(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6364545号
(P6364545)

(45)発行日　平成30年7月25日(2018.7.25)　(24)登録日　平成30年7月6日(2018.7.6)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14
A61P 13/10	(2006.01)	A61P	13/10
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K	31/4985
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K	31/4439

請求項の数 9　(全 22 頁)

(21)出願番号	特願2017-512825 (P2017-512825)
(86)(22)出願日	平成27年8月28日 (2015.8.28)
(65)公表番号	特表2017-525747 (P2017-525747A)
(43)公表日	平成29年9月7日 (2017.9.7)
(86)国際出願番号	PCT/US2015/047415
(87)国際公開番号	WO2016/036596
(87)国際公開日	平成28年3月10日 (2016.3.10)
審査請求日	平成29年3月3日 (2017.3.3)
(31)優先権主張番号	PCT/CN2014/085925
(32)優先日	平成26年9月4日 (2014.9.4)
(33)優先権主張国	中国 (CN)

(73)特許権者　594197872
イーライ　リリー　アンド　カンパニー
アメリカ合衆国　インディアナ州　４６２８５　インディアナポリス　リリー　コーポレイト　センター　(番地なし)
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100150500
弁理士　森本　靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山　信彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】結晶性（２Ｓ）－３－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－４－（４－メトキシ－３－｛［１－（５－メチルピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル］オキシ｝

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオールの結晶。

【請求項２】

回折角２シータが１８．５°の回折ピークと、１６．２°、２０．２°及び１４．４°からなる群より選択される１つ以上のピークとを組み合わせて有し、前記回折角の許容誤差が０．２度である、ＣｕＫα放射線を用いたＸ線粉末回折パターンによって特徴づけられる（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオールの結晶。

【請求項３】

請求項１または２に記載の結晶と、薬学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項４】

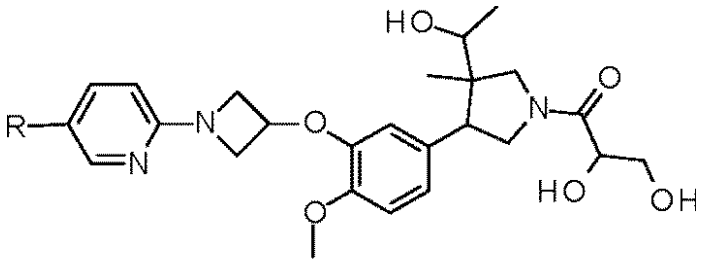
請求項１または２に記載の結晶である第１成分と、タダラフィルである第２成分と、薬学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項５】

請求項１または２に記載の結晶を含む過活動膀胱を治療するための医薬組成物。

【請求項６】
請求項１または２に記載の結晶を、タダラフィルと組み合わせて含む過活動膀胱を治療するための医薬組成物。
【請求項７】
請求項１または２に記載の結晶を含む治療に使用するための薬剤。
【請求項８】
請求項１または２に記載の結晶を含む過活動膀胱の治療に使用するための薬剤。
【請求項９】
同時使用、個別使用または逐次使用用途の請求項１または２に記載の結晶とタダラフィルの組み合わせを含む過活動膀胱の治療に使用するための薬剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオール、その医薬組成物、その使用方法及びその調製方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
過活動膀胱（ＯＡＢ）は、切迫性尿失禁を伴った、または伴わない頻尿及び尿意逼迫の症状を指す、症候的に定義された病状である。ＯＡＢは、成人人口の約１７パ-セントで生活の質や社会的機能に悪影響を及ぼしている病状である。ＯＡＢ治療が進歩しているにもかかわらず、多くの患者が何年も回復せずにＯＡＢを患っている。ＯＡＢの第一選択治療法は抗ムスカリン薬物であり、この抗ムスカリン薬物は良好な初期反応を有するが、有効性の減少や副作用に起因して、長期間では服薬コンプライアンスが低下する。安全且つ効果的なＯＡＢ治療法に対し、未だ対処されていない要求が多く残っている。
【０００３】
環状ヌクレオチド（ｃＡＭＰ及びｃＧＭＰ）は、平滑筋の収縮性を調節する重要なセカンドメッセンジャ-である。環状ヌクレオチドホスホジエステラ-ゼ（ＰＤＥ）は環状ヌクレオチドを加水分解し、細胞内の環状ヌクレオチドの濃度及び作用期間の制御に重要なものである。ＰＤＥを阻害する化合物は環状ヌクレオチドの細胞内濃度を上昇させ、これにより多くの種類の平滑筋を弛緩させる。先の研究により、膀胱平滑筋の弛緩は、ｃＡＭＰを上昇させる薬剤によって主に媒介されていることが示されている。ホスホジエステラ-ゼ４（ＰＤＥ４）はｃＡＭＰ特異的であり、膀胱で大量に発現している。よって、ＰＤＥ４は、生体外及び過活動膀胱の動物モデルにおいて、膀胱平滑筋緊張の制御への関与が示されている（Kaiho，Y.ら、BJU International 2008，101(5)，615-620）。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明の化合物は、ホスホジエステラ-ゼ４（ＰＤＥ４）阻害剤であり、ＰＤＥ４に対して選択性を示す。よって、本発明の化合物は、頻発及び逼迫などの関連症状の軽減を含めた、過活動膀胱などのＰＤＥ４が関与する病状の治療に対し有用であると考えられる。さらに、本発明の結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルは、処理、取扱いまたは製造性における利点を提供すると考えられる。
【０００５】
国際出願公開ＷＯ０１／４７９０５号には、ホスホジエステラ-ゼ、特にＰＤＥ４の阻害剤として、特定のピロリジン誘導体化合物が開示されており、この化合物が、喘息を含めたいくつかの疾患の治療において有用であると記載されている。

【０００６】
本発明は、ＰＤＥ４阻害剤であり、よって、過活動膀胱及び他の障害の治療に有用である新規化合物を提供する。提供される化合物は、過活動膀胱などのＰＤＥ４に関する病状の安全かつ効果的な治療に対する要求に対処する。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。
【化１】



Ｉ
式中、Ｒは水素またはメチルである。
【０００８】
特定の式Ｉの化合物は、Ｒがメチルである化合物か、またはその薬学的に許容できる塩である。
【０００９】
特定の式Ｉの化合物は、（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルであるか、またはその薬学的に許容できる塩である。
【００１０】
さらに、本発明は、結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルを提供する。
【００１１】
さらに、本発明は、回折角２シ-タが１８．５°である回折ピ-クと、１６．２°、２０．２°及び１４．４°からなる群より選択される１つ以上のピ-クとを組み合わせて有し、回折角の許容誤差が０．２度である、ＣｕＫα放射線を用いたＸ線粉末回折パタ-ンによって特徴づけられる結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルを提供する。
【００１２】
さらに、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態においては、この医薬組成物は、タダラフィルなどの１種以上の他の治療剤をさらに含む。よって本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩である第１成分と、タダラフィルである第２成分と、薬学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。
【００１３】
さらに、本発明は、治療用途の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。
【００１４】
さらに、本発明は、過活動膀胱の治療用の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる

塩を提供する。

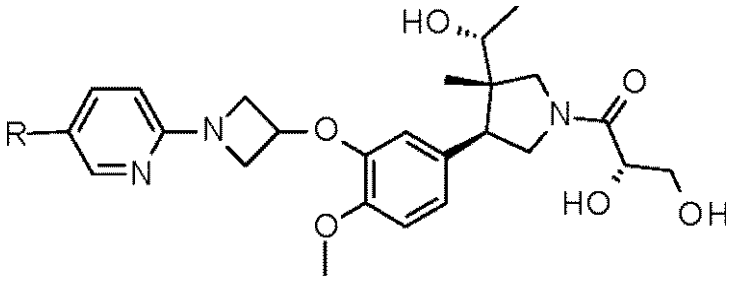
【００１５】

さらに、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩の、過活動膀胱の治療薬製造用の用途を提供する。

【００１６】

特定の式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【化２】



Ｉａ

式中、Ｒは水素またはメチルである。

【００１７】

特定の式Ｉａの化合物は、Ｒがメチルである化合物か、またはその薬学的に許容できる塩である。

【００１８】

特定の式Ｉａの化合物は、（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルであるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【００１９】

