

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2010年10月28日(28.10.2010)

(10) 国際公開番号

WO 2010/123006 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 207/08 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *C07D 207/09* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *C07D 207/12* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *C07D 207/16* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/4747 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2010/057017

(22) 国際出願日:

2010年4月20日(20.04.2010)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2009-103460 2009年4月21日(21.04.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 吉川 真人 (YOSHIKAWA, Masato) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 亀井 琢 (KAMEI, Taku) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

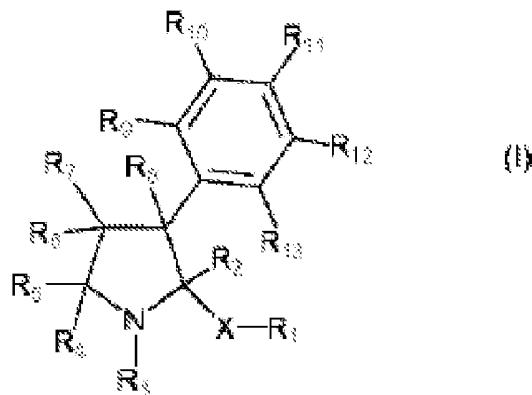
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PYRROLIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピロリジン化合物



(57) **Abstract:** A compound having a monoamine reuptake-blocking activity, which is represented by formula (I) [wherein X represents an optionally substituted lower alkylene group, -CO-, -CH₂CO-, or an optionally substituted 5-membered heterocyclic ring; R₁ represents a hydroxy group, a cyano group, or an optionally substituted amino, lower alkyl, lower alkoxy, phenyl, mercapto, sulfonyl or 4- to 10-membered nitrogenated heterocyclic ring group; R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom, or an optionally substituted lower alkyl or alkoxy carbonyl group; R₃ represents a hydrogen atom, or a lower alkyl group; and R₄ to R₁₃ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group, wherein at least one of R₉ to R₁₃ represents a halogen atom or a lower alkyl group, or each of R₁₀ and R₁₁ and a benzene ring adjacent thereto together form an optionally substituted naphthalene ring or fused heteroaromatic ring], or a salt of the compound.

(57) 要約:

[続葉有]



- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
- 國際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、式(I): [式中、Xは置換されていてもよい低級アルキレン、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 又は置換されていてもよい5員複素環; R₁はヒドロキシ、シアノ、並びに、それぞれ置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、メルカプト、スルホニル若しくは4~10員含窒素複素環基; R₂は水素、ハロゲン、それぞれ置換されていてもよい低級アルキル又はアルコキシカルボニル; R₃は水素又は低級アルキル; R₄~R₁₃は水素、ハロゲン又は低級アルキルを表し、この場合において、R₉~R₁₃の少なくとも1つはハロゲン又は低級アルキルを表し、あるいはR₁₀およびR₁₁はそれぞれが隣接するベンゼン環と共にそれぞれ置換されていてもよいナフタレン環又は縮合複素芳香環を形成する]で表されるモノアミン再取り込み阻害活性を有する化合物またはその塩に関する。

明 細 書

発明の名称：ピロリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れたモノアミン再取り込み阻害活性を有し、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害、腹圧性尿失禁等の治療・予防薬等として有用なピロリジン化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

モノアミン神経伝達物質であるセロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン (NE) およびドーパミン (DA) は、脳内に広範囲に存在し、それらの受容体を介する神経伝達など、様々な機能を有している。これらのモノアミンが神経終末から放出された後に、それぞれのトランスポーター (セロトニントランスポーター : SERT、ノルエピネフリントランスポーター : NET およびドーパミントランスポーター : DAT) により、神経間隙から速やかに再取り込まれると、神経伝達が終結する。モノアミンの再取り込みの阻害活性を示す化合物は、うつ病などの精神神経疾患を始めとする様々な疾患で有効性が知られており、治療薬として広く用いられている。セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンの 3 種類の再取り込みを阻害する化合物は、Triple Reuptake Inhibitor とよばれ、精神神経疾患等の治療薬としての用途が期待されている。

[0003] うつ病治療薬としては、イミプラミンに代表される三環性抗うつ薬 (TCA)、フルオキセチンに代表される選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、ベンラファキシンに代表される選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI) やブプロピオンなどのノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬あるいはモノアミンオキシダーゼ阻害薬などが用いられているが、いずれも効果発現に数週間を要する点、有効性や改善率あるいは副作用の点などから、必ずしも充足度が高いとは言えない (非特許文献 1、2 参照)。

[0004] また、TCA、SSRI および SNRI は、うつ病のみならず不安症や注意欠陥・多動

性障害などの精神神経疾患や、アルツハイマー病などの神経変性疾患における症状改善、糖尿病性疼痛や筋線維症などの疼痛治療、あるいは過敏性腸症候群などの消化器疾患の治療薬としても有用であるとの報告もある。

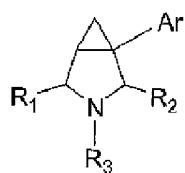
[0005] また、モノアミン再取り込み阻害薬は、過活動膀胱や腹圧性尿失禁などの下部尿路疾患、とりわけ腹圧性尿失禁の治療薬としても有効であるとの報告がある。腹圧性尿失禁とは、咳やくしゃみ、軽い運動などによっておこる一過的な腹圧の上昇に伴った膀胱内圧の上昇により、尿が漏れる症状を特徴とする疾患である。この疾患は、女性に多く、出産や加齢などにより骨盤底筋群が弱体し、尿道抵抗が低下するためにおこるとされている（非特許文献3参照）。一方、腹圧の一過的な上昇に伴い膀胱内圧が上昇する際に、一連の神経反射を介して骨盤底筋及び尿道括約筋が能動的に収縮し、尿禁性が維持される尿禁性反射機構が存在することが明らかとなっている（非特許文献4－7参照）。近年、この尿禁性反射にモノアミン神経伝達物質であるセロトニンとノルエピネフリンが関与することが示された（非特許文献6－8参照）。さらに、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン（Duloxetin）やノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるエスレボキセチン（Esreboxetine）などを用いて、それぞれ、或いは両トランスポーターを阻害し神経伝達を増強することによって、腹圧性尿失禁の予防・治療効果があることが明らかとされた（非特許文献9－11参照）。

[0006] モノアミン再取り込み阻害薬としては、市販薬以外にもこれまで数多く報告されており、例えばシクロアルキルアミン誘導体（特許文献1および2参照）、ピロリジン誘導体（特許文献3および4参照）、ビシクロアミン誘導体（特許文献5および6参照）、インドール誘導体（特許文献7参照）、ビシクロ誘導体（特許文献8－10）などが知られている。

[0007] 一方、特許文献11には、モノアミン再取り込み阻害作用によるうつ病、不安症などの中枢神経疾患治療剤として有用な化合物として、式

[0008]

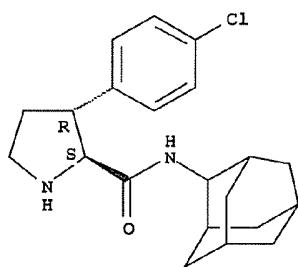
[化1]



[0009] [式中、Arは二置換フェニル基、R₁およびR₂は独立して水素、C₁₋₁₀アルキル等、R₃は水素、C₁₋₆アルキル等を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0010] 特許文献12には、11- β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素(11 β HSD)阻害作用による糖尿病、肥満、代謝性疾患の治療剤として、例えば、式

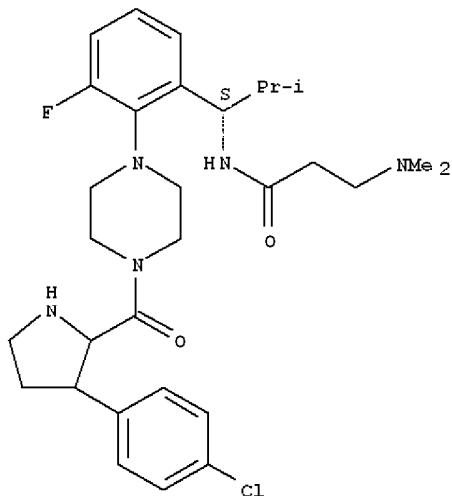
[0011] [化2]



[0012] で表される化合物が記載されている。

[0013] 特許文献13には、メラノコルチン受容体作動活性による抗肥満薬として、例えば、式

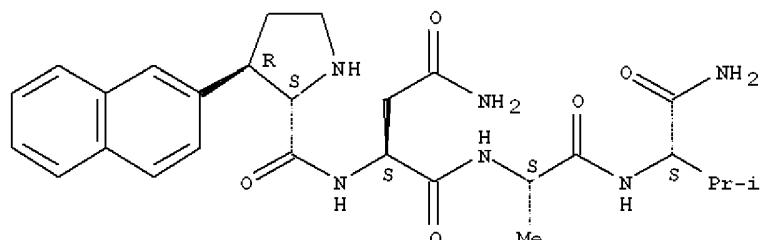
[0014] [化3]



[0015] で表される化合物が記載されている。

[0016] 特許文献14には、ラミニン／ニドゲン相互作用阻害活性による糖尿病合併症治療薬として有用な化合物の中間体として、式

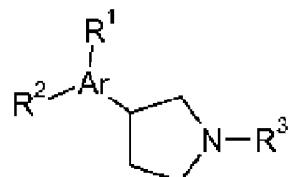
[0017] [化4]



[0018] で表される化合物が記載されている。

[0019] 特許文献15には、カテコールアミン、ドーパミン、ノルエピネフリンの脳内レベルの増加による中枢神経系疾患治療薬として有用な化合物として、式

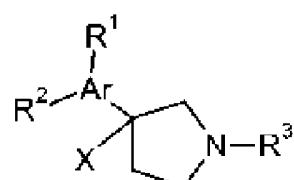
[0020] [化5]



[0021] [式中、Arはフェニル、チオフェニル、フラニル等、R¹およびR²は独立してフッ素または塩素、R³は水素またはメチルを示す。] で表される化合物が記載されている。

[0022] 特許文献16には、カテコールアミン、ドーパミン、ノルエピネフリンの脳内レベルの増加による中枢神経系疾患治療薬として有用な化合物として、式

[0023] [化6]



[0024] [式中、Arはフェニル、チオフェニル、フラニル等、R¹およびR²は独立してフッ素または塩素、R³は水素、メチル等、Xはフッ素またはヒドロキシを示す。]

で表される化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0025] 特許文献1：国際公開第2007／081857号パンフレット
特許文献2：国際公開第2008／151156号パンフレット
特許文献3：国際公開第2006／121218号パンフレット
特許文献4：国際公開第2008／074703号パンフレット
特許文献5：国際公開第2007／090886号パンフレット
特許文献6：国際公開第2008／057575号パンフレット
特許文献7：国際公開第2007／062996号パンフレット
特許文献8：国際公開第2008／031771号パンフレット
特許文献9：国際公開第2008／031772号パンフレット
特許文献10：国際公開第2008／074716号パンフレット
特許文献11：国際公開第2007／016155号パンフレット
特許文献12：国際公開第2005／108359号パンフレット
特許文献13：国際公開第2005／040109号パンフレット
特許文献14：国際公開第2000／52051号パンフレット
特許文献15：国際公開第2008／148799号パンフレット
特許文献16：国際公開第2008／148801号パンフレット

非特許文献

- [0026] 非特許文献1：Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007年, 第42巻, p. 13-26
非特許文献2：The Annals of Pharmacotherapy, 2002年, 第36巻, 10号, p. 1577-1589
非特許文献3：The Journal of Family Practice

c.e., 1982年, 第14巻, p. 935-936

非特許文献4: American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003年, 第285巻, p. R356-R365

非特許文献5: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2004年, 第287巻, p. F434-F441

非特許文献6: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007年, 第293巻, p. F920-F926

非特許文献7: International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004年, 第86巻, p. S38-S52

非特許文献8: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007年, 第292巻, p. F639-F646

非特許文献9: BJU International, 2004年, 第93巻, p. 311-318

非特許文献10: BJU International, 2008年, 第102巻, p. 214-218

非特許文献11: Annual meeting of American Urological Association, 2008年, 演題番号1667

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0027] モノアミン（セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等）再取り込み阻害活性を有し、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害、腹圧性尿失禁等

の予防・治療薬等として有用であり、かつ、薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

[0028] 本発明は、前記の化合物を含む公知化合物とは化学構造が異なる、モノアミン再取り込み阻害活性等を有する化合物、およびうつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害、腹圧性尿失禁等の新規な予防・治療薬を提供することを目的とする。

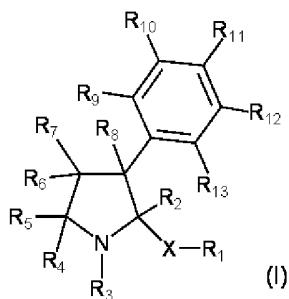
課題を解決するための手段

[0029] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、下記式(I)で表される化合物が、優れたモノアミン（セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等）再取り込み阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0030] 即ち、本発明は、

[1] 式(I) :

[0031] [化7]



[0032] [式中：

Xは、置換されていてもよい低級アルキレン、-CO-、-CH₂CO-または置換されていてもよい5員複素環、

R₁は、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいメルカプト、置換スルホニルまたは置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアルコキカルボニル、

R₃は、水素原子または低級アルキル、

R₄～R₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、

この場合において、

R₉～R₁₃の少なくとも1つの基はハロゲン原子または低級アルキルを表し、あるいは、

R₄～R₉、R₁₂およびR₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、R₁₀およびR₁₁は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、置換されていてもよいナフタレン環または置換されていてもよい縮合複素芳香環を形成する。

(ただし、(i) R₂が水素原子かつX-R₁が-COOHである化合物、(ii) R₂が水素原子、Xが-CO-、およびR₁が置換されていてもよい低級アルコキシである化合物、(iii) R₂が水素原子かつR₁がフェニル基上に置換基を有していてもよい4-フェニル-1-ピペラジニルである化合物、(iv) トランス-N-2-アダマンチル-3-(4-クロロフェニル)-プロリンアミドおよび(v)(3R)-3-(2-ナフタレニル)-L-プロリル-L-アスパラギニル-L-アラニル-L-バリンアミドを除く。)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と称する)、

[2] R₁₀およびR₁₁は、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子(ただし、R₁₀およびR₁₁の少なくとも一方はハロゲン原子である)であり、

R₉、R₁₂およびR₁₃は、いずれも水素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩、

[3] R₁₀およびR₁₁は塩素原子であり、R₉、R₁₂およびR₁₃は、いずれも水素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩、

[4] Xは、1ないし4個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン、-CO-、-CH₂CO-、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳

香族複素環を表し、

R₁は、

- (1) ヒドロキシ、
 - (2) シアノ、
 - (3) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、
 - (4) C₃₋₆シクロアルキルアミノ、
 - (5) ヒドラジノ、
 - (6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 - (7) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、
 - (8) フェニル、
 - (9) 以下の(a)～(e)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和含窒素複素環基、
- (a) ハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 - (d) C₁₋₆アルコキシ、および
 - (e) オキソ、または、
- (10) C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびC₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R₂は、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニルを表し、

R₃は、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

R₄～R₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

この場合において、

R₉～R₁₃の少なくとも1つの基はハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルを表し、あるいは、

R₄～R₉、R₁₂およびR₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環を形成する、上記〔1〕記載の化合物またはその塩、

[5] Xは、C₁₋₆アルキレン、—CO—、または—CH₂CO—を表し、

R₁は、

(1) C₁₋₆アルキル、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、5または6員の飽和含窒素複素環基、または

(2) C₁₋₆アルキル、アミノ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびC₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R₂～R₉は、水素原子を表し、

R₁₀はハロゲン原子を表し、

R₁₁は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R₁₂およびR₁₃は水素原子を表す、

上記〔1〕記載の化合物またはその塩、

[6] Xは、C₁₋₆アルキレンまたは-CO-を表し、

R₁は、

(1) ヒドロキシおよびヒドロキシC₁₋₆アルキルから選択される1個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、または

(2) C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルホニル、アミノスルホニル、カルバモイルおよびモノ-C₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノを表し、

R₂～R₉は水素原子を表し、

R₁₀およびR₁₁はハロゲン原子を表し、

R₁₂およびR₁₃は水素原子を表す、

上記〔1〕記載の化合物またはその塩、

[7] (-)-2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミドまたはその塩、

[8] [(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] メタノンまたはその塩、

[9] [(2R*,3S*)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル] (ピロリジン-1-イル) メタノンまたはその塩、

[10] 1-{[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] メチル}-3-メトキシ尿素またはその塩、

[11] N-{[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] メチル} メタンスルホンアミドまたはその塩、

[12] 上記〔1〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

[13] 上記〔1〕記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬、

[14] セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬

、ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ドーパミン再取り込み阻害薬、またはセロトニン-ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害薬である上記〔13〕記載の医薬、

〔15〕ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である上記〔13〕記載の医薬、

〔16〕うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療薬である上記〔13〕記載の医薬、

〔17〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする当該哺乳動物におけるうつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治疗方法、

〔18〕うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療薬を製造するための、上記〔1〕記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用、

〔19〕うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療に使用するための、上記〔1〕記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどに関する。

発明の効果

[0033] 本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れたモノアミン（セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等）再取り込み阻害活性を有するため、例えば、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害、腹圧性尿失禁等の予防・治療薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0034] (発明の詳細な説明)

以下に本発明について詳細に説明する。

[0035] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原

子、ヨウ素原子が挙げられる。

- [0036] 本明細書中、「低級アルキル」としては、直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルが挙げられ、例えば、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル等）、好ましくはC₁₋₄アルキルが挙げられる。
- [0037] 本明細書中、「低級アルコキシ」としては、直鎖状もしくは分岐鎖状のアルコキシが挙げられ、例えば、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ等）、好ましくはC₁₋₄アルコキシが挙げられる。
- [0038] 本明細書中、「アルコキシカルボニル」としては、直鎖状もしくは分岐鎖状のアルコキシカルボニルが挙げられ、例えば、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等）、好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニルが挙げられる。
- [0039] 本明細書中、「低級アルキレン」としては、直鎖状のアルキレンが挙げられ、例えば、C₁₋₆アルキレン（例、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン）、好ましくはC₁₋₄アルキレンが挙げられる。
- [0040] 本明細書中、「置換されていてもよい環状アミノ」の「環状アミノ」とし

ては、例えば、1-アセチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3ないし8員（好ましくは5または6員）の環状アミノが挙げられる。

[0041] 本明細書中、「置換されていてもよい5員複素環」の「5員複素環」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含有する5員複素環が挙げられる。

[0042] 「置換されていてもよい5員複素環」の「5員複素環」としては、
(1) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含有する、5員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサジアゾリジン（例、1, 2, 4-オキサジアゾリジン、1, 3, 4-オキサジアゾリジン）、チアジアゾリジン（例、1, 2, 4-チアジアゾリジン、1, 3, 4-チアジアゾリジン）、ピロリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、チアゾリン、イソチアゾリン、イミダゾリン、ピラゾリン、オキサジアゾリン（例、1, 2, 4-オキサジアゾリン、1, 3, 4-オキサジアゾリン）、チアジアゾリン（例、1, 2, 4-チアジアゾリン、1, 3, 4-チアジアゾリン）等）、

(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含有する5員芳香族複素環（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1

, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール等) が挙げられる。

[0043] 本明細書中、「置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基」の「4～10員含窒素複素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個) 含有していてもよい4～10員含窒素複素環基が挙げられる。

[0044] 「置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基」の「4～10員含窒素複素環基」としては、

(1) 炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個) 含有していてもよい、4～10員(好ましくは5または6員) の飽和または不飽和(好ましくは飽和) の含窒素複素環基(好ましくは非芳香族含窒素複素環基)(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル(例、1, 4-ジアゼパニル)、オキサゼパニル(例、1, 4-オキサゼパニル)、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサジアゾリジニル(例、1, 2, 4-オキサジアゾリジニル、1, 3, 4-オキサジアゾリジニル)、チアジアゾリジニル(例、1, 2, 4-チアジアゾリジニル、1, 3, 4-チアジアゾリジニル)、ピロリニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサジアゾリニル(例、1, 2, 4-オキサジアゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリニル)、チアジアゾリニル(例、1, 2, 4-チアジアゾリニル、1, 3, 4-チアジアゾリニル)、1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカニル等)、

(2) 炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個) 含有していてもよい5または6員芳香族含窒素複素環基

(例えば、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等) 、および

(3) フタルイミド

が挙げられる。

[0045] R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって形成する「置換されていてもよい縮合複素芳香環」の「縮合複素芳香環」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 または 2 個含有する 9 ないし 14 員（好ましくは 9 または 10 員）縮合複素芳香環（例えば、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [c] チオフェン、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン等）が挙げられる。

[0046] 「置換されていてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」が有していてもよい置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）

、

(2) シアノ、

(3) ヒドロキシ、

(4) ニトロ、

(5) ホルミル、

(6) アミノ、

(7) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー

C_{1-4} アルキルアミノ) (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等)、

(8) C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ (好ましくは C_{1-4} アルキルーカルボニルアミノ) (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ等)、

(9) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (好ましくは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ) (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、*t e r t*-ブロキシカルボニルアミノ等)、

(10) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは C_{1-4} アルコキシ) (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブロキシ、イソブロキシ、*s e c*-ブロキシ、*t e r t*-ブロキシ等)、

(11) C_{7-12} アラルキルオキシ (例、ベンジルオキシ等)、

(12) C_{6-12} アリールオキシ (例、フェノキシ等)、

(13) C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ (好ましくは C_{1-4} アルキルーカルボニルオキシ) (例、アセチルオキシ等)、

(14) カルボキシ、

(15) C_{1-6} アルコキシカルボニル (好ましくは C_{1-4} アルコキシカルボニル) (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*t e r t*-ブロキシカルボニル等)、

(16) C_{7-12} アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル等)、

(17) C_{6-12} アリールオキシカルボニル (例、フェニルオキシカルボニル等)、

(18) C_{1-6} アルキルーカルボニル (好ましくは C_{1-4} アルキルーカルボニル) (例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル等)、

- (19) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル）、
- (20) C_{7-12} アラルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニル等）、
- (21) C_{6-12} アリールカルボニル（例、ベンゾイル等）、
- (22) カルバモイル、
- (23) チオカルバモイル、
- (24) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルバモイル（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルカルバモイル）（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル等）、
- (25) モノーまたはジー C_{7-12} アラルキルカルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル等）、
- (26) チオール、
- (27) C_{1-6} アルキルチオ（好ましくは C_{1-4} アルキルチオ）（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等）、
- (28) C_{7-12} アラルキルチオ（例、ベンジルチオ等）、
- (29) C_{1-6} アルキルスルホニル（好ましくは C_{1-4} アルキルスルホニル）（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等）、
- (30) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル（例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル等）、
- (31) C_{6-12} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、
- (32) C_{7-12} アラルキルスルホニル（例、ベンジルスルホニル等）、
- (33) ウレイド、
- (34) C_{1-6} アルキルウレイド（好ましくは C_{1-4} アルキルウレイド）（例、メチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド等）、

- (35) C_{6-12} アリールウレイド（例、フェニルウレイド、1-ナフチルウレイド、2-ナフチルウレイド等）、
(36) スルファモイル、
(37) C_{6-12} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等）
、
(38) 置換されていてもよい環状アミノ（例、ピペリジノ等の3ないし8員環状アミノ）、
(39) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、
(40) 4ないし10員芳香族複素環基（例、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、インダゾリル等）、
(41) 4ないし10員飽和複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等）、
(42) 4ないし10員の不飽和の非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピリジニル等）、
(43) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノカルボニルオキシ）（例、メチルアミノカルボニルオキシ等）、
(44) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（好ましくは C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ）、
(45) C_{7-12} アラルキル（例、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等）、
(46) オキソ

等から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0047] 「置換されていてもよい低級アルコキシ」の「低級アルコキシ」が有していてもよい置換基としては、前記の「置換されていてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0048] 「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」の「アルコキシカルボニル」が有していてもよい置換基としては、前記の「置換されていてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0049] 「置換されていてもよい低級アルキレン」の「低級アルキレン」が有していてもよい置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）

、

(2) シアノ、

(3) ヒドロキシ、

(4) ニトロ、

(5) 置換されていてもよい低級アルキル（好ましくはC₁₋₆アルキル、より好ましくはC₁₋₄アルキル）

等から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0050] 「置換されていてもよいメルカプト」の「メルカプト」が有していてもよい置換基としては、

(1) C₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシリ、2-メチルペニチル、3-メチルペンチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル）、

(2) C₂₋₆アルケニル（例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル）

、

(3) C₂₋₆アルキニル（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル）

、

(4) C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル）、

(5) C_{7-16} アラルキル（例、ベンジル、フェネチル）

等から選ばれる置換基が挙げられる。

[0051] 「置換スルホニル」の「スルホニル」が有していてもよい置換基としては、前記の「置換されていてもよいメルカプト」の「メルカプト」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0052] 「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」が有していてもよい置換基としては、

(a) 前記の「置換されていてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」が有していてもよい置換基、および

(b) (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ）（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル等）、

(2) C_{7-12} アラルキル（例、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等）、

(3) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、

(4) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）（例、メチル、エチル、プロピル等）および C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ）（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-12} アリール（例、フェニル、1-

ナフチル、2-ナフチル等)

等から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

- [0053] 「置換されていてもよい環状アミノ」の「環状アミノ」が有していてもよい置換基としては、オキソおよび前記の「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。
- [0054] 「置換されていてもよい5員複素環」の「5員複素環」が有していてもよい置換基としては、前記の「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1または2個である。
- [0055] 「置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基」の「4～10員含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、オキソおよび前記の「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。
- [0056] 「置換されていてもよいナフタレン環」の「ナフタレン環」または「置換されていてもよい縮合複素芳香環」の「縮合複素芳香環」が有していてもよい置換基としては、前記の「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。
- [0057] 「置換されていてもよいアミノ」としては、
- (1) アミノ、
 - (2) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、
 - (3) C₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチ

ルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリアミノ）、

(4) C_{6-12} アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、

(5) C_{7-12} アラルキルアミノ（例、ベンジルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、1-フェニルエチルアミノ等）、

(6) ヒドラジノ、

(7) モノーまたはジー（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノ（好ましくはモノーまたはジー（ C_{1-4} アルキルスルホニル）アミノ、例えばメチルスルホニアミノ）、

(8) モノーまたはジー（ C_{1-6} アルキルカルボニル）アミノ（好ましくはモノーまたはジー（ C_{1-4} アルキルカルボニル）アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ）、

(9) モノーまたはジー（ C_{1-6} アルコキシカルボニル）アミノ（好ましくはモノーまたはジー（ C_{1-4} アルコキシカルボニル）アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ）、

(10) 置換されていてもよい環状アミノ、

(11) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばメチルアミノ）、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ）で置換されていてもよい、フェニル（例、メトキシフェニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたは

ジーC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）アミノ（例、モルホリニルエチルアミノ、〔（アミノカルボニルイミノ）（メチルアミノ）メチル〕アミノ、（ヒドロキシカルボニルメチル）アミノ、（メトキシフェニルメチル）アミノ）、

(12) (a) ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、（ヒドロキシエチル）アミノ）、

(b) C₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ）、

(c) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環ーアミノ（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有しててもよい、5または6員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ）、および

(d) C₁₋₆アルコキシアミノ（好ましくはC₁₋₄アルコキシアミノ、例えばメトキシアミノ）

から選ばれる1個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、

(13) (a) C₁₋₆アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、C₁₋₄アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、

(b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ（例、ヒドロキシフェノキシ）、および

(c) (i) オキソ、および

(ii) C₁₋₆アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基で置換されていてもよい、4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭

素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）（例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル）

から選ばれる1個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、

(14) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、

(ii) オキソ、

(iii) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル）、および

(iv) ヒドロキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{4-6} シクロアルケニル（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセン二ル）、

(b) C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノ、

(15) 1または2個のハロゲン原子で置換されたアミノ等が挙げられる。

[0058] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシカルバモイル」とは、モノまたはジー C_{1-6} アルコキシカルバモイルを意味する。

[0059] Xで表される「置換されていてもよい低級アルキレン」としては、低級アルキル（好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキル）、ハロ

ゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン（好ましくは C_{1-4} アルキレン）が挙げられる。好ましくは 1 ないし 4 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンであり、より好ましくは 1 ないし 4 個の C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン（例、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ）である。

X で表される「置換されていてもよい低級アルキレン」の別の好ましい様としては、 C_{1-6} アルキレンである。

[0060] X で表される「置換されていてもよい 5 員複素環」は、 R_1 以外に、置換可能な位置にさらに置換基を有していてもよい。

[0061] X で表される「置換されていてもよい 5 品複素環」の「5 品複素環」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）含有する 5 品芳香族複素環が好ましい。例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。より好ましくは、オキサジアゾール（例、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン）またはチアジアゾール（例、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール）であり、さらに好ましくは、オキサジアゾール（例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）である。

[0062] X で表される「置換されていてもよい 5 品複素環」の「5 品複素環」が有していてもよい置換基としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ヒドロキシ、および

(3) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基が挙げられる。

[0063] Xで表される「置換されていてもよい5員複素環」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環が好ましい。

[0064] Xとしては、1ないし4個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン（好ましくは、1ないし4個のC₁₋₄アルキルで置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン）、-CO-、-CH₂CO-または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環（例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）が好ましい。

Xの別の好ましい例としては、C₁₋₆アルキレン（好ましくは、C₁₋₄アルキレン）、-CO-、-CH₂CO-であり、なかでも好ましくはC₁₋₆アルキレン（好ましくは、C₁₋₄アルキレン）、-CO-である。

[0065] R₁で表される「置換されていてもよいアミノ」としては、

(1) アミノ、

(2) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、

(3) C₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ）、

(4) ヒドラジノ、

(5) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ（好ましくはモ

ノーまたはジー (C_{1-4} アルキルスルホニル) アミノ、例えばメチルスルホニルアミノ) 、

(6) モノーまたはジー (C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ (好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルキルカルボニル) アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ) 、

(7) モノーまたはジー (C_{1-6} アルコキシカルボニル) アミノ (好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルコキシカルボニル) アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ) 、

(8) 置換されていてもよい環状アミノ

(9) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基 (好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個 (好ましくは1または2個、より好ましくは1個) 含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和 (好ましくは飽和) の非芳香族含窒素複素環基) 、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばメチルアミノ) 、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) C_{1-6} アルコキシ (好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ) で置換されていてもよい、フェニル (例、メトキシフェニル) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジー C_{1-6} アルキル (好ましくは C_{1-4} アルキル) アミノ (例、モルホリニルエチルアミノ、[(アミノカルボニルイミノ) (メチルアミノ) メチル] アミノ、(ヒドロキシカルボニルメチル) アミノ、(メトキシフェニルメチル) アミノ) 、

(10) (a) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ (好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいア

ミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、(ヒドロキシエチル)アミノ)、

(b) C_{3-6} シクロアルキルアミノ(例、シクロプロピルアミノ)、

(c) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環ーアミノ(好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは、1または2個、より好ましくは1個)含有していてもよい、5または6員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ)、および

(d) C_{1-6} アルコキシアミノ(好ましくは C_{1-4} アルコキシアミノ、例えばメトキシアミノ)

から選ばれる1個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、

(11) (a) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ(好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ)、

(b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ(例、ヒドロキシフェノキシ)、および

(c) (i) オキソ、および

(ii) C_{1-6} アルキルカルボニル(例、メチルカルボニル)

から選ばれる1ないし3個(好ましくは1または2個)の置換基で置換されていてもよい、4～10員含窒素複素環基(好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個)含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族含窒素複素環基)(例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル)

から選ばれる1個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、

(12) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよ

いアミノ（好ましくは、C₁₋₄アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、

(i i) オキソ、

(i i i) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル）、および

(i v) ヒドロキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、C₄₋₆シクロアルケニル（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセンル）、および

(b) C₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノ、

(13) 1または2個のハロゲン原子で置換されたアミノ等が挙げられる。

[0066] R₁で表される「置換されていてもよいアミノ」の別の好ましい態様としては、

(1) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、

(2) C₃₋₆シクロアルキルアミノ、

(3) ヒドラジノ、

(4) C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、

C₁₋₆アルキルカルボニル、

C₁₋₆アルキルスルホニル、

アミノスルホニル、

C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、
カルバモイル、および
 C_{1-6} アルコキシカルバモイル
から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ
等が挙げられる。

[0067] R_1 で表される「置換されていてもよいアミノ」の更に別の好ましい態様と
しては、

C_{1-6} アルキル、
アミノ、
 C_{3-6} シクロアルキル、
 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、
ハロゲン原子、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル、
 C_{1-6} アルキルカルボニル、
 C_{1-6} アルキルスルホニル、
アミノスルホニル、
 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、
カルバモイルおよび
 C_{1-6} アルコキシカルバモイル

から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ
等が挙げられる。なかでもより好ましくは、

C_{1-6} アルキル、
 C_{1-6} アルキルカルボニル、
 C_{1-6} アルキルキルスルホニル、
アミノスルホニル、
カルバモイルおよび
モノ- C_{1-6} アルコキシカルバモイル

から選択される1または2個の置換基で置換されたアミノ

である。

[0068] R_1 で表される「置換されていてもよいアミノ」としては、

(1) アミノ、

(2) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、

(3) ヒドラジノ、

(4) モノーまたはジー (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ（好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルキルスルホニル) アミノ、例えばメチルスルホニルアミノ）、

(5) モノーまたはジー (C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ（好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルキルカルボニル) アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ）、

(6) モノーまたはジー (C_{1-6} アルコキシカルボニル) アミノ（好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルコキシカルボニル) アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ）、

(7) 置換されていてもよい環状アミノ、

(8) (a) 置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個（好ましくは 1 または 2 個、より好ましくは 1 個）含有していてもよい、4 ~ 10 員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばメチルアミノ）、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキ

シ) で置換されていてもよい、フェニル（例、メトキシフェニル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジー C₁₋₆ アルキル（好ましくは C₁₋₄ アルキル）アミノ（例、モルホリニルエチルアミノ、〔（アミノカルボニルイミノ）（メチルアミノ）メチル〕アミノ、（ヒドロキシカルボニルメチル）アミノ、（メトキシフェニルメチル）アミノ）、

(9) (a) ヒドロキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよい C₁₋₄ アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、（ヒドロキシエチル）アミノ）、

(b) C₃₋₆ シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ）、

(c) 置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素複素環ーアミノ（好ましくは、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個、より好ましくは 1 個）含有していてもよい、5 または 6 員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ）、および

(d) C₁₋₆ アルコキシアミノ（好ましくは C₁₋₄ アルコキシアミノ、例えばメトキシアミノ）

から選ばれる 1 個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、および

(10) (a) C₁₋₆ アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、C₁₋₄ アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、

(b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ（例、ヒドロキシフェノキシ）、および

(c) (i) オキソ、および

(ii) C₁₋₆ アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい、4～10 員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個（好ましくは 1 または 2 個、より好ましくは 1 個）含有していてもよい、4～10 員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）（例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル）

から選ばれる 1 個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、および
 (11) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、

(ii) オキソ、

(iii) 置換されていてもよい 4～10 員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個、より好ましくは 1 個）含有していてもよい、4～10 員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル）、および

(iv) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{4-6} シクロアルケニル（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセン）および

(b) C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）

から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されたアミノ
が好ましい。

[0069] R_1 で表される「置換されていてもよい低級アルキル」としては、ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル

、イソプロピル）が挙げられる。

[0070] R_1 で表される「置換されていてもよい低級アルコキシ」としては、以下の

(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい
 C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）が挙げられる：

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) オキソ、
- (d) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばエチルアミノ）、
- (e) 4ないし10員飽和複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル）、および
- (f) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）。

[0071] R_1 で表される「置換されていてもよいフェニル」としては、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) シアノ、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) ニトロ、
- (5) ホルミル、
- (6) アミノ、
- (7) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ）、
- (8) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ（好ましくは C_{1-4} アルキルカル

ボニルアミノ）、

(9) C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ）、

(10) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）、

(11) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ（好ましくはC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ）、

(12) カルボキシ、

(13) C₁₋₆アルコキシカルボニル（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニル）、および

(14) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニルが挙げられる。R₁で表される「置換されていてもよいフェニル」としては、フェニルが好ましい。

[0072] R₁で表される「置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基」の「4～10員含窒素複素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基、ならびにフタルイミドが好ましい。4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル（例、1, 4-ジアゼパニル）、オキサゼパニル（例、1, 4-オキサゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサジアゾリジニル（例、1, 2, 4-オキサジアゾリジニル）、チアジアゾリジニル（例、1, 2, 4-チアジアゾリジニル、1, 3, 4-チアジアゾリジニル）、1

, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニル等が挙げられる。該飽和非芳香族含窒素複素環基のなかでもより好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基であり、さらに好ましくは、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである。該4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基およびフタルイミドは、窒素原子を介してXに結合するものが好ましい。

[0073] R₁で表される「置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基」の「4～10員含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) ヒドロキシおよびC_{1～6}アルコキシ（好ましくはC_{1～4}アルコキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1～6}アルキル（好ましくはC_{1～4}アルキル、例えばメチル）、
- (4) 置換されていてもよいC_{1～6}アルコキシ（好ましくはC_{1～4}アルコキシ、例えばメトキシ）、
- (5) 置換されていてもよいカルバモイル（好ましくはモノまたはジーC_{1～6}アルキルカルバモイル、より好ましくはモノまたはジーC_{1～4}アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル）、および
- (6) オキソ

から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

[0074] R₁で表される「置換されていてもよいメルカプト」としては、C_{1～6}アルキル（好ましくはC_{1～4}アルキル、例えばメチル）で置換されていてもよいメルカプトが挙げられ、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオが挙げられる。

[0075] R₁で表される「置換スルホニル」としては、C_{1～6}アルキル（好ましくは

C_{1-4} アルキル、例えばメチル)で置換されたスルホニルが挙げられ、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルが挙げられる。

[0076] R_1 としては、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ)(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等)、

(4) C_{3-6} シクロアルキルアミノ(例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ)、

(5) ヒドラジノ、

(6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、イソプロピル)、

(7) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)

(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) オキソ、

(d) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばエチルアミノ)、

(e) 4ないし10員飽和複素環基(例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等)、および

(f) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭

素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)

、

(8) フェニル、

(9) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基(例、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル)

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ(好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル)、

(d) C₁₋₆アルコキシ(好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ)、

(e) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル(好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル、例えば、ジメチルカルバモイル)、および

(f) オキソ、

(10) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ(好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルスルホニル)アミノ、例えばメチルスルホニルアミノ)、

(11) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルカルボニル)アミノ(好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルカルボニル)アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ)、

(12) モノーまたはジー (C_{1-6} アルコキシカルボニル) アミノ (好ましくはモノーまたはジー (C_{1-4} アルコキシカルボニル) アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ) 、

(13) アミノ、

(14) フタルイミド、

(15) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基 (好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個 (好ましくは1または2個、より好ましくは1個) 含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和 (好ましくは飽和) の非芳香族含窒素複素環基) 、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばメチルアミノ) 、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) C_{1-6} アルコキシ (好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ) で置換されていてもよい、フェニル (例、メトキシフェニル) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジー C_{1-6} アルキル (好ましくは C_{1-4} アルキル) アミノ (例、モルホリニルエチルアミノ、[(アミノカルボニルイミノ) (メチルアミノ) メチル] アミノ、(ヒドロキシカルボニルメチル) アミノ、(メトキシフェニルメチル) アミノ) 、

(16) (a) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ (好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、(ヒドロキシエチル) アミノ) 、

(b) C_{3-6} シクロアルキルアミノ (例、シクロプロピルアミノ) 、

(c) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環ーアミノ (好

ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、5または6員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ）、および

- (d) C_{1-6} アルコキシアミノ（好ましくは C_{1-4} アルコキシアミノ、例えばメトキシアミノ）
- から選ばれる1個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、および
 - (17) (a) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、
 - (b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ（例、ヒドロキシフェノキシ）、および
 - (c) (i) オキソ、および
 - (ii) C_{1-6} アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基で置換されていてもよい、4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）（例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル）

- から選ばれる1個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、
- (18) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、より好ましくは、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、
 - (ii) オキソ、

(i i i) 置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素複素環基
(好ましくは、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 個、より好ましくは 1 個) 含有していてもよい、4 ~ 10 員の飽和または不飽和 (好ましくは飽和) の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル) 、および

(i v) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、C₄₋₆ シクロアルケニル (例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセンニル) 、および

(b) C₁₋₆ アルキル (好ましくは C₁₋₄ アルキル、例えばメチル) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されたアミノ、

(19) C₁₋₆ アルキル (好ましくは C₁₋₄ アルキル、例えばメチル) で置換されていてもよいメルカプト、および

(20) C₁₋₆ アルキル (好ましくは C₁₋₄ アルキル、例えばメチル) で置換されたスルホニル

が好ましい。

[0077] R₁ の別の好ましい態様としては、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) モノーまたはジー C₁₋₆ アルキルアミノ、

(4) C₃₋₆ シクロアルキルアミノ、

(5) ヒドラジノ、

(6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、

(7) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、

(8) フェニル、

(9) 以下の (a) ~ (e) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個を含有してもよい、4 ~ 10 員の飽和含窒素複素環基、

- (a) ハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル、
 - (d) C_{1-6} アルコキシ、および
 - (e) オキソ、および
- (10) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、
ハロゲン原子、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル、
 C_{1-6} アルキルカルボニル、
 C_{1-6} アルキルスルホニル、
アミノスルホニル、
 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、
カルバモイルおよび
 C_{1-6} アルコキシカルバモイル

から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよいアミノが挙げられる。

[0078] R_1 の更に別の好ましい態様としては、

- (1) C_{1-6} アルキル、
オキソ、
ヒドロキシおよび
ヒドロキシ C_{1-6} アルキル

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい、炭素原子および 1 個の窒素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子

1個を含有していてもよい、5または6員の飽和含窒素複素環基、および

(2) C₁₋₆アルキル、

アミノ、

C₃₋₆シクロアルキル、

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、

C₁₋₆アルキルカルボニル、

C₁₋₆アルキルスルホニル、

アミノスルホニル、

C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、

カルバモイルおよび

C₁₋₆アルコキシカルバモイル

から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ

が挙げられる。なかでもより好ましくは、

(1) ヒドロキシおよびヒドロキシC₁₋₆アルキルから選択される1個の置換
基で置換されていてもよいピロリジニル、および

(2) C₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルキルカルボニル、

C₁₋₆アルキルキルスルホニル、

アミノスルホニル、

カルバモイルおよび

モノ-C₁₋₆アルコキシカルバモイル

から選択される1または2個の置換基で置換されたアミノ

である。

[0079] R₂で表される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原
子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0080] R₂で表される「置換されていてもよい低級アルキル」としては、ハロゲン

原子（例えば塩素原子）、ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）が挙げられる。

[0081] R₂で表される「置換されていてもよいアルコキカルボニル」としては、ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニル）が挙げられる。なかでも好ましくは、C₁₋₆アルコキシカルボニルである。

[0082] R₂で表される「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」としては、C₁₋₆アルコキシカルボニルが好ましく、C₁₋₄アルコキシカルボニルがより好ましい。

[0083] R₂としては、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（例えば塩素原子）、ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）、または

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニル（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニル）が好ましく、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子（例えば塩素原子）、ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）がより好ましく、

水素原子がさらに好ましい。

[0084] R₃は、水素原子または低級アルキルを表す。

R₃で表される「低級アルキル」としては、C₁₋₆アルキルが好ましく、C₁

$-_4$ アルキルがより好ましい。

R_3 は、好ましくは水素原子、 C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、エチル）である。

R_3 は、より好ましくは水素原子である。

[0085] $R_4 \sim R_8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表す。

$R_4 \sim R_8$ で表される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

$R_4 \sim R_8$ で表される「低級アルキル」としては、 C_{1-6} アルキルが好ましく、 C_{1-4} アルキルがより好ましい。

$R_4 \sim R_8$ としては、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）が好ましく、水素原子がより好ましい。

[0086] $R_9 \sim R_{13}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、この場合において、 $R_9 \sim R_{13}$ の少なくとも1つの基はハロゲン原子または低級アルキル基を表し、あるいは、 R_9 、 R_{12} および R_{13} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、 R_10 および R_{11} は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、置換されていてもよいナフタレン環または置換されていてもよい縮合複素芳香環を形成する。

なかでも好ましくは、 $R_9 \sim R_{13}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、この場合において、 $R_9 \sim R_{13}$ の少なくとも1つの基はハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、あるいは、 R_9 、 R_{12} および R_{13} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R_{10} および R_{11} は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環を形成する。

[0087] $R_9 \sim R_{13}$ で表される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子または塩素原子

であり、より好ましくは塩素原子である。

$R_9 \sim R_{13}$ で表される「低級アルキル」としては、 C_{1-6} アルキルが好ましく、 C_{1-4} アルキルがより好ましい。

R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって形成する、置換されていてもよいナフタレン環としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、ナフタレン環が挙げられる。

R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって形成する、置換されていてもよい縮合複素芳香環としては、ハロゲン原子（例えば塩素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する9ないし14員（好ましくは9または10員）縮合複素芳香環（好ましくはインダゾール）が挙げられる。

[0088] R_{10} および R_{11} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（ただし、 R_{10} および R_{11} の少なくとも一方はハロゲン原子である）であり、 R_9 、 R_{12} および R_{13} が、いずれも水素原子である場合が好ましい。

[0089] R_{10} および R_{11} が塩素原子であり、 R_9 、 R_{12} および R_{13} がいずれも水素原子である場合がより好ましい。

[0090] R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって形成する、置換されていてもよいナフタレン環または置換されていてもよい縮合複素芳香環としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ヒドロキシ、

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）、および

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ）

から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ナフ

タレン環または縮合複素芳香環が挙げられる。該縮合複素芳香環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する9ないし14員（好ましくは9または10員）縮合複素芳香環が好ましい。例えば、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン等が挙げられる。

