキーム5は、スキーム1において式1-1のアミンの例として使用することができる式5-4の化合物の調製に関する。スキーム5を参照すると、式5-1の化合物[式中、Pg<sup>1</sup>は、アミン保護基(例えば、Boc)である]は、市販されているか、スキーム4に記載のとおり、または当業者によく知られている方法を使用して容易に合成することができる。式5-3の化合物は、式5-1の化合物を、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で、適切な塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム)の存在下で、式5-2の化合物(式中、Pg<sup>2</sup>は、脱離基、例えば、クロリドなどのハライドである)と反応させることにより得ることができる。当業者によく知られている適切な条件を使用して式5-3の化合物を脱保護すると、式5-4の化合物が得られる。

【0157】

【化 2 0】

スキーム 5



10

【0158】

スキーム 6 は、スキーム 1 において式 1 - 1 のアミンの例として使用することができる式 6 - 6 のアミン化合物を合成するための方法に関する。ジクロロメタンなどの溶媒中で  $\text{Br}_2$  を使用して式 6 - 2 のアルケン [ 式中、 $\text{Pg}^1$  は、 $\text{Boc}$  などのアミン保護基である ] を臭素化すると、式 6 - 2 の二臭化物が得られる。式 6 - 2 の二臭化物を環化させて式 6 - 3 の臭化物を得ることは、式 6 - 2 の化合物をメタノールなどの極性プロトン性溶媒中で炭酸カリウムなどの塩基で処理することにより達成することができる。式 6 - 4 のボロン酸 [ 式中、各  $\text{R}$  は独立に、例えば、置換されていてもよいアルキルであるか；または 2 個の  $\text{OR}$  基は、それらが結合している  $\text{B}$  原子と一緒に、置換されていてもよい複素環式環を形成している ] を式 6 - 3 の臭化物にカップリングさせて、式 6 - 5 の化合物を形成することは、 $\text{trans-2-アミノシクロヘキサノール}$  などのリガンドの存在下で、ヨウ化ニッケルなどの触媒およびナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの強塩基を使用することにより達成することができる。反応は、2-プロパノールなどのプロトン性溶媒中で、高温(例えば、 $60^\circ\text{C}$ )で実施することができる。例えば、 $\text{Pg}^1$  が  $\text{Boc}$  である場合、トリフルオロ酢酸などの有機酸で処理することにより、保護基を、式 6 - 5 の化合物から除去すると、式 6 - 6 の化合物を得ることができる。

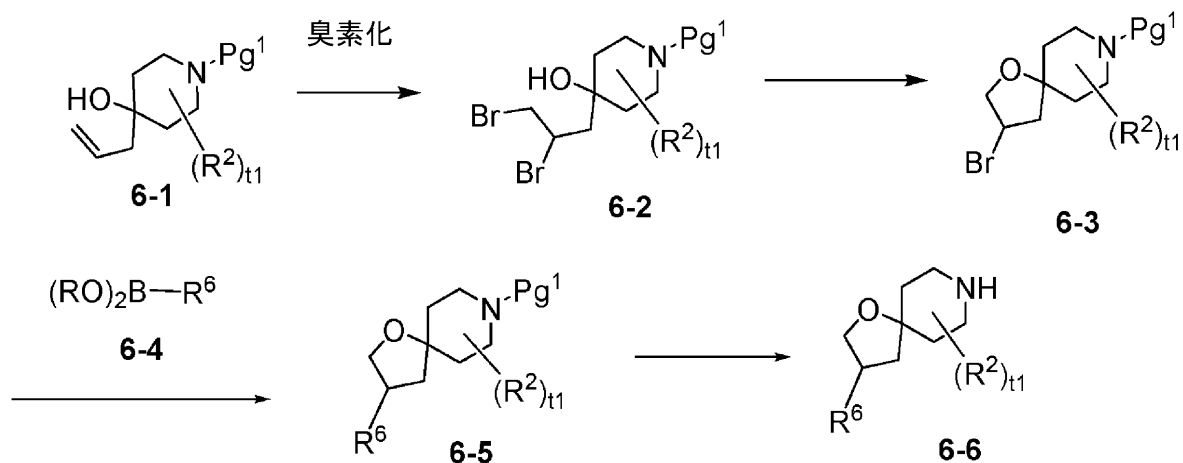
20

【0159】

30

【化 2 1】

スキーム 6



40

【0160】

スキーム 7 は、スキーム 1 において式 1 - 1 の化合物の例として使用することができる式 7 - 4 のアミンの調製方法に関する。式 7 - 1 の化合物 [ 式中、 $\text{Pg}^1$  は、 $\text{Boc}$  などのアミン保護基であり； $\text{Y}^1$  は、 $\text{Br}$ 、メシラート、またはトシラートなどの脱離基であ

50

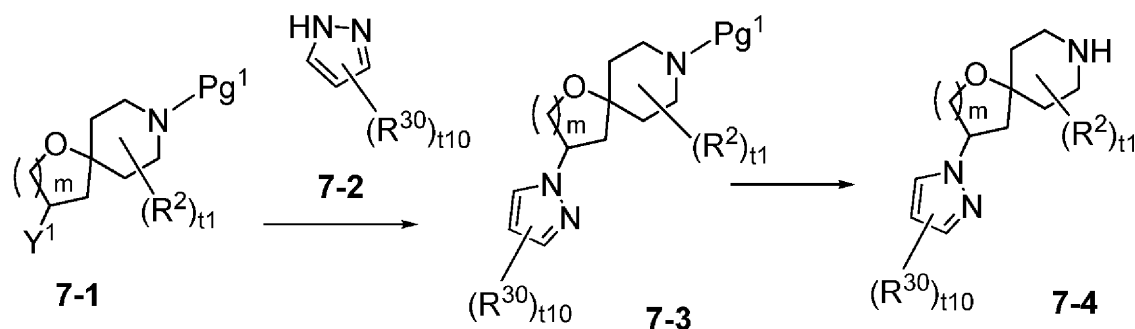
り； $m$ は、1または2である]を、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、DMFなどの溶媒中で、適切な温度（例えば、80）で、式7-2の1H-ピラゾール化合物（これは、1位では非置換であるが、3、4、および/または5位で置換されていてもよく； $t_{10}$ は、0、1、2、または3であり；各 $R^{30}$ は、例えば、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシからなる群から独立に選択される）で処理すると、式7-3の化合物が得られる。保護基 $Pg^1$ を標準条件下で切断すると、式7-4のアミンを得ることができる。

【0161】

【化22】

10

スキーム7



20

【0162】

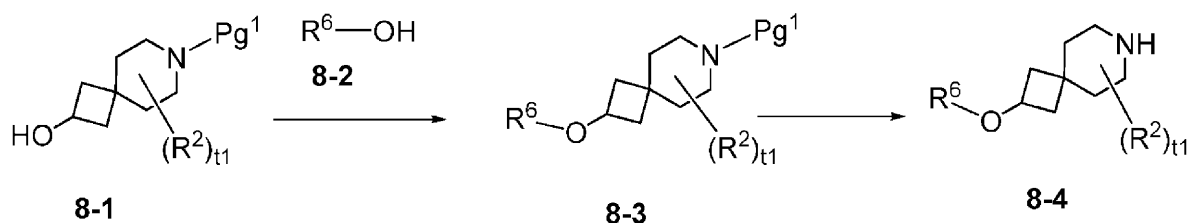
スキーム8は、式8-4のヘテロアリールエーテルまたはアリールエーテルの合成に関する。式8-2のアリールまたはヘテロアリールアルコールを式8-1のアルコールと光延反応させると、式8-3の化合物（式中、 $Pg^1$ は、アミン保護基、例えば、 $Boc$ である）が得られる。光延条件の例には、THFなどの非プロトン性溶媒中で、適切な温度、例えば、室温で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンで処理することが含まれる。次いで、式8-3の化合物から $Pg^1$ を除去すると、式8-4の化合物の形成が生じる。

30

【0163】

【化23】

スキーム8



40

【0164】

本発明の化合物を作製するために有用な追加の出発物質および中間体は、Sigma-Aldrichなどの化学薬品供給業者から得ることができるか、または化学分野において記載されている方法に従って作製することができる。

【0165】

当業者であれば、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、置換基、例えば、 $R^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^S$ などの官能（反応）基が、化合物構造の一部の上に存在するならば、適切かつ/または所望の場合には、当業者によく知られて

50

いる方法を使用して、さらなる変更形態を作製することができることは分かり得る。例えば、 $-CN$ 基を加水分解して、アミド基を得ることができ；カルボン酸をアミドに変換することができ；カルボン酸をエステルに変換することができ、次いで、これを、アルコールに還元することができ、次いで、これを、さらに修飾することができる。別の例では、 $OH$ 基を、メタンスルホナートなどのより良好な脱離基に変換することができ、次いで、これは、シアニドイオン( $CN^-$ )などによる求核性置換に適している。別の例では、 $-S-$ を、 $-S(=O)-$ および/または $-S(=O)_2-$ に酸化させることができる。また別の例では、 $C=C$ または $C-C$ などの不飽和結合を、水素化により飽和結合に還元することができる。また別の実施例では、アミノ基を、アミドまたはスルホンアミド基に変換することができる。当業者であれば、さらなるそのような修飾が分かるであろう。したがって、官能基を含有する置換基を有する式 I の化合物は、別の置換基を有する別の式 I の化合物に変換することができる。

10

**【0166】**

同様に、当業者であればまた、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、官能(反応)基が、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、などの置換基上に存在するならば、これらの官能基を、適切および/または所望の場合には、本明細書に記載の合成スキームの経過において、保護/脱保護することができることが分かり得る。例えば、 $OH$ 基を、ベンジル、メチル、またはアセチル基により保護することができ、これらを、合成プロセスの後の段階において、 $OH$ 基に再び脱保護および変換することができる。別の例では、 $NH_2$ 基は、ベンジロキシカルボニル( $Cbz$ )または $BOC/Boc$ 基により保護することができ；合成プロセスの後の段階において脱保護により、 $NH_2$ 基への再変換を行うことができる。

20

**【0167】**

本明細書で使用する場合、用語「反応させること」(または「反応」または「反応させる」)は、化学的転換が生じて、系に最初に導入された任意のものとは異なる化合物が生成するように、指定の化学的反応物を一緒にすることを指す。反応は、溶媒の存在下または不在下で実施することができる。

**【0168】**

式 I の化合物は、アトロブ異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。個々の鏡像異性体を調製/単離するための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用してのラセミ体の分割が含まれる。別法では、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることもできる。その結果生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体(複数可)に変換することができる。クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを、不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、2-プロパノール0~50%、典型的には2から20%およびアルキルアミン0から5%、典型的にはジエチルアミン0.1%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、式 I のキラル化合物(およびそのキラル前駆体)を鏡像異性体濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。当業者に知られている従来の技法により、立体異性体集合体を分離することができる。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用されるE. L. ElielおよびS. H. Wilenによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York、1994年)を参照されたい。適切な立体選択的技術は、当業者によく知られている。

30

40

**【0169】**

式 I の化合物がアルケニルまたはアルケニレン(アルキリデン)基を含有する場合、幾何シス/トランス(またはZ/E)異性体が可能である。シス/トランス異性体は、当業

50



者によく知られている従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。本発明の塩は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

#### 【0170】

もともと塩基性である式 I の化合物は、様々な無機酸および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成し得る。このような塩は、動物に投与するためには薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を初めは薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、これを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に戻し変換し、引き続いて、この遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に当量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に加えることにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることができる。

10

#### 【0171】

本発明の化合物が塩基である場合は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法により、例えば、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、イソニコチン酸、乳酸、パントテン酸、重酒石酸 (b i t a r t r i c a c i d )、アスコルビン酸、2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸、グルコン酸、サッカリン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびパモ [すなわち、4, 4' - メタンジイルビス (3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸)] 酸、グルクロン酸またはガラクトン酸などのピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸などの - ヒドロキシ酸、アスパラギン酸やグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸またはケイ皮酸などの芳香族酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸で処理することにより、所望の薬学的に許容できる塩を調製することができる。

20

#### 【0172】

もともと酸性である式 I の化合物は、様々な薬理学的に許容できるカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技法により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、式 I の酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の適切な方法により、例えば、遊離酸を、アミン (第一級、第二級、または第三級)、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸化合物を、所望の薬理学的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、その結果生じた溶液を例えば、減圧下で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することができる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、その結果生じた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、例えば、化学量論的量の試薬を使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

30

40

#### 【0173】

式 I の化合物 (式 I - a または I - b の化合物を含む) の薬学的に許容できる塩は、例えば、3 つの方法の 1 つまたは複数により調製することができる:

(i) 式 I の化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる方法;

(ii) 式 I の化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによる方法、または所望の酸もしくは塩基を使用して、適切な環式前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することによる方法; または

50

( i i i ) 式 I の化合物の 1 つの塩を、適当な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換することによる方法。

【 0 1 7 4 】

3 つの反応をすべて、典型的には溶液中で実施する。その結果生じた塩は、沈殿し得るか、濾過により収集し得るか、または溶媒の蒸発により回収し得る。その結果生じた塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々であり得る。

【 0 1 7 5 】

当業者によく知られている技法に従って、例えば、結晶化により、多形を調製することができる。

10

【 0 1 7 6 】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2 種の異なる種類の結晶が可能である。第 1 の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する 1 種の均質な形態の結晶が生じる、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第 2 の種類は、それぞれが単一の鏡像異性体を含む 2 種の形態の結晶が等モル量で生じる、ラセミ混合物または集合体である。

【 0 1 7 7 】

ラセミ混合物中に存在する結晶形の両方は、ほとんど同一の物理的特性を有する可能性があるが、それらは、真のラセミ体と比較して、異なる物理的特性を有することがある。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来の技法により分離することができる。例えば、E . L . E l i e l および S . H . W i l e n による S t e r e o c h e m i s t r y of O r g a n i c C o m p o u n d s ( W i l e y , N e w Y o r k , 1 9 9 4 ) を参照されたい。

20

【 0 1 7 8 】

本発明はまた、1 個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている同位体標識された式 I の化合物を含む。同位体標識された式 I の化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはその N - オキシド）は、一般に、そうでなければ使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に知られている従来の技法により、または本明細書に記載のプロセスと類似のプロセスにより調製することができる。

30

【 0 1 7 9 】

例えば、式 I の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H . B u n d g a a r d による「D e s i g n o f P r o d r u g s」（E l s e v i e r , 1 9 8 5）に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に知られているある種の部分に置き代えることにより、本発明によるプロドラッグを生産することができる。

【 0 1 8 0 】

提示された適応症の処置に最も適切な剤形および投与経路を選択するために、式 I の化合物を溶解度および溶液安定性（p H 全域で）、透過性などのその生物製剤特性について評価すべきである。

40

【 0 1 8 1 】

医薬的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与することができる。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

【 0 1 8 2 】

これらは、単独で、または 1 種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または 1 種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて（またはその任意の組合せとして）投与することができる。一般に、これらは、1 種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共に製剤として投与される。用語「添加剤」は本明細書では、本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分を記載するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与様式、溶解性

50

および安定性に対する添加剤の作用、ならびに剤形の性質などの要因に大きく左右される。

【0183】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）を送達するために適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらの調製方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、19th Edition (Mack Publishing Company、1995)において見出すことができる。

【0184】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下、および/または化合物が口から直接、血流に入る頬側、舌面、もしくは舌下投与を伴ってもよい。

10

【0185】

経口投与に適している製剤には、錠剤などの固体、半固体、および液体系；マルチもしくはナノ微粒子、液体、または粉末を含有する軟または硬カプセル剤；ロゼンジ剤（液体充填を含む）；チューイング剤；ゲル剤；急速分散剤形；フィルム剤；卵形剤；噴霧剤；ならびに頬側/粘膜接着パッチ剤が含まれる。

【0186】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えばサシェからの再構成によって調製することもできる。

20

【0187】

本発明の化合物はまた、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986(2001)に記載されているものなどの急速溶解、急速分解剤形で使用することもできる。

【0188】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%~80重量%、より典型的には剤形の5重量%~60重量%を構成してよい。薬物に加えて、錠剤は一般的に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般的に、崩壊剤は、剤形の1重量%~25重量%、例えば、5重量%~20重量%を構成している。

30

【0189】

結合剤を一般的には使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してよい。

40

【0190】

錠剤はまた場合により、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでよい。存在する場合には、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を構成し、流動促進剤は、錠剤の0

50

． 2 重量 % ～ 1 重量 % を構成してよい。

【 0 1 9 1 】

また錠剤は一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の 0 . 2 5 重量 % ～ 1 0 重量 %、例えば 0 . 5 重量 % ～ 3 重量 % を構成する。

【 0 1 9 2 】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

【 0 1 9 3 】

例示的な錠剤は、薬物約 8 0 % まで、結合剤約 1 0 重量 % ～ 約 9 0 重量 %、希釈剤約 0 重量 % ～ 約 8 5 重量 %、崩壊剤約 2 重量 % ～ 約 1 0 重量 %、および滑沢剤約 0 . 2 5 重量 % ～ 約 1 0 重量 % を含有する。

【 0 1 9 4 】

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは熔融造粒するか、熔融凝固させるか、または押し出し、その後錠剤化することができる。最終製剤は、1 つまたは複数の層を含んでよく、被覆されていてよい、または被覆されていなくてもよく、さらにカプセル封入されていてよい。

【 0 1 9 5 】

錠剤の製剤化は、H . L i e b e r m a n および L . L a c h m a n による「P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s : T a b l e t s」、V o l . 1 ( M a r c e l D e k k e r , N e w Y o r k , 1 9 8 0 ) において論じられている。

【 0 1 9 6 】

ヒトまたは獣医学的使用のための一般用経口フィルム剤 ( c o n s u m a b l e o r a l f i l m ) は、典型的には柔軟な水溶性または水膨潤性薄膜剤形であり、これは迅速溶解性または粘膜付着性であり得、典型的には式 I の化合物、フィルム形成性ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤、または乳化剤、粘度改質剤、および溶媒を含む。製剤の一部の構成成分は、1 つより多い機能を果たし得る。

【 0 1 9 7 】

式 I の化合物 ( または薬学的に許容できるその塩もしくはその N - オキシド ) は、水溶性または水不溶性であってよい。水溶性化合物は、典型的には、1 重量 % ～ 8 0 重量 %、より典型的には 2 0 重量 % ～ 5 0 重量 % の溶質を含む。溶解性の低い化合物は、組成物のより小さい割合、典型的には 3 0 重量 % までの溶質を含み得る。別法では、式 I の化合物は、多粒子ビーズの形態であり得る。

【 0 1 9 8 】

フィルム形成性ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択され得、典型的には、0 . 0 1 ～ 9 9 重量 % の範囲で、より典型的には 3 0 ～ 8 0 重量 % の範囲で存在する。

【 0 1 9 9 】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、および香味増強剤、防腐剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、補助溶媒 ( 油を含む )、皮膚軟化剤、膨化剤、消泡剤、界面活性剤、および矯味剤が含まれる。

【 0 2 0 0 】

本発明によるフィルムは、典型的には、剥脱可能な裏張り支持体または紙上に被覆される水性薄フィルムの蒸発乾燥により調製される。これは、乾燥オープンもしくはトンネル、典型的には複合コーティング乾燥機 ( a c o m b i n e d c o a t e r d r y e r ) 中で、または凍結乾燥もしくは真空処理により実行され得る。

【 0 2 0 1 】

経口投与のための固体製剤は、即時および / または調節放出するよう製剤化され得る。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびブ

10

20

30

40

50

rogram放出が含まれる。

【0202】

本発明の目的のための適切な放出調節剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子などの他の適切な放出技法の詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology Online、25(2)、1~14、(2001)において見出される。制御放出を達成するためのチューイングガムの使用は、WO00/35298に記載されている。

【0203】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することができる。非経口投与のための適切な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、および皮下が含まれる。非経口投与のための適切なデバイスには、針（たとえば微小針）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

【0204】

非経口剤は、典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（例えば、pH3~9）などの添加剤を含有し得る水溶液であるが、一部の用途では、それらは、滅菌非水性溶液として、または滅菌、発熱物質不含の水などの適切なビヒクルと併せて用いられるべき乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。

【0205】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製剤技法を使用して容易に達成することができる。

【0206】

非経口液剤を調製する際に使用される式Iの化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）の溶解度を、溶解度増強剤の導入などの適切な製剤技法の使用により、上昇させることができる。

【0207】

非経口投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびrogram放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、懸濁剤として、または活性化合物の調節放出を提供する埋め込みデポー剤として投与するための固体、半固体、もしくは変性液体として製剤化され得る。このような製剤の例には、薬物被覆ステントならびに薬物充填ポリ(DL-乳酸-コグリコール酸)(PLGA)マイクロスフェアを含む半固体および懸濁液が含まれる。

【0208】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、局所的、皮膚（皮膚内）的、または経皮的に、皮膚または粘膜に投与することができる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、仕上げ剤、発泡剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウエハース剤、埋め込み注射剤、スポンジ剤、繊維剤、包帯剤、およびマイクロ乳剤が含まれる。リボソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を組み込むことができる。例えば、FinninおよびMorgan、J Pharm Sci、88、955~958(1999)を参照されたい。

【0209】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、超音波導入法(sonophoresis)、および顕微針または無針（たとえばPowderject(商標)、Bioject(商標)など）注射による送達が含まれる。

【0210】

局所投与のための製剤を、即時および/または調節放出するように製剤化することができる。放出調節剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およ

10

20

30

40

50

びプログラム放出が含まれる。

【0211】

本発明の化合物（薬学的に許容できるその塩を含む）はまた、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥散剤（単独で；たとえばラクトースとの乾燥配合物中で混合物として；または例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合構成成分粒子として）の形態で、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射推進剤の使用を伴って、または伴わずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（例えば、微細霧を生み出すために電気流体力学を使用するアトマイザー）またはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤として、または点鼻薬として、鼻腔内に、または吸入により投与することができる。鼻腔内使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

10

【0212】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、活性構成成分、溶媒としての噴射剤（複数可）、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの場合による界面活性剤の分散、可溶化、または放出延長のために、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または適切な代替薬剤を含む本発明の化合物（複数可）の溶液または懸濁液を含有する。

【0213】

乾燥粉末または懸濁液製剤中で用いる前に、薬物製品を、吸入による送達に適したサイズ（典型的には5ミクロン未満）に微粉状にする。これは、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な微粉砕方法により達成することができる。

20

【0214】

吸入器または注入器中で使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）、プリスター、およびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、ならびにL - ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤の粉末混合物を含有するよう製剤化することができる。ラクトースは、無水であるか、または一水和物の形態であってよい。他の適切な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

30

【0215】

微細霧を生成するために電気流体力学を使用するアトマイザー中で使用するための適切な溶液製剤は、一動作あたり1  $\mu\text{g}$  ~ 20 mgの本発明の化合物を含有し、動作体積は、1  $\mu\text{L}$  から100  $\mu\text{L}$  まで変わり得る。典型的な製剤は、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0216】

メタノールおよびレボメタノールなどの適切な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入 / 鼻腔内投与を意図した本発明の製剤に添加することができる。

40

【0217】

吸入 / 鼻腔内投与のための製剤を、例えば、PLGAを使用して、即時および / または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0218】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬量単位は、計測量を送達する弁により決定される。本発明による単位は、典型的には、0.01 ~ 100 mgの式Iの化合物を含有する計測用量または「パフ」を投与するように調整される。総1日用量は、典型的には、1  $\mu\text{g}$  ~ 200 mgの範囲であり、これを単回用量で、またはより通常では、1日を通

50

して分割用量として投与することができる。

【0219】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）を、直腸にまたは膣に、例えば坐剤、膣坐剤、または浣腸剤の形態で投与することができる。カカオバターは伝統的な座剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。

【0220】

直腸／膣投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0221】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）はまた、典型的には、等張性 pH 調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することができる。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、ゲル剤、生分解性（例えば、吸収性ゲル、スポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコーン）埋め込み注射剤、ウエハース剤、レンズ剤、およびニオソームまたはリボソームなどの微粒粒子または小胞状系が含まれる。ポリマー、例えば、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に組み込むことができる。このような製剤も、イオン泳動法により送達することができる。

【0222】

眼／耳投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0223】

本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）は、上述の投与方式のいずれかににおいて使用するために、それらの溶解性、溶解速度、矯味性、生物学的利用能、および／または安定性を改良するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの可溶性高分子物質、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

【0224】

例えば、薬物 - シクロデキストリン複合体は、ほとんどの剤形および投与経路のために一般に有用であることが見出されている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接の複合体生成に代わるものとして、シクロデキストリンを、補助添加剤として、すなわち、担体、希釈剤、または溶解補助剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および  $\gamma$ -シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願 WO 91 / 11172、WO 94 / 02518、および WO 98 / 55148 において見出すことができる。

【0225】

本発明は、本明細書に記載の疾患／状態を、別々に投与することができる活性成分の組合せで処置することに関する態様を有するので、本発明はまた、別個の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることに関する。このキットは、2種の別個の医薬組成物、すなわち、式 I の化合物、そのプロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの塩と、上記の第 2 の化合物とを含む。このキットは、容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパッケージなどの、別個の組成物を収容するための手段を含む。典型的には、キットは、別個の構成成分の投与についての説明書を含む。キットの形態は、別個の構成成分を、例えば、異なる剤形で（例えば、経口および非経口で）投与する場合に、異なる投薬間隔で投与する場合に、または処方する医師が、組合せの個々の構成成分の用量設定を所望する場合に、特に有利である。

【0226】

このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界においてよく知られており、医薬品単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。プリスターパックは、一般に、透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに凹部を形成する。この凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部の中に配置し、比較的堅い材料のシートを、凹みが形成された方向とは反対のホイル面において、プラスチックホイルに密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部の中に密封される。一部の実施形態では、シートの強度は、凹部に手で圧力をかけ、それによって凹部の位置でシートに開口部が形成されることで、錠剤またはカプセル剤をプリスターパックから取り出すことができるような強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を、前記開口部から取り出すことができる。

10

20

30

40

50

#### 【0227】

例えば、錠剤またはカプセル剤に隣り合い、そのように指定された錠剤またはカプセル剤を摂取すべきである計画の期日と一致する番号の形態で、キットにメモリーエイドを設けることが望ましいことがある。そのようなメモリーエイドの別の例は、例えば、「1週間目、月曜日、火曜日など・・・2週間目、月曜日、火曜日・・・」などのようにカードに印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形形態は、容易に明白であろう。「1日用量」は、単一の錠剤もしくはカプセル剤であっても、または所与の日に服用されるいくつかの丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、式Iの化合物の1日用量が、1個の錠剤またはカプセル剤からなってもよい一方で、第2の化合物の1日用量が、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなってもよく、その逆も同様である。メモリーエイドは、これを反映すべきである。

#### 【0228】

本発明の別の詳細な実施形態では、その意図されている使用の順序で、1日用量を1回分ずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。例えば、このディスペンサーは、計画の服薬遵守をさらに促進するように、メモリーエイドを備えている。そのようなメモリーエイドの一例は、分配された1日用量の数を表示する機械式計数機である。そのようなメモリーエイドの別の例は、液晶表示装置と連結された電池式のマイクロチップメモリ、または例えば、直近の1日用量が服用された日付を読み出す、かつ/または次の用量を服用する時期を人に気付かせる可聴式の注意信号である。

#### 【0229】

本発明を、具体的な例により、より詳細に記載する。次の例は、例示を目的として提供するものであって、本発明をいかようにも限定することを意図したものではない。当業者であれば、変更または修正しても本質的に同じ結果を得ることのできる決定的ではない様々なパラメーターが容易に分かるであろう。本発明の範囲内の追加の化合物を、これらの実施例において例示されている方法を単独で、または当技術分野で一般に知られている技術と組み合わせて使用して、調製することができる。次の実施例および調製例において、「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し、濃度に関する場合の「N」は規定を意味し、「M」はモル濃度を意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「mmol」はミリモルを意味し、「 $\mu\text{mol}$ 」はマイクロモルを意味し、「eq.」は当量を意味し、「 $^{\circ}\text{C}$ 」は摂氏温度を意味し、「MHz」はメガヘルツを意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味する。