さらに、本発明は、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、それを必要とする患者に投与することを含む過活動膀胱の治療方法を提供する。特定の実施形態においては、本発明は、式Ｉａの化合物またはその薬学的に許容できる塩である第１成分の有効量を、タダラフィルである第２成分の有効量と組み合わせて、それらを必要とする患者に投与することを含む過活動膀胱の治療方法を提供する。

【００２０】

さらに、本発明は、過活動膀胱の治療における、タダラフィルと組み合わせた同時使用、個別使用または逐次使用用途の本発明の化合物を提供する。

【００２１】

さらに、本発明は、（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルまたはその薬学的に許容できる塩の有効量を、タダラフィルの有効量と組み合わせて、それらを必要とする患者に投与することを含む過活動膀胱の治療方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

本発明の化合物は、立体異性体として存在してもよいことがわかる。本発明の実施形態は、全ての鏡像異性体、ジアステレオマ-及びそれらの混合物を包含する。好ましい実施形態は単一のジアステレオマ-であり、より好ましい実施形態は単一のエナンチオマ-である。

【００２３】

「薬学的に許容できる塩」という用語には、式Ｉの化合物の塩基性部分に結合して存在する酸付加塩が含まれる。このような塩には、例えば当業者に公知であるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use、P. H. Stahl及びC. G. Wermuth(

編)、Wiley-VCH、New York、2002.に挙げられている薬学的に許容できる塩などの薬学的に許容できる塩が含まれる。

【００２４】

本発明においては、薬学的に許容できる塩に加えて、他の塩が意図される。他の塩は、化合物の精製中の中間体として、もしくは他の薬学的に許容できる塩の調製中の中間体として役割を担ってもよく、または本発明の化合物の同定、特性評価もしくは精製に有用である。

【００２５】

本明細書において使用する場合、「患者」という用語は、哺乳動物などの温血動物を指し、ヒトが含まれる。ヒトは、好ましい患者である。

【００２６】

当業者が有効量の式Ｉの化合物を、現在症状を示している患者に投与することによって過活動膀胱を治療してよいことも認識される。したがって、「治療」及び「治療すること」という用語は、存在する障害及び／または症状の進行の遅延、中断、抑止、制御または停止があってもよい全てのプロセスを指すことが意図されるが、必ずしも全症状の完全な除去を指すわけではない。

【００２７】

当業者が有効量の式Ｉの化合物を、将来症状を示す危険性のある患者に投与することによって過活動膀胱を治療してよいことも認識され、治療にはこのような予防治療が含まれることが意図される。

【００２８】

本明細書において使用する場合、式Ｉの化合物の「有効量」という用語は、本明細書において説明されている過活動膀胱などの障害の治療において有効な量を指し、投薬量である。担当の診断医は当業者として、従来技術を用いることによって、また類似の状況で得られた結果を観察することによって、有効量を容易に決定することができる。式Ｉの化合物の有効量または用量の決定においては、いくつかの要因が考慮される。この要因としては、投与する式Ｉの化合物に限定されないが、他の薬剤をもし使用する場合にはその同時投与；哺乳動物の種；哺乳動物のサイズ、年齢及び総合的な健康；過活動膀胱などの障害の影響の度合いまたは重症度；個々の患者の応答；投与方法；投与する製剤の生物学的利用率特性；選択される投与計画；他の併用薬物の使用；ならびに他の関連状況が挙げられる。

【００２９】

式Ｉの化合物は、過活動膀胱を含めた、式Ｉの化合物が有用である疾患または状態の治療／予防／抑制または寛解において使用される他の薬物と組み合わせて使用してもよい。このような他の薬物は、式Ｉの化合物との同時投与または逐次投与を含めた、一般に用いられる経路及び量で投与してもよい。式Ｉの化合物を１種以上の他の薬物と同時に使用する場合は、式Ｉの化合物に加えてこのような他の薬物を含有する医薬品単位の剤形が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物に加えて１種以上の他の活性成分を含有する医薬組成物を包含する。個別投与または同一医薬品中で投与される、式Ｉの化合物と組み合わせてもよい過活動膀胱の治療において有効な他の活性成分としては、タダラフィルなどのＰＤＥ５阻害剤が挙げられる。

【００３０】

本発明の化合物は、単独で、または薬学的に許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせた医薬組成物の形態で投与することができる。この担体または賦形剤の比率及び性質は、選択される化合物の溶解度、及び安定性を含めた化学的性質、選択される投与経路、ならびに標準的な薬務によって決定する。本発明の化合物は、それ自体で有効であるが、結晶化の便宜上または溶解度の増加などのため、薬学的に許容できる塩の形態で製剤して投与してもよい。

【００３１】

製剤調製の当業者は、選択される化合物の特定の性質、治療する障害または状態、障害

または状態の段階、及び他の関連状況に応じて、適切な投与形態及び投与方法を容易に選択することができる（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy（D.B. Troy編、第２１版、Lippincott, Williams & Wilkins、２００６）を参照のこと。）

【００３２】

生体外アッセイにおけるＰＤＥ４阻害

ホスホジエステラ-ゼアッセイは、本質的にはLoughney, K.ら、J. Biol. Chem., 271, pp. 796-806 (1996).において記載されている方法に従って行う。ＰＤＥ４Ａ、ＰＤＥ４Ｂ、ＰＤＥ４Ｃ、ＰＤＥ４Ｄ及びＰＤＥ５ヒト組換えタンパク質を発現させ、内在性ＰＤＥを欠乏しているＳａｃｃｈａｒｏｍｙｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅから精製する。阻害剤の非存在下で環状ヌクレオチド一リン酸（ｃＮＭＰ）を約２０％～４０％加水分解するよう、ホスホジエステラ-ゼ酵素を酵素希釈緩衝液（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．５、０．１ｍＭ　ＤＴＴ、５．０ｍＭ　$MgCl_2$、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍμＭ　$ZnSO_4$、１００μｇ／ｍＬ　ＢＳＡ）を用いて氷上で希釈する。

【００３３】

試験化合物の貯蔵液をBeckman BioMek（商標）1000ワ-クステ-ションで希釈し、対数を０．５ずつ増加させた、対数単位で４．５の濃度範囲にする。最終試験系のＤＭＳＯ濃度は、全てのＰＤＥ酵素で２．５％である。試験した最終試験化合物濃度の範囲は、０．０３ｎＭ～１μＭであった。

【００３４】

アッセイは、Beckman BioMek（商標）1000ロボットステ-ションにある９６ウェルマイクロタイタ-プレ-トフォ-マットで行う。プレ-トの各列は、ブランク（酵素なし）、阻害なしの対照、及び対数を０．５ずつ増加させた、対数単位で４．５の濃度範囲の阻害剤希釈液を含む、１０点用量反応曲線を表す。アッセイ貯蔵液をBioMekリザ-バ（水、阻害剤希釈液［２．５％または１０％ＤＭＳＯ］、５×ＰＤＥアッセイ緩衝液、基質、阻害剤溶液、酵素溶液、ヘビ毒ヌクレオチダ-ゼ及び炭懸濁液）に入れる。酵素で反応を開始させ、３０℃で１５分間インキュベ-トする。次に過剰量のＣｒｏｔａｌｕｓ　ａｔｒｏｘヘビ毒ヌクレオチダ-ゼ（５μＬ／ウェル）を加え、混合物をさらに３分間インキュベ-トする。活性炭懸濁液２００μＬを加えることにより反応を終了させ、その後、プレ-トを７５０×ｇで５分間遠心分離する。トランスファ-プログラムを実行し、上澄み液２００μＬを取り除いて新しいプレ-トに入れる。Wallac MicroBeta Plate（商標）カウンタ-にて、リン酸エステルとして放出される放射能量を測定する。

【００３５】

４、３または２パラメ-タロジスティック用量反応モデルを使用して、阻害剤の各濃度で減少したデ-タを分析し、ＩＣ５０値を得る。最大阻害剤濃度で９５％超の阻害を示したデ-タのセットでは、４パラメ-タロジスティック用量反応モデルを使用する。

【００３６】

上記のアッセイでは、実施例１及び２の化合物が、ＰＤＥ４Ｂで１０ｎＭ未満のＩＣ５０を示す。より詳細には、実施例２の化合物が、上記のアッセイにおいてＰＤＥ４Ｂで測定される０．５８ｎＭのＩＣ５０を有する。これらのデ-タにより、実施例１及び２の化合物はＰＤＥ４Ｂの阻害剤であることが実証される。