[0091] $R_4 \sim R_9$ 、 R_{12} および R_{13} が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）を表し、 R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環または縮合複素芳香環を形成する場合が好ましい。

[0092] $R_4 \sim R_9$ 、 R_{12} および R_{13} が、いずれも水素原子を表し、 R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環または縮合複素芳香環を形成する場合がより好ましい。

[0093] 化合物（I）の好適な例としては、

X が、1ないし4個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン（好ましくは、1ないし4個の C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン）、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環（例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）を表し、

R_1 が、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、

(4) C_{3-6} シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ）、

(5) ヒドラジノ、

(6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、イソプロピル）、

(7) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）

(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) オキソ、

(d) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジー C_{1-4} アルキルアミノ、例えばエチルアミノ）、

(e) 4ないし10員飽和複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等）、および

(f) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）

、

(8) フェニル、

(9) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基（例、1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジ

ニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル)

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ(好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル)、

(d) C₁₋₆アルコキシ(好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ)、

(e) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル(好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル、例えば、ジメチルカルバモイル)、および

(f) オキソ、

(10) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ(好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルスルホニル)アミノ、例えばメチルスルホニルアミノ)、

(11) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルーカルボニル)アミノ(好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルーカルボニル)アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ)、

(12) モノーまたはジー(C₁₋₆アルコキシーカルボニル)アミノ(好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルコキシーカルボニル)アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ)、

(13) アミノ、

(14) フタルイミド、

(15) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基(好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個)含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族含窒素複素環基)、

- (b) アミノカルボニルイミノ、
- (c) モノーまたはジーオー₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーオー₁₋₄アルキルアミノ、例えばメチルアミノ）、
- (d) ヒドロキシカルボニル、および
- (e) オー₁₋₆アルコキシ（好ましくはオー₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）で置換されていてもよい、フェニル（例、メトキシフェニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジーオー₁₋₆アルキル（好ましくはオー₁₋₄アルキル）アミノ（例、モルホリニルエチルアミノ、〔（アミノカルボニルイミノ）（メチルアミノ）メチル〕アミノ、（ヒドロキシカルボニルメチル）アミノ、（メトキシフェニルメチル）アミノ）、
- (16) (a) ヒドロキシで置換されていてもよいオー₁₋₆アルキルで、モノーまたはジーオー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよいオー₁₋₄アルキルで、モノーまたはジーオー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、（ヒドロキシエチル）アミノ）、
- (b) オー₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ）、
- (c) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環ーアミノ（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、5または6員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ）、および
- (d) オー₁₋₆アルコキシアミノ（好ましくはオー₁₋₄アルコキシアミノ、例えばメトキシアミノ）、
- から選ばれる1個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、および
- (17) (a) オー₁₋₆アルキルでモノーまたはジーオー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、オー₁₋₄アルキルでモノーまたはジーオー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、

- (b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ（例、ヒドロキシフェノキシ）、および
- (c) (i) オキソ、
- (ii) C_{1-6} アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基で置換されていてもよい、4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）（例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル）

から選ばれる1個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、

(18) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、より好ましくは、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、

(ii) オキソ、

(iii) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル）、および

(iv) ヒドロキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{4-6} シクロアルケニル（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセンル）、および

(b) C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノ、

(19) C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）で置換されていてもよいメルカプト、または

(20) C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）で置換されたスルホニルを表し、

R_2 が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（例えば塩素原子）、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル）、または

(3) C_{1-6} アルコキシカルボニル（好ましくは C_{1-4} アルコキシカルボニル）を表し、

R_3 が、水素原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル）を表し、

$R_4 \sim R_{13}$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）を表し、

この場合において、

$R_9 \sim R_{13}$ の少なくとも1つの基がハロゲン原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）を表し、あるいは、

$R_4 \sim R_9$ 、 R_{12} および R_{13} が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル（好ましくは C_{1-4} アルキル）を表し、 R_{10} および R_{11} が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、

(a) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、ナフタレン環、または

(b) ハロゲン原子（好ましくは塩素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸

素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する9ないし14員（好ましくは9または10員）縮合複素芳香環（好ましくはインダゾール）を形成する、式（I）の化合物またはその塩が挙げられる。

[0094] 化合物（I）の好適な別の例としては、

Xが、1ないし4個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン（好ましくは、1ないし4個のC₁₋₄アルキルで置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン）、-CO-、-CH₂CO-または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環（例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）を表し、

R₁が、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ）、
- (4) C₃₋₆シクロアルキルアミノ、
- (5) ヒドラジノ、
- (6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）、
- (7) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）、
- (8) フェニル、または
- (9) 以下の(a)～(d)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）を表し、
 - (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）、および

(d) C₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）、

R₂が、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）、または

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニル（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニル）を表し、

R₃が、水素原子またはC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）を表し、

R₄～R₁₃が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）を表し、

この場合において、

R₉～R₁₃の少なくとも1つの基がハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）を表し、あるいは、

R₄～R₉、R₁₂およびR₁₃が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）を表し、R₁₀およびR₁₁が、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環を形成する、式(I)の化合物またはその塩が挙げられる。

[0095] XおよびR₁の好適な態様としては、以下の態様が挙げられる。

Xが、1ないし4個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン（好ましくは、1ないし4個のC₁₋₄アルキルで置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン）であり、

R₁が、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、
- (4) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、
- (5) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) オキソ、
 - (d) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ、例えばエチルアミノ）、
 - (e) 4ないし10員飽和複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等）、および
 - (f) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）
- (6) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10

員の飽和非芳香族含窒素複素環基（例、1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）、

(d) C₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）、

(e) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル）、および

(f) オキソ

(7) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ（好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルスルホニル)アミノ、例えばメチルスルホニルアミノ）、

(8) モノーまたはジー(C₁₋₆アルキルーカルボニル)アミノ（好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルキルーカルボニル)アミノ、例えばメチルカルボニルアミノ）、

(9) モノーまたはジー(C₁₋₆アルコキシーカルボニル)アミノ（好ましくはモノーまたはジー(C₁₋₄アルコキシーカルボニル)アミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ）、

(10) アミノ、

(11) 環状アミノ、

(12) フタルイミド、

(13) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原

子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ、例えばメチルアミノ）、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) C₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）で置換されていてもよい、フェニル（例、メトキシフェニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジーC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル）アミノ（例、モルホリニルエチルアミノ、〔（アミノカルボニルイミノ）（メチルアミノ）メチル〕アミノ、（ヒドロキシカルボニルメチル）アミノ、（メトキシフェニルメチル）アミノ）、

(14) (a) ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルで、モノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、（ヒドロキシエチル）アミノ）、

(b) C₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ）、

(c) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環ーアミノ（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、5または6員芳香族含窒素複素環ーアミノ、より好ましくは、ピリジルアミノ）、および

(d) C₁₋₆アルコキシアミノ（好ましくはC₁₋₄アルコキシアミノ、より好ましくはメトキシアミノ）

から選ばれる1個の置換基で置換された、カルボニルアミノ、および

(15) (a) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、

(b) ヒドロキシで置換されていてもよいフェノキシ（例、ヒドロキシフェノキシ、および

(c) (i) オキソ、および

(ii) C_{1-6} アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基で置換されていてもよい、4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基）（例、チオモルホリニル、ピペラジニル、モルホリニル）

から選ばれる1個の置換基で置換された、スルホニルアミノ、

(16) (a) (i) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（好ましくは、 C_{1-4} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、より好ましくは、アミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ）、

(ii) オキソ、

(iii) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個（好ましくは、1または2個、より好ましくは1個）含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環基、例えば、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル）、および

(iv) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、C₄₋₆シクロアルケニル（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセンル）、および

(b) C₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されたアミノ、
 (17) C₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）で置換されていてもよいメルカプト、または
 (18) C₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）で置換されたスルホニル
 である化合物 (I)。

[0096] Xが、-CO-または-CH₂CO-であり、R₁が、

(1) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、
 (2) C₃₋₆シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ）、
 (3) ヒドラジノ、
 (4) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、
 (5) 以下の (a) ~ (f) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）

(a) ハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、

(c) オキソ、

(d) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ、ジメチルカルバモイル）、

(e) 4ないし10員飽和複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等）、および

(f) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）

、

(6) 以下の(a)～(f)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和非芳香族含窒素複素環基（例、1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはC₁₋₄アルキル、例えばメチル）、

(d) C₁₋₆アルコキシ（好ましくはC₁₋₄アルコキシ）、

(e) 置換されていてもよいカルバモイル（好ましくはモノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、より好ましくはモノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル）、および

(f) オキソ、

(7) C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニル

アミノ)、または

(8) (a) 置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基(好ましくは、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1または2個、より好ましくは1個)含有していてもよい、4～10員の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族含窒素複素環基)、

(b) アミノカルボニルイミノ、

(c) モノーまたはジーオー₁₋₆アルキルアミノ(好ましくは、モノーまたはジーオー₁₋₄アルキルアミノ、例えば、メチルアミノ)、

(d) ヒドロキシカルボニル、および

(e) オー₁₋₆アルコキシ(好ましくはオー₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ)で置換されていてもよい、フェニル(例、メトキシフェニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、モノーまたはジーオー₁₋₆アルキル(好ましくはオー₁₋₄アルキル)アミノ(例、モルホリニルエチルアミノ、[(アミノカルボニルイミノ)(メチルアミノ)メチル]アミノ、(ヒドロキシカルボニルメチル)アミノ、(メトキシフェニルメチル)アミノ)

である化合物(I)。

[0097] Xが、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環(例、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール)であり、

R₁が、

(1) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいオー₁₋₆アルキル(好ましくはオー₁₋₄アルキル)、または

(2) フェニル

である化合物(I)。

[0098] 本発明の別の態様においては、化合物(I)の好適な例は、以下の化合物(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)および(I-5)である

。

[0099] [化合物 (I - 1)]

前記化合物 (I) であって、

Xは、1ないし4個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン、-CO-、-CH₂CO-、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環を表し、

R₁は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、
- (4) C₃₋₆シクロアルキルアミノ、
- (5) ヒドラジノ、
- (6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
- (7) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、
- (8) フェニル、
- (9) 以下の(a)～(e)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和含窒素複素環基、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 - (d) C₁₋₆アルコキシ、および
 - (e) オキソ、または

(10) アミノ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよび C_{1-6} アルコキカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R_2 は、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または

(3) C_{1-6} アルコキシカルボニルを表し、

R_3 は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、

R_4 ～ R_{13} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、

この場合において、

R_9 ～ R_{13} の少なくとも1つの基はハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、あるいは、

R_4 ～ R_9 、 R_{12} および R_{13} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、

R_{10} および R_{11} は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環を形成する、

化合物。

化合物(I-1)のなかでも、

R_1 が、

(1) シアノ、

(2) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ、

(3) C_{3-6} シクロアルキルアミノ、

(4) ヒドラジノ、

(5) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で

置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(6) フェニル、

(7) 以下の(a)～(e)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和含窒素複素環基、

(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(d) C₁₋₆アルコキシ、および

(e) オキソ、または、

(8) アミノ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびC₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R₂～R₉は、水素原子を表し、

R₁₀はハロゲン原子を表し、

R₁₁は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R₁₂およびR₁₃は水素原子を表す化合物が好ましい。

化合物(I-1)のXの定義における「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環」とは、好ましくは1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾールであり、また、R₁の定義における「炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、4～10員の飽和含窒素複素環基」とは、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。

[0100] [化合物 (I - 2)]

前記化合物 (I) であって、

Xは、C₁₋₆アルキレン、-CO-、または-CH₂CO-を表し、

R₁は、

(1) C₁₋₆アルキル、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、5または6員の飽和非芳香族含窒素複素環基、または

(2) C₁₋₆アルキル、アミノ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびC₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R₂～R₉は、水素原子を表し、

R₁₀はハロゲン原子を表し、

R₁₁は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R₁₂およびR₁₃は水素原子を表す、

化合物。

化合物 (I - 2) のR₁の定義における「炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、5または6員の飽和非芳香族含窒素複素環基」とは、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。

[0101] [化合物 (I - 3)]

前記化合物 (I) であって、

Xは、C₁₋₆アルキレンまたは-CO-を表し、

R₁は、

(1) ヒドロキシおよびヒドロキシC₁₋₆アルキルから選ばれる1個の置換基

で置換されていてもよいピロリジニル、または

(2) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルスルホニル、アミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー C_{1-6} アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノを表し、

$R_2 \sim R_9$ は水素原子を表し、

R_{10} および R_{11} はハロゲン原子を表し、

R_{12} および R_{13} は水素原子を表す、

化合物。

化合物(I-3)としては、

R_1 は、

(1) ヒドロキシおよびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから選ばれる1個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、または

(2) C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルスルホニル、アミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー C_{1-6} アルコキシカルバモイルから選ばれる1個の置換基で置換されたアミノを表す化合物が好ましい。

[0102] [化合物(I-4)]

前記化合物(I)であって、

R_{10} および R_{11} は、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子(ただし、 R_{10} および R_{11} の少なくとも一方はハロゲン原子である)を表し、

R_9 、 R_{12} および R_{13} は、いずれも水素原子を表す、

化合物。

[0103] [化合物(I-5)]

前記化合物(I)であって、

R_{10} および R_{11} は、塩素原子を表し、

R_9 、 R_{12} および R_{13} は、いずれも水素原子を表す、

化合物。

[0104] 化合物(I)としては、実施例1～232に記載の化合物等が好ましい。

化合物(I)としては、下記の化合物またはその塩が特に好ましい。

(-)-2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

[(2R, 3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] メタノンまたはその塩。

[(2R*, 3S*)-3-(3,4-ジフルオロフェニル) ピロリジン-2-イル] (ピロリジン-1-イル) メタノンまたはその塩。

1-[[(2R*, 3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] メチル]-3-メトキシ尿素またはその塩。

N-[[(2R, 3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] メチル] メタンスルホンアミドまたはその塩。

[0105] 化合物(I)が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0106] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

[0107] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0108] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

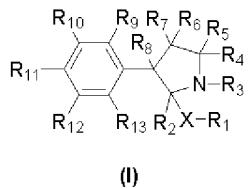
[0109] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

[0110] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニ

チンなどとの塩が挙げられる。

- [0111] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。
- [0112] これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。薬学的に許容しうる好ましい塩としては、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が挙げられる。
- [0113] 化合物（I）は溶媒和物（例えば、水和物）および無溶媒和物をその範囲内に包含する。また、化合物（I）は、同位元素（例、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵Iなど）などで標識されていてもよい。化合物（I）は、重水素変換体であってもよい。さらに、¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に包含される。
- [0114] 本発明による化合物（I）が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいはジアステレオマーなどの異性体が存在しうる。このような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションあるいは互変異性による異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も本発明の化合物（I）に含まれる。
- [0115] 以下に、本発明の化合物の製造法を説明する。
- （製造方法）
- 下記式（I）で表される化合物またはその塩およびその原料化合物は、自己公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法などによって製造することができる。
- [0116]

[化8]



- [0117] 以下、「室温」は通常0ないし30°Cを示し、スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。
- [0118] また、各工程で得られた化合物は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。その際、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により精製することができる。
- [0119] 以下にその反応式の略図を示すが、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。また、化合物が置換基を有している場合、対応する前駆体においても同様の置換基を有しているものとする。
- [0120] 以下に記載の製造法において、保護基PRGとはアミンやアミドの窒素原子の保護基を指し、例えばグリーンズ・プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第4版 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition)、2006年に記載の保護基が使用できる。また、これら保護基の導入が必要な場合は、本書に記載の方法に準じて行うことができる。中でも好ましいPRGとして、tert-ブロキカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、アセチルなどが挙げられる。
- [0121] 脱離基はLGで示し、LGとしては、例えば、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、ハロゲン原子で置換されていてよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トル

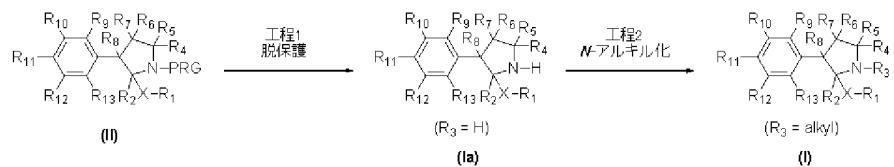
エンスルホニルオキシなど) などが用いられる。

[0122] 以下に記載の製造法において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)、第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.)、1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations)、VCH Publishers Inc.、1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

[0123] 以下に述べる各工程は、無溶媒、あるいは化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁して行うことができる。「溶媒」とは、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、ケトン系溶媒、エステル系溶媒、カルボン酸系溶媒、水等を指し、これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

[0124] 化合物（I）の製造

[0125] [化9]



[0126] (工程 1)

化合物 (I a) は、化合物 (I I) の脱保護により製造することができる。脱保護は、例えばグリーンズ・プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第4版 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edi-

t i o n)、2006年に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸処理、アルカリ加水分解、接触水素添加反応等によって実施できる。保護基 P R G としては、一般的なアミンの保護基を用いることができるが、好ましくは、tert-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、アセチル、メチル等が挙げられる。

[0127] 例えば、保護基 P R G が tert-ブロキシカルボニルまたはアセチルの場合、酸を用いた脱保護が好ましい。

[0128] (工程 1) は一般に有機合成に用いられる溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような「溶媒」としては、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル系溶媒(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル系溶媒(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、カルボン酸系溶媒(例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素系溶媒(例、n-ヘキサン等)、芳香族系溶媒(例、ベンゼン、トルエン等)、アミド系溶媒(例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン系溶媒(例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド系溶媒(例、ジメチルスルホキシド等)等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。保護基 P R G が tert-ブロキシカルボニルの場合、「溶媒」として、好ましくは、エステル系溶媒(例えば、酢酸エチル等)、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)などが挙げられ、保護基 P R G がアセチルの場合、「溶媒」として、好ましくは、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)などが挙げられる。「酸」として、好ましくは、塩酸

、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。「酸」の使用量は、化合物（I I）1モルに対し、通常、1ないし100モル当量、好ましくは1ないし50モル当量である。反応温度は、通常、約0°C～約150°C、好ましくは約20°C～約80°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.1時間～約24時間である。保護基PRGがベンジルオキシカルボニルの場合、接触水素添加反応等によっても脱保護を行うことができる。「接触水素添加反応」は、水素雰囲気中、触媒の存在下で行うことができる。「触媒」としては、例えば、パラジウム類（例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウム等）、ニッケル類（例えば、展開ニッケル触媒等）、白金類（例えば、酸化白金、白金炭素等）、ロジウム類（例えば、ロジウム炭素等）等が挙げられる。「触媒」の使用量は、化合物（I I）1モルに対し、通常、0.001ないし1モル当量、好ましくは0.01ないし0.2モル当量である。「溶媒」として好ましくは、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノールなど）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチルなど）、カルボン酸系溶媒（例えば、酢酸など）、水またはそれらの混合物が挙げられる。反応が行われる水素圧は、通常、約1～約50気圧であり、好ましくは約1～約10気圧である。反応温度は、通常、約0°C～約150°C、好ましくは約20°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約40時間である。

[0129] (工程2)

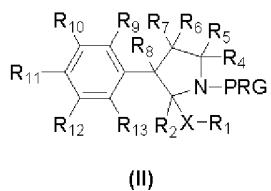
化合物（I）は、化合物（I a）の還元的アルキル化によって製造することができる。該反応は、例えば、オーガニックリアクションズ（Organic Reactions），vol. 59，1–714 (2002年)に記載の方法を用いることができ、化合物（I a）と、対応するアルデヒドやケトンより生成したイミン中間体を還元反応に付すことにより行われる。アルデヒドやケトンの使用量は、化合物（I a）1モルに対し、通常、

1ないし10モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。用いる還元剤としては、例えば、アルミニウム試薬（例、水素化アルミニウムリチウム（LiAlH₄）、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（Red-Al）、アラン（AlH₃）等）、ホウ素試薬（例、ボラン（BH₃）、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN）、水素化ホウ素ナトリウム（NaBH₄）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（NaBH₃CN）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（NaBH(OAc)₃）等）等が挙げられる。好ましくは、ボラン、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等である。「還元剤」の使用量は、化合物（Ia）1モルに対し、通常、1ないし20モル当量、好ましくは1ないし5モル当量である。「ホウ素試薬」を用いる場合、反応を促進させるために酸を添加しても良い。「酸」として好ましくは酢酸等が挙げられる。「酸」の使用量は、化合物（Ia）1モルに対し、通常、0.1ないし10モル当量、好ましくは0.1ないし1モル当量である。溶媒としては、（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエーテル系溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）等が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約150°C、好ましくは約0°C～約80°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約1時間～約24時間である。

[0130] 化合物（II）は、以下に示す〔製造法A〕～〔製造法G〕によって製造することができる。〔製造法A〕は化合物（IIa）、〔製造法B〕は化合物（IIb）および（IIc）、〔製造法C〕は化合物（IID）、〔製造法D〕は化合物（IIe）、（IIf）および（I Ig）、〔製造法E〕は化合物（IIh）（IIi）および（IIj）、〔製造法F〕は化合物（IIk）および（IIl）、〔製造法G〕は化合物（IIm）の製造法を示す。

[0131]

[化10]

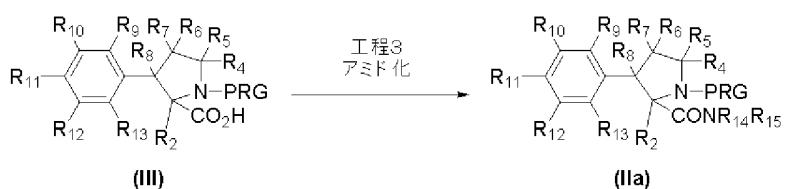


(II)

[0132] [製造法 A]

化合物 (I I a) の製造

[0133] [化11]



[0134] [式中、R₁₄およびR₁₅は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい低級アルキルを表すか、あるいはR₁₄とR₁₅は、それらが結合する窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし8員環状アミノを形成してもよい。]

[0135] (工程3)

化合物 (I I a) は、化合物 (I I I) のアミド化により製造することができる。(工程3) は、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 55, 270, (1990) に記載の方法で行うことができ、対応するアミンまたはその塩酸塩と縮合剤(例えば、カルボジイミド類(例、ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)、りん酸誘導体(シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル等)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド(DMT-MM: クニシマラ、テトラヘドロン (Tetrahedron) , 55, 1315, (1999) 等)を用いる。「縮合剤」として、カルボジイミドまたはその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1

—ヒドロキシベンゾトリアゾール、N—ヒドロキシこはく酸イミド、N—ヒドロキシフタルイミドなど)を用いてもよい。「アミンまたはその塩酸塩」の使用量は、化合物(I I I)1モルに対し、通常、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。「縮合剤」の使用量は、化合物(I I I)1モルに対し、通常、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。また、上記した「縮合促進剤」の使用量は、化合物(I I I)1モルに対して、通常、0.1ないし10モル当量、好ましくは0.3ないし3モル当量である。溶媒としては、(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。また、本反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。

[0136] 「塩基」としては、

1) アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)などの強塩基；

2) アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.

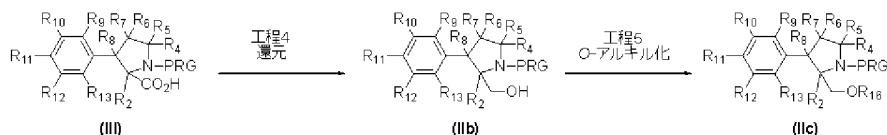
0] ウンデカーナー7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナー5-エン (DBN) などのアミジン類；例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

[0137] 該アミド化に添加する塩基としては、例えば、トリエチルアミン等が好ましい。「塩基」の使用量は、化合物 (III) 1モルに対し、通常、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。反応温度は、通常、約-100°C～約150°C、好ましくは約0°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約1時間～約24時間である。

[0138] [製造法B]

化合物 (IIb) および (IIC) の製造

[0139] [化12]



[0140] [式中、R₁₆は、置換されていてもよい低級アルキルを表す。]

[0141] (工程4)

化合物 (IIb) は、化合物 (III) のカルボキシ基の還元によって製造することができる。また、本工程は保護基 (PRG) を用いずに行うこともできる。化合物 (III) 1モルに対して還元剤を0. 1モル当量ないし大過剰（好ましくは0. 3～10モル当量）使用する。「還元剤」としては、前記（工程2）で述べた「還元剤」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化アルミニウムリチウムやボラン錯体（ボラン-THF錯体など）などが好ましい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0. 1時間～約72時間、好ましくは約0. 3時間～約24時間である。

[0142] (工程 5)

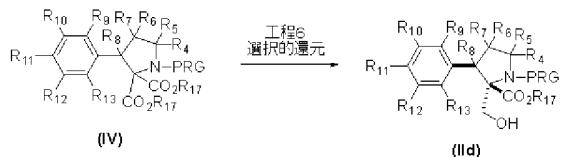
化合物 (I I c) は、化合物 (I I b) の〇ーアルキル化によって製造することができる。(工程 5) は、例えばジャーナル オブ オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.) , 52, 4665, (1987) に記載のように、塩基の存在下、アルキル化剤を用いることによって行うことができる。「塩基」としては、(工程 3) で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、あるいはカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシドが好ましい。「アルキル化剤」は、導入する R₁₆ によって選択されるが、塩化メチル、塩化工チル、塩化プロピル、塩化ブチル等の低級アルキルクロライド、対応する低級アルキルブロマイド、対応する低級アルキルヨージド、対応するメタンスルホン酸低級アルキル、対応する p-トルエンスルホン酸低級アルキルなどが挙げられる。中でも低級アルキルハライド (ヨウ化メチル、臭化工チルなど) が好ましい。塩基の使用量は、化合物 (I I b) 1 モルに対して、通常、0.1ないし10 モル当量、好ましくは1ないし3 モル当量である。「アルキル化剤」の使用量は、化合物 (I I b) 1 モルに対して、通常、0.1ないし10 モル当量、好ましくは1ないし3 モル当量である。溶媒としては、前記 (工程 1) で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約 -80 °C～約 150 °C、好ましくは約 -30 °C～約 100 °C であり、反応時間は、通常、約 0.1 時間～約 72 時間、好ましくは約 0.3 時間～約 24 時間である。

[0143] [製造法 C]

化合物 (I I d) の製造

[0144]

[化13]



[0145] [式中、R₁₇は、低級アルキルを表す。]

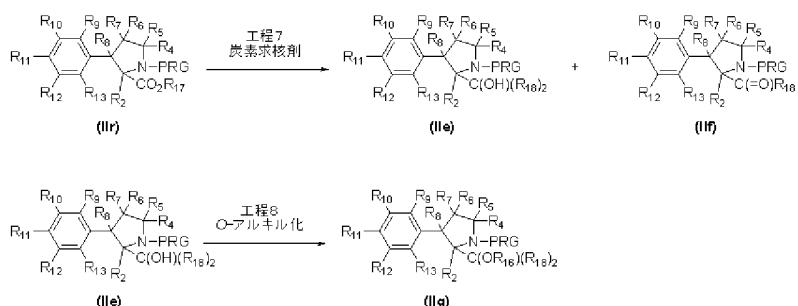
[0146] (工程6)

化合物（IIId）は、化合物（IV）の立体選択的還元によって製造することができる。化合物（IV）1モルに対して還元剤を0.1ないし100モル当量（好ましくは0.3～10モル当量）使用する。「還元剤」としては、前記（工程2）で述べた「還元剤」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ホウ素ナトリウムなどが好ましい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約0°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

[0147] [製造法D]

化合物（IIId）、（IIIf）および（II Ig）の製造

[0148] [化14]



[0149] [式中、R₁₆は、置換されていてもよい低級アルキルを表し、R₁₇は、低級アルキルを表し、R₁₈は、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい芳香環基（例、フェニル、芳香族含窒素複素環基）を表す。]

[0150] (工程7)

化合物（I I e）は、化合物（I I r）を炭素求核剤と反応させることにより製造することができる。条件により化合物（I I f）が得られる場合もある。また、本工程は保護基（P R G）を用いずに行うこともできる。「炭素求核剤」としては、アルキルリチウムあるいはアリールリチウムなどの有機リチウム試薬、アルキルマグネシウムハライドあるいはアリールマグネシウムブロミドなどの有機マグネシウム試薬（例えば、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミドなど）、ニトロメタンなどのアルキルニトロ化合物、アルキルエノールエーテル、アルキルシリルエノールエーテルなどのエノールエーテル化合物、アルキルあるいはアリールスルホン、マロン酸エステル、アセト酢酸エステル、1,3-ジチアンなどの活性メチレン化合物などが挙げられる。中でも、アルキルマグネシウムブロミドあるいはアリールマグネシウムブロミドなどの有機マグネシウム試薬（例えば、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミドなど）が好ましい。「炭素求核剤」の使用量は、化合物（I I r）に対して、通常、0.1ないし20モル当量、好ましくは1ないし10モル当量である。（工程7）は必要に応じて塩基の存在下で行われる。「塩基」としては、（工程3）で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、あるいはカリウムテトラブトキシドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシドが好ましい。「塩基」の使用量は、化合物（I I r）1モルに対して、通常、0.1ないし10モル当量、好ましくは0.3ないし3モル当量である。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

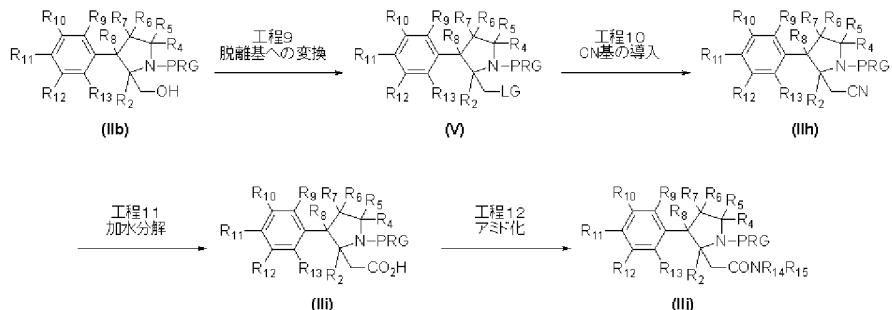
[0151] (工程 8)

化合物 (IIg) は、(工程 5) に準じて、化合物 (IIe) の O-アルキル化によって製造することができる。塩基としては、(工程 3) で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、あるいはカリウム tetrabutylammonium などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシドが好ましい。アルキル化剤としては、(工程 5) で述べた「アルキル化剤」と同様のものを用いることができるが、中でも低級アルキルハライド (ヨウ化メチル、臭化エチルなど) が好ましい。「塩基」の使用量は、化合物 (IIe) 1 モルに対して、通常、0.1ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 3 モル当量である。「アルキル化剤」の使用量は、化合物 (IIe) 1 モルに対して、通常、0.1ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 3 モル当量である。溶媒としては、前記 (工程 1) で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約 -80 °C ~ 約 150 °C、好ましくは約 -30 °C ~ 約 100 °C であり、反応時間は、通常、約 0.1 時間 ~ 約 72 時間、好ましくは約 0.3 時間 ~ 約 24 時間である。

[0152] [製造法 E]

化合物 (IIh) および (IIj) の製造

[0153] [化15]



[0154] [式中、R₁₄ および R₁₅ は、同一または異なって、水素原子または置換され

ていてもよい低級アルキルを表すか、あるいはR₁₄とR₁₅は、それらが結合する窒素原子と共に置換されてもよい3ないし8員環状アミノを形成してもよい。]

[0155] (工程9)

化合物(I I b)のヒドロキシ基を脱離基L Gに変換し、化合物(V)を製造する。ヒドロキシ基を脱離基L Gにする方法として、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)、第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)、1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations)、VCH Publishers Inc.、1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。脱離基L Gとして、好ましくは、メタンスルホニルオキシ、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)等が挙げられる。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等や、トルエン等の炭化水素系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-50°C～約150°C、好ましくは約0°C～約100°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間であり、好ましくは約0.5時間～約24時間である。また、本工程は保護基(PRG)を用いずに行うこともできる。

[0156] (工程10)

化合物(V)の脱離基L Gをシアノ基で置換し、化合物(I I h)を製造する。脱離基L Gをシアノ基で置換する方法として、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)、第4版、Wiley-Interscience、1992年刊等に記載の方法などが挙げられる。シアノ化剤として、好ましくはシアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム等が挙げられる。溶媒としては、前

記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもN、N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒やテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-50°C～約200°C、好ましくは約0°C～約150°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。

[0157] (工程11)

化合物(I1i)は、化合物(I1h)の加水分解によって製造することができる。該加水分解は、アルカリ性条件と酸性条件から選択して行うことができる。アルカリ性条件での加水分解は、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。「塩基」としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどが挙げられる。「塩基」の使用量は、化合物(I1h)1モルに対して、好ましくは、約1ないし約5モル当量である。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル類あるいは水などが好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間である。酸性条件での加水分解は、酸の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等が好ましい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でも酢酸などのカルボン酸系溶媒あるいは水が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1～約48時間である。このような条件で加水分解反応が進行しない場合、例えばジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. Org. Chem.)、40, 1187, (1975)に記載の過酸化ナトリウムを用いる方法や、例えばジャーナルオブジアメリカンケミカルソサイエティー(J. Am. Chem.

. S o c.) , 78, 5416, (1956) に記載の硫酸等の酸性溶媒中、亜硝酸ナトリウムを用いる方法等を用いてもよい。なお、加水分解中にアミノ保護基（P R G）が切断された場合、再度アミノ保護基（P R G）を導入することもできる。

[0158] (工程 12)

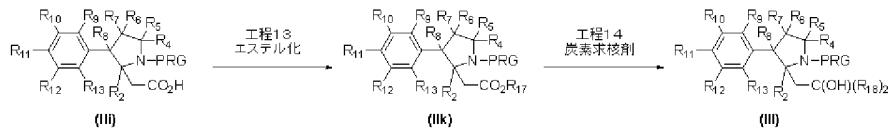
化合物（I I j）は、（工程 3）に準じて、化合物（I I i）のアミド化により製造することができ、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）, 55, 270, (1990) に記載の方法で行うことができる。このとき縮合剤としては、（工程 3）で述べた「縮合剤」と同様のものを用いることができるが、中でも 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドや 4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリドが好ましい。縮合促進剤としては、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールや 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好ましい。アミンまたはその塩酸塩の使用量は、化合物（I I i）1 モルに対し、通常、1ないし 10 モル当量、好ましくは 1ないし 2 モル当量である。「縮合剤」の使用量は、化合物（I I i）1 モルに対し、通常、1ないし 10 モル当量、好ましくは 1ないし 2 モル当量である。また、「縮合促進剤」の使用量は、化合物（I I i）1 モルに対して、通常、0. 1ないし 10 モル当量、好ましくは 0. 3ないし 3 モル当量である。溶媒としては、前記（工程 1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約150°C、好ましくは約0°C～約80°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約1時間～約24時間である。

[0159] [製造法 F]

化合物（I I k）および（I I l）の製造

[0160]

[化16]



[0161] [式中、 R_{17} は、低級アルキルを表し、 R_{18} は置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい芳香環基（例、フェニル、芳香族含窒素複素環基）を表す。]

[0162] （工程13）

化合物（IIk）は、化合物（IIi）のエステル化により製造することができる。エステル化の方法として、例えば、新実験化学講座14（日本化学会編）、第1002～1027頁等に記載の方法などが挙げられる。特に、エステルとしては、メチルエステルやエチルエステル等が好ましい。酸性条件下でエステル化を行う場合、用いる酸触媒として、好ましくは塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-50°C～約200°C、好ましくは約0°C～約150°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。また、酸ハロゲン化物を経由して、化合物（IIk）を製造することもできる。用いる試薬として、塩化チオニルや塩化オキサリル等が好ましい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-50°C～約200°C、好ましくは約0°C～約150°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。また、ジアゾメタンを用いてメチルエステルを製造することもできる。「ジアゾメタン」の代用として、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてもよい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒、もしくはジエチルエーテルなどのエーテル系溶

媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約200°C、好ましくは約-20°C～約50°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。なお、エステル化を行う際にアミノ保護基（PRG）が切断された場合、再度アミノ保護基（PRG）を導入することもできる。

[0163] (工程14)

化合物（III）は、（工程7）に準じて、化合物（IIk）より製造することができる。炭素求核剤としては、特にメチルマグネシウムブロミド等が好ましく、溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒が好ましい。「炭素求核剤」の使用量は、化合物（IIk）1モルに対して、通常、0.1ないし20モル当量、好ましくは1ないし10モル当量である。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

[0164] [製造法G]

化合物（IIm）の製造

[0165] [化17]



[0166] [式中、LGはハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）を表す。]

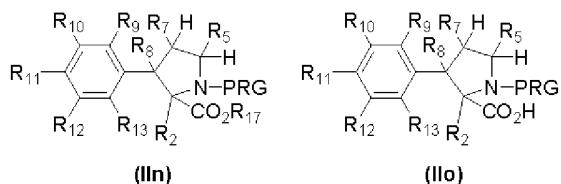
[0167] (工程15)

化合物（IIm）は、化合物（V）の脱ハロゲン化によって製造することができる。本反応は、化合物（V）に対して（工程2）で述べた「還元剤」を用いた還元反応、あるいは、（工程1）で述べた「接触水素化反応」によって行われるが、ラジカル還元反応が特に好ましい。化合物（V）1モルに対してヒドリド剤を0.1モル当量ないし大過剰（好ましくは0.3ない

し10モル当量) 使用する。また、化合物(V) 1モルに対してラジカル開始剤を0.001ないし10モル当量(好ましくは0.01ないし1モル当量) 使用する。この時、「ヒドリド剤」として、トリ-*n*-ブチルスズヒドリド等が好ましい。また、「ラジカル開始剤」として2,2'-(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(2-メチルプロパンニトリル)等が好ましい。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもトルエン等の炭化水素系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C~約150°C、好ましくは約0°C~約110°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間~約72時間、好ましくは約0.3時間~約2.4時間である。

[0168] 化合物（I I n）および化合物（I I o）は、以下に示す〔製造法H〕または〔製造法I〕によって製造することができる。

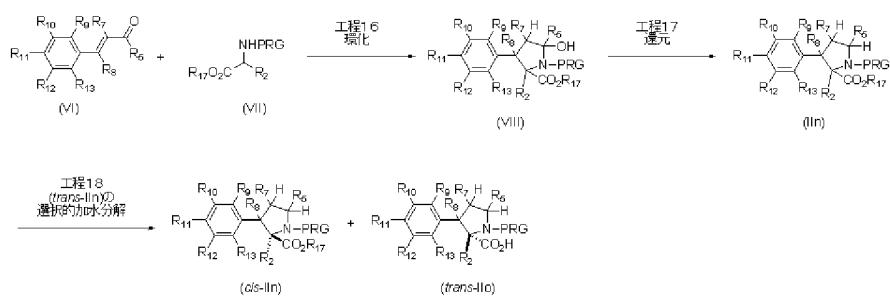
[0169] [化18]



[0170] [製造法 H]

化合物 (c i s-I I n) および化合物 (t r a n s-I I o) の製造

[0171] [化19]



[0172] [式中、 R_2 は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキルを表し、 R_8 は、水素原子または低級アルキルを表し、 R_{17} は、低級アルキルを表す。化合物 (*cis*-IIn) は化合物 (IIn) の*cis*体を表し、化合物 (*trans*-IIn) は化合物 (IIn) の*trans*体を表す。化合物 (

t r a n s - I I o) は化合物 (I I o) の *t r a n s* 体を表す。]

[0173] (工程 16)

化合物 (V I I I) は、化合物 (V I) と化合物 (V I I) を塩基の存在下、環化付加反応させることで製造することができる。(工程 16) は、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 55, 270, (1990)、ケミストリー レターズ (Chem. Lett.), 7, 943, (1998) に記載に準じて行うことができる。塩基としては、(工程 3) で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、あるいはカリウム *t e r t*-ブロキシドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシドが好ましい。「塩基」の使用量は、化合物 (V I) 1 モルに対して、通常、0. 1ないし 10 モル当量、好ましくは 0. 1ないし 1 モル当量である。溶媒としては、前記 (工程 1) で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノールなどのアルコール系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約 -80°C ~ 約 150°C、好ましくは 約 -30°C ~ 約 100°C であり、反応時間は、通常、約 0. 1 時間 ~ 約 72 時間、好ましくは 約 0. 3 時間 ~ 約 24 時間である。

[0174] (工程 17)

化合物 (I I n) は、化合物 (V I I I) の還元によって製造することができる。(工程 17) は、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 55, 270, (1990)、ケミストリー レターズ (Chem. Lett.), 7, 943, (1998) に記載の方法で行うことができる。還元剤としては、トリエチルシランが好ましく、用いる量は化合物 (V I I I) に対して、通常、0. 1ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。溶媒としては、前記 (工程 1) で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもジ

クロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒またはアセトニトリルなどのニトリル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

[0175] (工程18)

化合物 (c i s-I I n) および化合物 (t r a n s-I I o) は、化合物 (I I n) の加水分解によって製造することができる。(工程18) は、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. O r g. C h e m.), 55, 270, (1990)、ケミストリー レターズ (C h e m. L e t t.), 7, 943, (1998) に記載の方法や(工程11)に準じて行うことができる。アルカリ性条件での加水分解が特に好ましい。アルカリ性条件での加水分解は、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリム エトキシド、カリウム t e r t -ブトキシドなどが挙げられる。「塩基」の使用量は、化合物 (I I n) 1モルに対して、好ましくは約1ないし約5モル当量である。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル類あるいは水などが好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間である。なお、アミノ保護基 (P R G) とピロリジン3位のベンゼン環との立体障害により、トランス位のエステルが優先的に加水分解され、化合物 (t r a n s-I I o) が得られる。加水分解中にアミノ保護基 (P R G) が切断された場合、再度アミノ保護基 (P R G) を導入することもできる。

[0176] [製造法I]

化合物 (c i s-I I o) の製造

[0177] [化20]



[0178] [式中、 R_8 は、水素原子または低級アルキルを表し、 R_{17} は、低級アルキルを表す。]

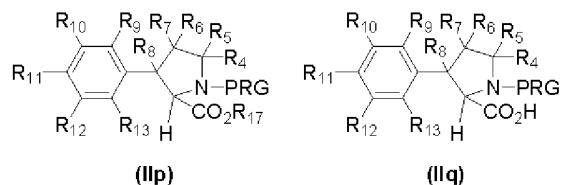
[0179] (工程 1 9)

化合物 (c i s-I I o) は、化合物 (c i s-I I n) の加水分解によって製造することができる。（工程 19）は、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 55, 270, (1990)、ケミストリー レターズ (Chem. Lett.) , 7, 943, (1998) に記載の方法や（工程 11）に準じて行うことができる。該加水分解は、アルカリ性条件と酸性条件から選択して行うことができるが、酸性条件での加水分解が特に好ましい。酸性条件での加水分解は、酸の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等が好ましい。溶媒としては、前記（工程 1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でも酢酸などのカルボン酸系溶媒あるいは水が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間である。なお、加水分解中にアミノ保護基 (PRG) が切断された場合、再度アミノ保護基 (PRG) を導入することもできる。

[0180] 化合物 (I I n)、(I I o) のうち、特に、R₂が水素原子（それぞれ化合物 (I I p)、(I I q)）の場合、以下に示す [製造法 J] によっても製造することができる。

[0181]

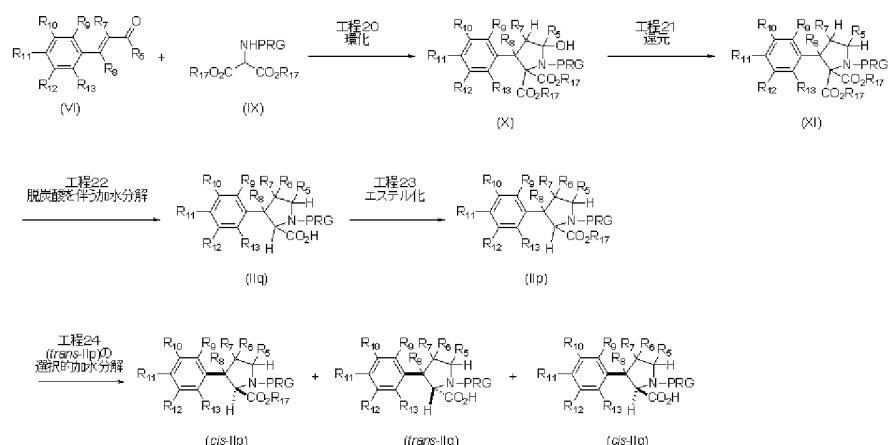
[化21]



[0182] [製造法 J]

化合物 (cis-IIIp)、化合物 (trans-IIIq) および化合物 (cis-IIq) の製造

〔0183〕〔化22〕



[0184] [式中、R₈は、水素原子または低級アルキルを表し、R₁₇は、低級アルキルを表す。化合物(cis-IIIp)は化合物(IIp)のcis体を表す。化合物(trans-IIq)は化合物(IIq)のtrans体、化合物(cis-IIq)は化合物(IIq)のcis体を表す。]

[0185] (工程 20)

化合物(X)は、(工程16)に準じて、化合物(VI)と化合物(IX)を塩基の存在下、環化付加反応させることで製造することができる。塩基としては、(工程3)で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、あるいはカリウムテルトキシドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシドが好ましい。「塩基」の使用量は

、化合物（V I）1モルに対して、通常、0.1ないし10モル当量、好ましくは0.1ないし1モル当量である。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノールなどのアルコール系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

[0186] （工程21）

化合物（X I）は、（工程17）に準じて、化合物（X）の還元によって製造することができる。還元剤としては、トリエチルシランが好ましく、用いる量は化合物（X）に対して、通常、0.1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量である。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒またはアセトニトリルなどのニトリル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

[0187] （工程22）

化合物（I I q）は、（工程11）に準じて、化合物（X I）を酸性条件下で加水分解することで製造することができる。なお、該加水分解は脱炭酸を伴い進行する。酸性条件での加水分解は、酸の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等が好ましい。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でも酢酸などのカルボン酸系溶媒あるいは水が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間、好ましくは約1時間～約24時間である。なお、加水分解中にアミノ保護基（P R G）が切断された場合、前述した方法によって再度アミノ保護基（P R G）を導入することもできる。保護基P R Gとして、