#### 【実施例】

#### 【0230】

下記で、様々な本発明の化合物の合成を例示する。これらの実施例において例示する方法を単独で、または当技術分野で一般に知られている技法と組み合わせて使用して、本発明の範囲内の追加の化合物を調製することができる。

#### 【0231】

特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を使用した場合には、実験を、一般に、



不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）中で実施した。市販の溶媒および試薬を、一般にさらに精製することなく使用した。適切な場合には、無水溶媒を使用した（一般に、Acros OrganicsのAcroSeal（登録商標）製品またはEMD ChemicalsのDriSolV（登録商標）製品）。他の場合には、水について次のQC標準：a)ジクロロメタン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、およびテトラヒドロフランでは<100ppm；b)メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、およびジイソプロピルアミンでは<180ppmが達成されるまで、市販の溶媒を、4分子ふるいを充填されたカラムに通した。非常に感受性のある反応では、溶媒を、金属のナトリウム、水素化カルシウム、または分子ふるいでさらに処理し、使用直前に蒸留した。生成物を、一般に、さらなる反応に進めるか、または生物学的試験に送る前に真空乾燥させた。質量分析データは、液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS）、大気圧化学イオン化（APCI）、またはガスクロマトグラフィー-質量分析（GCMS）計装のいずれかから報告する。核磁気共鳴（NMR）データの化学シフトは、使用した重水素化溶媒からの残留ピークを基準とした百万分率（ppm、 $\delta$ ）で表す。一部の実施例では、キラル分離を実施して、ある種の本発明の化合物の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体またはそれらの前駆体/中間体を分離した。一部の実施例では、それらの溶離順序により、分離した鏡像異性体をENT-1およびENT-2と称する。一部の実施例では、それらの溶離順序により、分離したジアステレオ異性体をDIAST1およびDIAST2と称し；その指定は、一部の前駆体/中間体について決定され、これらの指定が、それぞれ、それらのその後の生成物に引き継がれる。一部の実施例では、鏡像異性体の旋光性は、旋光計を使用して測定した。その観察された回転データ（またはその特異的回転データ）により、時計回りの回転を伴う鏡像異性体を（+）-鏡像異性体と指定し、および半時計回りの回転を伴う鏡像異性体を（-）-鏡像異性体と指定した。ラセミ化合物は、構造に隣接する（+/-）の存在により示され、これらの場合には、示されている立体化学は、化合物の置換基の（絶対的ではなく）相対的配置を表す。

10

20

30

40

#### 【0232】

検出可能な中間体を介して進行する反応を、一般に、LCMSによって追跡し、その後の試薬を添加する前に、完全な変換まで進行させた。他の実施例または方法における手順を参照する合成では、反応条件（反応時間および温度）が変わることがある。一般に、反応を、薄層クロマトグラフィーまたは質量分析によって追跡し、適切な場合は、後処理にかけた。精製は、実験によって様々でよく、一般に、溶離液/勾配に使用した溶媒および溶媒比率は、適切な $R_f$ または保持時間が得られるように選択した。

#### 【0233】

略語：

以下は、本明細書に記載の実験手順またはスキームにおいて現れ得る略語である：

BOC（またはBoc）-tert-ブトキシカルボニル

HPLC - 高速液体クロマトグラフィー

Allyl - アリルオキシカルボニル

#### 【0234】

調製例

調製例P1～P6で、ある種の本発明の化合物を調製するために使用される一部の出発物質または中間体の調製を説明する。

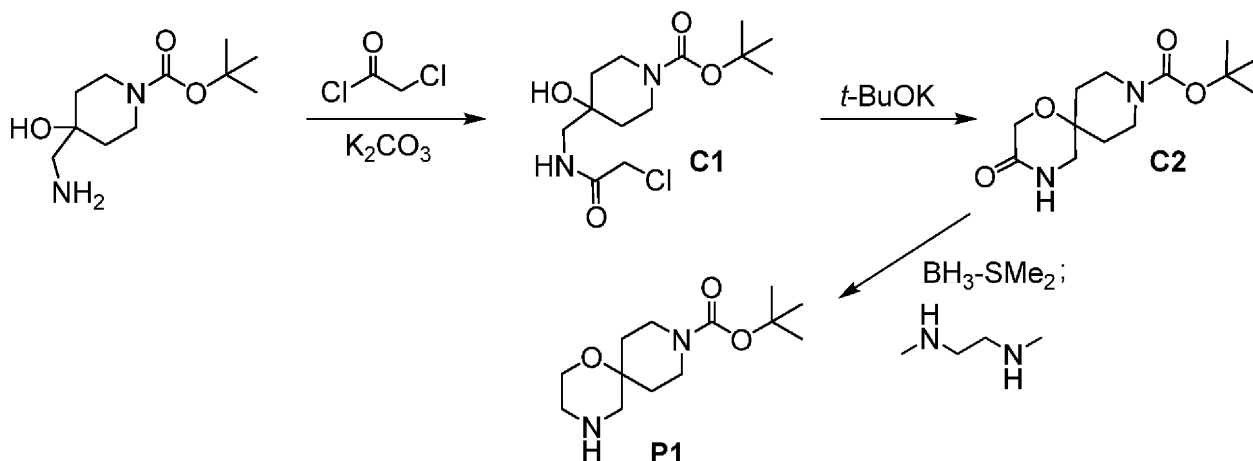
#### 【0235】

調製例P1

tert-ブチル1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート（P1）

#### 【0236】

## 【化 2 4】



10

20

30

40

50

ステップ 1. tert - ブチル 4 - { [ ( クロロアセチル ) アミノ ] メチル } - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( C 1 ) の合成。

水 ( 1 1 L ) 中の炭酸カリウム ( 1 . 3 2 k g 、 9 . 5 5 m o l ) の溶液を、酢酸エチル ( 1 1 L ) 中の tert - ブチル 4 - ( アミノメチル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 1 0 k g 、 4 . 7 8 m o l ) の溶液に添加した。混合物を 0 に冷却し、次いで、塩化クロロアセチル ( 5 9 5 g 、 5 . 2 7 m o l ) で滴下処理した。添加の完了後に、反応混合物を 2 5 に加温し、1 6 時間にわたって撹拌した。水層を酢酸エチル ( 3 × 1 0 L ) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し；残渣を tert - ブチルメチルエーテル ( 1 0 L ) で摩砕して、生成物 ( 1 0 4 0 g ) を得た。摩砕からの濾液を濃縮し、tert - ブチルメチルエーテルおよび石油エーテルの混合物 ( 1 : 1 ; 3 0 0 m L ) で摩砕して、追加の生成物 ( 1 2 3 g ) を白色の固体として得た。合わせた収量：1 . 1 6 k g 、 3 . 7 8 m o l 、 7 9 % 。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.02 (br t, J=5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.88-3.70 (br m, 2H), 3.43-3.28 (br s, 2H), 3.20 (br dd, J=11, 11 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.45 (s, 9H) .

## 【 0 2 3 7 】

ステップ 2 . tert - ブチル 3 - オキソ - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート ( C 2 ) の合成。

この反応を、2つの同様のバッチで実施した。2 - プロパノール ( 2 0 L ) 中の C 1 ( 5 4 0 g 、 1 . 7 6 m o l ) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド ( 1 . 9 8 k g 、 1 7 . 6 m o l ) を 2 5 で添加し、反応混合物を 2 5 で 1 6 時間にわたって撹拌した。真空中で溶媒を除去した後に、残渣を酢酸エチル ( 1 5 L ) と水 ( 2 0 L ) との間で分配した。水層を酢酸エチル ( 2 × 1 5 L ) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 5 L ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を tert - ブチルメチルエーテル ( 2 L ) で 2 5 で 3 時間にわたって摩砕して、生成物を白色の固体として得た。2つのバッチからの合計収量：5 4 0 g 、 2 . 0 0 m m o l 、 5 7 % 。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 6.78-6.59 (br m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96-3.74 (br s, 2H), 3.24 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.11 (br dd, J=12, 12 Hz, 2H), 1.89 (br d, J=13 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) .

## 【 0 2 3 8 】

ステップ 3 . tert - ブチル 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート ( P 1 ) の合成。

この反応を、次のとおりに 1 2 バッチで実施した。ボラン - 硫化ジメチル複合体 ( 硫化ジメチル中 1 0 M 、 7 5 m L 、 7 5 0 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 1 . 5 L ) 中の C 2 ( 5 0 g 、 1 8 0 m m o l ) の溶液に滴下添加した。反応混合物を 6 時間にわたって還流において ( 7 0 ) 加熱し、続いて、2 5 で 1 0 時間にわたって撹拌した。次い

で、これをメタノール（500 mL）でクエンチし、30分間にわたって25℃で攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた白色の固体をメタノール（1 L）に溶解し、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（65 g、740 mmol）で処理し、16時間にわたって還流において（70℃）加熱した。12の反応混合物を合わせ、真空中で濃縮して、薄黄色の油状物を得；これを、ジクロロメタン（4 L）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（4 × 2 L）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル（500 mL）で、25℃で30分間にわたって摩砕して、生成物（304 g）を白色の固体として得た。摩砕からの濾液を真空中で濃縮し、残渣を石油エーテル（200 mL）で25℃で36時間にわたって摩砕して、追加の生成物（135 g）を白色の固体として得た。合計収量：439 g、1.71 mol、77%。LCMS m/z 257.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.85-3.59 (m, 4H), 3.14 (br dd, J=11, 11 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=4.9, 4.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.02-1.84 (br m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

10

【0239】

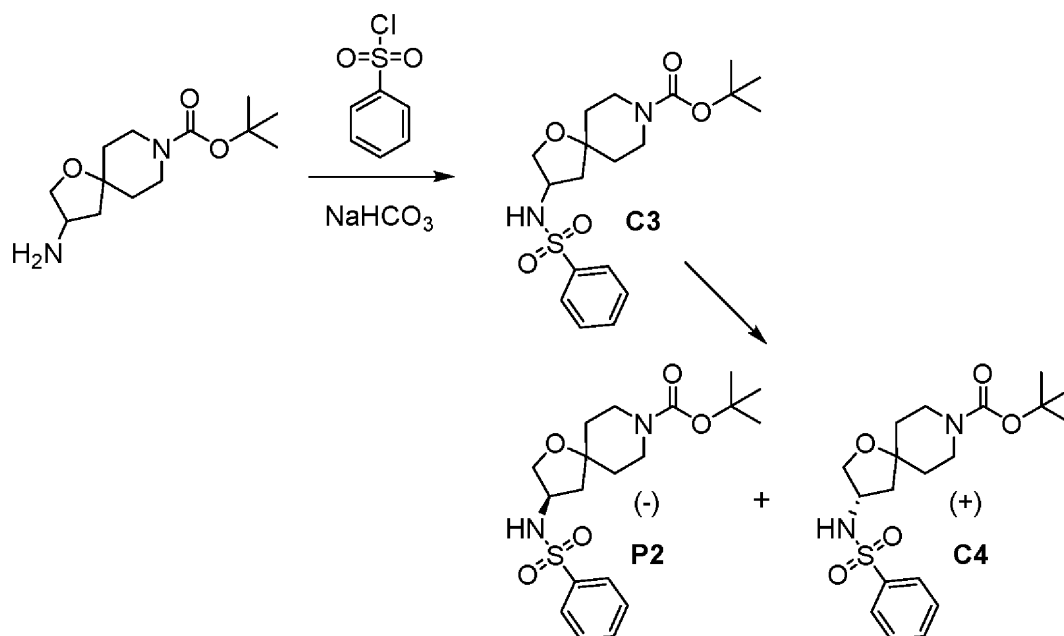
調製例 P 2

tert-ブチル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(P2)

【0240】

【化25】

20



30

ステップ1. tert-ブチル3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(C3)の合成。

ジクロロメタン(80 mL)中のtert-ブチル3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(1.98 g、7.72 mmol)の溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で処理した。ベンゼンスルホニルクロリド(1.49 mL、11.7 mmol)を滴下添加し、反応混合物を23時間にわたって室温で攪拌した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。このラセミ物質を、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中20%~50%酢酸エチル)を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：2.88 g, 7.26 mmol, 94%。LCMS m/z 395.4 [M-H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

40

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 5.00 (br

50

d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J=9.6$ , 5.7 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.96 (dd,  $J=13.4$ , 7.7 Hz, 1H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

#### 【0241】

ステップ2. tert-ブチル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(P2)およびtert-ブチル(3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(C4)の単離。

化合物C3(先行するステップから; 2.88g、7.26mmol)を、超臨界流体クロマトグラフィー[カラム: Phenomenex Lux Cellulose-3、5  $\mu$ m; 溶離液: 二酸化炭素中7.5%(1:1のメタノール/アセトニトリル)]により、その構成成分の鏡像異性体に分離した。第1溶離生成物は、マイナスの(-)回転を示す粘着性の白色の固体として得られ、これをP2と称した。収量: 1.35g、3.40mmol、45%。LCMS  $m/z$  395.5 [M-H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.81 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J=9.7$ , 5.7 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.97 (dd,  $J=13.4$ , 7.7 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

第2溶離生成物は、プラスの(+)回転を示す粘着性の白色の固体として得られ、これをC4と称した。収量: 1.15g、2.90mmol、38%。LCMS  $m/z$  395.5 [M-H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J=9.7$ , 5.7 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.97 (dd,  $J=13.4$ , 7.7 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

#### 【0242】

示されている絶対配置は、次のとおりに確立した: P2のこのバッチの一部をジクロロメタン/tert-ブチルメチルエーテルから再結晶化させ、その絶対配置を単結晶X線構造決定により決定した。

#### 【0243】

P2の単結晶X線構造決定

データ収集は、Bruker APEX回折計で室温で行った。データ収集は、オメガおよびファイスキャンからなった。

#### 【0244】

構造を、SHELXソフトウェアスーツを使用する直接的な方法により、空間群P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>において解析した。構造を後で、フルマトリックス最小二乗法により精密化した。すべての非水素原子が見出され、異方性変位パラメーターを使用して精密化した。窒素上に位置する水素原子をフリーエ差分マップから見出し、拘束距離で精密化した。残りの水素原子を、計算した位置に配置し、それらのキャリア原子に乗せた。最終精密化は、すべての水素原子での等方性変位パラメーターを含んだ。

#### 【0245】

尤度法を使用する絶対構造の解析(Hooft、2008)を、PLATON(Spek)を使用して行った。結果は、絶対構造が正確に指定されたことを示す。この方法により、構造が正確である確率が100.0であると計算される。Hooftパラメーターは、0.09のesdで、0.015と報告される。

#### 【0246】

最終R指数は、4.2%であった。最終差分フリーエは、欠失または誤入電子密度がないことを明らかにした。

#### 【0247】

関連結晶、データ収集、および精密化情報を表1にまとめる。原子座標、結合長さ、結

10

20

30

40

50

合角度、および変位パラメーターを表 2 ～ 5 に列挙する。

ソフトウェアおよび参考文献

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P.

McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, および J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R.

J. Gildea, J. A. K. Howard, および H.

Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, および A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

【 0 2 4 8 】

【 表 1 】

表1. P2の結晶データおよび構造精密化

|                           |                                                                   |                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 実験式                       | $C_{19}H_{28}N_2O_5S$                                             |                     |
| 式量                        | 396.50                                                            |                     |
| 温度                        | 276(2) K                                                          |                     |
| 波長                        | 1.54178 Å                                                         |                     |
| 結晶系                       | 斜方晶系                                                              |                     |
| 空間群                       | $P2_12_12_1$                                                      |                     |
| 単位格子寸法                    | $a = 9.79150(10)$ Å                                               | $\alpha = 90^\circ$ |
|                           | $b = 11.11580(10)$ Å                                              | $\beta = 90^\circ$  |
|                           | $c = 18.6694(2)$ Å                                                | $\gamma = 90^\circ$ |
| 体積                        | $2031.98(4)$ Å <sup>3</sup>                                       |                     |
| Z                         | 4                                                                 |                     |
| 密度(計算値)                   | $1.296$ Mg/m <sup>3</sup>                                         |                     |
| 吸収係数                      | $1.686$ mm <sup>-1</sup>                                          |                     |
| F(000)                    | 848                                                               |                     |
| 結晶サイズ                     | $0.260 \times 0.180 \times 0.140$ mm <sup>3</sup>                 |                     |
| データ収集でのシータ範囲              | $4.630 \sim 68.568^\circ$                                         |                     |
| 指数範囲                      | $-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 13,$<br>$-20 \leq l \leq 22$ |                     |
| 収集された反射                   | 9404                                                              |                     |
| 独立反射                      | 3633 [ $R_{int} = 0.0247$ ]                                       |                     |
| シータ=70.31°についての完全性        | 99.3 %                                                            |                     |
| 吸収補正                      | なし                                                                |                     |
| 精密化法                      | $F^2$ でフルマトリックス最小二乗                                               |                     |
| データ/拘束/パラメーター             | 3633 / 1 / 251                                                    |                     |
| $F^2$ に対する適合度             | 1.067                                                             |                     |
| 最終R指数[ $I > 2\sigma(I)$ ] | $R1 = 0.0418, wR2 = 0.1074$                                       |                     |
| R指数(全データ)                 | $R1 = 0.0441, wR2 = 0.1098$                                       |                     |
| 絶対構造パラメーター                | 0.017(9)                                                          |                     |
| 吸収係数                      | n/a                                                               |                     |
| 最大差分ピークおよびホール             | 0.428 および $-0.457$ e.Å <sup>-3</sup>                              |                     |

【 0 2 4 9 】

【表 2】

表2. **P2**の原子座標( $\times 10^4$ )および等価等方性変位パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。U(eq)は、直交 $U^{ij}$ テンソルのトレースの1/3と定義される。

|       | x        | y        | z        | U(eq) |    |
|-------|----------|----------|----------|-------|----|
| S(1)  | -3733(1) | 10920(1) | 849(1)   | 53(1) |    |
| N(1)  | -3045(3) | 9602(2)  | 839(2)   | 59(1) |    |
| N(2)  | 3033(2)  | 7292(2)  | 1366(2)  | 52(1) | 10 |
| O(1)  | -5113(3) | 10761(2) | 1075(1)  | 74(1) |    |
| O(2)  | -2848(3) | 11724(2) | 1218(1)  | 68(1) |    |
| O(3)  | 29(3)    | 8787(2)  | 1780(1)  | 68(1) |    |
| O(4)  | 5295(2)  | 7383(2)  | 1100(1)  | 53(1) |    |
| O(5)  | 4386(2)  | 5806(2)  | 1709(1)  | 55(1) |    |
| C(1)  | -4868(3) | 11071(3) | -483(2)  | 63(1) |    |
| C(2)  | -4920(4) | 11465(4) | -1195(2) | 76(1) | 20 |
| C(3)  | -3910(5) | 12188(4) | -1452(2) | 77(1) |    |
| C(4)  | -2853(5) | 12532(4) | -1029(2) | 80(1) |    |
| C(5)  | -2775(3) | 12136(3) | -315(2)  | 64(1) |    |
| C(6)  | -3796(3) | 11406(2) | -54(2)   | 49(1) |    |
| C(7)  | -1575(3) | 9468(3)  | 927(2)   | 49(1) |    |
| C(8)  | -1069(4) | 9583(4)  | 1697(2)  | 77(1) |    |
| C(9)  | 248(3)   | 8100(3)  | 1135(2)  | 48(1) |    |
| C(10) | -1087(3) | 8216(3)  | 724(2)   | 51(1) | 30 |
| C(11) | 601(3)   | 6821(3)  | 1356(2)  | 62(1) |    |
| C(12) | 1914(4)  | 6735(3)  | 1772(2)  | 67(1) |    |
| C(13) | 2776(3)  | 8526(3)  | 1137(2)  | 55(1) |    |
| C(14) | 1463(3)  | 8609(3)  | 722(2)   | 49(1) |    |
| C(15) | 4329(3)  | 6873(2)  | 1372(2)  | 46(1) |    |
| C(16) | 5650(3)  | 5100(3)  | 1749(2)  | 50(1) |    |
| C(17) | 6713(4)  | 5783(4)  | 2169(2)  | 69(1) |    |
| C(18) | 6126(5)  | 4758(4)  | 1005(2)  | 82(1) | 40 |
| C(19) | 5191(4)  | 3991(3)  | 2158(2)  | 62(1) |    |

## 【表 3 - 1】

表3. P2の結合長さ[Å]および角度[°]

|                |            |    |
|----------------|------------|----|
| S(1)-O(2)      | 1.423(3)   |    |
| S(1)-O(1)      | 1.426(2)   |    |
| S(1)-N(1)      | 1.613(2)   |    |
| S(1)-C(6)      | 1.772(3)   |    |
| N(1)-C(7)      | 1.456(4)   |    |
| N(2)-C(15)     | 1.353(4)   |    |
| N(2)-C(13)     | 1.459(4)   |    |
| N(2)-C(12)     | 1.468(4)   |    |
| O(3)-C(8)      | 1.400(4)   | 10 |
| O(3)-C(9)      | 1.441(4)   |    |
| O(4)-C(15)     | 1.214(4)   |    |
| O(5)-C(15)     | 1.344(3)   |    |
| O(5)-C(16)     | 1.467(3)   |    |
| C(1)-C(6)      | 1.372(5)   |    |
| C(1)-C(2)      | 1.400(5)   |    |
| C(2)-C(3)      | 1.362(6)   |    |
| C(3)-C(4)      | 1.358(6)   |    |
| C(4)-C(5)      | 1.405(5)   |    |
| C(5)-C(6)      | 1.376(4)   |    |
| C(7)-C(10)     | 1.520(4)   |    |
| C(7)-C(8)      | 1.525(5)   |    |
| C(9)-C(11)     | 1.520(4)   | 20 |
| C(9)-C(10)     | 1.521(4)   |    |
| C(9)-C(14)     | 1.526(4)   |    |
| C(11)-C(12)    | 1.506(5)   |    |
| C(13)-C(14)    | 1.503(4)   |    |
| C(16)-C(17)    | 1.508(5)   |    |
| C(16)-C(18)    | 1.514(5)   |    |
| C(16)-C(19)    | 1.518(4)   |    |
| O(2)-S(1)-O(1) | 120.73(17) |    |
| O(2)-S(1)-N(1) | 108.79(15) |    |
| O(1)-S(1)-N(1) | 106.64(15) |    |
| O(2)-S(1)-C(6) | 106.86(14) | 30 |

【 0 2 5 1 】

## 【表 3 - 2】

|                  |            |
|------------------|------------|
| O(1)-S(1)-C(6)   | 106.70(15) |
| N(1)-S(1)-C(6)   | 106.29(15) |
| C(7)-N(1)-S(1)   | 120.3(2)   |
| C(15)-N(2)-C(13) | 119.2(2)   |
| C(15)-N(2)-C(12) | 123.4(2)   |
| C(13)-N(2)-C(12) | 114.8(3)   |
| C(8)-O(3)-C(9)   | 110.9(2)   |
| C(15)-O(5)-C(16) | 122.1(2)   |
| C(6)-C(1)-C(2)   | 119.8(3)   |
| C(3)-C(2)-C(1)   | 119.6(4)   |
| C(4)-C(3)-C(2)   | 120.9(4)   |
| C(3)-C(4)-C(5)   | 120.4(4)   |
| C(6)-C(5)-C(4)   | 118.7(3)   |
| C(1)-C(6)-C(5)   | 120.6(3)   |
| C(1)-C(6)-S(1)   | 119.9(2)   |
| C(5)-C(6)-S(1)   | 119.4(3)   |
| N(1)-C(7)-C(10)  | 112.1(3)   |
| N(1)-C(7)-C(8)   | 114.8(3)   |
| C(10)-C(7)-C(8)  | 102.1(3)   |
| O(3)-C(8)-C(7)   | 107.5(3)   |
| O(3)-C(9)-C(11)  | 107.7(3)   |
| O(3)-C(9)-C(10)  | 104.4(2)   |
| C(11)-C(9)-C(10) | 114.3(3)   |
| O(3)-C(9)-C(14)  | 109.9(3)   |
| C(11)-C(9)-C(14) | 107.9(2)   |
| C(10)-C(9)-C(14) | 112.6(2)   |
| C(7)-C(10)-C(9)  | 102.8(2)   |
| C(12)-C(11)-C(9) | 113.1(3)   |
| N(2)-C(12)-C(11) | 110.1(3)   |
| N(2)-C(13)-C(14) | 110.9(3)   |
| C(13)-C(14)-C(9) | 112.6(2)   |
| O(4)-C(15)-O(5)  | 125.2(3)   |
| O(4)-C(15)-N(2)  | 124.5(3)   |
| O(5)-C(15)-N(2)  | 110.3(2)   |
| O(5)-C(16)-C(17) | 109.8(3)   |
| O(5)-C(16)-C(18) | 110.3(3)   |

10

20

30

## 【 0 2 5 2 】

## 【表 3 - 3】

|                   |          |
|-------------------|----------|
| C(17)-C(16)-C(18) | 113.0(3) |
| O(5)-C(16)-C(19)  | 102.1(2) |
| C(17)-C(16)-C(19) | 110.6(3) |
| C(18)-C(16)-C(19) | 110.4(3) |

---

 等価原子を生成するために使用された対称転換

40

## 【 0 2 5 3 】



【表 4】

表4. P2での異方性変位パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。異方性変位因子指数は、式: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$ を取る。

|       | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |    |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----|
| S(1)  | 48(1)    | 42(1)    | 69(1)    | 2(1)     | 10(1)    | 8(1)     | 10 |
| N(1)  | 44(1)    | 42(1)    | 91(2)    | 9(1)     | 4(1)     | 3(1)     |    |
| N(2)  | 41(1)    | 49(1)    | 67(2)    | 17(1)    | 2(1)     | 2(1)     |    |
| O(1)  | 57(1)    | 69(1)    | 95(2)    | 19(1)    | 28(1)    | 18(1)    |    |
| O(2)  | 80(2)    | 52(1)    | 70(1)    | -7(1)    | -6(1)    | 9(1)     |    |
| O(3)  | 66(2)    | 88(2)    | 49(1)    | -8(1)    | -5(1)    | 24(1)    | 20 |
| O(4)  | 43(1)    | 49(1)    | 68(1)    | 7(1)     | 4(1)     | 0(1)     |    |
| O(5)  | 46(1)    | 46(1)    | 73(1)    | 16(1)    | 1(1)     | 4(1)     |    |
| C(1)  | 45(2)    | 51(2)    | 92(2)    | 0(2)     | -4(2)    | -4(1)    |    |
| C(2)  | 66(2)    | 78(2)    | 84(2)    | -6(2)    | -20(2)   | 2(2)     |    |
| C(3)  | 85(3)    | 77(2)    | 69(2)    | 6(2)     | -1(2)    | 2(2)     | 30 |
| C(4)  | 77(2)    | 83(3)    | 81(2)    | 12(2)    | 15(2)    | -22(2)   |    |
| C(5)  | 53(2)    | 65(2)    | 75(2)    | 1(2)     | 2(2)     | -18(2)   |    |
| C(6)  | 40(1)    | 36(1)    | 70(2)    | -2(1)    | 5(1)     | 4(1)     |    |
| C(7)  | 42(1)    | 44(1)    | 60(2)    | 2(1)     | 4(1)     | 4(1)     |    |
| C(8)  | 78(2)    | 83(2)    | 70(2)    | -22(2)   | -9(2)    | 27(2)    | 40 |
| C(9)  | 47(2)    | 49(2)    | 48(2)    | -1(1)    | 3(1)     | 6(1)     |    |
| C(10) | 46(1)    | 49(1)    | 57(2)    | -5(1)    | 1(1)     | 7(1)     |    |
| C(11) | 44(2)    | 54(2)    | 91(2)    | 21(2)    | 9(2)     | 1(1)     |    |
| C(12) | 50(2)    | 69(2)    | 83(2)    | 35(2)    | 10(2)    | 9(2)     |    |
| C(13) | 48(2)    | 48(2)    | 68(2)    | 10(1)    | -2(1)    | 0(1)     | 40 |
| C(14) | 51(2)    | 45(1)    | 51(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 5(1)     |    |
| C(15) | 44(1)    | 43(1)    | 50(1)    | 2(1)     | -1(1)    | 2(1)     |    |
| C(16) | 51(2)    | 51(2)    | 48(2)    | 5(1)     | 1(1)     | 13(1)    |    |
| C(17) | 56(2)    | 80(2)    | 70(2)    | 17(2)    | -7(2)    | -6(2)    |    |
| C(18) | 120(4)   | 71(2)    | 56(2)    | 4(2)     | 14(2)    | 37(2)    |    |
| C(19) | 71(2)    | 51(2)    | 64(2)    | 12(1)    | -4(2)    | 10(2)    |    |