【００３７】

生体内モデルにおける過活動膀胱

ＰＤＥ４阻害剤のＯＡＢに対する生体内有効性を、Boudesら, Neurourol. Urodynam. 2011.から適応させた慢性シクロホスファミド（ＣＹＰ）誘発過活動膀胱マウスモデルを用いて調べる。典型的な調査においては、体重約２０グラムの雌Ｃ５７／Ｂｌ６マウス（Harlan Laboratories, Inc.、Indianapolis、Indiana）を使用する。マウスは、調査開始１日前に体重により無作為抽出してグル-プに分ける。マウスを個別に収容し、食料（０．７２％　Ｃａ及び０．６１％　Ｐ、９９０ＩＵ／ｇ　Ｄ３を含有するTD 2014、Teklad（商標）、Madison、WI）及び水を自由に得られるようにしながら、１２時間の明暗サイクルで２２℃にて維持する。動物には、１、３、５及び７日目にシクロホスファミド（生理

食塩水に溶解）を１００ｍｇ／ｋｇ腹腔内投与して、慢性的にＯＡＢを誘発させる。媒体対照グル-プには、媒体（ＨＥＣ　１％／Tween 80　０．２５％／消泡剤０．０５％）を１日１回経口投与する。他の全てのグル-プには、試験化合物０．１、１．０または１０．０ｍｇ／ｋｇと組み合わせて、タダラフィル１０．０ｍｇ／ｋｇを１日１回、２００μｌ／マウスの容量で経口投与する。８日目に、マウスを尿採取チャンバに収容し、チャンバの下には濾紙を設置する。尿採取前に、各マウスに水１ｍｌを強制経口投与する。尿は、午後６時～午後１０時に（すなわち４時間）採取する。その４時間中、水源としてジェルカップ（DietGel（商標）76A）を供給する。濾紙を１時間毎に交換する。Image Ｊソフトウェア（NIH）を使用して、排尿頻度及び容量／排尿を計算する。JMP8（登録商標）ソフトウェア（Cary, N. C.）を用いて、デ-タを統計学的に解析する。

【００３８】

動物は、ＣＹＰ処理後の８日後に、排尿頻度増加（擬似：６．６６±０．９１排尿数／４時間、対して、媒体：１６．５±１．６５排尿数／４時間）及び容量／排尿の減少（擬似：１７３．３６±３８．３９ｍＬ、対して、媒体：３１．９３±４．１６ｍＬ）によって示されるように、ＯＡＢを発症する。全ての治療グル-プには、タダラフィル１０ｍｇ／ｋｇを固定用量で与える。この用量では、タダラフィルは、排尿頻度または排尿毎の容量のいずれにも有意な活性を有しない。本質的に上記のプロトコルに従ってタダラフィルと共に与えられた実施例２の化合物は、用量依存的に排尿頻度を有意に減少させる（表１）。さらに、容量／排尿の増加も用量依存的に観測される（表２）。これより、タダラフィルと組み合わせた実施例２の化合物は、過活動膀胱の動物モデルにおいて活性であることが実証される。

【表１】

表１

治療	平均排尿頻度（回数／４時間）	標準誤差	媒体に対するｐ値
媒体	16.5	1.6583	
実施例２ 0.1 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	10	0.9587	0.0057
実施例２ 1.0 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	8.61	0.7633	0.0003
実施例２ 10.0 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	8.38	1.2049	0.0000

＊ｐ＜０．０５は統計学的に有意であり；ｐ＜０．００１は統計学的に極めて有意であり；ｐ値は、４時間中のスポット数の平方根変換についてANOVAモデルに基づき計算され；ｐ値は、Dunnett補正を用いて媒体との多重比較で調整される。

【表２】

表２

治療	平均容量／排尿(mL)	標準誤差	媒体に対するｐ値
媒体	31.93	4.1635	
実施例２ 0.1 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	47.30	6.3428	0.29619
実施例２ 1.0 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	77.15	5.6815	0.00003
実施例２ 10.0 mg/kg +タダラフィル 10 mg/kg	81.93	10.0205	0.00007

＊Ｐ＜０．０５は統計学的に有意であり；ｐ＜０．００１は統計学的に極めて有意であり；ｐ値は、排尿スポット容量の対数についてANOVAモデルに基づき計算され；ｐ値は、Dunnett補正を用いて媒体との多重比較で調整される。

【００３９】

式Ｉの化合物は、化学の技術分野で公知のプロセスによって、または本明細書において説明される新規プロセスによって調製してもよい。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩、及び式Ｉの化合物製造用の新規中間体の調製プロセスは、本発明のさらなる特徴を提供し、以下の手順によって例示される。以下の手順においては、別段の定めがない限り、置換基Ｒの意味は上記で規定されたとおりである。

【００４０】

概して、Ｒが水素またはメチルである式Ｉａの化合物は、１，２-ジオ-ル基がアセトニドなどの好適な基で保護された式ＩＩの化合物から調製してもよい（スキ-ム１）。より詳細には、式ＩＩの化合物を、好適な溶媒中で塩酸または酢酸などの酸と反応させて、式Ｉａの化合物を得る。好適な溶媒としては、水、メタノ-ル及びアセトニトリルが挙げられる。Ｒがハロゲンまたはメチルである式ＩＩの化合物は、好適な塩基の存在下で、式ＩＩの化合物を式ＩＶの化合物と反応させることによって調製してもよい。式ＩＶ中のＬは、フルオロまたはクロロなどの好適な脱離基を表す。好適な塩基としては、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。この反応は、Ｎ-メチル-２-ピロリドンまたはアセトニトリルなどの溶媒中で好都合に行われる。

【００４１】

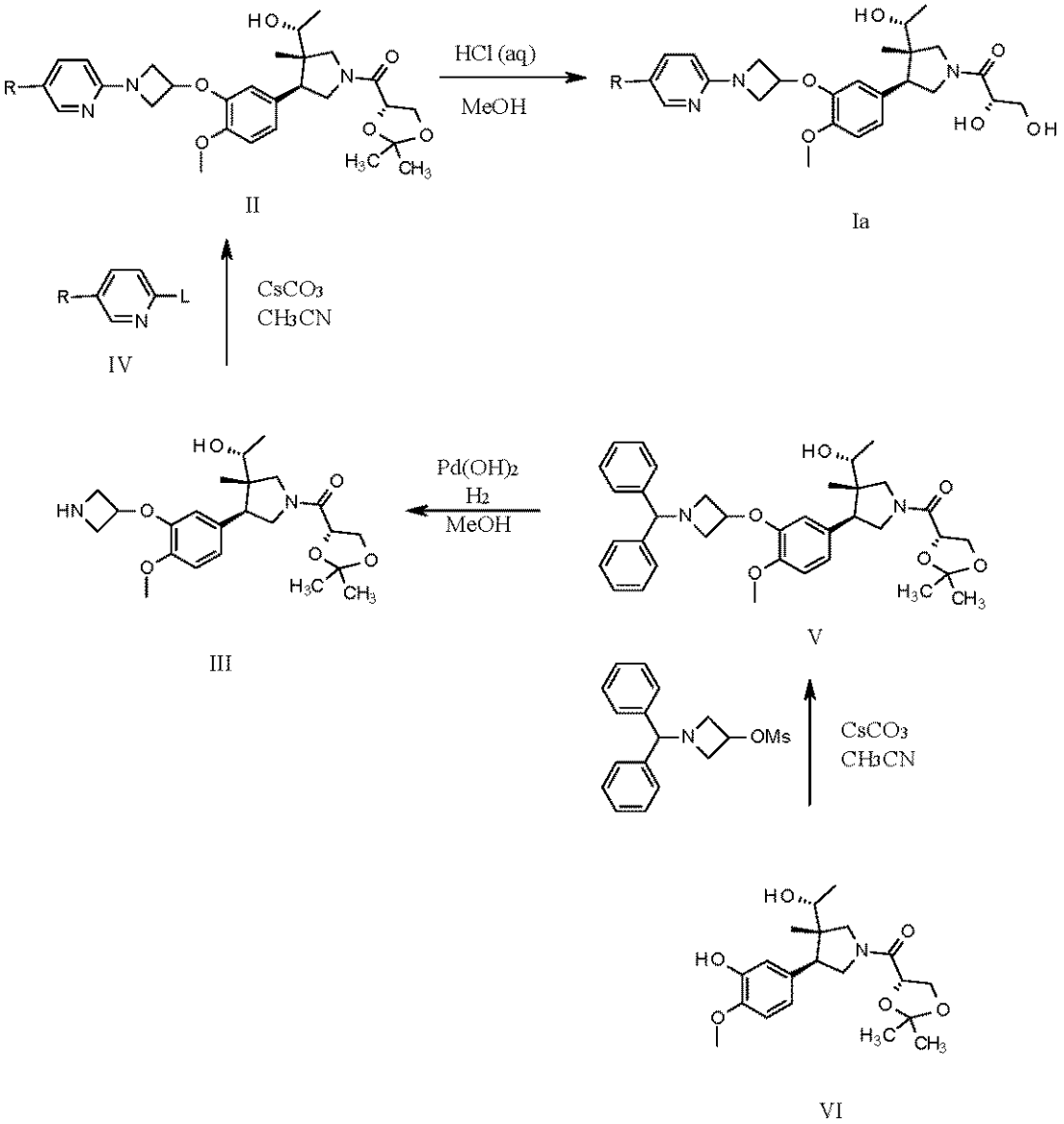
式ＩＩＩの化合物は、アゼチジンアミンがジフェニルメチルなどの好適な基で保護された式Ｖの化合物から調製してもよい。より詳細には、式Ｖの化合物を、炭素担持白金などの好適な触媒の存在下で水素ガスと反応させて、式ＩＩＩの化合物を得る。この反応は、メタノ-ルまたはエタノ-ルなどの溶媒中で好都合に行われる。

