

明 細 書

発明の名称：ピロリジン－３－イル酢酸誘導体

技術分野

[0001] 本発明はピロリジン－３－イル酢酸誘導体に関する。より詳細には、炎症性腸疾患治療剤としての利用可能性を有するピロリジン－３－イル酢酸誘導体に関する。

背景技術

[0002] ケモカインは生体内での主たる細胞遊走因子であり、細胞運動の亢進や細胞接着分子の活性化を介して、リンパ球の組織浸潤を制御している。ケモカインは、その最初の２つのシステイン残基の配列により、ＣＣ、ＣＸＣ、Ｃ、ＣＸ３Ｃの４つのサブファミリーに分類される。

[0003] フラクタルカインはＣＸ３Ｃケモカインの唯一のメンバーであり、その構造と機能において、他のケモカインには見られない際だった特徴を有している。フラクタルカインは受容体であるＣＸ３ＣＲ１と結合することで、生理的血流速存在下においても、セレクトインやインテグリンの介在なしに、単独で強固な接着を媒介することが可能である。すなわち、セレクトインやインテグリンを介する多段階の細胞浸潤機構と同様な機能を、フラクタルカイン－ＣＸ３ＣＲ１細胞浸潤系は一段階の反応で媒介する。

[0004] フラクタルカインは、血管内皮細胞を炎症性サイトカインのＴＮＦやＩＬ－１で処理すると発現が誘導される。一方、ＣＸ３ＣＲ１は単球や、ＮＫ細胞のほとんどにおいて、Ｔ細胞の一部において発現しているものの、好中球には発現していない。したがって、フラクタルカイン－ＣＸ３ＣＲ１細胞浸潤系は、損傷を受けた組織の内皮細胞上または組織内に、ある種の免疫細胞を動員するための、きわめて効率の良い機構であると考えられる。

[0005] フラクタルカイン－ＣＸ３ＣＲ１系と病態との関係については、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ループス腎炎、多発性硬化症などの自己免疫疾患において、その発症や病態にフラクタルカイン－ＣＸ３ＣＲ１系が関与している

ことが示唆されている（非特許文献1）。特に炎症性腸疾患に関しては、患者の大腸組織の炎症部位においてフラクタルカインの発現が増強していること、免疫細胞の腸組織への浸潤にCX3CR1が重要な働きを担っていることが報告されている（非特許文献2）。

[0006] これまでにフラクタルカイン阻害剤として、特許文献1記載の抗体や特許文献2ないし6に記載の低分子化合物が知られている。

[0007] さらに、特許文献7に記載の化合物は、ケモカインCCR2レセプターのアンタゴニストとして有用である旨、記載されているが、対象とするケモカインのファミリーが異なる。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開2002-345454号公報

特許文献2：国際公開第2006/107257号

特許文献3：国際公開第2006/107258号

特許文献4：国際公開第2008/039138号

特許文献5：国際公開第2008/039139号

特許文献6：国際公開第2009/120140号

特許文献7：米国特許出願公開2010/0210633号明細書

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Umeharaら, “Fractalkine in Vascular Biology”, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 24巻, 34-40頁, 2004年

非特許文献2：Kobayashiら, “Exclusive Increase of CX3CR1⁺CD28⁺CD4⁺ T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Their Recruitment as Intraepithelial Lymphocytes”, Inflamm. Bowel Dis., 13巻, 837-846頁, 2007年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

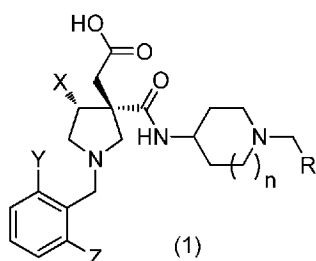
[0010] 本発明が解決しようとする課題は、フラクタルカインーC X 3 C R 1 経路において阻害作用を有する化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者等は、鋭意努力の結果、本願発明を見出した。すなわち、本発明は、

[1] 式 (1) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩。

[化1]



[R は、無置換のもしくは置換基群 A から選択される置換基を 1 ～ 3 個有する C_{1-6} アルキル基、無置換のもしくは置換基群 A から選択される置換基を 1 ～ 3 個有する C_{3-8} シクロアルキル基、または無置換のもしくは置換基群 A から選択される置換基を 1 ～ 3 個有する C_{3-8} シクロアルケニル基を意味し、
X は C_{1-6} アルキル基を意味し、

Y および Z は、同一または相異なって、ハロゲン原子または無置換のもしくは置換基群 B から選択される置換基を 1 ～ 3 個有する C_{1-6} アルキル基を意味し、

n は 0 または 1 を意味し、

置換基群 A はハロゲン原子からなり、

置換基群 B はハロゲン原子からなる。]

[2] R はフルオロブチル基、ペンチル基、シクロヘキシル基、ジフルオロシクロヘキシル基、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニル基である、
[1] 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔3〕 Xはメチル基である、〔1〕または〔2〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔4〕 Yは塩素原子である、〔1〕～〔3〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔5〕 Zは塩素原子、メチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基である、〔1〕～〔4〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔6〕 nは1である、〔1〕～〔5〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔7〕 2-〔(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸、

2-〔(3S, 4R)-1-〔(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-3-({1-〔(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸、

2-〔(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸、

2-〔(3S, 4R)-1-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)メチル]-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸、

2-〔(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロペント-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸、

2-〔(3S, 4R)-1-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)メチル]

ル] - 3 - { [(1-シクロペント-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2 - [(3 S, 4 R) - (3 - { [(3 S) - 1 - (シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-3-イル] カルバモイル} - 1 - [(2, 6-ジクロロフェニル) メチル] - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2 - [(3 S, 4 R) - 1 - { [2-クロロ-6- (ジフルオロメチル) フェニル] メチル} - 3 - [(1-ヘキシルピペリジン-4-イル) カルバモイル] - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2 - [(3 S, 4 R) - 3 - { [(1-シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} - 1 - [(2, 6-ジクロロフェニル) メチル] - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2 - [(3 S, 4 R) - 1 - { [2-クロロ-6- (ジフルオロメチル) フェニル] メチル} - 3 - { [1 - (シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2 - [(3 S, 4 R) - 1 - { [2-クロロ-6- (ジフルオロメチル) フェニル] メチル} - 3 - { [1 - (シクロペント-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸および

2 - [(3 S, 4 R) - 1 - { [2-クロロ-6- (ジフルオロメチル) フェニル] メチル} - 3 - { [1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} - 4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸からなる群から選択される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[8] [1] ~ [7] いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

[9] [1] ~ [7] いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、炎症性腸疾患治療剤。

[10] 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、[9]記載の治療剤。

[11] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、フラクタルカインーC X 3 C R 1経路の阻害剤。

[12] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、フラクタルカイン阻害剤。

[13] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、C X 3 C R 1阻害剤。

[14] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、炎症性腸疾患の治療方法。

[15] 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、[14]記載の方法。

[16] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、フラクタルカインーC X 3 C R 1経路の阻害方法。

[17] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、フラクタルカインの阻害方法。

[18] [1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、C X 3 C R 1の阻害方法。

[19] 炎症性腸疾患の治療に使用する、[1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[20] 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、[19]記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[21] フラクタルカインーC X 3 C R 1経路の阻害に使用する、[1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[22] フラクタルカインの阻害に使用する、[1]～[7]いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔23〕 CX3CR1 の阻害に使用する、〔1〕～〔7〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔24〕 炎症性腸疾患治療剤の製造における、〔1〕～〔7〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

〔25〕 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、〔24〕記載の使用。

〔26〕 フラクタルカインーCX3CR1 経路阻害剤の製造における、〔1〕～〔7〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

〔27〕 フラクタルカイン阻害剤の製造における、〔1〕～〔7〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

〔28〕 CX3CR1 阻害剤の製造における、〔1〕～〔7〕いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

に関する。

発明の効果

〔0012〕 下記記載の試験の結果より、本発明にかかる化合物は、フラクタルカインーCX3CR1 経路において阻害作用を有する。従って本発明にかかる化合物は、炎症性腸疾患治療剤としての利用可能性を有している。

図面の簡単な説明

〔0013〕 〔図1〕実施例3、6および11の化合物に関する、試験例2の結果を表すグラフである。

〔図2〕実施例2、7および8の化合物に関する、試験例2の結果を表すグラフである。

〔図3〕実施例1、9および10の化合物に関する、試験例2の結果を表すグラフである。

〔図4〕実施例12、13および14の化合物に関する、試験例2の結果を表すグラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。

[0015] 本明細書中においては、本発明は、結晶多形が存在することもあるが、特定の結晶形のみ限定されることはなく、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、また、本発明には非晶質体も含まれ、そして、本発明に係る化合物には無水物、水和物、溶媒和物とが包含される。

[0016] 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0017] 本明細書における「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基等が挙げられる。

[0018] 本明細書における「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の単環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0019] 本明細書における「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、炭素数が3ないし8個で、環中に1ないし4個の二重結合を含む、単環の脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。

[0020] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0021] 式(1)で表される化合物におけるRは、無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₁₋₆アルキル基、無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₃₋₈シクロアルキル基、または無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₃

$_{-8}$ シクロアルケニル基を意味する。好ましくは、Rは、フルオロブチル基、ペンチル基、シクロヘキシル基、ジフルオロシクロヘキシル基、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニル基を意味する。

[0022] 式(1)で表される化合物におけるXは、 C_{1-6} アルキル基を意味する。好ましくは、Xはメチル基を意味する。

[0023] 式(1)で表される化合物におけるYおよびZは、同一または相異なっており、ハロゲン原子または無置換のもしくは置換基群Bから選択される置換基を1～3個有する C_{1-6} アルキル基を意味する。好ましくは、Yは塩素原子を意味する。好ましくは、Zは塩素原子、メチル基、ジフルオロメチル基またはトリフルオロメチル基を意味する。

[0024] 式(1)で表される化合物におけるnは、0または1を意味し、好ましくは1を意味する。

[0025] 置換基群Aはハロゲン原子からなり、好ましくはフッ素原子である。

[0026] 置換基群Bはハロゲン原子からなり、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

[0027] 本明細書における「薬理的に許容される塩」とは、式(1)で表される化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

[0028] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等が挙げられる。

[0029] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられ、有機塩基塩の好ましい例と

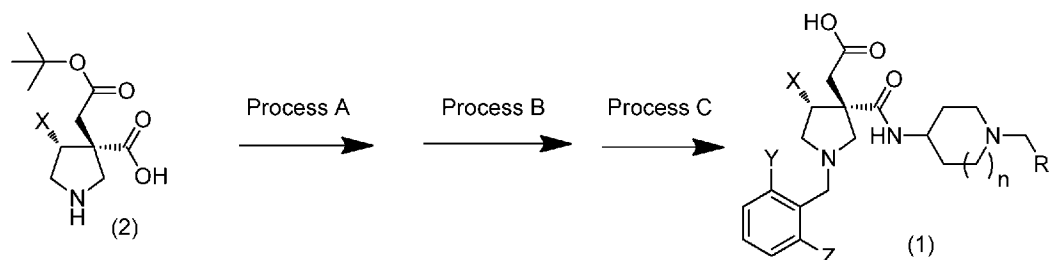
しては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、
N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等が挙げられる。

[0030] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等が挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩等が挙げられる。

[0031] 式(1)で表される化合物は、以下に記載する方法により製造することができ、また以下に記載の方法を当業者が通常の知識に基づき改良することによっても製造することができる。但し、式(1)で表される化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

[0032] 式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)とも言う)は、式(2)で表される中間体を出発物質として、下記に詳述する工程A、工程Bおよび工程Cを経て製造することができる。

[化2]

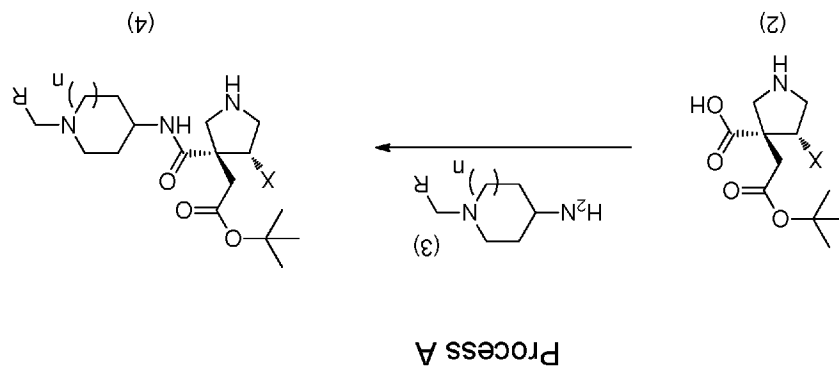


[式中、R、X、Y、Zおよびnは、上記に定義した通りである。]

[0033] なお、各工程の順序は、当業者の通常の知識に基づき、適宜入れ替えてもよく、また、各工程の後、当業者に知られた方法で精製してもよいし、あるいは単離精製することなく次工程に進んでもよい。

[0034] (工程A) アミド化反応

[化3]



[式中、X、Rおよびnは、上記に定義した通りである。]

[0035] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤と塩基の存在下、化合物(2)のカルボキシル基と化合物(3)のアミノ基を脱水縮合し、アミド結合を形成させて

、化合物(4)を製造する工程である。

[0036] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ

反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、N、N-ジメチルホルムアミン、N、N-ジメチルアセトアミン、1-メチルピロリジン