【 0 2 5 4 】

【表 5】

表5. P2での水素座標( $\times 10^4$ )および等方性変位パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

|        | x         | y        | z       | U(eq) |    |
|--------|-----------|----------|---------|-------|----|
| H(1X)  | -3660(30) | 8980(20) | 932(17) | 57(9) |    |
| H(1)   | -5558     | 10584    | -302    | 75    | 10 |
| H(2)   | -5639     | 11234    | -1490   | 91    |    |
| H(3)   | -3946     | 12450    | -1925   | 92    |    |
| H(4)   | -2177     | 13033    | -1212   | 96    |    |
| H(5)   | -2047     | 12362    | -25     | 77    |    |
| H(7)   | -1107     | 10063    | 628     | 59    |    |
| H(8A)  | -776      | 10401    | 1791    | 92    |    |
| H(8B)  | -1794     | 9380     | 2029    | 92    |    |
| H(10A) | -938      | 8151     | 212     | 61    | 20 |
| H(10B) | -1738     | 7606     | 872     | 61    |    |
| H(11A) | -137      | 6501     | 1645    | 75    |    |
| H(11B) | 674       | 6326     | 929     | 75    |    |
| H(12A) | 1811      | 7141     | 2229    | 81    |    |
| H(12B) | 2127      | 5898     | 1865    | 81    |    |
| H(13A) | 3526      | 8801     | 840     | 66    |    |
| H(13B) | 2726      | 9045     | 1554    | 66    |    |
| H(14A) | 1562      | 8173     | 275     | 59    | 30 |
| H(14B) | 1285      | 9446     | 607     | 59    |    |
| H(17A) | 7038      | 6448     | 1888    | 103   |    |
| H(17B) | 7462      | 5258     | 2281    | 103   |    |
| H(17C) | 6316      | 6080     | 2605    | 103   |    |
| H(18A) | 5376      | 4423     | 741     | 124   |    |
| H(18B) | 6844      | 4173     | 1040    | 124   |    |
| H(18C) | 6460      | 5461     | 763     | 124   | 40 |
| H(19A) | 4803      | 4229     | 2609    | 93    |    |
| H(19B) | 5962      | 3476     | 2242    | 93    |    |
| H(19C) | 4519      | 3565     | 1883    | 93    |    |

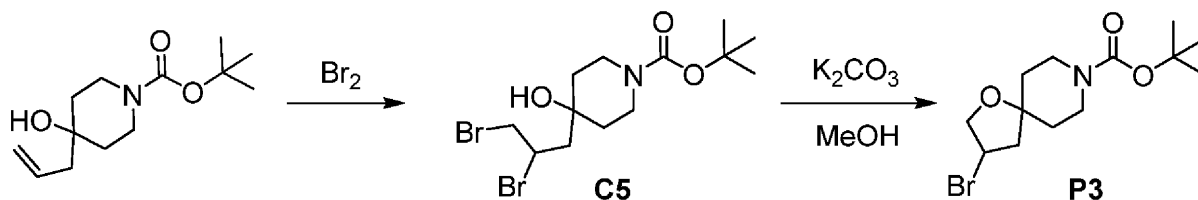
【 0 2 5 5 】

調製例 P 3

tert - ブチル 3 - プロモ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カル  
ボキシラート ( P 3 )

【 0 2 5 6 】

## 【化 2 6】



ステップ 1 . tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジブロモプロピル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( C 5 ) の合成。

この反応を、2つの同一のバッチで実施した。ジクロロメタン ( 1 . 2 L ) 中の tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 0 9 g 、 0 . 8 6 6 m o l ) の溶液を、冷水浴内で冷却した。ジクロロメタン ( 2 5 0 m L ) 中の臭素 ( 1 5 2 g 、 0 . 9 5 1 m o l ) の溶液を、反応混合物の色が強くないような速度で添加した。添加の終了時に、チオ硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを含有する水溶液を反応混合物に添加し、混合物が完全に脱色するまで、攪拌を継続した。この時点で、2つのバッチを合わせた。水層をジクロロメタン ( 3 × 4 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 × 2 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を赤色のゴム状物として得た。収量 : 6 0 0 g 、 1 . 5 m o l 、 8 7 % 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )

4.43-4.33 (m, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.91

(dd, J=10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10.0, 9.8 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H),

2.47 (dd, ABXパターンの半分, J=15.8, 2.8 Hz, 1H), 2.13 (dd,

ABXパターンの半分, J=15.7, 8.9 Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H),

1.65-1.53 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.47 (s, 9H) .

## 【 0 2 5 7 】

ステップ 2 . tert - ブチル 3 - ブロモ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( P 3 ) の合成。

炭酸カリウム ( 1 1 9 g 、 8 6 1 m m o l ) を、メタノール ( 1 . 5 L ) 中の C 5 ( 2 3 0 g 、 5 7 3 m m o l ) の冷却溶液に添加し、反応混合物を 1 0 ~ 1 5 で 1 6 時間 にわたって攪拌した。粗製の反応混合物を、C 5 ( 3 5 0 g 、 8 7 3 m m o l ; および 2 0 g 、 5 0 m m o l ) を使用した 2 つの同様の反応からの粗製の反応混合物と合わせ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた赤色の油状物を、石油エーテル ( 1 5 0 m L ) から 0 で再結晶化させて、薄黄色の固体 ( 3 6 0 g ) を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : ジクロロメタン ) に掛け、精製した物質を石油エーテル ( 1 2 0 m L ) から再結晶化させ、石油エーテル ( 3 × 4 0 m L ) で洗浄して、生成物を白色の固体として得た ( 1 8 0 g ) 。再結晶化からの母液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 0 % ~ 2 0 % 酢酸エチル ) を用いて精製した。得られた物質を石油エーテル ( 1 0 0 m L ) から再結晶化させ、石油エーテル ( 3 × 4 0 m L ) で洗浄して、追加の生成物を白色の固体として得た ( 9 5 g ) 。合計収量 : 2 7 5 g 、 0 . 8 5 9 m o l 、 5 7 % 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 4.71-4.63 (m, 1H), 4.12 (

dd, J=10.4, 4.9

Hz, 1H), 3.90 (dd, J=10.5, 3.8 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H),

2.41 (dd, J=14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=14.0, 4.0 Hz, 1H), 1.79-1.71 (m,

1H), 1.65 (br ddd, ABXYパターンの半分, J=13, 10, 4 Hz, 1H),

1.55-1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) .

## 【 0 2 5 8 】

調製例 P 4

tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - アミノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート、( 2 R ) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸塩 ( P 4 )

## 【 0 2 5 9 】

10

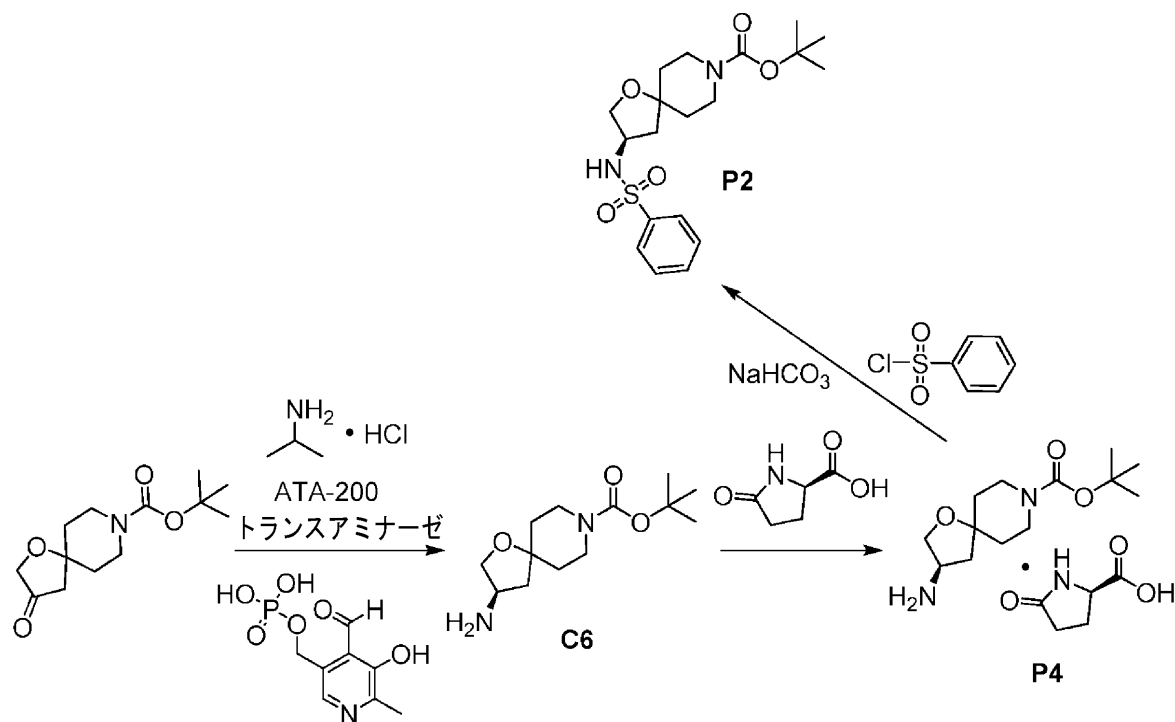
20

30

40

50

## 【化 2 7】



10

20

30

40

50

ステップ 1. tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - アミノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( C 6 ) の合成。

0 . 1 M リン酸カリウム水溶液および 2 mM 塩化マグネシウムを含有する pH 8 . 0 緩衝液を調製した。基質のストック溶液を次のとおり調製した： tert - ブチル 3 - オキソ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( 18 . 0 g、70 . 5 mmol ) を、4 % ジメチルスルホキシドを含有する水 ( 14 . 4 mL ) に溶解した。加温および攪拌が溶解のために必要であり、得られた溶液を 40 °C で維持した。

## 【 0 2 6 0 】

プロパン - 2 - アミン塩酸塩 ( 16 . 8 g、176 mmol ) を、5' - リン酸ピリドキサール水和物 ( 1 . 87 g、7 . 05 mmol ) および pH 8 . 0 緩衝液 ( 300 mL ) の混合物に添加した。得られた pH は約 6 . 5 であった； pH を、水酸化カリウム水溶液 ( 6 M；約 4 mL ) の添加により 8 に調節した。基質のストック溶液を、シリンジにより 5 mL ポーションで添加して、懸濁液を生じさせたが、まだ pH 8 であった。Codex (登録商標) ATA - 200 トランスアミナーゼ ( 1 . 4 g ) を pH 8 緩衝液 ( 20 mL ) にほぼ完全に溶解し、反応混合物に注ぎ入れた。追加の pH 8 緩衝液 ( 25 . 6 mL ) を使用して、酵素の完全な移動を保証した。反応混合物を 35 °C で、反応表面の約 0 . 5 cm 上に設置された針により窒素掃引 ( 32 mL / 分 ) しながら攪拌した。攪拌が困難であるので、真空 ( 220 Torr、300 mbar ) を 3 時間後に適用して、トランスアミノ化反応により生成したアセトン除去した。懸濁した固体を手動で破壊したが、これにより、反応混合物の攪拌が改善された。26 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、塩酸水溶液 ( 6 M、5 mL ) を添加して、pH を 8 から 6 . 5 にした。酢酸エチル ( 200 mL ) の添加の後に、混合物を 5 分間にわたって激しく攪拌し、次いで、珪藻土 ( 43 g；このフィルター助剤を水中でスラリー化し、その後、濾過用漏斗に導入した。次いで、水を除去して、密に充填された床を得た ) を通して濾過した。フィルターパッドを水 ( 120 mL ) および酢酸エチル ( 100 mL ) で順に洗浄し、合わせた濾液の水層を、水酸化カリウム水溶液 ( 6 M；約 10 mL ) で pH 9 ~ 9 . 5 に調節した。次いで、水層

をジクロロメタン (200 mL) で処理し、得られた混合物を5分間にわたって激しく攪拌し、その後、珪藻土のパッドを通して濾過した。フィルターパッドをジクロロメタン (100 mL) で洗浄し、上記と同じ手法で、合わせた濾液の水層をジクロロメタンで2回抽出し、pHを9~10に調節した (これは、両方の場合に、6 M 水酸化カリウム水溶液約2 mLを必要とした)。ジクロロメタン抽出物のすべてを合わせ、激しく攪拌しながら、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過し、真空中で濃縮して、生成物を油性の黄色の固体 (14.76 g) として得た。第4の抽出を同じ手法で実施したが、この場合は、水層を10超のpHに調節した。この抽出から得られた生成物は、白色の固体 (1.9 g) であった。合計収量: 16.61 g、64.79 mmol、92%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.95 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.6-2.2 (v br s, 2H), 2.07 (dd, J=13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

10

#### 【0261】

ステップ2. tert-ブチル(3R)-3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート、(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸塩(P4)の合成。

エタノール(400 mL)中のC6(16.61 g、64.79 mmol)の溶液を63に加熱し、(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(7.78 g、60.3 mmol)で少量ずつ処理した。次いで、反応混合物を加熱浴から取り外し、終夜冷却した。混合物を氷浴内で12に冷却し、濾過した。収集した固体を冷エタノール(2×50 mL)で、次いで、ジエチルエーテル(100 mL)で洗浄して、生成物を淡黄色の固体(19.2 g)として得た。合わせた濾液を真空中で濃縮して、溶媒約400 mLを除去した。固体の薄い線が、フラスコの内部表面周囲に形成された。これを残りの溶媒中に、渦を巻くように攪拌させて戻し; ジエチルエーテル(100 mL)を添加し、混合物を、攪拌しながら氷浴内で冷却した。約15分後に、混合物を濾過し、収集した固体をジエチルエーテル(100 mL)で洗浄して、追加の生成物を黄色の固体(1.5 g)として得た。合計収量: 20.7 g、53.7 mmol、89%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)

20

4.16 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, ABXパターンの半分, J=10.4, 5.8 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.93 (dd, J=10.3, 3.1 Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 2H), 2.53-2.36 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.85 (dd, J=14.1, 4.6 Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.59 (ddd, ABXYパターンの半分, J=18, 9, 4.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

30

#### 【0262】

絶対立体化学を確認するための、P4からP2への変換

P4の少量のサンプルを、塩化ベンゼンスルホニルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と1時間にわたって40で反応させることにより誘導体化した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を窒素流下で、抽出物から除去した。超臨界流体クロマトグラフィー分析(カラム: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H、5 μm; 移動相A: 二酸化炭素; 移動相B: メタノール; 勾配: 5%~60%B)は、99%超の鏡像異性体過剰率を有する生成物を明らかにした。P2およびC4(調製例P2を参照されたい)のサンプルの同じ条件下での注入は、P2と同一の誘導体化生成物を立証し、その絶対配置を、X線結晶解析により決定した(上記を参照されたい)。

40

#### 【0263】

tert-ブチル(3R)-3-アミノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(C6)の合成の改善。

0.1 M リン酸カリウム水溶液を含有するpH 8.0 緩衝液を調製した。基質のストック溶液を次のとおり調製した: tert-ブチル3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(4.00 g、15.7 mmol)をジメチ

50

ルスルホキシド ( 4 m L ) に溶解したが ; 溶解を行うために、多少の加温を必要とした。

【 0 2 6 4 】

プロパン - 2 - アミン、塩酸塩の水溶液 ( 4 . 0 M ; 9 . 8 0 m L 、 3 9 . 2 m m o l ) を、リン酸カリウム緩衝液 ( 6 3 . 8 m L ) と合わせた。次いで、基質溶液を 2 分かけてゆっくり添加した。この混合物を終夜撹拌した後に、C o d e x ( 登録商標 ) A T A - 2 0 0 トランスアミナーゼ ( バッチ D 1 1 0 9 9 ; 3 2 0 m g ) およびピリドキサル 5 ' - ホスファート水和物 ( 4 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を添加し、反応混合物を 2 4 時間にわたって、3 5 ° で、反応物表面上に設置された針を介して窒素掃気 ( 5 0 m L / 分 ) しながら撹拌した。次いで、p H を、塩酸水溶液 ( 1 2 M 、 約 5 0 0  $\mu$  L ) の添加により 3 . 2 に調整し、得られた混合物を、珪藻土 ( 2 . 6 g ) および酢酸エチル ( 5 0 m L ) で処理し、3 0 分にわたって撹拌した。混合物を、珪藻土のパッド ( 水 1 . 3 g で予め湿らせた ) を通して濾過し、濾液の水層を、水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 5 % ; 約 3 . 5 m L ) を添加することにより p H 1 0 . 2 に調整した。これを、t e r t - ブチルメチルエーテル ( 5 0 m L ) で繰り返し抽出し、水層を、抽出の間に、p H 1 0 . 2 に調整した。4 回の抽出の後に、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。{ t e r t - ブチルメチルエーテルまたは 2 - メチルテトラヒドロフランのいずれか中の、この種の溶液を通常、その後の反応でそのまま利用し ; C 6 の濃度を、溶液の比体積から溶媒を引き、残渣の質量を決定することにより決定した }。真空中で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。収量 : 1.85 g, 7.22 mmol, 46%.  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

10

3.94 (dd, J=8.8, 5.7 Hz, 1H),

20

3.67-3.51 (m, 3H), 3.49 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.06 (dd, J=12.9, 7.4 Hz, 1H), 1.77-1.42 (m, 5H), 1.45 (s, 9H).

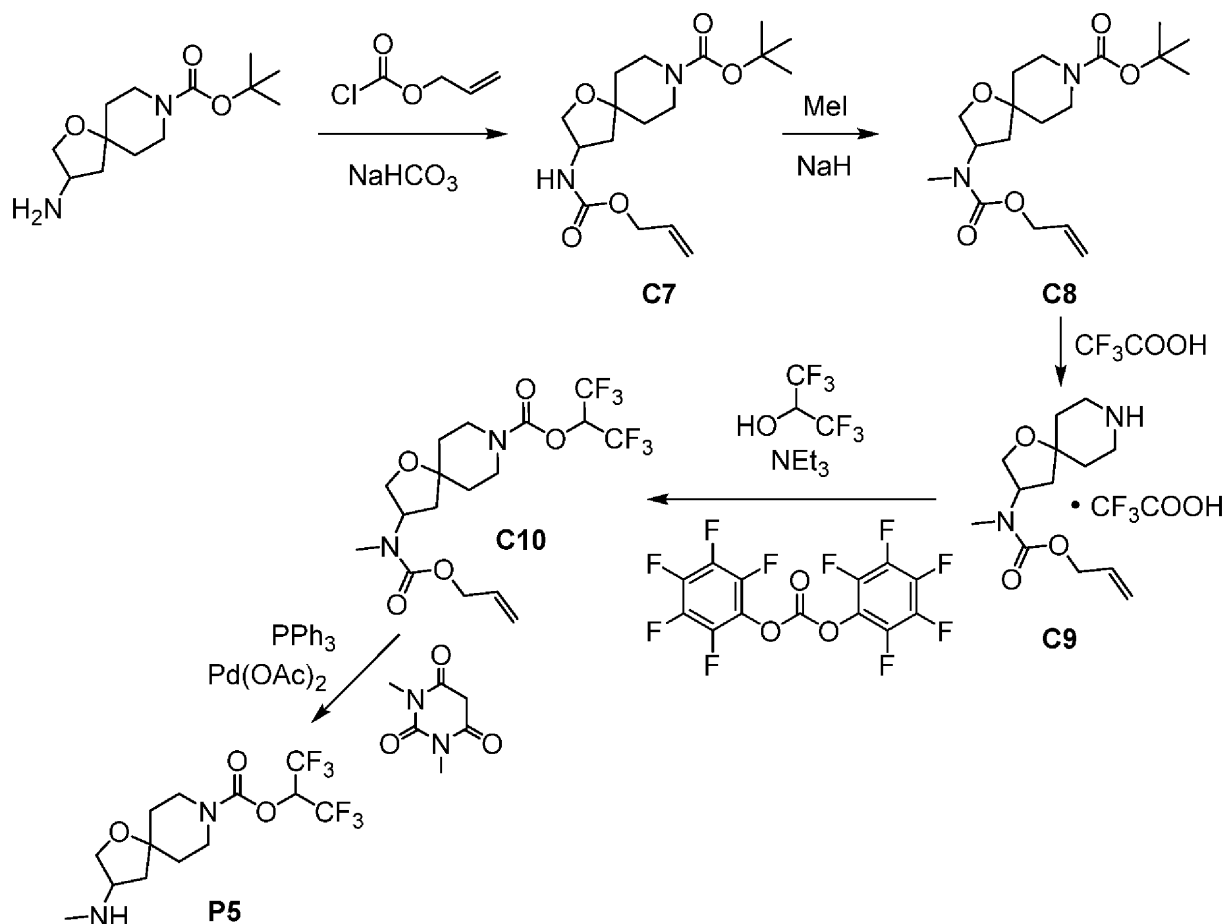
【 0 2 6 5 】

調製例 P 5

1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( P 5 )

【 0 2 6 6 】

## 【化 2 8】



10

20

ステップ 1. tert - ブチル 3 - { [ ( プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ ) カルボニル ] アミノ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( C 7 ) の合成。

プロパ - 2 - エン - 1 - イルカルボノクロリダート ( 8 . 0 6 g 、 6 6 . 9 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 2 4 0 m L ) および炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 8 0 m L ) の混合物中の tert - ブチル 3 - アミノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 1 5 . 3 g 、 5 9 . 7 m m o l ) の 0 溶液に滴下添加し、反応混合物を 2 . 5 時間かけてゆっくり室温に加温した。反応混合物を、tert - ブチル 3 - アミノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 1 . 0 g 、 3 . 9 m m o l ) を用いて実施された同様の反応と合わせ、混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水性残渣を酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) で抽出し、有機層を水 ( 2 × 1 5 0 m L ) および飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m L ) で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 0 % ~ 2 0 % 酢酸エチル ) により、生成物を白色の固体として得た。合わせた収量 : 14.0 g, 41.1 mmol, 65%. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )

30

40

5.98-5.86 (m, 1H), 5.35-5.27

(m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.94-4.84 (br m, 1H), 4.56 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.38-4.27 (br m, 1H), 4.00 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (br dd, J=9.8, 4.3 Hz, 1H), 3.66-3.54 (br m, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.14 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

## 【 0 2 6 7 】

ステップ 2. tert - ブチル 3 - { メチル [ ( プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ ) カルボニル ] アミノ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシ

50

ラート (C 8) の合成。

水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液; 2.11 g、52.8 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (250 mL) 中の C 7 (9.0 g、26 mmol) の 0 溶液に添加した。混合物を 0 で 30 分間にわたって攪拌し、その後、ヨードメタン (9.38 g、66.1 mmol) を滴下添加し、反応混合物を 1.5 時間かけて 0 から室温に加温した。次いで、これを、C 7 (100 mg、0.29 mmol) から得られた同様の反応混合物と合わせ、氷水 (400 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 150 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 4:1 の石油エーテル/酢酸エチル) を使用して精製し、生成物を淡茶色の油状物として得た。

合わせた収量: 9.0 g, 25 mmol, 95%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.00-5.89 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 5.10-4.86 (br m, 1H), 4.60 (ddd,  $J=5.5, 1.5, 1.0$  Hz, 2H), 3.94 (dd, ABX パターンの半分,  $J=9.5, 7.5$  Hz, 1H), 3.76 (dd, ABX パターンの半分,  $J=9.8, 5.3$  Hz, 1H), 3.68-3.53 (br m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.09 (dd,  $J=13.0, 9.0$  Hz, 1H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

【0268】

ステップ 3. プロパ - 2 - エン - 1 - イルメチル (1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル) カルバマート、トリフルオロ酢酸塩 (C 9) の合成。

トリフルオロ酢酸 (20 mL) を、ジクロロメタン (60 mL) 中の C 8 (6.0 g、17 mmol) の 0 溶液に添加し、反応混合物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。真空中で溶媒を除去して、生成物 (6.2 g) を淡茶色のゴム状物として得、その一部をそのまま、次のステップにおいて使用した。LCMS  $m/z$  255.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0269】

ステップ 4. 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - {メチル [(プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (C 10) の合成。

ビス (ペンタフルオロフェニル) カルボナート (6.10 g、15.5 mmol) を、アセトニトリル (60 mL) 中の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (2.60 g、15.5 mmol) の 0 溶液に添加した。トリエチルアミン (7.83 g、77.4 mmol) を添加し、反応混合物を 0 で 30 分間にわたって、次いで、28 で 2 時間にわたって攪拌し、溶液 A を得た。その間に、トリエチルアミン (2.5 g、25 mmol) を、アセトニトリル (30 mL) 中の C 9 (先行するステップから; 3.1 g、8.5 mmol) の 0 溶液にゆっくり添加した。この反応混合物を 30 分間にわたって 0 で攪拌した後に、溶液 A を添加し、反応混合物を 26 で 18 時間にわたって攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0% ~ 10% 酢酸エチル) により精製して、生成物を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR の分析から、この物質は、回転異性体の混合物として存在すると推定された。収量: 3.5 g, 7.8 mmol, 2 ステップで 92%.  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.01-5.89 (m, 1H), 5.76 (七重線,  $J=6.2$  Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.08-4.90 (br m, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.01-3.77 (m, 3H), 3.78 (dd,  $J=10.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.48-3.27 (m, 2H), [2.89 (s) および 2.88 (s), 計 3H], [2.17-2.08 (m) および 2.10 (dd,  $J=13.6, 9.0$  Hz), 計 1H], 1.88-1.67 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 1H).