【００４２】

式Ｖの化合物は、好適な塩基の存在下で、式ＶＩの化合物をメタンスルホン酸１-（ジフェニルメチル）アゼチジン-３-イルと反応させることによって調製してもよい。好適な塩基としては、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。この反応は、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で好都合に行われる。

【化３】

スキーム１



【００４３】

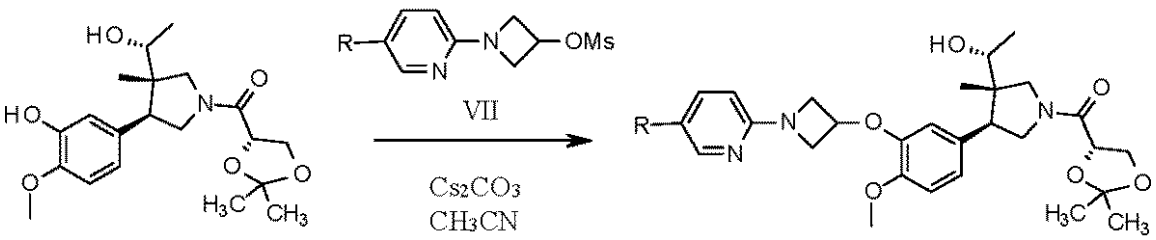
代替的には、式ＩＩの化合物は、式ＶＩの化合物から直接調製してもよい（スキ-ム２）。より詳細には、式ＶＩの化合物を、炭酸セシウムなどの好適な塩基の存在下で式ＶＩＩの化合物と反応させる。式ＶＩＩ中、Ｒは水素またはメチルであり、ＯＭｓはメタンスルホニル脱離基を表す。この反応は、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で好都合に行われる。

【００４４】

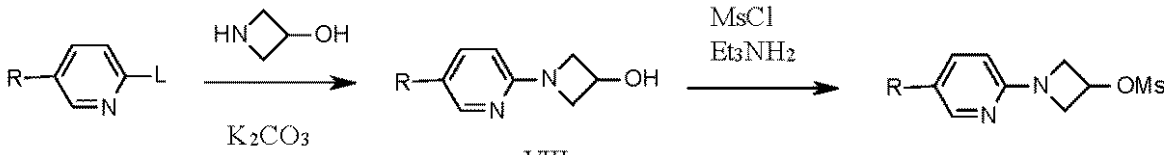
式ＶＩＩの化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、式ＶＩＩＩの化合物を塩化メタンスルホニルと反応させることによって調製してもよい。この反応は、塩化メチレンなどの好適な溶媒中で好都合に行われる。Ｒが水素またはメチルである式ＶＩＩＩの化合物は、好適な塩基の存在下で、式ＩＶの化合物を３-ヒドロキシアゼチジンと反応させることによって調製してもよい。式ＩＶ中のＬは、フルオロまたはクロロなどの好適な脱離基を表す。好適な塩基としては、炭酸カリウムが挙げられる。この反応は、好適な溶媒中で好都合に行われる。

【化４】

スキーム２



VI II



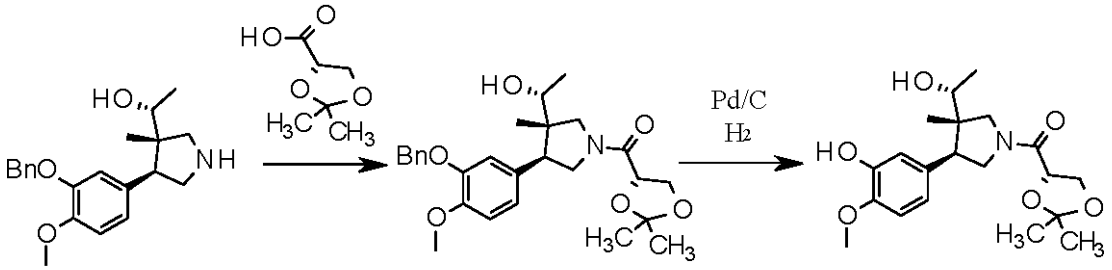
IV VIII VII

【００４５】

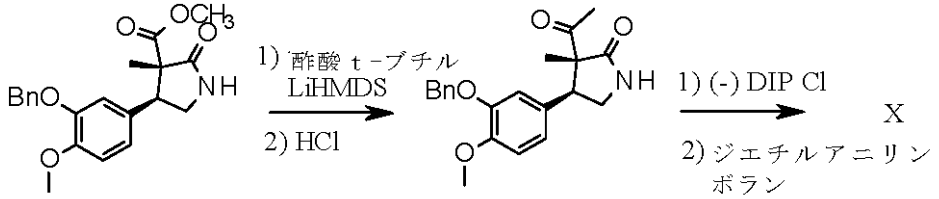
式ＶＩの化合物は、国際特許出願公開ＷＯ０１／４７９０５号において開示されている手順、及びNichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498.を参照してスキ-ム３において開示している手順を含めた、当業者により認識されている手順によって調製してもよい。