中でも、*t* *e* *r* *t* -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が好ましい。

[0188] (工程23)

化合物(I I p)は、(工程13)に準じて、化合物(I I q)のエステル化により製造することができる。エステルとしては、特にメチルエステルやエチルエステル等が好ましい。酸性条件下でエステル化を行う場合、用いる酸触媒として、好ましくは塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-50°C～約200°C、好ましくは約0°C～約150°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。また、酸ハロゲン化物を経由して、エステルを製造することもできる。用いる試薬として、塩化チオニルや塩化オキサリル等が好ましい。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約200°C、好ましくは約-20°C～約50°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。また、ジアゾメタンを用いてメチルエステルを製造することもできる。「ジアゾメタン」の代用として、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてもよい。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約200°C、好ましくは約-20°C～約50°Cである。反応時間は、通常、約1分間～約10日間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。なお、エステル化を行う際にアミノ保護基(PR G)が切断された場合、前述した方法によって再度アミノ保護基(PR G)を導入することもできる。保護基PR Gとして、中でも、*t* *e* *r* *t* -ブトキシカルボニル、ベンジルオキ

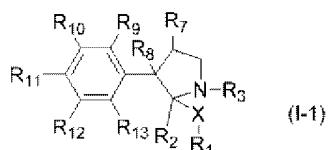
シカルボニル等が好ましい。

[0189] (工程24)

化合物(cis-IIp)、化合物(trans-IIq)および化合物(cis-IIq)は、(工程11)に準じて、化合物(IIP)の加水分解によって製造することができる。(工程24)は、アルカリ性条件での加水分解が特に好ましい。アルカリ性条件での加水分解は、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。「塩基」としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどが挙げられる。「塩基」の使用量は、化合物(IIP)1モルに対して、好ましくは約1ないし約5モル当量である。溶媒としては、前記(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒あるいは水などが好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。なお、アミノ保護基(PRG)とピロリジン3位のベンゼン環との立体障害により、トランス位のエステルが優先的に加水分解される。なお、加水分解中にアミノ保護基(PRG)が切断された場合、前述した方法によって再度アミノ保護基(PRG)を導入することもできる。保護基PRGとして、中でも、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が好ましい。

[0190] 化合物(I)のうち、R₄およびR₅が水素原子である化合物(化合物(I-1)と称する)は、以下に示す[製造法K]によっても製造することができる。

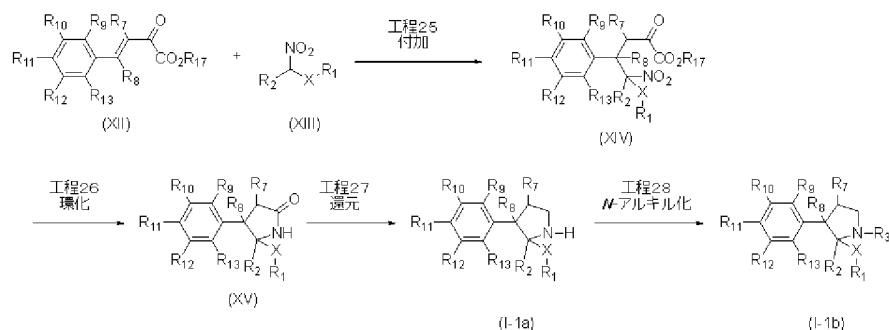
[0191] [化23]



[0192] [製造法 K]

化合物 (I-1a) および化合物 (I-1b) の製造

[0193] [化24]

[0194] [式中、R₁₇は、低級アルキルを表す。]

[0195] (工程25)

化合物 (XIV) は、化合物 (XII) への化合物 (XIII) の付加反応により製造することができる。(工程25) は、例えばアンゲバンテ ケミー インターナショナル エディション (Angew. Chem. Int. Ed.) , 46, 2124, (2007) やオーストラリアン ジャーナル オブ ケミストリー (Aus. J. Chem.) , 47, 1441, (1994) に記載の方法に準じて行うことができる。塩基としては、(工程3) で述べた「塩基」と同様のものを用いることができるが、中でも 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) 、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) などのアミジン類が好ましい。溶媒としては、前記 (工程1) で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもアセトニトリルなどのニトリル系溶媒やテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などが好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約250°C、好ましくは約0°C～約150°Cであり、反応時間は、通常、約0. 1時間～約72時間、好ましくは約0. 3時間～約24時間である。

[0196] (工程26)

化合物 (XV) は、化合物 (XIV) のニトロ基の還元反応およびそれに続く環化反応により製造することができる。ニトロ基の還元方法として、例

えば、新実験化学講座14（日本化学会編）、第1333～1335頁等に記載の方法などが挙げられる。酸性条件下での還元には、亜鉛、鉄、スズおよび塩化スズ（II）などがよく用いられるが、中でも亜鉛が好ましい。また亜鉛を用いた場合、中性もしくはアルカリ性条件下でも反応を行うことができる。用いる亜鉛の量は、化合物（XIV）1モルに対し、通常、0.1ないし大過剰、好ましくは1ないし100モル当量。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもカルボン酸系溶媒（例えば、酢酸など）が好ましい。反応温度は、通常、約0°C～約150°C、好ましくは約20°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約150時間、好ましくは約0.5時間～約72時間である。また接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒の存在下で行うことができる。「触媒」としては、例えば、パラジウム類（例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウム等など）、ニッケル類（例えば、展開ニッケル触媒など）、白金類（例えば、酸化白金、白金炭素など）、ロジウム類（例えば、ロジウム炭素など）などが挙げられる。「触媒」の使用量は、化合物（XIV）1モルに対し、通常、0.001ないし1モル当量、好ましくは0.01ないし0.1モル当量である。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもアルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノールなど）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチルなど）、カルボン酸系溶媒（例えば、酢酸など）、水またはそれらの混合物が好ましい。反応が行われる水素圧は、通常、約1～約50気圧であり、好ましくは約1～約10気圧である。反応温度は、通常、約0°C～約150°C、好ましくは約20°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約40時間である。

[0197] （工程27）

化合物（I-1a）は、化合物（XV）の還元により製造することができ

る。還元剤としては、前記（工程2）で述べた「還元剤」と同様のものを用いることができるが、中でも水素化アルミニウムリチウムやボラン錯体（ボラン－THF錯体など）などが好ましい。化合物(XV)に対して「還元剤」を、通常、1モル当量ないし大過剰、好ましくは1ないし10モル当量使用する。溶媒としては、前記（工程1）で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約-80°C～約150°C、好ましくは約-30°C～約100°Cであり、反応時間は、通常、約0.1時間～約72時間、好ましくは約0.3時間～約24時間である。

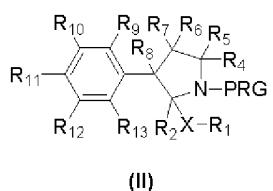
[0198] (工程28)

化合物(I-1b)は、化合物(I-1a)の還元的アルキル化によって製造することができる。該反応は、例えば、オーガニックリアクションズ(Organic Reactions), vol. 59, 1-714(2002年)に記載の方法や(工程2)に準じて行うことができ、化合物(I-1a)と、対応するアルデヒドやケトンより生成したイミン中間体を還元反応に付すことにより行われる。アルデヒドやケトンの使用量は、化合物(I-1a)1モルに対し、通常、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。還元剤としては、前記(工程2)で述べた「還元剤」と同様のものを用いることができるが、中でもボラン、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。「還元剤」の使用量は、化合物(I-1a)1モルに対し、通常、1ないし20モル当量、好ましくは1ないし5モル当量である。「還元剤」として、ホウ素試薬を用いる場合、反応を促進させるために酸を添加してもよい。「酸」として好ましくは酢酸等が挙げられる。「酸」の使用量は、化合物(I-1a)1モルに対し、通常、0.1ないし10モル当量、好ましくは0.1ないし1モル当量である。溶媒としては、(工程1)で述べた「溶媒」と同様のものを用いることができるが、中でもエーテル系溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等)等が好ましい。反応温度は、通常、約-100°C～約150°C、好ましくは約0°C～約80

°Cであり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約1時間～約24時間である。

[0199] また、化合物（II）は、上記以外の方法としてテトラヘドロン レターズ（*Tetrahedron Lett.*），44，6779，(2003)；イル ファーマコ（*Il Farmaco*），54，461，(1999)；テトラヘドロン レターズ（*Tetrahedron Lett.*），48，8695，(2007)等に記載の方法を用いても製造することができる。

[0200] [化25]

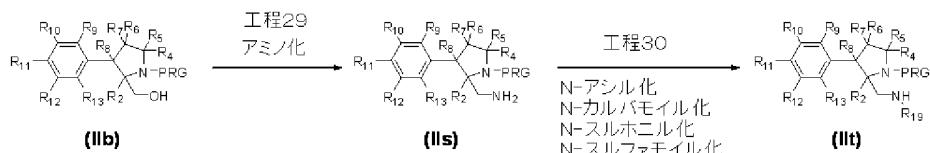


[0201] 化合物（II）は、以下に示す【製造法L】によっても製造することができる。

[0202] 【製造法L】

化合物（II-t）の製造

[0203] [化26]



[0204] [式中、R₁₉は、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルまたはC₁₋₆アルコキシカルバモイルを表す。]

[0205] (工程29)

化合物（II-s）は化合物（IIb）の水酸基をアミノ化することによって製造することができる。該「アミノ化」は、例えばジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー（*J. Am. Chem. Soc.*），123，9465，(2001)に記載のアジド化と続く還元によ

る方法や、テトラヘドロン (Tetrahedron), 50, 12713, (1994) に記載のフタルイミドによる置換と続く脱保護による方法が挙げられる。

[0206] (工程 30)

化合物 (I It) は化合物 (I Is) のアミノ基をアシル化、カルバモイル化、スルホニル化、またはスルファモイル化することにより製造することができる。

アシル化は例えば酸クロリド、カルバモイル化は例えばイソシアネート、スルホニル化は例えばスルホニルクロリドをそれぞれアミン (I Is) に対して縮合することによって実施することができる。スルファモイル化は例えばオーガニック レターズ (Organic Letters), 14, 2241, (2001) に記載の試薬を用い、得られた中間体を脱保護することによって実施することができる。

[0207] 化合物 (I) が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

[0208] このような方法により生成した化合物 (I) は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

[0209] 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って

光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

[0210] 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）－マンデル酸、（－）－マンデル酸、（+）－酒石酸、（－）－酒石酸、（+）－1－フェネチルアミン、（－）－1－フェネチルアミン、シンコニン、（－）－シンコニジン、ブルシン等）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

[0211] 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（東ソー社製）あるいは、CHIRALシリーズ（ダイセル化学工業社製）等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液等）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-Dex CB（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

[0212] 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）等を経て单一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1、2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、（－）-メントキシ酢酸等）等とを

縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0213] 化合物（I）は、結晶であってもよい。化合物（I）は単一の結晶形を有していてもよく、また複数の結晶形の混合物であってもよい。さらに、化合物（I）は、共結晶であってもよい。

化合物（I）の結晶は、化合物（I）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

[0214] 該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1:1ないし1:100（容積比））で混合して用いられる。必要に応じて種晶

を使用することもできる。

- [0215] 該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。
- [0216] 該「溶融体からの結晶化法」としては、例えばノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。
- [0217] 結晶化法の好適な例としては、化合物（I）を20～120°Cの温度下に、適當な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば0～50°C、好ましくは0～20°C）に冷却する方法等が挙げられる。
- このようにして得られる本発明の結晶は、例えばろ過等によって単離することができる。
- 得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。
- 化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特的な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。
- [0218] 上記の製造法で得られる化合物（I）の結晶（以下、「本発明の結晶」と略記する）は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。また、生物学的性質（例、体内動態（吸收性、分布、代謝、排泄）、薬効発現等）にも優れ、医薬として極めて有用である。
- [0219] 本明細書中、比旋光度（ $[\alpha]_D$ ）は、例えば旋光度計（日本分光（JAS

C O) 、 P - 1 0 3 0 型 旋 光 計 (N o . A P - 2)) 等を用いて測定される比旋光度を意味する。

本明細書中、融点は、例えば微量融点測定器(ヤナコ、MP-500D型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO, EXSTAR600)等を用いて測定される融点を意味する。

[0220] 化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など];化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の

開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

[0221] 本発明の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ(以下化合物(I')と略記する)は優れたモノアミン(セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等)再取り込み阻害活性を有する。

また、本発明の化合物(I')は、毒性が低く、安全である。特に、光毒性を示さない点で有用である。

[0222] 従って、本発明の化合物(I')は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対して、脳内モノアミン類(セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等)再取り込み阻害活性を有する物質として、脳内モノアミン類が再取り込まれるのを阻害し、うつ病・不安症等の精神神経疾患の症状を改善する。

また、本発明の化合物(I')は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対して、モノアミン類(セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等)再取り込み阻害活性を有する物質として、モノアミン類が再取り込まれるのを阻害し、腹圧性尿失禁等の下部尿路症状を改善する。

[0223] 本発明の化合物(I')は毒性が低く、かつ副作用も少ない等の医薬品として優れた性質も有するので、例えば、以下の疾患の予防・治療のために有用である。

(1) 中枢神経疾患

(a) 精神神経疾患[例、うつ病(例、大うつ病、脳血管障害性うつ、季節性うつ、薬剤起因うつ、HIV性うつ等)、不安症(例、全般性不安障害、社会不安障害、強迫性障害、パニック障害、外傷後ストレス障害等)、注意欠陥・多動性障害(ADHD)、双極性障害、躁病、反復性うつ病、持続性気分感情障害(例、気分循環症、気分変調症等)、抑うつ神経症、睡眠障害、日周りズム障害、摂食障害、薬剤依存症、月経前緊張症、自閉症、更年期による気分障害、老人性認知症、軽度認知機能障害、過眠症、心身症、躁うつ病、心

的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder: PTSD) 、統合失調症、不安神経症、強迫性神経症、脳卒中や脳血管障害に伴う気分障害や運動障害等]

(b) 神経変性疾患 (例、筋線維症、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経変性疾患に伴う気分障害等)

(2) 各種疼痛 (例、神経因性疼痛、炎症性疼痛、纖維筋痛症等)

(3) 下部尿路症状 (例、過活動膀胱、腹圧性尿失禁、混合型尿失禁、骨盤内臓痛、間質性膀胱炎に伴う下部尿路症状等の排尿異常、男性下部尿路症状等)

(4) 骨盤臓器脱 (膣前壁脱、膣後壁脱、子宮脱、膣尖端の脱、直腸脱 (直腸瘤) 、小腸瘤、膀胱瘤、尿道瘤等)

(5) その他の疾患 [例えば、糖尿病、肥満、過敏性腸症候群 (IBS) 、ムズムズ脚症候群 (RLS) 、慢性疲労症候群、月経前症候群 (PMS) 、機能性胃腸症 (FD) 、便失禁、消化器系疾患、禁煙、各種依存症]

[0224] 本発明の化合物 (I') は、モノアミン再取り込み阻害薬として有用であり、特に、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療薬として有用である。また、本発明の化合物 (I') は、セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込み阻害活性を有することから、Triple Reuptake Inhibitorとして有用である。また、本発明の化合物 (I') は、ノルエピネフリンの再取り込み阻害活性を有することから、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬として有用である。

[0225] 本発明において、「モノアミン再取り込み阻害薬」とは、神経伝達物質であるセロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンから選ばれる少なくとも 1 つのモノアミンの再取り込み阻害薬を意味する。「モノアミン再取り込み阻害薬」としては、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ノルエピネフリン-

ドーパミン再取り込み阻害薬が挙げられる。

[0226] 化合物（I'）を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコートィング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、腫瘍坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等とすることができる。徐放性製剤の調製は、特開平9-263545号公報に記載の方法に準ずることができる。

また、化合物（I'）を含有する医薬は、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腫瘍内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0227] 本発明の製剤において、化合物（I'）の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対する化合物（I）の量として0.01～100重量%、好ましくは0.1～50重量%、さらに好ましくは0.5～20重量%程度である。

[0228] 前記の薬理学的に許容され得る担体としては、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カル

ボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど)、希釈剤(例えば、注射用水、生理食塩水など)、添加剤(例えば、安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤など)などが挙げられる。

[0229] 例えば、注射剤とするには、化合物(I')を分散剤(例、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類、ポリソルベート等)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、緩衝剤(例、炭酸カルシウム等)、pH調整剤(例、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等)等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、ゴマ油、コーン油などの植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド(例、ミグリオール812等)と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

[0230] 本発明の予防・治療薬においては、他の薬剤と共に用いることもできる。化合物(I')と配合又は併用し得る薬物(以下、併用薬物と略記する)としては、例えば、以下のようないが用いられる。

(1) 他の中枢神経疾患の予防・治療薬

うつ病治療薬、不安症治療薬(例、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼプ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等のベンゾジアゼピン)、気分安定薬(例、炭酸リチウム等)、5-HT2拮抗薬(例、ネファゾドン等)、5-HT1A作動薬(例、タンドスピロン、ブスピロン、Gepiron等)、CRF拮抗薬(例、Pexacerfont等)、 β 3作動薬(例、Amibegron等)、メラトニン作動薬(例、ラメルテオン、agomelatine等)、 α 2拮抗薬(例、ミルタザピン、セチプチリン等)、NK2拮抗薬(例、Saredutant等)、GR拮抗薬(例、Mifepristone等)、NK-1拮抗薬(例、Casopitant、Orvepitant等)、統合失調症治療薬(例、クロルプロマジン、ハロペリドール、スルビリド、クロザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、オランザピン、リスペリドン等)、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例、ドネペジル、リバス

チグミン、ガランタミン、ザナペジル等)、NMDA拮抗薬(例、メマンチン等)、 β アミロイド蛋白產生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤[β セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤(例、PTI-00703、ALZHEMED(NC-531)、PPI-368(特表平11-514333)、PPI-558(特表平2001-500852)、SKF-74652(Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)]、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等]、脳機能賦活薬(例、アニラセタム、ニセルゴリン等)、パーキンソン病治療薬[例、ドーパミン受容体作動薬(例、L-ドーパ、ブロモクリプテン、パーゴライド、タリペキソール、プラシペキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等)、COMT阻害剤(例、エンタカボン等)]、注意欠陥・多動性障害治療薬(例、モダフィニル等)、筋萎縮性側索硬化症治療薬(例、リルゾール、神経栄養因子等)、不眠症治療薬(例、エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、インディプロン等)、過眠症治療薬(例、モダフィニル等)、抗サイトカイン薬(TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬等)、ステロイド薬(例、デキサメサゾン、ヘキセストロール、酢酸コルチゾン等)等が挙げられる。

[0231] (2) 他の腹圧性尿失禁の予防・治療薬

アドレナリン α 1受容体アゴニスト(例、塩酸エフェドリン、塩酸ミトドリン等)、アドレナリン β 2受容体アゴニスト(例、クレンブテロール(Clenbuterol)等)、ノルエピネフリン取り込み阻害物質、ノルエピネフリンおよびセロトニン取り込み阻害物質(例、デュロキセチン等)、3環性抗うつ薬(例、塩酸イミプラミン等)、抗コリン薬又は平滑筋刺激薬(例、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピベリン、塩酸セリメベリン等)、女性ホルモン薬(例、結合型エストロゲン(プレマリン)、エストリオール等)等。

[0232] (3) 糖尿病治療剤

インスリン製剤[例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤

; インスリン亜鉛; プロタミンインスリン亜鉛; インスリンのフラグメント又は誘導体(例、INS-1等)など]、インスリン感受性増強剤(例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン又はそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)やその他のインスリン分泌促進剤(例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニド又はそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、ビルダグリプチン、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、NVP-DP-P-728、PT-100、P32/98等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコースー6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-lucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等。

[0233] (4) 糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレストット、エパルレストット、ゼナレストット、ゾポルレストット、フィダレストット(SNK-860)、ミナルレストット(ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3等)、AGE阻害剤(例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド(ALT-766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド等)等。

[0234] (5) 抗高脂血症剤

コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン又はそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラーート系化合物（例、ベザフィブラーート、クロフィブラーート、シムフィブラーート、クリノフィブラーート等）等。

[0235] (6) 降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等。

[0236] (7) 抗肥満剤

中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリストット等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316 243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチニン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等。

[0237] (8) 利尿剤

キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロ

ルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等。

[0238] (9) 化学療法剤

アルキル化剤（例、サイクロfosファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生素（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチニン、カルボプラチニン、エトポシド等、なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等。

[0239] (10) 免疫療法剤

微生物又は細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）等、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等。

[0240] (11) 動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤

プロゲステロン誘導体（例、メgestrolアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等。

[0241] (12) 消炎剤

ステロイド剤（例、デキサメザゾン等）、ヒアルロン酸ナトリウム、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ等）等。

[0242] (13) その他

糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、中枢神経系作用薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピンなどの抗うつ薬）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、インドールアミン取り込み阻害薬（例、フロキセチン、パロキセチン）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、GABA取り込み阻害薬（例、チアガビン）、 α_2 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、プロテインキナーゼC阻害剤（例、LY-333531）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン類）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）、ドーパミン受容体拮抗薬（例、ハロペリドール）、セロトニン受容体作動薬（例、クエン酸タンドスピロン、スマトリップタン）、セロトニン受容体拮抗薬（例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン）、セロトニン取り込み阻害薬（例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン）、睡眠導入剤（例、トリアゾラム、ゾルピデム）、抗コリン剤、 α_1 受容体遮断薬（例、タムスロシン、シロドシン、ナフトピジル）、筋弛緩薬（例、バクロフェン）、カリウムチャンネル開口薬（例、ニコランジル）、カルシウムチャンネル遮断薬（例、ニフェジピン）、アルツハイマー病予防・治療薬（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）、パーキンソン病治療薬（例、レドーパ）、多発性硬化症予防・治療薬（例、インターフ

エロン β -1a)、ヒスタミンH₁受容体阻害薬(例、塩酸プロメタジン)、プロトンポンプ阻害薬(例、ランソプラゾール、オメプラゾール)、抗血栓薬(例、アスピリン、シロスタゾール)、NK-2受容体アンタゴニスト、HIV感染症治療薬(サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラピン)、慢性閉塞性肺疾患治療薬(サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト)等。

[0243] 抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メベンゾラート、フラボキサート、ピレンゼビン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンゼビン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等)等が用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩(例、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等)が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン等)なども使用することができる。

[0244] NK-2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968(saredutant)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのピペリジン誘導体、RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体、SB-414240などのキノリン誘導体、ZM-253270などのピロロピリミジン誘導体、MEN11420(nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、ME

N 10376、S 16474などのプソイドペプチド誘導体、その他、GR 100679、DNK333、GR94800、UK-224671、ME N 10376、MEN 10627、又はそれらの塩などが挙げられる。

- [0245] 併用に際しては、化合物（I'）と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。
- [0246] 併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（I'）と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、
(1) 化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
(2) 化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
(3) 化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
(4) 化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
(5) 化合物（I'）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、化合物（I'）またはその医薬組成物；併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
- [0247] 本発明の併用剤における化合物（I'）と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。
例えば、本発明の併用剤における化合物（I'）の含有量は、製剤の形態

によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

[0248] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、化合物（I'）および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0249] 投与量は化合物（I'）の種類、投与ルート、症状、患者の年令などによっても異なるが、例えば、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物（I）として約0.005～50mg、好ましくは約0.05～10mg、さらに好ましくは約0.2～4mgを1～3回程度に分割投与できる。

[0250] 本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物（I'）の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ブタ等の哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1～約100mgの化合物（I'）が投与製剤から放出されるようすればよい。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量と

して通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001~2 000 mg、好ましくは約 0.01~500 mg、さらに好ましくは、約 0.1~100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1~4 回に分けて投与する。

[0251] 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、化合物 (I') を投与してもよいし、化合物 (I') を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後 1 分~3 日以内、好ましくは 10 分~1 日以内、より好ましくは 15 分~1 時間以内に化合物 (I') を投与する方法が挙げられる。化合物 (I') を先に投与する場合、化合物 (I') を投与した後、1 分~1 日以内、好ましくは 10 分~6 時間以内、より好ましくは 15 分から 1 時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

[0252] 本発明の医薬組成物は低毒性で安全に使用することができる。特に以下に示す実施例化合物は、経口投与されたときの吸収性において優れており、経口用製剤のために有利に使用できる。また光毒性を示さない点においても優れている。

実施例

[0253] 以下に、参考例、実施例、製剤例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。なお、実施例中、ラセミ体の立体化学は、IUPAC 命名法の R*-S* 表記で示した。

[0254] 実施例、参考例中の記号は次のような意味である。

NMR : 核磁気共鳴スペクトル

s : シングレット (singlet)

d : ダブル렛 (doublet)

ddd : ダブルダブルダブル렛 (double double
doublet)

d t : ダブルトリプレット (d o u b l e t r i p l e t)
 d q : ダブルクワルテット (d o u b l e q u a r t e t)
 t : トリプレット (t r i p l e t)
 q : クワルテット (q u a r t e t)
 quin : クインテット (q u i n t e t)
 dd : ダブル ダブレット (d o u b l e d o u b l e t)
 m : マルチプレット (m u l t i p l e t)
 br : ブロード (b r o a d)
 brs : ブロード シングレット (b r o a d s i n g l e t)
 J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)
 THF : テトラヒドロフラン
 MeOH : メタノール
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルホキシド
 LC/MS : 液体クロマトグラフィー質量分析スペクトル
 ESI : エレクトロスプレーイオン化法
 $[M+H]^+$: 分子イオンピーク (本明細書中のLC/MS測定値は、特記なき限り、 $[M+H]^+$ を示す)
 Me : メチル
 Et : エチル
 Ac : アセチル
 Boc : t e r t -ブトキシカルボニル
 TFA : トリフルオロ酢酸
 LAH : 水素化アルミニウムリチウム
 HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩

D M T - M M : 4 - (4, 6 -ジメトキシ -1, 3, 5 -トリアゾン -2 -イル) -4 -メチルモルホリニウム クロリド

M : モル濃度

N : 規定濃度

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

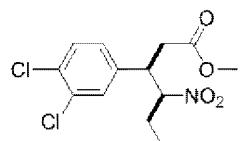
U V : 紫外線

m p : 融点

[0255] 参考例 1

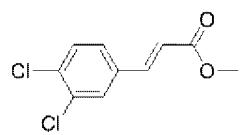
メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート

[0256] [化27]



[0257] 1-a) メチル (2E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロパ-2-エノアート

[0258] [化28]



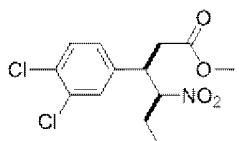
[0259] (2E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロパ-2-エン酸(15.0 g, 69 mmol)のメタノール(150 mL)溶液に、塩化チオニル(5.6 mL, 76 mmol)を0°Cで滴下した後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル(500 mL)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を再度酢酸エチル(300 mL)で抽出した。得られた抽出液を合わせた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を無色結晶(15.7 g, 98%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 6.41 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54-7.60 (2H, m).

[0260] 1-b) メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート

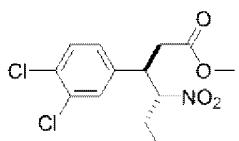
[0261]

[化29]



[0262] メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート

[0263] [化30]



[0264] メチル(2E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロパ-2-エノアート(1.0 g, 4.3 mmol)のアセトニトリル(15 mL)溶液に1-ニトロプロパン(1.2 mL, 13 mmol)と1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(0. 71 mL, 4. 8 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することによりメチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート(0. 55 g, 40%, Rf = 0. 15)を白色固体として、メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート(0. 61 g, 44%, Rf = 0. 30)を無色油状物として得た。

メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート

NMR (CDCl_3) δ : 0. 99 (3H, t, J = 7. 3Hz), 1. 78-2. 05 (2H, m), 2. 68 (1H, dd, J = 16. 4, 9. 0Hz), 2. 84 (1H, dd, J = 16. 4, 5. 7Hz), 3. 62 (3H, s), 3. 63-3. 69 (1H, m), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 02 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 1Hz), 7. 28 (1H, d, J = 2. 1Hz), 7. 38 (1H, d, J = 8. 3Hz).

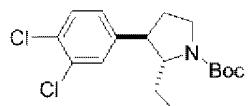
メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート

NMR (CDCl_3) δ : 0. 88 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 42-1. 56 (1H, m), 1. 75-1. 91 (1H, m), 2. 59-2. 78 (2H, m), 3. 56 (3H, s), 3. 62 (1H, td, J = 10. 4, 4. 5 Hz), 4. 56 (1H, td, J = 10. 4, 3. 1 Hz), 7. 06 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 1 Hz), 7. 31 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 7. 43 (1H, d, J = 8. 3 Hz).

[0265] 参考例 2

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルピロリジン-1-カルボキシラート

[0266] [化31]



[0267] メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート (2.1 g, 6.4 mmol) の酢酸 (25 mL) 溶液に、亜鉛粉末 (2.1 g, 32 mmol) を加え、還流下5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、これをセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、再度減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF (30 mL) に溶解させ、1 MボランTHF錯体THF溶液 (16 mL) を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物に6 N塩酸 (16 mL) を加え、1時間加熱還流した後、8 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした。水層が飽和になるまで塩化ナトリムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をTHF (30 mL) に溶解させ、ジ-tert-ブチル ジカルボナート (1.5 mL, 6.4 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1-15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.65 g, 29%) として得た。

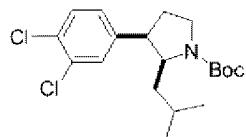
NMR (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.56-3.84 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0268] 参考例 3

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボキシラート

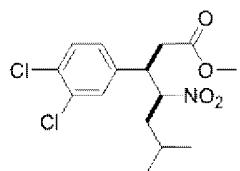
[0269]

[化32]



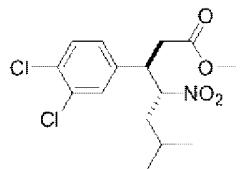
[0270] 3-a) メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート

[0271] [化33]



[0272] メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート

[0273] [化34]



[0274] メチル(2E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロパ-2-エノアート(1.5 g, 6.5 mol)のアセトニトリル(20 mL)溶液に3-メチル-1-ニトロブタン(1.9 mL, 16 mol, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 1497)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウニデカ-7-エン(1.1 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1-10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することによりメチル(3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート(0.94 g, 42%, R_f = 0.25)を白色固体として、メチル(3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート(1.2 g, 51%, R_f = 0.35)を無色油状物として得た。

メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート

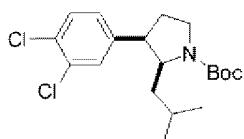
NMR (CDCl_3) δ : 0.92–0.98 (6H, m), 1.42–1.54 (2H, m), 1.94–2.04 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 16.4, 8.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 16.4, 5.7 Hz), 3.55–3.64 (4H, m), 4.82–4.90 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz).

メチル (3R*, 4R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート

NMR (CDCl_3) δ : 0.84 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.04–1.14 (1H, m), 1.39–1.53 (1H, m), 1.86–1.97 (1H, m), 2.58–2.77 (2H, m), 3.54–3.66 (4H, m), 4.70–4.79 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0275] 3-b) tert-ブチル(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0276] [化35]



[0277] メチル (3R*, 4S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート (0.94 g, 2.7 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に、亜鉛粉末 (0.88 g, 14 mmol) を加え、還流下5時間加熱した。反応混合物に亜鉛粉末 (3.1 g, 47 mmol) を追加し、還流下終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、これをセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、再度減圧下濃縮した。

得られた残渣をTHF (15 mL) に溶解させ、1 MボランTHF錯体THF溶液 (6.8 mL) を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物に6 N塩酸 (7 mL) を加え、1時間加熱還流した後、8 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした。水層が飽和になるまで塩化ナトリムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

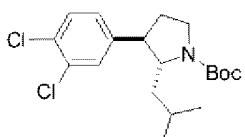
得られた残渣をTHF(20 mL)に溶解させ、ジ-tert-ブチル ジカルボナート(0.62 mL, 2.7 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1-10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.48 g, 48%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.72–0.94 (8H, m), 1.04–1.15 (1H, m), 1.49 (9H, s), 2.06–2.33 (2H, m), 3.33–3.54 (3H, m), 4.07–4.27 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0278] 参考例4

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0279] [化36]



[0280] メチル (3R*, 4R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-4-ニトロヘプタノアート(1.2 g, 3.3 mmol)の酢酸(15 mL)溶液に、亜鉛粉末(1.1 g, 17 mmol)を加え、還流下5時間加熱した。反応混合物に亜鉛粉末(3.5 g, 53 mmol)を追加し、還流下終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、これをセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、再度減圧下濃縮した。

得られた残渣をTHF(15 mL)に溶解させ、1 MボランTHF錯体THF溶液(8.3 mL)を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物に6 N塩酸(8 mL)を加え、1時間加熱還流した後、8 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした。水層が飽和になるまで塩化ナトリムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をTHF(20 mL)に溶解させ、ジ-tert-ブチル ジカルボナート(0.77 mL, 3.3 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1-10% 酢酸エチル

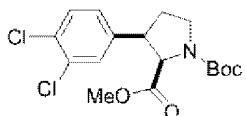
／ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.48 g, 39%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 0.85 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.34 (1H, t, J = 8.7 Hz), 1.49 (9H, s), 1.51–1.62 (2H, m), 1.76–1.87 (1H, m), 2.24–2.38 (1H, m), 3.01–3.08 (1H, m), 3.37–3.58 (2H, m), 3.84–4.02 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0281] 参考例 5

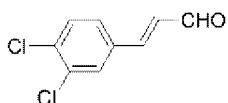
1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0282] [化37]



[0283] 5-a) (2E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパ-2-エナール

[0284] [化38]



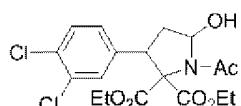
[0285] 3,4-ジクロロベンズアルデヒド(10 g, 57 mmol)をアセトアルデヒド(23 mL, 400 mmol)に溶解させた。これに水酸化カリウム(0.42 g, 6.3 mmol)のメタノール(5 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、無水酢酸(28 mL)を加え、還流下1時間加熱した。一度室温まで放冷した後、1 N 塩酸水溶液(95 mL)を加え、還流下1時間加熱した。室温にて終夜放置し、生じた固体を濾取し、水で洗浄した。この固体を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物をベージュ色の固体(8.3 g, 73%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 6.69 (1H, dd, J = 16.0, 7.5 Hz), 7.34–7.42 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.71 (1H, d, J = 7.

5 Hz).

[0286] 5-b) ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0287] [化39]

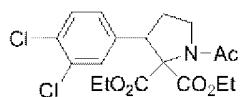


[0288] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート (22 g, 99 mmol) をエタノール (300 mL) に溶解させ、これにナトリウム エタノラート (1.6 g, 20 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に(2E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパ-2-エナール (20 g, 99 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、pHを4にした後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテルと水で洗浄した後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を白色結晶 (39 g, 95%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.02 (1H, dd, J = 12.4, 6.3 Hz), 2.15 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 3.74 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.07-4.25 (3H, m), 5.71 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.27 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0289] 5-c) ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0290] [化40]



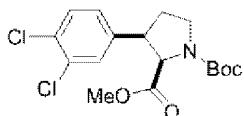
[0291] ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (31 g, 73 mmol) とトリエチルシラン (18 mL, 110 mmol) をアセトニトリル (150 mL) に溶解させ、これにトリフルオロ酢酸 (57 mL, 730 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と

飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50–100% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を白色固体(24 g, 82%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.03 (3H, s), 2.14–2.27 (1H, m), 2.35–2.47 (1H, m), 3.56–3.67 (1H, m), 3.71–3.98 (4H, m), 4.09–4.25 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0292] 5-d) 1-tert-ブチル2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

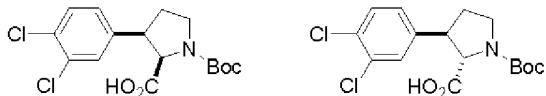
[0293] [化41]



[0294] 2, 3-cis-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

2, 3-trans-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

[0295] [化42]



[0296] ジエチル 1-アセチル-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート(50 g, 130 mmol)に酢酸(23 mL)と6 N塩酸水溶液(100 mL)を加え、還流下終夜加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を減圧下乾燥させた。

[0297] 得られた残渣をメタノール(200 mL)に溶解させ、塩化チオニル(12 mL, 160 mmol)を0°Cで滴下した後、室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールとトルエンに溶解させ、再度溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール(200 mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(49 g, 590 mmol)とジ-tert-ブチル ジカルボナート(35 mL, 150 mmol)を加え、室

温で終夜攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。得られた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5-40% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、淡黄色の油状物を得た。

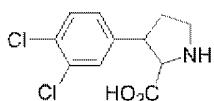
得られた油状物をメタノール（300 mL）に溶解させ、1 N水酸化ナトリウム水溶液（95 mL）を加えた後、室温で20時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、1-tert-ブチル 2-メチル（2R*, 3R*）-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラートを無色油状物（17 g, 47%）として得た。また、水層にクエン酸を加えて酸性にした後、飽和になるまで塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、2, 3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸（3.4 g, 10%, R_f = 0.23）と2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸（6.4 g, 19%, R_f = 0.23）をそれぞれ白色固体として得た。

1-tert-ブチル 2-メチル（2R*, 3R*）-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H × 2/3, s), 1.47 (9H × 1/3, s), 2.07-2.17 (1H, m), 2.38-2.55 (1H, m), 3.35 (3H × 1/3, s), 3.37 (3H × 2/3, s), 3.39-3.51 (1H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.78-3.95 (1H, m), 4.42-4.56 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0298] 5-e) 3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0299] [化43]



[0300] ジエチル 1-アセチル-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート(37 g, 89 mmol)をアセトニトリル(180 mL)に溶解し、トリエチルシラン(21 mL, 130 mmol)およびトリフルオロ酢酸(69 mL, 89.0 mol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸(38 mL)に溶解させ、6 N塩酸水溶液(150 mL)を加え、終夜加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、体積が約1/4になるまで、減圧下濃縮した。得られた懸濁液に8 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを約7に調節して、析出した固体を濾取した。得られた固体をナスフラスコに入れ、トルエンを加え共沸して乾燥することにより、表題化合物を白色固体(13 g, 50%)として得た。

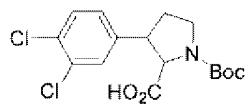
LC/MS 260.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.76-2.04 (1H, m), 2.17-2.34 (1H, m), 2.97-3.16 (1H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.53-3.95 (2H, m), 7.17-7.42 (1H, m), 7.45-7.74 (2H, m), 8.70 (1H, brs).

[0301] 5-f) 2, 3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0302] [化44]



[0303] 3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(13 g, 45 mmol)のメタノール(220 mL)溶液にトリエチルアミン(6.8 mL, 49 mmol)およびジ-tert-ブチル ジカルボナート(11 mL, 49 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈して、1 N塩酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで3回(1回目；ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチルのみ、2回目；ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチルのみ、3回目；ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)精製し、合計で、2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を白色固体(6.2 g, 39%)として、2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を白色固体(0.73 g, 5%)としてそれぞれ得た。

2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

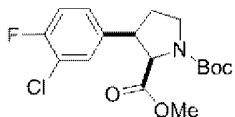
LC/MS 260.0 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26-1.48 (9H, m), 1.99-2.17 (1H, m), 2.19-2.45 (1H, m), 3.21-3.47 (1H, m), 3.53-3.89 (2H, m), 4.22-4.53 (1H, m), 7.10-7.40 (1H, m), 7.42-7.74 (2H, m), 12.25 (1H, brs).

[0304] 参考例 6

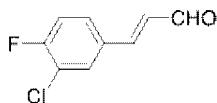
1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0305] [化45]



[0306] 6-a) (2E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)プロパ-2-エナール

[0307] [化46]



[0308] 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド(50 g, 320 mmol)をアセトアルデヒド(100 mL, 180 mmol)に溶解させた。これに水酸化カリウム(2.0 g, 36 mmol)のメタノール(25 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した後、無水酢酸(30 mL, 320 mmol)を加え、60°Cにて1時間加熱した。反応混

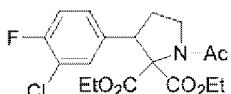
合物に3 N塩酸水溶液(200 mL)を加え、100°Cにて1時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、表題化合物を茶色油状物(75 g, 100%)として得た。

LC/MS 185.1

NMR (DMSO-d₆) δ: 6.65 (1H, dd, J = 16.3, 7.6 Hz), 7.15–7.69 (4H, m), 9.69 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0309] 6-b) ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0310] [化47]



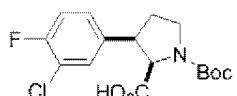
[0311] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート(68 g, 320 mmol)をエタノール(500 mL)に溶解させ、これにナトリウム エタノラート(4.29 g, 63 mmol)、次いで、(2E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)プロパ-2-エナール(58 g, 320 mmol)を加え、室温にて1時間、次いで、60°Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、酢酸を加え、pHを4~5に調整した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル(170 mL)に溶解し、トリエチルシラン(76 mL, 470 mmol)およびトリフルオロ酢酸(170 mL, 2.2 mol)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチルのみ～酢酸エチル/エタノール=3/1)で精製し、表題化合物を茶色油状物(61 g, 50%)として得た。

LC/MS 386.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.03 (3H, s), 2.14–2.26 (1H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 3.48–4.24 (7H, m), 7.22 (1H, ddd, J = 8.7, 4.8, 2.2 Hz), 7.32–7.43 (2H, m).

[0312] 6-c) 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0313] [化48]



[0314] ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (35 g, 91 mmol) の酢酸 (52 mL) 溶液に 6 N 塩酸水溶液 (500 mL) を加え、100°C にて終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、メタノール (270 mL) に溶解した。調製したメタノール溶液にトリエチルアミン (25 mL, 181 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカルボナート (23 mL, 100 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、表題化合物を白色固体 (3.2 g, 10%) として得た。また、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸の cis 体および trans 体の混合物を白色固体 (8.2 g, 26%) として得た。

2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

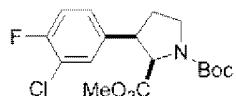
LC/MS 344.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30–1.44 (9H, m), 1.99–2.12 (1H, m), 2.23–2.43 (1H, m), 3.23–3.40 (1H, m), 3.55–3.82 (2H, m), 4.32–4.39 (1H, m), 7.21–7.40 (2H, m), 7.43–7.52 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

[0315] 6-d) 1-tert-ブチル2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピ

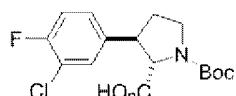
ロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0316] [化49]



[0317] 2,3-*trans*-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0318] [化50]



[0319] 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸の*cis*体および*trans*体の混合物(8.2 g, 24 mmol)のメタノール溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 35 mL, 70 mmol)を0°Cで滴下し、気体の発生が終了するまで攪拌した後、酢酸を気体の発生が終了するまで加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。得られたエステル体のメタノール(58 mL)溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液(9.7 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液(9.7 mL)を追加し、室温にて3時間、次いで60°Cにて1時間攪拌した。室温まで放冷後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、1-*tert*-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラートを茶色油状物(5.0 g, 56%)として得た。

LC/MS 358.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18-1.63 (9H, m), 1.80-2.43 (2H, m), 2.94-4.76 (7H, m), 6.80-7.91 (3H, m).

[0320] また、水層を1 N塩酸水溶液でpH 約3に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2,3-*trans*-1-(te

rt-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を淡黄色油状物(1.5 g, 22%)として得た。

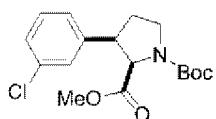
LC/MS 244.0

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25–1.48 (9H, m), 1.78–2.34 (3H, m), 3.06–3.80 (3H, m), 6.32–7.79 (3H, m), 11.91–12.52 (1H, m).

[0321] 参考例 7

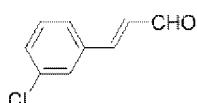
1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0322] [化51]



[0323] 7-a) (2E)-3-(3-クロロフェニル)プロパ-2-エナール

[0324] [化52]

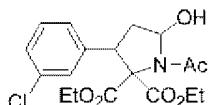


[0325] 3-クロロベンズアルデヒド(50 g, 0.36 mol)をアセトアルデヒド(140 mL, 2.49 mol)に溶解させた。これに水酸化カリウム(2.24 g, 40 mmol)のメタノール(26 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、無水酢酸(34 mL)を加え、還流下1時間加熱した。一度室温まで放冷した後、1 N 塩酸水溶液(500 mL)を加え、還流下1時間加熱した。室温にて終夜放置し、酢酸エチルで希釈し抽出した。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5–50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を黄色の油状物(58 g, 98%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 6.70 (1H, dd, J = 16.0, 7.5 Hz), 7.34–7.49 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.71 (1H, d, J = 7.7 Hz).

[0326] 7-b) ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0327] [化53]

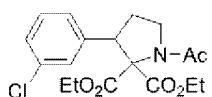


[0328] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート (76 g, 0.35 mol) をエタノール (1 L) に溶解させ、これにナトリウム エタノラート (4.8 g, 70 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に (2E)-3-(3-クロロフェニル) プロパ-2-エナール (58 g, 0.35 mol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、pHを4にした後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル、ヘキサンと水で洗浄した後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を白色結晶 (86 g, 64%) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.02 (1H, dd, J = 12.4, 6.2 Hz), 2.15 (3H, s), 2.50 (1H, dt, J = 3.7, 1.7 Hz), 3.72 (2H, qd, J = 7.1, 1.4 Hz), 4.07–4.25 (3H, m), 5.70 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 7.23 (1H, dd, J = 5.6, 1.8 Hz), 7.30–7.38 (3H, m).