【0270】

ステップ 5. 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - (メチ



ルアミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( P 5 ) の合成。

ジクロロメタン ( 6 0 m L ) 中の C 1 0 ( 3 . 3 0 g 、 7 . 3 6 m m o l ) 、 1 , 3 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 , 6 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - トリオン ( 2 . 3 0 g 、 1 4 . 7 m m o l ) 、 およびトリフェニルホスフィン ( 5 7 9 m g 、 2 . 2 1 m m o l ) の溶液に、酢酸パラジウム ( I I ) ( 1 6 5 m g 、 0 . 7 3 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油中 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル、続いて、ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % メタノールを使用する第 2 のクロマトグラフィー精製 ) により精製して、生成物を茶色のゴム状物として得た。収量 : 2.4 g, 6.6 mmol, 90%. LCMS m/z 365.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 特徴的ピーク: 5.75 (七重線, J=6.1 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.90-3.71 (br m, 3H), 2.47 (br s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.91-1.47 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

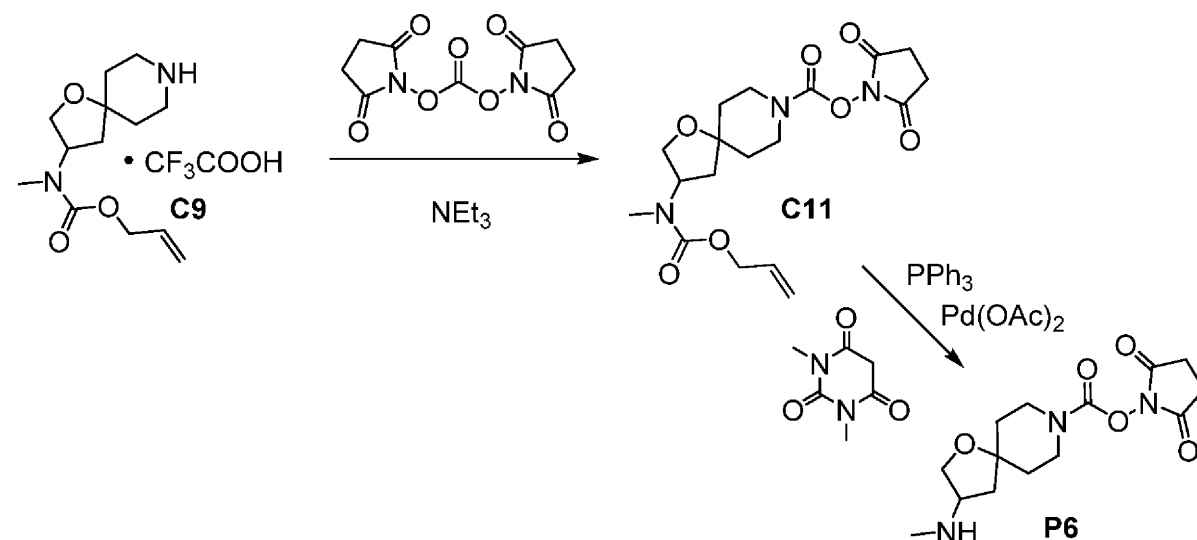
【 0 2 7 1 】

調製例 P 6

1 - ( { [ 3 - ( メチルアミノ ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ] カルボニル } オキシ ) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( P 6 )

【 0 2 7 2 】

【 化 2 9 】



ステップ 1 . プロパ - 2 - エン - 1 - イル ( 8 - { [ ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) オキシ ] カルボニル } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - イル ) メチルカルバマート ( C 1 1 ) の合成。

アセトニトリル ( 6 0 m L ) 中の C 9 ( 調製例 P 5 のステップ 3 から ; 3 . 1 g 、 8 . 5 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 . 5 5 g 、 2 5 . 2 m m o l ) の 0 溶液に、N, N' - ジスクシンイミジルカルボナート ( 3 . 2 3 g 、 1 2 . 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を 1 8 時間かけて 0 から室温に加熱し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 1 7 % ~ 5 0 % 酢酸エチル ) により精製した。得られた物質を酢酸エチル ( 8 0 m L ) に溶解し、塩酸 ( 0 . 5 M ; 4 × 3 0 m L ) 、 水 ( 3 0 m L ) 、 炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 × 3 0 m L ) 、 および飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 3 0 m L ) で順に洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。収量 : 3.0 g, 7.6 mmol, 2ステップで89%. LCMS m/z 396.1

[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.01-5.89 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.08-4.88 (br m, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 3.99-3.74 (m, 4H),

3.55-3.25 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 2.10 (dd, J=13.0, 9.0 Hz, 1H), 1.94-1.59 (m, 4H), 1.72 (dd, J=13.0, 7.0 Hz, 1H).

【0273】

ステップ2. 1 - ( { [ 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ] カルボニル } オキシ ) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( P 6 ) の合成。

ジクロロメタン ( 6 0 m L ) 中の C 1 1 ( 2 . 8 g 、 7 . 1 m m o l ) 、 1 , 3 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 , 6 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - トリオン ( 2 . 2 1 g 、 1 4 . 2 m m o l ) 、 およびトリフェニルホスフィン ( 5 5 7 m g 、 2 . 1 2 m m o l ) の溶液に、酢酸パラジウム ( I I ) ( 1 5 9 m g 、 0 . 7 0 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油中 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル、続いて、ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % メタノールを使用する第 2 のクロマトグラフィー精製 ) を使用して精製して、生成物をオレンジ色の固体として得た。LCMS および  $^1\text{H}$  NMR 分析によると、この物質は不純物を含む。収量: 2.0 g, 6.4 mmol, 90%. LCMS m/z 312.2 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 特徴的ピーク: 3.98 (dd, J=9.5, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.89-1.56 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

10

【0274】

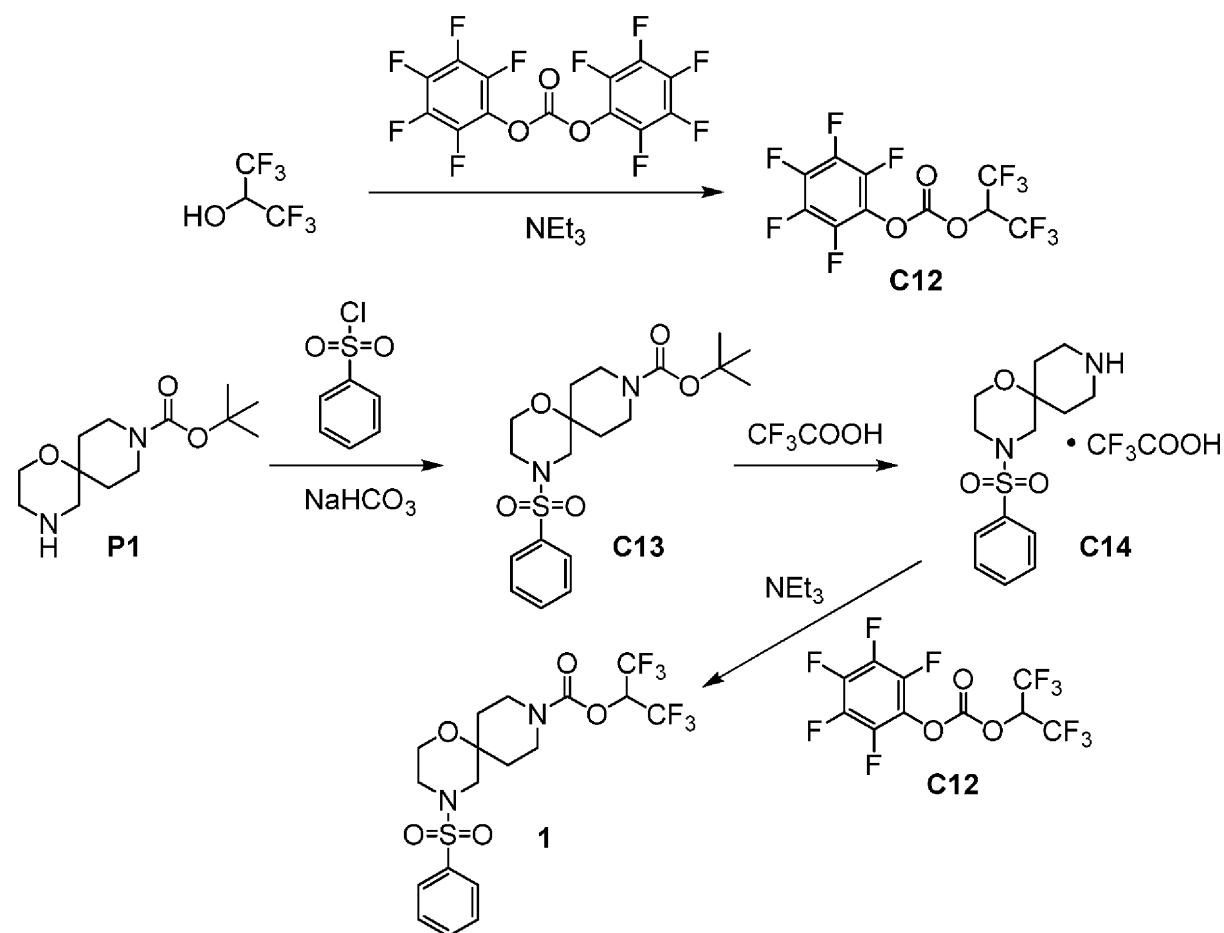
( 実施例 1 )

1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - ( フェニルスルホニル ) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシラート ( 1 )

20

【0275】

【化30】



30

40

ステップ1. 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルペンタフル

50

オロフェニルカルボナート (C 1 2) の合成。

ビス (ペンタフルオロフェニル) カルボナート (1 1 2 m g、0 . 2 8 4 m m o l) を、アセトニトリル (2 m L) 中の 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (4 7 . 9 m g、0 . 2 8 5 m m o l) の 1 5 溶液に添加し、混合物を 0 に冷却した。トリエチルアミン (1 4 4 m g、1 . 4 2 m m o l) を 0 で添加し、反応混合物を 0 で 3 0 分間にわたって攪拌し、次いで、1 5 で 2 時間にわたって攪拌した。得られた C 1 2 の溶液をそのまま、ステップ 4 で使用した。C 1 2 を利用する本明細書に記載のその後の合成では、この物質を適切な規模で生成し、C 1 2 の反応溶液をそのまま、カップリング反応で使用した。

#### 【 0 2 7 6 】

ステップ 2 . tert - ブチル 4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート (C 1 3) の合成。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 . 5 m L) およびベンゼンスルホニルクロリド (4 4 . 8 m g、0 . 2 5 4 m m o l) をジクロロメタン (3 m L) 中の P 1 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) の溶液に少量ずつ添加した。反応混合物を 1 5 で 1 6 時間にわたって攪拌した後に、これを、ジクロロメタン (2 x 3 m L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 1 : 1 石油エーテル / 酢酸エチル) により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量: 76 mg, 0.19 mmol, 95%. LCMS m/z 419.1 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75 (br d, J=7 Hz, 2H), 7.64 (br dd, ABXパターンの半分, J=7.5, 7.0 Hz, 1H), 7.57 (br dd, ABXパターンの半分, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.81-3.65 (br m, 2H), 3.79 (dd, J=5.0, 5.0 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.10-2.64 (br m, 4H), 1.98-1.79 (br m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

#### 【 0 2 7 7 】

ステップ 3 . 4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩 (C 1 4) の合成。

トリフルオロ酢酸 (1 m L) を、ジクロロメタン (4 m L) 中の C 1 3 (7 4 m g、0 . 1 9 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物を 1 5 で 2 時間にわたって攪拌した。真空中で溶媒を除去して、生成物を無色の油状物として得、これをそのまま、次のステップに進めた。LCMS m/z 296.8[M+H]<sup>+</sup>.

#### 【 0 2 7 8 】

ステップ 4 . 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (フェニルスルホニル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート (1) の合成。

アセトニトリル (3 m L) 中の C 1 4 (先行するステップから; 0 . 1 9 m m o l、トリフルオロ酢酸塩) の 0 溶液に、トリエチルアミン (9 6 . 1 m g、0 . 9 5 0 m m o l) を添加し、混合物を 0 で数分間にわたって攪拌した。化合物 C 1 2 [ステップ 1 から、アセトニトリル (2 m L) 中の粗製の反応混合物として; 0 . 2 8 4 m m o l] をこの冷溶液に滴下添加し、反応混合物を 0 で数分間にわたって攪拌し、次いで、1 5 で 2 日間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、逆相 H P L C (カラム: A g e l a D u r a s h e l l、5 μm; 移動相 A: 水中 0 . 2 2 5 % ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 5 8 % ~ 7 8 % B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 16.8 mg, 34.3 μmol, 2ステップで18%. LCMS m/z 491.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77-7.72 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 5.76 (七重線, J=6.2 Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.79 (dd, J=5.0, 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.80 (AB四重線, J<sub>AB</sub>=11.5 Hz, J<sub>AB</sub>=15.2 Hz, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).

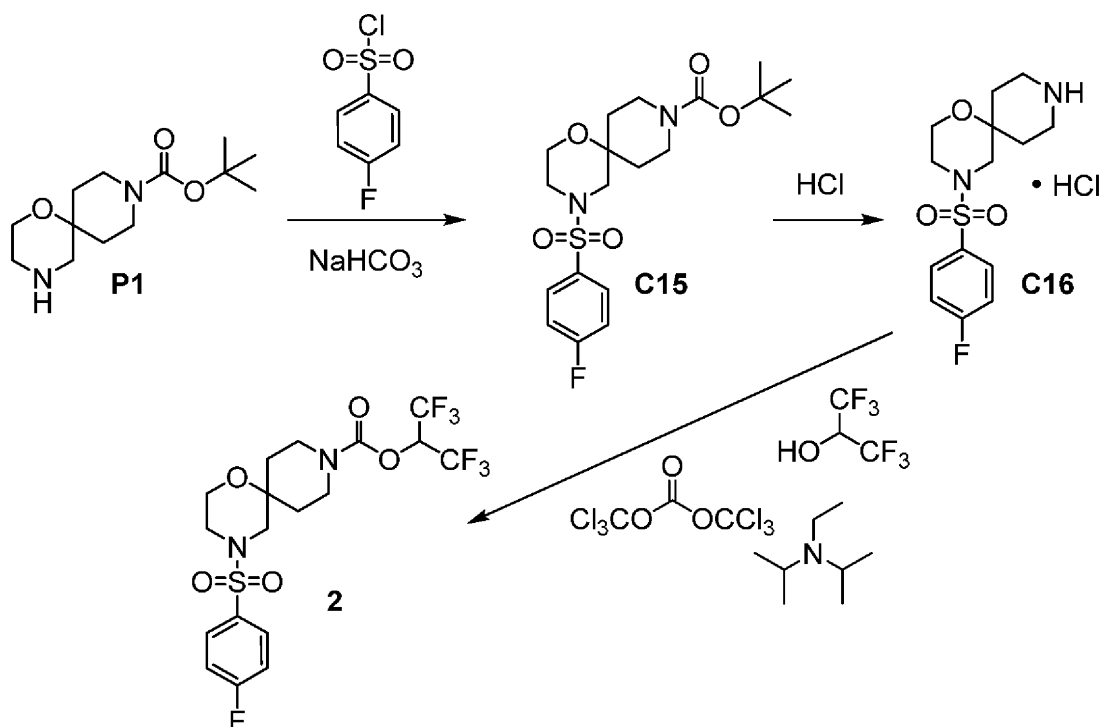
#### 【 0 2 7 9 】

## (実施例 2)

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート ( 2 )

【 0 2 8 0 】

【 化 3 1 】



10

20

ステップ 1 . tert - ブチル 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート ( C 1 5 ) の合成。

4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド ( 4 . 1 8 g、2 1 . 5 m m o l ) を、P 1 ( 5 . 0 g、2 0 m m o l )、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 5 m L )、およびジクロロメタン ( 1 9 5 m L ) の混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、その後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % メタノール ) により、生成物を白色の泡状物として得た。収量 : 8 . 4 g、2 0 m m o l、定量。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.79-7.73 ( m, 2H ), 7.28-7.22 ( m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確 ), 3.8-3.66 ( m, 2H ), 3.79 ( dd, J=5.0, 5.0 Hz, 2H ), 3.19-3.08 ( m, 2H ), 3.08-2.89 ( m, 2H ), 2.89-2.67 ( m, 2H ), 1.96-1.82 ( m, 2H ), 1.54-1.48 ( m, 2H ), 1.47 ( s, 9H ) .

30

40

【 0 2 8 1 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン、塩酸塩 ( C 1 6 ) の合成。

酢酸エチル ( 2 0 m L ) 中の C 1 5 ( 1 5 0 m g、0 . 3 6 2 m m o l ) および塩化水素の溶液の混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌し、その後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を tert - ブチルメチルエーテル ( 5 0 m L ) で洗浄して、生成物を白色の固体として得た。収量 : 1 0 5 m g、0 . 2 9 9 m m o l、8 3 %。LCMS m/z 315.1 [M+H]<sup>+</sup> .

【 0 2 8 2 】

ステップ 3 . 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウン

50

デカン - 9 - カルボキシレート (2) の合成。

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (3.00 g、17.9 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中のビス (トリクロロメチル) カルボナート (1.75 g、5.90 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.99 g、23.1 mmol) の 0 溶液に添加し、反応混合物を 20 で 14 時間にわたって攪拌した。この反応混合物の一部 (1 mL、約 0.6 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中の C16 (105 mg、0.299 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (45 mg、0.35 mmol) の 0 溶液にゆっくり添加した。さらなる N, N - ジイソプロピルエチルアミン (45 mg、0.35 mmol) をゆっくり添加したが、その間、反応混合物を 0 で維持し、その後、反応混合物を 12 時間にわたって室温で攪拌した。次いで、これを氷水に慎重に添加し、得られた混合物を、希塩酸を添加することにより pH 7 に調節し、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (15 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18、10 μm; 移動相 A: 水中 0.225 % ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 45 % ~ 75 % B) により精製して、生成物を固体として得た。収量: 65.0 mg, 0.123 mmol, 41%. LCMS m/z 509.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79-7.73 (m, 2H), 7.26 (br dd, J=8.6, 8.4 Hz, 2H), 5.76 (七重線, J=6.2 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.80 (dd, J=5.1, 4.8 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.80 (AB 四重線, J<sub>AB</sub>=11.4 Hz, J<sub>AB</sub>=14.5 Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

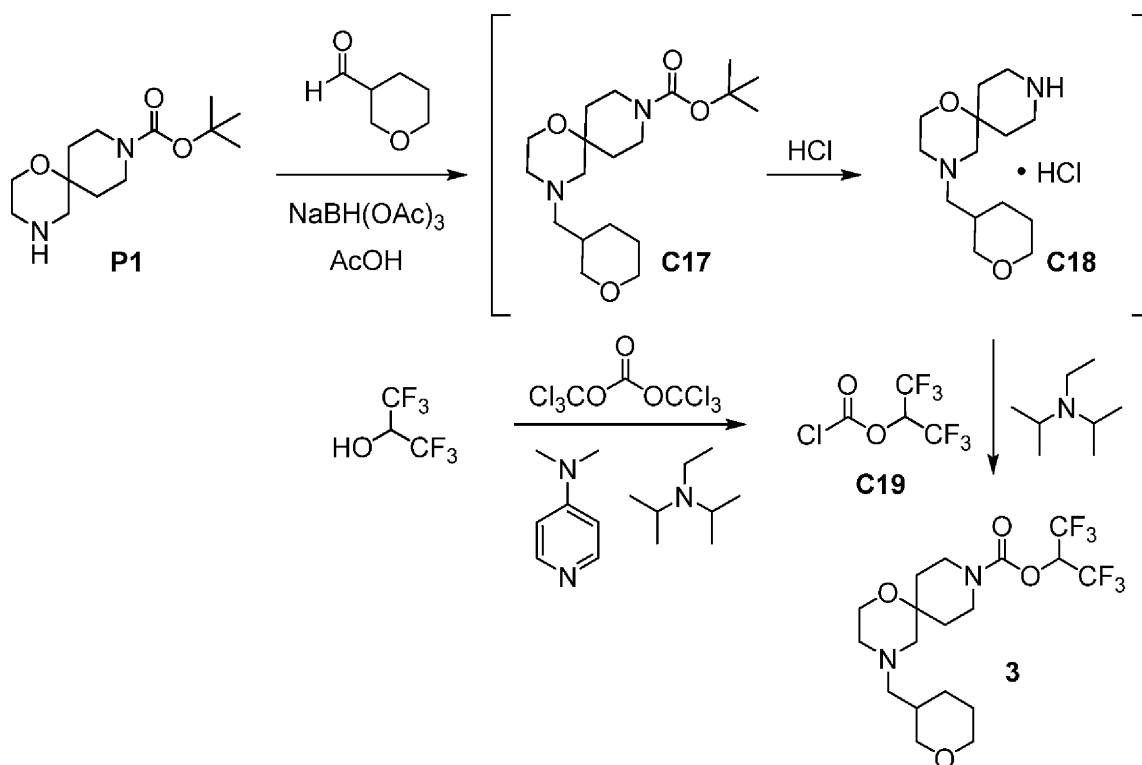
【0283】

(実施例 3)

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 9 - ジアザスピロ [5.5] ウンデカン - 9 - カルボキシレート (3)

【0284】

【化 3 2】



10

20

30

40

50

この合成を、ライブラリー形式で実施した。テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボアルデヒド ( 1 6 3  $\mu\text{mol}$ 、1 . 3 当量 ) および P 1 [ ( 1 , 2 - ジクロロエタン中の酢酸の 0 . 0 1 2 5 M 溶液 ) 中の 0 . 1 2 5 M 溶液 ; 1 . 0 mL、1 2 5  $\mu\text{mol}$ 、1 . 0 当量 ] の混合物を、密封バイアル中で 3 0 で 1 6 時間にわたって振盪し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 2 5 0  $\mu\text{mol}$ 、2 . 0 当量 ) を添加し、振盪を 3 0 で、さらに 1 6 時間にわたって継続した。溶媒を S p e e d V a c 蒸発器を使用して除去し、残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、C 1 7 ( t e r t - ブチル 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル ) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - カルボキシレート ) を得た。この物質をメタノール ( 5 0 0  $\mu\text{L}$  ) に溶解し、メタノール中の塩化水素 ( 4 . 0 M ; 1 . 0 mL、4 . 0 m m o l ) で処理し、3 0 で 2 時間にわたって振盪した。S p e e d V a c 蒸発器を使用して濃縮して、中間体 C 1 8 ( 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル ) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン、塩酸塩 ) を得た。別のバイアルで、ジクロロメタン ( 1 . 0 mL ) 中のビス ( トリクロロメチル ) カルボナート ( 0 . 3 3 当量 ) の溶液を、ジクロロメタン ( 1 . 0 mL ) 中の 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール ( 1 . 0 当量 )、4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 1 当量 )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 0 当量 ) の 0 溶液に添加し、反応混合物を 0 で 3 0 分間にわたって、次いで、3 0 で 1 6 時間にわたって撹拌して、C 1 9 ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルカルボノクロリダート ) の溶液を得た。

10

20

## 【 0 2 8 5 】

上記で合成した C 1 8 をジクロロメタン ( 1 . 0 mL ) に溶解し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 0 当量 ) で処理した。上記で合成した C 1 9 の溶液を添加し、反応混合物を 3 0 で 1 6 時間にわたって撹拌した。S p e e d V a c 蒸発器を使用して揮発性物質を除去した後に、残渣を、逆相 H P L C ( カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i C 1 8、8  $\mu\text{m}$  ; 移動相 A : 水中水酸化アンモニウム、p H 1 0 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 5 3 % ~ 9 3 % B ) により精製して、生成物を得た。収量 : 6 . 1 m g、1 4  $\mu\text{mol}$ 、1 1 %。LCMS m/z 449[M+H]<sup>+</sup>. 保持時間 2 . 7 5 分 ( 分析条件、カラム : W a t e r s X B r i d g e C 1 8、2 . 1 x 5 0 m m、5  $\mu\text{m}$  ; 移動相 A : 水中 0 . 0 3 7 5 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : アセトニトリル中 0 . 0 1 8 7 5 % トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 0 . 6 分かけて 1 % ~ 5 % B ; 3 . 4 分かけて 5 % ~ 1 0 0 % B ; 流速 : 0 . 8 mL / 分 )。

30

## 【 0 2 8 6 】

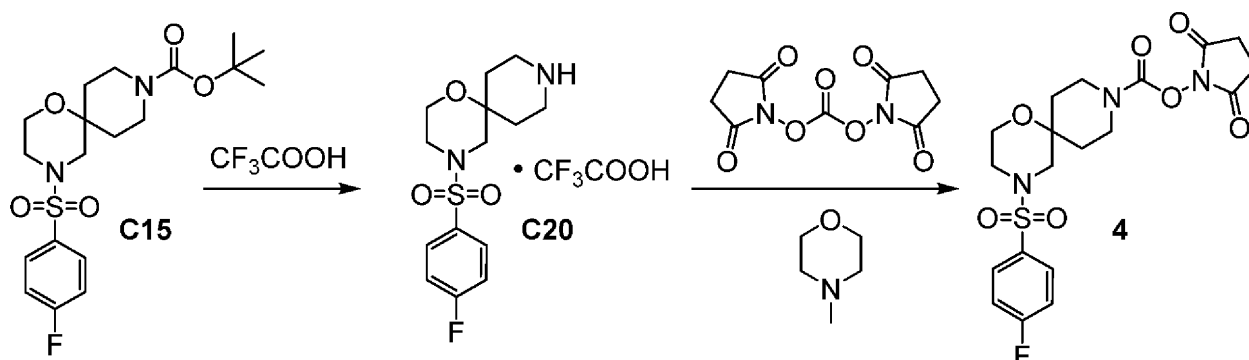
## ( 実施例 4 )

1 - [ ( { 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカ - 9 - イル } カルボニル ) オキシ ] ピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( 4 )

## 【 0 2 8 7 】

## 【 化 3 3 】

40



ステップ 1 . 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジ

50

アザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩(C20)の合成。

トリフルオロ酢酸(2 mL)を、ジクロロメタン(12 mL)中のC15(100 mg、0.24 mmol)の溶液に室温で添加し、反応混合物を室温で2時間にわたって撹拌した。真空中で濃縮して、生成物を黄色のゴム状物として得、その一部をそのまま、次のステップで使用した。

【0288】

ステップ2. 1-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(4)の合成。

4-メチルモルホリン(37 mg、0.37 mmol)およびC20(先行するステップからの物質の半分; 0.12 mmol)をジクロロメタン(3 mL)中のN,N'-ジスクシンイミジルカルボナート(31 mg、0.12 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した後に、これを真空中で濃縮し、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 10:1のジクロロメタン/メタノール)により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 16 mg, 35 μmol, 2ステップで29%. LCMS m/z 477.9 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.81-7.74

(m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.80 (dd, J=5.0, 4.5 Hz, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

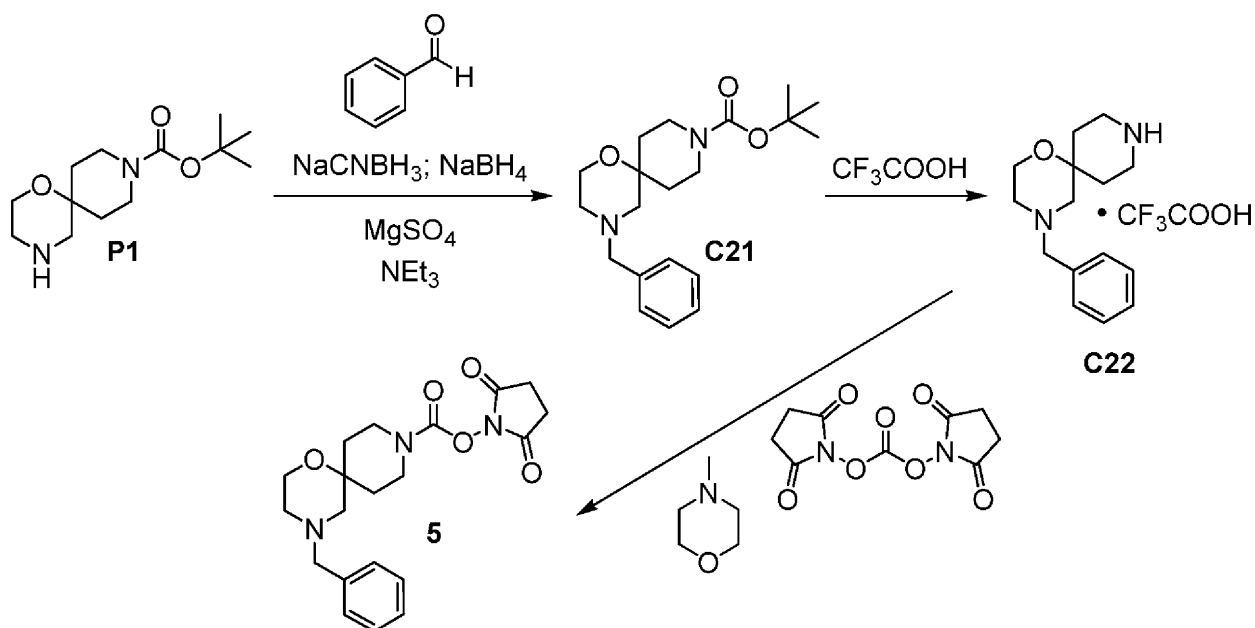
【0289】

(実施例5)

1-[(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(5)

【0290】

【化34】



ステップ1. tert-ブチル4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート(C21)の合成。

エタノール(1.5 mL)中のP1(80 mg、0.31 mmol)の懸濁液に、ベンズアルデヒド(66 mg、0.62 mmol)、硫酸マグネシウム(113 mg、0.939 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(98.1 mg、1.56 mmol)