【化５】

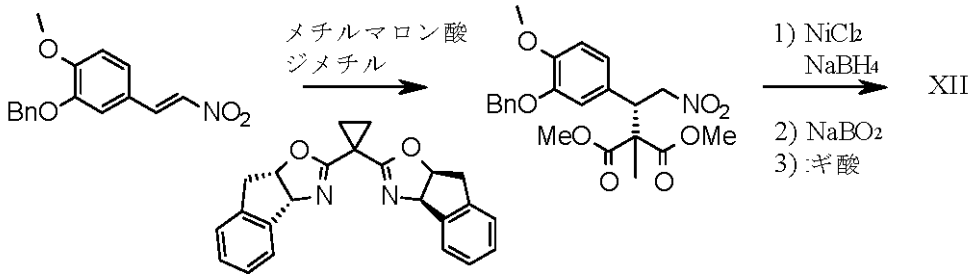
スキーム３



X　　IX　　VI



XII　　XI

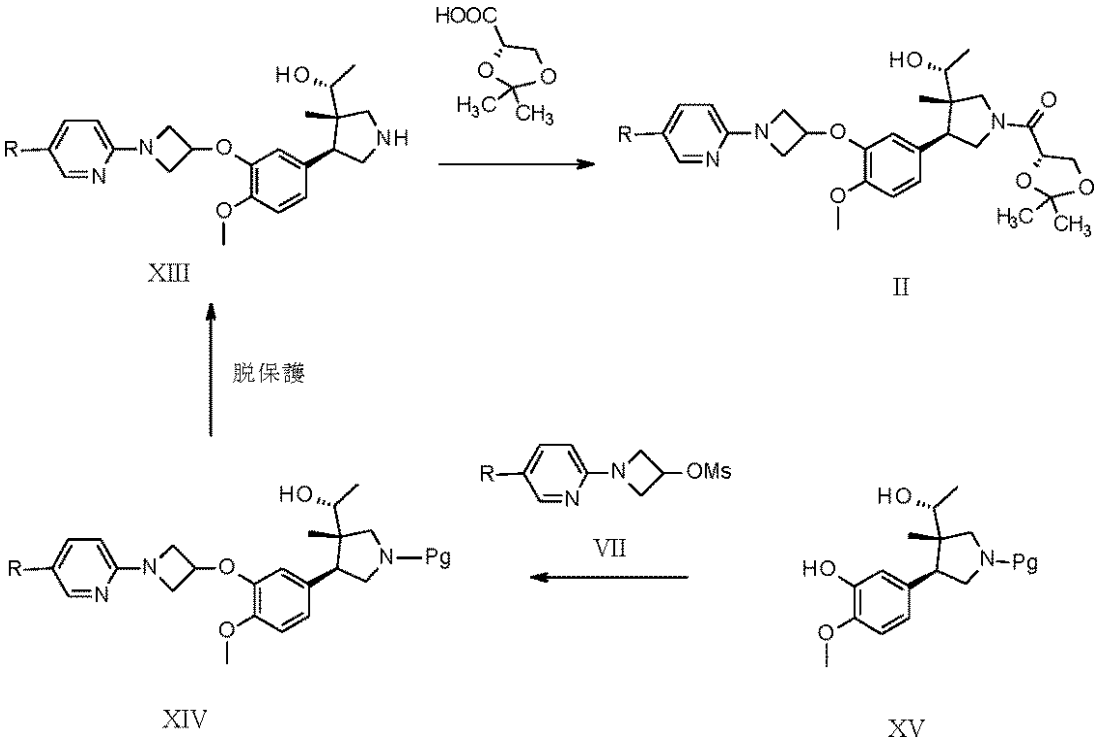


【００４６】

代替的には、式ＩＩの化合物は、式ＸＩＩＩの化合物から調製してもよい（スキ-ム４）。より詳細には、式ＸＩＩＩの化合物を、アシル化条件下で（Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-カルボン酸と反応させて、式ＩＩの化合物を得る。式ＸＩＩＩの化合物は、式ＸＩＶの化合物を脱保護することによって調製してもよい。式ＸＩＶ中、Ｐｇは好適なアミン保護基を表す。好適なアミン保護基としては、ｔ-ブチルオキシカルボニル（ｔＢＯＣ）が挙げられる。Ｐｇが好適なアミン保護基を表す式ＸＩＶの化合物は、式ＸＶの化合物から調製してもよい。より詳細には、式ＸＶの化合物を、三塩基性リン酸カリウム・ｎ水和物などの好適な塩基の存在下で式ＶＩＩの化合物と反応させる。式ＶＩＩ中、Ｒは水素またはメチルであり、ＯＭｓはメタンスルホニル脱離基を表す。この反応は、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で好都合に行われる。式ＸＶの化合物は、合成例及び実施例において説明するように、式Ｘの化合物から調製してもよい。

【化６】

スキーム４



【００４７】

本明細書において使用する場合、「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドを指し；「Ｔｒｉｓ」はトリスヒドロキシメチルアミノメタンを指し；「ＤＴＴ」はジチオスレイト-ルを指し；「ＨＥＣ」はヒドロキシエチルセルロ-スを指し；「$ＩＣ_{５０}$」は、その薬剤で可能な最大阻害反応の５０％を生じさせる薬剤濃度を指す。

【００４８】

有機化学分野では、１つの化学構造に対して１つ以上の化学名が得られてもよいことが認識されている。実施例及び合成例においては、代替名が示されていてもよい。

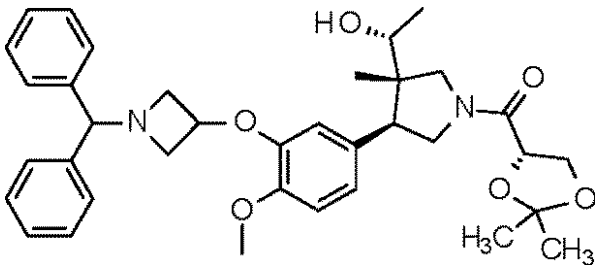
【実施例】

【００４９】

合成例１

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（３-｛［１-（ジフェニルメチル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝-４-メトキシフェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ルの合成。

【化７】



【００５０】

アセトニトリル（３０mL)に懸濁させた（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-ヒドロキシフェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（２．０ｇ）と炭酸カリウム（１．４６ｇ）の懸濁液に、メタンスルホン酸１-（ジフェニルメチル）アゼチジン-３-イル（２．５１ｇ）を加える。混合物を８０℃で一晩加熱する。反応混合物を冷却

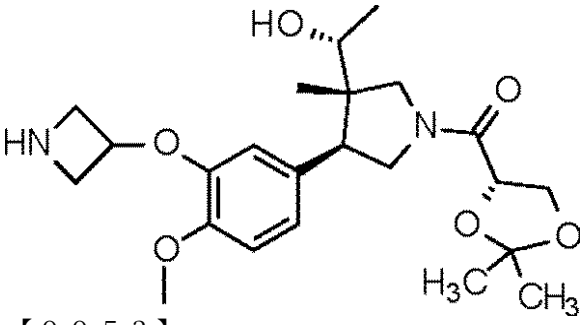
し、酢酸エチル（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、水（４０ｍＬ）及び塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液を蒸発乾固する。得られた残渣を精製（シリカゲル、６０％酢酸エチル／ヘキサン～酢酸エチル）して、標題化合物０．６ｇを得る。ＭＳ（ＥＳ＋）＝６０１（Ｍ＋１）。

【００５１】

合成例２

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ルの合成。

【化８】



【００５２】

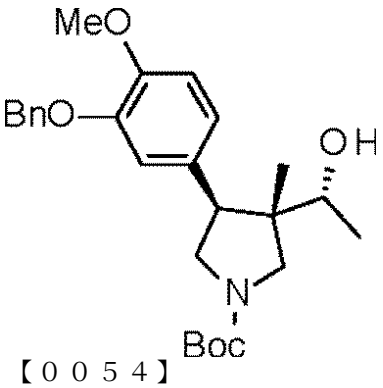
メタノ-ル（２０ｍＬ）に溶かした（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（３-｛［１-（ジフェニルメチル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝-４-メトキシフェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（０．６ｇ）の溶液を含むParr（商標）容器に、炭素担持水酸化パラジウム（６０ｍｇ、乾燥基準で２０重量％のＰｄをＣが担持）を加える。懸濁液を、３０ｐｓｉｇの水素ガスで、水素ガスの吸収が止むまで水素化する。反応混合物をCelite（商標）で濾過し、濾液を蒸発させて標題化合物（０．４ｇ）を得る。ＭＳ（ＥＳ＋）＝４３５（Ｍ＋１）。

【００５３】

合成例３

（３Ｓ，４Ｓ）-４-（３-（ベンジルオキシ）-４-メトキシフェニル）-３-（（Ｒ）-１-ヒドロキシエチル）-３-メチルピロリジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチルの合成。

【化９】



【００５４】

酢酸エチル（２００ｍＬ）に入れた（Ｒ）-１-（（３Ｓ，４Ｓ）-４-（３-（ベンジルオキシ）-４-メトキシフェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル）エタン-１-オ-ル（２０．０ｇ、５８．５７ｍｍｏｌ）に、トリエチルアミン（０．６ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を加える。反応物を０～５℃に冷却する。反応温度を０～５℃に保ちながら、メタノ-ル（６０ｍＬ）に入れた二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（１３．４５ｇ、６１．６３ｍｍｏｌ）を反応物に加える。反応物を１５～２０℃に温め、２時間撹拌する。水（２００ｍＬ）を加え、層を分割する。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で逆抽出する。有機層を合わせ、水（１００ｍＬ）で洗浄する。有機層を２容量まで濃縮する。ｎ-ヘプタン（２００ｍＬ