[0329] 7-c) ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロフェニル) ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0330] [化54]



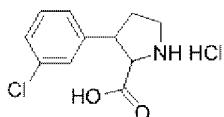
[0331] ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (86 g, 0.22 mol) とトリエチルシラン (54 mL, 0.34 mol) をアセトニトリル (430 mL) に溶解させ、これにトリフルオロ酢酸 (173 mL, 2.24 mol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去了した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50–100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を黄色の油状物 (82 g)

, 100%) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 (3H, s), 2.16–2.29 (1H, m), 2.37–2.54 (2H, m), 3.58–3.89 (3H, m), 3.95 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.17 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 6.3, 2.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.31–7.38 (2H, m).

[0332] 7-d) 3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 1塩酸塩

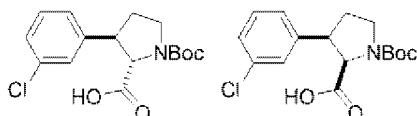
[0333] [化55]



[0334] ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (66 g, 0.18 mol) に酢酸 (23 mL) と 6 N 塩酸水溶液 (122 mL) を加え、還流下、終夜加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を減圧下乾燥後、表題化合物を淡黄色結晶 (27 g, 58%) として得た。

[0335] 7-e) 2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸および
2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0336] [化56]



[0337] 7-d) で得られた3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 1塩酸塩 (21 g, 79.3 mmol) をメタノール (313 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (33 mL, 0.24 mol) とジ-tert-ブチル ジカルボナート (26 mL, 0.11 mol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物の2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピ

ロリジン-2-カルボン酸 (11 g, 44%) および2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (1.8 g, 7%) をそれぞれ白色結晶として得た。

2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

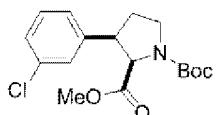
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30-1.45 (9H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.26-2.45 (1H, m), 3.23-3.43 (1H, m), 3.57-3.83 (2H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 12.22 (1H, brs).

2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30-1.48 (9H, m), 1.92-2.08 (1H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 3.28-3.47 (2H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 7.21-7.49 (4H, m), 12.62 (1H, brs).

[0338] 7-f) 1-tert-ブチル2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0339] [化57]



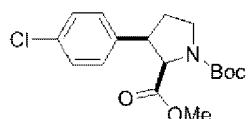
[0340] 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.34 g, 1.04 mmol) のメタノール (9 mL) 溶液に (トリメチルシリル) ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (2 M, 0.6 mL, 1.25 mmol) を 0°C で滴下し、0°C で 10 分間、室温で 1 時間攪拌後、酢酸を 0°C で滴下し、反応を停止した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.34 g, 96%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28-1.44 (9H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 3.16-3.25 (3H, m), 3.27-3.44 (1H, m), 3.58-3.88 (2H, m), 4.41-4.49 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.26-7.39 (3H, m).

[0341] 参考例 8

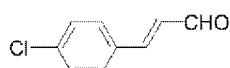
1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(4-クロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0342] [化58]



[0343] 8-a) (2E)-3-(4-クロロフェニル) プロパ-2-エナール

[0344] [化59]

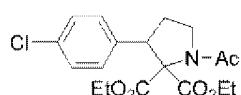


[0345] 4-クロロベンズアルデヒド(50 g, 0.36 mol)をアセトアルデヒド(140 mL, 2.49 mol)に溶解させた。これに水酸化カリウム(2.24 g, 40 mmol)のメタノール(26 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、無水酢酸(34 mL)を加え、還流下1時間加熱した。一度室温まで放冷した後、1 N 塩酸水溶液(500 mL)を加え、還流下1時間加熱した。室温にて終夜放置し、酢酸エチルで希釈し抽出した。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を黄色の固体(47 g, 79%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 6.69 (1H, dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz), 7.36-7.61 (5H, m), 9.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0346] 8-b) ジエチル 1-アセチル-3-(4-クロロフェニル) ピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート

[0347] [化60]



[0348] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート(61 g, 0.28 mol)をエタノール(600 mL)に溶解させ、これにナトリウム エトキシド(3.8 g, 56 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に(2E)-3-(4-クロロフェニル) プロ

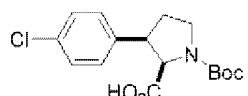
パ-2-エナール(47 g, 0.28 mol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、pHを4にした後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のアセトニトリル(27 mL)溶液にトリエチルシラン(12 mL, 75 mmol)およびTFA(27 mL, 350 mmol)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製し、表題化合物を淡黄色油状物(10 g, 54%)として得た。

LC/MS 367.9

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.12–1.32 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.13–2.47 (2H, m), 3.56–3.98 (4H, m), 4.09–4.23 (2H, m), 7.15–7.29 (2H, m), 7.34–7.42 (2H, m).

[0349] 8-c) 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0350] [化61]



[0351] ジエチル 1-アセチル-3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート(9.4 g, 26 mmol)の酢酸(11 mL)溶液に6 N塩酸水溶液(43 mL)を加え、110°Cにて終夜攪拌した。室温まで放冷し、反応溶媒を減圧留去した。得られた水溶液を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した後、8 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH約7に調節した。析出した固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥した。得られた固体のメタノール(60 mL)溶液にトリエチルアミン(2.4 mL, 17 mmol)およびジ-tert-ブチル ジカルボナート(3.9 mL, 17 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

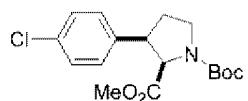
イー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題化合物を無色非定形固体(1.7 g, 20%)として得た。

LC/MS 326.1

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30–1.45 (9H, m), 2.00–2.11 (1H, m), 2.27–2.44 (1H, m), 3.23–3.45 (1H, m), 3.55–3.80 (2H, m), 4.27–4.39 (1H, m), 7.26–7.32 (2H, m), 7.33–7.42 (2H, m), 12.18 (1H, brs).

[0352] 8-d) 1-tert-ブチル2-メチル (2R*, 3R*)-3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0353] [化62]



[0354] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.60 g, 1.8 mmol)のメタノール(5.0 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 3.5 mL, 7 mmol)を0°Cで滴下し、気体の発生が終了するまで攪拌した後、酢酸を気体の発生が終了するまで加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.56 g, 89%)として得た。

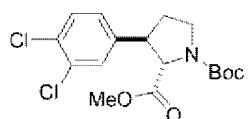
LC/MS 240.1 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.24–1.46 (9H, m), 2.00–2.13 (1H, m), 2.22–2.42 (1H, m), 3.16–3.25 (3H, m), 3.27–3.44 (1H, m), 3.58–3.87 (2H, m), 4.39–4.51 (1H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.32–7.42 (2H, m).

[0355] 参考例9

1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0356] [化63]



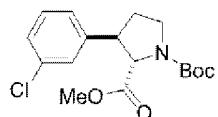
[0357] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.20 g, 0.56 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 0.31 mL, 0.61 mmol)を0°Cで滴下し、0°Cで2時間、室温で終夜攪拌した。その後、(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, ca. 3 mL, 6 mmol)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.21 g, 100%)として得た。

¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (9H x 2/3, s), 1.49 (9H x 1/3, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.55-3.80 (2H, m), 3.71-3.73 (3H, m), 4.19 (1H x 2/3, d, J = 6.8 Hz), 4.33 (1H x 1/3, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0358] 参考例 1 O

1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0359] [化64]



[0360] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.40 g, 1.23 mmol)のメタノール(9 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 0.62 mL, 1.23 mmol)を0°Cで滴下し、0°Cで1時間、室温で1時間攪拌後、酢酸を0°Cで滴下し、反応を停止した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.42 g, 100%)として得た。

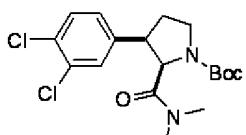
¹H NMR (DMSO-d_6) δ : 1.29-1.45 (9H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 3.53-3.67 (4H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 7.24-7.

47 (4H, m).

[0361] 参考例 1 1

tert-ブチル (2*R*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0362] [化65]



[0363] 2, 3-cis-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1. 1 g, 3. 1 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOEt(0. 72 g, 4. 7 mmol)とWSC(0. 90 g, 4. 7 mmol)を加えた。これにジメチルアミンのTHF溶液(2 M, 7. 8 mL, 16 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。続いて、50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色固体(0. 67 g, 55%)として得た。

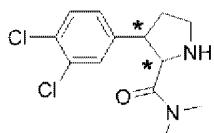
NMR (CDCl_3) δ : 1. 38–1. 48 (9H, m), 2. 00–2. 13 (1H, m), 2. 47–2. 51 (3H, m), 2. 55–2. 67 (1H, m), 2. 68–2. 71 (3H, m), 3. 39–3. 57 (2H, m), 3. 78–3. 96 (1H, m), 4. 78–4. 96 (1H, m), 7. 08–7. 14 (1H, m), 7. 33–7. 39 (2H, m).

[0364] 参考例 1 2

2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間小）

2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間大）

[0365] [化66]



[0366] 2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキ

サミド(0.62 g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム: CHIRALPAK AS (50 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A) ヘキサン100%、B) エタノール100%、C) ジエチルアミン100%、混合比: A/B/C = 900/100/1、流速: 80 mL/min、カラム温度: 25°C)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド(保持時間小: 15.5 min) (0.30 g、>99% ee)を得た。

LC/MS 286.9

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド(保持時間大: 40.0 min) (0.30 g、>99% ee)を得た。

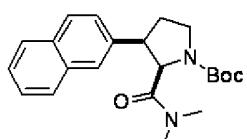
LC/MS 286.9

鏡像体過剰率(ee)は高速液体クロマトグラフィー(カラム: CHIRALPAK AS (4.6 mm ID × 250 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A) ヘキサン100%、B) エタノール=100%、C) ジエチルアミン=100%、混合比: A/B/C = 900/100/1、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30°C)を用いて測定した(保持時間小: 6.0 min、保持時間大: 13.0 min)。

[0367] 参考例13

tert-ブチル (2R*, 3R*)-2-(ジメチルカルバモイル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

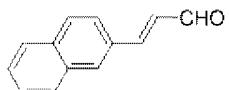
[0368] [化67]



[0369] 13-a) (2E)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパ-2-エナール

[0370]

[化68]

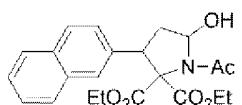


[0371] 2-ナフトアルデヒド(25 g, 160 mmol)をアセトアルデヒド(63 mL, 1.12 mol)に溶解させた。これに水酸化カリウム(1 g, 18 mmol)のメタノール(15 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、無水酢酸(15 mL)を加え、還流下1時間加熱した。一度室温まで放冷した後、1 N塩酸水溶液(250 mL)を加え、還流下1時間加熱した。室温にて終夜放置し、生じた固体を濾取し、水で洗浄した。この固体を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物を黄色の固体(10 g, 35%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 6.84 (1H, dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz), 7.49–8.05 (8H, m), 9.77 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

[0372] 13-b) ジエチル 1-アセチル-5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0373] [化69]



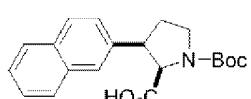
[0374] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート(12 g, 55 mmol)をエタノール(150 mL)に溶解させ、これにナトリウム エタノラート(0.75 g, 11 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に(2E)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパ-2-エナール(10 g, 55 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、pHを4にした後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルと水で洗浄した後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を黄色結晶(19 g, 87%)として得た。

NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 0.73 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.05–2.17 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.76 (1H, td, $J = 13.2, 5.1$ Hz), 3.3

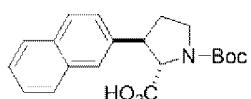
2-3.79 (3H, m), 4.07-4.28 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (2H, dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz), 7.72-7.95 (4H, m).

- [0375] 13-c) 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸および
2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0376] [化70]



[0377] [化71]



[0378] ジエチル 1-アセチル-5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (19 g, 48 mmol) とトリエチルシラン (11 mL, 71 mmol) をアセトニトリル (95 mL) に溶解させ、これにトリフルオロ酢酸 (37 mL, 0.48 mol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣に酢酸 (25 mL) と 6 N 塩酸水溶液 (100 mL) を加え、還流下終夜加熱した。減圧下溶媒を留去し、残渣を減圧下乾燥させて、表題化合物を白色固体 (24 g, 82%) として得た。

得られた白色固体をメタノール (220 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (20 mL, 0.14 mol) とジ-tert-ブチル ジカルボナート (14 mL, 0.06 mol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（5–40% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物の2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸（12 g, 75%）および2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸（4 g, 25%）をそれぞれ白色結晶として得た。

2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

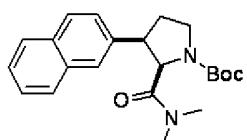
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31–1.47 (9H, m), 2.06–2.23 (1H, m), 2.44–2.68 (1H, m), 3.23–3.51 (1H, m), 3.70 (1H, q, J = 9.1 Hz), 3.82–3.99 (1H, m), 4.41–4.50 (1H, m), 7.48 (3H, d, J = 8.0 Hz), 7.72–7.92 (4H, m), 12.04 (1H, brs).

2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27–1.52 (9H, m), 2.05–2.19 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 3.23–3.73 (3H, m), 4.10–4.24 (1H, m), 7.40–7.58 (3H, m), 7.75–7.96 (4H, m), 12.55 (1H, brs).

[0379] 13-d) tert-ブチル(2R*, 3R*)-2-(ジメチルカルバモイル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0380] [化72]



[0381] 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.5 g, 1.46 mmol)のDMF(5 mL)溶液にHOEt(0.34 g, 2.2 mmol)とWSC(0.42 g, 2.2 mmol)を加えた。これにジメチルアミンのTHF溶液(2 M, 3.7 mL, 7.3 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した

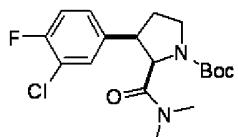
。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を白色固体(0.49 g, 91%)として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27–1.47 (9H, m), 1.99–2.14 (1H, m), 2.20–2.32 (3H, m), 2.36–2.46 (3H, m), 2.52–2.68 (1H, m), 3.26–3.50 (1H, m), 3.60–3.92 (2H, m), 4.93–5.09 (1H, m), 7.36–7.54 (3H, m), 7.72–7.96 (4H, m).

[0382] 参考例 1 4

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0383] [化73]



[0384] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.52 g, 1.5 mmol)のエタノール(5.0 mL)溶液に、2 MジメチルアミンTHF溶液(0.83 mL, 1.7 mmol)およびDMT-MM(0.46 g, 1.7 mol)を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色非定形固体(0.16 g, 29%)として得た。

LC/MS 371.1

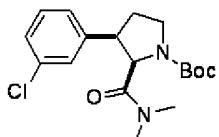
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.24–1.47 (9H, m), 1.88–2.10 (1H, m), 2.23–2.59 (7H, m), 3.21–3.44 (1H, m), 3.54–3.79 (2H, m), 4.83–5.02 (1H, m), 6.97–7.80 (3H, m).

[0385] 参考例 1 5

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0386]

[化74]



[0387] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.5 g, 1.53 mmol)のDMF(4.5 mL)溶液にHOBt(0.35 g, 2.3 mmol)とWSC(0.44 g, 2.3 mmol)を加えた。これにジメチルアミンのTHF溶液(2 M, 3.8 mL, 7.65 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を白色結晶(0.23 g, 43%)として得た。

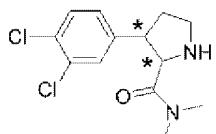
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27-1.43 (9H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 2.34-2.54 (6H, m), 3.23-3.41 (1H, m), 3.56-3.76 (2H, m), 4.89-5.00 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.28-7.36 (3H, m).

[0388] 参考例 1 6

2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド(保持時間小)

2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド(保持時間大)

[0389] [化75]



[0390] 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド(1.2 g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム: CHIRALPAK AD (50 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A) ヘキサン 100%、B) エタノール=100%、C) ジエチルアミン=

100%、混合比：A／B／C=700／300／1（45分からA）ヘキサン100%、B)エタノール=100%、C)ジエチルアミン=100%、混合比：A／B／C=500／500／1、6に変更）、流速：80mL／min、カラム温度：30°C)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間小）(0.60g、>99%ee)を得た。

LC/MS 286.9

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間大）(0.59g、>99%ee)を得た。

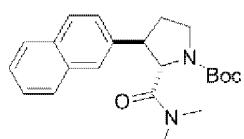
LC/MS 286.8

鏡像体過剰率(ee)は高速液体クロマトグラフィー(カラム：CHIRALPAK AD (4.6mm ID × 250mm L ダイセル化学工業製)、移動相：A)ヘキサン100%、B)エタノール=100%、C)ジエチルアミン=100%、混合比：A／B／C=900／100／1、流速：1.0mL/min、カラム温度：30°C)を用いて測定した。

[0391] 参考例17

tert-ブチル(2S*,3R*)-2-(ジメチルカルバモイル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0392] [化76]



[0393] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.5 g, 1.46 mmol)のDMF(5 mL)溶液にHOBt(0.34 g, 2.2 mmol)とWSC(0.42 g, 2.2 mmol)を加えた。これにジメチルアミンのTHF溶液(2 M, 3.7 mL, 7.3 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと

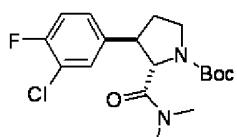
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を白色固体（0.39 g, 72%）として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26–1.48 (9H, m), 2.02–2.34 (2H, m), 2.63–2.95 (6H, m), 3.41–3.55 (2H, m), 3.57–3.71 (1H, m), 4.63–4.76 (1H, m), 7.44–7.58 (3H, m), 7.76–7.98 (4H, m).

[0394] 参考例 18

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0395] [化77]



[0396] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸（0.22 g, 0.6 mmol）のエタノール（10 mL）溶液に、2 M ジメチルアミンTHF 溶液（0.35 mL, 0.7 mmol）およびDMT-MM（0.19 g, 0.7 mmol）を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を分取HPLCにて精製して、分取したフラクションを濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、表題化合物を白色固体（46 mg, 19%）として得た。

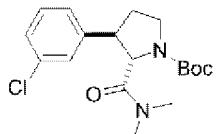
LC/MS 371.2

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27–1.47 (9H, m), 1.90–2.07 (1H, m), 2.09–2.32 (1H, m), 2.57–2.74 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.32–3.47 (2H, m), 3.50–3.66 (1H, m), 4.50–4.67 (1H, m), 7.23–7.43 (2H, m), 7.48–7.67 (1H, m).

[0397] 参考例 19

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0398] [化78]



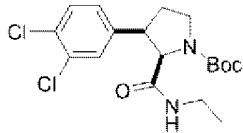
[0399] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.51 g, 1.57 mmol)のDMF(4.5 mL)溶液にHOBt(0.36 g, 2.35 mmol)とWSC(0.45 g, 2.35 mmol)を加えた。これにエチルアミンのTHF溶液(2 M, 3.9 mL, 7.8 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を紫色油状物(0.48 g, 87%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.26-1.48 (9H, m), 1.90-2.08 (1H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.57-2.76 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.26-3.47 (2H, m), 3.50-3.62 (1H, m), 4.51-4.66 (1H, m), 7.21-7.47 (4H, m).

[0400] 参考例20

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0401] [化79]



[0402] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.89 g, 2.5 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBt(0.57 g, 3.7 mmol)とWSC(0.71 g, 3.7 mmol)を加えた。これにエチルアミンのTHF溶液(2 M, 6.2 mL, 12 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈

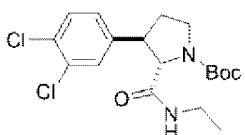
し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶(0.74 g, 77%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 0.83 (3H, brs), 1.44 (9H, s), 2.06–2.19 (1H, m), 2.68 (1H, brs), 2.92–3.14 (2H, m), 3.39–3.57 (2H, m), 3.82 (1H, brs), 4.26 (1H, brs), 5.32–5.87 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0403] 参考例 2 1

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0404] [化80]



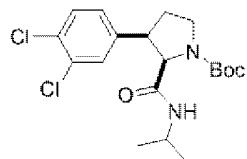
[0405] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1.0 g, 2.8 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBt(0.64 g, 4.2 mmol)とWSC(0.80 g, 4.2 mmol)を加えた。これにエチルアミンのTHF溶液(2 M, 6.9 mL, 14 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.87 g, 81%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (9H, brs), 1.95 (1H, brs), 2.30 (1H, brs), 3.19–3.89 (5H, m), 4.07–4.26 (1H, m), 5.84 (1H x 1/2, brs), 6.76 (1H x 1/2, brs), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0406] 参考例 2 2

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(イソプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0407] [化81]



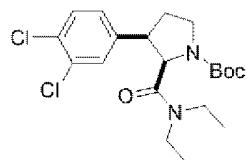
[0408] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにイソプロピルアミン(0.59 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.50 g, 90%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.06–2.18 (1H, m), 2.55 (1H, brs), 3.37–3.58 (2H, m), 3.70–3.86 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 5.08–5.42 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0409] 参考例23

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ジエチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0410] [化82]



[0411] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにジエチルアミン(0.72 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和

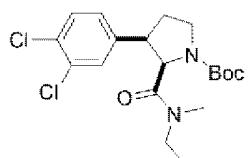
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.17 g, 29%)として得た。

¹H NMR (CDCl_3) δ : 0.78–1.06 (6H, m), 1.36–1.52 (9H, m), 2.10 (1H, brs), 2.47–3.54 (7H, m), 3.75–3.97 (1H, m), 4.64–4.87 (1H, m), 7.09–7.17 (1H, m), 7.30–7.42 (2H, m).

[0412] 参考例 2 4

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[エチル(メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0413] [化83]



[0414] 2,3-cis-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBT(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにエチルメチルアミン(0.60 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.27 g, 48%)として得た。

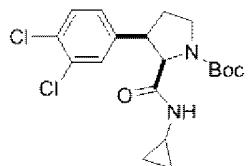
¹H NMR (CDCl_3) δ : 0.77–0.96 (3H, m), 1.39–1.48 (9H, m), 2.00–2.18 (1H, m), 2.41–3.03 (6H, m), 3.38–3.58 (2H, m), 3.78–3.96 (1H, m), 4.72–4.94 (1H, m), 7.07–7.17 (1H, m), 7.31–7.40 (2H, m).

[0415] 参考例 2 5

tert-ブチル (2R*, 3R*)-2-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0416]

[化84]



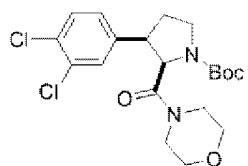
[0417] 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにシクロプロピルアミン(0.48 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.45 g, 81%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 0.13–0.62 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.01–2.20 (1H, m), 2.35–2.76 (2H, m), 3.34–3.55 (2H, m), 3.81 (1H, brs), 4.21 (1H, brs), 5.39–5.98 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0418] 参考例26

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0419] [化85]



[0420] 2,3-cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにモルホリン(0.61 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩

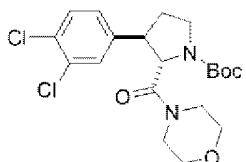
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.43 g, 73%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.41 (9H × 1/2, s), 1.47 (9H × 1/2, s), 2.02–2.18 (1H, m), 2.49–2.86 (3H, m), 3.08–3.65 (8H, m), 3.84 (1H × 1/2, t, J = 9.3 Hz), 3.94 (1H × 1/2, t, J = 9.3 Hz), 4.77 (1H × 1/2, d, J = 8.1 Hz), 4.91 (1H × 1/2, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.37 –7.43 (2H, m).

[0421] 参考例27

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0422] [化86]



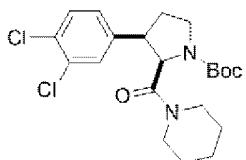
[0423] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOEt(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにモルホリン(0.37 mL, 4.2 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.47 g, 79%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.42 (9H × 1/2, s), 1.48 (9H × 1/2, s), 1.89–2.06 (1H, m), 2.25–2.46 (1H, m), 2.96–3.90 (11H, m), 4.45 (1H × 1/2, d, J = 6.4 Hz), 4.61 (1H × 1/2, d, J = 5.3 Hz), 7.04–7.15 (1H, m), 7.31–7.37 (1H, m), 7.39–7.46 (1H, m).

[0424] 参考例28

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0425] [化87]



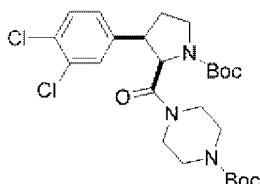
[0426] 2, 3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸(0.33 g, 0.92 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOBt(0.21 g, 1.4 mmol)とWSC(0.26 g, 1.4 mmol)を加えた。これにピペリジン(0.27 mL, 2.8 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.28 g, 72%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 0.53–0.67 (1H, m), 1.15–1.48 (14H, m), 2.02–2.14 (1H, m), 2.48–2.87 (2H, m), 2.97–3.55 (5H, m), 3.79–3.96 (1H, m), 4.80–5.00 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.36–7.40 (2H, m).

[0427] 参考例29

tert-ブチル 4-[(2R*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

[0428] [化88]



[0429] 2, 3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸(0.33 g, 0.92 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOBt(0.21 g, 1.4 mmol)とWSC(0.26 g, 1.4 mmol)を加えた。これにtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート(0.51 g, 2.8 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混

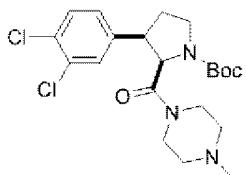
合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.36 g, 73%)として得た。

¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.39–1.47 (18H, m), 2.03–2.16 (1H, m), 2.48–2.83 (3H, m), 2.93–3.58 (8H, m), 3.79–3.97 (1H, m), 4.78–4.95 (1H, m), 7.08–7.14 (1H, m), 7.36–7.41 (2H, m).

[0430] 参考例 3 O

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0431] [化89]



[0432] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.33 g, 0.92 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOBt(0.21 g, 1.4 mmol)とWSC(0.26 g, 1.4 mmol)を加えた。これに1-メチルピペラジン(0.31 mL, 2.8 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.35 g, 86%)として得た。

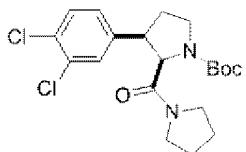
¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.09–1.19 (1H, m), 1.37–1.48 (9H, m), 1.77–1.87 (1H, m), 2.03–2.14 (4H, m), 2.16–2.29 (1H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.51–2.97 (2H, m), 3.08–3.32 (2H, m), 3.41–3.71 (3H, m), 3.79–3.97 (1H, m), 4.77–4.97 (1H, m), 7.10–7.15 (1H, m), 7.37–7.41 (2H, m).

[0433] 参考例 3 1

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

ルボニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0434] [化90]



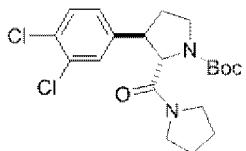
[0435] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.1 mmol)とWSC(0.40 g, 2.1 mmol)を加えた。これにピロリジン(0.57 mL, 6.9 mmol)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.43 g, 74%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.25–1.50 (2H, m), 1.39 (9H x 1/2, s), 1.47 (9H x 1/2, s), 1.63–1.76 (2H, m), 2.00–2.13 (1H, m), 2.48–2.77 (2H, m), 3.02–3.15 (1H, m), 3.20–3.56 (4H, m), 3.83 (1H x 1/2, t, J = 9.3 Hz), 3.93 (1H x 1/2, t, J = 9.4 Hz), 4.56 (1H x 1/2, d, J = 8.1 Hz), 4.71 (1H x 1/2, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 4.3, 2.1 Hz).

[0436] 参考例32

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0437] [化91]



[0438] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOBr(0.32 g, 2.

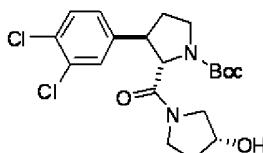
1 mmol) とWSC(0.40 g, 2.1 mmol) を加えた。これにピロリジン(0.34 mL, 4.2 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.46 g, 80%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.40 (9H x 5/9, s), 1.48 (9H x 4/9, s), 1.71–2.08 (5H, m), 2.25–2.47 (1H, m), 2.58–2.67 (1H x 5/9, m), 2.79–2.89 (1H x 4/9, m), 3.29–3.84 (6H, m), 4.25 (1H x 5/9, d, J = 7.2 Hz), 4.43 (1H x 4/9, d, J = 5.3 Hz), 7.05–7.13 (1H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 7.37–7.42 (1H, m).

[0439] 参考例 3 3

tert-ブチル [2S*, 3R*]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0440] [化92]



[0441] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.4 mmol)のエタノール(2 mL)溶液に、(3R)-ピロリジン-3-オール(0.037 mL, 0.5 mmol)およびDMT-MM(0.13 g, 0.5 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.14 g, 78%)として得た。

LC/MS 429.2

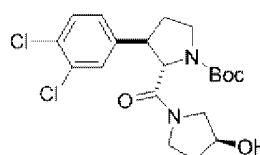
NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 1.26–1.46 (9H, m), 1.58–2.32 (4H, m), 3.34–3.63 (5H,

m), 3.79–3.89 (2H, m), 3.98–4.40 (2H, m), 4.75–5.03 (1H, m), 7.22–7.38 (1H, m), 7.51–7.68 (2H, m).

[0442] 参考例 3 4

tert-ブチル (2*S*, 3*R**)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3*S*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0443] [化93]



[0444] 2, 3-*trans*-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.4 mmol)のエタノール(2 mL)溶液に、(3*S*)-ピロリジン-3-オール(0.037 mL, 0.5 mmol)およびDMT-MM(0.13 g, 0.5 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.16 g, 86%)として得た。

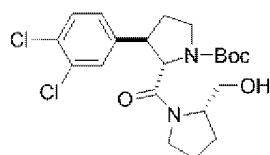
LC/MS 429.3

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22–1.49 (9H, m), 1.53–2.36 (4H, m), 3.35–3.69 (5H, m), 3.77–3.93 (2H, m), 4.08–4.50 (2H, m), 4.69–5.07 (1H, m), 7.20–7.39 (1H, m), 7.48–7.70 (2H, m).

[0445] 参考例 3 5

tert-ブチル (2*S*, 3*R**)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0446] [化94]



[0447] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.4 mmol)のエタノール(2 mL)溶液に、(2S)-ピロリジン-2-イルメタノール(0.045 mL, 0.5 mmol)およびDMT-MM(0.13 g, 0.5 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.13 g, 72%)として得た。

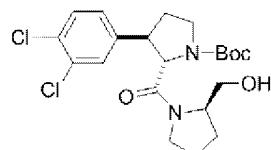
LC/MS 443.3

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25–1.47 (9H, m), 1.50–2.35 (7H, m), 3.00–3.28 (2H, m), 3.35–3.71 (4H, m), 3.85–4.06 (1H, m), 4.17–4.47 (1H, m), 4.58–4.94 (1H, m), 7.10–7.30 (3H, m).

[0448] 参考例3 6

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0449] [化95]



[0450] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.4 mmol)のエタノール(2 mL)溶液に、(2R)-ピロリジン-2-イルメタノール(0.045 mL, 0.5 mmol)およびDMT-MM(0.13 g, 0.5 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.15 g, 81%)として得た。

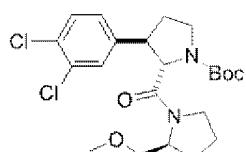
LC/MS 443.2

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15–1.52 (9H, m), 1.54–2.26 (5H, m), 2.94–5.10 (11H, m), 6.84–7.93 (3H, m).

[0451] 参考例 3 7

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0452] [化96]



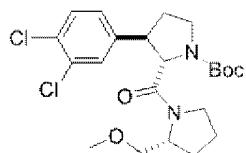
[0453] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.42 mmol)のDMF(3 mL)溶液にHOEt(0.096 g, 0.63 mmol)とWSC(0.12 g, 0.63 mmol)を加えた。これに(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン(0.10 mL, 0.83 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.19 g, 100%)として得た。

LC/MS 357.2 [M⁺]-Boc

[0454] 参考例 3 8

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0455] [化97]



[0456] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.42 mmol)のDMF(3 mL)溶液にHOEt(0.096 g, 0.63 mmol)とWSC(0.12 g, 0.63 mmol)を加えた。これに(2R)-2-(メトキシメ

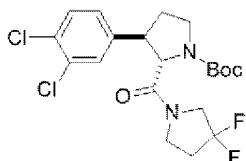
チル)ピロリジン(0.10 mL, 0.83 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.19 g, 100%)として得た。

LC/MS 357.2 [M⁺]-Boc

[0457] 参考例 3 9

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0458] [化98]



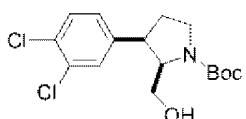
[0459] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.15 g, 0.42 mmol)のDMF(3 mL)溶液にHOEt(0.096 g, 0.63 mmol)とWSC(0.12 g, 0.63 mmol)を加えた。これに3, 3-ジフルオロピロリジン 1 塩酸塩(0.12 g, 0.83 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.18 g, 96%)として得た。

LC/MS 349.1 [M⁺]-Boc

[0460] 参考例 4 0

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0461] [化99]



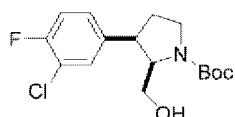
[0462] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.42 g, 1.1 mmol) のTHF (10 mL) 溶液にテトラヒドロほう酸リチウム (0.055 g, 2.5 mmol) を0°Cで加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3-30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.26 g, 67%) として得た。

¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.07-2.18 (1H, m), 2.21-2.38 (1H, m), 3.22-3.54 (4H, m), 3.63 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0463] 参考例 4 1

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0464] [化100]



[0465] 2, 3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.50 g, 1.5 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、1.1 M ボランTHF錯体THF溶液 (5.3 mL, 5.8 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色油状物 (0.42 g, 87%) として得た。

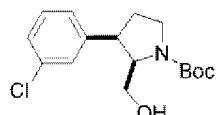
LC/MS 230.1 [M^+]-Boc

¹H NMR (DMSO-d_6) δ : 1.41 (9H, brs), 1.90-2.03 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.88-3.05 (1H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.40-3.58 (3H, m), 3.79-3.94 (1H, m), 4.42 (1H, brs), 7.26-7.43 (2H, m), 7.52-7.62 (1H, m).

[0466] 参考例 4 2

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0467] [化101]



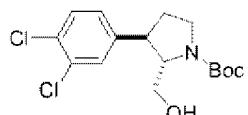
[0468] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(5 g, 15 mmol)のTHF(125 mL)溶液に1 MボランTHF錯体THF溶液(31 mL, 31 mmol)を0°Cで加え、0°Cで2時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノールを0°Cで加えた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(4.4 g, 95%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42 (9H, s), 1.90–2.04 (2H, m), 2.92–3.04 (1H, m), 3.25–3.37 (1H, m), 3.40–3.58 (3H, m), 3.88 (1H, brs), 4.40 (1H, brs), 7.24–7.36 (3H, m), 7.42 (1H, s).

[0469] 参考例 4 3

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0470] [化102]



[0471] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.26 g, 0.72 mmol)のTHF(5 mL)溶液に1 MボランTHF錯体THF溶液(3.1 mL)を加え、室温で6時間攪拌した後、50°Cで1時間加熱した。反応混合物にメタノール/酢酸混合液(9:1, 10 mL)を加えた後、減圧下溶媒

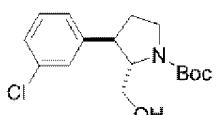
を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3-30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（0.14 g, 56%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 1.83-1.99 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.69-3.92 (3H, m), 4.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0472] 参考例 4 4

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0473] [化103]



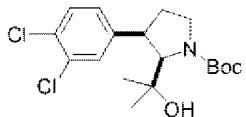
[0474] 2,3-trans-1-(tert-ブキカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸（0.5 g, 1.53 mmol）のTHF（12.5 mL）溶液に1 M ポランTHF錯体THF溶液（3.1 mL, 3.1 mmol）を0°Cで加え、0°Cで1時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノールを0°Cで加えた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3-30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（0.44 g, 92%）として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (9H, s), 1.78-1.94 (1H, m), 2.15-2.31 (1H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 4.86 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23-7.40 (3H, m).

[0475] 参考例 4 5

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0476] [化104]



[0477] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.58 g, 1.6 mmol) の THF (15 mL) 溶液に 1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (4.7 mL) を 0°C で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、塩基性シリカゲル上で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を THF (15 mL) に再度溶解させ、1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (4.7 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、塩基性シリカゲル上で濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物 (0.52 g, 90%) として得た。

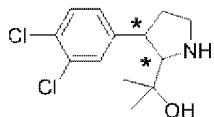
NMR (CDCl_3) δ : 0.77–0.94 (6H, m), 1.50 (9H, s), 2.03–2.15 (1H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 3.45–3.69 (4H, m), 4.20 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36–7.47 (2H, m).

[0478] 参考例 4 6

2, 3-cis-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール (保持時間小)

2, 3-cis-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール (保持時間大)

[0479] [化105]



[0480] 2-[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オ

ール(0.67 g)を高速液体クロマトグラフィー(カラム: CHIRALPAK AD (50 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A)ヘキサン100%、B)エタノール100%、C)ジエチルアミン100%、混合比: A/B/C = 950/50/1、流速: 80 mL/min、カラム温度: 30°C)を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-cis-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール(保持時間小) (0.26 g、98.3%ee)を得た。

LC/MS 274

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-cis-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール(保持時間大) (0.25 g、96.5%ee)を得た。

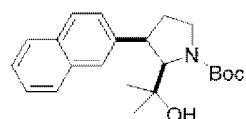
LC/MS 274

鏡像体過剰率(ee)は高速液体クロマトグラフィー(カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ID × 250 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A)ヘキサン100%、B)エタノール100%、C)ジエチルアミン100%、混合比: A/B/C = 950/50/1、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30°C)を用いて測定した。

[0481] 参考例47

tert-ブチル (2R*, 3R*)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0482] [化106]



[0483] 2,3-cis-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.47 mmol)のメタノール(15 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 2.2 mL, 4.39 mmol)を0°Cで滴下し、0°Cで10分間、室温で1時間攪拌後、酢酸を0°Cで滴下し、反応

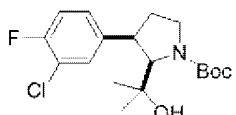
を停止した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のTHF(15 mL)溶液に1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(4.39 mL, 4.39 mmol)を0°Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-20% 酢酸エチル／ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.37 g, 71%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.66 (3H, brs), 0.99 (3H, brs), 1.52 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.71-2.89 (1H, m), 3.61-3.98 (4H, m), 4.35 (1H, brs), 7.43-7.52 (3H, m), 7.72-7.84 (4H, m).

[0484] 参考例 4 8

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0485] [化107]



[0486] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(0.37 g, 1.0 mmol)のTHF(5.0 mL)溶液に3 Mメチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液(4.2 mL, 13 mmol)を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、表題化合物を淡黄色油状物(0.35 g, 95%)として得た。

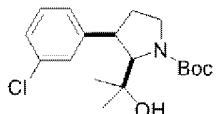
LC/MS 302.2 [M⁺]-tBu

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 0.54 (3H, s), 0.96 (3H, brs), 1.42 (9H, s), 1.88-2.00 (1H, m), 2.63-2.84 (1H, m), 3.35-3.54 (3H, m), 3.96 (1H, brs), 4.21 (1H, brs), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz).

[0487] 参考例 4 9

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0488] [化108]



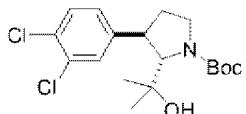
[0489] 1-tert-ブチル 2-エチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.5 g, 1.41 mmol) の THF (5 mL) 溶液に 1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (4.2 mL) を 0°C で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.4 g, 84%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.53 (3H, s), 0.89–1.06 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.87–2.03 (1H, m), 2.68–2.88 (1H, m), 3.35–3.53 (3H, m), 3.88–4.03 (1H, m), 4.09–4.25 (1H, m), 7.22–7.36 (2H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.49 (1H, brs).

[0490] 参考例 5 O

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0491] [化109]



[0492] 1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (1.33 g, 3.6 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (11 mL) を 0°C で加え、0°C で 1 時間、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

— (3-25% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.74 g, 56%) として得た。

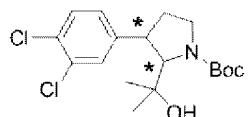
¹H NMR (¹CDCl₃) δ : 1.09-1.19 (6H, m), 1.51 (9H, s), 1.69-1.82 (1H, m), 2.27 (1H, brs), 3.14 (1H, brs), 3.26-3.36 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.06 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0493] 参考例 5 1

tert-ブチル 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (保持時間小)

tert-ブチル 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (保持時間大)

[0494] [化110]



[0495] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1.3 g) を高速液体クロマトグラフィー (カラム : CHIRALPAK AD (50 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製)、移動相 : A) ヘキサン 100%、B) イソプロピルアルコール 100%、混合比 : A/B = 950/50、流速 : 80 mL/min、カラム温度 : 30 °C) を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、tert-ブチル 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (保持時間小 : 18.0 min) (0.62 g, >99% ee) を得た。

LC/MS 300.0 [M⁺]-0^tBu

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、tert-ブチル 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (保持時間大 : 30.1 min) (0.62

g、>99%ee)を得た。

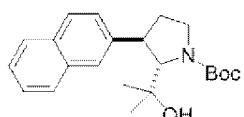
LC/MS 300.0 [M⁺]-0^tBu

鏡像体過剰率(ee)は高速液体クロマトグラフィー(カラム: C H I R A L P A K AD (4.6 mm ID × 250 mm L ダイセル化学工業製)、移動相: A)ヘキサン100%、B)エタノール=100%、C)ジエチルアミン=100%、混合比: A/B/C=950/50/1、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30°C)を用いて測定した。(保持時間小: 7.1min、保持時間大: 12.4min)

[0496] 参考例52

tert-ブチル (2S*, 3R*)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0497] [化111]



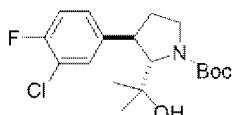
[0498] 2,3-trans-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.58 g, 1.70 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 0.85 mL, 1.70 mmol)を0°Cで滴下し、0°Cで10分間、室温で1時間攪拌後、酢酸を0°Cで滴下し、反応を停止した。減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のTHF(10 mL)溶液に1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(5.1 mL)を0°Cで加え、0°Cで1時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25-50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.47 g, 78%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04-1.22 (6H, m), 1.32-1.51 (9H, m), 1.83 (1H, brs), 2.38-2.57 (1H, m), 3.62-3.95 (4H, m), 4.46-4.71 (1H, m), 7.28 (1H, brs), 7.41-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, brs), 7.75-7.92 (3H, m).

[0499] 参考例 5 3

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0500] [化112]



[0501] 2,3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.59 g, 1.7 mmol)のメタノール(5 mL)溶液に(トリメチルシリル)ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(2 M, 3.5 mL, 7 mmol)を0°Cで滴下し、気体の発生が終了するまで攪拌した後、酢酸を気体の発生が終了するまで加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ)で精製し、1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラートの粗精製物を無色油状物(0.43 g, 71%)として得た。

LC/MS 258.0 [M⁺]-tBu

得られた1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(0.43 g, 1.2 mmol)のTHF(10 mL)溶液に3 M メチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液(1.2 mL, 3.7 mmol)を0°Cにて加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.14 g, 33%)として得た。

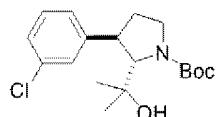
LC/MS 258.2 [M⁺]-tBu

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02-1.14 (6H, m), 1.40 (9H, brs), 1.60-1.80 (1H, m), 2.28-2.47 (1H, m), 3.24-3.39 (1H, m), 3.48-3.82 (3H, m), 4.59 (1H, brs), 7.06-7.27 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 9.0 Hz).

[0502] 参考例 5 4

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0503] [化113]



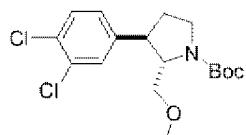
[0504] 1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.42 g, 1.23 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1 M メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (3.7 mL) を 0°C で加え、0°C で 1 時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.14 g, 33%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08 (3H, brs), 1.11 (3H, brs), 1.41 (9H, brs), 1.61–1.80 (1H, m), 2.31–2.49 (1H, m), 3.24–3.39 (1H, m), 3.55 (1H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.57 (1H, brs), 7.03–7.15 (2H, m), 7.21–7.38 (2H, m).

[0505] 参考例 5 5

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0506] [化114]



[0507] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1.2 g, 3.4 mmol) とヨードメタン (2.1 mL, 34 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.18 g, 4.4 mmol) を 0°C で加え、0°C で 3 時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム

水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3–15% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（0.95 g, 79%）として得た。

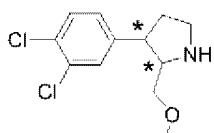
¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.79–1.92 (1H, m), 2.20–2.34 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.37–3.63 (5H, m), 3.82–3.94 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0508] 参考例 5 6

2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（保持時間小）

2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（保持時間大）

[0509] [化115]



[0510] (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（0.51 g）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK IC (5.0 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製）、移動相：A）ヘキサン 100%、B）エタノール 100%、C）ジエチルアミン 100%、混合比：A/B/C = 950/50/1、流速：80 mL/min、カラム温度：30°C）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（保持時間小）（0.23 g、98.3% ee）を得た。

LC/MS 259.9

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（保持時

間大) (0. 24 g、 95. 6% e.e.) を得た。

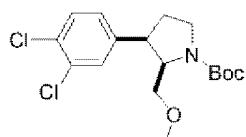
LC/MS 259.9

鏡像体過剰率 (e.e.) は高速液体クロマトグラフィー (カラム : C H I R A L P A K I C (4. 6 mm ID × 250 mm L ダイセル化学工業製) 、移動相 : A) ヘキサン 100%、B) エタノール 100%、混合比 : A/B = 950/50、流速 : 1. 0 mL/min、カラム温度 : 30°C) を用いて測定した。

[0511] 参考例 5 7

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0512] [化116]



[0513] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.30 g, 0.87 mmol) とヨードメタン (0.54 mL, 8.7 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.050 g, 1.3 mmol) を0°C で加え、0°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.28 g, 90%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.96-2.10 (1H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 2.84-2.98 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.32-3.67 (4H, m), 3.88-4.07 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.1 Hz).