1)、およびトリエチルアミン(253 mg、2.50 mmol)を添加した。反応混合物を45℃で14時間にわたって攪拌し、その後、これを、追加のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(100 mg、1.59 mmol)で処理し、攪拌を45℃で16時間にわたって継続した。この時点で、LCMS分析が中間体イミンの存在を示したので、ホウ水素化ナトリウム(35.4 mg、0.936 mmol)を添加した。反応混合物を45℃でさらに16時間にわたって攪拌した後に、これを濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ジクロロメタン中0%~10%メタノール)により精製して、不純な生成物を白色の固体として得た。この物質をそのまま、次のステップに進めた。LCMS m/z 347.1[M+H]<sup>+</sup>。

【0291】

10

ステップ2. 4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩(C22)の合成。

トリフルオロ酢酸(3 mL)を、ジクロロメタン(10 mL)中のC21(先行するステップから、0.31 mmol)の0.1 mL溶液に添加した。反応混合物を28℃で2時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮して、生成物を黄色のゴム状物として得た。この物質をそのまま、次のステップに進めた。LCMS m/z 278.9[M+Na]<sup>+</sup>。

【0292】

ステップ3. 1-{[(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)カルボニル]オキシ}ピロリジン-2,5-ジオン(5)の合成。

4-メチルモルホリン(117 mg、1.16 mmol)を、ジクロロメタン(2 mL)中のC22(先行するステップから; 0.31 mmol)の0.1 mL溶液に添加した。N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート(119 mg、0.464 mmol)を添加し、反応混合物を28℃で16時間にわたって攪拌し、その後、これを水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。逆相HPLC(カラム:Agela Durashell C18、5 μm; 移動相A:水中0.05%水酸化アンモニウム; 移動相B:アセトニトリル; 勾配:35%~55%B)により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。収量:4.2 mg, 11 μmol, 3ステップで4%。LCMS m/z 388.2[M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

7.35-7.24

30

(m, 5H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.75 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.6-1.42 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確)。

【0293】

(実施例6)

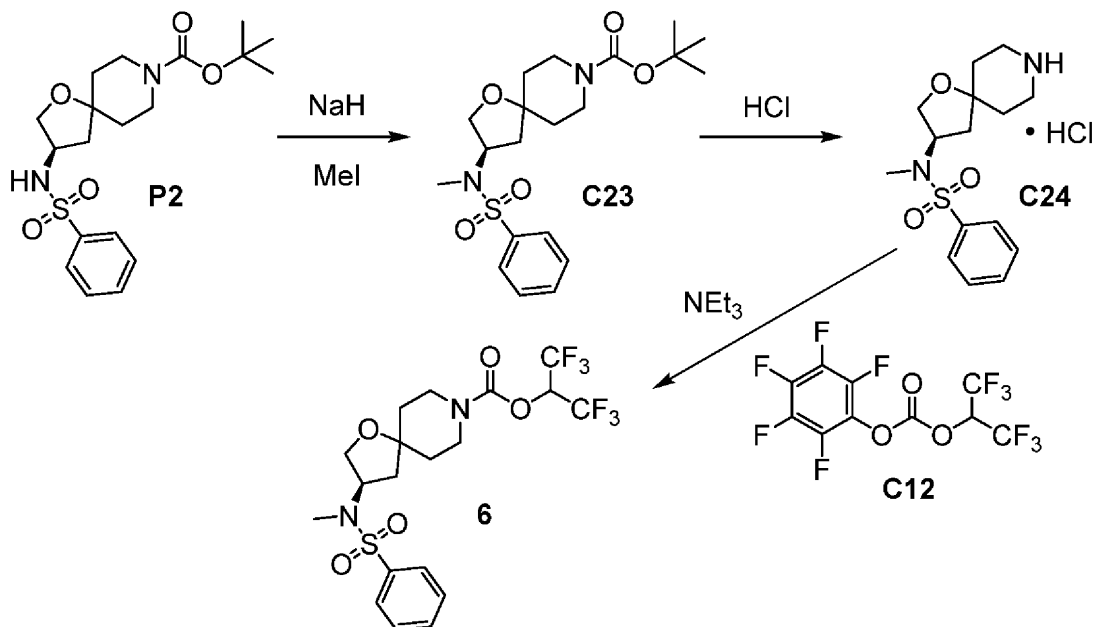
1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(6)

【0294】

40



## 【化 3 5】



10

ステップ 1. tert - ブチル (3R) - 3 - [メチル (フェニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (C23) の合成。

20

水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液; 80.7 mg、2.02 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の P2 (400 mg、1.01 mmol) の 0 溶液に添加し、反応混合物を 0 で 30 分間にわたって撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中のヨードメタン (186 mg、1.31 mmol) の溶液を冷反応混合物にゆっくり添加し、次いで、これを室温で 16 時間にわたって撹拌した。反応混合物の LCMS: m/z 433.1 [M+Na<sup>+</sup>]. 水 (70 mL) で希釈した後に、混合物を酢酸エチル (4 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0% ~ 50% 酢酸エチル) により、生成物を白色の固体として得た。収量: 390 mg, 0.950 mmol, 94%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

30

7.79 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.54 (br dd, ABX パターンの半分, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.79 (dd, J=10.0, 7.5 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.56 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.88 (dd, J=13.6, 9.0 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 1H).

## 【0295】

ステップ 2. N - メチル - N - [(3R) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、塩酸塩 (C24) の合成。

40

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の塩化水素の溶液を、ジクロロメタン (8 mL) 中の C23 (385 mg、0.938 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 1 時間にわたって 20 で撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮して、粗製の生成物 (350 mg) を白色の固体として得た。この物質の一部をそのまま、さらに精製せずに、実施例 6 および 7 の合成のために使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.86 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.64-7.58

(m, 2H), 4.76-4.68 (m, 1H), 3.82 (dd, J=10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60 (dd, J=13.6, 7.0 Hz, 1H).

## 【0296】

50

粗製の生成物の別のポーション ( 1 1 0 m g ) を、次のとおりに中和および精製のために使用した。この物質をメタノール ( 5 m L ) に溶解し、A m b e r l y s t A - 2 1 イオン交換樹脂 ( 4 0 0 m g ; メタノール 2 0 m L で事前洗浄 ) で処理し ; 得られた混合物を 2 3 で 2 時間にわたって攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を逆相 H P L C ( カラム : W a t e r s X B r i d g e C 1 8 O B D、5 μ m ; 移動相 A : 0 . 0 5 % 水酸化アンモニウムを含有する水 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 5 % ~ 9 5 % B ) により精製して、C 2 4 の遊離塩基を茶色の油状物として得た。精製中和生成物 ( C 2 4 の遊離塩基 ) に基づく補正全収量、 : 6 0 . 8 m g、0 . 1 9 6 m m o l、6 7 %。LCMS: C24の遊離塩基: m/z 310.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR: C24の遊離塩基: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

7.86-7.81 (m, 2H), 7.71-7.65

(m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.79 (dd, J=10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.92 (dd, J=13.6, 9.0 Hz, 1H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.49 (dd, J=13.6, 7.0 Hz, 1H).

【 0 2 9 7 】

ステップ 3 . 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル ( 3 R ) - 3 - [ メチル ( フェニルスルホニル ) アミノ ] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 6 ) の合成。

アセトニトリル ( 2 m L ) 中の C 2 4 ( 先行するステップから ; 1 3 0 m g、0 . 3 4 7 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 4 0 m g、2 . 3 7 m m o l ) の溶液を C 1 2 の 0 溶液 ( 0 . 6 8 m m o l を含有する、アセトニトリル中の反応溶液 ) に滴下添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間にわたって攪拌した後に、これを、追加の C 1 2 ( 0 . 6 8 m m o l を含有する、アセトニトリル中の反応溶液 ) で処理し、攪拌を 2 0 時間にわたって室温で継続した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相 H P L C ( カラム : D a i s o C 1 8、5 μ m ; 移動相 A : 水中 0 . 2 2 5 % ギ酸 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 3 0 % ~ 6 0 % B ) により精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量 : 91.6 mg, 0.182 mmol, 2ステップで52%。LCMS m/z

527.1 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.85-7.80 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 6.09 (七重線, J=6.4 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 3.80 (dd, J=10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.55 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.42-3.24 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 2.76 (s, 3H), 1.92 (dd, J=13.6, 9.0 Hz, 1H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.52 (dd, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H).

【 0 2 9 8 】

( 実施例 7 )

N - [ ( 3 R ) - 8 - { [ ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) オキシ ] カルボニル } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - イル ] - N - メチルベンゼンスルホンアミド ( 7 )

【 0 2 9 9 】

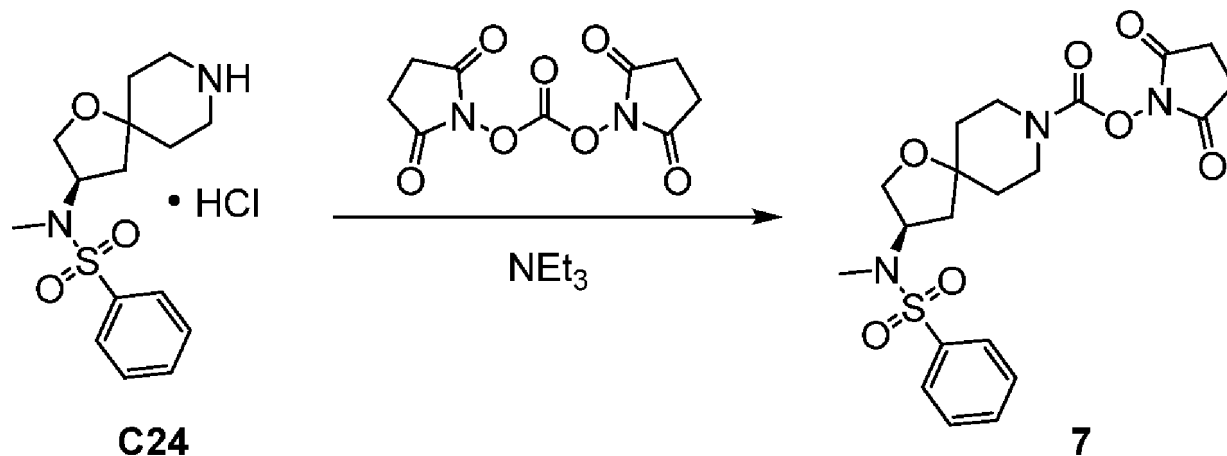
10

20

30

40

## 【化 3 6】



10

トリエチルアミン (166 mg、1.64 mmol) を、アセトニトリル (3 mL) 中の C24 (実施例 6 のステップ 2 から; 90 mg、0.243 mmol) および N, N'-ジスクシンイミジルカルボナート (66.1 mg、0.258 mmol) の 0 混合物に添加した。反応混合物を室温で 20 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (カラム: Daiiso C18、5 μm; 移動相 A: 水中 0.225 % ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 32 % ~ 62 % B) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 56.3 mg, 0.125 mmol, 2ステップで 51%. LCM S m/z

20

474.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.86-7.81 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 3.87-3.75 (br m, 1H), 3.82 (dd, J=10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.74-3.65 (br m, 1H), 3.57 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.50-3.3 (br m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 2.80 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (dd, J=13.6, 9.0 Hz, 1H), 1.81-1.67 (br m, 3H), 1.64-1.47 (br m, 1H), 1.53 (dd, J=13.4, 6.6 Hz, 1H).

## 【0300】

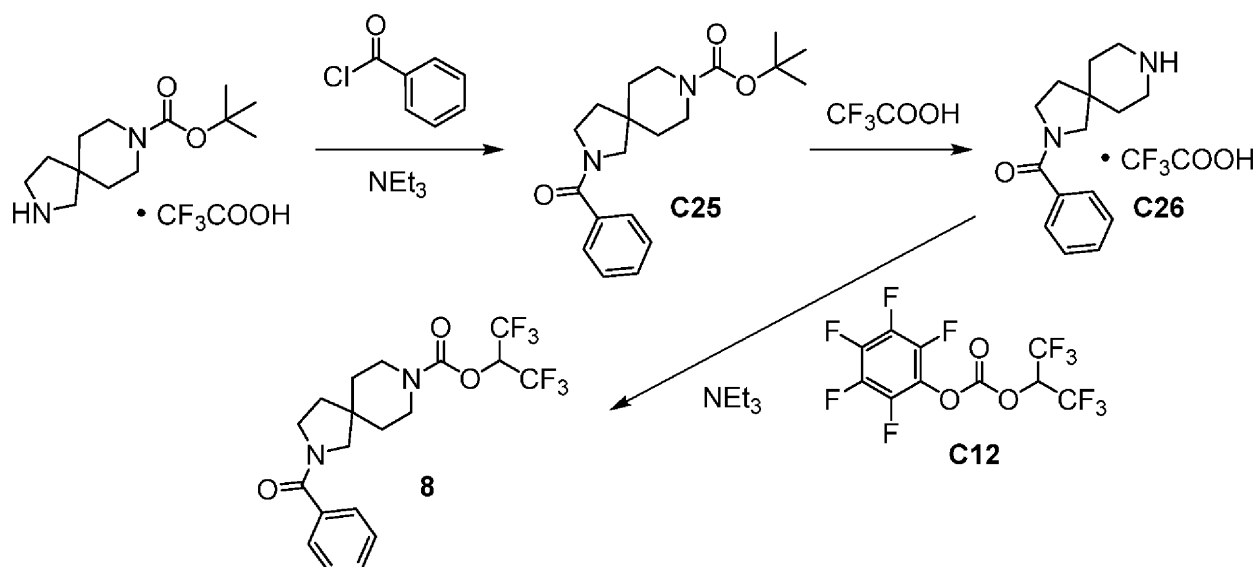
(実施例 8)

30

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 2 - ベンゾイル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (8)

## 【0301】

## 【化 3 7】



40

ステップ 1. tert - ブチル 2 - ベンゾイル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ

50

ン - 8 - カルボキシレート (C 2 5) の合成。

塩化ベンゾイル (155 mg、1.10 mmol) を、ジクロロメタン (8 mL) 中の tert - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート、トリフルオロ酢酸塩 (300 mg、0.847 mmol) およびトリエチルアミン (257 mg、2.54 mmol) の 0 溶液に添加し、反応混合物を室温にゆっくり加温し、2.5 時間にわたって撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 17% ~ 33% 酢酸エチル) により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR の分析から、この物質は、回転異性体の混合物として存在すると推定された。収量: 250 mg, 0.726 mmol, 86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.54-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 3.74 (dd, J=7.5, 7.0 Hz, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.42-3.26 (m, 4H), [1.87 (dd, J=7.5, 7.0 Hz) および 1.78 (dd, J=7.0, 7.0 Hz), 計 2H], 1.68-1.5 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), [1.48 (s) および 1.44 (s), 計 9H].

【0302】

ステップ 2. 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - イル (フェニル) メタノン、トリフルオロ酢酸塩 (C 2 6) の合成。

トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の C 2 5 (150 mg、0.435 mmol) の 0 溶液に添加した。反応混合物を室温 (29) で 5 時間にわたって撹拌し、その後、これを真空中で濃縮した。生成物を淡黄色のゴム状物として得、これをそのまま、次のステップで使用した。

【0303】

ステップ 3. 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 2 - ベンゾイル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (8) の合成。

トリエチルアミン (176 mg、1.74 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中の C 2 6 (先行するステップから; 0.435 mmol) の 0 溶液にゆっくり添加した。混合物を 30 分間にわたって 0 で撹拌した後に、C 1 2 (0.89 mmol を含有する、アセトニトリル中の反応溶液) を添加し、反応混合物を 26 で 18 時間にわたって撹拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水 (2 x 10 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell C 18、5 μm; 移動相 A: 水中 0.225% ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 40% ~ 60% B) により精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR の分析から、この物質は、回転異性体の混合物として存在すると推定された。収量: 129 mg, 0.294 mmol, 2ステップで 68%. LCMS m/z

439.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55-7.38 (m, 5H), 5.82-5.67 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), [3.60 (s) および 3.32 (s), 計 2H], 3.59-3.39 (m, 4H), [1.91 (dd, J=7.5, 7.5 Hz) および 1.82 (dd, J=7.5, 7.0 Hz), 計 2H], 1.77-1.49 (br m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

【0304】

(実施例 9)

1 - { [(2 - ベンゾイル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 8 - イル) カルボニル] オキシ } ピロリジン - 2, 5 - ジオン (9)

【0305】

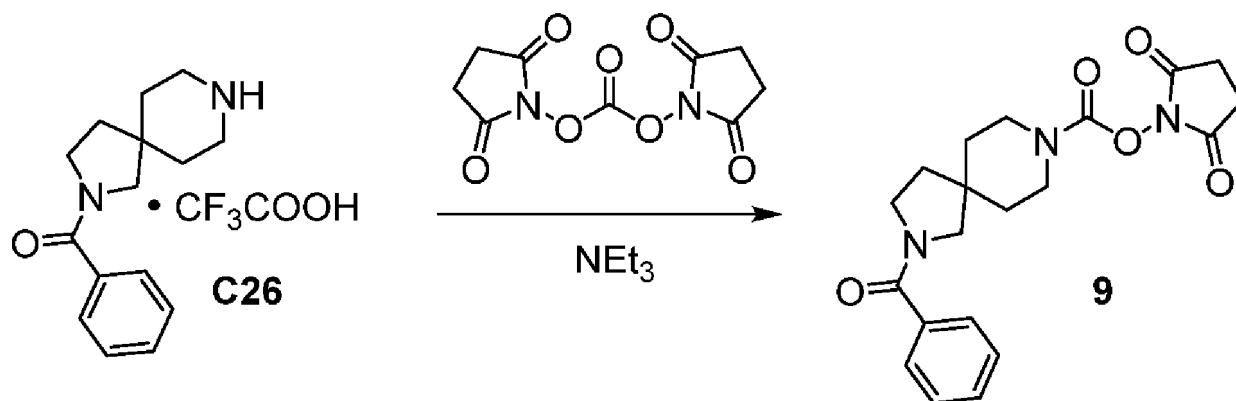
10

20

30

40

## 【化 3 8】



10

アセトニトリル (5 mL) 中の C 2 6 (104 mg、0.28 mmol) およびトリエチルアミン (88.1 mg、0.871 mmol) の 0 溶液に、N, N' - ジスクシンイミジルカルボナート (112 mg、0.437 mmol) を添加し、反応混合物を室温 (26 ) にゆっくり加温し、18 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水 (2 × 10 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell C18、5 μm; 移動相 A: 水中 0.225 % ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 15 % ~ 35 % B) を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR の分析から、この物質は、回転異性体の混合物として存在すると推定された。収量: 77.8 mg, 0.202 mmol, 72%. LCMS m/z 386.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

20

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54-7.37 (m, 5H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.62-3.38 (m, 4H), [3.59 (s) および 3.32 (s), 計 2H], [2.83 (s) および 2.80 (s), 計 4H], [1.91 (dd, J=7.5, 7.0 Hz) および 1.82 (dd, J=7.0, 7.0 Hz), 計 2H], 1.8-1.53 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

## 【0306】

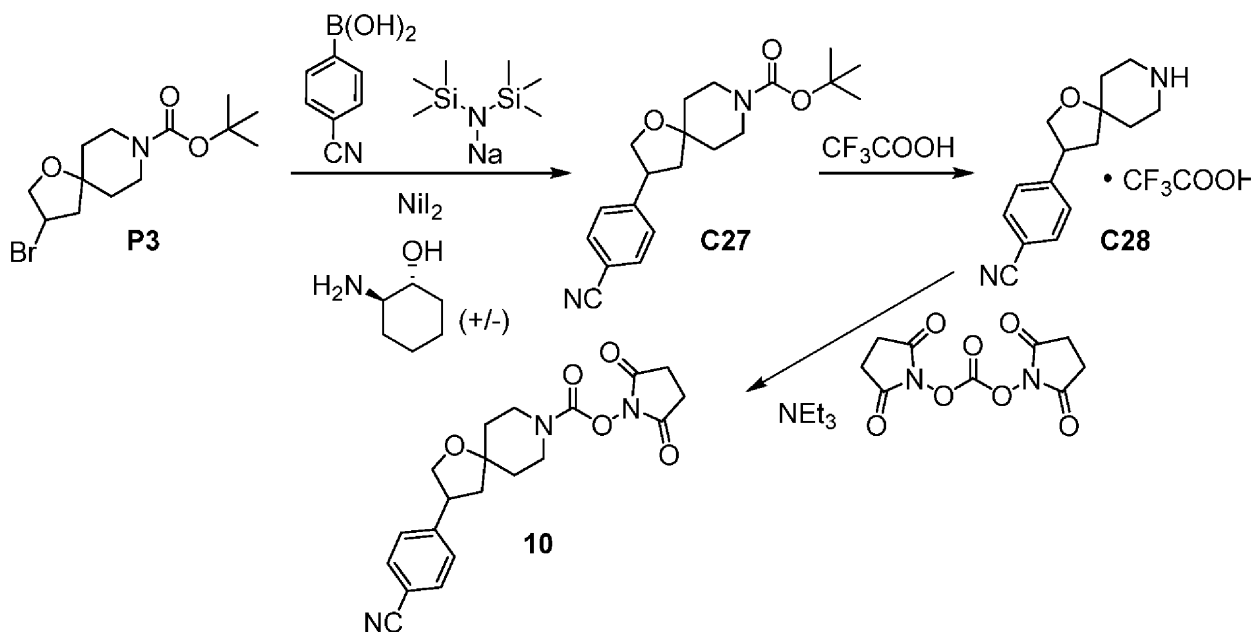
(実施例 10)

4 - (8 - { [(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] カルボニル} - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル) ベンゾニトリル (10)

30

## 【0307】

## 【化 3 9】



40

50

ステップ 1 . tert - ブチル 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( C 2 7 ) の合成。

ナトリウムビス ( トリメチルシリル ) アミド ( テトラヒドロフラン中 1 M 溶液 ; 3 . 1 2 mL、3 . 1 2 mmol ) を、2 - プロパノール ( 活性化 4 分子ふるい上で事前乾燥 ; 1 0 mL ) 中の P 3 ( 5 0 0 mg、1 . 5 6 mmol )、( 4 - シアノフェニル ) ボロン酸 ( 4 5 9 mg、3 . 1 2 mmol )、trans - 2 - アミノシクロヘキサノール ( 3 6 . 0 mg、0 . 3 1 2 mmol )、およびヨウ化ニッケル ( 9 7 . 6 mg、0 . 3 1 2 mmol ) の混合物に添加し、反応混合物を、6 0 で 1 6 時間にわたって加熱した。次いで、これを、P 3 に由来する同様の反応混合物 ( 3 0 mg、9 4 μmol ) と合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 0 % ~ 2 0 % 酢酸エチル ) を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。合わせた収量 : 420 mg, 1.23 mmol, 74%. LCMS m/z 286.9 [(M - 2-メチルプロパ-1-エン)+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.61 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 4.24 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=9.0, 8.5 Hz, 1H), 3.72-3.60 (br m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 2H), 2.30 (dd, J=12.6, 8.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, J=12.6, 10.0 Hz, 1H), [1.78-1.67 (m) および 1.63-1.51 (m), 計 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確], 1.47 (s, 9H).

【 0 3 0 8 】

ステップ 2 . 4 - ( 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - イル ) ベンゾニトリル、トリフルオロ酢酸塩 ( C 2 8 ) の合成。

トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を、ジクロロメタン ( 4 mL ) 中の C 2 7 ( 9 0 mg、0 . 2 6 mmol ) の 0 溶液に添加した。反応混合物を 2 8 で 1 時間にわたって攪拌し、その後、これを真空中で濃縮して、生成物を無色のゴム状物として得 ; この物質をそのまま、次のステップで使用した。LCMS m/z 243.0[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 3 0 9 】

ステップ 3 . 4 - ( 8 - { [ ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) オキシ ] カルボニル } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 3 - イル ) ベンゾニトリル ( 1 0 ) の合成。

アセトニトリル ( 5 mL ) 中の C 2 8 ( 先行するステップから ; 0 . 2 6 mmol ) の 0 混合物を、トリエチルアミン ( 1 8 7 mg、1 . 8 5 mmol ) で処理し、混合物を 1 0 分間にわたって 0 で攪拌した。N, N' - ジスクシンイミジルカルボナート ( 8 1 . 1 mg、0 . 3 1 7 mmol ) を添加し、攪拌を 2 8 ( 室温 ) で 1 5 時間にわたって継続した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、逆相 HPLC ( カラム : A g e l a D u r a s h e l l C 1 8、5 μm ; 移動相 A : 水中 0 . 2 2 5 % ギ酸 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 2 5 % ~ 4 5 % B ) により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量 : 48.6 mg, 0.127 mmol, 2ステップで 49%. LCMS m/z

384.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, J=8.6, 7.7 Hz, 1H), 4.01-3.91 (br m, 1H), 3.91-3.82 (br m, 1H), 3.82 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1H), 3.63-3.32 (m, 3H), 2.83 (s, 4H), 2.31 (dd, J=12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.93-1.65 (br m, 4H), 1.84 (dd, J=12.8, 9.7 Hz, 1H).

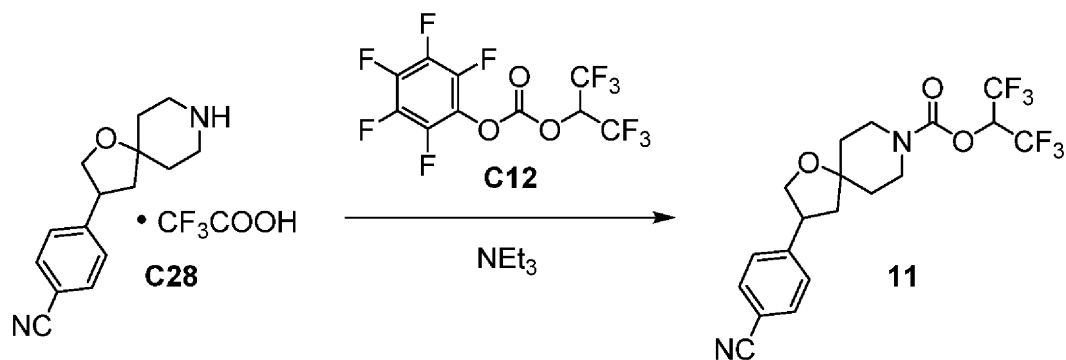
【 0 3 1 0 】

( 実施例 1 1 )

1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( 1 1 )

【 0 3 1 1 】

## 【化 4 0】



10

トリエチルアミン (187 mg、1.85 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中の **C28** (94 mg、0.26 mmol) の溶液に添加し、混合物を 10 分間にわたって撹拌した。次いで、これを 0 に冷却し、**C12** (0.60 mmol を含有する、アセトニトリル中の反応溶液) で滴下処理し、その後、反応混合物を室温に加熱し (28 から 30 に)、16 時間にわたって撹拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、残渣を、逆相 HPLC (カラム: Agela Durashell C18、5  $\mu\text{m}$ ; 移動相 A: 水中 0.225% ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 50% ~ 70% B) を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 24.5 mg, 56.1  $\mu\text{mol}$ , 22%. LCMS  $m/z$  437.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

20

7.62 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H),  
 7.35 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.77 (七重線,  $J=6.2$  Hz, 1H),  
 4.25 (br dd,  $J=8.4$ , 7.9 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.82 (dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.31 (dd,  $J=12.8$ , 8.4 Hz, 1H),  
 1.89-1.55 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確).