のようなアミン類、チトラヒドロフランのようなエーテル類、ジメチルス

ルホキシドのようなアルホキシド類等があげられ、好適には、N、N-ジメ

チルホルムアミンである。

[0037] 使用される縮合剤としては、ペンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス

(ピロリジン) ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート (以下、P y B

O Pと称する)、ピス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスファートニツ

ク クロリド (以下、B O P-C Iと称する)、ペンゾトリアゾール-1-

イルオキシトリス (ジメチルアミン) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフ

エート、2-(ペンゾトリアゾール-1-イル)-1, 3, 3-チトラ

メチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート、シアノリン酸ジエチル等

があげられ、好適には、P y B O PまたはB O P-C Iであり、最も好適に

は、P y B O Pである。

[0038] 使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ

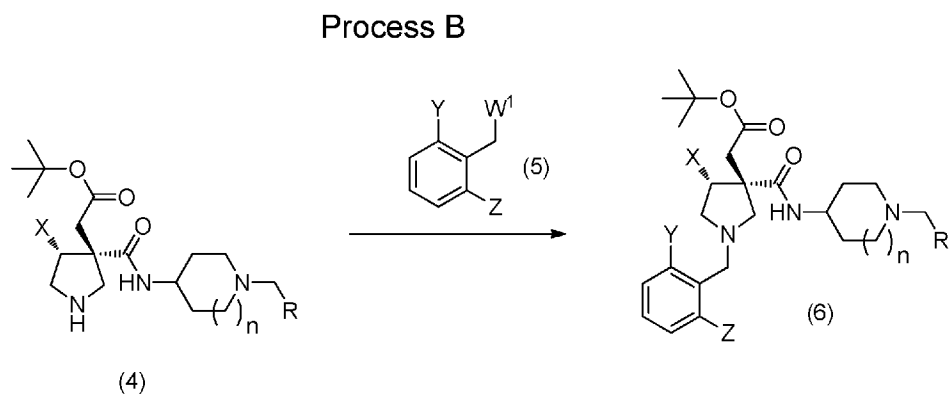
ン等があげられ、好適にはトリエチルアミンである。

[0039] 反応温度は、出発原料、溶媒、縮合剤、塩基により異なるが、通常−20℃ないし100℃であり、好適には0℃ないし60℃である。

[0040] 反応時間は、出発原料、溶媒、縮合剤、塩基により異なるが、通常30分ないし5日であり、好適には1時間ないし3日である。

[0041] (工程B) アリールメチル化反応

[化4]



[式中、R、X、Y、Zおよびnは、上記に定義した通りである。W¹は、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を示す。]

[0042] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(4)と化合物(5)とを反応させ、化合物(6)を製造する工程である。

[0043] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノンのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等があげられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0044] 使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような無機塩基類等があげられ、好適には、炭酸カリウムである。

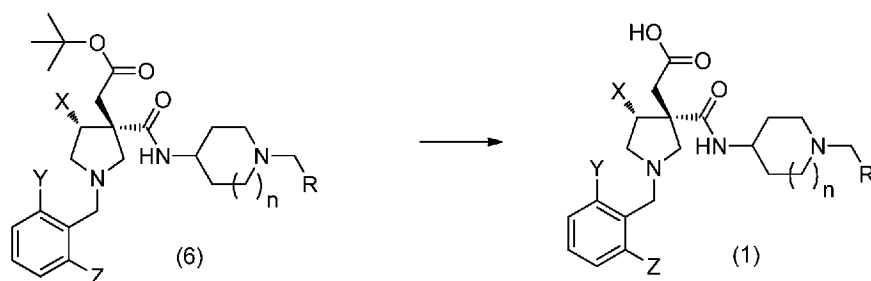
[0045] 反応温度は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常−20℃ないし100℃であり、好適には0℃ないし60℃である。

[0046] 反応時間は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常30分ないし5日であり、好適には1ないし24時間である。

[0047] (工程C) 脱tert-ブチル基反応

[化5]

Process C



[式中、R、X、Y、Zおよびnは、上記に定義した通りである。]

[0048] 本工程は、溶媒の非存在下または不活性溶媒中、化合物(6)に酸を反応させ、化合物(1)を製造する工程である。

[0049] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、トルエン、ジオキサン、水、ジオキサンおよび水の混合溶媒等があげられ、好適には、ジクロロメタンである。

[0050] 使用される酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類、塩酸のような無機酸類があげられ、好適には、トリフルオロ酢酸である。

[0051] 反応温度は、出発原料、溶媒、酸により異なるが、通常 -20°C ないし 100°C であり、好適には 0°C ないし 40°C である。

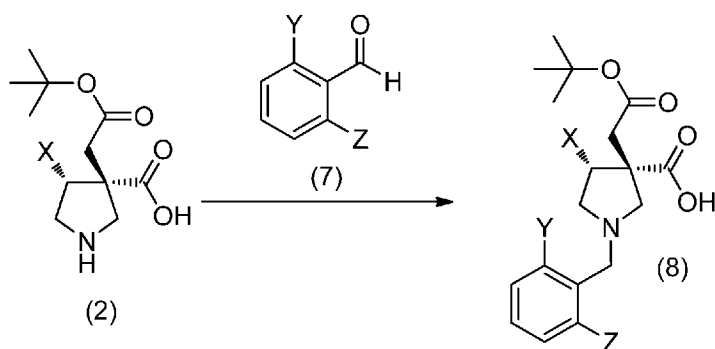
[0052] 反応時間は、出発原料、溶媒、酸により異なるが、通常30分ないし1日であり、好適には1ないし12時間である。

[0053] 化合物(1)を製造する際の別法として、工程Dおよび工程Fを経て製造する方法を採用することもできる。

[0054] (工程D) 還元的アミノ化反応

[化6]

Process D



[式中、X、YおよびZは、上記に定義した通りである。]

[0055] 本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下で、化合物（２）に化合物（７）および還元剤を反応させ、化合物（８）を製造する工程である。

[0056] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフランのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類等があげられ、好適には、テトラヒドロフランまたはメタノールである。

[0057] 使用される還元剤としては、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド、ナトリウム シアノボロヒドリド、水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素化合物等があげられ、好適には、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリドである。

[0058] 酸は、本工程に使用しても使用しなくてもよいが、使用する場合、使用される酸としては、反応を阻害しない限り特に制限はないが、好適には酢酸である。

[0059] 反応温度は、出発原料、溶媒、還元剤、酸により異なるが、通常−２０℃ないし１００℃であり、好適には０℃ないし６０℃である。

[0060] 反応時間は、出発原料、溶媒、還元剤、酸により異なるが、通常３０分ないし５日であり、好適には１ないし４８時間である。

は水酸化バリウムである。

[0066] 反応温度は、出発原料、溶媒によって異なるが、通常、0ないし70℃であり、好適には、10ないし50℃である。

[0067] 反応時間は、出発原料、溶媒、反応温度によって異なるが、通常、30分ないし5日であり、好適には、1ないし3日である。

[0068] 還元触媒を使用する場合の反応時の水素圧は、通常、0.5ないし10気圧であり、好適には、1ないし5気圧である。

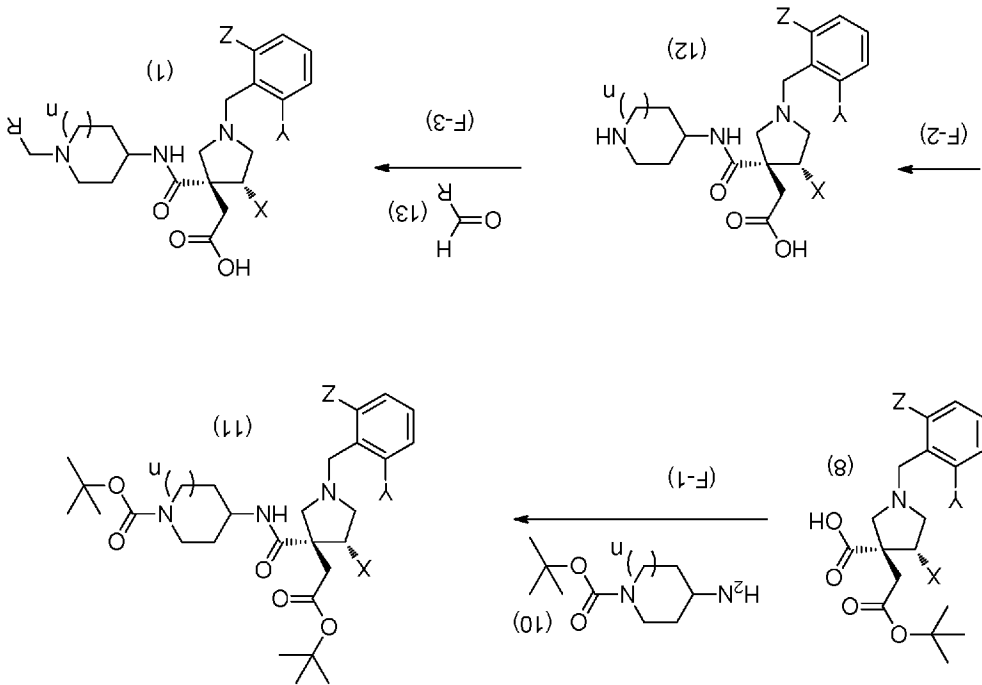
[0069] 本工程で得られる化合物は、通常、触媒をろ過するだけで、次の工程に使用することもできる。

[0070] (工程F)

工程Fによっても化合物(1)を得ることができる。

[化8]

Process F



[式中、R, X, Y, Zおよびnは、上記に定義した通りである。]

[0071] (工程F-1) アミド化反応

本工程は、化合物(8)のカルボキシル基と化合物(10)のアミノ基を脱水縮合し、化合物(11)を製造する工程であり、工程Aと同様の方法により行うことができる。

[0072] (工程F-2) 脱tert-ブチル化および脱tert-ブチルオキシカルボニル化反応

本工程は、化合物(11)に酸を反応させ、化合物(12)を製造する工程であり、工程Cと同様の方法により行うことができる。

[0073] (工程F-3) 還元的アミノ化反応

本工程は、化合物(12)にアルデヒド化合物(13)を還元剤の存在下反応させて、化合物(1)を製造する工程であり、工程Dと同様の方法により行うことができる。

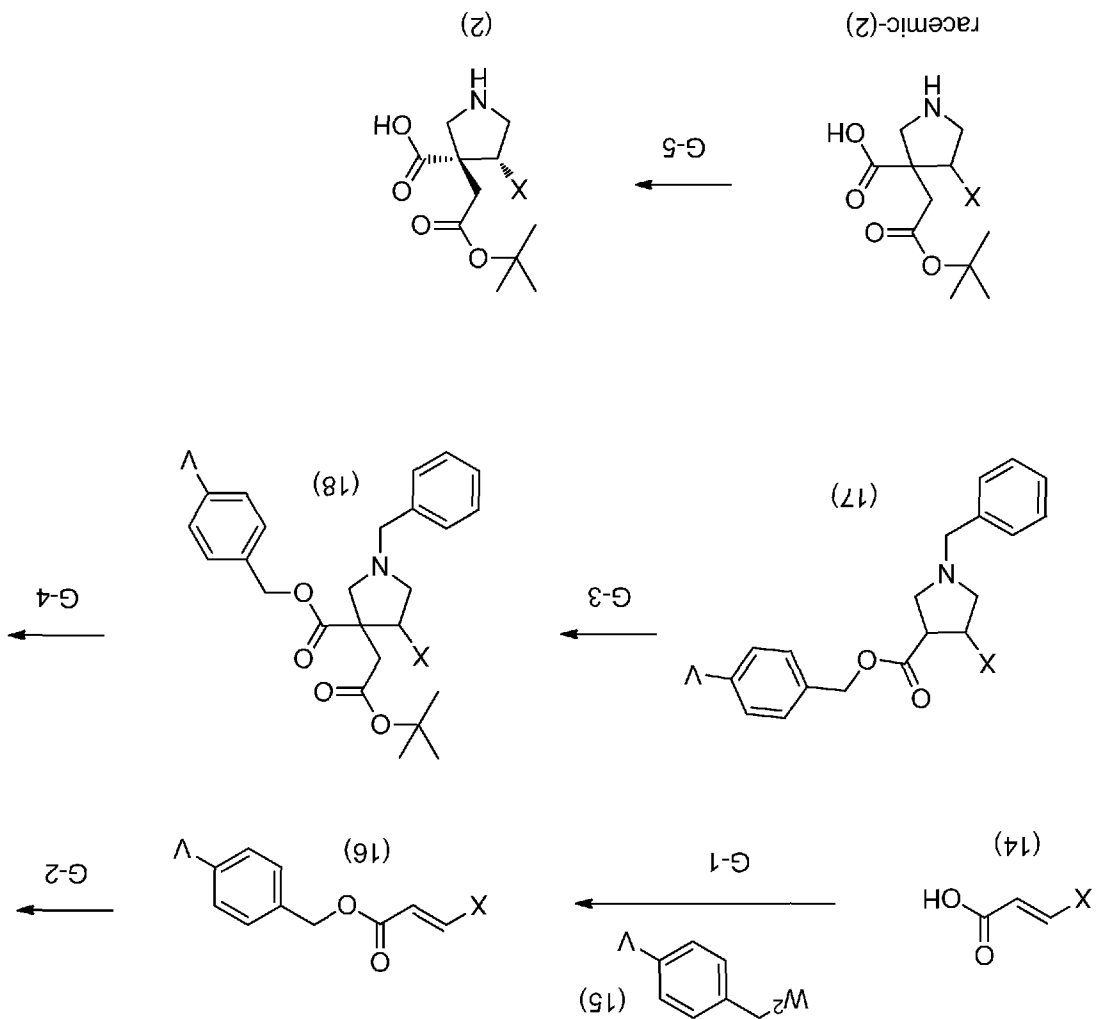
[0074] 化合物(10)および(13)は、市販のものを使用するか、または、市販のものから、当業者が通常行う方法により容易に製造することができる。

[0075] (工程G)

化合物(2)は、以下の工程Gによっても製造することができる。

[化9]

Process G



[式中、Xは上記に定義した通りである。Vは、水素原子またはメトキシ基を示す。W²は、ハロゲン原子を示す。]

[0076] (工程G-1) エスナル化反応

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(14)と、化合物(1

5)とを反応させ、化合物(16)を製造する工程である。本工程は、工程

Bに準じて行うことができる。

[0077] (工程G-2) 環化付加反応

本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物(16)にN-(メトキ

シメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミンを反応させ、

[0078] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ化合物（１７）を製造する工程である。

反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類等があげられ、好適には、ジクロロメタンおよびトルエン、およびそれらの混合溶媒である。