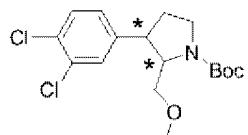
[0514] 参考例 5 8

tert-ブチル 2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリ

ジン-1-カルボキシラート（保持時間小）

tert-ブチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間大）

[0515] [化117]



[0516] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(1.8 g)を高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK AD (50 mm ID × 500 mm L ダイセル化学工業製）、移動相：A) ヘキサン100%、B) イソプロピルアルコール100%、混合比：A/B=950/50、流速：80 mL/min、カラム温度：30°C）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、tert-ブチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間小：13.0min）(0.85 g, >99%ee)を得た。

LC/MS 259.9 [M⁺]-Boc

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、tert-ブチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間大：24.5min）(0.83 g, >99%ee)を得た。

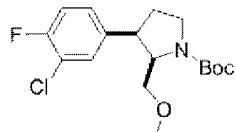
LC/MS 259.9 [M⁺]-Boc

鏡像体過剰率（ee）は高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mm ID × 250 mm L ダイセル化学工業製）、移動相：A) ヘキサン100%、B) イソプロピルアルコール100%、混合比：A/B=950/50、流速：1.0 mL/min、カラム温度：30°C）を用いて測定した（保持時間小：4.9min、保持時間大：7.7min）。

[0517] 参考例59

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0518] [化118]



[0519] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.64 g, 1.9 mmol) のDMF (10 mL) 溶液にヨードメタン (1.2 mL, 19 mmol) および水素化ナトリウム (60%油性) (0.10 g, 2.5 mmol) を0°Cにて加え、徐々に室温に昇温して4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色油状物 (0.54 g, 81%) として得た。

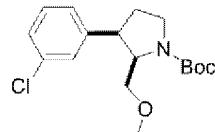
LC/MS 336.1 [M^+]+Na

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42 (9H, s), 1.84-2.06 (1H, m), 2.38 (1H, brs), 2.81-2.90 (1H, m), 2.95 (3H, brs), 3.21-3.62 (4H, m), 3.98 (1H, brs), 7.29-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0520] 参考例 6 O

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0521] [化119]



[0522] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.25 g, 0.80 mmol) とヨードメタン (0.5 mL, 8.0 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.042 g, 1.0 mmol) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出

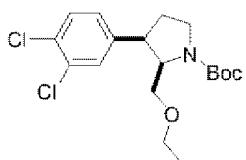
した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10–50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（0.26 g, 99%）として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42 (9H, s), 1.91–2.03 (1H, m), 2.34–2.47 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.95 (2H, brs), 3.32 (3H, s), 3.35–3.44 (1H, m), 3.44–3.54 (1H, m), 3.99 (1H, brs), 7.26–7.40 (4H, m).

[0523] 参考例 6 1

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(エトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0524] [化120]



[0525] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（0.50 g, 1.4 mmol）とヨードエタン（1.2 mL, 14 mmol）のDMF（5 mL）溶液に水素化ナトリウム（0.075 g, 1.9 mmol）を0°Cで加え、0°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0–10% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（0.50 g, 93%）として得た。

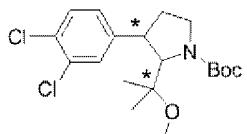
NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 1.96–2.09 (1H, m), 2.46–2.63 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.07–3.23 (2H, m), 3.35–3.67 (4H, m), 3.92–4.07 (1H, m), 7.11–7.17 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0526] 参考例 6 2

tert-ブチル 2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(1-メトキシ-1-メチルエ

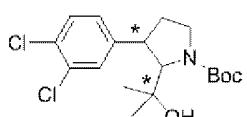
チル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0527] [化121]



[0528] 62-a) *tert*-ブチル2,3-*cis*-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0529] [化122]

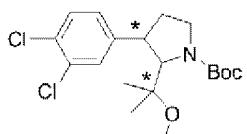


[0530] 参考例79で得た1-*tert*-ブチル 2-メチル2,3-*cis*-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(保持時間小)(4.0 g, 32.1 mmol)のTHF(100 mL)溶液に1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(32 mL)を0°Cで加え、0°Cで1時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を白色固体(3.8 g, 94%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 0.77-0.94 (6H, m), 1.50 (9H, s), 2.03-2.15 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.45-3.69 (4H, m), 4.20 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36-7.47 (1H, m).

[0531] 62-b) *tert*-ブチル2,3-*cis*-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-メトキシ-1-メチルエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0532] [化123]



[0533] *tert*-ブチル 2,3-*cis*-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.20 g, 0.53 mmol)とヨードメタ

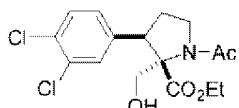
ン(0.33 mL, 5.3 mmol)のDMF(3 mL)溶液に水素化ナトリウム(0.028 g, 0.70 mmol)を加え、室温で6日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.085 g, 41%)として得た。

LC/MS 288.2 [M⁺]-Boc

[0534] 参考例 6 3

エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート

[0535] [化124]



[0536] ジエチル 1-アセチル-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート(0.80 g, 2 mmol)のエタノール(4 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.17 g, 4 mmol)を加え、室温で3.5時間、次いで60°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ～メタノール/酢酸エチル=1/10)で精製して、表題化合物を白色固体(0.48 g, 67%)として得た。

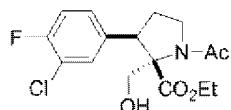
LC/MS 360.0

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.99 (3H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.31-2.47 (1H, m), 3.37-3.58 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 3.79-3.93 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 11.6, 5.0 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 7.4, 5.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0537] 参考例 6 4

エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート

[0538] [化125]



[0539] ジエチル 1-アセチル-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート(1.80 g, 5 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.42 g, 10 mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ～メタノール/酢酸エチル=1/10)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.77 g, 45%)として得た。

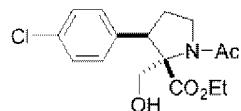
LC/MS 344.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.96–2.11 (4H, m), 2.32–2.47 (1H, m), 3.36–3.58 (2H, m), 3.63–3.75 (2H, m), 3.79–3.93 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 11.7, 4.9 Hz), 5.00 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 7.18–7.26 (1H, m), 7.33–7.43 (2H, m).

[0540] 参考例 6 5

エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート

[0541] [化126]



[0542] ジエチル 1-アセチル-3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2, 2-ジカルボキシラート(0.60 g, 1.6 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.14 g, 3.3 mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を室温まで

冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～酢酸エチルのみ～メタノール/酢酸エチル=1/5)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.23 g, 43%)として得た。

LC/MS 326.0

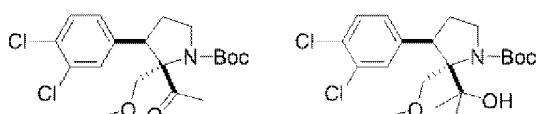
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.94–2.14 (4H, m), 2.35–2.47 (1H, m), 3.37–3.58 (2H, m), 3.61–3.72 (2H, m), 3.79–3.93 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J = 11.4, 4.9 Hz), 4.95 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.17–7.26 (2H, m), 7.33–7.42 (2H, m).

[0543] 参考例 6 6

tert-ブチル (2S*, 3R*)-2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0544] [化127]



[0545] 1-tert-ブチル 2-エチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(0.43 g, 1 mmol)のTHF(10 mL)溶液に3 Mメチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液(3.3 mL, 10 mmol)を加え、0°Cにて3時間、次いで60°Cにて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を分取HPLCにて精製し、得られた2つのピークを含むフラクションをそれぞれ濃縮し、酢酸エチルで抽出した。それぞれの有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、tert-ブチル (2S*, 3R*)-2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを無色油状物(0.14 g, 35%)として、tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル

) -2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを無色油状物(0.038 g, 9%)として得た。

tert-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-2-アセチル-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

LC/MS 302.1 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.29-1.47 (9H, m), 1.81 (3H, s), 2.00-2.15 (1H, m), 3.22-3.43 (5H, m), 3.66-3.93 (4H, m), 7.21 (1H, ddd, J = 8.4, 4.4, 2.1 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz)

tert-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

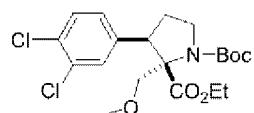
LC/MS 418.0

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.30-0.61 (3H, m), 0.84-1.13 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.69-1.88 (1H, m), 2.56-2.90 (1H, m), 3.22-3.65 (6H, m), 3.71-4.22 (1H, m), 4.43-4.91 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.49-7.65 (3H, m).

[0546] 参考例 6 7

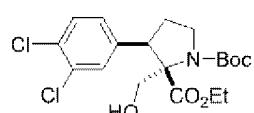
1-*tert*-ブチル 2-エチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0547] [化128]



[0548] 67-a) 1-*tert*-ブチル2-エチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0549] [化129]



[0550] エチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリ

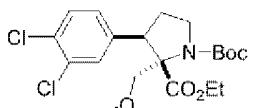
ジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(3.63 g, 10 mmol)のエタノール(30 mL)溶液にトリエチルアミン(4.2 mL, 31 mmol)およびジ-tert-ブチル ジカルボナート(3.6 mL, 15 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色非定形固体(4.2 g, 98%)として得た。

LC/MS 319.9 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.88-1.03 (3H, m), 1.27-1.44 (9H, m), 1.90-2.06 (1H, m), 2.21-2.44 (1H, m), 3.23 (1H, m, J = 10.7, 10.7, 5.7, 5.4 Hz), 3.50-3.65 (1H, m), 3.69-4.13 (5H, m), 5.02-5.25 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.54-7.64 (1H, m).

[0551] 67-b) 1-tert-ブチル2-エチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0552] [化130]



[0553] 1-tert-ブチル 2-エチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(2.1 g, 5 mmol)のDMF(25 mL)溶液にヨードメタン(3.1 mL, 50 mmol)および水素化ナトリウム(60%油性)(0.26 g, 6.5 mmol)を加え、0°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物を淡黄色油状物(2.2 g, 100%)として得た。

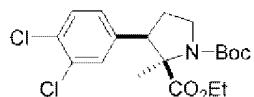
LC/MS 332.1 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.85-1.03 (3H, m), 1.28-1.46 (9H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.25-2.44 (1H, m), 3.09-3.29 (1H, m), 3.35-3.43 (3H, m), 3.54-4.04 (6H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.55-7.66 (1H, m).

[0554] 参考例 6 8

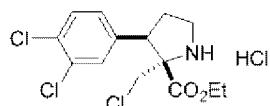
1-tert-ブチル 2-エチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0555] [化131]



[0556] 68-a) エチル (2R*, 3R*)-2-(クロロメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0557] [化132]



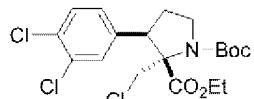
[0558] エチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(0.050 g, 0.14 mmol)のトルエン(3 mL)懸濁液に塩化チオニル(0.015 mL, 0.21 mmol)を加え、90°Cにて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、表題化合物を淡茶色固体(0.035 g, 67%)として得た。

LC/MS 338.1

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35–2.47 (2H, m), 3.38–4.07 (5H, m), 4.08–4.53 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.56–7.72 (2H, m), 9.52–11.08 (2H, m).

[0559] 68-b) 1-tert-ブチル2-エチル (2R*, 3R*)-2-(クロロメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

[0560] [化133]



[0561] エチル (2R*, 3R*)-2-(クロロメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(1.49 g, 4 mmol)のTHF(40 mL)懸濁液にトリエチルアミン(0.61 mL, 4.4 mmol)およびジ-tert-ブチル ジカルボナート(1.0 mL, 4.4 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得ら

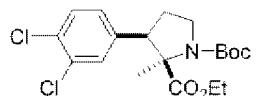
れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物を無色油状物(1.2 g, 69%)として得た。

LC/MS 338.1 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.85–1.07 (3H, m), 1.26–1.44 (9H, m), 1.82–2.23 (1H, m), 2.28–2.48 (1H, m), 3.22–3.41 (1H, m), 3.66–4.10 (5H, m), 4.16–4.55 (1H, m), 7.11–7.32 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0562] 68-c) 1-tert-ブチル2-エチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0563] [化134]



[0564] 1-tert-ブチル 2-エチル (2R*, 3R*)-2-(クロロメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(0.49 g, 1.1 mmol)のトルエン(10 mL)溶液に、2,2'-(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(2-メチルプロパンニトリル)(0.018 g, 0.1 mmol)およびトリブチルスタンナン(0.45 mL, 1.7 mmol)を加え、窒素雰囲気下、100°Cにて2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物にフッ化カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、5分間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ～ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製して、表題化合物を無色油状物(0.18 g, 41%)として得た。

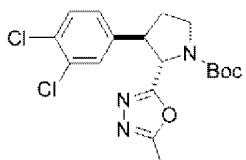
LC/MS 302.1 [M⁺]-Boc

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92–1.04 (3H, m), 1.27–1.43 (9H, m), 1.49–1.58 (3H, m), 1.88–1.98 (2H, m), 2.23–2.46 (1H, m), 3.32–3.52 (1H, m), 3.69–3.91 (3H, m), 7.16–7.25 (1H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.53–7.67 (1H, m).

[0565] 参考例 6 9

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0566] [化135]



[0567] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸(0. 51 g, 1. 4 mmol) のDMF(4 mL) 溶液にHOt(0. 33 g, 2. 1 mmol) とWSC(0. 41 g, 2. 1 mmol) を加えた。これにアセトヒドラジド(0. 32 g, 4. 3 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、無色油状物を得た。

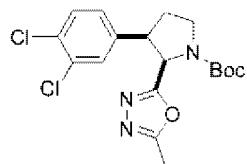
得られた油状物をピリジン(3 mL) に溶解させた。これに4-メチルベンゼンスルホニル クロリド(0. 39 g, 2. 0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、塩基性シリカゲル上で濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3-40% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0. 090 g, 34%) として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1. 32 (9H x 5/9, brs), 1. 47 (9H x 4/9, brs), 2. 06-2. 16 (1H, m), 2. 46 (1H, brs), 2. 53 (3H, s), 3. 58-3. 88 (3H, m), 4. 88-5. 08 (1H, m), 7. 05 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 3 Hz), 7. 31 (1H, d, J = 1. 9 Hz), 7. 40 (1H, d, J = 8. 3 Hz).

[0568] 参考例 7 O

tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0569] [化136]



[0570] 2,3-cis-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOBT(0.33 g, 2.1 mmol)とWSC(0.41 g, 2.1 mmol)を加えた。これにアセトヒドラジド(0.31 g, 4.2 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をジイソプロピルエーテル／酢酸エチルで結晶化することにより、白色固体を得た。

得られた固体をピリジン(6 mL)に溶解させた。これに4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(0.76 g, 4.0 mmol)を加え、窒素雰囲気下、100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、塩基性シリカゲル上で濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-40% 酢酸エチル／ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.36 g, 68%)として得た。

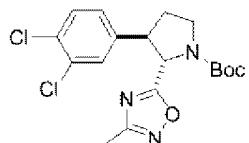
¹H NMR (¹³CDCl₃) δ: 1.32 (9H × 5/9, brs), 1.47 (9H × 4/9, brs), 2.06–2.16 (1H, m), 2.46 (1H, brs), 2.53 (3H, s), 3.58–3.88 (3H, m), 4.88–5.08 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0571] 参考例 7 1

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0572]

[化137]



[0573] 2,3-*trans*-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOEt(0.33 g, 2.1 mmol)とWSC(0.41 g, 2.1 mmol)を加えた。これにN-ヒドロキシエタニミドアミド(0.31 g, 4.2 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20–100% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、無色油状物(0.58 g)を得た。

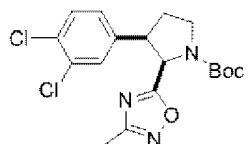
得られた油状物(0.19 g)をトルエン(5 mL)に溶解させ、終夜加熱還流した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を淡黄色油状物(0.17 g, 94%)として得た。

¹H NMR (¹CDCl₃) δ: 1.29 (9H × 2/3, s), 1.47 (9H × 1/3, brs), 2.03–2.18 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.41–2.49 (1H, m), 3.48–3.60 (1H, m), 3.65–3.92 (2H, m), 4.90 (1H × 2/3, d, J = 6.9 Hz), 5.09 (1H × 1/3, d, J = 5.5 Hz), 7.02 (1H, dd), 7.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz)

[0574] 参考例 7 2

tert-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0575] [化138]



[0576] 2,3-*cis*-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリ

ジン-2-カルボン酸(0.50 g, 1.4 mmol) のDMF(4 mL) 溶液にHOBt(0.33 g, 2.1 mmol) とWSC(0.41 g, 2.1 mmol) を加えた。これにN-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.31 g, 4.2 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20-100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た。

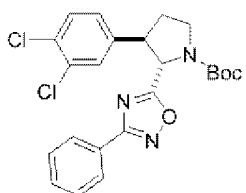
得られた油状物をトルエン(12 mL) に溶解させ、終夜加熱還流した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を淡黄色油状物(0.51 g, 99%) として得た。

LC/MS 398

[0577] 参考例 7 3

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0578] [化139]



[0579] 2, 3-trans-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸(0.30 g, 0.83 mmol) のDMF(4 mL) 溶液にHOBt(0.19 g, 1.2 mmol) とWSC(0.24 g, 1.2 mmol) を加えた。これにN-ヒドロキシベンゼンカルボキシミドアミド(0.14 g, 1.0 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、無色油状物(0.58 g)を得た。

得られた油状物(0.19 g) をトルエン(10 mL) に溶解させ、5時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合

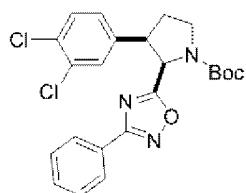
物を無色油状物(0.33 g, 86%)として得た。

LC/MS 360.2 [M⁺]-Boc

[0580] 参考例 7 4

tert-ブチル (2*R*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0581] [化140]



[0582] 2, 3-*cis*-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.30 g, 0.83 mmol)のDMF(4 mL)溶液にHOEt(0.19 g, 1.2 mmol)とWSC(0.24 g, 1.2 mmol)を加えた。これにN-ヒドロキシベンゼンカルボキシミドアミド(0.14 g, 1.0 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、無色油状物(0.58 g)を得た。

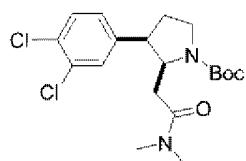
得られた油状物(0.19 g)をトルエン(10 mL)に溶解させ、5時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.21 g, 55%)として得た。

LC/MS 360.2 [M⁺]-Boc

[0583] 参考例 7 5

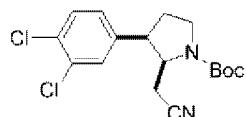
tert-ブチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0584] [化141]



[0585] 75-a) *tert*-ブチル(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-2-(シアノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0586] [化142]



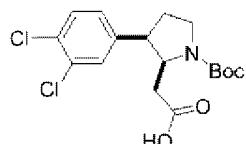
[0587] *tert*-ブチル(2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(2.4 g, 6.9 mmol)とトリエチルアミン(2.9 mL, 21 mmol)をTHF(25 mL)に溶解させ、塩化メタンスルホニル(0.59 mL, 7.6 mmol)を0°Cで加えた後、0°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。

得られた油状物をDMF(30 mL)に溶解させ、シアン化ナトリウム(0.37 g, 7.6 mmol)を加え、100°Cで終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釀した後、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(1.0 g, 42%)として得た。

LC/MS 255.5 [M+]-Boc

[0588] 75-b) [(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]酢酸

[0589] [化143]



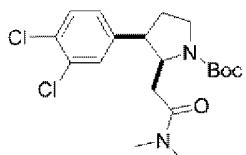
[0590] *tert*-ブチル(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-2-(シアノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(1.0 g, 2.9 mmol)に48%臭化水素酸水溶液(30 mL)を加え、終夜加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を留去することで白色固体を得た。

得られた固体をメタノール(30 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.2 mL, 0.87 mmol)とジ-tert-ブチル ジカルボナート(1.5 mL, 6.3 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1 N水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層をクエン酸を用いて酸性にした後、飽和になるまで塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶(0.90 g, 84%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (9H, s), 1.94–2.04 (1H, m), 2.08–2.33 (3H, m), 3.20–3.29 (1H, m), 3.36–3.44 (1H, m), 3.53–3.61 (1H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, s), 11.72 (1H, brs).

[0591] 75-c) tert-ブチル(2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0592] [化144]



[0593] [(2S*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]酢酸(0.15 g, 0.40 mmol)のDMF(3 mL)溶液にHOEt(0.061 g, 0.40 mmol)とWSC(0.077 g, 0.40 mmol)を加えた。これに2 MジメチルアミンTHF溶液(0.60 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.090 g, 56%)として得た。

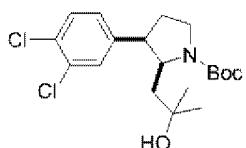
NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.08–2.24 (3H, m), 2.35 (1H, brs), 2.66 (3H, s), 2.74 (3H, brs), 3.37–3.67 (3H, m), 4.76 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3

Hz).

[0594] 参考例 7-6

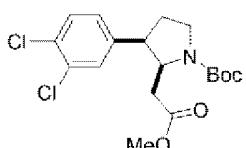
tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0595] [化145]



[0596] 76-a) tert-ブチル(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0597] [化146]



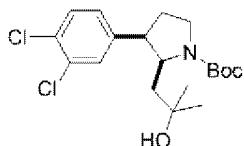
[0598] [(2S*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]酢酸(0. 15 g, 0. 40 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、2 Mトリメチルシリルジアゾメタン・ジエチルエーテル溶液(1. 2 mL)を0°Cで滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0. 15 g, 96%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 07-2. 28 (3H, m), 2. 36-2. 44 (1H, m), 3. 38 (3H, brs), 3. 43-3. 63 (3H, m), 4. 59 (1H, brs), 7. 08 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 31 (1H, brs), 7. 38 (1H, d, J = 8. 3 Hz).

[0599] 76-b) tert-ブチル(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0600]

[化147]



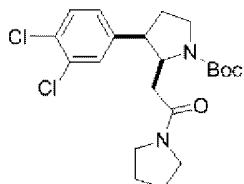
[0601] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.15 g, 0.39 mmol) をTHF(5 mL) に溶解させ、1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(1.2 mL) を0°Cで滴下した。0°Cで1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。さらに1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(1.2 mL) を追加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去することにより、表題化合物を無色油状物(0.14 g, 93%)として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.09 (6H, s), 1.28–1.39 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.59–1.72 (1H, m), 2.13–2.30 (2H, m), 3.36–3.57 (3H, m), 4.37–4.47 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 7.02 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0602] 参考例 77

tert-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0603] [化148]



[0604] [(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]酢酸(0.10 g, 0.27 mmol) のDMF(3 mL) 溶液にHOEt(0.061 g, 0.40 mmol) とWSC(0.077 g, 0.40 mmol) を加えた。これにピロリジン(0.067 mL, 0.80 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と

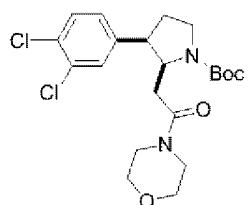
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色固体(0.11 g, 100%)として得た。

¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.63–1.84 (4H, m), 2.00–2.38 (4H, m), 2.84–3.26 (4H, m), 3.37–3.65 (3H, m), 4.82 (1H, brs), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.32–7.37 (2H, m).

[0605] 参考例 7 8

tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0606] [化149]



[0607] [(2S*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]酢酸(0.10 g, 0.27 mmol)のDMF(3 mL)溶液にHOEt(0.061 g, 0.40 mmol)とWSC(0.077 g, 0.40 mmol)を加えた。これにモルホリン(0.070 mL, 0.80 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色固体(0.11 g, 89%)として得た。

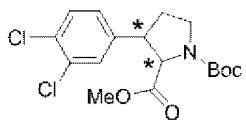
¹H NMR (¹³CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.63–1.84 (4H, m), 2.00–2.38 (4H, m), 2.84–3.26 (4H, m), 3.37–3.65 (3H, m), 4.82 (1H, brs), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.32–7.37 (2H, m).

[0608] 参考例 7 9

1-tert-ブチル 2-メチル 2,3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (保持時間小)

1-tert-ブチル 2-メチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート（保持時間大）

[0609] [化150]



[0610] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(54.0 g)を高速液体クロマトグラフィー（カラム：C HIRALPAK AD (50 mm i. d. × 500 mmL、ダイセル化学工業製)、移動相：ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速：60 mL/min、カラム温度：30°C) を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート（保持時間小）26.2 g (99.9% ee)を得た。

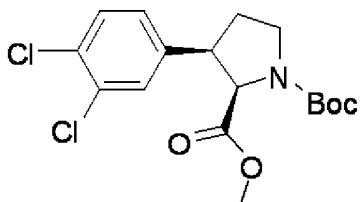
また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート（保持時間大）26.8 g (99.9% ee)を得た。

なお、鏡像体過剰率 (ee) は高速液体クロマトグラフィー（カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mm i. d. × 500 mmL、ダイセル化学工業製)、移動相：ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速：0.5 mL/min、カラム温度：30°C) を用いて測定した（保持時間小：7.6 min、保持時間大：17.6 min）。

[0611] 参考例 8 O

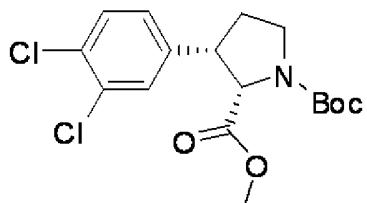
1-tert-ブチル 2-メチル (2R, 3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート（保持時間小）

[0612] [化151]



[0613] 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (保持時間大)

[0614] [化152]



[0615] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (54.0 g) を高速液体クロマトグラフィー (カラム : C HIRALPAK AD (50 mm i. d. × 500 mL、ダイセル化学工業製)、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速 : 60 mL/min、カラム温度 : 30°C) を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (26.2 g, 99.9% ee, LC/MS 274.0) を白色固体として得た。

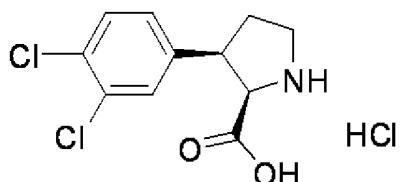
また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (26.2 g, 99.9% ee, LC/MS 274.0) を白色固体として得た。

なお、鏡像体過剰率 (ee) は高速液体クロマトグラフィー (カラム : CHIRALPAK AD (4.6 mm i. d. × 500 mL、ダイセル化学工業製)、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速 : 0.5 mL/min、カラム温度 : 30°C) を用いて測定した (保持時間小 : 7.6 min、保持時間大 : 17.6 min)。

[0616] 参考例 8 1

(2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 1 塩酸塩

[0617] [化153]



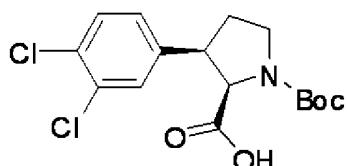
[0618] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (6.2 g, 17 mmol) に酢酸 (9 mL) と 6 規定塩酸水溶液 (36 mL) を加え、還流下終夜加熱した。反応液を 0°C に冷却し、生じた結晶を濾取することにより、表題化合物を白色結晶 (4.7 g, 95%) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07–2.21 (1H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.22–3.32 (1H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 17.0, 8.3 Hz), 4.58 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.59–7.63 (2H, m), 9.17 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 13.69 (1H, br s).

[0619] 参考例 8 2

(2R, 3R)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

[0620] [化154]



[0621] (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 1 塩酸塩 (4.7 g, 16 mmol) を THF (50 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (6.6 mL, 47 mmol) とジ-tert-ブチル ジカルボナート (4.4 mL, 19 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を無色結晶 (5.5 g, 97%) として得た。

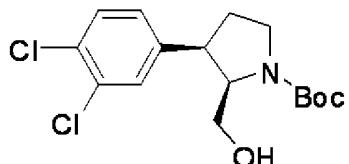
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (9H × 2/3, s), 1.41 (9H × 1/3, s), 2.00–2.12 (1H, m), 2.24–2.45 (1H, m), 3.26–3.41 (1H, m), 3.59–3.83 (2H, m), 4.35–4.40 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.52–7.59 (2H, m), 12.28 (1H, br s).

[0622] 参考例 8 3

tert-ブチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル) ピロ

リジン-1-カルボキシラート

[0623] [化155]



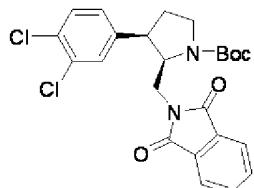
[0624] (2*R*, 3*R*)-1-(*tert*-ブチルカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(17 g)のTHF(340 mL)溶液に0.9MボランTHF錯体THF溶液(124 mL)を0°Cで滴下し、徐々に室温に昇温して1時間攪拌した。45°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に10%クエン酸水(20 mL)を0°Cで加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(13.7 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.12 (1H, dt, J = 12.1, 6.0 Hz), 2.20-2.51 (1H, m), 3.20-3.73 (6H, m), 3.98-4.34 (1H, m), 7.03-7.21 (1H, m), 7.28-7.46 (2H, m).

[0625] 参考例84

tert-ブチル (2*R*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0626] [化156]



[0627] *tert*-ブチル (2*R*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(8.63g)とフタルイミド(4.03g)とトリフェニルfosfin(19.6g)のTHF(172 mL)溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(34 mL)を0°Cで加え、徐々に室温に昇温して14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液

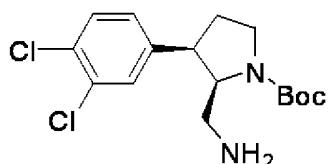
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（1.96 g）を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.06–1.21 (9H, m), 2.17–2.34 (1H, m), 2.39–2.65 (1H, m), 3.13–3.34 (1H, m), 3.34–3.68 (4H, m), 4.54–4.80 (1H, m), 7.12–7.24 (1H, m), 7.30–7.48 (2H, m), 7.67 (2H, ddd, J = 15.5, 5.1, 3.2 Hz), 7.74–7.88 (2H, m).

[0628] 参考例 8 5

tert-ブチル (2R, 3R)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキラート

[0629] [化157]



[0630] tert-ブチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (9.93 g) のエタノール(100 mL) と THF(100 mL) 溶液に、ヒドラジン一水和物 (20 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濾液を減圧下留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (7.0 g) を得た。

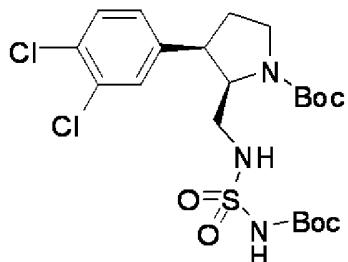
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44–1.52 (9H, m), 2.09–2.18 (1H, m), 2.29–2.47 (2H, m), 2.58 (1H, brs), 3.37–3.66 (3H, m), 3.93–4.16 (1H, m), 7.14 (1H, brs), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz).

[0631] 参考例 8 6

tert-ブチル (2R, 3R)-2-{[(tert-ブキシカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0632]

[化158]



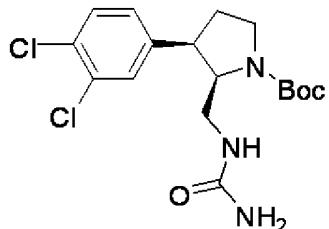
[0633] *tert*-ブチル (2*R*,3*R*)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.50g) のTHF(2.5 mL) とアセトニトリル(2.5 mL) 混合溶液にN-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド (0.52 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (0.51 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42–1.60 (18H, m), 2.10–2.43 (2H, m), 2.72–2.99 (2H, m), 3.33–3.66 (3H, m), 4.35 (1H, brs), 5.45 (1H, brs), 6.49 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0634] 参考例 8 7

tert-ブチル (2*R*,3*R*)-2-[(カルバモイルアミノ)メチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0635] [化159]



[0636] *tert*-ブチル (2*R*,3*R*)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキラート (0.2g) のTHF(3 mL) 溶液に トリエチルアミン (0.12 mL)

)とイソシアニ酸トリメチルシリル(0.115 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(0.12 g)を得た。

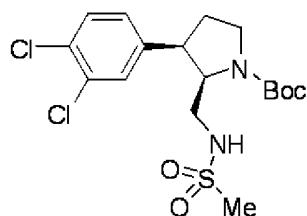
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.10–2.20 (1H, m), 2.23–2.40 (1H, m), 2.75 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.93–3.11 (1H, m), 3.31–3.61 (3H, m), 4.15–4.33 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz).

LC/MS 288.2

[0637] 参考例 8 8

tert-ブチル (2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0638] [化160]



[0639] tert-ブチル (2R,3R)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキラート(0.2g)のTHF(3 mL)溶液にトリエチルアミン(0.12 mL)とイソシアニ酸トリメチルシリル(0.067 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(0.24 g)を得た。

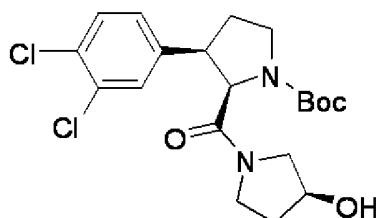
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41–1.59 (9H, m), 2.12–2.42 (2H, m), 2.70–2.94 (5H, m), 3.41–3.66 (3H, m), 4.34 (1H, brs), 5.91 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.29–7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz).

LC/MS 323.2, 325.3

[0640] 参考例 8 9

tert-ブチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3S)-3-ヒドロキシビロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0641] [化161]



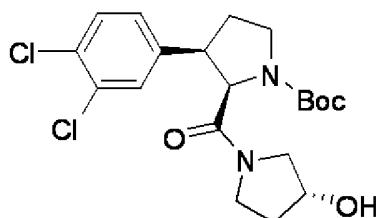
[0642] (2R, 3R)-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.30 g, 0.83 mmol)のDMF(5 mL)溶液にHOBr(0.19 g, 1.2 mmol)とWSC(0.24 g, 1.2 mmol)を加えた。これに(3S)-ピロリジン-3-オール(0.14 mL, 1.7 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.30 g, 84%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.69 (10H, m), 1.74–1.92 (1H, m), 2.01–2.15 (1H, m), 2.56–2.87 (2H, m), 3.08–3.68 (5H, m), 3.77–4.01 (1H, m), 4.03–4.33 (1H, m), 4.48–4.80 (1H, m), 7.13–7.18 (1H, m), 7.33–7.44 (2H, m).

[0643] 参考例 9 O

tert-ブチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3R)-3-ヒドロキシビロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0644] [化162]



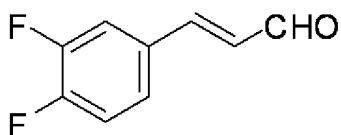
[0645] (2R, 3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.30 g, 0.83 mmol)、(3R)-ピロリジン-3-オール(87 mg, 1.0 mmol)、DMT-MM(0.35 g, 1.2 mmol)のエタノール(10 mL)溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10-70% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.20 g, 56%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.48 (9H, m), 1.55-1.89 (3H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.49-2.79 (2H, m), 3.08-3.25 (1H, m), 3.38-3.68 (4H, m), 3.79-3.97 (1H, m), 4.13-4.26 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m).

[0646] 参考例 9 1

3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロパ-2-エナール

[0647] [化163]



[0648] 3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(8.1g)をアセトアルデヒド(23 mL)に溶解させた。これに水酸化カリウム(0.42 g)のメタノール(5 mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、無水酢酸(15 mL)を加え、還流下1時間加熱した。一度室温まで放冷した後、1規定塩酸水溶液(250 mL)を加え、還流下1時間加熱した。室温にて終夜放置し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(4.18 g)を得た。

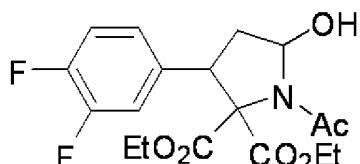
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (1H, dd, J = 16.0, 7.7 Hz), 7.48-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 11.9, 8.1, 1

.9 Hz), 9.67 (1H, d, J = 7.5 Hz).

[0649] 参考例 9 2

ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0650] [化164]



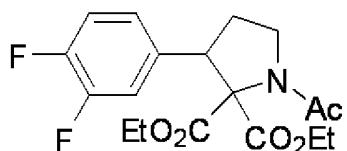
[0651] ジエチル (アセチルアミノ) プロパンジオアート (5.1 g) をエタノール (70 mL) に溶解させ、これにナトリウム エタノラート (0.32 g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に3-(3,4-ジフルオロフェニル) プロパ-2-エナール (4 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、pHを4にした後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルと水で洗浄した後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物 (9 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81–1.10 (3H, m), 1.18–1.38 (3H, m), 1.93–2.12 (2H, m), 2.19–2.36 (3H, m), 2.65 (1H, dt, J = 13.2, 4.7 Hz), 3.73–4.01 (2H, m), 4.22–4.62 (2H, m), 5.76 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.83–7.20 (3H, m).

[0652] 参考例 9 3

ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル) ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート

[0653] [化165]



[0654] ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (9 g, 48 mmol) とトリエチルシラン (5.9 mL, 71 mmol) をアセトニトリル (50 mL) に溶解させ、これにトリフルオロ酢酸 (18.5

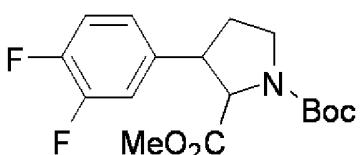
mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(6.4 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24–1.38 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.20–2.33 (1H, m), 2.42–2.61 (1H, m), 3.63–4.04 (5H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.89–7.01 (1H, m), 7.01–7.15 (2H, m).

[0655] 参考例94

1-tert-ブチル 2-メチル 3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

[0656] [化166]



[0657] ジエチル 1-アセチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート(6.4g)に酢酸(3 mL)と6規定塩酸水溶液(15 mL)を加え、還流下終夜加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を減圧下乾燥させた。得られた残渣をメタノール(30 mL)に溶解させ、塩化チオニル(1.6 mL)を0°Cで滴下した後、室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールとトルエンに溶解させ、再度溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール(30 mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(6.5 g)とジ-tert-ブチル ジカルボナート(4.64 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。得られた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(2.37 g)を得た。

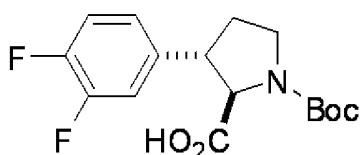
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36–1.54 (9H, m), 1.89–2.18 (1H, m), 2.22–

2.60 (1H, m), 3.28–3.98 (6H, m), 4.06–4.58 (1H, m), 6.91–6.99 (1H, m), 7.00–7.17 (2H, m).

[0658] 参考例 9 5

(2R*, 3S*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0659] [化167]



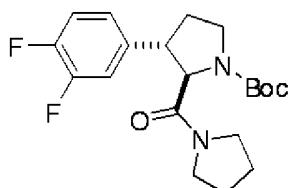
[0660] 1-tert-ブチル 2-メチル3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (2.37 g) をメタノール(40 mL)に溶解させ、1N NaOH(14 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(0.451 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32–1.58 (9H, m), 1.87–2.11 (1H, m), 2.22–2.47 (1H, m), 3.32–3.86 (3H, m), 4.08–4.46 (1H, m), 6.89–7.22 (3H, m)

[0661] 参考例 9 6

tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0662] [化168]



[0663] (2R*, 3S*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.3 g) のアセトニトリル(5 mL) 溶液にHOt (0.185 g)

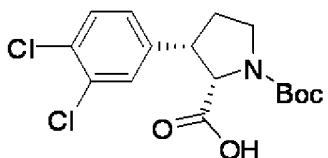
とWSC(0.263 g)を加えた。これにピロリジン(0.09 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(0.21 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28–1.52 (9H, m), 1.65–2.12 (5H, m), 2.17–2.50 (1H, m), 2.50–2.95 (1H, m), 3.28–3.94 (6H, m), 4.19–4.52 (1H, m), 6.81–7.21 (3H, m).

[0664] 参考例 9 7

(2S, 3S)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

[0665] [化169]



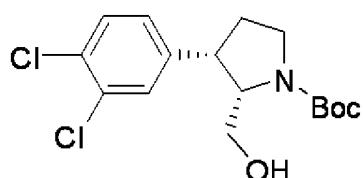
[0666] 1-tert-ブチル 2-メチル(2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(5.0 g)の酢酸(7.2 mL)溶液に6N塩酸水溶液(29 mL)を加え、加熱還流下14時間攪拌した。反応混合物を0°Cで0.5時間攪拌し、析出した固体を濾取、減圧乾燥し(2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 1塩酸塩を白色固体として得た。得られた(2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 1塩酸塩のTHF(40 mL)溶液にトリエチルアミン(5.47 mL)とジ-tert-ブチル ジカルボナート(3.36 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を10%クエン酸水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.2 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31–1.49 (9H, m), 2.05–2.23 (1H, m), 2.29–2.55 (1H, m), 3.32–3.52 (1H, m), 3.52–3.72 (1H, m), 3.72–3.87 (1H, m), 4.42–4.55 (1H, m), 7.04–7.10 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.34–7.39 (1H, m).

[0667] 参考例 9 8

tert-ブチル (2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0668] [化170]



[0669] (2S, 3S)-1-(tert-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (1.2 g) のTHF (24 mL) 溶液に1.0M ボランTHF錯体THF溶液 (8 mL) を0°Cで滴下し、徐々に室温に昇温して1時間攪拌した。40°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に10%クエン酸水を0°Cで加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.37 g) を得た。

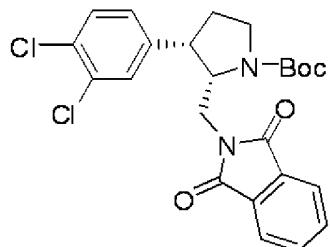
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42–1.57 (9H, m), 2.08–2.18 (1H, m), 2.23–2.49 (1H, m), 3.20–4.42 (7H, m), 7.09 (1H, brs), 7.30–7.55 (2H, m).

[0670] 参考例 9 9

tert-ブチル (2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0671]

[化171]



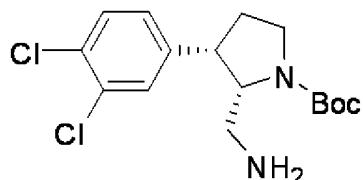
[0672] *tert*-ブチル (2*S*,3*S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.37 g) とフタルイミド (0.17 g) とトリフェニルfosfin (0.857 g) のTHF(6 mL) 溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (1.5 mL) を 0°Cで加え、徐々に室温に昇温して14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.42 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (9H, s), 2.36 (1H, s), 2.52 (1H, brs), 3.17–3.78 (5H, m), 4.67 (1H, brs), 7.14–7.24 (1H, m), 7.28–7.48 (2H, m), 7.61–7.74 (2H, m), 7.74–7.84 (2H, m).

[0673] 参考例 1 O O

tert-ブチル (2*S*,3*S*)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキラート

[0674] [化172]



[0675] *tert*-ブチル (2*S*,3*S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (0.42 g) のエタノール(10 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (2 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濾液を減圧下留去した。得

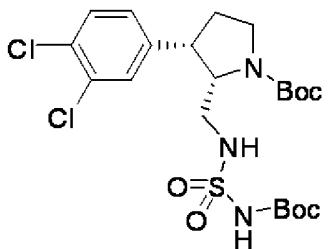
られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.23 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40–1.72 (9H, m), 2.04–2.24 (1H, m), 2.31–2.51 (2H, m), 2.58 (1H, brs), 3.34–3.77 (3H, m), 3.91–4.23 (1H, m), 7.03–7.76 (3H, m).

[0676] 参考例 1 O 1

tert-ブチル (2S, 3S)-2-({[(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0677] [化173]



[0678] tert-ブチル (2S, 3S)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.23 g) のTHF(1 mL) とアセトニトリル(1 mL) 混合溶液にトリエチルアミン (0.138 mL) とN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド (0.3 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.23 g) を得た。

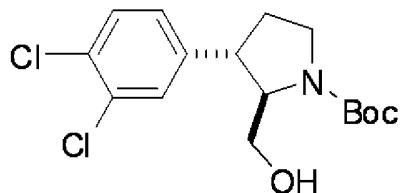
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41–1.60 (18H, m), 2.12–2.44 (2H, m), 2.84 (2H, brs), 3.31–3.68 (2H, m), 4.19–4.44 (1H, m), 6.50 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.42 (1H, s).

[0679] 参考例 1 O 2

tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピ

ロリジン-1-カルボキシラート

[0680] [化174]



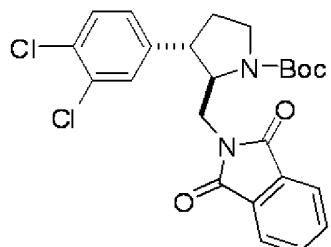
[0681] 1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (cis / trans 混合物) (45 g) のTHF(900 mL) 溶液に1.0MボランTHF錯体THF溶液(300 mL)を0°Cで滴下し、徐々に室温に昇温して1時間攪拌した。40°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に10%クエン酸水を0°Cで加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (32.2 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.83–1.99 (1H, m), 2.11–2.22 (1H, m), 2.84–2.94 (1H, m), 3.29–3.41 (1H, m), 3.57–3.66 (1H, m), 3.69–3.92 (3H, m), 4.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[0682] 参考例1 O 3

tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0683] [化175]



[0684] tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (30 g)、フタルイミド (14 g) およびトリ

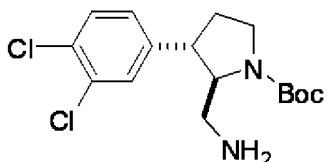
フェニルfosfin (67.6 g) のTHF (600 mL) 溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (118 mL) を0°Cで加え、徐々に室温に昇温して5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (34.2 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28–1.55 (9H, m), 1.85 (1H, dq, J = 13.4, 6.9 Hz), 2.23–2.41 (1H, m), 3.19 (1H, brs), 3.40 (1H, dt, J = 10.8, 7.1 Hz), 3.53–3.95 (2H, m), 3.95–4.14 (1H, m), 4.18–4.51 (1H, m), 6.95 (1H, brs), 7.10–7.30 (2H, m), 7.69 (2H, brs), 7.73–7.83 (2H, m).