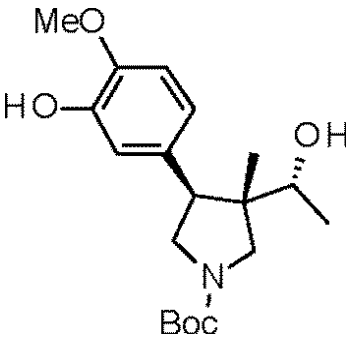
）を加え、１５～２０℃で１６時間撹拌する。スラリ-を濾過し、濾紙上の固体をｎ-ヘプタンで洗浄する。濾紙上の固体を減圧下、５０℃未満で乾燥して、標題化合物（２２．０ｇ、４９．９２ｍｍｏｌ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），３．１６（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｍ，４Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），５．２４（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｍ，５Ｈ）；及び^{13}Ｃ-ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）１７．５，１７．６，１９．７，１９．８，２８．８，４５．７，４６．３，４８．４，４８．７，４９．１，５２．４，５２．９，５６．２，６９．１，７１．１，７１．２，７９．５，１１１．６，１１６．１，１１６．３，１２１．４，１２７．４，１２８．０，１２８．８，１２９．８，１３７．８，１４７．４，１４８．８，１５５．２，１５５．３。^{1}Ｈ及び^{13}Ｃスペクトルにおいて回転異性化が観測され、これにより関連するピ-クが２倍になっている。

【００５５】

合成例４

（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（３-ヒドロキシ-４-メトキシフェニル）-３-メチルピロリジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチルの合成。

【化１０】



【００５６】

メタノ-ル（５０ｍＬ）に溶かした（３Ｓ，４Ｓ）-４-（３-（ベンジルオキシ）-４-メトキシフェニル）-３-（（Ｒ）-１-ヒドロキシエチル）-３-メチルピロリジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチル（５．０ｇ、１１．３２）を含む反応溶液に、水酸化パラジウム（０．２６ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を真空引きして、１５～２０℃で１３８～２０７ｋＰａの水素雰囲気を得る。２時間後、反応物を珪藻土で濾過する。濾紙上の固体をメタノ-ル（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を１～２容量まで濃縮する。ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加え、有機物を１～２容量まで濃縮する。さらなるＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加え、有機層を１～２容量まで濃縮する。溶液にｎ-ヘプタン（５０ｍＬ）を加え、５～１０℃で１６時間撹拌する。スラリ-を濾過し、濾紙上の固体をｎ-ヘプタンで洗浄する。濾紙上の固体を減圧下、５０℃未満で乾燥して、標題化合物（３．９ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．７６（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｍ，５Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），５．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．７８（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ）；及び^{13}Ｃ-ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）１７．６，１７．７，１９．６，１９．７，２８．８，４５．９，４６．１，４６．５，４８．５，４９．１，４９．２，４９．６，５２．７，５３．２，５６．２，６９．３，７９．５，１１０．６，１１０．７，１１５．５，１１５．７，１２０．６，１２０．８，１３０．７，１４５．５，１４５．８，１５５．３，１５５．４。^{1}Ｈ及び^{13}Ｃスペクトルにおいて回転異性化が観測され、これにより関連するピ-クが２倍になっている。

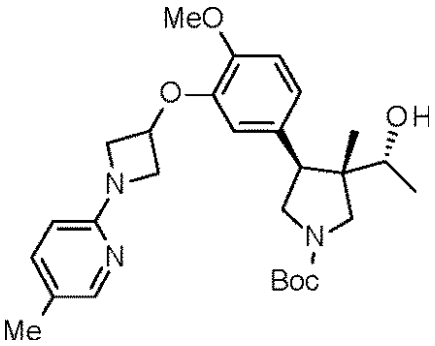
【００５７】

合成例５

（３Ｓ，４Ｓ）-３-（（Ｒ）-１-ヒドロキシエチル）-４-（４-メトキシ-３-（（１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル）オキシ）フェニル）-３-メチルピロ

リジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチルの合成。

【化１１】



【００５８】

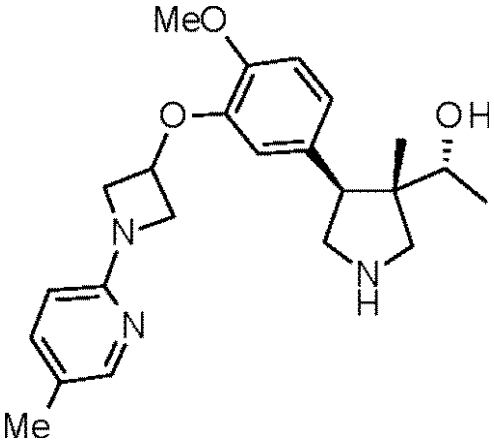
ジメチルホルムアミド（７００ｍＬ）に溶かした（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（３-ヒドロキシ-４-メトキシフェニル）-３-メチルピロリジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチル（１００ｇ、２７４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、三塩基性リン酸カリウム・ｎ水和物（２３８．１ｇ、１．１２ｍｏｌ）を加える。得られた混合物を９０～９５℃に加熱する。ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）に溶かしたメタンスルホン酸１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル（７３．３ｇ、２８９．８１ｍｍｏｌ）の溶液を、反応混合物に滴下する。滴下が完了したら、混合物を９０～１００℃で撹拌する。１６時間後、反応物を１５～２５℃に冷却し、酢酸エチル（２５００ｍＬ）及び水（２５００ｍＬ）を加える。層を分割し、水層を酢酸エチル（２５００ｍＬ）で逆抽出する。有機層を合わせ、１２％塩水（２×２５００ｍＬ）で洗浄して、有機層を減圧下、５０℃で２～３容量まで濃縮する。テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）を加え、減圧下、５０℃で２～３容量まで濃縮する。テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）を加え、減圧下、５０℃で２容量まで濃縮する。テトラヒドロフラン（６００ｍＬ）を加え、テトラヒドロフランに溶解した溶液として標題化合物（７６５．７ｇ、２６４．６５ｍｍｏｌ）を得る。これをさらなる精製なしで次の反応で使用する。

【００５９】

合成例６

（Ｒ）-１-（（３Ｓ，４Ｓ）-４-（４-メトキシ-３-（（１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル）オキシ）フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル）エタン-１-オ-ルの合成。

【化１２】



【００６０】

テトラヒドロフラン（８８ｍＬ）に溶かした（３Ｓ，４Ｓ）-３-（（Ｒ）-１-ヒドロキシエチル）-４-（４-メトキシ-３-（（１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル）オキシ）フェニル）-３-メチルピロリジン-１-カルボン酸ｔｅｒｔ-ブチル（２２．０ｇ、４４．２１ｍｍｏｌ）の１５～２０℃の溶液に、濃ＨＣｌ（４４ｍＬ、５３５．

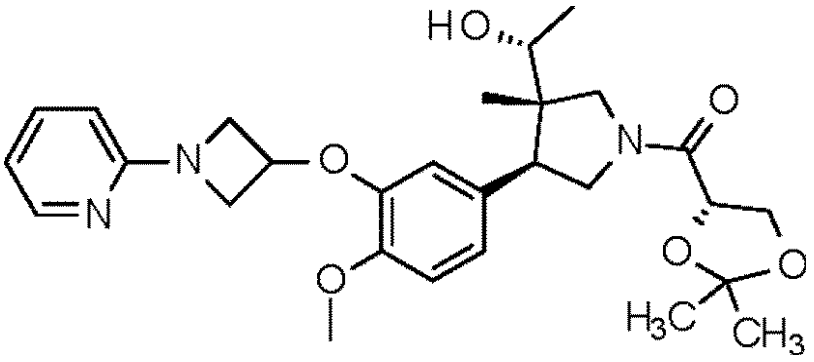
９２ｍｍｏｌ、１２．１８Ｍ）を加える。滴下が完了したら、溶液を３０～３５℃に温める。４時間後、１０％炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨを８～９に調整する。テトラヒドロフランが全て除去されるまで反応物を濃縮する。ジクロロメタン（４４０ｍＬ）を加え、層を分割する。有機層を水（２２０ｍＬ）で洗浄する。有機層を濃縮して、標題化合物（１７．０ｇ、４２．７７ｍｍｏｌ）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．７５（ｓ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｍ，６Ｈ），４．０７（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ）；及び^{13}Ｃ-ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）１７．３，１７．８，１９．３，４６．８，４８．０，４９．６，５０．３，５１．１，５５．７，５８．０，６７．５，６８．８，１０６．３，１１１．５，１１４．３，１２１．５，１２２．０，１２８．０，１３８．５，１４５．９，１４６．８，１４８．５，１５８．６。