[0079] 使用される酸としては、通常当業者に使用される酸であれば何でもよいが、好適にはトリフルオロ酢酸である。

[0080] 反応温度は、出発原料、溶媒、還元剤、酸により異なるが、通常－２０℃ないし６０℃であり、好適には１０℃ないし４０℃である。

[0081] 反応時間は、出発原料、溶媒、還元剤、酸により異なるが、通常３０分ないし５日であり、好適には１ないし２４時間である。

[0082] なお、反応は発熱を伴うこともあるため、化合物（１６）、溶媒、および酸を混合した後、Ｎ－（メトキシメチル）－Ｎ－（トリメチルシリル）メチルベンジルアミンを発熱に注意しながら滴下するのが好ましい。

[0083] （工程Ｇ－３）アルキル化反応

本工程は、不活性溶媒中、化合物（１７）に塩基を作用させた後、ｔｅｒｔ－ブチルプロモアセテートを反応させ、化合物（１８）を製造する工程である。

[0084] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサンのような脂肪族炭化水素類、トルエンのような芳香族炭化水素類、およびそれらの混合溶媒等があげられ、好適には、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフランおよびヘキサンの混合溶媒である。

[0085] 使用される塩基としては、好適にはリチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ピス（トリメチルシリル）アミドのような有機アミンのリチウム塩

等があげられ、より好適にはリチウム ジイソプロピルアミドおよびリチウム ビス（トリメチルシリル）アミドである。

[0086] 反応温度は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常 -100°C ないし 50°C であり、好適には -80°C ないし -40°C であり、最も好適には -80°C ないし -70°C である。

[0087] 反応時間は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常30分ないし5日であり、好適には1ないし24時間であり、最も好適には2ないし5時間である。

[0088] (工程G-4) 水素添加反応

本工程は、不活性溶媒中、還元触媒の存在下、化合物(18)に水素を反応させ、ベンジル基を除去する工程である。

[0089] なお、本工程は、前記工程Eに準じて行うことができる。

[0090] (工程G-5) キラル分割

本工程は、化合物(2)のラセミ体をキラル分割して、化合物(2)を得る工程である。

[0091] 分割の移動相やサンプルチャージに使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつカラムやサンプルに悪影響を与えないものであれば、特に制限はないが、水や塩類の水溶液、メタノール、エタノール、2-プロパノールのようなアルコール類、ヘキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンまたはそれらの混合溶媒等があげられ、好適には、アセトニトリル、エタノール、エタノールとヘキサンの混合溶媒である。

[0092] 分割に使用されるカラムとしては、市販の各種光学分割用カラムがあげられ、好適には、ダイセル化学工業社製のCHIRALPAK AD-H、CHIRALPAK IA、CHIRALCEL OZ-Hである。

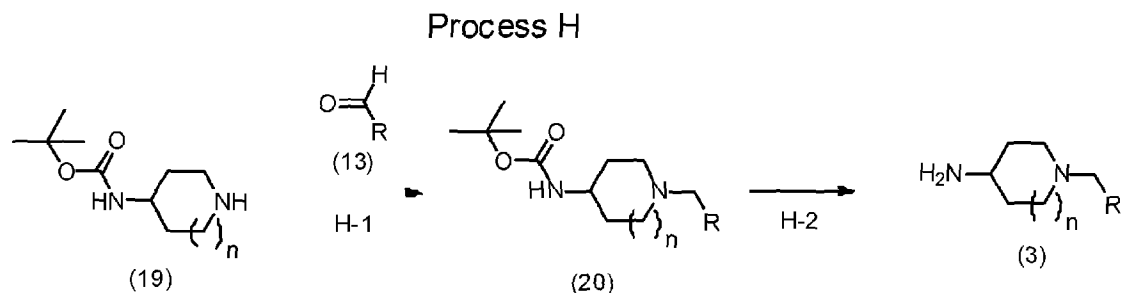
[0093] 分割の際のカラム温度は、好ましくは 10°C から 45°C である。

[0094] (工程H)

工程A等で使用される化合物(3)は、以下の工程Hによっても製造する

ことができる。

[化10]



[式中、Rおよびnは、上記に定義した通りである。]

[0095] (工程H-1) 還元的アミノ化反応

本工程は、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下で、化合物(19)と化合物(13)を還元剤存在下で反応させ、化合物(20)を製造する工程であり、工程Dに準じて行うことができる。

[0096] (工程H-2) 脱tert-ブチルオキシカルボニル基反応

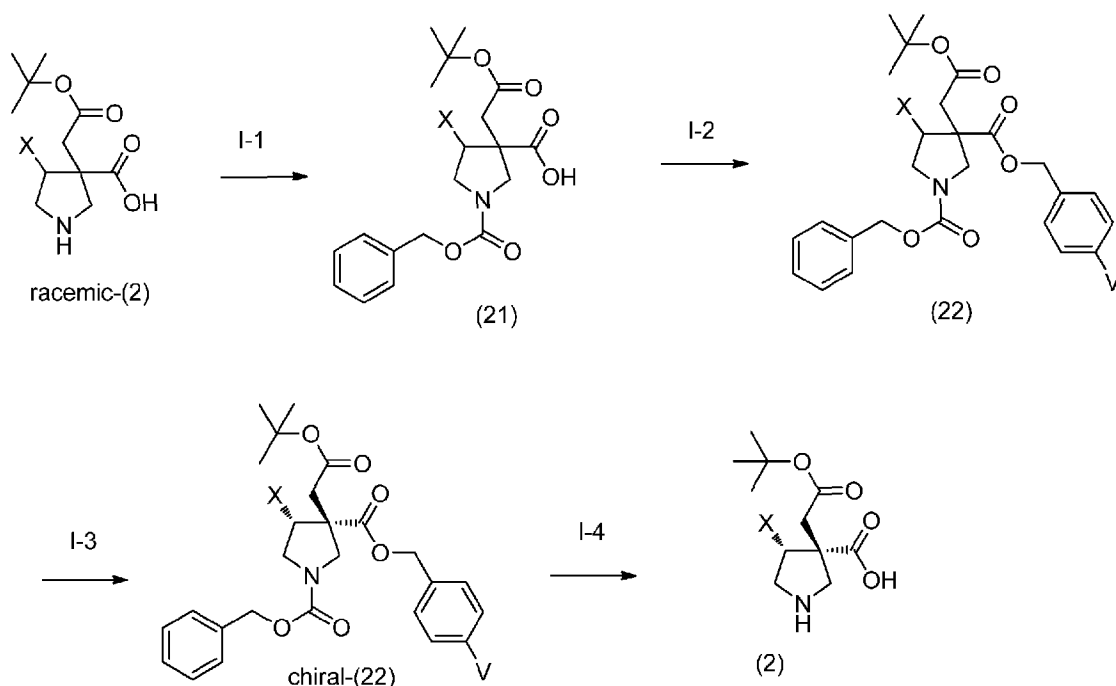
本工程は、溶媒の非存在下または不活性溶媒中、化合物(20)に酸を反応させ、tert-ブチルオキシカルボニル基を除去して、化合物(3)を製造する工程であり、工程Cに準じて行うことができる。

[0097] (工程I)

化合物(2)は、化合物(2)のラセミ体を出発物質として、以下の工程Iによっても製造することができる。

[化11]

Process I



[式中、XおよびVは、上記に定義した通りである。]

[0098] (工程 I-1) ベンジルオキシカルボニル基導入反応

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2)のラセミ体にベンジル クロロホルメートを反応させて、ベンジルオキシカルボニル基を導入する工程である。

[0099] 使用される溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンのようなエーテル類、水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、アセトン、およびそれらの混合溶媒等があげられ、好適には、水とアセトンの混合溶媒である。

[0100] 使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような無機塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機アミン類があげられ、好適には、水酸化ナトリウムである。

[0101] 反応温度は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常-30℃ないし

20℃であり、好適には−10℃ないし15℃である。

[0102] 反応時間は、出発原料、溶媒、塩基により異なるが、通常30分ないし5日であり、好適には1ないし24時間である。

[0103] (工程I-2) エステル化反応

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(21)と、ベンジルハライドとを反応させ、化合物(22)を製造する工程である。本工程は、工程Bに準じて行うことができる。

[0104] (工程I-3) キラル分割

本工程は、化合物(22)をキラル分割して、化合物(22)のキラル体を得る工程である。本工程は、工程G-5に準じて行うことができる。

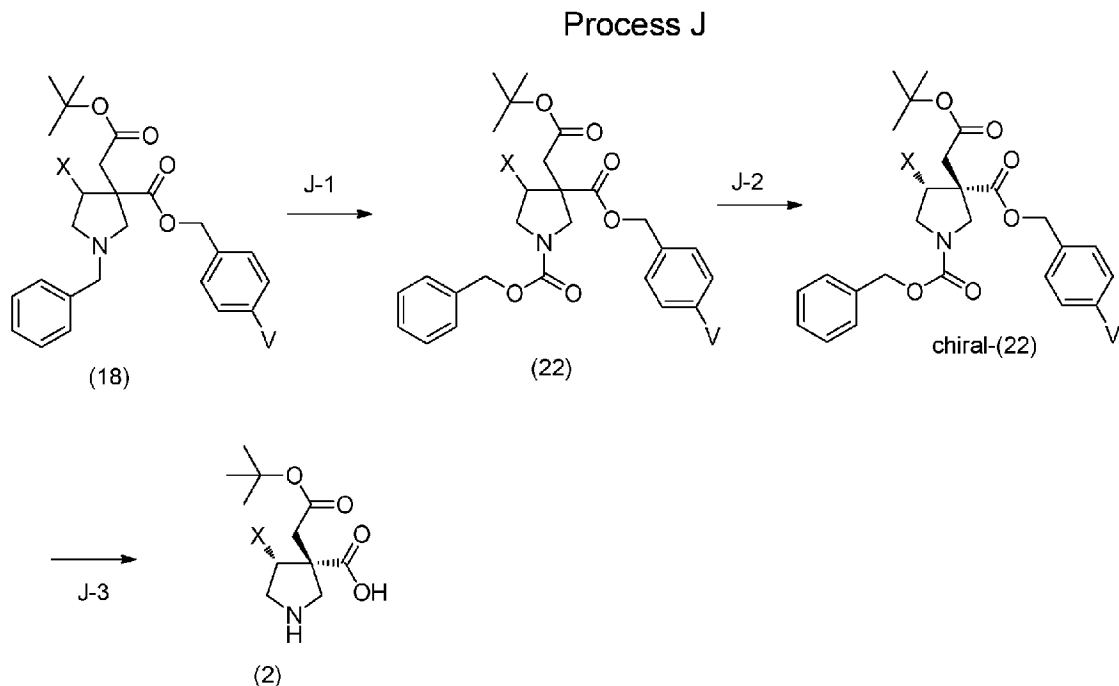
[0105] (工程I-4) 水素添加反応

本工程は、不活性溶媒中、還元触媒の存在下、化合物(22)のキラル体に水素を反応させ、化合物(2)を得る工程である。本工程は、工程Eに準じて行うことができる。

[0106] (工程J)

化合物(2)は、化合物(18)を出発物質として、以下の工程Jによっても製造することができる。

[化12]



[式中、XおよびVは、前記と同意義を示す。]

[0107] (工程 J-1) ベンジルオキシカルボニル基導入反応

本工程は、不活性溶剤中、化合物(18)にベンジル クロロホルメートを反応して、ベンジル基をベンジルオキシカルボニル基に置換して、化合物(22)を得る工程である。

[0108] 使用される溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、およびそれらの混合溶媒等があげられ、好適には、ジクロロメタンである。

[0109] 反応温度は、出発原料、溶剤により異なるが、通常 -20°C ないし 60°C であり、好適には 0°C ないし 40°C である。

[0110] 反応時間は、出発原料、溶剤により異なるが、通常30分ないし5日であり、好適には1ないし24時間である。

[0111] (工程 J-2) キラル分割

本工程は、化合物(22)をキラル分割して、化合物(22)のキラル体を得る工程である。本工程は、工程G-5に準じて行うことができる。

[0112] (工程 J-3) 水素添加反応

本工程は、不活性溶媒中、還元触媒の存在下、化合物(22)のキラル体に水素を反応させ、化合物(2)を得る工程である。本工程は、工程Eに準じて行うことができる。

[0113] 上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取することができる。

[0114] 例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチルのような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶媒を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶媒を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また、当該層が水層であれば、電氣的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

[0115] また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの(例えば、溶媒、試薬等)を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

[0116] さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取し、ろ取した目的化合物を適当な有機または無機溶媒で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

[0117] またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触

媒を適当な有機または無機溶媒で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

[0118] 特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

[0119] 上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

[0120] 採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶媒または複数の混合溶媒を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない単一または複数の溶媒に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて攪拌または放置することにより、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

[0121] 採取した目的化合物は、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル60（70－230 meshまたは340－400 mesh）、富士シリシア化学株式会社製BW－300（300 mesh）弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が激し過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製のプロピルアミンコーティングシリカゲル（200－350 mesh）や山善株式会社製ディスパーザブル中圧分取充填カラム（ハイフラッシュ・アミノ）などのNHシリカゲル類を用いることもできる。また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶媒での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製NAM－200HまたはNAM－300H、あるいはYMC社製YMC GEL ODS－Aを用いることもできる。上記のような充填剤があらかじめ充填されている山善株式会社製、和光純薬工業社製、biotage社製、ま

たはG r a c e社製のディスポーザブル中圧分取充填カラム（ハイフラッシュ）を用いることもできる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない単一または複数の溶媒で目的化合物を溶出させ、溶媒を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

[0122] 採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

[0123] 以上が化合物（１）の製造方法の代表例であるが、化合物（１）の製造における原料化合物および各種試薬は、塩や水和物のような溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。化合物（１）がフリー体として得られる場合、化合物（１）が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物には、常法に従って変換することができる。

[0124] 化合物（１）が塩または溶媒和物として得られる場合、化合物（１）のフリー体は、常法に従って変換することができる。

[0125] また、化合物（１）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0126] 化合物（１）またはその薬理学的に許容し得る塩は、常法により製剤化が可能であり、剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用）、外用剤（経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等）とすることができる。