[0685] 参考例 1 O 4

tert-ブチル (2R*, 3S*)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0686] [化176]



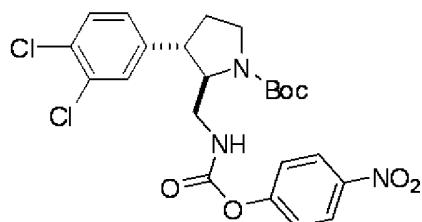
[0687] tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (5 g) のエタノール (50 mL) と THF (50 mL) 混合溶液に、ヒドラジン-1-カルボキシラート (10 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濾液を減圧下留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (4.32 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34–1.58 (11H, m), 1.80–1.96 (1H, m), 2.14–2.36 (1H, m), 2.81 (1H, brs), 2.99 (1H, dd, J = 12.8, 5.7 Hz), 3.36 (2H, dt, J = 11.2, 7.2 Hz), 3.73 (2H, brs), 6.99–7.09 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0688] 参考例 1 O 5

tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-({[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0689] [化177]



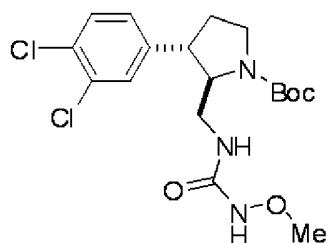
[0690] tert-ブチル (2R*, 3S*)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1 g) のアセトニトリル(10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.767 mL) とクロロギ酸4-ニトロフェニル (0.7 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (1.54 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46–1.70 (9H, m), 1.86–2.01 (1H, m), 2.15–2.33 (1H, m), 3.10 (1H, brs), 3.31–3.67 (3H, m), 3.71–4.06 (2H, m), 6.73 (1H, brs), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.22–7.47 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0691] 参考例 1 O 6

tert-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(メトキシカルバモイル)アミノ]メチルピロリジン-1-カルボキシラート

[0692] [化178]



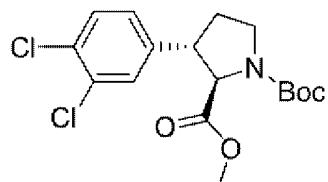
[0693] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*S*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-({[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.5 g)をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.269 mg) とトリエチルアミン (0.27 mL) とo-メチルヒドロキシリルアミン 塩酸塩 (0.162 g) を加えた。反応混合物を80°Cで14時間加熱攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (0.36 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.76–1.98 (1H, m), 2.14–2.35 (1H, m), 3.03–4.06 (9H, m), 6.81–7.01 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.35–7.43 (1H, m).

[0694] 参考例 1 O 7

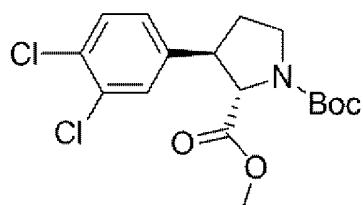
1-*tert*-ブチル 2-メチル (2*R*, 3*S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (保持時間小)

[0695] [化179]



[0696] 1-*tert*-ブチル 2-メチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (保持時間大)

[0697] [化180]



[0698] 1-*tert*-ブチル 2-メチル (2*R*^{*}, 3*S*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (14.4 g) を高速液体クロマトグラフィー (カラム : C

HIRALPAK IC (50 mm i. d. × 500 mmL、ダイセル化学工業製)、移動相：ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速：60 mL/min、カラム温度：30°C) を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(14. 4 g, 99. 9% ee, LC/MS 274. 0)を淡黄色油状物として得た。

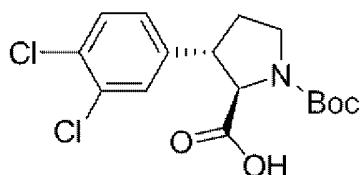
また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して、1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(26. 2 g, 99. 9% ee, LC/MS 274. 0)を淡黄色油状物として得た。

なお、鏡像体過剰率 (ee) は高速液体クロマトグラフィー (カラム：CHIRALPAK AD (4. 6 mm i. d. × 250 mmL、ダイセル化学工業製)、移動相：ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速：0. 5 mL/min、カラム温度：30°C) を用いて測定した (保持時間小：11. 0 min、保持時間大：15. 7 min)。

[0699] 参考例 108

(2R, 3S)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

[0700] [化181]



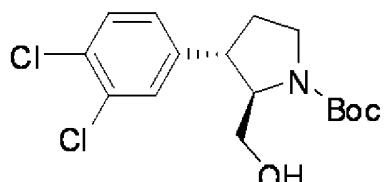
[0701] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(5. 0 g, 13. 0 mmol)をMeOH(40 mL)と1 N 水酸化ナトリウム水溶液(6. 7 mL)に溶解させ、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣に水を加え、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶(4. 1 g, 88%)として得た。

LC/MS 304.0 [M+H-Boc]

[0702] 参考例 109

tert-ブチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0703] [化182]



[0704] (2R, 3S)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.70 g, 1.94 mmol) のTHF(3 mL) 溶液に0.9M ボランTHF溶液(2.6 mL, 2.34 mmol) を氷冷下加えた。室温で20分攪拌後、氷冷下にて再度0.9M ボランTHF溶液(2.6 mL, 2.34 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。水(10 mL) および10%クエン酸水溶液(5 mL) を加え室温で20分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.52 g, 78%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.80-2.30 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.95 (4H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz).

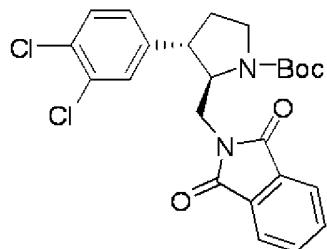
LC/MS 246.0 [M⁺]-t-Bu

[0705] 参考例 110

tert-ブチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0706]

[化183]



[0707] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (520 mg, 1.50 mmol) のTHF (10 mL) 溶液にフタレイミド (243 mg, 1.65 mmol)、40% ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)トルエン溶液 (2.05 mL, 4.51 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.18 g, 4.50 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色粉末 (957 mg, 92%) として得た。

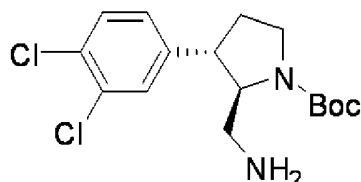
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.50 (9H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 3.10-4.50 (6H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.60-7.80 (4H, m).

LC/MS 418.9 [M⁺]-t-Bu

[0708] 参考例 1 1 1

tert-ブチル (2*R*, 3*S*)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0709] [化184]



[0710] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラ-

ト(650 mg, 1.37 mmol)のTHF(5 mL)溶液にヒドラジン1水和物(1.0 mL)およびエタノール(5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。生成した固体物をろ去し、ろ液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、0-50% �酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(354 mg, 75%)として得た。

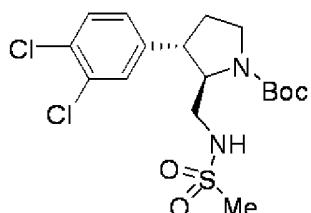
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 13.1, 5.7 Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.55-3.90 (2H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

LC/MS 289.0 [M⁺]-t-Bu

[0711] 参考例 1 1 2

tert-ブチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[0712] [化185]



[0713] tert-ブチル (2R, 3S)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(350 mg, 1.01 mmol)およびトリエチルアミン(0.172 mL, 1.23 mmol)のTHF(10 mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(0.095 mL, 1.23 mmol)を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-50% �酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.185 g, 43%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.80-2.00 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.09 (3H, s), 3.20-3.60 (4H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 5.55-5.6

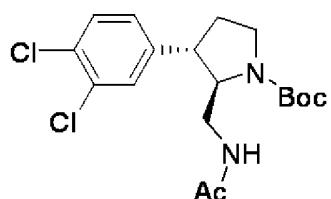
5 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz).

LC/MS 366.9 [M⁺]-t-Bu

[0714] 参考例 113

tert-ブチル (2R, 3S)-2-[(アセチルアミノ) メチル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0715] [化186]



[0716] tert-ブチル (2R, 3S)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (120 mg, 0.348 mmol) およびトリエチルアミン (0.074 mL, 0.53 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に無水酢酸 (0.050 mL, 0.53 mmol) を室温で加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.039 g, 29%) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.00-4.00 (6H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (2H, m).

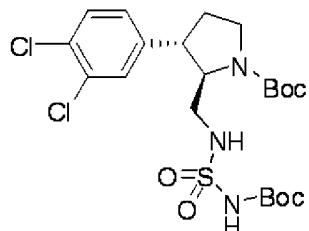
LC/MS 287.1 [M⁺]-Boc

[0717] 参考例 114

tert-ブチル (2R, 3S)-2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] アミノ } メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0718]

[化187]



[0719] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (120 mg, 0.348 mmol) のアセトニトリル(10 mL) 溶液にN-(*tert*-ブトキカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド (136 mg, 0.45 mmol) を室温で加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.139 g, 76%) として得た。

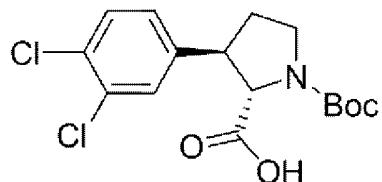
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.40-2.00 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 6.10-6.25 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz).

LC/MS 412.2 [M⁺]-t-Bu-t-Bu

[0720] 参考例 1 1 5

(2*S*, 3*R*)-1-(*tert*-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

[0721] [化188]



[0722] 1-*tert*-ブチル 2-メチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (5.0 g, 13.0 mmol) をMeOH(40 mL) と1N 水酸化ナトリ

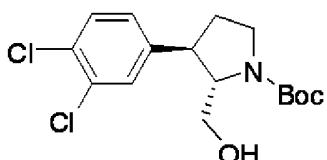
ウム水溶液(6.7 mL)に溶解させ、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣に水を加え、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶(4.3 g, 92%)として得た。

LC/MS 304.0 ($M+H-Boc$)

[0723] 参考例 1 1 6

tert-ブチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0724] [化189]



[0725] (2*S*, 3*R*)-1-(*tert*-ブキシカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (5.50 g, 15.3 mmol) のTHF(50 mL) 溶液に1M ボランTHF溶液(40 mL, 40 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。水(10 mL) および10% クエン酸水溶液(5 mL) を加え室温で20分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物(5.34 g, quant.)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.30 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.95 (4H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz).

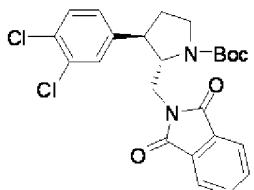
LC/MS 246.0 [M^+]-t-Bu

[0726] 参考例 1 1 7

tert-ブチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[1, 3-ジオキソ-1, 3-ジ

ヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0727] [化190]



[0728] *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (3. 07 g, 8. 87 mmol) のTHF (50 mL) 溶液にフタリイミド (1. 57 g, 10. 7 mmol)、40% ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) トルエン溶液 (12. 1 mL, 26. 6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (6. 98 g, 26. 6 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色粉末 (3. 30 g, 78%) として得た。

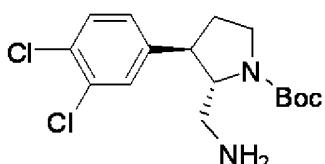
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1. 25–1. 50 (9H, m), 1. 80–1. 90 (1H, m), 2. 25–2. 40 (1H, m), 3. 10–4. 50 (6H, m), 6. 90–7. 00 (1H, m), 7. 10–7. 30 (2H, m), 7. 60–7. 80 (4H, m).

LC/MS 418. 9 [M⁺]-t-Bu

[0729] 参考例 1 1 8

tert-ブチル (2*S*, 3*R*)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0730] [化191]



[0731] *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (3. 20 g, 6. 73 mmol) のTHF (50 mL) 溶液にヒドラジン1水和物 (5. 0 mL) およ

びエタノール(50 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。生成した固体物をろ去し、ろ液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、0-50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(1.90 g, 82%)として得た。

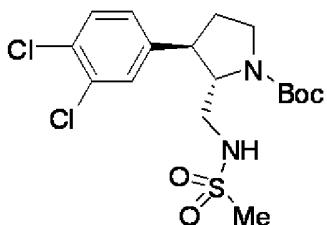
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 13.2, 5.7 Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.55-3.90 (2H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

LC/MS 289.2 [M⁺]-t-Bu

[0732] 参考例 1 1 9

tert-ブチル (2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート

[0733] [化192]



[0734] tert-ブチル (2S,3R)-2-(アミノメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(300 mg, 0.87 mmol)およびトリエチルアミン(0.160 mL, 1.15 mmol)のTHF(10 mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(0.088 mL, 1.14 mmol)を氷冷下加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.295 g, 70%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.00 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.09 (3H, s), 3.20-3.60 (4H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz),

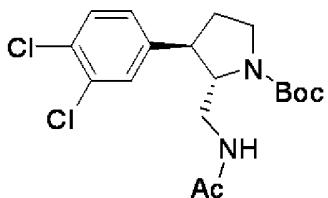
7.40 (1H, d, $J= 8.2$ Hz).

LC/MS 367.1 [M^+]-t-Bu

[0735] 参考例 120

tert-ブチル (2S, 3R)-2-[(アセチルアミノ) メチル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0736] [化193]



[0737] tert-ブチル (2S, 3R)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (300 mg, 0.87 mmol) およびトリエチルアミン (0.160 mL, 1.15 mmol) のTHF(10 mL) 溶液に塩化アセチル (0.081 mL, 1.14 mmol) を室温で加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.271 g, 80%) として得た。

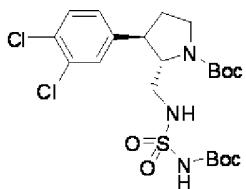
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.00-4.00 (6H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J= 8.4$ Hz).

LC/MS 287.1 [M^+]-Boc

[0738] 参考例 121

tert-ブチル (2S, 3R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1-カルボキシラート

[0739] [化194]



[0740] *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*)-2-(アミノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (300 mg, 0.87 mmol) のアセトニトリル(10 mL) 溶液に N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド (344 mg, 1.14 mmol) を室温で加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.263 g, 58%) として得た。

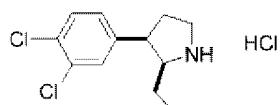
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.40-2.00 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 6.10-6.25 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz).

LC/MS 412.1 [M⁺]-t-Bu-t-Bu

[0741] 実施例 1

(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルピロリジン 1 塩酸塩

[0742] [化195]



[0743] メチル (3*R*^{*}, 4*S*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ニトロヘキサノアート (1.6 g, 5.0 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液に、亜鉛粉末 (1.6 g, 25 mmol) を加え、還流下5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、これをセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、再度、減圧下濃縮した。

得られた残渣を THF (25 mL) に溶解させ、1 M ボラン THF 錯体 THF 溶液 (13 mL) を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。反応混合物に 6 N 塩酸 (12 mL) を加え、1 時間加熱還流した後、8 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした。水層が飽和になるまで塩化ナトリムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をTHF(25 mL)に溶解させ、ジ-tert-ブチル ジカルボナート(1.1 mL, 5.0 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1-15% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより無色油状物を得た。

得られた油状物をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルを用いて再結晶した後、HPLCにて精製した。得られた溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(0.3 mL)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.22 g, 17%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.80 (3H, d, J = 14.6 Hz), 1.03-1.31 (2H, m), 2.06-2.21 (1H, m), 2.29-2.45 (1H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.51-7.69 (2H, m), 9.24 (2H, brs).

LC/MS 244.0

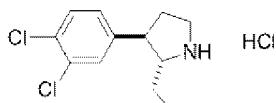
mp 154-155°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅NCl₂ · HCl: C, 51.36; H, 5.75; N, 4.99; Cl, 37.90.
Found: C, 51.28; H, 5.69; N, 4.97; Cl, 38.08.

[0744] 実施例 2

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルピロリジン 1塩酸塩

[0745] [化196]



[0746] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルピロリジン-1-カルボキシラート (0.65 g, 1.9 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.38 g, 72%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45–1.63 (1H, m), 1.64–1.82 (1H, m), 1.94–2.13 (1H, m), 2.25–2.42 (1H, m), 3.03–3.16 (1H, m), 3.19–3.31 (1H, m), 3.33–3.47 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.65 (2H, brs).

LC/MS 244.0

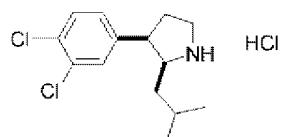
mp 200–201°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅NCl₂ · HCl: C, 51.36; H, 5.75; N, 4.99; Cl, 37.90. Found: C, 51.32; H, 5.70; N, 4.97; Cl, 37.93.

[0747] 実施例 3

(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル) ピロリジン-1塩酸塩

[0748] [化197]



[0749] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.48 g, 1.3 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.23 g, 58%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.74–0.90 (7H, m), 1.20–1.31 (1H, m), 1.45–1.56 (1H, m), 2.06–2.21 (1H, m), 2.32–2.44 (1H, m), 3.15–3.26 (1H, m), 3.42–3.

52 (1H, m), 3.66 (1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.78–3.88 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.58–7.64 (2H, m), 9.43 (2H, brs).

LC/MS 272.0

mp 211–212°C

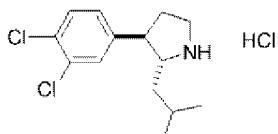
Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NCl_2 \cdot HCl$: C, 54.47; H, 6.53; N, 4.54; Cl, 34.46.

Found: C, 54.47; H, 6.56; N, 4.46; Cl, 34.46.

[0750] 実施例 4

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン 1 塩酸塩

[0751] [化198]



[0752] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.48 g, 1.3 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール/酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.25 g, 63%) として得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 0.77 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 0.79 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.15–1.25 (1H, m), 1.55–1.77 (2H, m), 1.96–2.11 (1H, m), 2.27–2.38 (1H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.20–3.44 (2H, m), 3.55 (1H, td, $J = 10.0, 4.2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.55 (2H, brs).

LC/MS 272.1

mp 240–241°C

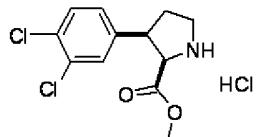
Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NCl_2 \cdot HCl$: C, 54.47; H, 6.53; N, 4.54; Cl, 34.46.

Found: C, 54.49; H, 6.56; N, 4.46; Cl, 34.22.

[0753] 実施例 5

メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート
1塩酸塩

[0754] [化199]



[0755] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.17 g, 0.45 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (6 mL) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (70 mg, 50%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.10–2.25 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 3.23–3.31 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.52–3.62 (1H, m), 3.93 (1H, q, J = 8.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.85 (2H, brs).

LC/MS 274.0

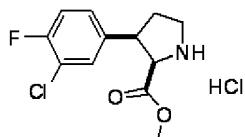
mp 162–163°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₃NO₂Cl₂ · HCl: C, 46.40; H, 4.54; N, 4.51; Cl, 34.24. Found: C, 46.18; H, 4.57; N, 4.47; Cl, 33.95.

[0756] 実施例 6

メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0757] [化200]



[0758] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.20 g) の酢酸エチル (3.0 mL) 溶液に4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (3.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去

し、減圧下乾燥して、表題化合物を白色固体(0.10 g, 62%)として得た。

LC/MS 258.2

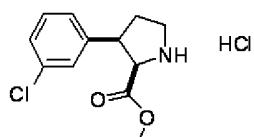
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.10–2.29 (1H, m), 2.36–2.48 (1H, m), 3.22–3.40 (4H, m), 3.52–3.64 (1H, m), 3.94 (1H, q, J = 8.9 Hz), 4.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.22–7.34 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.0, 2.3 Hz), 10.01 (2H, brs).

mp 153–154°C

[0759] 実施例 7

メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート 1
塩酸塩

[0760] [化201]



[0761] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(0.3 g, 0.88 mmol)を酢酸エチル(5 mL)に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(5 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジエチルエーテル/メタノールで洗浄した後、表題化合物を白色結晶(0.22 g, 92%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.12–2.30 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 3.22–3.39 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.53–3.65 (1H, m), 3.87–4.00 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19–7.25 (1H, m), 7.34–7.39 (3H, m), 9.63–10.27 (2H, m).

LC/MS 240.1

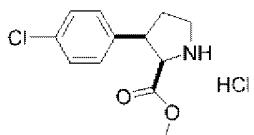
mp 154–155°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₄NO₂Cl · HCl: C, 52.19; H, 5.47; N, 5.07; O, 11.59; Cl, 25.68. Found: C, 52.01; H, 5.44; N, 4.96.

[0762] 実施例 8

メチル (2R*, 3R*)-3-(4-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1
塩酸塩

[0763] [化202]



[0764] 1-tert-ブチル 2-メチル (2R*, 3R*)-3-(4-クロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.16 g) の酢酸エチル (2.0 mL) 溶液に4 N塩酸一酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を白色非定形固体 (0.09 g, 73%) として得た。

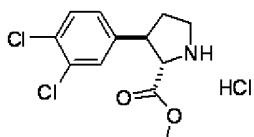
LC/MS 240.2

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.10–2.26 (1H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 3.23–3.42 (4H, m), 3.51–3.65 (1H, m), 3.84–4.01 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20–7.33 (2H, m), 7.35–7.51 (2H, m), 9.98 (2H, brs).

[0765] 実施例 9

メチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1 塩酸塩

[0766] [化203]



[0767] 1-tert-ブチル 2-メチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.17 g, 0.45 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (85 mg, 58%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.10–2.25 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 3.23–3.31 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.52–3.62 (1H, m), 3.93 (1H, q, J = 8.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.57 (1H, d, J =

2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.85 (2H, brs).

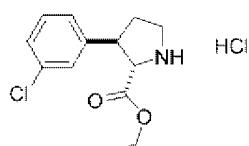
LC/MS 274.0

[0768] 実施例 1 O

エチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1

塩酸塩

[0769] [化204]



[0770] 1-tert-ブチル 2-エチル (2S*, 3R)-3-(3-クロロフェニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.23 g, 0.68 mmol) を酢酸エチル(3 mL)に溶解させ、11 N塩酸-エタノール溶液(2.5 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジエチルエーテル/メタノールで洗浄した後、表題化合物を褐色結晶(0.13 g, 64%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 2.34-2.49 (1H, m), 3.22-3.33 (1H, m), 3.43-3.66 (2H, m), 4.01-4.29 (2H, m), 4.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.33-7.44 (3H, m), 7.55 (1H, s), 9.82 (2H, brs).

LC/MS 254.2

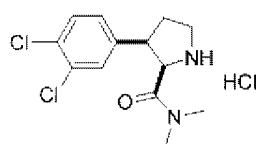
mp 200-201°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆NO₂Cl · HCl: C, 53.81; H, 5.90; N, 4.83; O, 11.03; Cl, 24.43. Found: C, 53.44; H, 6.21; N, 4.79.

[0771] 実施例 1 1

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0772] [化205]



[0773] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.70 g, 1.8 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール/酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.36 g, 61%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98–2.13 (1H, m), 2.40–2.49 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.13–3.25 (1H, m), 3.51–3.62 (1H, m), 3.99 (1H, q, J = 8.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.63 (2H, brs).

LC/MS 286.9

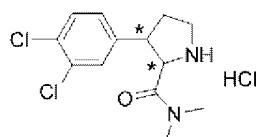
mp 248–249°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆N₂OCl · HCl: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 47.95; H, 5.29; N, 8.67.

[0774] 実施例 1 2

(+)-2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0775] [化206]



[0776] 参考例 1 2 で得た2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド (保持時間小) (0.30 g, 1.0 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.28 g, 84%) として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4460, メタノール) : +37.6 度

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98–2.13 (1H, m), 2.39–2.49 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.13–3.24 (1H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J =

17.8, 8.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3), 9.69 (2H, brs).

LC/MS 287.3

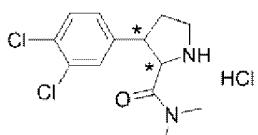
mp 239–240°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 47.94; H, 5.39; N, 8.49.

[0777] 実施例 1 3

(–)-2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0778] [化207]



[0779] 参考例 1 2で得た2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間大）(0.30 g, 1.0 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(0.3 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.27 g, 82%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4640, メタノール) : -36.5 度

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97–2.13 (1H, m), 2.40–2.47 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.18 (1H, td, J = 10.6, 8.0 Hz), 3.53–3.61 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J = 17.8, 8.7 Hz), 4.93 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.58 (2H, brs).

LC/MS 287.3

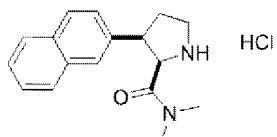
mp 239–240°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 48.04; H, 5.40; N, 8.54.

[0780] 実施例 1 4

(2R*, 3R*)-N, N-ジメチル-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0781] [化208]



[0782] tert-ブチル (2R*, 3R*)-2-(ジメチルカルバモイル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.49 g, 1.3 mmol) を酢酸エチル(10 mL)に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液(3 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をエタノールより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.28 g, 68%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.15–2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.44–2.57 (4H, m), 3.18–3.39 (1H, m), 3.66 (1H, ddd, J = 11.2, 8.0, 3.2 Hz), 4.09 (1H, q, J = 9.1 Hz), 4.99 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.46–7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.84–7.94 (3H, m), 9.41 (2H, brs).

LC/MS 269.3

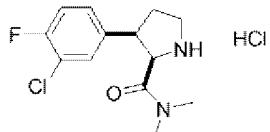
mp 250–251°C

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₀N₂O · HCl: C, 66.99; H, 6.94; N, 9.19. Found: C, 66.94; H, 6.79; N, 9.21.

[0783] 実施例 1 5

(2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0784] [化209]



[0785] tert-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ジメチルカ

ルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.16 g)の酢酸エチル(2.0 mL)溶液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液(2.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色固体(0.12 g, 90%)として得た。

LC/MS 271.3

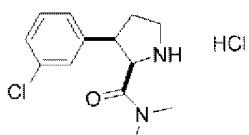
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95–2.21 (1H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.10–3.26 (1H, m), 3.48–3.64 (1H, m), 3.84–4.11 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.12–7.62 (3H, m), 8.84 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

mp 233–234°C

[0786] 実施例 1 6

(2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド
1塩酸塩

[0787] [化210]



[0788] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.23 g, 0.65 mmol)を酢酸エチル(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(2.5 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、表題化合物を無色結晶(0.17 g, 92%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98–2.16 (1H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.19 (1H, td, J = 10.7, 7.4 Hz), 3.58 (1H, ddd, J = 11.1, 8.0, 2.8 Hz), 3.87–4.01 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17–7.24 (1H, m), 7.29–7.40 (3H, m), 9.35 (2H, brs).

LC/MS 253.3

mp 218–219°C

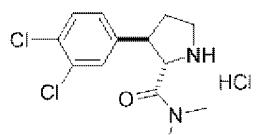
Anal. Calcd. for C₁₃H₁₇N₂OCl · HCl: C, 53.99; H, 6.27; N, 9.69; O, 5.53;

Cl, 24.52. Found: C, 53.84; H, 6.28; N, 9.64.

[0789] 実施例 17

(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0790] [化211]



[0791] (2S*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.40 g, 1.1 mmol) のEtOH(10 mL) 溶液にDMT-MM(0.46 g, 1.7 mmol) を加え、これにジメチルアミンのTHF溶液(2 M, 2.0 mL, 4.0 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラートを淡黄色の油状物として得た。

得られたtert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.43 g, 1.1 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を4時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄した後、HPLCにて精製した。得られた溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、塩化ナトリウムを飽和になるまで溶解させた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣を酢酸エチル(10 mL)に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(0.3 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.13 g, 35%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97-2.12 (1H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.55 (3H, s),

2.86 (3H, s), 3.25–3.37 (1H, m), 3.43–3.58 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.50 (2H, brs).

LC/MS 287.0

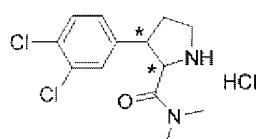
mp 212–213°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66; Cl, 32.86. Found: C, 48.03; H, 5.28; N, 8.52; Cl, 33.02.

[0792] 実施例 18

(–)-2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0793] [化212]



[0794] 参考例 16 で得た2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間小）(0.60 g, 2.1 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(0.8 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール/酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.47 g, 69%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4715, メタノール) : -79.2 度

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.97–2.14 (1H, m), 2.31–2.46 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.25–3.37 (1H, m), 3.41–3.60 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.59 (2H, brs).

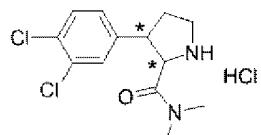
LC/MS 287.1

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 48.18; H, 5.17; N, 8.48.

[0795] 実施例 19

(+)-2, 3-trans-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0796] [化213]



[0797] 参考例 1 6 で得た2, 3-trans-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド（保持時間大）(0.59 g, 2.1 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(0.8 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール/酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.44 g, 66%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4815, メタノール) : +80.1 度

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.96-2.14 (1H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.23-3.38 (1H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 4.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.50 (2H, brs).

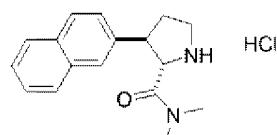
LC/MS 287.1

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆N₂OCl₂ · HCl: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 48.19; H, 5.20; N, 8.51.

[0798] 実施例 2 0

(2S*, 3R*)-N, N-ジメチル-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0799] [化214]



[0800] tert-ブチル (2S*, 3R*)-2-(ジメチルカルバモイル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.39 g, 1.1 mmol)を酢酸エチル(3 mL)に溶

解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(3 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、エタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.22 g, 68%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12–2.30 (1H, m), 2.38–2.55 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29–3.47 (1H, m), 3.47–3.68 (2H, m), 4.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48–7.59 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.85–8.01 (4H, m), 9.39 (2H, brs).

LC/MS 269.1

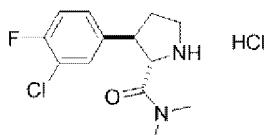
mp 227–228°C

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₀N₂O · HCl: C, 66.99; H, 6.94; N, 9.19; O, 5.25; Cl, 11.62. Found: C, 66.72; H, 7.00; N, 8.84.

[0801] 実施例2 1

(2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0802] [化215]



[0803] *tert*-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(46 mg)の酢酸エチル(1.0 mL)溶液に4 N塩酸一酢酸エチル溶液(1.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を無色油状物(38 mg, 100%)として得た。

LC/MS 271.3

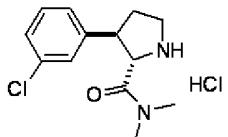
NMR (DMSO-d₆) δ : 2.02–2.14 (1H, m), 2.32–2.45 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.27–3.56 (3H, m), 4.67–4.83 (1H, m), 7.37–7.55 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 7.2, 2.1 Hz), 8.82 (1H, brs), 10.21 (1H, brs).

[0804] 実施例2 2

(2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド

1塩酸塩

[0805] [化216]



[0806] *tert*-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.48 g, 1.36 mmol) を酢酸エチル (3 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジエチルエーテル/メタノールで洗浄して、表題化合物を褐色結晶 (0.36 g, 91%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98–2.16 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.27–3.39 (1H, m), 3.42–3.56 (2H, m), 4.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35–7.45 (3H, m), 7.59 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 9.99 (1H, brs)

LC/MS 253.3

mp 197–198°C

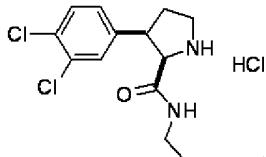
Anal. Calcd. for C₁₃H₁₇N₂OCl · HCl: C, 53.99; H, 6.27; N, 9.69; O, 5.53; Cl, 24.52. Found: C, 53.35; H, 6.29; N, 9.58.

[0807] 実施例 2 3

(2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-エチルピロリジン-2-カルボキサミド

1塩酸塩

[0808] [化217]



[0809] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.74 g, 1.9 mmol) をメタノール (10 mL) に

溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.48 g, 78%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.13–2.29 (1H, m), 2.30–2.44 (1H, m), 2.65–2.80 (1H, m), 2.82–2.98 (1H, m), 3.20–3.32 (1H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.80–3.93 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.5 Hz), 9.67 (2H, brs).

LC/MS 287.0

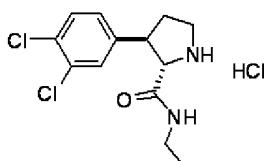
mp 181–182°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆N₂OCl₂ · HCl: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 47.96; H, 5.28; N, 8.57.

[0810] 実施例24

(2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-エチルピロリジン-2-カルボキサミド
1塩酸塩

[0811] [化218]



[0812] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.87 g, 2.2 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.55 g, 76%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.02–2.20 (1H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.95–3.21 (2H, m), 3.24–3.37 (1H, m), 3.38–3.55 (2H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.5 Hz), 9.

63 (2H, brs).

LC/MS 287.0

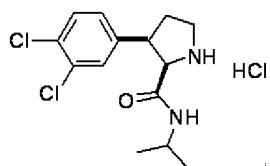
mp 184–186°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 48.39; H, 5.31; N, 8.65.

[0813] 実施例 2 5

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-イソプロピルピロリジン-2-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0814] [化219]



[0815] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(イソプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.50 g, 1.2 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を 1 時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.36 g, 86%) として得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 0.46 (3H, d, $J = 6.3$), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$), 2.12–2.28 (1H, m), 2.30–2.43 (1H, m), 3.18–3.31 (1H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.79–3.91 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 9.3$), 7.24 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$), 7.50 (1H, d, $J = 2.2$), 7.58 (1H, d, $J = 8.2$), 8.22 (1H, d, $J = 7.7$). (2H 観測できず)

LC/MS 301.1

mp 253–254°C

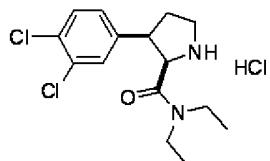
Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2OCl_2 \cdot HCl$: C, 49.80; H, 5.67; N, 8.30. Found: C, 49.74; H, 5.56; N, 8.11.

[0816] 実施例 2 6

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N,N-ジエチルピロリジン-2-カルボキサ

ミド 1塩酸塩

[0817] [化220]



[0818] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ジエチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.17 g, 0.40 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.13 g, 92%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.95-2.14 (1H, m), 2.43-2.76 (3H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.25-3.47 (2H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.2 Hz). (2H観測できず)

LC/MS 315.1

mp 266-267°C

Anal. Calcd. for C₁₅H₂₀N₂OCl₂ · HCl: C, 51.23; H, 6.02; N, 7.97. Found: C, 50.97; H, 6.01; N, 7.74.

[0819] 実施例 2 7

(2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-エチル-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0820] [化221]



[0821] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[エチル(メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラート(0.27 g, 0.66 mmol)をメタノール

(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.11 g, 48%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.49 (3H × 2/3, t, J = 7.0 Hz), 0.96 (3H × 1/3, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (1H, m), 2.43–2.75 (5H, m), 3.11–3.23 (1H, m), 3.35–3.43 (1H, m), 3.51–3.61 (1H, m), 3.94–4.05 (1H, m), 4.84 (1H × 1/3, d, J = 9.6 Hz), 4.88 (1H × 2/3, d, J = 9.9 Hz), 7.21 (1H × 1/3, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.29 (1H × 2/3, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.51 (1H × 1/3, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H × 2/3, d, J = 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz). (2H観測できず)

LC/MS 301.1

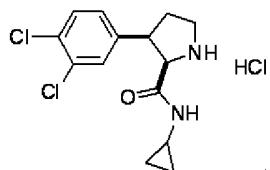
mp 239–240°C

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₈N₂OCl₂ · HCl: C, 49.80; H, 5.67; N, 8.30. Found: C, 49.54; H, 5.49; N, 8.11.

[0822] 実施例2 8

(2R*, 3R*)-N-シクロプロピル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド 1塩酸塩

[0823] [化222]



[0824] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-2-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.45 g, 1.1 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.38 g, 100%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: -0.50 – -0.39 (1H, m), 0.07–0.18 (1H, m), 0.32–0.43 (1H, m), 0.44–0.56 (1H, m), 2.09–2.44 (3H, m), 3.19–3.31 (1H, m), 3.5

0–3.61 (1H, m), 3.79–3.91 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.98 (1H, brs), 10.38 (1H, brs).

LC/MS 299.1

mp 233–234°C

Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}N_2OCl_2 \cdot HCl + 0.5H_2O$: C, 49.80; H, 5.67; N, 8.30. Found: C, 49.54; H, 5.49; N, 8.11.

[0825] 実施例 29

[(2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン 1 塩酸塩

[0826] [化223]



[0827] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.43 g, 1.0 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.30 g, 82%) として得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.99–2.16 (1H, m), 2.38–2.47 (1H, m), 2.80–2.89 (1H, m), 2.94–3.07 (2H, m), 3.08–3.28 (3H, m), 3.35–3.41 (1H, m), 3.43–3.53 (2H, m), 3.54–3.62 (1H, m), 3.95 (1H, q, J = 8.7 Hz), 4.95 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.59 (2H, brs).

LC/MS 329.0

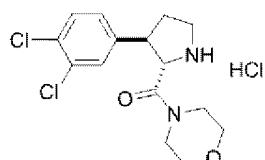
mp 286–287°C

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_2O_2Cl_2 \cdot HCl$: C, 49.27; H, 5.24; N, 7.66. Found: C, 49.36; H, 5.30; N, 7.66.

[0828] 実施例30

[$(2S^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] (モルホリン-4-イル)メタノン 1塩酸塩

[0829] [化224]



[0830] *tert*-ブチル ($2S^*, 3R^*$)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.47 g, 1.1 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.33 g, 82%) として得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.98–2.18 (1H, m), 2.33–2.47 (1H, m), 2.81–2.93 (1H, m), 2.95–3.07 (1H, m), 3.10–3.21 (1H, m), 3.24–3.62 (8H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.79 (2H, brs).

LC/MS 329.2

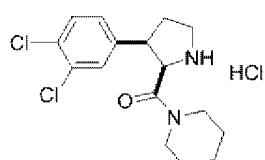
mp 246–247°C

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_2O_2Cl_2 \cdot HCl$: C, 49.27; H, 5.24; N, 7.66. Found: C, 49.21; H, 5.22; N, 7.67.

[0831] 実施例31

[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] (ピペリジン-1-イル)メタノン 1塩酸塩

[0832] [化225]



[0833] *tert*-ブチル ($2R^*, 3R^*$)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)

カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.28 g, 0.66 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.19 g, 78%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.91–1.11 (2H, m), 1.31–1.50 (4H, m), 1.96–2.12 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.84–2.92 (1H, m), 2.97–3.06 (1H, m), 3.17 (1H, td, J = 10.7, 7.4 Hz), 3.26–3.32 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.96 (1H, q, J = 9.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.50 (2H, brs).

LC/MS 327.2

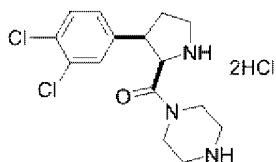
mp 262–263°C

Anal. Calcd. for C₁₆H₂₀N₂OCl₂ · HCl: C, 52.84; H, 5.82; N, 7.70. Found: C, 52.79; H, 6.07; N, 7.52.

[0834] 実施例3 2

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](ピペラジン-1-イル)メタノン 2塩酸塩

[0835] [化226]



[0836] tert-ブチル 4-{[(2R*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-カルボキシラート(0.36 g, 0.67 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.19 g, 78%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.99–2.15 (1H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 2.57–2.66 (1H,

m), 2.70–2.78 (1H, m), 2.85–3.07 (4H, m), 3.20 (1H, td, J = 10.7, 7.4 Hz), 3.53–3.63 (1H, m), 3.70–3.84 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J = 17.4, 9.1 Hz), 5.05 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.54 (4H, brs).

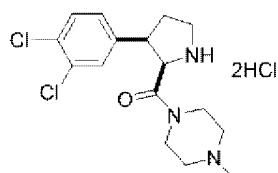
mp 266–268°C

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{19}N_3OCl_2 \cdot HCl + H_2O$: C, 42.98; H, 5.53; N, 10.02. Found: C, 43.09; H, 5.65; N, 9.97.

[0837] 実施例 3 3

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン 2塩酸塩

[0838] [化227]



[0839] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート (0.35 g, 0.78 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.12 g, 38%) として得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.69–2.46 (3H, m), 2.58–3.31 (9H, m), 3.58 (1H, brs), 3.91–4.30 (3H, m), 4.93–5.16 (1H, m), 7.17–7.27 (1H, m), 7.47–7.66 (2H, m), 8.96 (1H, brs), 10.36–11.86 (2H, m).

LC/MS 342.0

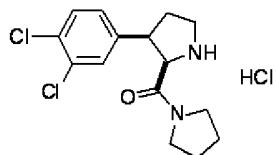
mp 249–252°C

[0840] 実施例 3 4

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン 1塩酸塩

[0841]

[化228]



[0842] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.43 g, 1.0 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.30 g, 84%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22–1.46 (2H, m), 1.57–1.80 (2H, m), 2.00–2.21 (1H, m), 2.33–2.47 (1H, m), 2.69–2.82 (1H, m), 2.82–2.94 (1H, m), 3.14–3.30 (3H, m), 3.57 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.98 (1H, q, J = 8.5 Hz), 4.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 9.65 (2H, brs).

LC/MS 313.0

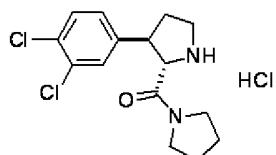
mp 227–228°C

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₇N₂OCl₂ · HCl: C, 51.52; H, 5.48; N, 8.01. Found: C, 51.24; H, 5.44; N, 7.90.

[0843] 実施例 3 5

[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] (ピロリジン-1-イル) メタノン 1 塩酸塩

[0844] [化229]



[0845] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.46 g, 1.1 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合

物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.30 g, 77%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61–1.79 (4H, m), 2.02–2.17 (1H, m), 2.34–2.45 (1H, m), 2.54–2.63 (1H, m), 3.25–3.40 (4H, m), 3.43–3.53 (1H, m), 3.54–3.65 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.83 (2H, brs).

LC/MS 313.3

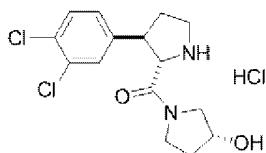
mp 188–189°C

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₈N₂OCl₂ · HCl: C, 51.52; H, 5.48; N, 8.01. Found: C, 51.39; H, 5.45; N, 8.03.

[0846] 実施例3 6

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0847] [化230]



[0848] *tert*-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート(0.14 g)のメタノール(2.0 mL)溶液に10%塩酸メタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を無色非定形固体(56 mg, 47%)として得た。

LC/MS 329.2

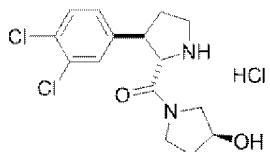
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.53–2.19 (3H, m), 2.30–2.47 (1H, m), 2.57–2.76 (1H, m), 3.12–3.67 (6H, m), 3.91–4.68 (3H, m), 7.40–7.51 (1H, m), 7.61–7.69 (1H, m), 7.75–7.86 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 9.98–10.45 (1H, m).

[0849] 実施例3 7

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3S)-3-ヒドロキ

シピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0850] [化231]



[0851] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3*S*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.16 g)のメタノール(2.0 mL)溶液に10%塩酸-メタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を無色非定形固体(30 mg, 23%)として得た。

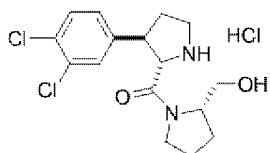
LC/MS 329.2

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.52–2.22 (4H, m), 2.30–2.46 (1H, m), 2.58–2.86 (1H, m), 3.15–3.73 (5H, m), 3.87–4.76 (3H, m), 7.41–7.53 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.74–7.85 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 9.91–10.71 (1H, m).

[0852] 実施例 3 8

[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0853] [化232]



[0854] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.13 g)のメタノール(2.0 mL)溶液に10%塩酸-メタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を無色非定形固体(0.10 g, 88%)として得た。

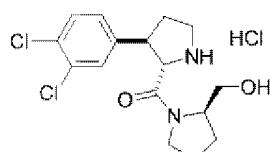
LC/MS 343.3

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14–2.46 (7H, m), 2.56–4.90 (9H, m), 7.27–7.98 (3H, m), 8.50–9.39 (1H, m), 9.87–10.39 (1H, m).

[0855] 実施例 3 9

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0856] [化233]



[0857] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.15 g)のメタノール(2.0 mL)溶液に10%塩酸-メタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を無色非定形固体(62 mg, 48%)として得た。

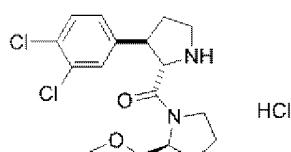
LC/MS 343.3

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.23–2.45 (7H, m), 2.56–4.83 (9H, m), 7.29–7.93 (3H, m), 8.61–9.45 (1H, m), 9.95–10.66 (1H, m).

[0858] 実施例 4 0

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0859] [化234]



[0860] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.19 g, 0.42 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、10%塩酸-メタノール溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得

られた残渣をメタノールに溶解させ、活性炭で処理した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物(0.15 g, 92%)として得た。

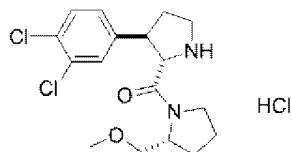
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.50–1.88 (4H, m), 1.99–2.45 (2H, m), 3.17–3.82 (10H, m), 4.01–4.40 (1H, m), 4.44–4.58 (1H, m), 7.36–7.53 (1H, m), 7.63–7.70 (1H, m), 7.73–7.84 (1H, m), 9.88 (2H, brs).

LC/MS 357.2

[0861] 実施例 4 1

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[0862] [化235]



[0863] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.19 g, 0.42 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、10%塩酸—メタノール溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノールに溶解させ、活性炭で処理した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物(0.13 g, 79%)として得た。

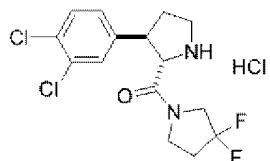
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.51–1.93 (4H, m), 2.06–2.46 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.24–3.50 (7H, m), 3.99–4.38 (1H, m), 4.53 (1H, brs), 7.34–7.85 (3H, m), 8.77–9.39 (1H, m), 10.40–10.87 (1H, m).