## 【0312】

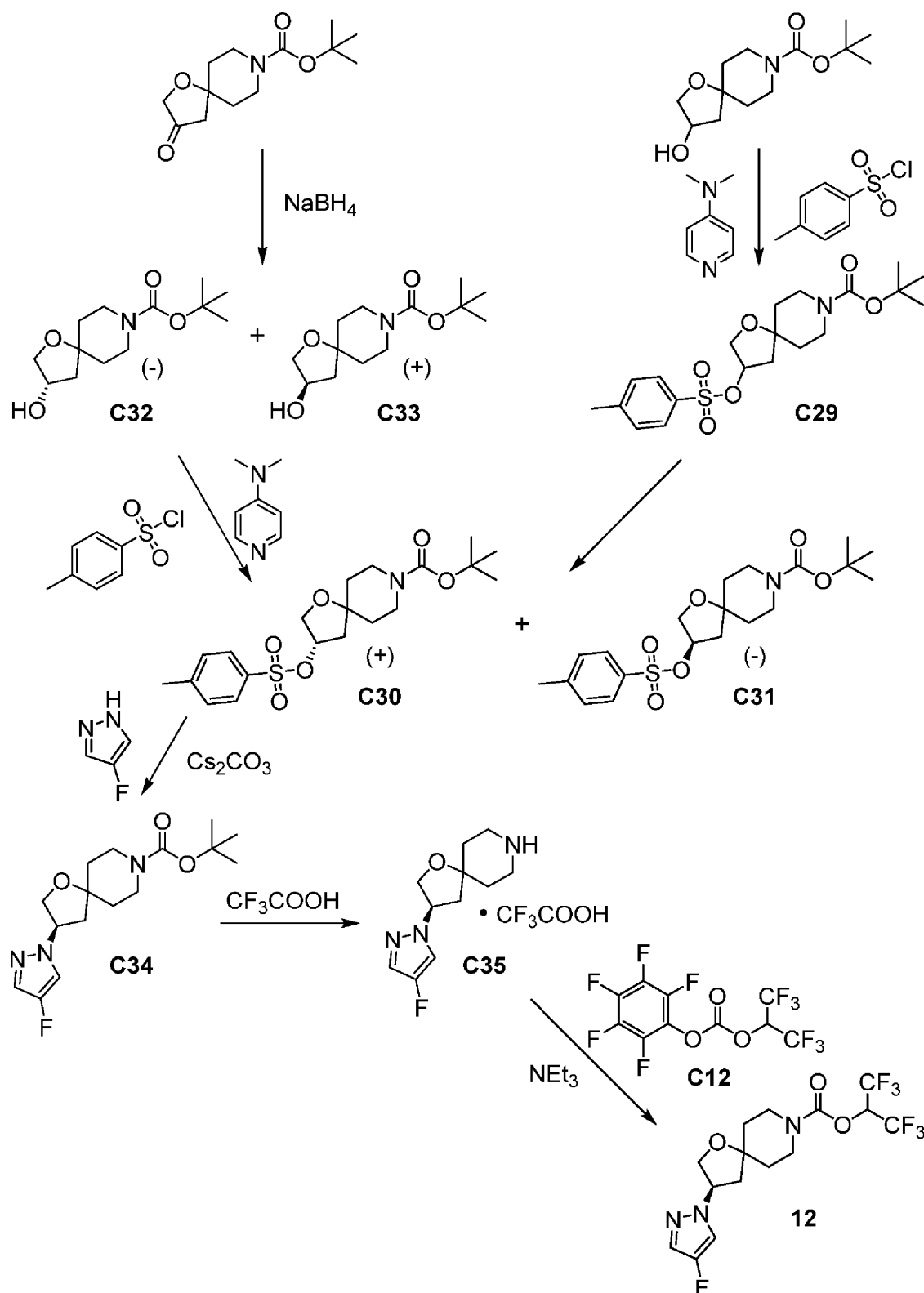
(実施例 12)

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル (3R) - 3 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (12)

30

## 【0313】

## 【化 4 1】



10

20

30

40

ステップ 1. tert - ブチル 3 - { [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] オキシ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( C 2 9 ) の合成。

p - トルエンスルホニルクロリド ( 3 5 9 m g 、 1 . 8 8 m m o l ) および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 5 5 8 m g 、 4 . 5 7 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 4 4 0 m g 、 1 . 7 1 m m o l ) の 2 7 溶液に添加した。反応

50



混合物を 25 で 16 時間にわたって攪拌し、その後、これを、tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( 30 mg、0.12 mmol ) で実施された同様の反応物と合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 0 % ~ 30 % 酢酸エチル ) を使用して精製して、生成物を無色のゴム状物として得た。

合わせた収量 : 640 mg, 1.56 mmol, 85%. LCMS m/z 434.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36

(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.13-5.06 (br m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.67-3.53 (br m, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (br dd, ABXパターンの半分, J=14.3, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (dd, ABXパターンの半分, J=14.5, 6.6 Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.45

(s, 9H).

【 0 3 1 4 】

ステップ 2 . tert - ブチル ( 3 S ) - 3 - { [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] オキシ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( C 30 ) および tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - { [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] オキシ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( C 31 ) の分離。

超臨界流体クロマトグラフィー [ カラム : Chiral Technologies Chiralpak AD、5 μm ; 移動相 : 3 : 2 の二酸化炭素 / ( 0.1 % 水酸化アンモニウムを含有するエタノール ) ] を使用して、C 29 ( 先行するステップから ; 640 mg、1.56 mmol ) をその構成成分の鏡像異性体に分離した。プラスの ( + ) 回転を示す無色のゴム状物として得られた第 1 溶離生成物を C 30 と称した。示されている C 30 の絶対立体化学は、その鏡像異性体 C 31 で決定された X 線結晶構造に基づき確立した ( 下記を参照されたい ) 。収量 : 259 mg, 0.629 mmol, 40%. LCMS m/z 434.0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.14-5.06 (br m,

1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.67-3.54 (br m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.01 (br dd, ABXパターンの半分, J=14.3, 1.8 Hz, 1H), 1.93 (dd, ABXパターンの半分, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

【 0 3 1 5 】

同じく無色のゴム状物として得られた第 2 溶離生成物はマイナスの ( - ) 回転を示し、これを C 31 と称した。収量 : 263 mg, 0.639 mmol, 41%. LCMS m/z 434.1 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.13-5.06 (br m,

1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.68-3.53 (br m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (br dd, ABXパターンの半分, J=14.3, 1.8 Hz, 1H), 1.93 (dd, ABXパターンの半分, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

【 0 3 1 6 】

C 31 のサンプルを tert - ブチルメチルエーテル / ペンタンから再結晶化させ、X 線結晶学により絶対配置を決定するために使用した :

【 0 3 1 7 】

C 31 の単結晶 X 線構造決定

単結晶 X 線解析

データ収集は、Bruker D8 Quest 回折計で室温で行った。データ収集は、オメガおよびファイスキャンからなった。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 1 8 】

構造を、SHELXソフトウェアスーツを使用する直接的な方法により、斜方晶系空間群  $P2_12_12_1$  において解析した。構造を後で、フルマトリックス最小二乗法により精密化した。すべての非水素原子が見出され、異方性変位パラメーターを使用して精密化した。

## 【 0 3 1 9 】

水素原子を、計算した位置に配置し、それらのキャリア原子に乗せた。最終精密化は、すべての水素原子での等方性変位パラメーターを含んだ。

## 【 0 3 2 0 】

尤度法を使用する絶対構造の解析 (Hooft, 2008) を、PLATON (Spek) を使用して行った。サンプルがエナンチオピュアであると想定すると、結果は、絶対構造が正確に指定されたことを示す。この方法により、構造が正確に指定されている確率が 100.0 であると計算される。Hooft パラメーターは、0.002 の esd で、0.04 と報告される。

10

## 【 0 3 2 1 】

最終 R 指数は、6.0 % であった。最終差分フーリエは、欠失または誤入電子密度がないことを明らかにした。

## 【 0 3 2 2 】

関連結晶、データ収集、および精密化情報を表 6 にまとめる。原子座標、結合長さ、結合角度、および変位パラメーターを表 7 ~ 9 に列挙する。

20

ソフトウェアおよび参考文献

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P.

McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, および J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R.

J. Gildea, J. A. K. Howard, および H.

30

Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, および A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

## 【 0 3 2 3 】

## 【表 6】

表6. C31の結晶データおよび構造精密化

|                           |                                        |                     |
|---------------------------|----------------------------------------|---------------------|
| 実験式                       | $C_{20}H_{29}NO_6S$                    |                     |
| 式量                        | 411.51                                 |                     |
| 温度                        | 296(2) K                               |                     |
| 波長                        | 1.54178 Å                              |                     |
| 結晶系                       | 斜方晶系                                   |                     |
| 空間群                       | $P2_12_12_1$                           |                     |
| 単位格子寸法                    | $a = 6.0597(12)$ Å                     | $\alpha = 90^\circ$ |
|                           | $b = 9.7363(17)$ Å                     | $\beta = 90^\circ$  |
|                           | $c = 36.602(6)$ Å                      | $\gamma = 90^\circ$ |
| 体積                        | 2159.5(7) Å <sup>3</sup>               |                     |
| Z                         | 4                                      |                     |
| 密度(計算値)                   | 1.266 Mg/m <sup>3</sup>                |                     |
| 吸収係数                      | 1.627 mm <sup>-1</sup>                 |                     |
| F(000)                    | 880                                    |                     |
| 結晶サイズ                     | 0.16 x 0.06 x 0.02 mm <sup>3</sup>     |                     |
| データ収集でのシータ範囲              | 2.414 ~ 70.149°                        |                     |
| 指数範囲                      | -6 ≤ h ≤ 6, -11 ≤ k ≤ 11, -37 ≤ l ≤ 38 |                     |
| 収集された反射                   | 19628                                  |                     |
| 独立反射                      | 3492 [ $R_{int} = 0.0878$ ]            |                     |
| シータ=67.679°についての完全性       | 88.4%                                  |                     |
| 吸収補正                      | 経験的                                    |                     |
| 精密化法                      | F <sup>2</sup> でフルマトリックス最小二乗           |                     |
| データ/拘束/パラメーター             | 3492 / 0 / 257                         |                     |
| F <sup>2</sup> に対する適合度    | 1.089                                  |                     |
| 最終R指数[ $I > 2\sigma(I)$ ] | $R1 = 0.0596$ , $wR2 = 0.1092$         |                     |
| R指数(全データ)                 | $R1 = 0.1215$ , $wR2 = 0.1263$         |                     |
| 絶対構造/パラメーター               | 0.051(15)                              |                     |
| 最大差分ピークおよびホール             | 0.174および-0.149 e.Å <sup>-3</sup>       |                     |

10

20

【 0 3 2 4 】

【表 7】

表7. **C31**の原子座標( $\times 10^4$ )および等価等方性変位パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。U(eq)は、直交 $U^{ij}$ テンソルのトレースの1/3と定義される。

|       | x        | y        | z       | U(eq)  |    |
|-------|----------|----------|---------|--------|----|
| S(1)  | 5947(3)  | 9247(2)  | 4251(1) | 82(1)  |    |
| N(1)  | 7765(7)  | 7309(4)  | 2389(1) | 65(1)  |    |
| O(1)  | 7264(8)  | 10289(4) | 4410(1) | 98(1)  | 10 |
| O(2)  | 3603(7)  | 9332(5)  | 4263(1) | 106(1) |    |
| O(3)  | 6491(6)  | 9126(4)  | 3835(1) | 74(1)  |    |
| O(4)  | 9650(6)  | 7625(3)  | 3283(1) | 80(1)  |    |
| O(5)  | 4826(7)  | 7516(4)  | 2018(1) | 95(1)  |    |
| O(6)  | 8242(5)  | 8058(4)  | 1823(1) | 67(1)  |    |
| C(1)  | 8816(11) | 7478(7)  | 4584(1) | 79(2)  |    |
| C(2)  | 9399(12) | 6205(8)  | 4717(1) | 88(2)  | 20 |
| C(3)  | 7981(15) | 5107(7)  | 4702(2) | 98(2)  |    |
| C(4)  | 8699(18) | 3713(8)  | 4844(2) | 159(4) |    |
| C(5)  | 5973(15) | 5321(9)  | 4549(2) | 111(2) |    |
| C(6)  | 5312(12) | 6579(8)  | 4415(2) | 92(2)  |    |
| C(7)  | 6761(9)  | 7668(6)  | 4427(1) | 70(2)  |    |
| C(8)  | 8759(10) | 9334(6)  | 3703(1) | 72(2)  |    |
| C(9)  | 9928(13) | 8002(7)  | 3642(2) | 103(2) |    |
| C(10) | 8621(8)  | 8694(5)  | 3072(1) | 56(1)  | 30 |
| C(11) | 8632(10) | 9931(5)  | 3328(2) | 74(2)  |    |
| C(12) | 10002(8) | 8919(5)  | 2733(1) | 61(1)  |    |
| C(13) | 10002(9) | 7693(6)  | 2482(1) | 67(2)  |    |
| C(14) | 6421(10) | 6993(6)  | 2707(1) | 76(2)  |    |
| C(15) | 6345(9)  | 8214(5)  | 2959(1) | 65(2)  |    |
| C(16) | 6789(10) | 7629(5)  | 2073(2) | 61(1)  |    |
| C(17) | 7526(9)  | 8625(6)  | 1472(2) | 66(2)  |    |
| C(18) | 6298(12) | 7567(6)  | 1249(2) | 95(2)  | 40 |
| C(19) | 9684(11) | 9020(7)  | 1295(2) | 99(2)  |    |
| C(20) | 6135(12) | 9903(6)  | 1540(2) | 93(2)  |    |

## 【表 8 - 1】

表 8. C31 の結合長さ[Å]および角度[°]

|             |           |
|-------------|-----------|
| S(1)-O(1)   | 1.416(4)  |
| S(1)-O(2)   | 1.424(4)  |
| S(1)-O(3)   | 1.562(4)  |
| S(1)-C(7)   | 1.738(6)  |
| N(1)-C(16)  | 1.336(6)  |
| N(1)-C(13)  | 1.447(7)  |
| N(1)-C(14)  | 1.453(6)  |
| O(3)-C(8)   | 1.471(7)  |
| O(4)-C(9)   | 1.372(6)  |
| O(4)-C(10)  | 1.438(5)  |
| O(5)-C(16)  | 1.212(6)  |
| O(6)-C(16)  | 1.337(6)  |
| O(6)-C(17)  | 1.463(6)  |
| C(1)-C(2)   | 1.378(8)  |
| C(1)-C(7)   | 1.384(8)  |
| C(1)-H(1)   | 0.9300    |
| C(2)-C(3)   | 1.372(9)  |
| C(2)-H(2)   | 0.9300    |
| C(3)-C(5)   | 1.356(10) |
| C(3)-C(4)   | 1.517(9)  |
| C(4)-H(4A)  | 0.9600    |
| C(4)-H(4B)  | 0.9600    |
| C(4)-H(4C)  | 0.9600    |
| C(5)-C(6)   | 1.379(9)  |
| C(5)-H(5)   | 0.9300    |
| C(6)-C(7)   | 1.378(8)  |
| C(6)-H(6)   | 0.9300    |
| C(8)-C(11)  | 1.493(7)  |
| C(8)-C(9)   | 1.496(7)  |
| C(8)-H(8)   | 0.9800    |
| C(9)-H(9A)  | 0.9700    |
| C(9)-H(9B)  | 0.9700    |
| C(10)-C(12) | 1.513(6)  |
| C(10)-C(15) | 1.514(7)  |

10

20

30

【 0 3 2 2 6 】

## 【表 8 - 2】

|                  |          |    |
|------------------|----------|----|
| C(10)-C(11)      | 1.526(6) |    |
| C(11)-H(11A)     | 0.9700   |    |
| C(11)-H(11B)     | 0.9700   |    |
| C(12)-C(13)      | 1.506(7) |    |
| C(12)-H(12A)     | 0.9700   |    |
| C(12)-H(12B)     | 0.9700   |    |
| C(13)-H(13A)     | 0.9700   |    |
| C(13)-H(13B)     | 0.9700   |    |
| C(14)-C(15)      | 1.507(7) |    |
| C(14)-H(14A)     | 0.9700   |    |
| C(14)-H(14B)     | 0.9700   | 10 |
| C(15)-H(15A)     | 0.9700   |    |
| C(15)-H(15B)     | 0.9700   |    |
| C(17)-C(19)      | 1.510(7) |    |
| C(17)-C(18)      | 1.511(7) |    |
| C(17)-C(20)      | 1.523(7) |    |
| C(18)-H(18A)     | 0.9600   |    |
| C(18)-H(18B)     | 0.9600   |    |
| C(18)-H(18C)     | 0.9600   |    |
| C(19)-H(19A)     | 0.9600   |    |
| C(19)-H(19B)     | 0.9600   |    |
| C(19)-H(19C)     | 0.9600   |    |
| C(20)-H(20A)     | 0.9600   |    |
| C(20)-H(20B)     | 0.9600   | 20 |
| C(20)-H(20C)     | 0.9600   |    |
| O(1)-S(1)-O(2)   | 120.5(3) |    |
| O(1)-S(1)-O(3)   | 109.6(2) |    |
| O(2)-S(1)-O(3)   | 104.1(2) |    |
| O(1)-S(1)-C(7)   | 108.8(3) |    |
| O(2)-S(1)-C(7)   | 108.9(3) |    |
| O(3)-S(1)-C(7)   | 103.5(2) |    |
| C(16)-N(1)-C(13) | 123.9(5) |    |
| C(16)-N(1)-C(14) | 119.6(5) |    |
| C(13)-N(1)-C(14) | 113.1(4) |    |
| C(8)-O(3)-S(1)   | 120.5(3) |    |
| C(9)-O(4)-C(10)  | 111.9(4) | 30 |

## 【 0 3 2 7 】

## 【表 8 - 3】

|                  |          |    |
|------------------|----------|----|
| C(16)-O(6)-C(17) | 121.6(4) |    |
| C(2)-C(1)-C(7)   | 119.8(6) |    |
| C(2)-C(1)-H(1)   | 120.1    |    |
| C(7)-C(1)-H(1)   | 120.1    |    |
| C(3)-C(2)-C(1)   | 121.7(6) |    |
| C(3)-C(2)-H(2)   | 119.1    |    |
| C(1)-C(2)-H(2)   | 119.1    |    |
| C(5)-C(3)-C(2)   | 117.3(7) |    |
| C(5)-C(3)-C(4)   | 122.4(7) |    |
| C(2)-C(3)-C(4)   | 120.2(7) |    |
| C(3)-C(4)-H(4A)  | 109.5    | 10 |
| C(3)-C(4)-H(4B)  | 109.5    |    |
| H(4A)-C(4)-H(4B) | 109.5    |    |
| C(3)-C(4)-H(4C)  | 109.5    |    |
| H(4A)-C(4)-H(4C) | 109.5    |    |
| H(4B)-C(4)-H(4C) | 109.5    |    |
| C(3)-C(5)-C(6)   | 122.9(7) |    |
| C(3)-C(5)-H(5)   | 118.5    |    |
| C(6)-C(5)-H(5)   | 118.5    |    |
| C(7)-C(6)-C(5)   | 119.2(6) |    |
| C(7)-C(6)-H(6)   | 120.4    |    |
| C(5)-C(6)-H(6)   | 120.4    |    |
| C(6)-C(7)-C(1)   | 119.0(6) |    |
| C(6)-C(7)-S(1)   | 119.2(5) | 20 |
| C(1)-C(7)-S(1)   | 121.8(5) |    |
| O(3)-C(8)-C(11)  | 108.0(5) |    |
| O(3)-C(8)-C(9)   | 111.9(5) |    |
| C(11)-C(8)-C(9)  | 102.9(5) |    |
| O(3)-C(8)-H(8)   | 111.3    |    |
| C(11)-C(8)-H(8)  | 111.3    |    |
| C(9)-C(8)-H(8)   | 111.3    |    |
| O(4)-C(9)-C(8)   | 108.5(5) |    |
| O(4)-C(9)-H(9A)  | 110.0    |    |
| C(8)-C(9)-H(9A)  | 110.0    |    |
| O(4)-C(9)-H(9B)  | 110.0    |    |
| C(8)-C(9)-H(9B)  | 110.0    | 30 |

## 【 0 3 2 8 】

## 【表 8 - 4】

|                     |          |    |
|---------------------|----------|----|
| H(9A)-C(9)-H(9B)    | 108.4    |    |
| O(4)-C(10)-C(12)    | 107.8(4) |    |
| O(4)-C(10)-C(15)    | 108.5(4) |    |
| C(12)-C(10)-C(15)   | 109.0(4) |    |
| O(4)-C(10)-C(11)    | 103.8(4) |    |
| C(12)-C(10)-C(11)   | 112.8(4) |    |
| C(15)-C(10)-C(11)   | 114.5(4) |    |
| C(8)-C(11)-C(10)    | 105.0(4) |    |
| C(8)-C(11)-H(11A)   | 110.8    |    |
| C(10)-C(11)-H(11A)  | 110.8    |    |
| C(8)-C(11)-H(11B)   | 110.8    | 10 |
| C(10)-C(11)-H(11B)  | 110.8    |    |
| H(11A)-C(11)-H(11B) | 108.8    |    |
| C(13)-C(12)-C(10)   | 112.7(4) |    |
| C(13)-C(12)-H(12A)  | 109.0    |    |
| C(10)-C(12)-H(12A)  | 109.0    |    |
| C(13)-C(12)-H(12B)  | 109.0    |    |
| C(10)-C(12)-H(12B)  | 109.0    |    |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 107.8    |    |
| N(1)-C(13)-C(12)    | 110.4(4) |    |
| N(1)-C(13)-H(13A)   | 109.6    |    |
| C(12)-C(13)-H(13A)  | 109.6    |    |
| N(1)-C(13)-H(13B)   | 109.6    |    |
| C(12)-C(13)-H(13B)  | 109.6    | 20 |
| H(13A)-C(13)-H(13B) | 108.1    |    |
| N(1)-C(14)-C(15)    | 110.0(4) |    |
| N(1)-C(14)-H(14A)   | 109.7    |    |
| C(15)-C(14)-H(14A)  | 109.7    |    |
| N(1)-C(14)-H(14B)   | 109.7    |    |
| C(15)-C(14)-H(14B)  | 109.7    |    |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 108.2    |    |
| C(14)-C(15)-C(10)   | 112.5(4) |    |
| C(14)-C(15)-H(15A)  | 109.1    |    |
| C(10)-C(15)-H(15A)  | 109.1    |    |
| C(14)-C(15)-H(15B)  | 109.1    |    |
| C(10)-C(15)-H(15B)  | 109.1    | 30 |

## 【 0 3 2 9 】



## 【表 8 - 5】

|                     |          |    |
|---------------------|----------|----|
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 107.8    |    |
| O(5)-C(16)-O(6)     | 124.1(5) |    |
| O(5)-C(16)-N(1)     | 123.9(5) |    |
| O(6)-C(16)-N(1)     | 112.0(5) |    |
| O(6)-C(17)-C(19)    | 102.6(4) |    |
| O(6)-C(17)-C(18)    | 111.3(4) |    |
| C(19)-C(17)-C(18)   | 111.5(5) |    |
| O(6)-C(17)-C(20)    | 109.3(4) |    |
| C(19)-C(17)-C(20)   | 110.0(5) |    |
| C(18)-C(17)-C(20)   | 111.8(5) |    |
| C(17)-C(18)-H(18A)  | 109.5    | 10 |
| C(17)-C(18)-H(18B)  | 109.5    |    |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 109.5    |    |
| C(17)-C(18)-H(18C)  | 109.5    |    |
| H(18A)-C(18)-H(18C) | 109.5    |    |
| H(18B)-C(18)-H(18C) | 109.5    |    |
| C(17)-C(19)-H(19A)  | 109.5    |    |
| C(17)-C(19)-H(19B)  | 109.5    |    |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 109.5    |    |
| C(17)-C(19)-H(19C)  | 109.5    |    |
| H(19A)-C(19)-H(19C) | 109.5    |    |
| H(19B)-C(19)-H(19C) | 109.5    |    |
| C(17)-C(20)-H(20A)  | 109.5    |    |
| C(17)-C(20)-H(20B)  | 109.5    | 20 |
| H(20A)-C(20)-H(20B) | 109.5    |    |
| C(17)-C(20)-H(20C)  | 109.5    |    |
| H(20A)-C(20)-H(20C) | 109.5    |    |
| H(20B)-C(20)-H(20C) | 109.5    |    |

---

等価原子を生成するために使用された対称転換。

## 【 0 3 3 0 】

## 【表 9】

表9. C31での異方性変位パラメーター( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。異方性変位因子指数は、式:-

$2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11}+...+2hka^*b^*U^{12}]$ を取る。

|       | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |    |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----|
| S(1)  | 86(1)    | 94(1)    | 66(1)    | -7(1)    | 4(1)     | 3(1)     | 10 |
| N(1)  | 48(3)    | 88(3)    | 59(3)    | 3(3)     | -3(2)    | -14(2)   |    |
| O(1)  | 117(4)   | 94(3)    | 84(3)    | -29(2)   | 3(2)     | -13(3)   |    |
| O(2)  | 74(3)    | 141(4)   | 105(3)   | 13(3)    | 12(2)    | 20(3)    |    |
| O(3)  | 78(3)    | 83(3)    | 63(3)    | 2(2)     | -3(2)    | -4(2)    |    |
| O(4)  | 113(3)   | 60(2)    | 66(3)    | 2(2)     | -17(2)   | 26(2)    |    |
| O(5)  | 52(3)    | 150(4)   | 83(3)    | -3(2)    | -5(2)    | -27(3)   | 20 |
| O(6)  | 50(2)    | 87(2)    | 63(3)    | 7(2)     | 7(2)     | -2(2)    |    |
| C(1)  | 81(4)    | 98(5)    | 56(4)    | -1(3)    | -8(3)    | -19(4)   |    |
| C(2)  | 92(5)    | 112(6)   | 61(4)    | 6(4)     | -22(3)   | 1(5)     |    |
| C(3)  | 139(8)   | 89(5)    | 66(5)    | 0(4)     | -19(4)   | -22(5)   |    |
| C(4)  | 229(11)  | 99(6)    | 148(7)   | 36(5)    | -64(7)   | -15(6)   |    |
| C(5)  | 122(7)   | 109(6)   | 102(5)   | -2(4)    | -29(5)   | -43(5)   | 30 |
| C(6)  | 85(5)    | 103(5)   | 90(5)    | -6(4)    | -18(3)   | -18(4)   |    |
| C(7)  | 68(4)    | 94(4)    | 48(3)    | -9(3)    | -4(3)    | -9(3)    |    |
| C(8)  | 72(4)    | 75(4)    | 69(4)    | -9(3)    | -4(3)    | -7(4)    |    |
| C(9)  | 125(6)   | 116(5)   | 69(5)    | -6(4)    | -17(4)   | 45(5)    |    |
| C(10) | 57(4)    | 53(3)    | 57(3)    | 8(3)     | 1(2)     | 7(3)     |    |
| C(11) | 94(5)    | 47(3)    | 80(5)    | -7(3)    | 14(3)    | 0(3)     | 40 |
| C(12) | 44(3)    | 65(3)    | 75(4)    | 4(3)     | 1(2)     | -3(3)    |    |
| C(13) | 47(3)    | 85(4)    | 68(4)    | -4(3)    | 1(2)     | 4(3)     |    |
| C(14) | 69(4)    | 94(4)    | 65(4)    | 1(3)     | 10(3)    | -27(3)   |    |
| C(15) | 52(4)    | 80(4)    | 64(4)    | 11(3)    | 12(3)    | 0(3)     |    |
| C(16) | 50(4)    | 66(4)    | 67(4)    | -6(3)    | 4(3)     | -9(3)    |    |
| C(17) | 67(4)    | 71(4)    | 59(4)    | 4(3)     | 3(3)     | 0(3)     | 50 |
| C(18) | 117(6)   | 88(4)    | 82(5)    | -13(3)   | -10(4)   | -3(4)    |    |
| C(19) | 89(5)    | 110(5)   | 98(5)    | 15(4)    | 33(4)    | -4(4)    |    |
| C(20) | 97(5)    | 76(4)    | 105(5)   | -1(3)    | -2(4)    | 22(4)    |    |

## 【0331】

ステップ3. tert - ブチル (3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシラート (C32) および tert - ブチル (3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシラー

ト ( C 3 3 ) の合成。

ホウ水素化ナトリウム ( 4 4 5 m g 、 1 1 . 8 m m o l ) を、メタノール ( 5 9 m L ) 中の *tert* - ブチル 3 - オキソ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( 1 . 5 0 g 、 5 . 8 8 m m o l ) の 0 溶液に添加し、反応混合物を 2 3 で 2 時間にわたって撹拌した。溶媒を真空中で除去した後に、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、および減圧下で濃縮して、C 3 2 および C 3 3 の混合物を無色の油状物として得た。ラセミ体生成物の収量: 1.45 g, 5.63 mmol, 96%. GCMS *m/z* 257.1 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.54-4.48 (br m, 1H), 3.93 (dd, ABXパターンの半分, J=10.2, 4.3 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.67-3.53 (br m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 1.97 (dd, ABXパターンの半分, J=13.7, 6.2 Hz, 1H), 1.89-1.48 (m, 6H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.46 (s, 9H).