- [0127] これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、通常0.001～99.5重量%、好ましくは0.01～90重量%等の化合物（1）またはその薬学的に許容し得る塩を含むことができる。
- [0128] 経口用固形製剤を製造する場合には、化合物（1）またはその薬理学的に許容し得る塩に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを添加し、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤にすることができる。また、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等は必要に応じて皮膜コーティングを施しても良い。
- [0129] 賦形剤は、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース、等などが挙げられ、結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等を挙げるることができる。
- [0130] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等が、着色剤としては、例えば、酸化チタン等を挙げるることができる。
- [0131] 皮膜コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等が挙げられる。
- [0132] 上述したいずれの添加剤についても、もちろんこれらに限定される訳ではない。
- [0133] 注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用）を製造する場合には、化合物（1）またはその薬理学的に許容し得る塩に、必要に応じて、pH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤などを添加し、常法により製造することができる。また、凍結乾燥して、用時溶解型の凍結乾燥製剤としても良い。これらの注射剤は静脈内、皮下、筋肉内等に投与することができる。
- [0134] pH調整剤や緩衝剤としては、例えば、有機酸又は無機酸及び／又はその塩等を、懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート8

0、カルボキシメチルセルロースナトリウム、などを、溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート80、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを、抗酸化剤としては、例えば、 α -トコフェロール等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチルなどを、等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール等を挙げることができるが、もちろんこれらに限定される訳ではない。

[0135] これらの注射液は、通常0.000001～99.5重量%、好ましくは0.00001～90重量%等の化合物(1)またはその薬理的に許容し得る塩を含むことができる。

[0136] 外用剤を製造する場合には、化合物(1)またはその薬理的に許容し得る塩に、基剤原料を添加し、必要に応じて、上述した乳化剤、保存剤、pH調整剤、着色剤等を加えて、常法により、経皮吸収製剤(軟膏剤、貼付剤等)、点眼剤、点鼻剤、坐剤等を製造することができる。

[0137] 使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、精製水などの原料が挙げられる。

[0138] これらの外用剤は、通常0.000001～99.5重量%、好ましくは0.00001～90重量%等の化合物(1)またはその薬理的に許容し得る塩を含むことができる。

[0139] 本発明にかかる医薬の投与量は、通常、症状、年齢、性別、体重等に応じて異なるが、所望の効果を奏するのに十分な量であればよい。例えば、成人の場合、1日あたり約0.1～5000mg(好ましくは0.5～1000mg、より好ましくは1～600mg)が、1日または複数日の間に1回または1日に2～6回に分けて使用される。

[0140] 本発明には、化合物(1)の同位体標識された化合物も含まれる、これは1つ又はそれ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量か質量数と異なった原子質量か質量数を有する原子で置き換えられていること以外、化合物(1)と同一である。化合物(1)に組み入れることができる同位元素は、

例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位元素であり、²H、³H、¹¹C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、³²P、³⁵S、²³I、および¹²⁵I等が含まれる。

[0141] 前述の同位元素および／または他の同位元素を含む化合物(1)またはその薬学的に許容できる誘導体(例えば、塩)は本願明細書の特許請求の範囲内にある。本発明の同位体標識化合物、例えば、³Hおよび／または¹⁴Cなどの放射性同位元素が組み入れられた化合物は医薬および／または基質の組織分布アッセイに有用である。³Hと¹⁴Cはそれらの調製と検出の容易さのため有用と考えられている。同位元素¹¹Cおよび¹⁸FはPET(陽電子放射断層撮影)で有用と考えられており、同位元素¹²⁵IはSPECT(単光子放出コンピュータ断層撮影)で有用と考えられており、脳イメージングですべて有用である。²Hなどのより重い同位元素による置換は、より高い代謝的安定性による生体内半減期を増加又は必要用量の減少等のある種の治療上の利点を生じさせ、それ故に、ある状況下では有用と考えられている。化合物(1)

の同位体標識化合物は容易に利用可能な同位体ラベルされた試薬を非同位体ラベルされた試薬の代わりに用いて、以下の図式および／または実施例に開示された手順を行うことによって一様に調製することができる。

[0142] 化合物(1)は生理活性低分子化合物の標的タンパクを捕捉するためのケミカルプローブとすることができる。すなわち、化合物(1)は、当該化合物の活性発現に必須な構造部分とは異なる部分に、J. Mass Spectrom. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5, 2003, p 492-498またはWO 2007/139149等に記載の手法で標識基、リンカー等を導入することでアフィニティークロマトグラフィー、フォトアフィニティークロマトグラフィー等に変換することができる。

[0143] ケミカルプローブに用いる標識基、リンカー等は、例えば以下の(1)ないし(5)からなる群に示される基が挙げられる。

(1) 光親和性標識基(例えば、ペンゾイル基、ペンゾエノニル基、アジド基、カルボニルアジド基、ジアジリジン基、エノニル基、ジアゾ基およびニト

ロ基等) および化学親和性基 (例えば、アルファー炭素原子がハロゲン原子で置換されたケトン基、カルバモイル基、エステル基、アルキルチオ基、 α 、 β -不飽和ケトン、エステル等のマイケル受容体、およびオキシラン基等) 等のタンパク質標識基、

(2) -S-S-、-O-Si-O-、単糖 (グルコース基、ガラクトース基等) または二糖 (ラクトース等) 等の開裂可能なリンカー、および酵素反応で開裂可能なオリゴペプチドリナー、

(3) ビオチン、3-(4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4H-3a, 4a-ジアザ-4-ボラー-インダセン-3-イル) プロピオニル基等のフィッシングタグ基、

(4) ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性標識基；フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、ウンベリフェロン、7-ニトロフラザニル、3-(4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4H-3a, 4a-ジアザ-4-ボラー-インダセン-3-イル) プロピオニル基等の蛍光標識基；ルミフェリン、ルミノール等の化学発光基；ランタノイド金属イオン、ラジウムイオン等の重金属イオン等の検出可能なマーカーまたは

(5) ガラスビーズ、ガラスベット、マイクロタイタープレート、アガロースビーズ、アガロースベッド、ポリスチレンビーズ、ポリスチレンベッド、ナイロンビーズ、ナイロンベッド等の固相担体と結合させる基等。

上記の(1)ないし(5)からなる群より選択される標識基等を上記文献に記載の方法等に準じて化合物(1)に導入して調製されるプローブは、新たな創薬ターゲットの探索等に有用な標識タンパクの同定のためのケミカルプローブとして用いることができる。

実施例

[0144] 化合物(1)は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができ、また、化合物(1)の効果は、以下の試験例に記載した方法により確認することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0145] 化合物の構造確認のための¹H-NMRで、測定溶媒に重水を用いた場合、各化合物のスペクトルのケミカルシフトは、重水中のsolvent residual peakのケミカルシフトを4.79として補正した値を示す。

[0146] (実施例1) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸のキラル体

[0147] (実施例1a) tert-ブチル 4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (10 g, 49.9 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (26 ml, 149 mmol)、ベンジル クロロホルメート (8.5 ml, 59.5 mmol)、及びジクロロメタン (脱水) (300 ml)を氷冷下混合した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで三回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (13.1 g, 収率78.5%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.24-1.38 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.88-2.00 (2H, br), 2.80-2.94 (2H, br), 3.60-3.72 (1H, br), 3.92-4.10 (2H, br), 4.63-4.75 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.26-7.40 (5H, m) .

[0148] (実施例1b) ベンジル N-(ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例1aで得たtert-ブチル 4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (13.1 g, 39.2 mmol)、5N塩酸水溶液 (40 ml, 200 mmol) およびメタノー

ル (40 ml) の混合物を室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加えた。エタノールで共沸させながら反応混合物から水と溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、不溶物を濾過して取り除き濾液を濃縮することで標記化合物 (9.10 g, 収率 99.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.31–1.42 (2 H, m), 1.92–2.04 (2 H, br), 2.70 (2 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.10 (2 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.56–3.68 (1 H, br), 4.72–4.81 (1 H, br), 5.09 (2 H, s), 7.26–7.40 (5 H, m).

[0149] (実施例 1 c) ベンジル N- [1- (2-フルオロペンチル) ピペリジン-4-イル] カルバメートのキラル体

(5 S) - (-) - 2, 2, 3-トリメチル-5-ベンジル-4-イミダゾリジノン ジクロロ酢酸 (90 mg, 0.259 mmol)、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (484 mg, 1.53 mmol)、2-プロパノール (0.4 ml) およびテトラヒドロフラン (脱水) (3.6 ml) を室温で混合した。反応混合物を -10°C に冷やした後、ペンタナール (0.175 ml, 1.67 mmol) を加え、 -10°C から室温まで自然昇温させながら 3 時間 20 分攪拌した。反応混合物に実施例 1 b で得た ベンジル N- (ピペリジン-4-イル) カルバメート (304 mg, 1.3 mmol) とナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (600 mg, 2.83 mmol) を加え、室温で 15 時間 40 分攪拌した。反応混合物に水と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾過により取り除き、得られた濾液を酢酸エチルで二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン) にて精製し、標記化合物のキラル体混合物 (44 mg, 収率 10.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.94 (3 H, t,

$J = 7 \text{ Hz}$), 1.38–1.70 (6H, m), 1.85–2.00 (2H, br), 2.14–2.24 (2H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 2.55–2.64 (1H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.48–3.60 (1H, m), 4.59–4.72 (2H, m), 5.09 (2H, s), 7.26–7.37 (5H, m).

HPLCによる光学分割

(分析条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm)、溶離液: ヘキサン/エタノール = 9/1 (v/v)、流速: 1 ml/min、検出: UV (210 nm)

(分析結果) 得られたキラル体混合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間 7.30 分のピーク (鏡像体過剰率: 80% ee) と 8.28 分のピークが認められた。

上記と同様の方法でさらに 2 ロット分のキラル体混合物を得た。トータル 3 ロット分のキラル体混合物 (451 mg、1.4 mmol) をエタノール (18 ml) に溶解し、下記分取条件で繰り返し光学分割し、保持時間の短いピークを分取することで、標記化合物 (318 mg) を得た。

(分取条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (2 cm ϕ $\times$ 25 cm)、溶離液: ヘキサン/エタノール = 9/1 (v/v)、流速: 10 ml/min、検出: UV (220 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.94 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.38–1.70 (6H, m), 1.85–2.00 (2H, br), 2.14–2.24 (2H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 2.55–2.64 (1H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.48–3.60 (1H, m), 4.59–4.72 (2H, m), 5.09 (2H, s), 7.26–7.37 (5H, m).

得られた標記化合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間は 7.41 分、鏡像体過剰率は $> 99\% \text{ ee}$ であった。

[0150] (実施例 1 d) 1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-アミンの

キラル体

実施例 1 c で得たベンジル N- [1- (2-フルオロペンチル) ピペリジン-4-イル] カルバメートのキラル体 (保持時間のより短い方) (318 mg、0.986 mmol)、10% Pd/C (100 mg) およびメタノール (7 ml) の混合物を水素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。反応容器中を窒素置換し、10% Pd/C を濾去し、溶媒を留去することにより、標記化合物 (249 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.95 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.35–1.70 (4H, m), 1.92–2.10 (2H, br), 2.20–2.32 (2H, br), 2.48–2.62 (2H, br), 2.65–2.91 (2H, m), 3.18–3.30 (2H, br), 3.31–3.42 (1H, br), 4.72–4.93 (1H, m).

[0151] (実施例 1 e) ベンジル (2E)-ブト-2-エノエート

クロトン酸 (70 g, 812 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (467 ml) に溶解し、窒素下水浴で冷却し、炭酸カリウム (61.6 g, 447 mmol) を加えた。反応混合物に、ベンジルブロミド (91.7 ml, 772 mmol) を 20 分かけて滴下した。反応混合物を室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトでろ過した。ろ過した酢酸エチル溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮し、標記化合物 (142 g, 収率: 99.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.87–1.90 (3H, m), 5.17 (2H, s), 5.87–5.92 (1H, m), 6.98–7.07 (1H, m), 7.26–7.39 (5H, m).

[0152] (実施例 1 f) ベンジル (3RS, 4SR)-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート

実施例 1 e で得たベンジル (2E)-ブト-2-エノエート (20.5

g, 116 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、混合物を攪拌しながら氷浴にて冷却した。トリフルオロ酢酸 (257 μ l, 3.47 mmol) を加え、N-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミン (33.1 g, 139 mmol) をジクロロメタン (25 ml) にて洗い込みながら内温が62°Cを超えないよう、15分かけて反応液に滴下した。反応液を室温になるまで放置し、15時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン) により精製し、標記化合物 (38 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14 (3H, d, J=6 Hz), 2.18-2.22 (1H, m), 2.48-2.65 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.54-3.66 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.20-7.40 (10H, m).

[0153] (実施例 1 g) ベンジル (3RS, 4SR) -1-ベンジル-3-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート

実施例 1 f で得たベンジル (3RS, 4SR) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (30 g, 97.4 mmol) をトリフルオロアミン (300 ml) に溶解させ、窒素下攪拌しながら -70°C まで冷却した。1.11 M リチウム ジイソプロピルアルミド/n-ヘキサノールトリフルオロアミン溶液 (105 ml, 116 mmol) を滴下し、内温が -64.3°C を超えないよう 20 分かけて滴下した。混合物を -70°C にて 1 時間攪拌した後、トリフルオロアミン (30 ml) と tert-ブチルプロモセレート (26.6 g, 136 mmol) を内温が -60°C を超えないよう 10 分かけて滴下した。反応混合物を -70°C にてさらに 1 時間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物をその後すぐに水で希釈し、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水、5 N 塩酸水溶液にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘプタン）により精製した。さらに残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン／酢酸エチル＝98／2）により精製し、標記化合物（6 g，収率：14.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.86 (3 H, d, $J=6$ Hz), 1.34 (9 H, s), 2.05–2.15 (2 H, m), 2.53 (1 H, d, $J=17$ Hz), 2.91–3.00 (3 H, m), 3.28 (1 H, d, $J=10$ Hz), 3.59–3.72 (2 H, m), 5.08–5.16 (2 H, m), 7.19–7.39 (10 H, m).