LC/MS 357.2

[0864] 実施例 4 2

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン 1塩酸塩

[0865] [化236]



[0866] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル]カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート(0.18 g, 0.40 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、10%塩酸-メタノール溶液(5 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をHPLCにて精製した。得られた溶液を減圧下濃縮し、1 N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、飽和になるまで塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(0.2 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより、表題化合物を無色油状物(0.066 g, 43%)として得た。

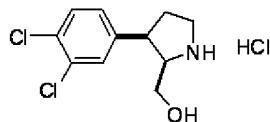
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.47 (4H, m), 2.83-3.13 (1H, m), 3.28-4.00 (6H, m), 4.38-4.65 (1H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 9.05 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

LC/MS 349.3

[0867] 実施例 4 3

[(2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1塩酸塩

[0868] [化237]



[0869] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.26 g, 0.75 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を終夜加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール/酢酸エチルより再

結晶して、表題化合物を白色結晶(0.15 g, 71%)として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.22–2.35 (2H, m), 3.15–3.28 (3H, m), 3.42–3.53 (1H, m), 3.64 (1H, q, J = 8.7 Hz), 3.84–3.95 (1H, m), 5.25 (1H, brs), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.29 (2H, brs).

LC/MS 246.0

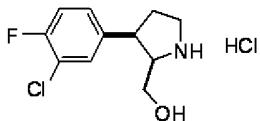
mp 167–168°C

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₃NOCl₂ · HCl: C, 46.75; H, 4.99; N, 4.96; Cl, 37.64. Found: C, 46.79; H, 4.94; N, 4.92; Cl, 37.51.

[0870] 実施例 4 4

[(2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール
1塩酸塩

[0871] [化238]



[0872] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.42 g)のエタノール(2.0 mL)溶液に11.4 M塩酸-エタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を白色固体(0.29 g, 100%)として得た。

LC/MS 230.2

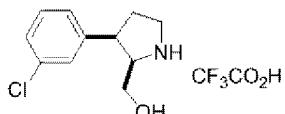
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.21–2.35 (2H, m), 3.11–3.28 (3H, m), 3.41–3.53 (1H, m), 3.56–3.70 (1H, m), 3.80–3.96 (1H, m), 5.25 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.30–7.45 (2H, m), 7.54–7.64 (1H, m), 8.96 (1H, brs), 9.72 (1H, brs).

mp 150–151°C

[0873] 実施例 4 5

[(2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1トリフルオロ酢酸塩

[0874] [化239]



[0875] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.20 g, 0.64 mmol)をメタノール(0.5 mL)および酢酸エチル(2 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(2.5 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をHPLCにて精製し、表題化合物を無色の油状物(0.10 g, 48%)として得た。

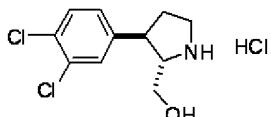
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.23-2.36 (2H, m), 3.12-3.30 (2H, m), 3.41-3.56 (1H, m), 3.64 (1H, q, J = 9.0 Hz), 3.83-3.96 (1H, m), 5.25 (1H, brs), 7.27-7.32 (1H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 8.82 (1H, brs), 9.59 (1H, brs). (1H観測できず)

LC/MS 212.3

[0876] 実施例4 6

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1塩酸塩

[0877] [化240]



[0878] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.14 g, 0.40 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(6 mL)を加えた。反応混合物を終夜加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール/酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.094 g, 82%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98-2.13 (1H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 3.16-3.31 (2H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.48-3.62 (3H, m), 5.43 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d

, $J = 2.3$ Hz), 9.00 (1H, brs), 9.66 (1H, brs).

LC/MS 246.0

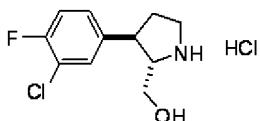
mp 140–141°C

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 46.75; H, 4.99; N, 4.96; Cl, 37.64. Found: C, 46.84; H, 4.96; N, 4.96; Cl, 37.85.

[0879] 実施例 4 7

[(2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール
1塩酸塩

[0880] [化241]



[0881] (2S*, 3R*)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.25 g)のTHF(5.0 mL)溶液に1.1 Mボラン-THF錯体THF溶液(1.3 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル(2.0 mL)に溶解し、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(2.0 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を分取HPLCにて精製して、分取したフラクションを濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(1.0 mL)に溶解し、11.4 M塩酸-エタノール溶液(1.0 mL)を加えた。溶媒を減圧留去し、減圧下乾燥して、表題化合物を淡茶色固体(14 mg, 7%)として得た。

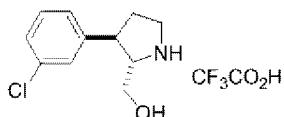
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95–2.16 (1H, m), 2.24–2.42 (1H, m), 3.18–3.66 (6H, m), 5.42 (1H, brs), 7.37–7.46 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.92 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).

LC/MS 230.2

[0882] 実施例 4 8

[$(2S^*, 3R^*)$ -3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1トリフルオロ酢酸塩

[0883] [化242]



[0884] *tert*-ブチル ($(2S^*, 3R^*)$ -3-(3-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.44 g, 1.41 mmol) を酢酸エチル (3 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (2.5 mL) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をHPLCにて精製し、表題化合物を無色の油状物 (0.11 g, 17%) として得た。

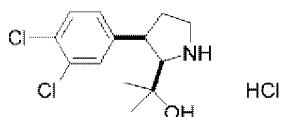
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97–2.16 (1H, m), 2.35 (1H, td, J = 8.2, 4.0 Hz), 3.15–3.29 (2H, m), 3.42 (1H, ddd, J = 11.5, 8.5, 3.4 Hz), 3.48–3.64 (3H, m), 5.42 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.31–7.44 (3H, m), 7.50 (1H, brs), 9.30 (2H, brs).

LC/MS 212.2

[0885] 実施例 4 9

2-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0886] [化243]



[0887] *tert*-ブチル ($(2R^*, 3R^*)$ -3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.52 g, 1.4 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を4時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.18 g, 42%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.99–2.13 (1H, m), 2.28–2.44 (1H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 3.48–3.59 (1H, m), 3.63–3.72 (2H, m)

, 5.05 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, brs), 10.13 (1H, brs).

LC/MS 274.0

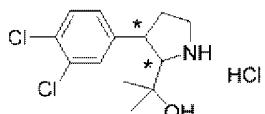
mp 220–221°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51; Cl, 34.24. Found: C, 50.30; H, 5.85; N, 4.44; Cl, 34.22.

[0888] 実施例 5 O

(+)-2,3-cis-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0889] [化244]



[0890] 参考例 4 6 で得た2,3-cis-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール（保持時間小）(0.26 g, 0.94 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(0.25 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.24 g, 83%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4665, メタノール) : +7.7 度

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.99–2.13 (1H, m), 2.28–2.44 (1H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 3.48–3.59 (1H, m), 3.63–3.72 (2H, m), 5.05 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, brs), 10.13 (1H, brs).

LC/MS 274.3

mp 250–251°C

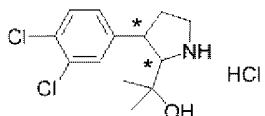
Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 50.36; H, 5.86; N, 4.30.

[0891] 実施例 5 1

(-)-2,3-cis-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-

オール 1塩酸塩

[0892] [化245]



[0893] 参考例 4 6 で得た2, 3-cis-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール（保持時間大）(0.25 g, 0.90 mmol) をメタノール(10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液(0.25 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ヘキサンより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.23 g, 81%) として得た。
比旋光度 (25°C, c=0.4695, メタノール) : -6.2 度

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.99–2.13 (1H, m), 2.28–2.44 (1H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 3.48–3.59 (1H, m), 3.63–3.72 (2H, m), 5.05 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, brs), 10.13 (1H, brs).
mp 250–251°C

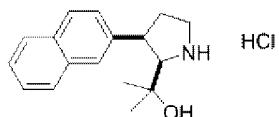
LC/MS 274.3

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₇NOCl₂ · HCl: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 49.99; H, 5.87; N, 4.40.

[0894] 実施例 5 2

2-[2(R*, 3R*)-3-(ナフタレン-2-イル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0895] [化246]



[0896] tert-ブチル (2R*, 3R*)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ナフタレン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート(0.37 g, 1.04 mmol) をエタノール(5 mL) に溶解させ、11 N 塩酸一エタノール溶液(2 mL) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテ

ルで洗浄した後、エタノールより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.2 g, 64%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, s), 0.96 (3H, s), 2.21–2.36 (1H, m), 2.37–2.57 (1H, m), 3.25–3.51 (1H, m), 3.58–3.71 (1H, m), 3.71–3.88 (2H, m), 5.05 (1H, s), 7.43–7.58 (3H, m), 7.78–7.95 (4H, m), 8.62 (1H, brs), 9.82 (1H, brs).

LC/MS 256.3

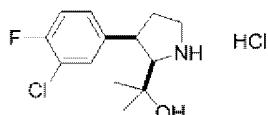
mp 203–204°C

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁NO · HCl: C, 69.97; H, 7.60; N, 4.80; O, 5.48; Cl, 12.15. Found: C, 69.81; H, 7.46; N, 4.74.

[0897] 実施例 5 3

2-[*(2R*, 3R*)*-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0898] [化247]



[0899] *tert*-ブチル (*2R*, 3R**)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.35 g)のエタノール(2.0 mL)溶液に11.4 M塩酸ーエタノール溶液(2.0 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.23 g, 80%)として得た。

LC/MS 258.4

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.91 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.97–2.19 (1H, m), 2.24–2.44 (1H, m), 3.21–3.76 (4H, m), 5.05 (1H, brs), 7.25–7.44 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 8.63 (1H, brs), 10.01 (1H, brs).

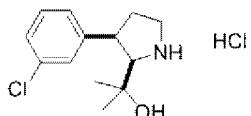
mp 204–205°C

[0900] 実施例 5 4

2-[*(2R*, 3R*)*-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール

1塩酸塩

[0901] [化248]



[0902] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.40 g, 1.18 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解させ、4 N塩酸-エタノール溶液(3 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、エタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.11 g, 34%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.05-2.19 (1H, m), 2.29-2.43 (1H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 5.07 (1H, s), 7.32 (3H, s), 7.45 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 9.85 (1H, brs).

LC/MS 240.2

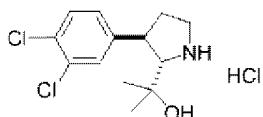
mp 212-213°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₈NOCl · HCl: C, 56.53; H, 6.93; N, 5.07; O, 5.79; Cl, 25.67. Found: C, 56.44; H, 6.79; N, 4.95.

[0903] 実施例 5 5

2-[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0904] [化249]



[0905] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.20 g, 53 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(6 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ジエチルエ

一テルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.13 g, 78%)として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.82–1.98 (1H, m), 2.29–2.44 (1H, m), 3.05–3.16 (1H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.1), 5.35 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.9), 7.61 (1H, d, J = 8.5), 7.75 (1H, d, J = 1.9), 8.48 (1H, brs), 10.14 (1H, brs).

LC/MS 274.3

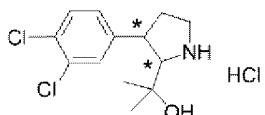
mp 265–266°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₇NOCl₂ · HCl: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 50.21; H, 5.62; N, 4.43.

[0906] 実施例 5 6

(–)-2,3-trans-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0907] [化250]



[0908] 参考例 5 1で得たtert-ブチル 2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間小）(0.62 g, 1.7 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.38 g, 74%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4750, メタノール) : -25.1 度

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.82–1.98 (1H, m), 2.29–2.44 (1H, m), 3.05–3.16 (1H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.35 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.48 (1H, brs), 10.14 (1H, brs).

LC/MS 274.3

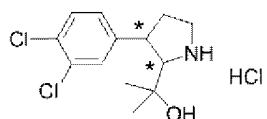
mp 271–272°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 50.32; H, 5.75; N, 4.52.

[0909] 実施例 5 7

(+)-2, 3-trans-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0910] [化251]



[0911] 参考例 5 1で得たtert-ブチル 2, 3-trans-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間大）(0.62 g, 1.6 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.39 g, 77%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4665, メタノール) : +26.3 度

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.00 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.82–1.98 (1H, m), 2.29–2.41 (1H, m), 3.06–3.16 (1H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.35 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.81 (2H, br s).

LC/MS 274.3

mp 271–272°C

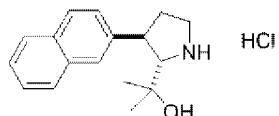
Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 50.31; H, 5.81; N, 4.45.

[0912] 実施例 5 8

2-[$(2S^*, 3R^*)$ -3-(ナフタレン-2-イル) ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール

1塩酸塩

[0913] [化252]



[0914] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.47 g, 1.3 mmol) をエタノール(5 mL)に溶解させ、11.4 N 塩酸-エタノール溶液(3 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、エタノールより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.17 g, 60%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.92–2.09 (1H, m), 2.34–2.48 (1H, m), 3.13–3.27 (1H, m), 3.38–3.51 (1H, m), 3.55–3.68 (1H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 5.38 (1H, s), 7.44–7.61 (3H, m), 7.80–7.99 (4H, m), 8.50 (1H, brs), 9.44 (1H, brs).

LC/MS 256.2

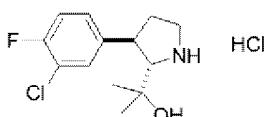
mp 230–231°C

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁NO · HCl: C, 69.97; H, 7.60; N, 4.80; O, 5.48; Cl, 12.15. Found: C, 69.69; H, 7.68; N, 4.73.

[0915] 実施例 5 9

2-[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イル] プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0916] [化253]



[0917] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.14 g) の酢酸エチル(2.0 mL)溶液に4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(2.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルより

再結晶して、表題化合物を白色粉末(96 mg, 81%)として得た。

LC/MS 258.2

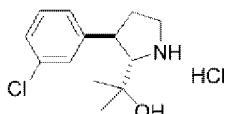
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.82–2.02 (1H, m), 2.25–2.41 (1H, m), 3.28–3.85 (4H, m), 5.34 (1H, s), 7.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.43–7.52 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.50 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

mp 214–216°C

[0918] 実施例 6 O

2-[^(2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール
1塩酸塩

[0919] [化254]



[0920] *tert*-ブチル (^(2S*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.14 g, 0.41 mmol) をエタノール(2 mL)に溶解させ、4 N 塩酸－エタノール溶液(1.5 mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、表題化合物を褐色結晶(0.09 g, 79%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.82–2.00 (1H, m), 2.29–2.43 (1H, m), 3.12 (1H, td, J = 10.5, 6.6 Hz), 3.38 (1H, dt, J = 11.0, 4.0 Hz), 3.44–3.54 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.34 (1H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.36–7.44 (2H, m), 7.53 (1H, brs), 8.46 (1H, brs), 10.02 (1H, brs).

LC/MS 240.2

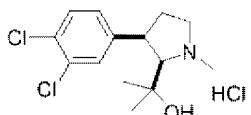
mp 193–194°C

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₈NOCl · HCl: C, 56.53; H, 6.93; N, 5.07; O, 5.79; Cl, 25.67. Found: C, 56.24; H, 6.81; N, 4.89.

[0921] 実施例 6 1

2-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0922] [化255]



[0923] 2-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩(0.080 g, 0.26 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に37%ホルムアルデヒド(0.096 mL, 1.3 mmol)水溶液、トリアセトキシほう酸ナトリウム(0.27 g, 1.3 mmol)および酢酸(0.015 mL, 0.26 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール(5 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(0.25 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.054 g, 65%)として得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.76 (3H, s), 0.93 (3H, s), 2.13-2.28 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.98 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.04-3.19 (1H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, s), 9.31 (1H, brs).

LC/MS 288.0

mp 224-225°C

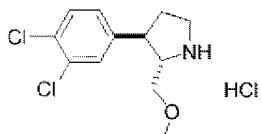
Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 51.79; H, 6.21; N, 4.31; Cl, 32.76. Found: C, 51.39; H, 6.29; N, 4.26; Cl, 32.46.

[0924] 実施例 6 2

(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1塩酸塩

[0925]

[化256]



[0926] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.17 g, 47 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶 (0.13 g, 96%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97–2.13 (1H, m), 2.29–2.42 (1H, m), 3.16–3.25 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.36–3.47 (2H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.67–3.76 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.45 (2H, brs).

LC/MS 260.0

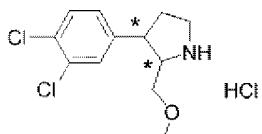
mp 161–162°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅NOCl₂ · HCl: C, 48.59; H, 5.44; N, 4.72; Cl, 35.86. Found: C, 48.61; H, 5.42; N, 4.69; Cl, 35.99.

[0927] 実施例 6 3

2, 3-trans-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル) ピロリジン 1 塩酸塩 (保持時間小)

[0928] [化257]



[0929] 参考例 5 6 で得た2, 3-trans-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル) ピロリジン (保持時間小) (0.23 g, 0.87 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (0.25 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ヘキサンにより再結晶して、表題化合物を無色結晶 (0.18 g, 69%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97–2.13 (1H, m), 2.29–2.41 (1H, m), 3.14–3.25 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.35–3.47 (2H, m), 3.55–3.64 (1H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.69 (2H, brs).

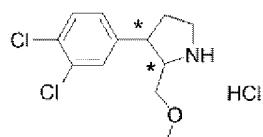
LC/MS 260.2

mp 169–170°C

[0930] 実施例 6 4

2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1塩酸塩（保持時間大）

[0931] [化258]



[0932] 参考例 5 6 で得た2,3-trans-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン（保持時間大）(0.24 g, 0.91 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(0.25 mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ヘキサンにより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.22 g, 82%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97–2.13 (1H, m), 2.29–2.41 (1H, m), 3.14–3.25 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.35–3.47 (2H, m), 3.55–3.64 (1H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.69 (2H, brs).

LC/MS 260.2

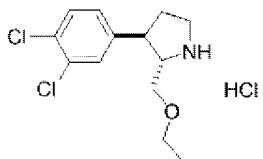
mp 165–166°C

[0933] 実施例 6 5

(2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(エトキシメチル)ピロリジン 1塩酸塩

[0934]

[化259]



[0935] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.17 g, 0.49 mmol)のDMF(5 mL)溶液に水素化ナトリウム(0.022 g, 0.54 mmol)を0°Cで加え、0°Cで10分間攪拌した。反応混合物にヨードエタン(0.12 mL, 1.5 mmol)のTHF(5 mL)溶液を0°Cで滴下し、室温で3日間攪拌した後、50°Cで1日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、無色油状物を得た。

得られた油状物をメタノール(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(6 mL)を加えた。反応混合物を終夜加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.023 g, 92%)として得た。

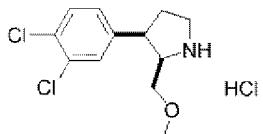
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.97-2.13 (1H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 3.16-3.29 (2H, m), 3.37-3.52 (4H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.45 (2H, brs).

LC/MS 274.0

[0936] 実施例 6 6

(2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1塩酸塩

[0937] [化260]



[0938] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.76 g, 2.1 mmol) をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を無色結晶(0.53 g, 85%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.21-2.34 (2H, m), 3.04-3.25 (3H, m), 3.15 (3H, s), 3.42-3.51 (1H, m), 3.67 (1H, q, J = 8.8 Hz), 3.97-4.07 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.56 (2H, brs).

LC/MS 260.0

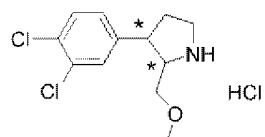
mp 162-163°C

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅NOCl₂ · HCl: C, 48.59; H, 5.44; N, 4.72. Found: C, 48.54; H, 5.44; N, 4.70.

[0939] 実施例 6 7

(-)-2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1 塩酸塩

[0940] [化261]



[0941] 参考例 5 8 で得た*tert*-ブチル 2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (保持時間小) (0.85 g, 2.4 mmol) をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.54 g, 78%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4895, メタノール) : -70.8 度

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.22-2.33 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J = 10.6, 4.2 Hz), 3.13-3.24 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.41-3.51 (1H, m), 3.68 (1H, q, J =

8.8 Hz), 4.02 (1H, td, J = 8.5, 4.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.69 (2H, brs).

LC/MS 260.2

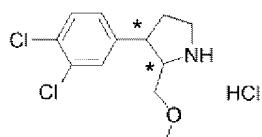
mp 187–188°C

Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 48.59; H, 5.44; N, 4.72. Found: C, 48.56; H, 5.29; N, 4.66.

[0942] 実施例 6 8

(+)-2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1
塩酸塩

[0943] [化262]



[0944] 参考例 5 8 で得たtert-ブチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（保持時間大）(0.83 g, 2.3 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、4 N塩酸一酢酸エチル溶液(20 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.62 g, 91%)として得た。

比旋光度 (25°C, c=0.4700, メタノール) : +72.4 度

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.22–2.33 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J = 10.6, 4.2 Hz), 3.13–3.24 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.41–3.51 (1H, m), 3.68 (1H, q, J = 8.8 Hz), 4.02 (1H, td, J = 8.5, 4.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.69 (2H, brs).

LC/MS 260.3

mp 187–188°C

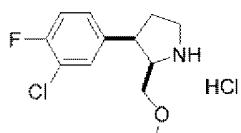
Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 48.59; H, 5.44; N, 4.72. Found: C,

48.55; H, 5.33; N, 4.69.

[0945] 実施例 6 9

(2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン
1塩酸塩

[0946] [化263]



[0947] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.54 g) の酢酸エチル (5.0 mL) 溶液に 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (5.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色粉末 (0.42 g, 96%) として得た。

LC/MS 244.3

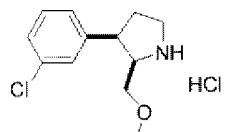
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18-2.36 (2H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.16-3.27 (1H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.59-3.75 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 7.31-7.47 (2H, m), 7.53-7.66 (1H, m), 9.58 (2H, brs).

mp 216-224°C

[0948] 実施例 7 O

(2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン 1 塩酸塩

[0949] [化264]



[0950] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.26 g, 0.80 mmol) を酢酸エチル (2.5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (2.5 mL) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。表題化合物を淡黄色の油状物 (0.16 g, 78%) として得た。

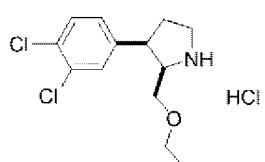
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.03–3.11 (1H, m), 3.15 (3 H, s), 3.38–3.52 (2H, m), 3.67 (2H, dd, J = 17.8, 8.7 Hz), 3.96–4.09 (1H, m), 7.28–7.52 (4H, m), 9.05 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

LC/MS 226.1

[0951] 実施例 7 1

(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(エトキシメチル)ピロリジン 1 塩酸塩

[0952] [化265]



[0953] *tert*-ブチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(エトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.50 g, 1.3 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、表題化合物を白色結晶 (0.36 g, 87%) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.21–2.34 (2H, m), 3.09–3.32 (5H, m), 3.42–3.52 (1H, m), 3.67 (1H, q, J = 8.8 Hz), 3.95–4.05 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.55 (2H, brs).

LC/MS 274.3

mp 135–136°C

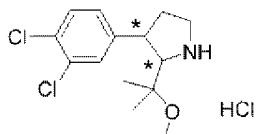
Anal. Calcd. for C₁₃H₁₈NOCl₂ · HCl: C, 50.26; H, 5.84; N, 4.51. Found: C, 49.98; H, 5.84; N, 4.36.

[0954] 実施例 7 2

2,3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(1-メトキシ-1-メチルエチル)ピロリジン 1 塩酸塩

[0955]

[化266]



[0956] 参考例 6 2 で得た tert-ブチル 2,3-cis-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-メトキシ-1-メチルエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.085 g, 0.22 mol) をメタノール (3 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (6 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノール/ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶 (0.061 g, 86%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.00–2.14 (1H, m), 2.30–2.44 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.22–3.30 (1H, m), 3.47–3.58 (1H, m), 3.64–3.74 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, br s), 10.16 (1H, brs).

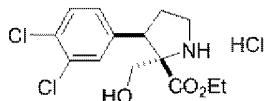
LC/MS 288.2

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₉NOCl₂ · HCl: C, 51.79; H, 6.21; N, 4.31. Found: C, 51.66; H, 6.15; N, 4.25.

[0957] 実施例 7 3

エチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-カルボキシラート 1 塩酸塩

[0958] [化267]



[0959] エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-カルボキシラート (0.16 g) のエタノール (2.5 mL) 溶液に 1.4 N 塩酸-エタノール溶液 (5.0 mL) を加え、室温で1時間、次いで60°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル/ジイソプロ

ピルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.11 g, 68%)として得た。

LC/MS 318.0

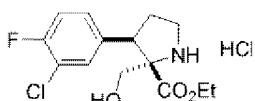
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.18–2.47 (2H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.52–3.62 (2H, m), 3.69–4.01 (4H, m), 5.98 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.70 (2H, brs).

mp 171–172°C

[0960] 実施例 7 4

エチル (2S*, 3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0961] [化268]



[0962] エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート(0.77 g)のエタノール(2.0 mL)溶液に11.4 N塩酸－エタノール溶液(2.0 mL)を加え、60°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.52 g, 70%)として得た。

LC/MS 302.1

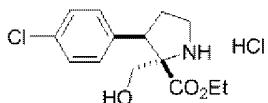
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.17–2.32 (1H, m), 2.36–2.47 (1H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.51–3.63 (2H, m), 3.68–4.00 (4H, m), 5.97 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.25–7.33 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 9.71 (2H, brs).

mp 178–180°C

[0963] 実施例 7 5

エチル (2S*, 3R*)-3-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0964] [化269]



[0965] エチル (2S*, 3R*)-1-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート (0.23 g) のエタノール (2.5 mL) 溶液に 11.4 N 塩酸-エタノール溶液 (5.0 mL) を加え、60°C で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色粉末 (0.15 g, 65%) として得た。

LC/MS 284.2

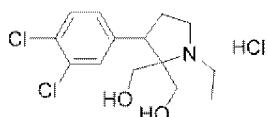
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.15–2.31 (1H, m), 2.35–2.47 (1H, m), 3.34–3.45 (1H, m), 3.51–3.62 (2H, m), 3.64–3.76 (1H, m), 3.78–4.02 (3H, m), 5.94 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.20–7.31 (2H, m), 7.37–7.49 (2H, m), 9.68 (2H, brs).

mp 210–211°C

[0966] 実施例 7 6

[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-エチルピロリジン-2,2-ジイル]ジメタノール
1 塩酸塩

[0967] [化270]



[0968] 水素化リチウムアルミニウム (0.25 g) の THF (20 mL) 懸濁液にジェチル 1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2,2-ジカルボキシラート (1.2 g) の THF (10 mL) 溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (3.0 mL) を加え、セライトろ過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ～酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で精製し、[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-エチルピロリジン-2,2-ジイル]ジメタノールを淡黄色油状物 (0.38 g, 42%) として得た。

LC/MS 304.1

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.00–2.14 (2H, m), 2.61–2.88 (4H, m), 2.96–3.14 (2H, m), 3.22–3.42 (3H, m), 3.95–4.09 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0969] [3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-エチルピロリジン-2,2-ジイル]ジメタノール(0.38 g)の酢酸エチル(4.0 mL)溶液に4 N塩酸一酢酸エチル溶液(3.0 mL)を加え、室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を淡茶色粉末(0.34 g, 80%)として得た。

LC/MS 304.1

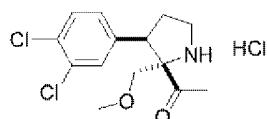
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27–1.44 (3H, m), 2.07–2.65 (2H, m), 2.76–4.06 (9H, m), 5.30–5.69 (1H, m), 5.78–6.09 (1H, m), 7.29–7.88 (3H, m), 9.28–9.98 (1H, m).

mp 208–209°C

[0970] 実施例 77

1-[^(2S^*, 3R^*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]エタノン 1塩酸塩

[0971] [化271]



[0972] tert-ブチル ^(2S^*, 3R^*)-2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.20 g)の酢酸エチル(4.0 mL)溶液に4 N塩酸一酢酸エチル溶液(4.0 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.14 g, 85%)として得た。

LC/MS 302.2

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.61 (3H, s), 2.03–2.20 (1H, m), 2.33–2.48 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.37–3.43 (1H, m), 3.46–3.57 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J =

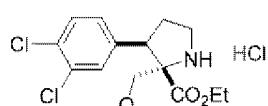
9.3, 8.0 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.47 (2H, brs).

mp 237–238°C

[0973] 実施例 7 8

エチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0974] [化272]



[0975] 1-tert-ブチル 2-エチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (0.86 g) の酢酸エチル (5.0 mL) 溶液に4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (5.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色粉末 (0.60 g, 82%) として得た。

LC/MS 332.3

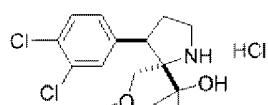
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.19–2.47 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.38–3.49 (1H, m), 3.52–3.66 (2H, m), 3.70–4.00 (4H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.90 (2H, brs).

mp 172–173°C

[0976] 実施例 7 9

2-[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール 1塩酸塩

[0977] [化273]



[0978] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパ

ン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(28 mg)の酢酸エチル(1.0 mL)溶液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液(1.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(13 mg, 54%)として得た。

LC/MS 318.2

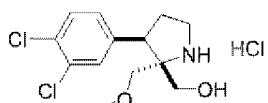
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.71 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.06-2.24 (1H, m), 2.34-2.47 (1H, m), 3.05 (1H, brs), 3.39-3.51 (4H, m), 3.59-3.84 (3H, m), 5.36 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.41 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

mp 229-231°C

[0979] 実施例 8 O

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1塩酸塩

[0980] [化274]



[0981] 80a) [(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]メタノール

エチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(290 mg)のTHF(5.0 mL)懸濁液に水素化リチウムアルミニウム(60 mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水(0.5 mL)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)および水(0.5 mL)を順次加え、セライトろ過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1～酢酸エチルのみ)で精製し、表題化合物を無色非定形固体(0.13 g, 57%)として得た。

LC/MS 290.0

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.97-2.15 (2H, m), 2.77-3.27 (8H, m), 3.30 (3H, s),

4.18 (1H, brs), 7.24 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0982] 80b) [(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]メタノール 1塩酸塩

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]メタノール(0.13 g)の酢酸エチル(2.0 mL)溶液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液(2.0 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.13 g, 92%)として得た。

LC/MS 290.2

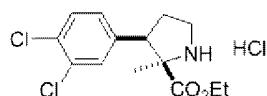
NMR (DMSO-d₆) δ : 2.19-2.31 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 3.10-3.50 (7H, m), 3.51-3.56 (3H, m), 5.45 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 9.20 (2H, brs).

mp 193-194°C

[0983] 実施例 8 1

エチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩

[0984] [化275]



[0985] 1-tert-ブチル 2-エチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート(0.16 g)の酢酸エチル(4.0 mL)溶液に4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(4.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を減圧下乾燥して、表題化合物を淡黄色非定形固体(0.14 g, 100%)として得た。

LC/MS 302.0

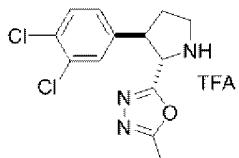
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.65 (3H, s), 2.25-2.48 (2H, m), 3.37-3.68 (3H, m), 3.72-4.02 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-

7.58 (1H, m), 7.58–7.67 (1H, m), 9.94 (2H, brs).

[0986] 実施例 8 2

2-[$(2S^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 1トリフルオロ酢酸塩

[0987] [化276]



[0988] *tert*-ブチル ($2S^*, 3R^*$)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (90 mg, 0.23 mmol) のトルエン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、飽和になるまで塩化ナトリウムを加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をHPLCで精製することにより、表題化合物を白色固体 (84 mg, 90%) として得た。

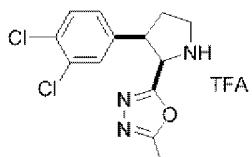
NMR (DMSO- d_6) δ 2.13–2.30 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.52–2.61 (1H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 3.57–3.66 (1H, m), 3.84–3.97 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.18 (2H, brs).

LC/MS 298.1

[0989] 実施例 8 3

2-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 1トリフルオロ酢酸塩

[0990] [化277]



[0991] *tert*-ブチル ($2R^*, 3R^*$)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オ

キサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.36 g, 0.90 mmol)のトルエン(3 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(3 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、飽和になるまで塩化ナトリウムを加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をHPLCで精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.26 g, 70%)として得た。

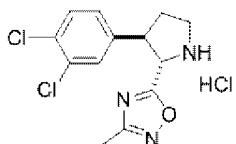
NMR (DMSO-d₆) δ 2.37 (3H, s), 2.46–2.56 (2H, m), 3.45–3.56 (1H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J = 17.8, 9.1 Hz), 5.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.27 (2H, brs).

LC/MS 298.3

[0992] 実施例 8 4

5-[(2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 1 塩酸塩

[0993] [化278]



[0994] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.17 g, 0.43 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(6 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル/ジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を白色結晶(0.13 g, 91%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ 2.12–2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53–2.62 (1H, m), 3.38–3.50 (1H, m), 3.54–3.66 (1H, m), 3.76–3.90 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz)

), 7.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.55 (2H, brs).

LC/MS 298.3

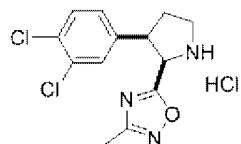
mp 234–235°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{13}N_3OCl_2 \cdot HCl$: C, 46.66; H, 4.22; N, 12.56. Found: C, 46.70; H, 4.22; N, 12.57.

[0995] 実施例 8 5

5-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール 1塩酸塩

[0996] [化279]



[0997] *tert*-ブチル $(2R^*, 3R^*)$ -3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.51 g, 1.3 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色結晶 (0.25 g, 58 %) として得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.29 (3H, s), 2.36–2.56 (2H, m), 3.44–3.55 (1H, m), 3.66–3.76 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 5.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.49–7.54 (2H, m), 10.67 (2H, brs).

LC/MS 298.1

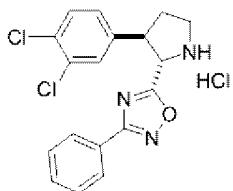
mp 275–276°C

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{13}N_3OCl_2 \cdot HCl$: C, 46.66; H, 4.22; N, 12.56. Found: C, 46.54; H, 4.24; N, 12.36.

[0998] 実施例 8 6

5-[$(2S^*, 3R^*)$ -3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール 1塩酸塩

[0999] [化280]



[1000] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.33 g, 0.72 mmol) をメタノール(5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノールより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.22 g, 77%) として得た。
 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18-2.34 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 5.32 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.51-7.70 (5H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.01 (2H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 10.72 (2H, brs).

LC/MS 360.1

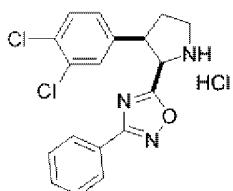
mp 202-203°C

Anal. Calcd. for C₁₈H₁₅N₃OCl₂ · HCl: C, 54.50; H, 4.07; N, 10.59. Found: C, 54.44; H, 4.07; N, 10.62.

[1001] 実施例 8 7

5-[(2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]-3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール 1 塩酸塩

[1002] [化281]



[1003] *tert*-ブチル (2*R*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.51 g, 1.1 mmol) をメタノール(5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液(10 mL) を加え

た。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノールより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.32 g, 73%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.53–2.63 (2H, m), 3.48–3.61 (1H, m), 3.76–3.87 (1H, m), 4.06–4.16 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.47–7.66 (5H, m), 7.92–7.98 (2H, m), 10.64 (2H, brs).

LC/MS 360.2

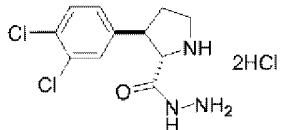
mp 206–207°C

Anal. Calcd. for C₁₈H₁₅N₃OCl₂ · HCl: C, 54.50; H, 4.07; N, 10.59. Found: C, 54.48; H, 4.07; N, 10.59.

[1004] 実施例 8 8

(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド 2塩酸塩

[1005] [化282]



[1006] tert-ブチル (2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(0.14 g, 0.35 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解させ、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(6 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.10 g, 92%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.12 (1H, m), 2.36–2.47 (1H, m), 3.26–3.41 (1H, m), 3.43–3.59 (2H, m), 4.26 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.26 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 11.41 (1H, brs). (2H観測できず)

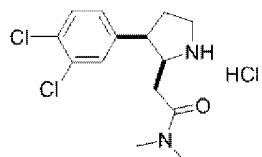
LC/MS 274.1

[1007] 実施例 8 9

2-[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-N, N-ジメチルア

セトアミド 1塩酸塩

[1008] [化283]



[1009] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (0. 090 g, 0. 22 mmol) を10%塩酸-メタノール (10 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を淡黄色油状物 (0. 063 g, 93%) として得た。

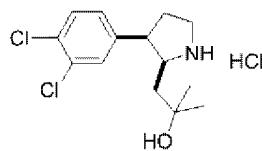
NMR (DMSO-d₆) δ : 2.15-2.34 (3H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.39-3.48 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.11 (1H, q, J = 5.2 Hz), 4.17-4.26 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.40 (2H, brs).

LC/MS 301.2

[1010] 実施例 9 O

1-[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール 1塩酸塩

[1011] [化284]



[1012] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0. 14 g, 0. 36 mmol) を10%塩酸-メタノール (10 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、表題化合物を白色結晶 (0. 050 g, 43%) として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02-1.08 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.46

(1H, dd, $J = 14.7, 11.1$ Hz), 2.07–2.24 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 3.14–3.29 (1H, m), 3.43–3.55 (1H, m), 3.65 (1H, q, $J = 8.0$ Hz), 3.99–4.10 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.57–7.65 (2H, m), 9.14 (2H, brs).

LC/MS 288.2

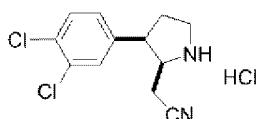
mp 211–213°C

Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NOCl_2 \cdot HCl$: C, 51.79; H, 6.21; N, 4.31. Found: C, 51.63; H, 6.18; N, 4.20.

[1013] 実施例9 1

[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]アセトニトリル 1
塩酸塩

[1014] [化285]



[1015] *tert*-ブチル (2S*, 3R*)-2-(シアノメチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.17 g, 0.48 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、4 N 塩酸一酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノールより再結晶して、表題化合物を白色結晶 (0.070 g, 50%) として得た。

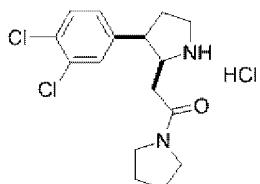
NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.25–2.36 (2H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 17.3, 6.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 17.3, 7.7$ Hz), 3.15–3.29 (1H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 3.73 (1H, q, $J = 8.6$ Hz), 4.22 (1H, q, $J = 7.7$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.99 (2H, brs).

LC/MS 255.0

[1016] 実施例9 2

2-[(2S*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン 1 塩酸塩

[1017] [化286]



[1018] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.11 g, 0.27 mmol) を10%塩酸ーメタノール(10 mL)に溶解させ、室温で5時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノール／ヘキサンより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.059 g, 61%)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57–1.81 (4H, m), 2.12–2.37 (3H, m), 2.40–2.46 (1H, m), 2.87–2.96 (1H, m), 3.07–3.25 (4H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 3.68 (1H, dd, J = 17.4, 8.3 Hz), 4.20–4.28 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.58–7.62 (2H, m), 9.27 (2H, brs).

LC/MS 327.1

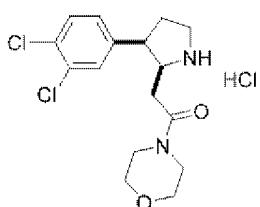
mp 201–202°C

Anal. Calcd. for C₁₆H₂₀N₂OCl₂ · HCl: C, 52.84; H, 5.82; N, 7.70. Found: C, 52.95; H, 5.82; N, 7.44.

[1019] 実施例9 3

2-[(2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-2-イル]-1-(モルホリン-4-イル) エタノン 1塩酸塩

[1020] [化287]



[1021] *tert*-ブチル (2*S*^{*}, 3*R*^{*})-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (0.11 g, 0.24 mmol) を10%塩酸ーメタノール(10 mL)に溶解させ、室温で5時間攪拌した後、減圧下溶

媒を留去することにより、表題化合物を無色油状物(0.091 g, 100%)として得た。

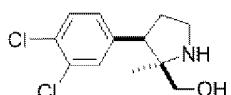
NMR (DMSO-d₆) δ : 2.19–2.37 (3H, m), 2.51–2.60 (1H, m), 3.04–3.27 (5H, m), 3.36–3.59 (5H, m), 3.62–3.74 (1H, m), 4.21–4.31 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.57–7.63 (2H, m), 9.04 (1H, brs), 9.55 (1H, brs).

LC/MS 343.1

[1022] 実施例 9 4 – 1

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]メタノール

[1023] [化288]



[1024] LAH(0.29 g, 7.5 mmol)のTHF(19 mL)懸濁液に、エチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(1.3 g, 3.8 mmol)を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物に、水(1.0 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL)および水(1.0 mL)を順次加え、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ～酢酸エチル/メタノール=4/1)で精製し、表題化合物を無色油状物(0.33 g, 34%)として得た。

LC/MS 260.1

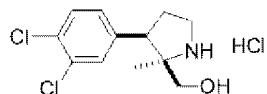
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.06 (3H, s), 1.92–2.25 (2H, m), 2.56–2.75 (1H, m), 2.77–3.18 (5H, m), 4.06 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.37–7.65 (2H, m).

mp 223°C

[1025] 実施例 9 4 – 2

[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]メタノール 1塩酸塩

[1026] [化289]



[1027] [(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]メタノール(0.33 g, 1.3 mmol)のメタノール(3.0 mL)溶液に塩酸メタノール溶液(3.0 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.32 g, 85%)として得た。

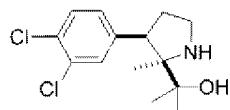
LC/MS 260.2

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 2.76–3.11 (1H, m), 3.16–3.48 (4H, m), 5.49 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.51–7.87 (2H, m), 8.60–9.74 (2H, m).

[1028] 実施例9 5 – 1

2-[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール

[1029] [化290]



[1030] エチル (2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート 1塩酸塩(0.27 g, 0.8 mmol)のTHF(8.0 mL)溶液に、1 Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(8.0 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライイト濾過した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物を淡黄色油状物(0.21 g, 91%)として得た。

LC/MS 288.1

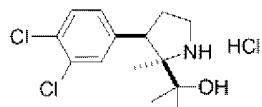
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.61–1.55 (14H, m), 2.16–2.40 (2H, m), 7.30–7.68 (3H, m).

[1031] 実施例9 5 – 2

2-[(2R*, 3R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール

ン-2-オール 1塩酸塩

[1032] [化291]



[1033] 2-[$(2R^*, 3R^*)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール(0.093 g, 0.32 mmol)のメタノール(1.0 mL)溶液に塩酸-メタノール溶液(1.0 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール／ジエチルエーテルより再結晶して、表題化合物を白色粉末(0.067 g, 64%)として得た。

LC/MS 288.2

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.82 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.46 (3H, s), 2.20–2.43 (2H, m), 3.36–3.61 (3H, m), 5.23 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.32 (1H, br s), 9.20 (1H, brs).

mp 210°C

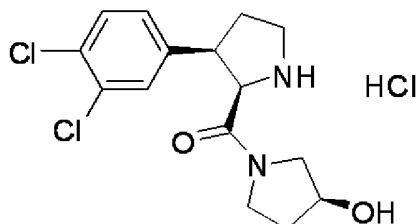
[1034] 実施例9 6

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例9 6の化合物を合成した。

[1035] 実施例9 7

[$(2R, 3R)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][$(3S)$ -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン 1塩酸塩

[1036] [化292]



[1037] $tert$ -ブチル [$(2R, 3R)$ -3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.30 g, 0.

70 mmol)を10%塩酸メタノール溶液(10 mL)に溶解させ、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を淡黄色結晶(0.18 g, 70%, 融点 243–244°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25–1.39 (0.6H, m), 1.46–1.68 (1H, m), 1.76–1.89 (0.4H, m), 2.03–2.19 (1H, m), 2.36–2.47 (1H, m), 2.69 (0.4H, d, J = 13.3 Hz), 2.85–3.08 (1.6H, m), 3.16–3.30 (2.6H, m), 3.44–3.62 (1.4H, m), 3.88–4.02 (1.6H, m), 4.11–4.15 (0.4H, m), 4.69–4.78 (1.4H, m), 5.13 (0.6H, d, J = 3.4 Hz), 7.20–7.29 (1H, m), 7.50–7.61 (2H, m), 9.46 (2H, br s).

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₈N₂O₂Cl₂ · HCl: C, 49.27; H, 5.24; N, 7.66. Found: C, 49.01; H, 5.29; N, 7.48.

LC/MS 329.1

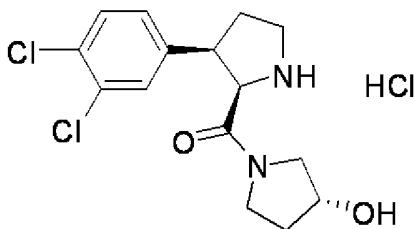
[1038] 実施例98および99

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例98および99の化合物を合成した。

[1039] 実施例100

[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン 1 塩酸塩

[1040] [化293]



[1041] tert-ブチル (2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラート(0.20 g, 0.47 mmol)を10%塩酸メタノール溶液(10 mL)に溶解させ、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取HPLCにより精製した。得られた溶液を減圧下濃縮し、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、飽和状態になる

まで塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣のメタノール(10 mL)溶液に10%塩酸メタノール溶液(0.20 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を白色結晶(0.10 g, 59%, 融点 207–209°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (0.6H, d), 1.43–1.54 (0.4H, m), 1.67–1.81 (1H, m), 2.03–2.21 (1H, m), 2.36–2.47 (1H, m), 2.72–3.09 (2H, m), 3.13–3.28 (2H, m), 3.35–3.64 (2H, m), 3.90–4.04 (1.6H, m), 4.19–4.26 (0.4H, m), 4.65 (0.4H, d, J = 8.7 Hz), 4.71 (0.6H, d, J = 9.5 Hz), 4.92 (0.4H, d, J = 3.0 Hz), 5.00 (0.6H, d, J = 3.0 Hz), 7.22–7.28 (1H, m), 7.50–7.61 (2H, m), 9.42 (2H, br s).