10

#### 【 0 3 3 2 】

このラセミ物質の一部 ( 1 . 3 0 g 、 5 . 0 5 m m o l ) を、超臨界流体クロマトグラフィー [ カラム: Phenomenex Lux アミロース - 1、5 μm; 移動相: 8 5 : 1 5 の二酸化炭素 / ( 0 . 2 % 水酸化アンモニウムを含有するメタノール ) ] により、その構成成分に分離した。マイナスの ( - ) 回転を示すゴム状物として得られた第 1 分離生成物を C 3 2 と称した。収量: 6 5 0 m g 、 2 . 5 3 m m o l 、 分離では 5 0 % 。 プラスの ( + ) 回転を示す固体として得られた第 2 分離生成物を C 3 3 と称した。収量: 6 2 0 m g 、 2 . 4 1 m m o l 、 分離では 4 8 % 。 示された C 3 2 および C 3 3 の絶対立体化学は、C 3 2 から C 3 0 への変換に基づき指定した ( ステップ 4 を参照されたい ) 。

20

#### 【 0 3 3 3 】

ステップ 4 . *tert* - ブチル ( 3 S ) - 3 - { [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] オキシ } - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( C 3 0 ) の代替合成。

p - トルエンスルホニルクロリド ( 2 4 4 m g 、 1 . 2 8 m m o l ) を、ジクロロメタン ( 1 2 m L ) 中の C 3 2 ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l ) の溶液に添加した。次いで、4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 2 8 5 m g 、 2 . 3 3 m m o l ) を添加し、反応混合物を終夜、撹拌した。水を添加した後に、混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配: ヘプタン中 1 0 % ~ 5 5 % 酢酸エチル ) により精製した。生成物は、プラスの ( + ) 回転を示すゴム状物として得られた。収量: 426 mg, 1.04 mmol, 89%. LCMS *m/z* 412.5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

30

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (dd, ABXパターンの半分, J=14.4, 2.0 Hz, 1H), 1.90 (dd, ABXパターンの半分, J=14.6, 6.4 Hz, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.42 (s, 9H). C 3 2 から得られたこのサンプルは、その旋光性を、上記ステップ 2 で合成された C 3 0 サンプルの旋光性と比較することにより、示された絶対立体化学を持つと立証された。

40

#### 【 0 3 3 4 】

ステップ 5 . *tert* - ブチル ( 3 R ) - 3 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシラート ( C 3 4 ) の合成。

N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中の C 3 0 ( 2 2 2 m g 、 0 . 5 3 9 m m o l ) の溶液に、炭酸セシウム ( 5 2 8 m g 、 1 . 6 2 m m o l ) および 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール ( 6 9 . 6 m g 、 0 . 8 0 9 m m o l ) を添加した。反応混合物を終夜、室温で、次いで、5 0 で 3 時間にわたって撹拌し、その後、水で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真

50

空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の10%～65%酢酸エチル）により精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量：148 mg, 0.455 mmol, 84%. LCMS m/z 326.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H),

4.15 (dd, ABXパターンの半分, J=10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, ABXパターンの半分, J=10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.68-3.56 (br m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.28 (dd, ABXパターンの半分, J=13.7, 8.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, ABXパターンの半分, J=13.5, 5.3 Hz, 1H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

10

#### 【0335】

ステップ6. (3R)-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、トリフルオロ酢酸塩(C35)の合成。

トリフルオロ酢酸(0.71 mL)を、ジクロロメタン(6.2 mL)中のC34(200 mg、0.615 mmol)の0 溶液に添加し、反応混合物を0 で35分間にわたって攪拌した。次いで、これを真空中で濃縮し、ヘプタン(3×10 mL)と共に繰り返し共沸して、生成物を油状物として得た。この物質をそのまま、次のステップに進めた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 類似のスケールで行ったC34使用の反応から得た: 8.2-7.9 (br s, 2H), 7.48 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=4.7

Hz, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.23 (dd, ABXパターンの半分, J=10.6, 3.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, ABXパターンの半分, J=10.6, 5.9 Hz, 1H), 3.47-3.30 (br m, 4H), 2.44 (dd, ABXパターンの半分, J=14.1, 8.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, ABXパターンの半分, J=14.1, 4.7 Hz, 1H), 2.12-1.93 (m, 4H).

20

#### 【0336】

ステップ7. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(12)の合成。

アセトニトリル(10 mL)中のC35(先行するステップから; 0.615 mmol)およびトリエチルアミン(0.62 g、6.1 mmol)の溶液を15分間にわたって0 で攪拌した。C12(0.80 mmol)を含有する、アセトニトリル中の反応溶液)を、この冷溶液に20分かけてゆっくり添加し、攪拌を0 で30分間にわたって継続した。次いで、反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した後に、残渣をジクロロメタンに溶解し、1 M 塩酸、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した。次いで、有機層を乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中0%～60%酢酸エチル）、続く、逆相HPLC(Waters Sunfire C18、5 μm; 移動相A: 水中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v); 移動相B: アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸(v/v); 勾配: 50%～100%B)により、生成物を得た。収量: 47.4 mg, 0.113 mmol, 2ステップで18%. LCMS m/z

30

420.5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.82-5.70 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.31 (dd, ABXパターンの半分, J=13.7, 8.2 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.93-1.84 (br m, 1H), 1.83-1.54 (m, 3H).

40

#### 【0337】

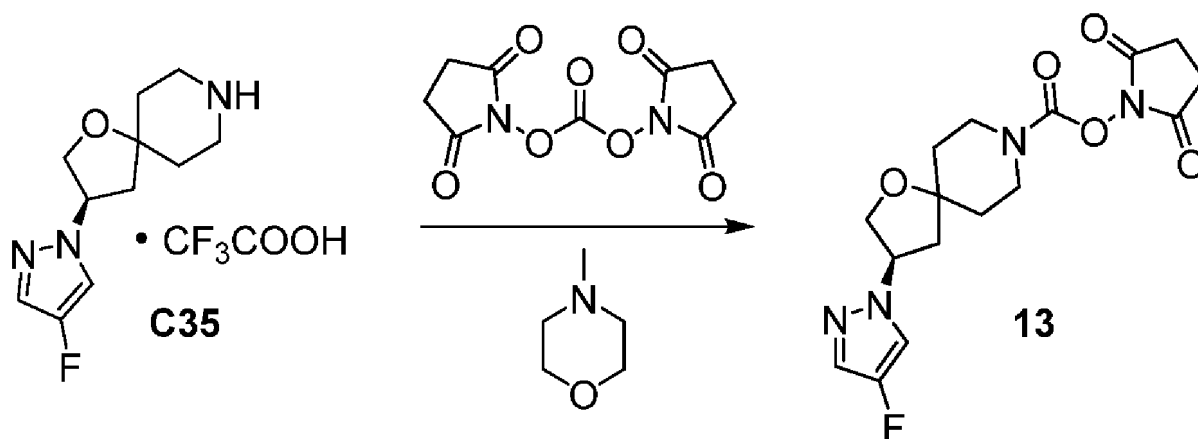
(実施例13)

1-( { [(3R)-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]カルボニル} オキシ)ピロリジン-2, 5-ジオン(13)

50

【 0 3 3 8 】

【 化 4 2 】



10

ジクロロメタン ( 6 mL ) 中の **C 3 5** ( 7 1 mg、0 . 2 1 mmol ) の攪拌溶液に、  
 N , N ' - ジスクシンイミジルカルボナート ( 8 4 . 8 mg、0 . 3 3 1 mmol ) およ  
 び 4 - メチルモルホリン ( 0 . 3 9 5 mL、3 . 5 9 mmol ) を添加した。反応混合物  
 を室温で終夜攪拌し、その後、水を添加し、混合物をジクロロメタン ( 3 × 2 0 mL ) で  
 抽出した。合わせた有機層を塩酸 ( 1 M ; 2 0 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾  
 燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中 0  
 % ~ 7 5 % 酢酸エチル ) により、生成物を固体として得た。収量 : 53 mg, 0.145 mmol, 6

20

9%。LCMS  $m/z$  367.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$

NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.37 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 4.90-4.8  
 1 (m, 1H),

4.17 (dd, ABXパターンの半分,  $J=10.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.14 (dd,

ABXパターンの半分,  $J=10.2, 5.1$  Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H),

3.55-3.30 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.31 (dd, ABXパターンの半分,

$J=13.7, 8.2$  Hz, 1H), 2.24 (dd, ABXパターンの半分,  $J=13.7, 5.1$

Hz, 1H), 1.93-1.62 (m, 4H).

【 0 3 3 9 】

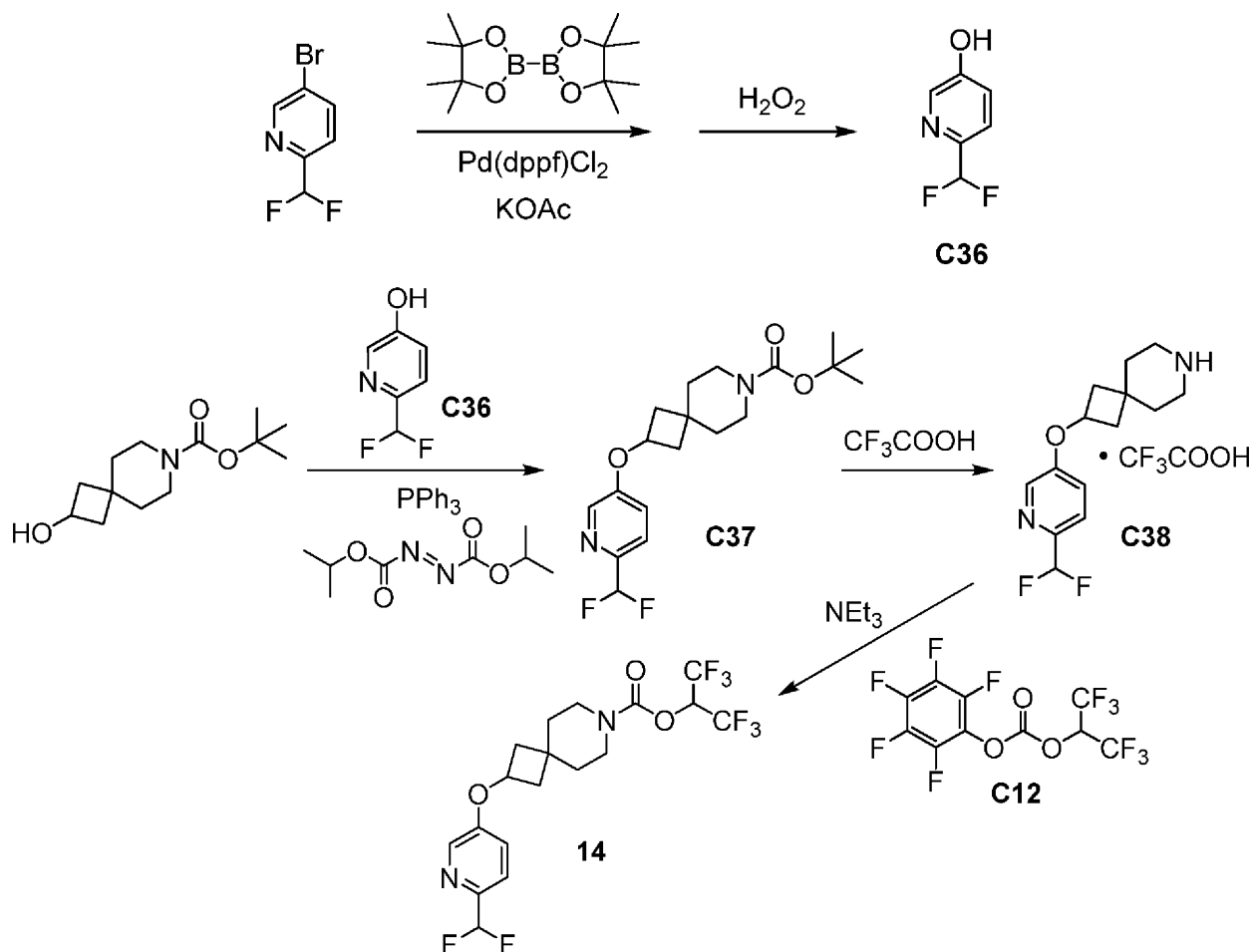
30

( 実施例 1 4 )

1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル 2 - { [ 6 - ( ジフルオロ  
 メチル ) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボ  
 キシラート ( 1 4 )

【 0 3 4 0 】

## 【化 4 3】



10

20

30

40

ステップ 1 . 6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - オール (C36) の合成。

4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (537 mg、2.11 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (141 mg、0.193 mmol)、および酢酸カリウム (377 mg、3.84 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン (400 mg、1.92 mmol) の 30 溶液に添加した。反応混合物を窒素で 5 分間にわたって脱気した後に、18 時間にわたって 115 で攪拌し、その後、これを濾過した。濾液を濃縮して、黒色の固体 (1.17 g) を得、これを、次の試薬を添加するために 2 つのポーションに分けた。この物質の一方のポーション (870 mg、1.43 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) および水 (10 mL) の混合物に溶解し、過酸化水素 (30% 水溶液; 487 mg、4.29 mmol) で 28 で処理した。反応混合物を 15 時間にわたって 28 で攪拌し、その後、それを第 2 のポーションからの反応混合物と合わせ、酸化体を、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) の添加によりクエンチした (得られた混合物をヨウ化カリウム - デンブン試験紙で試験して陰性になるまで)。得られた混合物を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0% ~ 25% 酢酸エチル) により、生成物を白色の固体として得た。収量: 148 mg, 1.02 mmol, 53%.

LCMS m/z 145.9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.28 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.5,

2.5 Hz, 1H), 6.62 (t, J<sub>HF</sub>=55.7 Hz, 1H).

## 【0341】

ステップ 2 . tert - ブチル 2 - { [ 6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル

50

】オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート(C37)の合成。

テトラヒドロフラン(1.5 mL)中のtert-ブチル2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート(50 mg、0.21 mmol)、C36(39.1 mg、0.269 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(109 mg、0.416 mmol)の0 混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(83.8 mg、0.414 mmol)を滴下添加し、反応混合物を28 で15時間にわたって撹拌した。次いで、これをそのまま、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 3:1の石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、生成物を黄色のゴム状物(100 mg)として得ると、これは、<sup>1</sup>H NMR分析によると、ジイソプロピルアゾジカルボキシラートに由来する物質で汚染されていた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 生成物のピークのみ: 8.22 (d, J=2.5

10

Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J<sub>HF</sub>=55.7 Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.42-3.36 (m 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.46 (s, 9H).

#### 【0342】

ステップ3. 2-{[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン、トリフルオロ酢酸塩(C38)の合成。

20

トリフルオロ酢酸(1 mL)を、ジクロロメタン(4 mL)中のC37(250 mg、0.679 mmol)の0 溶液に添加した。反応混合物を10 で1時間にわたって撹拌し、その後、減圧下で濃縮して、生成物を黄色の油状物として得た。この物質の一部をそのまま、次のステップに進めた。LCMS m/z 268.9[M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0343】

ステップ4. 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル2-{[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート(14)の合成。

30

トリエチルアミン(0.170 mL、1.22 mmol)を、アセトニトリル(3 mL)中のC38(先行するステップから; 0.408 mmol)の0 溶液にゆっくり添加し、混合物を30分にわたって0 で撹拌した。C12の溶液(1.07 mmolを含む、アセトニトリル中の反応溶液)を氷冷下で添加し、反応混合物を10 で18時間にわたって撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を逆相HPLC(カラム: Agela Durashell C18、5 μm; 移動相A: 水中0.225%ギ酸; 移動相B: アセトニトリル; 勾配: 55%~75%B)により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量: 74.9 mg, 0.162 mmol, 2ステップで40%. LCMS m/z

463.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5

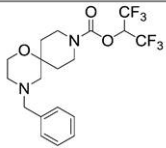
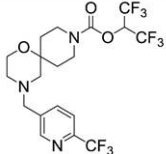
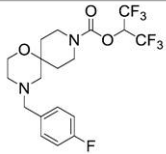
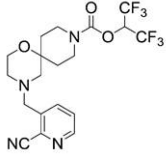
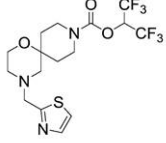
Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.62 (t, J<sub>HF</sub>=55.7 Hz, 1H), 5.76 (七重線, J=6.2 Hz, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H).

40

#### 【0344】

## 【表 10 - 1】

表 10. 実施例 15～53 の調製方法、構造、および物理化学的データ

| 実施例<br>番号 | 調製方法;<br>非市販<br>出発物質       | 構造                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ;質量スペクトル、観察されたイオン m/z[M+H] <sup>+</sup> または HPLC 保持時間;質量スペクトル m/z[M+H] <sup>+</sup> (別段に示さない限り)                                          |
|-----------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15        | 実施例 2 <sup>1</sup> ;<br>P1 |    | 7.36-7.23 (m, 5H), 5.75 (七重線, J=6.3 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H); 440.9 |
| 16        | 実施例 3;<br>P1               |    | 3.18 分 <sup>2</sup> ; 510                                                                                                                                                                        |
| 17        | 実施例 3;<br>P1               |    | 2.77 分 <sup>3</sup> ; 459                                                                                                                                                                        |
| 18        | 実施例 3;<br>P1               |   | 3.20 分 <sup>3</sup> ; 467                                                                                                                                                                        |
| 19        | 実施例 3;<br>P1               |  | 3.04 分 <sup>2</sup> ; 448                                                                                                                                                                        |

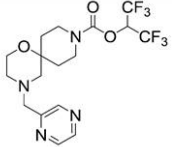
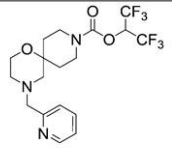
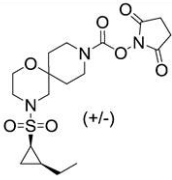
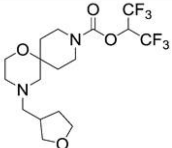
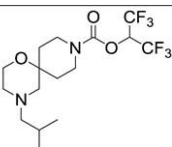
10

20

【 0 3 4 5 】



【表 10 - 2】

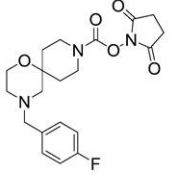
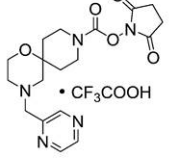
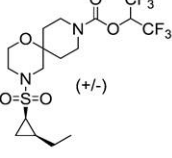
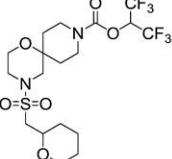
|    |                            |                                                                                    |                           |
|----|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 20 | 実施例 3;<br>P1               |   | 3.00 分 <sup>4</sup> ; 443 |
| 21 | 実施例 3;<br>P1               |   | 2.80 分 <sup>2</sup> ; 442 |
| 22 | 実施例 4 <sup>5</sup> ;<br>P1 |   | 2.74 分 <sup>2</sup> ; 430 |
| 23 | 実施例 3;<br>P1               |   | 2.67 分 <sup>2</sup> ; 435 |
| 24 | 実施例 3;<br>P1               |  | 2.75 分 <sup>2</sup> ; 407 |

10

20

【 0 3 4 6 】

【表 10 - 3】

|    |                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 | 実施例 15 <sup>6</sup> ; P1 |   | 7.31-7.23 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.01 (dd, $J=8.3$ , 8.1 Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.6-1.40 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 406.1                                    |
| 26 | 実施例 7 <sup>7</sup> ; P1  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.74 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.72-8.69 (m, 1H), 8.67 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 4H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.21-2.00 (br m, 2H), 1.79-1.59 (m, 2H); 390.2                          |
| 27 | 実施例 1 <sup>5</sup> ; P1  |   | 5.75 (七重線, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=5.0$ , 4.5 Hz, 2H), 3.36-3.21 (m, 4H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H); 483.1                                                             |
| 28 | 実施例 1 <sup>8</sup> ; P1  |  | 5.75 (七重線, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 5H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 4H), 3.13 (dd, ABX パターンの半分, $J=15.0$ , 8.4 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.97 (dd, ABX パターンの半分, $J=15.0$ , 2.6 Hz, 1H), 2.08-1.98 (br m, 2H), 1.92-1.84 (br m, 1H), 1.70-1.45 (m, 6H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.42-1.30 (m, 1H); 513.2 |

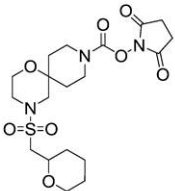
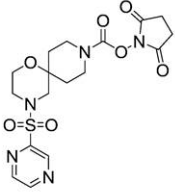
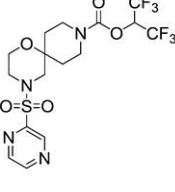
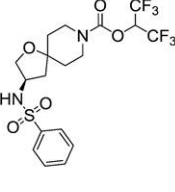
10

20

【 0 3 4 7 】

30

【表 10 - 4】

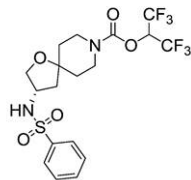
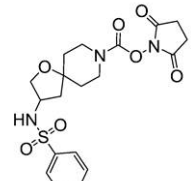
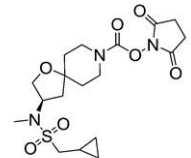
|    |                            |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | 実施例 4 <sup>8</sup> ;<br>P1 |   | 4.03-3.89 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 3.14 (dd, ABX パターンの半分, $J=14.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, ABX パターンの半分, $J=15.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.11-1.99 (br m, 2H), 1.92-1.84 (br m, 1H), 1.77-1.50 (m, 6H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.41-1.30 (m, 1H); 460.0            |
| 30 | 実施例 7 <sup>9</sup> ;<br>P1 |   | 9.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.72-8.69 (m, 1H), 4.02-3.91 (br m, 1H), 3.91-3.78 (m, 3H), 3.46-3.14 (m, 6H), 2.83 (s, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.74-1.5 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 440.1                                                                                                                 |
| 31 | 実施例 1 <sup>9</sup> ;<br>P1 |   | 9.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.72-8.68 (m, 1H), 5.76 (七重線, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=5.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.42-3.15 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 493.2                                                                                        |
| 32 | 実施例 1;<br>P2               |  | 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.63 (dd, ABX パターンの半分, $J=7.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, ABX パターンの半分, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.64 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.03-3.92 (br m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.54 (dd, $J=9.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.77-1.41 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 490.9 |

10

20

【 0 3 4 8 】

【表 10 - 5】

|    |                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 | 実施例 1;<br>C4             |   | 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.63 (dd, ABX パターンの半分, $J=7.5$ , 7.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, ABX パターンの半分, $J=7.5$ , 7.0 Hz, 2H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.78 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.02-3.91 (br m, 1H), 3.89-3.70 (m, 3H), 3.54 (dd, $J=9.5$ , 4.5 Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.78-1.40 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 490.9                                                                                                                             |
| 34 | 実施例 5;<br>C3             |   | 7.91-7.86 (m, 2H), 7.63 (br dd, ABX パターンの半分, $J=7.5$ , 7.0 Hz, 1H), 7.56 (br dd, ABX パターンの半分, $J=8.0$ , 7.0 Hz, 2H), 4.63 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.02-3.93 (br m, 1H), 3.91-3.81 (br m, 1H), 3.84 (dd, $J=9.5$ , 5.5 Hz, 1H), 3.81-3.72 (br m, 1H), 3.54 (dd, $J=9.8$ , 4.3 Hz, 1H), 3.48-3.35 (br m, 1H), 3.35-3.23 (br m, 1H), 2.82 (s, 4H), 1.99 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.3$ , 7.8 Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 437.9 |
| 35 | 実施例 7 <sup>10</sup> ; P4 |  | 4.75-4.65 (m, 1H), 4.00-3.75 (br m, 2H), 3.97 (dd, ABX パターンの半分, $J=9.9$ , 7.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, ABX パターンの半分, $J=9.9$ , 5.5 Hz, 1H), 3.54-3.22 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.09 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.2$ , 9.2 Hz, 1H), 1.94-1.71 (m, 4H), 1.7-1.5 (m, 1H, 推定; 水のピークにより不明確), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 2H), 0.40-0.34 (m, 2H); LCMS $m/z$ 452.3 [ $M+Na^+$ ]                                                      |

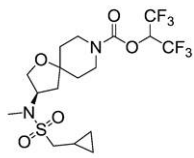
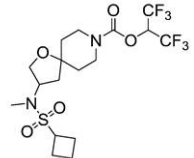
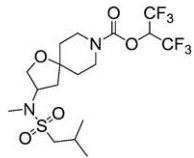
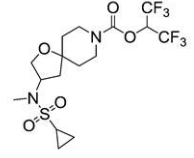
10

20

【 0 3 4 9 】

30

【表 10 - 6】

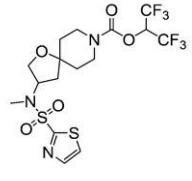
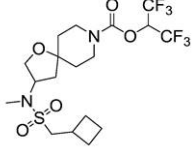
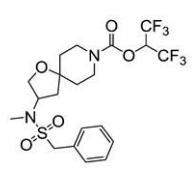
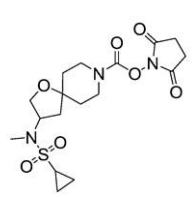
|    |                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 | 実施例<br>1 <sup>10</sup> , P4 |   | 5.75 (七重線, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.46-3.25 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.09 (dd, $J=13.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H), 0.41-0.34 (m, 2H); LCMS $m/z$ 505.2 $[M+Na]^+$                                                                    |
| 37 | P5 <sup>11</sup>            |   | 5.75 (七重線, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.97-3.69 (m, 5H), 3.45-3.24 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 1H); 483.2                                                                                                                                                                        |
| 38 | P5 <sup>11</sup>            |   | 5.75 (七重線, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.45-3.25 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (dd, ABX パターンの半分, $J=14, 7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.08 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.3, 8.8$ Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.11 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); 485.2 |
| 39 | P5 <sup>11</sup>            |  | 5.75 (七重線, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.45-3.24 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.08 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.57-1.42 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H); 469.2                                                                                                       |

10

20

【 0 3 5 0 】

【表 10 - 7】

|    |                  |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 | P5 <sup>11</sup> |   | 7.98 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.74 (七重線, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.96-3.73 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.04 (dd, $J=13.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.82-1.67 (m, 3H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.65 (dd, $J=13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.53-1.39 (m, 1H); 512.2                                                  |
| 41 | P5 <sup>11</sup> |   | 5.75 (七重線, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.08 (dd, $J=13.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 1H); 497.2                                        |
| 42 | P5 <sup>11</sup> |   | 7.43-7.36 (m, 5H), 5.74 (七重線, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.74-1.53 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.55 (dd, ABX パターンの半分, $J=13.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.44-1.29 (m, 1H); LCMS $m/z$ 541.2 [M+Na <sup>+</sup> ]                                      |
| 43 | P6 <sup>12</sup> |  | 4.74-4.63 (m, 1H), 4.01-3.76 (br m, 2H), 3.97 (dd, ABX パターンの半分, $J=9.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.86 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.54-3.23 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (br s, 4H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09 (dd, $J=13.2, 8.8$ Hz, 1H), 1.96-1.70 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H); LCMS $m/z$ 438.1 [M+Na <sup>+</sup> ] |

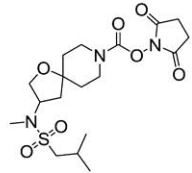
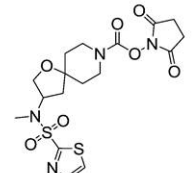
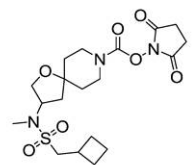
10