同様の方法で標記化合物 18.1 g を得た。

[0154] (実施例 1 h) 1, 3-ジベンジル (3 RS, 4 SR) - 3 - [2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート

実施例 1 g と同様にして得た ベンジル (3 RS, 4 SR) - 1 - ベンジル-3 - [2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルピロリジン-3 - カルボキシレート (11.7 g, 27.6 mmol) をジクロロメタン (117 ml) に溶解させ、ベンジル クロロホルメート (23.7 ml, 166 mmol) を、内温が 22℃ を超えないよう、20 分かけて反応液に滴下した。混合物を室温にて 12 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘプタン）により精製し、標記化合物 (9.1 g, 収率：70.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.84–0.90 (3 H, m), 1.32–1.46 (9 H, m), 2.09–2.16 (1 H, m), 2.21–2.27 (1 H, m), 3.04–3.14 (2 H, m), 3.33–3.38 (1 H, m), 3.60–3.68 (1 H, m), 4.32 (1 H, t, $J=12$ Hz), 5.07–5.20 (4 H, m), 7.26–7.36 (10 H, m).

HPLCによる分析；

(分析条件1) カラム：CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cmφ×15 cm)、溶離液：ヘキサン／エタノール＝95／5 (v／v)、流速：1 ml／min、検出：UV (210 nm)

(分析結果) 得られた標記化合物を上記分析条件1で分析したところ、保持時間8.56分のピークと10.85分のピークが認められた。

また、別途得た標記化合物を上記と別のキラルカラムにて分析した。

(分析条件2) カラム：CHIRALPAK IA (ダイセル化学工業社製) (0.46 cmφ×15 cm)、溶離液：ヘキサン／エタノール＝95／5 (v／v)、流速：1 ml／min、検出：UV (210 nm)

(分析結果) 得られた標記化合物を上記分析条件2で分析したところ、保持時間6.78分のピークと8.20分のピークが認められた。

[0155] (実施例1 i) (3S, 4R) - 3 - [2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸

実施例1 hで得た1, 3 - ジベンジル (3RS, 4SR) - 3 - [2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 4 - メチルピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (9.1 g) を以下の2つの条件AあるいはBで繰り返し光学分割を行った。

HPLCによる光学分割；

(分取条件A) カラム：CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (2 cmφ×25 cm)、溶離液：ヘキサン／エタノール＝85／15 (v／v)、流速：8 - 10 ml／min。

(分取条件B) カラム：CHIRALPAK IA (ダイセル化学工業社製) (3 cmφ×25 cm)、溶離液：ヘキサン／エタノール＝95／5 (v／v)、流速：22 ml／min。

保持時間の短いピークを分取後、得られた3ロットを以下の分析条件にて分析した。

HPLCによる分析；

(分析条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm)、溶離液: ヘキサン/エタノール = 95/5 (v/v)、流速: 1 ml/min、検出: UV (210 nm)

(分析結果) 保持時間は9.0分–9.3分であり、すべてのロットで鏡像体過剰率は>99% eeであった。

3ロットをまとめて、得られたキラル体 (4.04 g) をメタノール (121 ml) に溶解させ、10% Pd/C (0.77 g) を加えて、水素ガスで置換した。混合物を室温にて13時間攪拌した後、温水 (30–40°C、122 ml) を加えて攪拌し、析出している固体を溶解させた。Pd/Cをろ過後、溶媒を濃縮、乾燥し、標記化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm; 0.97 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.15–2.22 (1H, m), 2.30 (1H, d, $J = 17\text{ Hz}$), 2.93 (1H, d, $J = 17\text{ Hz}$), 3.04 (1H, t, $J = 12\text{ Hz}$), 3.18 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 8, 12\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$).

[0156] (実施例1 j) (3S, 4R)–1–ベンジル–3–[2–(tert–ブトキシ)–2–オキソエチル]–4–メチルピロリジン–3–カルボン酸

実施例1 i で得た (3S, 4R)–3–[2–(tert–ブトキシ)–2–オキソエチル]–4–メチルピロリジン–3–カルボン酸 (1.8 g、7.4 mmol)、ベンズアルデヒド (1.51 ml、14.8 mmol)、酢酸 (0.635 ml、11.1 mmol)、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (3.14 g、14.8 mmol) およびメタノール (35 ml) の混合物を40°Cで38時間30分加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODSシリカゲル, 溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し、標記化合物をロットA (584 mg)、ロットB (708 mg) として得た。

ロットAの $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.02

(3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.38 (9 H, s), 2.14 (1 H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 2.15–2.28 (1 H, br), 2.97 (1 H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 3.10–3.42 (3 H, m), 4.00–4.10 (1 H, m), 4.30–4.40 (1 H, br), 4.46 (1 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 7.45–7.53 (5 H, m).

ロットBの ^1H -NMR: ロットAのNMRと一致した。

[0157] (実施例1k) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-ベンジル-3-{[1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテートのキラル体

実施例1jで得た(3S, 4R)-1-ベンジル-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸(300mg、0.9mmol)、実施例1dで得た1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-アミンのキラル体(182mg、0.967mmol)、トリエチルアミン(0.376ml、2.7mmol)、PyBOP(656mg、1.26mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(4.5ml)の混合物を室温で61時間30分攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.207ml、1.49mmol)、PyBOP(360mg、0.69mmol)を加え、4時間30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン)にて精製し、標記化合物(161mg、収率35.5%)を得た。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.92 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 0.96 (3 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.40 (9 H, s), 1.40–1.60 (6 H, m), 1.82–2.09 (4 H, m), 2.16–2.28 (2 H, m), 2.36 (1 H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 2.35–2.50 (1 H, m), 2.56–2.67 (3 H, m), 2.8

0-2.90 (2H, br), 3.09 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.58-3.79 (4H, m), 4.59-4.80 (1H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 8.58 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0158] (実施例1 l) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテートのキラル体

実施例1 kで得たtert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-ベンジル-3-{[1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテートのキラル体(161 mg、0.32 mmol)、20%水酸化パラジウム(135 mg)およびメタノール(5 ml)の混合物を水素雰囲気下にて室温で15時間攪拌した。反応容器中を窒素置換し、20%水酸化パラジウムを濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣に2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(159 mg、0.581 mmol)、炭酸カリウム(97 mg、0.702 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)を加え、45℃で3時間15分加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル/ヘプタン)にて精製し、標記化合物(153 mg、収率78.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.91 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.38-1.70 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.82-1.90 (1H, br), 1.97 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.00-2.20 (3H, m), 2.31-2.45 (1H, m), 2.50-2.68 (3H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 3.12 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.60-3.72 (1H, m), 3.

9.2 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$),
 4.56–4.74 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.
 61–7.68 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

[0159] (実施例1m) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸のキラル体

実施例1lで得たtert-ブチル 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(2-フルオロペンチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]アセテートのキラル体 (153mg, 0.252mmol)、トリフルオロ酢酸 (2ml, 26.9mmol)、およびジクロロメタン (脱水) (2ml) の混合物を室温で2時間35分攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODSシリカゲル, 溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し、標記化合物 (122mg, 収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.94–1.02 (6H, m), 1.32–1.70 (5H, m), 1.82–1.90 (1H, br), 2.07–2.20 (3H, m), 2.35–2.75 (8H, m), 2.81–3.05 (3H, m), 3.19 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 3.63–3.75 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 4.56–4.76 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.62–7.70 (2H, m), 8.52 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$).

[0160] (実施例2) 2-[(3S, 4R) -1- [(2, 6-ジクロロフェニル)メチル] -3- ({1- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル) -4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

[0161] (実施例 2 a) 4, 4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド

エチル 4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシレート (1.9 g, 9.88 mmol)、テトラヒドロフラン (60 ml) の混合物を -70°C に冷却し、N, O-ジメチルヒドロキシアミン 塩酸塩 (1.44 g, 14.8 mmol) を加えた。さらに -55°C で反応混合物に 1.05 M n-プロピルマグネシウム ブロミド (24.2 ml, 25.2 mmol) を内温が -35°C を超えないよう、5 分かけて滴下し、反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。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。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (1.7 g, 収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.65–1.95 (6H, br), 2.13–2.30 (2H, br), 2.70–2.82 (1H, br), 3.20 (3H, s), 3.70 (3H, s).

[0162] (実施例 2 b) 4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルバルデヒド

実施例 2 a で得た 4, 4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド (1.7 g, 8.21 mmol)、テトラヒドロフラン (60 ml) の混合物を -70°C に冷却し、1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (9.85 ml, 9.85 mmol) を加え、反応混合物を -60°C で 35 分攪拌した。さらに、1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (5 ml, 5 mmol) を -65°C で加え、反応混合物を -70°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸水溶液を加え、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し、溶媒を留去し、標記化合物の粗体 (1.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.72–1.92 (4H, br), 1.95–2.18 (4H, br), 2.30–2.40 (1H, br), 9.68 (1H, s).

[0163] (実施例 2 c) *tert*-ブチル N- {1- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] ピペリジン-4-イル} カルバメート

実施例 2 b で得た 4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルバルデヒドの粗体 (1. 4 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を 0℃ に冷却し、そこに *tert*-ブチル N- (ピペリジン-4-イル) カルバメート (2. 27 g, 11. 3 mmol) を加え 20 分攪拌後、反応混合物にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (2. 2 g, 10. 4 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、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し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン) にて精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物 (650 mg, 収率 20. 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1. 15–2. 20 (1. 7 H, m), 1. 44 (9 H, s), 2. 70–2. 85 (2 H, br), 3. 38–3. 53 (1 H, br), 4. 37–4. 50 (1 H, br).

[0164] (実施例 2 d) 1- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] ピペリジン-4-アミン

実施例 2 c で得た *tert*-ブチル N- {1- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] ピペリジン-4-イル} カルバメート (650 mg, 1. 96 mmol) およびメタノール (11 ml) の混合物に、4 N 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 (11 ml, 43 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。さらに水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 (419 mg, 収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1. 16–1. 42 (

7 H, m), 1.59–2.16 (12 H, m), 2.58–2.68 (1 H, m), 2.74–2.82 (2 H, m).

[0165] (実施例 2 e) (4-メトキシフェニル)メチル (2E)-ブト-2-エノエート

クロトン酸 (17.2 g, 200 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に窒素下、氷浴で冷却しながら溶解し、粉状の炭酸カリウム (15.2 g, 110 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌してから、4-メトキシベンジルクロリド (29.8 g, 190 mmol) を 15 分かけて滴下した。反応混合物を室温にて 4 時間、45℃にて 14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (500 ml) と水 (200 ml) を加えた。分離した有機層を水 (100 ml × 2)、飽和食塩水 (100 ml) にて洗浄した。水層を酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮し、標記化合物の粗体 (40.51 g, 収率: 98.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.87 (3 H, dd, $J=2, 7$ Hz), 3.81 (3 H, s), 5.10 (2 H, s), 5.87 (1 H, dq, $J=2, 16$ Hz), 6.86–6.92 (2 H, m), 7.00 (1 H, dq, $J=7, 16$ Hz), 7.28–7.34 (2 H, m).

[0166] (実施例 2 f) (4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート

実施例 1 f に記載した方法と同様の方法により、実施例 2 e で得た (4-メトキシフェニル)メチル (2E)-ブト-2-エノエート (40.6 g, 197 mmol) から、標記化合物 (57.86 g, 収率: 86.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.12 (3 H, d, $J=7$ Hz), 2.17–2.24 (1 H, m), 2.46–2.62 (2 H, m), 2.73–2.86 (2 H, m), 2.87–2.93 (1 H,

m), 3.55 (1H, d, J=13Hz), 3.63 (1H, d, J=13Hz), 3.81 (3H, s), 5.03–5.10 (2H, m), 6.86–6.92 (2H, m), 7.21–7.35 (7H, m).

[0167] (実施例2g) (4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)–1-ベンジル–3–[2–(tert-ブトキシ)–2-オキソエチル]–4-メチルピロリジン–3-カルボキシレート

実施例1gに記載した方法と同様の方法により、実施例2fで得た(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)–1-ベンジル–4-メチルピロリジン–3-カルボキシレート (56.7g, 166mmol) から標記化合物 (60.3g, 収率: 80.1%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.83 (3H, d, J=7Hz), 1.35 (9H, s), 2.05–2.14 (2H, m), 2.51 (1H, d, J=17Hz), 2.90–2.98 (2H, m), 3.60 (1H, d, J=13Hz), 3.70 (1H, d, J=13Hz), 3.81 (3H, s), 5.04 (1H, d, J=12Hz), 5.07 (1H, d, J=12Hz), 6.85–6.91 (2H, m), 7.19–7.34 (7H, m).

[0168] (実施例2h) 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)–3–[2–(tert-ブトキシ)–2-オキソエチル]–4-メチルピロリジン–1, 3-ジカルボキシレート

実施例1hに記載した方法と同様の方法により、実施例2gで得た(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)–1-ベンジル–3–[2–(tert-ブトキシ)–2-オキソエチル]–4-メチルピロリジン–3-カルボキシレート (21g, 46.3mmol) から、標記化合物 (15g, 収率: 65.1%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.80–0.88 (3H, m), 1.38 (9H, d, J=5Hz), 2.04–2.15 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J=3, 7Hz), 3.00–3.12

(2 H, m), 3.30–3.36 (1 H, m), 3.57–3.67 (1 H, m), 3.79 (3 H, d, $J=4$ Hz), 4.30 (1 H, t, $J=12$ Hz), 5.00–5.16 (4 H, m), 6.82–6.86 (2 H, m), 7.23–7.39 (7 H, m).