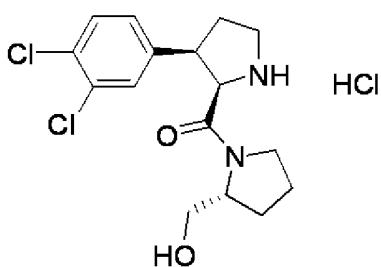
Anal. Calcd. for C₁₅H₁₈N₂O₂Cl₂ · HCl + 0.3H₂O: C, 48.55; H, 5.32; N, 7.55. Found: C, 48.46; H, 5.32; N, 7.49.

LC/MS 329.0

[1042] 実施例 1 O 1

[(2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン 1 塩酸塩

[1043] [化294]



[1044] (2R, 3R)-1-(tert-ブトキカルボニル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.30 g, 0.83 mmol)のDMF(5 mL)溶液にHOBT(0.19 g, 1.2 mmol)とWSC(0.24 g, 1.2 mmol)を加えた。これに(2R)-ピロリジン-2-イルメタノール(0.17 mL, 1.7 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行った。得られた抽出液を飽和炭酸水素ナト

リウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。これを10%塩酸メタノール溶液(10 mL)に溶解させ、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をエタノール／酢酸エチルより再結晶して、表題化合物を淡黄色結晶(0.19 g, 66%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81–0.96 (0.6H, m), 1.28–1.38 (0.6H, m), 1.51–1.77 (2.8H, m), 2.03–2.44 (2H, m), 2.77–2.95 (1H, m), 3.11–3.29 (4H, m), 3.51–3.63 (1.6H, m), 3.78 (0.4H, br s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.63 (0.4H, t), 4.69 (0.4H, d, J = 9.5 Hz), 5.02 (0.6H, d, J = 9.8 Hz), 5.15 (0.6H, t, J = 5.1 Hz), 7.24–7.33 (1H, m), 7.54–7.65 (2H, m), 9.32 (2H, br s).

LC/MS 343.0

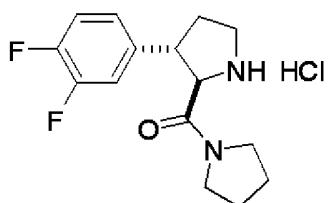
[1045] 実施例 102～181

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例 102～181 の化合物を合成した。

[1046] 実施例 182

[(2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン 1 塩酸塩

[1047] [化295]



[1048] *tert*-ブチル (2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.1 g) に 4 規定塩酸-酢酸エチル溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルより結晶化して、標題化合物を無色結晶(0.06 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63–1.98 (4H, m), 2.20–2.68 (3H, m), 3.22–3.74 (5H, m), 3.87 (1H, ddd, J = 10.9, 7.7, 3.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94–7.57 (3H, m), 9.69–10.26 (2H, m).

LC/MS 281.5

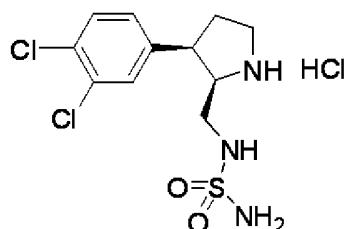
[1049] 実施例 183～219

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例 183～219 の化合物を合成した。

[1050] 実施例 220

N-{[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}スルファミド 1 塩酸塩

[1051] [化296]



[1052] tert-ブチル (2R,3R)-2-({[(tert-ブキシカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.51 g) をエタノール (4 mL) に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 (8 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール-酢酸エチルより結晶化して、標題化合物を無色結晶 (0.31g, 融点 174–175°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14–2.44 (2H, m), 2.61 (1H, dt, J = 14.7, 4.3 Hz), 2.84 (1H, ddd, J = 14.0, 11.0, 6.8 Hz), 3.15–3.29 (1H, m), 3.45–3.56 (1H, m), 3.71 (1H, q, J = 8.4 Hz), 4.01 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.71 (2H, s), 6.81 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.29–7.49 (1H, m), 7.56–7.75 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 9.89 (1H, brs).

LC/MS 324.2

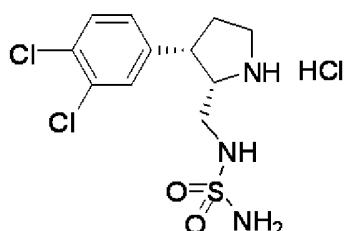
[1053] 実施例 221

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例 221 の化合物を合成した。

[1054] 実施例 222

N-{[(2S, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}スルファミド 1 塩酸塩

[1055] [化297]



[1056] *tert*-ブチル (2S, 3S)-2-{[(*tert*-ブトキカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.23 g) をエタノール(2 mL)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール-酢酸エチルより結晶化して、標題化合物を無色結晶(0.132 g, 融点 174–176°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.15–2.41 (2H, m), 2.61 (1H, dt, J = 14.4, 4.4 Hz), 2.82 (1H, ddd, J = 13.9, 11.1, 7.2 Hz), 3.12–3.28 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 14.6, 7.8 Hz), 3.71 (1H, q, J = 8.3 Hz), 4.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.71 (2H, s), 6.80 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58–7.74 (2H, m), 9.03 (1H, brs), 9.83 (1H, brs)

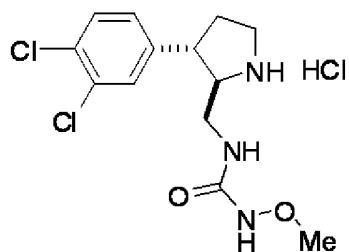
LC/MS 324.2

[1057] 実施例 223

1-{[(2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}-3-メトキシ尿素 1 塩酸塩

[1058]

[化298]



[1059] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(メトキシカルバモイル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (0.36 g)をエタノール (2 mL)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を無色固体(0.25 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94–2.11 (1H, m), 2.25–2.43 (1H, m), 3.11–3.30 (2H, m), 3.36–3.54 (6H, m), 3.59–3.69 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.14–9.72 (3H, m).

LC/MS 318.2

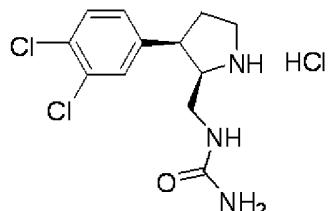
[1060] 実施例 224

上記と同様の方法により、以下の表に示す実施例 224 の化合物を合成した。

[1061] 実施例 225

1-{[(2*R*, 3*R*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}尿素 1塩酸塩

[1062] [化299]



[1063] *tert*-ブチル (2*R*, 3*R*)-2-{(カルバモイルアミノ)メチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.12 g)をエタノール(2 mL)に溶

解させ、4規定塩酸一酢酸エチル溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール一酢酸エチルより結晶化して、標題化合物を無色結晶(0.093 g, 融点 209–210°C)として得た。

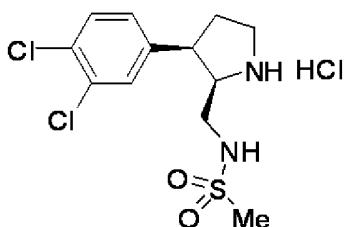
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.18–2.38 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.83–3.03 (1H, m), 3.08–3.31 (1H, m), 3.41–3.57 (1H, m), 3.57–3.72 (1H, m), 3.89 (1H, brs), 6.24 (1H, brs), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.50–7.71 (2H, m), 9.39 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).

LC/MS 288.2

[1064] 実施例 2 2 6

N-{[(2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}メタンスルホンアミド 1 塩酸塩

[1065] [化300]



[1066] tert-ブチル (2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート(0.24 g)をエタノール(2 mL)に溶解させ、4規定塩酸一酢酸エチル溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール一ジイソプロピルエーテルより結晶化して、標題化合物を無色結晶(0.177 g, 融点 137–138°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19–2.30 (1H, m), 2.30–2.43 (1H, m), 2.73 (1H, dt, J = 14.0, 4.7 Hz), 2.85–3.00 (4H, m), 3.17–3.30 (1H, m), 3.51 (1H, ddd, J = 11.6, 8.4, 3.8 Hz), 3.72 (1H, q, J = 8.7 Hz), 3.89–4.03 (1H, m), 7.28–7.42 (2H, m), 7.59–7.72 (2H, m), 9.37–9.74 (2H, m)

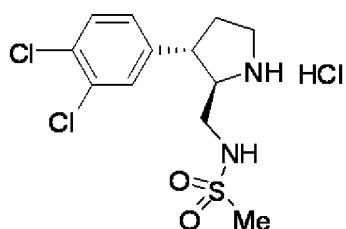
Anal. Calcd for $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O_3S \cdot HCl$: C, 40.07; H, 4.76; N, 7.79. Found: C, 40.22; H, 4.71; N, 7.86.

LC/MS 323.2, 325.3

[1067] 実施例 2 2 7

N-{[(2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}メタンスルホンアミド 1 塩酸塩

[1068] [化301]



[1069] tert-ブチル (2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(メチルスルホニル]アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (185 mg, 0.437 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に 2 規定塩化水素-エタノール溶液 (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物を無色結晶 (154 mg, 98%, 融点 203–205 °C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95–2.10 (1H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–3.50 (5H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.80–10.20 (2H, br).

LC/MS 323.2 [M⁺]

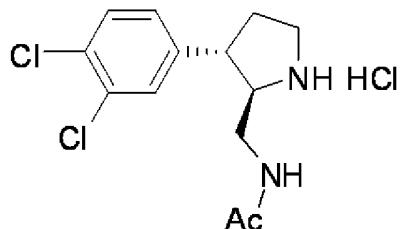
Anal. Calcd. for $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O_2S \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$: C, 39.67; H, 4.83; N, 7.71. Found: C, 39.52; H, 4.75; N, 7.72.

[1070] 実施例 2 2 8

N-{[(2R, 3S)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アセトアミド 1 塩酸塩

[1071]

[化302]



[1072] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-2-[(アセチルアミノ)メチル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(39 mg, 0.10 mmol) のエタノール(2 mL) 溶液に 2 規定塩化水素ーエタノール溶液(5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、エタノールー酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物を無色結晶(29 mg, 90%, 融点174–176°C)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77 (3H, s), 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.45 (1H, m), 3.10–3.70 (6H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.20–8.35 (1H, m), 8.90–9.20 (1H, br), 9.60–9.95 (1H, br).

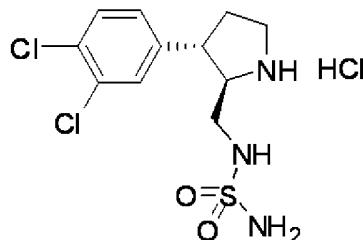
LC/MS 287.0 [M⁺]

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆Cl₂N₂O · HCl · 0.2H₂O: C, 47.71; H, 5.36; N, 8.56. Found: C, 47.69; H, 5.26; N, 8.65

[1073] 実施例 2 2 9

N-{[(2*R*, 3*S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}硫酸ジアミド 1 塩酸塩

[1074] [化303]



[1075] *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-2-({[(*tert*-ブトキカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1

35 mg, 0.257 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に 2 規定塩化水素-エタノール溶液 (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、エタノールから結晶化させることにより、表題化合物を無色結晶 (75 mg, 81%, 融点 202–203°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.45 (1H, m), 3.00–3.55 (5H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 6.74 (2H, s), 6.80–7.00 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.90–9.20 (1H, br), 9.60–9.90 (1H, br).

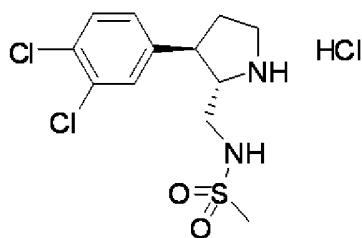
LC/MS 323.9 [M⁺]

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅Cl₂N₃O₂S · HCl: C, 36.63; H, 4.47; N, 11.65. Found: C, 36.56; H, 4.43; N, 11.55.

[1076] 実施例 2 3 O

N-[(2S, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}メタンスルホンアミド 1 塩酸塩

[1077] [化304]



[1078] tert-ブチル (2S, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (295 mg, 0.699 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に 7 規定塩化水素-エタノール溶液 (5 mL) を加え、室温で 20 分攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、エタノールから結晶化させることにより、表題化合物を無色結晶 (233 mg, 93%, 融点 204–205°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95–2.10 (1H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.50 (5H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10–9.30 (1H, br),

9.75–9.95 (1H, br).

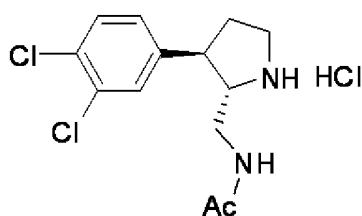
LC/MS 323.2 [M⁺]

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₂S · HCl: C, 40.07; H, 4.76; N, 7.79. Found: C, 40.05; H, 4.87; N, 7.71.

[1079] 実施例 231

N-{[(2S, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アセトアミド 1 塩酸塩

[1080] [化305]



[1081] *tert*-ブチル (2S, 3R)-2-[(アセチルアミノ)メチル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (270 mg, 0.697 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に7規定塩化水素ーエタノール溶液 (5 mL) を加え、室温で20分攪拌した。減圧下、溶媒を留去することにより、表題化合物を無色結晶 (189 mg, 84%, 融点174–175°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77 (3H, s), 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.45 (1H, m), 3.10–3.70 (6H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20–8.35 (1H, m), 9.05–9.30 (1H, br), 9.75–9.95 (1H, br).

LC/MS 287.2 [M⁺]

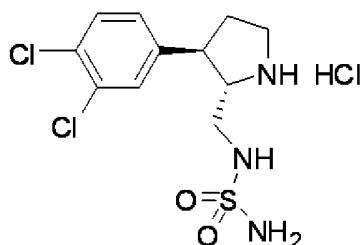
Anal. Calcd. for C₁₃H₁₆Cl₂N₂O · HCl: C, 48.24 H, 5.29; N, 8.66. Found: C, 48.23; H, 5.38; N, 8.63

[1082] 実施例 232

N-{[(2S, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}硫酸ジアミド 1 塩酸塩

[1083]

[化306]



[1084] *tert*-ブチル (2*S*, 3*R*)-2-({[(*tert*-ブトキカルボニル)スルファモイル]アミノ}メチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート (260 mg, 0.257 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に 2 規定塩化水素-エタノール溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、エタノールから結晶化させることにより、表題化合物を無色結晶 (75 mg, 81%, 融点202–204°C) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.45 (1H, m), 3.00–3.55 (5H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 6.75 (2H, s), 6.80–7.00 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.05–9.30 (1H, br), 9.75–10.00 (1H, br).

LC/MS 324.2 [M⁺]

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅Cl₂N₃O₂S · HCl: C, 36.63; H, 4.47; N, 11.65. Found: C, 36.83; H, 4.57; N, 11.68.

[1085] 上記と同様の方法により合成した実施例96、98、99、102～181、183～219、221および224の化合物を、以下の表1～12に示す。なお、表中のMSは実測値を示す。また、MSのデータを記載していない化合物については、NMRのデータを記載した。

表1～12に記載した化合物の構造式において、「–NH–」は「–N–」と略記されている。

[1086]

[表1]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
96	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	343.1
98	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	329.1
99	(2S)-1-[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	384.2
102	[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル エチルカルバマート		HCl	317.2
103	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール		HCl	246.1
104	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール (保持時間小)		HCl	246.1
105	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノール (保持時間大)		HCl	246.1
106	(2S,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸		HCl	
	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.07–2.22 (1H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.22–3.33 (1H, m), 3.49–3.59 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 17.0, 8.3 Hz), 4.58 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58–7.63 (2H, m), 9.21 (1H, br s), 10.63 (1H, br s), 13.67 (1H, br s).			
107	[(2R*,3R*)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル] (モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	311.2
108	[(2S,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	329.0

[1087]

[表2]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
109	[(2S,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	343.1
110	2-[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン		HCl	374.9
111	[(2R,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	328.7
112	[(2R,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	328.8
113	(2R)-ピロリジン-2-イルメチル (2R,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート		2HCl	342.9
114	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	328.6
115	[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	328.7
116	[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	328.7
117	(2S)-ピロリジン-2-イルメチル (2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート		2HCl	342.7
118	エチル (2R*,3R*)-2-(クロロメチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート		HCl	337.6

[1088]

[表3]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
119	(2R)-ピロリジン-2-イルメチル (2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート		2HCl	343.0
120	[(2R,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル][(3S)-3ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン		HCl	329.0
121	(2R*,3R*)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	271.1
122	メチル [(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]カルバマート		HCl	302.7
123	エチル [(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]カルバマート		HCl	316.7
124	(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピロリジン		HCl	305.0
125	N-[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド		HCl	323.0
126	1-[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタンアミン		2HCl	245.0
127	1-[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-N,N-ジメチルメタンアミン		2HCl	273.1
128	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	343.0

[1089]

[表4]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
129	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](4-メキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	357.1
130	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	315.0
131	アゼチジン-1-イル[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノン		HCl	299.0
132	1-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルピペリジン-4-オン		HCl	341.0
133	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](1,3-チアゾリジン-3-イル)メタノン		HCl	330.9
134	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-メキシアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	329.0
135	(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸		HCl	
	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.07–2.21 (1H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.22–3.32 (1H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 17.0, 8.3 Hz), 4.58 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.59–7.63 (2H, m), 9.17 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 13.69 (1H, br s).			
136	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](4ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	342.6
137	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](4-メキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	356.6
138	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	314.6

[1090]

[表5]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
139	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-メキシアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	328.8
140	メチル (2S,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボキシラート		HCl	274.0
141	N-[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチルアセトアミド		HCl	287.1
142	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3,3-ジフルオロオロアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	335.0
143	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3,3-ジフルオロオロアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	335.0
144	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		HCl	313.1
145	[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-フルオロオロアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	317.0
146	[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル](3-フルオロオロアゼチジン-1-イル)メタノン		HCl	317.0
147	アゼチジン-1-イル[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メタノン		HCl	299.0
148	2-[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン		HCl	374.7

[1091]

[表6]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
149	1-[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-N,N-ジメチルメタンアミン		2HCl	272.7
150	2-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド		HCl	300.7
151	(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピロリジン		HCl	326.9
152	1-[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン		HCl	312.8
153	4-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]アセチル]モルホリン		HCl	342.6
154	[(2R*,3S*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メタノール		HCl	246.1
155	2-[(2R*,3S*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール		HCl	274.1
156	2-[(2R*,3R*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール		HCl	274.3
157	(2R*,3R*)-N,N-ジメチル-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	287.1
158	[(2R*,3S*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	329.1

[1092]

[表7]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
159	[(2R*,3R*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メタノール		HCl	246.4
160	(2R*,3R*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)-2-(メキシメチル)ピロリジン		HCl	260.5
161	7-クロロ-5-[(2R*,3S*)-2-エチルピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール		HCl	250.1
162	1-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]エタノン		HCl	258.0
163	1-[(2R,3S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-1-オン		HCl	272.0
164	7-クロロ-5-[(2R*,3S*)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール		HCl	278.3
165	7-クロロ-5-[(2R*,3R*)-2-エチルピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール		HCl	250.1
166	4-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチルモルホリン		2HCl	315.4
167	(2R*,3S*)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	287.3
168	1-[(2S,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]プロパン-1-オン		HCl	274.0

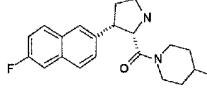
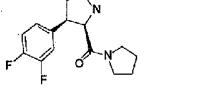
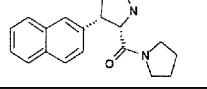
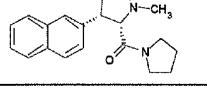
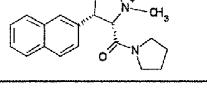
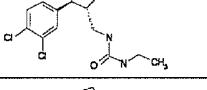
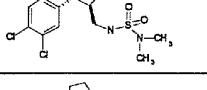
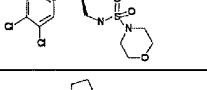
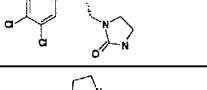
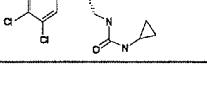
[1093]

[表8]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
169	4-[(2R,3R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチルモルホリン		2HCl	315.4
170	アゼチジン-1-イル[(2R,3R)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メタノン		HCl	299.1
171	アゼチジン-1-イル[(2S,3S)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メタノン		HCl	299.1
172	[(2R,3R)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	328.7
173	[(2S,3S)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](モルホリン-4-イル)メタノン		HCl	328.6
174	(2R,3R)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	287.2
175	(2S,3S)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	287.2
176	7-クロロ-5-[(2R*,3R*)-2-(2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール		HCl	278.1
177	(2R*,3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		HCl	356.5
178	8-[(2R*,3R*)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル]-1,3,8トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン		HCl	395.3
179	[(2R,3R)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	342.0

[1094]

[表9]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
180	[(2S,3S)-3-(6-フルオロナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン		HCl	342.0
181	[(2R*,3R*)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		HCl	281.3
183	[(2R*,3R*)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		HCl	295.4
184	[(2R*,3R*)-1-メチル-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		free base	309.5
185	(2R*,3R*)-1,1-ジメチル-3-(ナフタレン-2-イル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジニウム		I-	323.5
186	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}3-エチル尿素		HCl	316.4
187	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}N,N-ジメチルスルファミド		HCl	352.4
188	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}モルホリン-4-スルホニアミド		HCl	394.3
189	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}イミダゾリジン-2-オン		HCl	314.3
190	1-シクロプロピル-3-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}尿素		HCl	328.4

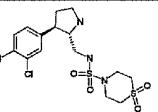
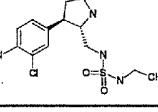
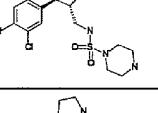
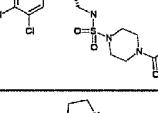
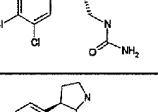
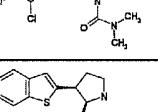
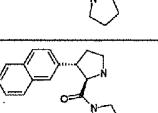
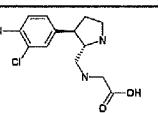
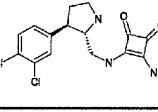
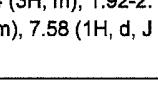
[1095]

[表10]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
191	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素		HCl	332.3
192	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]-3-メチル尿素		HCl	302.3
193	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]-3-プロピル尿素		HCl	330.4
194	1-[(1E)-{[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ](メチルアミノ)メチリデン]尿素		HCl	344.3
195	(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(メチルスルファニル)メチル]ピロリジン		HCl	276.2
196	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル]-3-ピリジン-3-イル尿素		HCl	365.3
197	(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)メチル]ピロリジン		HCl	308.3
198	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチルスルファミド		HCl	324.4
199	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル-N'-メチルスルファミド		HCl	338.3
200	[(2R*,3R*)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		free base	294.9
201	2-ヒドロキシフェニル {[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}スルファマート		HCl	417.2

[1096]

[表11]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
202	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}チオモルホリン-4-スルホンアミド 1,1-ジオキシド		HCl	442.3
203	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}-N'-エチルスルファミド		HCl	352.3
204	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}ピペラジン-1-スルホンアミド		2HCl	393.4
205	4-アセチル-N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}ピペラジン-1-スルホンアミド		HCl	435.2
206	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}尿素		HCl	288.2
207	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}-1,1-ジメチル尿素		HCl	316.4
208	[(2R*,3S*)-3-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		HCl	300.9
209	[(2R*,3S*)-3-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-イル](ピロリジン-1-イル)メタノン		HCl	294.8
210	N-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}グリシン		2HCl	302.8
211	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-4-(エチルアミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン		HCl	

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.24 (3H, m), 1.92-2.17 (1H, m), 2.29-2.48 (1H, m), 3.16-3.54 (4H, m), 3.69-3.94 (3H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 8.05 (2H, brs), 9.49 (2H, brs).

[表12]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
212	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-4モルホリン-4-イルシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	410.2
213	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-4ヒドロキシシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	341.3
214	(2R*,3R*)-3-(1ベンゾチオフェン-2-イル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン		HCl	300.8
215	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-4ピペラジン-1-イルシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		2HCl	409.1
216	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ]-4モルホリン-4-イルシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	424.1
217	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ]-4-[エチル(メチル)アミノ]シクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	382.3
218	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-4ピペリジン-1-イルシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	408.4
219	3-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノ]-4-(エチルアミノ)シクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	382.1
221	3-アミノ-4-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}アミノシクロブタ-3エン-1,2-ジオン		HCl	340.1
224	1-[(2R*,3S*)-3-(3,4ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]N-(2-メトキシベンジル)メタンアミン		2HCl	365.2

[1098] 試験例 1

(1) ヒトドーパミントランスポーター発現プラスミドの構築

特開平5-076385記載のpTB1411に含まれるSR α プロモーターは、制限酵素HindIII(タカラバイオ社製)で切断し、平滑末端化後、さらに制限酵素EcoRI(タカラバイオ社製)で切断し、断片化した。一方、pCIベクターは、制限酵素BglII(タカラバイオ社製)で切断し、T4DNAポリメラーゼで平滑末端化後、さらに制限酵素EcoRI(タカラバイオ社製)で切断した。このサイトにSR α プロモータ

一断片を挿入して、pCI-SRaを作製した。次いで、pCI-SRaを制限酵素Clal(タカラバイオ社製)で切斷後、平滑末端化したサイトに、pGFP-C1(東洋紡社製)を制限酵素Bsu36I(第一化学薬品社製)で切斷後、平滑末端化した1.63Kbの断片を挿入し、pMSR α neoを作製した。ヒトドーパミントransporter-cDNAは、ヒト黒質cDNAライブラリーよりPCRにより増幅し、pCRIIベクター(Invitrogen社製)に挿入した。塩基配列を確認・修正後、pMSR α neoにサブクローニングし、ヒトドーパミントransporter発現プラスミドを構築した。

[1099] (2) ヒトモノアミン発現細胞の作製

ヒトセロトニントransporter-cDNAは、ヒト脳cDNAライブラリーよりPCRにより増幅し、pCRII-TOP0ベクター(Invitrogen社製)に挿入した。塩基配列を確認・修正後、pcDNA3.1ベクター(Invitrogen社製)にサブクローニングし、ヒトセロトニントransporter発現プラスミドを構築した。ヒトノルエピネフリントransporter-cDNAは、Invitrogen社より購入し、塩基配列を確認・修正後、pcDNA3.1ベクターにサブクローニングし、ヒトノルエピネフリントransporter発現プラスミドを構築した。

これら作製したモノアミントransporter発現プラスミドを、FuGENE6(Roche Diagnostics社製)を用い、添付のプロトコールに従いCHO-K1細胞に導入し、それぞれの発現細胞を樹立した。

[1100] (3) ヒトセロトニントransporterに対する阻害作用

ヒトセロトニントransporter阻害活性の測定にはヒトセロトニントransporterを安定発現したCHO細胞を用いた。特に記載が無い限り、これらのCHO細胞は、10%牛胎児血清(MOREGATE)を含むHam/F12培地(Invitrogen)を用いて培養した。

ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS(Invitrogen)を用いてリソスした後、Trypsin/EDTA(Invitrogen)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1 mLあたり 3×10^5 個の細胞が含まれるように希釈し、96 well white plate(Corning)に1穴あたり $100 \mu\text{L}$ ずつ分注後、CO₂培養器にて一晩培養した。

次に、アッセイバッファー (126 mM NaCl, 4.95 mM KCl, 1.26 mM KH₂PO₄, 1.26 mM MgSO₄, 10 mM HEPES, 2.32 mM CaCl₂, 5.52 mM Glucose, 0.5% BSA) を調製し、細胞プレートの培地を除去した後、80 μLずつアッセイバッファーを添加した。また試験化合物をアッセイバッファーにて終濃度の10倍濃度となるように希釀し、ポリプロピレン製96 well plateに分注した。その希釀した試験化合物を10 μLずつ細胞プレートに分注した。[3H]-5-ヒドロキシトリプタミン (GE Healthcare) をアッセイバッファーにて200 nMとなるように希釀し、それを細胞プレートに10 μLずつ分注した。[3H]-5-ヒドロキシトリプタミンを添加してから20分経過したところで、アッセイバッファーを吸引除去し、PBS (Invitrogen) で1穴あたり150 μL、2回洗浄した。Microscinti20 (PerkinElmer) を1穴あたり100 μLずつ分注し、30分前後攪拌した。放射活性はTopCount (PerkinElmer) で測定した。

各化合物の10 μMの阻害活性を、10 μMのParoxetine (セロトニントランスポーター阻害剤) の阻害活性を100%とする相対活性値として算出した。その結果を表13および14に示す。

[1101] [表13]

実施例番号	阻害率 (%)
4	100
11	100
20	98
37	95
39	98
46	99
49	100
52	100
62	99

[1102]

[表14]

実施例番号	阻害率 (%)
1 3	9 9
9 7	9 7
1 0 0	9 6
1 0 1	9 8
1 8 2	7 8
2 2 0	9 7
2 2 2	9 6
2 2 3	9 7
2 2 5	9 9
2 2 6	9 9
2 2 7	8 8
2 2 8	8 6
2 2 9	8 6
2 3 0	1 0 2
2 3 1	9 7
2 3 2	9 8

[1103] 試験例2 ヒトノルエピネフリントランスポーターに対する阻害作用

ヒトノルエピネフリントランスポーター阻害活性の測定にはヒトノルエピネフリントランスポーターを安定発現したCHO細胞を用いた。特に記載が無い限り、これらのCHO細胞は10%牛胎児血清(MOREGATE)を含むHam/F12培地(Invitrogen)を用いて培養した。

ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS(Invitrogen)を用いてリンスした後、Trypsin/EDTA(Invitrogen)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1 mLあたり 3×10^5 個の細胞が含まれるように希釈し、96 well white plate(Corning)に1穴あたり100 μ Lずつ分注後、CO₂培養器にて一晩培養した。

次にアッセイバッファー(126 mM NaCl, 4.95 mM KCl, 1.26 mM KH₂PO₄, 1.26 mM MgSO₄, 10 mM HEPES, 2.32 mM CaCl₂, 5.52 mM Glucose, 0.5% BSA)を調製し、細胞プレートの培地を除去した後、80 μ Lずつアッセイバッファーを添加した。また試験化合物をアッセイバッファーにて終濃度の10倍濃度となるように希釈し、ポリプロピレン製96 well plateに分注した。その希釈し

た試験化合物を10 μL ずつ細胞プレートに分注した。[3H]-ノルエピネフリン (GE Healthcare) をアッセイバッファーにて200 nMとなるように希釈し、それを細胞プレートに10 μL ずつ分注した。[3H]-ノルエピネフリンを添加してから45分経過したところで、アッセイバッファーを吸引除去し、PBS (Invitrogen) で1穴あたり150 μL 、2回洗浄した。Microscinti20 (PerkinElmer) を1穴あたり100 μL ずつ分注し、30分前後攪拌した。放射活性はTopCount (PerkinElmer) で測定した。

各化合物の10 μM の阻害活性を、10 μM のDMI (ノルエピネフリントランスポーター阻害剤) の阻害活性を100%とする相対活性値として算出した。その結果を表15および16に示す。

[1104] [表15]

実施例番号	阻害率 (%)
4	100
11	100
20	99
37	100
39	101
46	100
49	100
52	100
62	100

[1105]

[表16]

実施例番号	阻害率 (%)
1 3	9 9
9 7	1 0 0
1 0 0	1 0 0
1 0 1	1 0 0
1 8 2	1 0 0
2 2 0	1 0 0
2 2 2	9 7
2 2 3	9 9
2 2 5	1 0 3
2 2 6	1 0 2
2 2 7	9 9
2 2 8	9 9
2 2 9	1 0 0
2 3 0	1 0 0
2 3 1	1 0 0
2 3 2	1 0 0

[1106] 試験例3 ヒトドーパミントランスポーターに対する阻害作用

ヒトドーパミントランスポーター阻害活性の測定にはヒトドーパミントランスポーターを安定発現したCHO細胞を用いた。特に記載が無い限り、これらのCHO細胞は10%牛胎児血清(MOREGATE)を含むHam/F12培地(Invitrogen)を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS(Invitrogen)を用いてリンスした後、Trypsin/EDTA(Invitrogen)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1 mLあたり3×10⁵個の細胞が含まれるように希釀し、96 well white plate(Corning)に1穴あたり100 μLずつ分注後、CO₂培養器にて一晩培養した。

試験当日にアッセイバッファー(126 mM NaCl, 4.95 mM KCl, 1.26 mM KH₂P_O₄, 1.26 mM MgSO₄, 10 mM HEPES, 2.32 mM CaCl₂, 5.52 mM Glucose, 0.5% BSA)を調製し、細胞プレートの培地を除去した後、80 μLずつアッセイバッファーを添加した。また試験化合物をアッセイバッファーにて終濃度の10倍濃度となるように希釀し、ポリプロピレン製96 well plateに分注した。その希

釀した試験化合物を10 μL ずつ細胞プレートに分注した。アッセイバッファーで[³H]-ドーパミン (GE Healthcare) を200 nMとなるように希釈し、またコールドのドーパミンを10 μM となるように希釈した。それを細胞プレートに10 μL ずつ分注した。[³H]-ドーパミンを添加してから60分経過したところで、アッセイバッファーを吸引除去し、PBS (Invitrogen) で1穴あたり150 μL 、2回洗浄した。Microscinti20 (PerkinElmer) を1穴あたり100 μL ずつ分注し、30分前後攪拌した。放射活性はTopCount (PerkinElmer) で測定した。

各化合物の10 μM の阻害活性を、100 μM のNomifensine (ドーパミントラニスポーター阻害剤) の阻害活性を100%とする相対活性値として算出した。その結果を表17および18に示す。

[1107] [表17]

実施例番号	阻害率 (%)
4	100
11	97
20	97
37	99
39	100
46	95
49	97
52	98
62	99

[1108]

[表18]

実施例番号	阻害率 (%)
1 3	9 4
9 7	9 7
1 0 0	9 3
1 0 1	9 4
1 8 2	7 9
2 2 0	9 9
2 2 2	9 2
2 2 3	9 5
2 2 5	9 8
2 2 6	9 9
2 2 7	9 8
2 2 8	8 2
2 2 9	9 8
2 3 0	9 9
2 3 1	9 1
2 3 2	9 8

[1109] 試験例4 尿道抵抗上昇作用の測定

尿道抵抗上昇作用の測定は、松本ら（PCT/JP2008/70809）の方法に習い、修正して、次のようにして行った。すなわち、SD雌性ラットをウレタン（0.7 g/kg、腹腔内投与；WAKO）で麻酔し、更に、ハロセン（1.0%；Takeda）麻酔を追加して、排尿反射を消失させるために脊髄をTh8-9で切断した。開腹後、膀胱内圧測定用および生理食塩水注入用のカテーテル（PE-100；Clay Adams）を膀胱に挿入した。膀胱内圧測定用カテーテルは圧トランステューサー（REF685640；Nihon Koden）、アンプ（RPM-6008M；Nihon Koden）、多チャンネルデーター解析装置（MP150；Biopack）を介してコンピューターに接続し、膀胱内圧の変化を100 samples/秒の頻度でハードディスクに記録した。生理食塩水は、インフュージョンポンプ（Kds100；KDScientific）を用いて0.1 mL/秒の速度で膀胱内へ注入し、尿道口から生理食塩水の

漏出が観察されたときに注入を停止し、膀胱内の生理食塩水を排出させた。生理食塩水を膀胱内へ注入し漏出するまでの最大圧をLPP (Leak point pressure) 値とした。LPP値が安定するまで測定を繰り返し、最後の3回のLPP値を平均し結果とした。また、静脈内投与による溶媒効果を小さくするために、溶媒を膀胱内圧測定の10分前に投与した。薬物の作用については、LPP値 (Pre値) を測定した後に薬物を静脈内投与し、10分後に、再びLPP値 (Post値) を測定し、薬物による尿道抵抗上昇作用は、LPP値 (Post値) とLPP値 (Pre値) の差で表した。また、薬物は、50% N,N-dimethylacetamide (Wako) と50% Polyethylene glycol 400 (Wako) の混合液を溶媒として用いて、3mg/kgにて溶解し、0.5mL/kgの割合で静脈内投与した。

実施例97の化合物、実施例182の化合物、または、溶媒をラットへ投与し、上述した方法において、尿道抵抗上昇作用を測定した。表19に示すように、実施例97または実施例182の化合物の化合物を投与したラットにおいて、溶媒を投与したラットに比べて、有意な尿道抵抗上昇が確認された。上記により、実施例97および実施例182の化合物が有意な尿道抵抗上昇作用を有することが示された。

[1110] [表19]

投与薬物	例数	尿道抵抗上昇作用 (cmH ₂ O)	有意差
溶媒	6	0.4±0.7	
実施例97の化合物	6	11.8±3.2	*
実施例182の化合物	4	9.8±2.0	*
Dunnett検定 * P < 0.05			

[1111] 製剤例1

化合物(I')を含有する医薬は、例えば、以下の処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[1112] 2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターーチ	1 8 m g
(4) 微結晶セルロース	3. 5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 m g
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

[1113] 製剤例 2

日局注射用蒸留水 5 0 m L に実施例 1 で得られた化合物 5 0 m g を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 1 0 0 m L とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 m L ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

産業上の利用可能性

[1114] 本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れたモノアミン（セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン等）再取り込み阻害活性を有するため、例えば、うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害、腹圧性尿失禁等の安全な予防・治療薬として有用である。

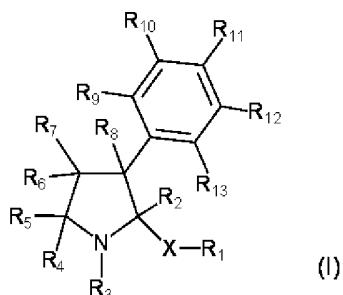
[1115] 本出願は、日本で出願された特願 2009-103460 を基礎としてお

り、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式(I) :

[化1]



[式中 :

Xは、置換されていてもよい低級アルキレン、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$
 $\text{O}-$ または置換されていてもよい5員複素環、

R₁は、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいメルカプト、置換スルホニルまたは置換されていてもよい4～10員含窒素複素環基、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアルコキシカルボニル、

R₃は、水素原子または低級アルキル、

R₄～R₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、

この場合において、

R₉～R₁₃の少なくとも1つの基はハロゲン原子または低級アルキルを表し、あるいは、

R₄～R₉、R₁₂およびR₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキルを表し、R₁₀およびR₁₁は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、置換されていてもよいナフタレン環または置換されていてもよい縮合複素芳香環を形成する。

(ただし、(i) R_2 が水素原子かつ $X-R_1$ が $-COOH$ である化合物、(ii) R_2 が水素原子、 X が $-CO-$ 、および R_1 が置換されていてもよい低級アルコキシである化合物、(iii) R_2 が水素原子かつ R_1 がフェニル基上に置換基を有していてもよい4-フェニル-1-ピペラジニルである化合物、(iv) ランス- $N-2-$ アダマンチル-3-(4-クロロフェニル)-プロリンアミドおよび(v) (3R)-3-(2-ナフタレニル)-L-プロリル-L-アスパラギニル-L-アラニル-L-バリンアミドを除く。)】で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R_{10} および R_{11} は、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（ただし、 R_{10} および R_{11} の少なくとも一方はハロゲン原子である）であり、

R_9 、 R_{12} および R_{13} は、いずれも水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R_{10} および R_{11} は塩素原子であり、 R_9 、 R_{12} および R_{13} は、いずれも水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] X は、1ないし4個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5員芳香族複素環を表し、

R_1 は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、
- (4) C_{3-6} シクロアルキルアミノ、
- (5) ヒドラジノ、
- (6) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(7) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、

(8) フェニル、

(9) 以下の(a)～(e)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有してもよい、4～10員の飽和含窒素複素環基、

(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(d) C₁₋₆アルコキシ、および

(e) オキソ、または、

(10) C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびC₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

R₂は、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニルを表し、

R₃は、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

R₄～R₁₃は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

この場合において、

R₉～R₁₃の少なくとも1つの基はハロゲン原子またはC₁₋₆アルキ

ルを表し、あるいは、

$R_4 \sim R_9$ 、 R_{12} および R_{13} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを表し、

R_{10} および R_{11} は、それぞれが隣接するベンゼン環と共に一体となって、ナフタレン環を形成する、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] X は、 C_{1-6} アルキレン、 $-CO-$ 、または $-CH_2CO-$ を表し、

R_1 は、

(1) C_{1-6} アルキル、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子および1個の窒素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個を含有していてもよい、5または6員の飽和含窒素複素環基、または

(2) C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよび C_{1-6} アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノを表し、

$R_2 \sim R_9$ は、水素原子を表し、

R_{10} はハロゲン原子を表し、

R_{11} は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R_{12} および R_{13} は水素原子を表す、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] X は、 C_{1-6} アルキレンまたは $-CO-$ を表し、

R_1 は、

(1) ヒドロキシおよびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから選択される1

個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、または

(2) C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルカルスルホニル、アミノスルホニル、カルバモイルおよびモノ-C₁₋₆アルコキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたアミノを表し、

R₂～R₉は水素原子を表し、

R₁₀およびR₁₁はハロゲン原子を表し、

R₁₂およびR₁₃は水素原子を表す、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項7] (一) -2, 3-cis-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項8] [(2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル] [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] メタノンまたはその塩。

[請求項9] [(2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル] (ピロリジン-1-イル) メタノンまたはその塩。

[請求項10] 1-{[(2R*, 3S*)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル}-3-メトキシ尿素またはその塩。

[請求項11] N-{[(2R, 3R)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-イル]メチル} メタンスルホンアミドまたはその塩。

[請求項12] 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[請求項13] 請求項1記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

[請求項14] セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン-ドーパミン再取り込み阻害薬、またはセロトニン-ノルエ

ピネフリンードーパミン再取り込み阻害薬である請求項 1 3 記載の医薬。

- [請求項15] ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である請求項 1 3 記載の医薬。
- [請求項16] うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療薬である請求項 1 3 記載の医薬。
- [請求項17] 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする当該哺乳動物におけるうつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療方法。
- [請求項18] うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。
- [請求項19] うつ病、不安症、注意欠陥・多動性障害または腹圧性尿失禁の予防・治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0192286 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.), 01 September 2005 (01.09.2005), claims 1, 27, 38; paragraph [0018]; example 15 & WO 2005/040109 A1	1-3, 12-16, 18-19 4-11
X	Joe A. Tran, et al., Design and synthesis of 3-arylpyrrolidine-2-carboxamide derivatives as melanocortin-4 receptor ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(6), pages 1931 to 1938	1-2, 12-16, 18-19 3-11
X	WO 2009/011871 A2 (AMGEN INC.), 22 January 2009 (22.01.2009), claims 1, 29; example 27 & US 2009/298836 A1 & AU 2008276512 A1	1-2, 12-13 3-11, 14-16, 18-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 June, 2010 (10.06.10)

Date of mailing of the international search report
22 June, 2010 (22.06.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057017

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Stephan Laabs, et al., Auxiliary controlled enantioselective synthesis of 3-aryl-prolines, <i>Tetrahedron</i> , 2002, 58(7), pages 1317 to 1334	1,12 2-11,13-16, 18-19
X A	JP 2007-536369 A (Pfizer Inc.), 13 December 2007 (13.12.2007), claims 1, 15; paragraph [0006]; examples 340, 367 & WO 2005/108359 A1 & US 2005/261290 A1 & EP 1745019 A1 & BR 200510623 A	1-7,12-16, 18-19 8-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057017

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/08(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4747(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D207/09(2006.01)i,
C07D207/12(2006.01)i, C07D207/16(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D471/10(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D207/08, A61K31/40, A61K31/4025, A61K31/416, A61K31/4178,
A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4747,
A61K31/496, A61K31/5377, A61P13/00, A61P25/00, A61P25/22, A61P25/24,
A61P25/28, C07D207/09, C07D207/12, C07D207/16, C07D401/06,
C07D403/06, C07D409/14, C07D413/04, C07D471/10

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057017

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

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

1. Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 17 involves a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	US 2005/0192286 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC) 2005.09.01, 請求項1、27、38、【0018】、実施例15	1-3, 12-16, 18-19
A	& WO 2005/040109 A1	4-11
X	Joe A. Tran, et al., Design and synthesis of 3-arylpiperidin-2-carboxamide derivatives as melanocortin-4 receptor ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(6), 1931-1938	1-2, 12-16, 18-19
A	頁	3-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.06.2010

国際調査報告の発送日

22.06.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4P 4150

鈴木 智雄

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/011871 A2 (AMGEN INC) 2009. 01. 22,	1-2, 12-13
A	請求項 1、29、実施例 27 & US 2009/298836 A1 & AU 2008276512 A1	3-11, 14-16, 18-19
X	Stephan Laabs, et al., Auxiliary controlled enantioselective	1, 12
A	synthesis of 3-aryl-prolines, Tetrahedron, 2002, 58(7), 1317-1334 頁	2-11, 13-16, 18-19
X	JP 2007-536369 A (ファイザー・インク) 2007. 12. 13,	1-7, 12-16,
A	請求項 1、15、【0006】、実施例 340、367 & WO 2005/108359 A1 & US 2005/261290 A1 & EP 1745019 A1 & BR 200510623 A	18-19 8-11

発明の属する分野の分類

C07D207/08(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4747(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, C07D207/09(2006.01)i, C07D207/12(2006.01)i,
C07D207/16(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D471/10(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D207/08, A61K31/40, A61K31/4025, A61K31/416, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4747, A61K31/496, A61K31/5377, A61P13/00, A61P25/00, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, C07D207/09, C07D207/12, C07D207/16, C07D401/06, C07D403/06, C07D409/14, C07D413/04, C07D471/10

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項17は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。