【００６１】

合成例７

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-ピリジン-２-イルアゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ルの合成。

【化１３】



【００６２】

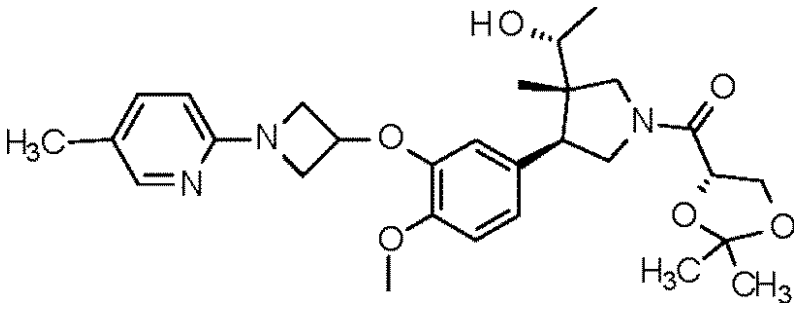
Ｎ-メチル-２-ピロリドン（３ｍＬ）に入れた（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（５０ｍｇ）、２-フルオロピリジン（１１．８ｍｇ）及び炭酸カリウム（３１．８ｍｇ）の混合物を１２０℃で一晩加熱する。反応物を冷却し、塩化メチレン（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、水（１０ｍＬ）で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、３ｍＬになるまで蒸発させる。アセトニトリルを加え、粗生成物溶液を逆相クロマトグラフィ-（５％～９５％アセトニトリル／水）によって精製する。適切な分画を回収し、蒸発させて、標題化合物（２２．１ｍｇ）を得る。ＭＳ（ＥＳ＋）＝５１２（Ｍ＋１）。

【００６３】

合成例８

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ルの合成。

【化１４】



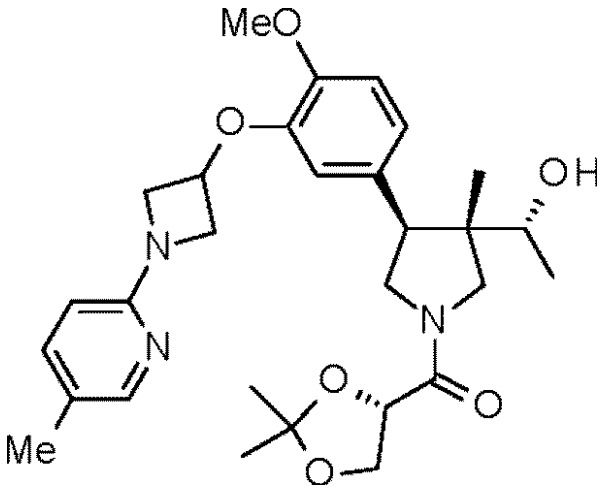
【００６４】

標題化合物は、２-クロロ-５-メチルピリジンを使用して、本質的には合成例７の方法によって調製する。ＭＳ（ＥＳ＋）＝５２６（Ｍ＋１）。

【００６５】

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ルの代替合成。

【化１５】



【００６６】

（Ｒ）-１-（（３Ｓ，４Ｓ）-４-（４-メトキシ-３-（（１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル）オキシ）フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル）エタン-１-オ-ル（３００ｇ、７５４．６８ｍｍｏｌ）、ジメチルホルムアミド（３０００ｍＬ）、酢酸エチル（１５００ｍＬ）及びN-メチルモルホリン（３７５ｇ、３．７１ｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-カルボン酸カリウム（１６５ｇ、８９１．１３ｍｍｏｌ）を加える。混合物を０～１０℃に冷却し、３０分間撹拌する。１-プロパンホスホン酸環状無水物（６７５ｇ、１．０６モル、５５１．９２ｍＬ）の５０重量%酢酸エチル溶液を、内部温度を０～１０℃で維持する添加速度で加える。０～１０℃で３０分間撹拌後、混合物を１０～２０℃に温める。１時間後、水（６．０Ｌ）及び酢酸エチル（４．５Ｌ）を加える。層を分割し、水層を酢酸エチル（３．０Ｌ）で逆抽出する。合わせた有機層を水（３．０Ｌ）で洗浄し、３容量まで濃縮する。酢酸イソプロピル（１．５Ｌ）を加え、有機物を３容量まで濃縮する。酢酸イソプロピル（１．５Ｌ）を加え、１５～２０℃で２０時間撹拌する。スラリ-を濾過し、固体を減圧下で乾燥して、標題化合物（２９０．０ｇ、５５１．７ｍｍｏｌ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．７６（ｓ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４５（ｍ，６Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｍ，３Ｈ），３．８５（ｍ，６Ｈ），４．２０（ｍ，４Ｈ），４．４２（ｍ，３Ｈ），４．６８（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）

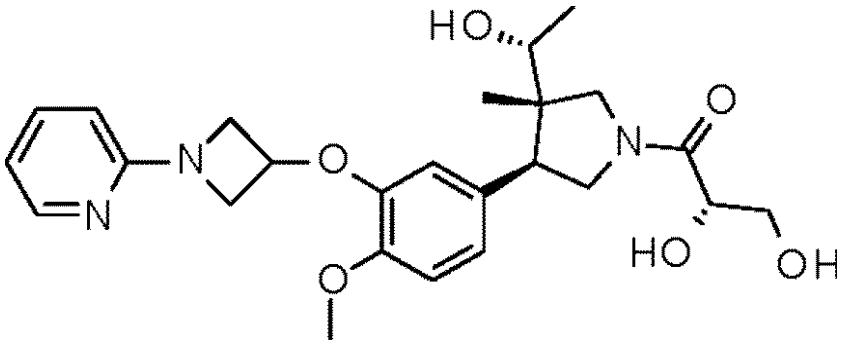
，６．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ）；及び^{13}Ｃ-ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１６．９，１７．４，１７．５，１９．６，２１．７，２５．５，２５．６，２５．８，４４．６，４６．３，４７．０，４８．８，４９．３，４９．６，５２．６，５３．０，５５．８，５８．０，６６．４，６７．８，６８．５，７４．１，７４．２，１０６．０，１１０．６，１１１．５，１１４．７，１１５．０，１２１．６，１２１．７，１２２．１，１２２．２，１２９．０，１２９．６，１３８．２，１４５．８，１４７．５，１４７．６，１４８．３，１４８．４，１５８．９，１６８．２，１６８．４。^{1}Ｈ及び^{13}Ｃスペクトルにおいて回転異性化が観測され、これにより関連するピ-クが２倍になっている。

【００６７】

実施例１

（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-｛４-メトキシ-３-［（１-ピリジン-２-イルアゼチジン-３-イル）オキシ］フェニル｝-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルの合成。

【化１６】



【００６８】

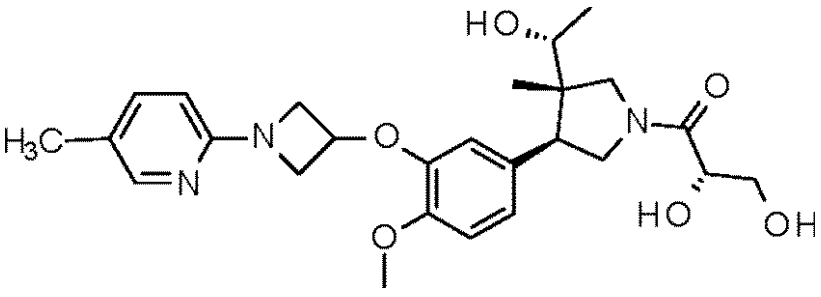
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）に溶かした（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-ピリジン-２-イルアゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（２２．１ｍｇ）の溶液に、１．０Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）を加える。室温で一晩撹拌する。１．０Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）を加え、さらに８時間撹拌する。１．０Ｍ　ＮａＯＨ水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、乾燥して蒸発させ、標題化合物（１８．２ｍｇ）を得る。ＭＳ（ＥＳ＋）＝４７２（Ｍ＋１）。