HPLCによる分析;

(分析条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40°C, 溶離液: ヘキサン/エタノール=9/1 (v/v), 流速: 1 ml/min., 検出: UV (210 nm)

(分析結果) 得られた標記化合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間7.14分のピークと9.06分のピークが認められた。

[0169] (実施例2 i) 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3 S, 4 R) - 3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート

実施例2 hで得た1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3 R S, 4 S R) - 3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート (7.2 g, 14.5 mmol) をHPLC (CHIRALPAK AD-H (2 cm ϕ $\times$ 25 cm)、溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=85/15、流速: 8–10 ml/min.) により光学分割を繰り返すことにより保持時間の短いピークに相当するキラル体 (2.92 g, 収率: 40.5%) を得た。

HPLCによる分析; (分析条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40°C, 溶離液: ヘキサン/エタノール=9/1 (v/v), 流速: 1 ml/min., 検出: UV (210 nm)

(分析結果) 得られたキラル体を上記分析条件で分析したところ、保持時間は7.18分であり、鏡像体過剰率は>99% eeであった。

[0170] (実施例2 j) (3 S, 4 R) - 3-[2-(tert-ブトキシ)-2

ーオキシエチル]ー4ーメチルピロリジンー3ーカルボン酸

実施例2 i で得た1ーベンジル 3ー(4ーメトキシフェニル)メチル(3 S, 4 R)ー3ー[2ー(t e r tーブトキシ)ー2ーオキシエチル]ー4ーメチルピロリジンー1, 3ージカルボキシレート(2.92 g, 5.87 mmol)にエタノール(50 ml)、10% Pd/C(500 mg)を加え、水素雰囲気下38時間5分室温撹拌した。反応液に水(100 ml)を加え撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標記化合物(1.37 g, 収率: 95.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm; 1.00 (3 H, d, $J = 7$ Hz), 1.45 (9 H, s), 2.16–2.37 (1 H, m), 2.33 (1 H, d, $J = 17$ Hz), 2.96 (1 H, d, $J = 17$ Hz), 3.05–3.11 (1 H, m), 3.22 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 3.50–3.56 (1 H, m), 4.07 (1 H, d, $J = 12$ Hz).

[0171] (実施例2 k) (3 S, 4 R)ー3ー[2ー(t e r tーブトキシ)ー2ーオキシエチル]ー1ー[(2, 6ージクロロフェニル)メチル]ー4ーメチルピロリジンー3ーカルボン酸

実施例2 j の方法により得られた(3 S, 4 R)ー3ー[2ー(t e r tーブトキシ)ー2ーオキシエチル]ー4ーメチルピロリジンー3ーカルボン酸(600 mg, 2.47 mmol)、酢酸(0.14 ml, 2.47 mmol)、メタノール(10 ml)の混合物に、2, 6ージクロロベンズアルデヒド(646 mg, 3.7 mmol)、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(782 mg, 3.7 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。さらに、2, 6ージクロロベンズアルデヒド(430 mg, 2.5 mmol)、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(522 mg, 2.5 mmol)を加え、外温40℃で10.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで5回抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール)にて精製し、標記化合物のロットA(32 mg)およびロットB(551 mg)

)を得た。

ロットAの化学シフトを下記に示す。ロットBは、カラム精製時の3フラクションをまとめたものであり、各フラクションの化学シフトがロットAの化学シフトと同様であることを確認後にまとめた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.01 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.05–2.11 (1H, m), 2.16–2.22 (1H, m), 2.65–2.69 (2H, m), 2.97–3.04 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.07–4.15 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J=8, 9\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

[0172] (実施例2 l) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-3-({1-[(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例1 kに記載した方法と同様の方法により、実施例2 dで得た1-[(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]ピペリジン-4-アミン (201mg, 0.87mmol) および実施例2 kで得た(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (290mg, 0.72mmol) より、標記化合物 (409mg, 収率: 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.85–0.93 (3H, m), 1.15–2.14 (19H, m), 1.41 (9H, s), 2.57–2.71 (4H, m), 2.92 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 3.12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3.59–3.72 (2H, m), 3.96 (2H, s), 7.18 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

[0173] (実施例2 m) 2-[(3S, 4R)-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)

ル)メチル] - 3 - ({ 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] ピペリジン - 4 - イル } カルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸

実施例 1 m に記載した方法と同様の方法により、実施例 2 l で得た *tert*-ブチル 2 - [(3 S , 4 R) - 1 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル)メチル] - 3 - ({ 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] ピペリジン - 4 - イル } カルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] アセテート (4 0 9 m g , 0 . 6 6 m m o l) から、標記化合物 (2 4 2 m g , 収率 : 6 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) δ p p m ; 0 . 8 7 - 0 . 9 3 (3 H , m) , 1 . 2 0 - 2 . 3 8 (1 9 H , m) , 2 . 6 2 - 2 . 7 1 (2 H , m) , 2 . 8 6 - 3 . 1 2 (4 H , m) , 3 . 6 1 - 3 . 7 3 (2 H , m) , 4 . 0 1 - 4 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 2 9 (1 H , d d , J = 8 , 9 H z) , 7 . 4 3 (2 H , d , J = 8 H z) .

[0174] (実施例 3) 2 - [(3 S , 4 R) - 1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 3 - { [1 - (シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 4 - イル]カルバモイル} - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸

[0175] (実施例 3 a) *tert*-ブチル 4 - [(3 S , 4 R) - 1 - ベンジル - 3 - [2 - (*tert*-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - アミド] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 1 j と同様の方法で得た (3 S , 4 R) - 1 - ベンジル - 3 - [2 - (*tert*-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (9 4 2 m g , 2 . 8 3 m m o l) の *N* , *N* - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液に *tert*-ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 4 9 m g , 4 . 2 4 m m o l) 、トリエチルアミン (1 . 1 8 m l , 8 . 4 8 m m o l) と *PyBOP* (2 . 2 1 g , 4 . 2 4 m m o l) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 *N*

水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（1.33 g, 収率：91.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.92 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.20–1.40 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.78–1.88 (1H, m), 1.92–1.98 (1H, br), 1.96 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.03–2.09 (1H, m), 2.36 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.58–2.68 (2H, m), 2.89–2.95 (2H, m), 3.10 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.66 (2H, s), 3.83–4.00 (3H, m), 7.23–7.35 (5H, m), 8.65 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 538.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0176] (実施例3b) tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例3aで得た tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-1-ベンジル-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (1.33 g, 2.58 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム (724 mg) を加え、水素雰囲気下終夜攪拌した。反応液をろ過、減圧濃縮し標記化合物 (1.04 g, 収率：94.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.92 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.20–1.52 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.80–2.10 (5H, m), 2.00 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.55–2.61 (1H, m), 2.80–3.06 (2H, m), 2.92 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.12 (1H

, d, J = 16 Hz), 3.35 (1H, d, J = 9 Hz), 3.70 (1H, d, J = 10 Hz), 3.80–4.00 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 7 Hz).

MS (ESI) m/z : 426.1 (M+H)⁺

[0177] (実施例3c) tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例3bで得たtert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (345 mg, 0.811 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (脱水) (10 mL) の溶液に2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (443 mg, 1.62 mmol) と炭酸カリウム (244 mg) を加え、45℃にて6時間、40℃にて2日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘプタン/酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (320 mg, 収率: 63.8%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.13–1.18 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.53–1.65 (1H, m), 1.76–1.86 (1H, m), 1.98 (1H, d, J = 16 Hz), 2.02–2.10 (1H, m), 2.51 (1H, d, J = 10 Hz), 2.60–2.80 (3H, m), 2.88 (1H, t, J = 10 Hz), 3.12 (1H, d, J = 16 Hz), 3.53 (1H, d, J = 10 Hz), 4.09–4.25 (5H, m), 7.38 (1H, t, J = 8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz).

MS (ESI) m/z : 640.2 (M+Na)⁺.

[0178] (実施例3d) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-3-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]ピロリジン-3-イル]酢酸

実施例3cで得たtert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (320mg, 0.518mmol) のジクロロメタン (脱水) (8mL) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸 (8mL) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し、標記化合物を含む混合物 (344mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm; 0.83 (3H, d, $J=5$ Hz), 1.43-1.63 (2H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.91-3.10 (4H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 3.45-3.59 (1H, m), 3.75-4.18 (3H, m), 7.41-7.76 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 462.3 (M+H)⁺

[0179] (実施例3e) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例3dの方法により得た2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-3-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]ピロリジン-3-イル]酢酸の混合物 (344mg, 0.745mmol) のテトラヒドロフラン (脱水) (10mL) の溶液にシクロヘキス-1-エン-1-カルバルデヒド (423 μ

l, 3.73 mmol)、酢酸 (300 μ l) とナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (789 mg, 3.73 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液に水とメタノールを加え、減圧濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製した。精製した物をジクロロメタンに溶解し、ヘキサンを加え懸濁させ、濃縮することで標記化合物 (180 mg, 収率: 43.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.89 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.23–1.38 (2H, m), 1.44–1.82 (6H, m), 1.82–1.96 (1H, m), 1.96–2.25 (5H, m), 2.30–2.45 (2H, m), 2.55–2.68 (2H, m), 2.92–3.20 (5H, m), 3.54 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.64–3.78 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.76 (1H, s), 7.47–7.52 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 578.3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[0180] (実施例4: 実施例3化合物の別法) 2-[(3S, 4R) -1-{ [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -3-{ [1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

[0181] (実施例4a) tert-ブチル N-[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

tert-ブチル N-(ピペリジン-4-イル) カルバメート (5.3 g, 26.5 mmol)、1-シクロヘキセン-1-カルボキサルデヒド (3.5 g, 31.8 mmol)、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (7.29 g, 34.4 mmol)、酢酸 (0.5 ml)、及びテトラヒドロフラン (脱水) (80 ml) の混合物を室温で85時間30分攪拌した。反応混合物に水と炭酸水素ナトリウムを加えて攪拌した後、酢酸エチルで2

回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル，溶出溶媒：酢酸エチル／ヘプタン）にて精製し、標記化合物（7.47 g，収率：95.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.35–1.50 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.51–1.65 (4 H, m), 1.84–2.03 (8 H, m), 2.68–2.80 (4 H, m), 3.39–3.50 (1 H, m), 4.38–4.48 (1 H, m), 5.54 (1 H, s).

[0182] (実施例4b) 1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-アミン

実施例4aで得たtert-ブチル N-[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバメート(7.47 g, 25.4 mmol)、5 N塩酸水溶液(25 ml, 125 mmol)、及びメタノール(100 ml)の混合物を70℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、5 N水酸化ナトリウム水溶液(25 ml, 125 mmol)を加え、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することで、標記化合物(4.73 g，収率：95.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.30–1.50 (4 H, m), 1.51–1.70 (4 H, m), 1.75–2.08 (8 H, m), 2.59–2.68 (1 H, m), 2.72–2.88 (4 H, m), 5.55 (1 H, s).

[0183] (実施例4c) 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1,3-ジカルボキシレート

実施例2gで得た(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)-1-ベンジル-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]

ー４ーメチルピロリジンー３ーカルボキシレート（１８ｇ，３９．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８５．７ｍｌ）溶液を内温１０～２０℃に調整し、そこにベンジル クロロホルメート（１１．９ｍｌ，７９．４ｍｍｏｌ）を加えた。室温に戻して０．５時間攪拌した後、反応混合物をそのまま濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出溶媒：酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標記化合物（１２．８９ｇ，収率：６５．３％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ ppm；０．８０－０．８８（３Ｈ，ｍ），１．３８（９Ｈ，ｄ， $J=5\text{ Hz}$ ），２．０４－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２２（１Ｈ，ｄｄ， $J=3, 17\text{ Hz}$ ），３．００－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．６２（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｄ， $J=4\text{ Hz}$ ），４．３０（１Ｈ，ｔ， $J=12\text{ Hz}$ ），５．００－５．１６（４Ｈ，ｍ），６．８２－６．８６（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３９（８Ｈ，ｍ）。

[0184]（実施例４ｄ） １ーベンジル ３ー（４ーメトキシフェニル）メチル （３Ｓ，４Ｒ）ー３ー〔２ー（ｔｅｒｔーブトキシ）ー２ーオキシエチル〕ー４ーメチルピロリジンー１，３ージカルボキシレート

実施例４ｃで得た１ーベンジル ３ー（４ーメトキシフェニル）メチル（３ＲＳ，４ＳＲ）ー３ー〔２ー（ｔｅｒｔーブトキシ）ー２ーオキシエチル〕ー４ーメチルピロリジンー１，３ージカルボキシレート（１２．７ｇ，２６ｍｍｏｌ）をＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ ϕ ×２５ｃｍ）、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝８５／１５、流速：８－１０ｍｌ／ｍｉｎ．）により光学分割を繰り返すことにより保持時間の短いピークに相当するキラル体（５．７ｇ，収率：４４．９％）を得た。得られたキラル体（５．３ｇ）を２回に分けてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘプタン／酢酸エチル）にてさらに精製し、標記化合物５．２ｇを得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ ppm；０．８１－０．８８（３Ｈ，ｍ），３．３７－３．３８（９Ｈ，ｍ），２．０４－２．１６（１Ｈ

, m), 2.19–2.25 (1H, m), 3.00–3.12 (2H, m), 3.30–3.36 (1H, m), 3.56–3.67 (1H, m), 3.75–3.79 (3H, m), 4.26–4.33 (1H, m), 5.00–5.16 (4H, m), 6.82–6.86 (2H, m), 7.27–7.37 (7H, m).

HPLCによる分析;

(分析条件) カラム: CHIRALPAK AD-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40°C, 溶離液: ヘキサン/エタノール=9/1 (v/v), 流速: 1 ml/min., 検出: UV (210 nm)

(分析結果) 精製したキラル体を上記分析条件で分析したところ、保持時間は7.15分であり、鏡像体過剰率は>99% eeであった。

[0185] (実施例4 e) 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート

実施例4 cと同様の方法で得た1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3RS, 4SR)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート (7.8 g, 16.5 mmol) をHPLC (CHIRALPAK AD-H、溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=85/15) により光学分割を繰り返すことにより保持時間の短いキラル体 (3.3 g, 収率: 42.3%) を得た。

[0186] (実施例4 f) (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

実施例4 eの方法により得た1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル)メチル (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート (3.3 g, 6.63 mmol) にメタノール (70 ml)、10% Pd/C (60

0 m g) を加え、水素雰囲気下3日間室温撹拌した。反応液に水 (70 m l) を加え撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標記化合物 (1. 15 g, 収率 : 71. 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) ; 実施例 2」で得られた化合物と一致した。

[0187] (実施例 4 g) (3 S, 4 R) -3-[2-(tert-butyl)-2-

オキシエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

実施例 4 d で得た 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル) メチル

(3 S, 4 R) -3-[2-(tert-butyl)-2-オキシエチル]

4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート のシリカゲルカラム

クロマトグラフィー精製前の化合物 (104 m g, 0. 21 mmol) にメ

タノール (3 m l) 、10% Pd/C (30 m g) を加え、水素雰囲気下

夜室温撹拌した。反応液に水を加え撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標記

化合物 (48. 7 m g, 収率 : 95. 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) ; 実施例 2」で得られた化合物と一致した。

[0188] (実施例 4 h) (3 S, 4 R) -3-[2-(tert-butyl)-2-

オキシエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

実施例 4 d で得た 1-ベンジル 3-(4-メトキシフェニル) メチル

(3 S, 4 R) -3-[2-(tert-butyl)-2-オキシエチル]

4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート (5. 2 g, 10.