20

【 0 3 5 1 】

30

【表 10 - 8】

|    |                  |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44 | P6 <sup>12</sup> |   | 4.71-4.62 (m, 1H), 4.00-3.77 (br m, 2H), 3.97 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.0$ , 7.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.0$ , 5.5 Hz, 1H), 3.54-3.23 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (br s, 4H), 2.78 (dd, ABX パターンの半分, $J=14$ , 7 Hz, 1H), 2.74 (dd, ABX パターンの半分, $J=14$ , 6 Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.08 (dd, $J=13.3$ , 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.7-1.52 (m, 1H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.11 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); 432.3 |
| 45 | P6 <sup>12</sup> |   | 7.99 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.97-3.72 (br m, 2H), 3.92 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.6$ , 7.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.3$ , 5.1 Hz, 1H), 3.50-3.17 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (br s, 4H), 2.02 (dd, $J=13.6$ , 9.2 Hz, 1H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.69-1.47 (m, 2H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 459.1                                                                                                         |
| 46 | P6 <sup>12</sup> |  | 4.68-4.58 (m, 1H), 4.00-3.75 (br m, 2H), 3.96 (dd, ABX パターンの半分, $J=10.1$ , 7.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, ABX パターンの半分, $J=9.9$ , 5.5 Hz, 1H), 3.53-3.24 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.83 (br s, 7H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=13.2$ , 8.8 Hz, 1H), 2.04-1.72 (m, 8H), 1.69-1.52 (m, 1H, 推定; 水のピークにより大いに不明確); LCMS $m/z$ 466.3 [M+Na <sup>+</sup> ]                                                                                  |

10

20

【 0 3 5 2 】

【表 10 - 9】

|    |                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 | P6 <sup>12</sup>         |  | 7.44-7.36 (m, 5H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93-3.66 (m, 2H), 3.59 (dd, ABX パターンの半分, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, ABX パターンの半分, J=9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.48-3.16 (m, 2H), 2.82 (br s, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.85-1.37 (m, 6H, 推定; 水のピークにより一部不明確); LCMS <i>m/z</i> 488.3 [M+Na <sup>+</sup> ] |
| 48 | P6 <sup>12</sup>         |  | 4.71-4.61 (m, 1H), 4.00-3.68 (m, 5H), 3.52-3.21 (m, 2H), 2.83 (s, 7H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.93-1.51 (m, 5H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 430.3                                                                                                                     |
| 49 | 実施例 1 <sup>13</sup> ; P3 |  | 7.35 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.77 (七重線, J=6.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.81 (dd, J=9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.29 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.89-1.59 (m, 5H); 496.2              |
| 50 | 実施例 7 <sup>13</sup> ; P3 |  | 7.35 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.24 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 1H), 4.00-3.91 (br m, 1H), 3.90-3.82 (br m, 1H), 3.80 (dd, J=9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.30 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.93-1.65 (m, 5H); 443.2 |

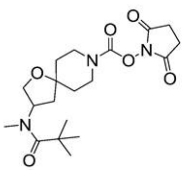
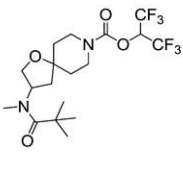
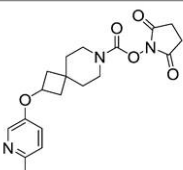
10

20

【 0 3 5 3 】



【表 10 - 10】

|    |                  |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51 | P6 <sup>12</sup> |  | 5.24-5.13 (m, 1H), 3.99-3.74 (br m, 2H), 3.96 (dd, ABX パターンの半分, J=9.9, 7.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, ABX パターンの半分, J=9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.55-3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.11 (dd, J=13.2, 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.72 (dd, J=13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H, 推定; 水のピークにより大いに不明確), 1.30 (s, 9H); 396.3 |
| 52 | P5 <sup>11</sup> |  | 5.75 (七重線, J=6.3 Hz, 1H), 5.24-5.13 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.78 (dd, J=9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.10 (dd, J=13.6, 9.0 Hz, 1H), 1.83-1.65 (m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); 449.3                                                             |
| 53 | 実施例 7; C38       |  | 8.21 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J <sub>HF</sub> =55.7 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 3.66-3.39 (m, 4H), 2.82 (s, 4H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.81-1.65 (br m, 4H, 推定; 水のピークにより一部不明確); 410.2                                                            |

10

20

1. 必要な tert-ブチル 4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを P1 から、臭化ベンジルを用いる炭酸カリウム媒介アルキル化により合成した。
2. 分析用 HPLC のための条件。カラム: Waters XBridge C18、2.1×50mm、5 μm; 移動相 A: 水中 0.0375% トリフルオロ酢酸; 移動相 B: アセトニトリル中 0.01875% トリフルオロ酢酸; 勾配: 0.6 分かけて 1%~5%B; 3.4 分かけて 5%~100%B; 流速: 0.8 mL/分。
3. 分析用 HPLC のための条件。カラム: Waters XBridge C18、2.1×50mm、5 μm; 移動相 A: 水中 0.0375% トリフルオロ酢酸; 移動相 B: アセトニトリル中 0.01875% トリフルオロ酢酸; 勾配: 4.0 分かけて 10%~100%B; 流速: 0.8 mL/分。
4. 分析用 HPLC のための条件。カラム: Waters XBridge C18、2.1×50mm、5 μm; 移動相 A: 水中 0.05% 水酸化アンモニウム; 移動相 B: アセトニトリル; 勾配: 0.5 分間にわたって 5%B; 2.9 分かけて 5%~100%B; 0.8 分間にわたって 100%B; 流速: 0.8 mL/分。

【 0 3 5 4 】

【表 10 - 11】

30

5. cis-2-エチルシクロプロパンスルホニルクロリドは次の手法で調製することができる: プロパン-2-イル cis-2-エチルシクロプロパンスルホネートは、R. Pellicciari ら、J. Med. Chem. 2007、50、4630~4641 に記載の方法を使用して、ブタジエンから合成することができる。水素化により、プロパン-2-イル cis-2-エチルシクロプロパンスルホネートが得られ、次いで、これをアセトン中で、高温で、ヨウ化ナトリウムで処理して、ナトリウム cis-2-エチルシクロプロパンスルホネートを得た。この物質を塩化チオニルで処理して、必要な cis-2-エチルシクロプロパンスルホニルクロリドを得る。
6. この場合には、最終ステップで、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオンを 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールに代わって使用し、4-(ジメチルアミノ)ピリジンを反応混合物に添加した。
7. P1 を 2-(プロモメチル)ピラジンおよび N,N-ジイソプロピルエチルアミンと反応させて、tert-ブチル 4-(ピラジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得; その後、トリフルオロ酢酸で脱保護して、4-(ピラジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩を得た。
8. トリエチルアミンおよび 4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下で P1 をテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメタンスルホニルクロリドと反応させ、続いて、トリフルオロ酢酸を使用して脱保護して、必要な 4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩を得た。
9. ピラジン-2-スルホニルクロリド(ピラジン-2(1H)-チオンから、S.W. Wright ら、J. Org. Chem. 2006、71、1080-1084 の方法を使用して調製)を P1 と反応させて、tert-ブチル 4-(ピラジン-2-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラートを得た。その後、トリフルオロ酢酸で脱保護して、4-(ピラジン-2-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、トリフルオロ酢酸塩を得た。
10. C9 を合成するための調製例 P5 に記載の一般方法を使用して、化合物 P4 を、1-シクロプロピル-N-メチル-N-[(3R)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]メタンスルホンアミド、トリフルオロ酢酸塩に変換した。
11. この実施例を、トリエチルアミンの存在下で、P5 を適切なスルホニルクロリドまたはアシルクロリドと反応させることにより合成した。
12. この実施例は、トリエチルアミンの存在下で、P6 を適切なスルホニルクロリドまたはアシルクロリドと反応させることにより合成した。
13. ヨウ化ニッケル(II)、亜鉛、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン、およびピリジンの存在下で、P3 を 3-プロモフェニルトリフルオロメチルエーテルと反応させて、tert-ブチル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラートを得、これをトリフルオロ酢酸で脱保護して、必要な 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、トリフルオロ酢酸塩を得た。

40

50

## 【0355】

## 実施例AA：MAGL酵素アッセイ

MAGL阻害の評価では、ヒト組換えモノアシルグリセロールリパーゼおよび蛍光原基質7-ヒドロキシクマリニルアラキドナート(7-HCA、Biomo1 ST-502)を利用する。漸減濃度の試験化合物400nL(150μMから下に1.5nMの範囲)を、Labcyte Echoを使用して384ウェル黒色(back)プレート(PerkinElmer、6007279)にスポットし、続いて、アッセイ緩衝液(50mM HEPES、pH7.4、100mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% Triton X-100および25%グリセリン)中のMAGL酵素10μLを添加した。すぐに(T=0分)、または30分のインキュベーションの後に(T=30分)、10% DMSOを含むアッセイ緩衝液中の等体積の7-HCAを添加して、反応を開始した。MAGL酵素の最終濃度は88pMであり、7-HCA基質は5μMであった。これらの希釈の後に、試験化合物の最終濃度は、3μM~0.03nMの範囲であった。反応を60分間にわたって進行させ、その後、プレートを340/465のEx/Emで読み取った。阻害パーセントを、化合物を含有しない(0%阻害)、および対照化合物(例えば、その活性が既知であるか、または文献において以前に報告されたMAGL阻害薬、例えば、約100%阻害を示すもの)を含有する対照ウェルに対して計算した。IC<sub>50</sub>値を、IDBSからのABASEソフトウェアを使用して4パラメーターフィットモデルに基づき生成した。例えば、Wang、Y.ら、「A Fluorescence-Based Assay for Monoacylglycerol Lipase Compatible with Inhibitor Screening」、Assay and Drug Development Technologies、2008、Vol.6(3)、387~393頁(MAGL活性を測定するためのアッセイを報告)を参照されたい。

10

20

## 【0356】

MAGL不活性化を測定するために、(T=0分)MAGL阻害IC<sub>50</sub>アッセイのための同じプロトコルを行い、データを毎分収集して、化合物の漸減濃度での酵素進行曲線を得た。K<sub>obs</sub>値を、このデータから計算し、k<sub>inact</sub>/K<sub>I</sub>比を、K<sub>obs</sub>値対化合物濃度のプロットから決定した。

30

## 【0357】

## 【表 1 1 - 1】

表 11. 実施例 1～53 の生物学的データ  
(MAGL IC<sub>50</sub> および MAGL k<sub>inact</sub>/K<sub>i</sub>)および化合物名。

| 実施例<br>番号 | MAGL (T<br>= 0 分)<br>IC <sub>50</sub><br>(nM) <sup>a</sup> | MAGL (T<br>= 30 分)<br>IC <sub>50</sub><br>(nM) <sup>a</sup> | MAGL<br>k <sub>inact</sub> /K <sub>i</sub><br>(1/s per<br>M) <sup>a</sup> | 化合物名                                                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 3.09                                                       | 0.259                                                       | 543000                                                                    | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-<br>(フェニルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピ<br>ロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                                |
| 2         | 7.94                                                       | 1.00                                                        | 85900                                                                     | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-<br>[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキサ-<br>4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシ<br>ラート                    |
| 3         | 59.9                                                       | 8.49                                                        | 6240                                                                      | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-<br>(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-イルメチル)-1-オキ<br>サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキ<br>シラート       |
| 4         | 204                                                        | 20.3                                                        | 2140                                                                      | 1-[(4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1-オキ<br>サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)カル<br>ボニル)オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン                                |
| 5         | 1480                                                       | 136                                                         | N.D.                                                                      | 1-[(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]<br>ウンデカ-9-イル)カルボニル)オキシ]ピロリジン<br>-2,5-ジオン                                               |
| 6         | 4.39                                                       | 0.470                                                       | 188000                                                                    | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル<br>(3 <i>R</i> )-3-[メチル(フェニルスルホニル)アミノ]-1-<br>オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシ<br>ラート            |
| 7         | 214                                                        | 15.6                                                        | 8060                                                                      | <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オ<br>キシ]カルボニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ<br>カ-3-イル]- <i>N</i> -メチルベンゼンスルホンアミド |
| 8         | 35.0                                                       | 3.29                                                        | 15700                                                                     | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 2-<br>ベンゾイル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カル<br>ボキシラート                                              |

10

20

30

【 0 3 5 8 】

【表 1 1 - 2】

|    |                   |                    |       |                                                                                                    |
|----|-------------------|--------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 760               | 57.4               | N.D.  | 1-(((2-ベンゾイル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)カルボニル)オキシ)ピロリジン-2,5-ジオン                                        |
| 10 | 637               | 80.6               | N.D.  | 4-(8-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)ベンゾニトリル                            |
| 11 | 17.6              | 2.46               | 9710  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-(4-シアノフェニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート                        |
| 12 | 57.0              | 4.90               | N.D.  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート         |
| 13 | 1950              | 121                | N.D.  | 1-(((3R)-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)カルボニル)オキシ)ピロリジン-2,5-ジオン                |
| 14 | 3.63 <sup>°</sup> | 0.942 <sup>°</sup> | N.D.  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 2-[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート             |
| 15 | 55.8              | 7.86               | 14400 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                          |
| 16 | 78.5              | 10.4               | 9540  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート |
| 17 | 67.5              | 10.5               | 7720  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                  |
| 18 | 90.5              | 14.0               | 6280  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-[[2-シアノピリジン-3-イル]メチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート         |

10

20

【 0 3 5 9 】

【表 1 1 - 3】

|    |       |       |        |                                                                                                              |
|----|-------|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 | 221   | 28.5  | N.D.   | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                     |
| 20 | 255   | 35.0  | N.D.   | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(ピラジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                          |
| 21 | 307   | 40.5  | N.D.   | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                          |
| 22 | 454   | 46.3  | N.D.   | 1-([4-(( <i>cis</i> -2-エチルシクロプロピル)スルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル)オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン              |
| 23 | 432   | 58.0  | N.D.   | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                     |
| 24 | 443   | 81.9  | N.D.   | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(2-メチルプロピル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート                             |
| 25 | 1320  | 158   | N.D.   | 1-([4-(4-フルオロベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル)オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン                                    |
| 26 | >3000 | 539   | N.D.   | 1-([4-(ピラジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル)オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン、トリフルオロ酢酸塩                        |
| 27 | 6.25  | 0.679 | 148000 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-([ <i>cis</i> -2-エチルシクロプロピル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート      |
| 28 | 10.3  | 2.22  | 99000  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-([テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-イルメチル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート |

10

20

【 0 3 6 0 】

【表 1 1 - 4】

|    |      |      |       |                                                                                                   |
|----|------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | 264  | 73.6 | N.D.  | 1-[[[4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)スルホニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン      |
| 30 | 1540 | 134  | N.D.  | 1-[[[4-(ピラジン-2-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル]カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン                    |
| 31 | 20.8 | 2.26 | 19800 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 4-(ピラジン-2-イルスルホニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシラート             |
| 32 | 13.7 | 1.08 | 67700 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート              |
| 33 | 15.0 | 1.21 | 54800 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3S)-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート              |
| 34 | 418  | 52.8 | N.D.  | N-(8-[[[2,5-ジオキソピロリジン-1-イル]オキシ]カルボニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)ベンゼンスルホンアミド                       |
| 35 | 1380 | 105  | N.D.  | 1-シクロプロピル-N-[(3R)-8-[[[2,5-ジオキソピロリジン-1-イル]オキシ]カルボニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-N-メチルメタンスルホンアミド   |
| 36 | 37.3 | 2.79 | 25200 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル(3R)-3-[[[シクロプロピルメチル)スルホニル](メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート |
| 37 | 25.8 | 3.03 | 22000 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[(シクロブチルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート           |
| 38 | 22.0 | 2.19 | 22600 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-{メチル[(2-メチルプロピル)スルホニル]アミノ}-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート        |

10

20

【 0 3 6 1 】

【表 1 1 - 5】

|    |      |       |       |                                                                                               |
|----|------|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 | 47.7 | 4.04  | 21400 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[(シクロプロピルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート      |
| 40 | 22.9 | 1.43  | 47700 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[メチル(1,3-チアゾール-2-イルスルホニル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート |
| 41 | 12.0 | 1.25  | 28000 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[(シクロブチルメチル)スルホニル](メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート   |
| 42 | 4.93 | 0.587 | 69300 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[(ベンジルスルホニル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート         |
| 43 | 2720 | 225   | N.D.  | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド           |
| 44 | 794  | 79.8  | N.D.  | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N,2-ジメチルプロパン-1-スルホンアミド        |
| 45 | 655  | 73.0  | N.D.  | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N-メチル-1,3-チアゾール-2-スルホンアミド     |
| 46 | 514  | 50.7  | N.D.  | 1-シクロブチル-N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド      |
| 47 | 192  | 23.0  | 1870  | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N-メチル-1-フェニルメタンスルホンアミド        |
| 48 | 797  | 67.8  | N.D.  | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N-メチルシクロブタンスルホンアミド            |

10

20

【 0 3 6 2 】

【表 1 1 - 6】

|    |      |       |        |                                                                                            |
|----|------|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 | 8.34 | 1.45  | 39700  | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート       |
| 50 | 19.0 | 2.46  | 26700  | 1-[(3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン               |
| 51 | >692 | >247  | 3290   | N-(8-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)-N,2,2-トリメチルプロパンアミド         |
| 52 | 8.04 | 0.666 | 109000 | 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル 3-[(2,2-ジメチルプロパノイル)(メチル)アミノ]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート |
| 53 | 69.3 | 10.1  | 1630   | 1-[(2-[(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ]-7-アザスピロ[3.5]ノン-7-イル)カルボニル]オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン             |

30

40

- a. 報告された  $IC_{50}$  値または  $K_{inact}/K_i$  値は、別段に示さない限り、2~4 つの決定の相乗平均である。  
b. N.D.=未決定  
c. 報告された  $IC_{50}$  値または  $K_{inact}/K_i$  値は、単一の決定からの結果である。  
d. 報告された  $IC_{50}$  値または  $K_{inact}/K_i$  値は、5 つ以上の決定の相乗平均である。

【 0 3 6 3 】

本明細書に記載の形態に加えて、本発明の様々な変更形態が、上述の記載から当業者には明らかであろう。そのような変更形態も、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図されている。本出願において引用した各参考文献（すべての特許、特許出願、雑誌論文

50

、書籍、および任意の他の刊行物を含む ) は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2018/050128

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | C07D471/10 C07D493/10 C07D498/10 C07D401/12 A61P3/00                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | A61P25/00 A61P37/00 A61K31/438                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| B. FIELDS SEARCHED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EP0-Internal, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PATEL JAYENDRA Z ET AL: "Loratadine analogues as MAGL inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 7, 24 February 2015 (2015-02-24), pages 1436-1442, XP029148590, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2015.02.037 compounds 7, 11e-12f | 1-23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2013/103973 A1 (ABIDE THERAPEUTICS [US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US]) 11 July 2013 (2013-07-11) claims 13, 30-34                                                                                                                                                                       | 1-23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| -----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 16 March 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 27/03/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorized officer<br><br>Grégoire, Ariane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| International application No<br>PCT/IB2018/050128 |
|---------------------------------------------------|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                     |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                  | Relevant to claim No. |
| X, P                                                 | WO 2017/197192 A1 (ABIDE THERAPEUTICS INC [US]; BUZARD DANIEL J [US]; SHAGHAFI MICHAEL B) 16 November 2017 (2017-11-16) the whole document<br>----- | 1-23                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/050128

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2013103973 A1                          | 11-07-2013          | AU 2013207252 A1           | 14-08-2014          |
|                                           |                     | CA 2862417 A1              | 11-07-2013          |
|                                           |                     | CL 2014001792 A1           | 30-01-2015          |
|                                           |                     | CN 104159581 A             | 19-11-2014          |
|                                           |                     | CO 7101246 A2              | 31-10-2014          |
|                                           |                     | CR 20140365 A              | 03-12-2014          |
|                                           |                     | EA 201491299 A1            | 30-12-2014          |
|                                           |                     | EP 2800565 A1              | 12-11-2014          |
|                                           |                     | HK 1199399 A1              | 03-07-2015          |
|                                           |                     | IL 233476 A                | 31-01-2018          |
|                                           |                     | JP 6253823 B2              | 27-12-2017          |
|                                           |                     | JP 2015508407 A            | 19-03-2015          |
|                                           |                     | JP 2017125039 A            | 20-07-2017          |
|                                           |                     | KR 20140117486 A           | 07-10-2014          |
|                                           |                     | MX 350788 B                | 13-09-2017          |
|                                           |                     | NZ 627750 A                | 25-11-2016          |
|                                           |                     | PE 17022014 A1             | 19-11-2014          |
|                                           |                     | PH 12014501560 A1          | 08-10-2014          |
|                                           |                     | SG 11201403876R A          | 28-08-2014          |
|                                           |                     | UA 109991 C2               | 26-10-2015          |
|                                           |                     | US 2015018335 A1           | 15-01-2015          |
|                                           |                     | US 2015148330 A1           | 28-05-2015          |
|                                           |                     | US 2017073320 A1           | 16-03-2017          |
|                                           |                     | WO 2013103973 A1           | 11-07-2013          |
|                                           |                     | ZA 201405541 B             | 26-04-2017          |
| WO 2017197192 A1                          | 16-11-2017          | US 2017327500 A1           | 16-11-2017          |
|                                           |                     | WO 2017197192 A1           | 16-11-2017          |

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

|         |       |           |         |       |       |
|---------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| A 6 1 P | 1/16  | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16  |       |
| A 6 1 P | 3/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00  |       |
| A 6 1 P | 3/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 3/04  |       |
| A 6 1 P | 3/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 3/06  |       |
| A 6 1 P | 7/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/00  |       |
| A 6 1 P | 7/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/06  |       |
| A 6 1 P | 9/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00  |       |
| A 6 1 P | 9/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/06  |       |
| A 6 1 P | 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10  |       |
| A 6 1 P | 9/12  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10  | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10  | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12  |       |
| A 6 1 P | 13/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |       |
| A 6 1 P | 13/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06 |       |
| A 6 1 P | 13/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/02 |       |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/08 |       |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/10 |       |
| A 6 1 P | 17/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12 |       |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00 |       |
| A 6 1 P | 17/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/02 |       |
| A 6 1 P | 19/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 |       |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/10 |       |
| A 6 1 P | 19/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/00 |       |
| A 6 1 P | 19/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 |       |
| A 6 1 P | 21/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/06 |       |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/10 |       |
| A 6 1 P | 25/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/02 |       |
| A 6 1 P | 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |       |
| A 6 1 P | 25/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/02 |       |
| A 6 1 P | 25/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/02 | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 25/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04 |       |
| A 6 1 P | 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06 |       |
| A 6 1 P | 25/18 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/08 |       |
| A 6 1 P | 25/22 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/14 |       |
| A 6 1 P | 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |       |
| A 6 1 P | 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/18 |       |
| A 6 1 P | 25/26 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/22 |       |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/20 |       |
| A 6 1 P | 25/30 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/24 |       |
| A 6 1 P | 25/32 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/26 |       |
| A 6 1 P | 25/36 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 |       |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/30 |       |
| A 6 1 P | 27/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/32 |       |
| A 6 1 P | 27/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/36 |       |
| A 6 1 P | 27/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02 |       |
| A 6 1 P | 29/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/06 |       |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/14 |       |

|                           |                 |         |
|---------------------------|-----------------|---------|
| A 6 1 P 31/06 (2006.01)   | A 6 1 P 27/16   |         |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01)   | A 6 1 P 29/02   |         |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)   | A 6 1 P 29/00   |         |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01)   | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1   |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01)   | A 6 1 P 31/06   |         |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01)   | A 6 1 P 31/12   |         |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)   | A 6 1 P 35/00   |         |
| A 6 1 P 39/02 (2006.01)   | A 6 1 P 35/02   |         |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 35/04   |         |
| A 6 1 P 11/02 (2006.01)   | A 6 1 P 37/06   |         |
| A 6 1 P 11/04 (2006.01)   | A 6 1 P 37/08   |         |
| C 0 7 D 498/10 (2006.01)  | A 6 1 P 39/02   |         |
| C 0 7 D 491/107 (2006.01) | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1   |
| A 6 1 K 31/5386 (2006.01) | A 6 1 P 43/00   | 1 0 5   |
| A 6 1 K 31/438 (2006.01)  | A 6 1 P 11/02   |         |
|                           | A 6 1 P 11/04   |         |
|                           | C 0 7 D 498/10  | C S P S |
|                           | C 0 7 D 491/107 |         |
|                           | A 6 1 K 31/5386 |         |
|                           | A 6 1 K 31/438  |         |

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

(72)発明者 マイケル アーロン ブロドニー  
アメリカ合衆国 0 2 4 6 1 マサチューセッツ州 ニュートン市 アップランド・アベニュー 1 0 0

(72)発明者 クリストファー ライアン バトラー  
アメリカ合衆国 0 2 0 2 1 マサチューセッツ州 カントン市 スプリング・レーン 1 2 1

(72)発明者 クリストファー ジョン ヘラルド  
アメリカ合衆国 0 6 3 5 5 コネチカット州 ミスティック市 エルム・ストリート 1 8

(72)発明者 ローラ アン マカリスト  
アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州 アーリントン市 マサチューセッツ・アヴェニュー 4 2 8 アpartment 6

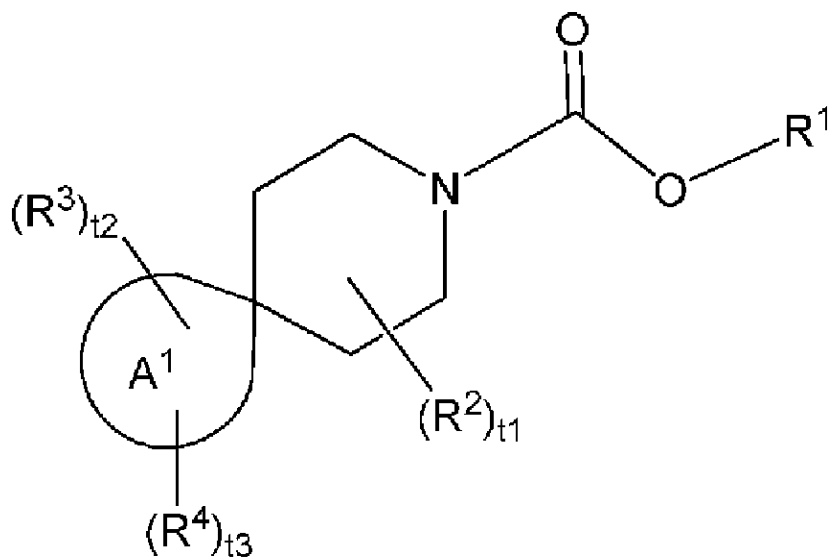
(72)発明者 スティーブン ヴィクター オニール  
アメリカ合衆国 0 6 3 3 3 コネチカット州 イースト・ライム市 アーバー・クロッシング 4 2

(72)発明者 パトリック ロバート ヴァーホスト  
アメリカ合衆国 0 2 4 6 0 マサチューセッツ州 ニュートン市 カルヴィン・ロード 2 3

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC16 EE01 FF01 FF05 GG01 GG04 HH01 HH04  
4C065 AA16 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 KK09 LL01 PP03 PP10  
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG01 GG07 GG09 HH02

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|       | HH05 | HH07 | UU01 |      |      |      |      |      |      |      |
| 4C086 | AA01 | AA02 | AA03 | CB05 | CB22 | GA16 | MA01 | MA04 | NA14 | ZA01 |
|       | ZA02 | ZA05 | ZA06 | ZA08 | ZA12 | ZA15 | ZA16 | ZA18 | ZA33 | ZA34 |
|       | ZA36 | ZA38 | ZA42 | ZA45 | ZA51 | ZA55 | ZA59 | ZA67 | ZA70 | ZA71 |
|       | ZA75 | ZA81 | ZA89 | ZA94 | ZA96 | ZA97 | ZB08 | ZB11 | ZB13 | ZB15 |
|       | ZB26 | ZB27 | ZB35 | ZC20 | ZC21 | ZC37 | ZC39 |      |      |      |

【要約の続き】



I