【００６９】

実施例２

（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルの合成。

【化１７】



【００７０】

標題化合物は、本質的には実施例１の方法によって調製する。ＭＳ（ＥＳ＋）＝４８６（Ｍ＋１）。

【００７１】

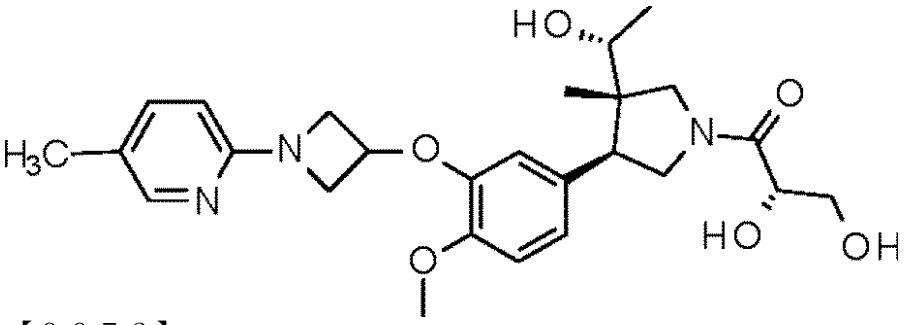
実施例３

結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルの調製。

【００７２】

（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルの代替名は、（Ｓ）-２，３-ジヒドロキシ-１-（（３Ｓ，４Ｓ）-３-（（Ｒ）-１-ヒドロキシエチル）-４-（４-メトキシ-３-（（１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル）オキシ）フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル）プロパン-１-オンである。

【化１８】



【００７３】

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１,３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（２０ｇ、３８．０５ｍｍｏｌ）を、１Ｎ塩酸（１２０ｍＬ、１２０．０ｍｍｏｌ）の５～１０℃の溶液に加える。溶液を２０～２５℃に温め、３時間撹拌する。ジクロロメタン（４００ｍＬ）を加え、得られた層を分割する。水層にジクロロメタン（４００ｍＬ）を加え、７％炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨを７～８に調整する。層を分割し、水層をジクロロメタン（２００ｍＬ）で逆抽出する。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄する。有機層を乾固するまで濃縮する。エタノ-ル（８ｍＬ）を標題化合物（４．０ｇ）に加える。混合物を１５～２０℃で２０時間撹拌する。スラリ-を濾過し、湿った濾紙上の固体を減圧下で乾燥して、標題化合物を結晶性固体（３．５ｇ）として得る。

【００７４】

結晶性（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１,２-ジオ-ルの代替調製。

【００７５】

（１Ｒ）-１-［（３Ｓ，４Ｓ）-１-｛［（４Ｓ）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキソラン-４-イル］カルボニル｝-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-３-イル］エタノ-ル（２９０ｇ、５５１．７ｍｍｏｌ）に、１Ｎ塩酸（１８００ｍＬ、１．８ｍｏｌ）を２０～２５℃で加える。３時間撹拌後、ジクロロメタン（５８００ｍＬ）及び１０％炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７～８に調整する。エタノ-ル（１４５０ｍＬ）を加え、混合物を３０分間撹拌する。層を分割し、有機層を水（２９００ｍＬ）で洗浄する。有機物を２～３容量まで濃縮する。エタノ-ル（１４５０ｍＬ）を加え、有機物を２～３容量まで濃縮する。エタノ-ル（５８０ｍＬ）を加え、反応物を１５～２０℃に冷却する。標題化合物の種結晶（０．１ｇ）を加え、混合物を２４時間撹拌する。スラリ-を濾過し、濾紙上の固体をエタノ-ル（２９０ｍＬ）で洗浄する。濾紙上の固体を減圧下、５５～６０℃で４０時間乾燥して、標題化合物（２４０．０ｇ、４９４．２５ｍｍｏｌ）を得る。[1]

H NMR（$CDCl_3$）δ０．７３（m，３H），１．１９（d，J＝６．０Hz，３H），１．８（ｂｒｓ，３H），２．２０（ｓ，３H），３．３１（m，１H），３．５３（m，１H），３．８５（m，９H），４．３８（m，２H），４．４２（m，３H），５．０７（m，１H），６．３２（d，J＝８．４Hz，１H），６．６８（d，J＝６．０Hz，１H），６．８４（m，２H），７．３３（m，１H），８．０２（m，１H）；及び^{13}C-NMR（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）１７．０，１７．５，１７．６，１９．６，４４．５，４７．４，４８．８，４９．３，５２．７，５５．９，５７．７，５８．２，６４．０，６４．１，６７．５，６７．６，６７．７，７０．５，７１．３，１０６．２，１１１．３，１１１．４，１１５．１，１２０．７，１２２．１，１２８．７，１３８．５，１３８．７，１４５．７，１４７．３，１４８．１，１５８．５，１７０．９。^{1}H及び^{13}Cスペクトルにおいて回転異性化が観測され、これにより関連するピ-クが２倍になっている。

【００７６】

Ｘ線粉末回折

結晶性固体のＸＲＤパタ-ンは、ＣｕＫａ源（λ＝１．５４０６０Å）及びVantec検出器を備えたBruker D4 Endeavor Ｘ線粉末回折計にて、３５ｋＶ及び５０ｍＡで作動させて取得する。試料は、２θで４～４０°の間で、ステップ幅が２θで０．００９°、スキャン速度０．５秒／ステップで、発散スリット０．６mm、固定散乱線除去スリット５．２８及び検出器スリット９．５mmを用いてスキャンする。乾燥粉末を石英試料ホルダに充填し、スライドガラスを使用して平滑面を得る。結晶形回折パタ-ンを、周囲温度及び周囲相対湿度にて取得する。任意の所定の結晶形で、回折ピ-クの相対強度は、結晶形態及び晶癖などの要因から生じる選択方位に起因して変化し得ることは結晶学分野において周知である。選択方位の影響が存在する場合、ピ-ク強度は変化するが、その多形の特性ピ-ク位置は変化しない。例えば米国薬局方２３版、国民医薬品集１８版、１８４３～１８４４頁、１９９５年を参照のこと。さらに、任意の所定の結晶形で、角度ピ-ク位置はわずかに変化し得ることも結晶学分野において周知である。例えばピ-ク位置は、試料を分析する温度もしくは湿度における変動、試料変位、または内部標準の有無に起因して変化し得る。本件では、生じ得るこれらの変動は、２θで±０．２のピ-ク位置変動性によって考慮される。これは、示される結晶形の明確な同定を妨げない。結晶形の確認は、特徴的なピ-ク（°２θ単位）、典型的にはより突出したピ-クの任意の固有の組合せに基づいてなされ得る。周囲温度および周囲相対湿度にて取得した結晶形回折パタ-ンは、８．８５３及び２６．７７４度２シ-タにおけるＮＩＳＴ６７５標準ピ-クに基づいて調整した。

【００７７】

（２Ｓ）-３-［（３Ｓ，４Ｓ）-３-［（１Ｒ）-１-ヒドロキシエチル］-４-（４-メトキシ-３-｛［１-（５-メチルピリジン-２-イル）アゼチジン-３-イル］オキシ｝フェニル）-３-メチルピロリジン-１-イル］-３-オキソプロパン-１，２-ジオ-ルの試料は、以下の表３に記される回折ピ-ク（２シ-タ値）を有し、特に１８．５°の回折ピ-クと、１６．２°、２０．２°及び１４．４°からなる群より選択される１つ以上のピ-クとを組み合わせて有し、回折角の許容誤差が０．２度である、ＣｕＫａ放射線を用いたＸ線粉末回折パタ-ンによって特徴づけられる。

【表３】

表３

	実施例3　ピーク位置	
ピーク	角度(2シータ) +/- 0.2	相対強度(最大ピークの%)
1	13.1	21.9
2	24.1	22.0
3	25.0	27.0
4	22.3	30.3
5	20.7	32.0
6	19.0	45.2
7	14.4	46.3
8	20.2	50.0
9	16.2	86.5
10	18.5	100.0

フロントページの続き

(72)発明者　ホアン・ピン
アメリカ合衆国４６２０６－６２８８インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス６２８８、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
(72)発明者　セス・ディートリック・ライブ
アメリカ合衆国４６２０６－６２８８インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス６２８８、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

審査官　早乙女　智美

(56)参考文献　特許第６０１７７０８（ＪＰ，Ｂ２）
特表２００３－５１９１３５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ４０１／１４
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

(54)【発明の名称】結晶性（２Ｓ）－３－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－４－（４－メトキシ－３－｛［１－（５－メチルピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル］オキシ｝フェニル）－３－メチルピロリジン－１－イル］－３－オキソプロパン－１，２－ジオール