5 mmol) にメタノール (100 m l) 、10% Pd/C (559 m g)

を加え、水素雰囲気下8時間15分室温撹拌した。反応液に水 (100 m l

) を加え1時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣と実施例 2 j、4

f、4 g で得た、(3 S, 4 R) -3-[2-(tert-butyl)-2-

オキシエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸を合わせたもの

(3. 2 g, 13. 2 mmol) にメタノール (25 m l) を加え懸濁させ

、30分間室温撹拌し、濾取することにより標記化合物 3. 02 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm; 0.98 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.43 (9 H, s), 2.14–2.24 (1 H, m), 2.31 (1 H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 2.94 (1 H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 3.06 (1 H, t, $J = 11 \text{ Hz}$), 3.20 (1 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.51 (1 H, dd, $J = 8, 12 \text{ Hz}$), 4.05 (1 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$).

[0189] (実施例4 i) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例4 hで得た(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸(200 mg, 0.822 mmol)に実施例4 bで得た1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-アミン(240 mg, 1.24 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)、トリエチルアミン(344 μl , 2.47 mmol)、PyBOP(856 mg, 1.64 mmol)を加え、45℃の油浴で1.5時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。そこに、2-(ブromoメチル)-1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(247 mg, 0.903 mmol)、炭酸カリウム(170 mg, 1.23 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)を加え、45℃の油浴で3時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで2度精製し(NHシリカゲル, 溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン及びシリカゲル, 溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘプタン)、標記化合物(353 mg, 収率70.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.91 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.31–1.42 (2 H, m), 1.39 (9 H, s),

1. 54–1. 66 (5 H, m), 1. 81–2. 09 (9 H, m), 2. 53 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2. 63–2. 77 (5 H, m), 2. 88 (1 H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3. 11 (1 H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3. 56 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3. 61–3. 72 (1 H, m), 3. 92 (1 H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3. 98 (1 H, d, $J=13\text{ Hz}$), 5. 54 (1 H, s), 7. 36 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7. 62 (1 H, d, $J=4\text{ Hz}$), 7. 64 (1 H, d, $J=4\text{ Hz}$), 7. 83 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0190] (実施例4 j) 2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -3- { [1-(シクロヘキシー-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

実施例4 i で得た *tert*-ブチル 2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -3- { [1-(シクロヘキシー-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] アセテート (353 mg, 0. 577 mmol) のジクロロメタン (400 μl) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1. 5 ml, 20. 3 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/水) で精製し、標記化合物 (215 mg, 収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1. 01 (3 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1. 22–1. 34 (2 H, m), 1. 42–1. 68 (7 H, m), 1. 79–2. 07 (6 H, m), 2. 38–2. 46 (1 H, m), 2. 49 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2. 56 (1 H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2. 67–2. 82 (6 H, m), 3. 00 (1 H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3. 16 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3. 63–3. 76 (1 H, m), 3. 88 (1 H, d, $J=14\text{ Hz}$), 4. 01 (1 H, d, $J=14\text{ Hz}$), 5. 55 (1 H, s), 7. 40 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$)

, 7.64 (1H, d, J = 4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 4 Hz)
 , 8.56 (1H, d, J = 8 Hz)

比旋光度: $[\alpha]_D^{29} + 37.1$ (c 0.11, MeOH)

[0191] (実施例5: 実施例3化合物の別法) 2-[(3S, 4R) - 1 - { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 3 - { [1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} - 4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

[0192] (実施例5a) tert-ブチル 4-[(3RS, 4SR) - 3 - [2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル] - 1 - [(2, 6-ジクロロフェニル)メチル] - 4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例1gと同様の方法で得たベンジル (3RS, 4SR) - 1-ベンジル-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (3g, 7.08 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウム (300 mg) を加え水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。濾取物に約40℃の温水を加え固形物を溶解し濾過した。ろ液を初めの濾液とあわせて濃縮し、脱保護体 (1.7 g) を得た。

前記と同様の方法により得られた脱保護体 (4.47 g, 18.4 mmol) にメタノール (44 ml)、2, 6-ジクロロベンズアルデヒド (4.83 g, 27.6 mmol)、酢酸 (1.1 ml, 18.4 mmol)、を加え室温で15分間攪拌し、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (6.16 g, 27.6 mmol) を加え40℃で終夜加熱攪拌した。反応液に中性バッファー [リン酸二水素カリウム (13.65 g)、リン酸水素二ナトリウム12水和物 (71.6 g)、水 (1.5 l) より調製] を加え酢酸エチルとヘプタンを加えて、混合物を濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル) で精製

し、濾取物と合わせて、(3RS, 4SR) - 3 - [2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (3.9 g) を得た。この化合物 (1.64 g, 4.07 mmol) に tert-ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (974 mg, 4.89 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml)、トリエチルアミン (1.14 ml、8.13 mmol) および PyBOP (2.54 g, 4.89 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、標記化合物 (2.10 g, 収率 88.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.91 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.15 - 1.34 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.58 - 1.70 (2H, m), 1.76 - 1.84 (1H, br), 1.98 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.03 - 2.13 (1H, m), 2.54 - 2.65 (2H, m), 2.66 - 2.88 (2H, br), 2.92 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.11 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.81 - 3.90 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.90 - 4.07 (2H, br), 7.18 (1H, dd, $J=7, 8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$) .

HPLC による分析;

(分析条件) カラム: CHIRALPAK IA (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40°C, 溶離液: ヘキサン / エタノール = 95 / 5 (v / v), 流速: 1 ml / min., 検出 UV (210 nm)

(分析結果) 得られた標記化合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間 3.46 分のピークと 6.04 分のピークが認められた。

[0193] (実施例5b) tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例5aで得られたtert-ブチル 4-[(3RS, 4SR)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.04 g, 3.49 mmol) をHPLC (CHIRALPAK IA (3 cmφ×25 cm)、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール=94／6、流速：22 ml/min.) により光学分割を繰り返すことにより保持時間の短いピークに相当するキラル体である表記化合物 (859 mg, 42.1%) と保持時間の長いピークに相当するキラル体である光学異性体 (817 mg, 40%) をそれぞれ得た。

保持時間の短いピークに相当するキラル体；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.91 (3H, d, J=7 Hz), 1.15-1.33 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.76-1.84 (1H, m), 1.98 (1H, d, J=16 Hz), 2.01-2.11 (1H, m), 2.57 (1H, d, J=10 Hz), 2.57-2.64 (1H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 2.92 (1H, t, J=10 Hz), 3.11 (1H, d, J=16 Hz), 3.59 (1H, d, J=10 Hz), 3.80-4.09 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 8.23 (1H, d, J=8 Hz) .

HPLCによる分析；

(分析条件) カラム：CHIRALPAK IA (ダイセル化学工業社製) (0.46 cmφ×15 cm), 40℃, 溶離液：ヘキサン／エタノール=95／5 (v/v), 流速：1 ml/min., 検出：UV (210 nm)

(分析結果) 得られた保持時間の短いピークに相当するキラル体を上記分析

条件で分析したところ、保持時間は3.44分であり、鏡像体過剰率は>99% eeであった。

[0194] (実施例5c) tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例5bで得たtert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート(758mg, 1.29mmol)のメタノール(20ml)溶液に20%水酸化パラジウム(75.8mg)を加え、水素雰囲気下40℃で3時間攪拌した。反応液を濾過し、ろ液を濃縮し粗生成物(501mg)を得た。この粗生成物(174mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(脱水)(6mL)溶液に2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(145mg, 0.532mmol)と炭酸カリウム(53.2mg)を加え終夜攪拌した。2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(145mg, 0.532mmol)と炭酸カリウム(106mg)を追加し4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン/酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(82mg, 収率:32.4%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.92 (3H, d, J=7Hz), 1.12-1.18 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.53-1.65 (1H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 1.98 (1H, d, J=16Hz), 2.02-2.10 (1H, m), 2.51 (1H, d, J=10Hz), 2.61-2.81 (3H, m), 2.89 (1H, t, J=10Hz), 3.12 (1H

, d, $J = 16 \text{ Hz}$), 3.53 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 3.80–4.10 (5H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 618.1 ($M+H$)⁺

[0195] (実施例5d) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -4-メチル-3- [(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]ピロリジン-3-イル]酢酸

実施例5cで得たtert-ブチル 4-[(3S, 4R) -3- [2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル] -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (82mg, 0.133mmol) のジクロロメタン (脱水) (3mL) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸 (3mL) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し、標記化合物 (72mg, 収率: 定量的) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm; 0.90 (3H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 1.51–1.70 (2H, m), 1.82–1.91 (1H, m), 1.99–2.08 (1H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 2.61 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 2.60–2.70 (2H, m), 2.95–3.12 (4H, m), 3.25–3.36 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 3.83–3.92 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 462.2 ($M+H$)⁺

[0196] (実施例5e) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチル

ルピロリジン-3-イル] 酢酸

実施例 5 d の方法により得られた 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-3-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]ピロリジン-3-イル]酢酸 (15 mg, 0.0325 mmol) のテトラヒドロフラン (脱水) (2 mL) の溶液にシクロヘキス-1-エン-1-カルバルデヒド (25.9 μ l, 0.227 mmol)、酢酸 (30 μ l) とナトリウム トリアセトキシプロピド (68.8 mg, 0.325 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液に水とメタノールを加え、減圧濃縮し、残渣を ODS カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し標記化合物 (12.8 mg, 収率: 70.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.89 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.50-1.90 (2H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.00-2.22 (5H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.92-3.14 (5H, m), 3.54 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.64-3.78 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=13$ Hz), 4.05 (1H, d, $J=13$ Hz), 5.76 (1H, s), 7.49 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 556.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0197] (実施例 6) 2-[(3S, 4R)-1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)メチル]-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

[0198] (実施例 6a) (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

実施例 1 j に記載した方法と同様な方法により、実施例 1 i と同様の方法

で得た (3 S, 4 R) - 3 - [2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (360 mg, 1.48 mmol) と 2 - クロロ - 6 - メチルベンズアルデヒド (416 mg, 2.69 mmol) から、標記化合物 (154 mg, 収率 27.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.01 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 2.10 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$), 2.15 - 2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.63 - 2.69 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.01 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 4.00 (2H, s), 7.09 - 7.26 (3H, m).

[0199] (実施例 6 b) t e r t - ブチル 2 - [(3 S, 4 R) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) メチル] - 3 - { [1 - (シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル} - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] アセテート

実施例 1 k に記載した方法と同様の方法により、実施例 6 a で得た (3 S, 4 R) - 3 - [2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 1 - [(2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) メチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (154 mg, 0.403 mmol) と実施例 4 b で得られた 1 - (シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - アミン (110 mg, 0.564 mmol) から、標記化合物 (212 mg, 収率 94.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.92 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.21 - 1.39 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.52 - 1.69 (5H, m), 1.81 - 2.12 (8H, m), 1.99 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 2.52 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.61 (1H, dd, $J=6, 9\text{ Hz}$), 2.68 (2H, brd, $J=9\text{ Hz}$), 2.75 (2H, s), 2.86 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.10 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.58 (

1 H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 3.60–3.70 (1 H, m), 3.79 (1 H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 3.84 (1 H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 5.54 (1 H, s), 7.08–7.14 (2 H, m), 7.23–7.26 (1 H, m), 8.00 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

[0200] (実施例 6 c) 2-[(3 S, 4 R) -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -3-{ [1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

実施例 1 m に記載した方法と同様の方法により、実施例 6 b で得た *tert*-ブチル 2-[(3 S, 4 R) -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -3-{ [1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] アセテート (212 mg, 0.38 mmol) から、標記化合物 (140 mg, 収率 73.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.93 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.57–1.80 (6 H, m), 1.90–2.39 (8 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.61–3.38 (8 H, m), 3.59–4.20 (4 H, m), 5.95 (1 H, s), 7.18–7.39 (3 H, m).

[0201] (実施例 7) 2-[(3 S, 4 R) -1-{ [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -3-{ [1-(シクロペント-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

[0202] (実施例 7 a) シクロペント-1-エン-1-カルバルデヒド

1, 2-シクロヘキサジオール (12 g, 103 mmol) とジエチルエーテル (150 ml) の混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム (28.6 g, 134 mmol) と水 (250 ml) の混合物を加え、室温で 35 分間攪拌した。反応混合物に 20% 水酸化カリウム水溶液 (40 ml, 206 mmol)

l)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去することで、標記化合物(6.1g、収率61.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.96–2.04 (2H, m), 2.50–2.57 (2H, m), 2.58–2.66 (2H, m), 6.87–6.90 (1H, m), 9.80 (1H, s).

[0203] (実施例7b) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロペント-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例3eに記載した方法と同様な方法により、実施例3dで得た2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-3-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]ピロリジン-3-イル]酢酸(334mg, 0.723mmol)と実施例7aで得たシクロペント-1-エン-1-カルバルデヒド(209mg, 2.17mmol)、酢酸(300 μ l)とナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(460mg, 2.17mmol)から標記化合物(288mg, 収率: 73.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.24–1.35 (2H, m), 1.50–1.66 (2H, m), 1.70–1.78 (1H, m), 1.85–1.99 (3H, m), 2.11–2.22 (2H, m), 2.29–2.42 (4H, m), 2.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 2.60–2.68 (1H, m), 2.91–3.02 (2H, m), 3.07 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.64–3.78 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.74 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 564.3 (M+Na)⁺

[0204] (実施例8) 2-[(3S, 4R) -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -3-{ [(1-シクロペント-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

[0205] (実施例8a) tert-ブチル 4-[(3S, 4R) -3-[(2-tert-ブトキシ) -2-オキソエチル] -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -4-メチルピロリジン-3-アミド} ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例1kで記載した方法と同様な方法により、実施例6aに記載の方法と同様に得た (3S, 4R) -3-[(2-tert-ブトキシ) -2-オキソエチル] -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (175mg, 0.458mmol) と tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボシレート (137mg, 0.684mmol) から、標記化合物 (237mg, 収率91.7%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm; 0.92 (3H, d, J=8Hz), 1.15-1.30 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.78-1.88 (1H, br), 1.99 (1H, d, J=8Hz), 2.05-2.11 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.50 (1H, d, J=10Hz), 2.60-2.66 (1H, m), 2.70-2.81 (2H, br), 2.85 (1H, t, J=10Hz), 3.10 (1H, d, J=16Hz), 3.55 (1H, d, J=10Hz), 3.74-4.10 (4H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8Hz).

[0206] (実施例8b) 2-[(3S, 4R) -1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) メチル] -3-{ [(1-シクロペント-1-エン-1-イルメ

チル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

実施例 8 a で得た tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[(2-tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド} ピペリジン-1-カルボキシレート (237 mg, 0.42 mmol)、トリフルオロ酢酸 (2.3 ml, 31 mmol)、およびジクロロメタン (脱水) (2.3 ml) の混合物を室温で 3 時間 30 分攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に実施例 7 a で得たシクロペント-1-エン-1-カルバルデヒド (121 mg, 1.26 mmol)、トリエチルアミン (0.176 ml, 1.26 mmol)、テトラヒドロフラン (5 ml) を加え、35 分間攪拌した。反応混合物にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (267 mg, 1.26 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODS シリカゲル, 溶出溶媒: 水/メタノール) にて二回精製し、標記化合物 (88 mg, 収率 42.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.92 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.50-1.68 (2H, br), 1.74-1.83 (1H, br), 1.88-2.00 (3H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.31-2.43 (6H, m), 2.48 (3H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 2.90-3.09 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.61 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.66-3.78 (1H, m), 3.89-4.06 (2H, m), 5.73 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m).

[0207] (実施例 9) 2-[(3S, 4R)-3-{[(3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル]カルバモイル}-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-

3-イル] 酢酸

[0208] (実施例9a) tert-ブチル N-[(3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(2.0g, 10.8mmol)、酢酸(1.24ml, 21.6mmol)、テトラヒドロフラン(脱水)(27ml)の混合物に1-シクロヘキセン-1-カルボキサルデヒド(1.48ml, 13mmol)を加えて室温で15分攪拌後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(4.58g, 21.6mmol)を加え、反応混合物を室温で17時間45分攪拌した。反応混合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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘプタン)にて精製し、標記化合物(1.3g, 収率42.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.44 (9H, s), 1.50-1.65 (5H, m), 1.95-2.03 (4H, br), 2.17-2.29 (2H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 4.10-4.19 (1H, br), 4.77-4.87 (1H, br), 5.56 (1H, br s).

[0209] (実施例9b) (3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-アミン

実施例9aで得たtert-ブチル N-[(3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート(1.3g, 4.64mmol)、エタノール(9.2ml)の混合物を氷冷下攪拌し、5N塩酸水溶液(9.28ml, 46.4mmol)を加え、反応混合物を室温で14時間30分攪拌した。反応混合物を氷冷下攪拌し、5N水酸化ナトリウム水溶液(9.28ml, 46.4mmol)を加え溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、析出している固体をろ去、ろ液の溶媒

を留去した。さらに残渣にエタノールを加え、析出している固体をろ去、ろ液の溶媒を留去し、標記化合物 (0.8 g, 収率 95.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 1.50–1.68 (6 H, m), 1.90–2.05 (3 H, m), 2.14–2.23 (1 H, m), 2.28–2.32 (1 H, m), 2.43–2.49 (1 H, m), 2.63–2.73 (2 H, m), 2.91–2.98 (2 H, m), 3.44–3.50 (1 H, m), 5.62 (1 H, br s).

[0210] (実施例 9c) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-3-{[(3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル]カルバモイル}-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例 1k に記載した方法と同様の方法により、実施例 9b で得た (3S)-1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピロリジン-3-アミン (169 mg, 0.94 mmol) と実施例 2k で得られた (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (290 mg, 0.72 mmol) から、標記化合物 (236 mg, 収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.91 (3 H, d, $J=7$ Hz), 1.41 (9 H, s), 1.50–1.63 (6 H, m), 1.87–2.14 (6 H, m), 2.20–2.25 (1 H, m), 2.33–2.40 (1 H, m), 2.51–2.67 (4 H, m), 2.79–2.94 (3 H, m), 3.11 (1 H, d, $J=16$ Hz), 3.62 (1 H, d, $J=10$ Hz), 3.92–4.02 (2 H, m), 4.28–4.38 (1 H, m), 5.74 (1 H, br s), 7.17 (1 H, dd, $J=7, 8$ Hz), 7.32 (2 H, d, $J=8$ Hz), 8.30 (1 H, d, $J=7$ Hz).

[0211] (実施例 9d) 2-[(3S, 4R)-3-{[(3S)-1-(シクロ

ヘキスー１－エンー１－イルメチル) ピロリジンー３－イル] カルバモイル }－１－[(２, ６－ジクロロフェニル) メチル]－４－メチルピロリジンー３－イル] 酢酸

実施例 1 m に記載した方法と同様の方法により、実施例 9 c で得られた *tert*-ブチル ２－[(３S, ４R)－３－{ [(３S)－１－(シクロヘキスー１－エンー１－イルメチル) ピロリジンー３－イル] カルバモイル }－１－[(２, ６－ジクロロフェニル) メチル]－４－メチルピロリジンー３－イル] アセテート (236 mg, 0.42 mmol) から、標記化合物 (173 mg, 収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.89 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.55–1.67 (4H, m), 1.73–1.84 (1H, m), 1.92–2.32 (7H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.74–2.85 (2H, m), 2.96–3.15 (4H, m), 3.20–3.34 (2H, m), 3.61 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 4.00–4.08 (2H, m), 4.18–4.27 (1H, m), 5.74 (1H, br s), 7.29 (1H, dd, $J=7, 9\text{ Hz}$), 7.40–7.44 (2H, m).

[0212] (実施例 10) ２－[(３S, ４R)－１－{ [２－クロロ－６－(ジフルオロメチル) フェニル] メチル}－３－[(１－ヘキシルピペリジンー４－イル) カルバモイル]－４－メチルピロリジンー３－イル] 酢酸

[0213] (実施例 10a) １－ヘキシルピペリジンー４－アミン

標記化合物は、US 2005/0222175 A1 ならびに実施例 4 a および 4 b に記載の方法と同様の方法で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.80 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.05–1.45 (12H, m), 1.73 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.88 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 2.21 (2H, dd, $J=6, 8\text{ Hz}$), 2.52–2.62 (1H, m), 2.79 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$)

[0214] (実施例10b) メチル 3-クロロ-2-メチルベンゾエート

3-クロロ-2-メチル安息香酸 (3.58 g, 21 mmol)、炭酸カリウム (5.8 g, 42 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (35.9 ml) の混合物に、ヨードメタン (1.96 ml, 31.5 mmol) を加えて室温下、18時間30分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて有機層を抽出した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘプタン/酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (3.67 g, 収率: 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.13–7.21 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J=1, 8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=1, 8$ Hz).

[0215] (実施例10c) メチル 2-(ブロモメチル)-3-クロロベンゾエート

前記 (10b) で得たメチル 3-クロロ-2-メチルベンゾエート (1 g, 5.42 mmol)、四塩化炭素 (13.3 ml)、N-ブロモコハク酸イミド (1.06 g, 5.96 mmol)、過酸化ベンゾイル (3.5 mg, 0.0108 mmol) の懸濁液を窒素気流下にて90℃のオイルバスにて加熱した。3時間45分後、加熱を終了し、混合物を水、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、濃縮し、標記化合物 (1.43 g, 収率: 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 4.00 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.32 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz).

[0216] (実施例10d) [2-(ブロモメチル)-3-クロロフェニル] メタノール

実施例10cで得たメチル 2-(ブロモメチル)-3-クロロベンゾエ

ート (500 mg, 1.9 mmol) にジクロロメタン (10 ml) を加え、 -78°C で、1.04 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/ n -ヘキサン溶液 (4.57 ml, 4.75 mmol) を加え窒素雰囲気下 1 時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液と *tert*-ブチルメチルエーテルを加え、*tert*-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲルパッドに通した。溶出液を濃縮し、標記化合物 (440 mg, 収率 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.82 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 4.78 (2H, s), 4.85 (2H, d, $J=5\text{ Hz}$), 7.25–7.28 (1H, m), 7.31–7.40 (2H, m).

[0217] (実施例 10e) 2-(ブロモメチル)-3-クロロベンズアルデヒド

実施例 10d で得た [2-(ブロモメチル)-3-クロロフェニル] メタノール (440 mg, 1.87 mmol) にジクロロメタン (15 ml) と二酸化マンガンを (1.69 g, 19.4 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。さらに二酸化マンガンを (1.2 g, 13.8 mmol) を加え 40°C で 2.5 時間加熱攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗った。濾液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒: ヘプタン/酢酸エチル = 99/1 $\rightarrow$ 90/10) で精製し標記化合物 (289 mg, 収率 66.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 5.13 (2H, s), 7.48 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1, 8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=1, 8\text{ Hz}$), 10.23 (1H, s).

[0218] (実施例 10f) 2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(ジフルオロメチル) ベンゼン

実施例 10e で得た 2-(ブロモメチル)-3-クロロベンズアルデヒド (289 mg, 1.24 mmol) にジクロロメタン (10 ml) を加え 0°C で [ビス(2-メトキシエチル) アミノ] サルファー トリフルオリド (

457 μ l, 2.48 mmol) を加え窒素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒：ヘプタン／酢酸エチル＝99／1→95／5）で精製し、標記化合物（238.3 mg, 収率75.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 4.74 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.53 (2H, t, $J=8$ Hz).

[0219] (実施例10g) (3RS, 4SR) - 3 - [2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸

実施例1gと同様の方法で得たベンジル(3RS, 4SR) - 1 - ベンジル - 3 - [2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシレート (8.35 g, 19.7 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウム (500 mg) を加え窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾紙上のパラジウムを50℃のお湯でよく洗浄した。ろ液を濃縮し、メタノール及びトルエンでそれをよく共沸し、白色固体 (3.92 g) を得た。これに、メタノール (20 ml)、2, 6 - ジクロロベンズアルデヒド (5.64 g, 32.2 mmol)、酢酸 (966 μ l, 16.1 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.82 g, 32.2 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。さらに50℃湯浴で3時間加熱攪拌した。反応混合物に中性バッファー [リン酸二水素カリウム (13.65 g)、リン酸水素二ナトリウム12水和物 (71.6 g)、水 (1.5 L) より調製] と酢酸エチルを加え固形物を濾過した。濾紙上の固形物を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物を白色固体として得た。また、ろ液は酢酸エチルにより抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出

溶媒：メタノール／酢酸エチル）で精製し、濾紙上の固体とまとめて標記化合物（3.77 g，収率58.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.01 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.09 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.14–2.24 (1H, m), 2.62–2.69 (2H, m), 2.99 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.02 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0220] (実施例10h) *tert*-ブチル 2-[(3*S*, 4*R*)-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例10gで得た(3*RS*, 4*SR*)-3-[[2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸(1.5 g, 3.73 mmol)に実施例10aで得た1-ヘキシルピペリジン-4-アミン(894 mg, 4.85 mmol)、トリエチルアミン(1.04 ml, 7.46 mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(10 ml)、PyBOP(2.52 g, 4.85 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。それを濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル／ヘプタン)で精製し白色固体(1.85 g)を得た。これをHPLC(CHIRALPAK IA (3 cm ϕ $\times$ 25 cm)、溶出溶媒：エタノール／ヘキサン=6／94、流速：20 ml/min.)により光学分割し、保持時間の短いピークに相当するキラル体(875 mg)を得た。

HPLCによる分析；

(分析条件) カラム: CHIRALPAK IA (ダイセル化学工業社製)
(0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40°C, 溶離液: ヘキサン/エタノール =
9/1 (v/v), 流速: 1 ml/min., 検出: UV (210 nm)

(分析結果) 得られたキラル体を上記分析条件で分析したところ、保持時間は4.85分であり、鏡像体過剰率は>99% eeであった。

[0221] (実施例10i) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例10hで得たtert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテートのうちの250mgにメタノール(10ml)、20%水酸化パラジウム(50mg)を加え水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し標記化合物(180mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.85–0.90 (3H, m), 1.04 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.25–1.35 (5H, m), 1.42 (9H, s), 1.78–2.10 (6H, m), 2.26–2.50 (4H, m), 2.88–3.05 (3H, m), 3.23 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.29–3.54 (5H, m), 3.55–3.67 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 4.27–4.40 (1H, br), 7.82–7.92 (1H, br).

[0222] (実施例10j) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例10iで得たtert-ブチル 2-[(3S, 4R)-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート(20mg, 0.0488 mmol)にN, N-

ジメチルホルムアミド (400 μ l)、実施例10fで得た2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ベンゼン (24.9 mg, 0.0976 mmol)、炭酸カリウム (20.2 mg, 0.146 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル, 溶出溶媒: ヘプタン/酢酸エチル=98/2 $\rightarrow$ 80/20) で精製し、標記化合物 (14.4 mg, 収率50.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.87–0.94 (6H, m), 1.22–1.35 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.40–1.49 (2H, m), 1.68–1.76 (1H, m), 1.77–2.12 (7H, m), 2.24–2.28 (2H, m), 2.54 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.59–2.63 (1H, m), 2.74–2.88 (3H, m), 3.13 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.61–3.72 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0223] (実施例10k) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例1mに記載した方法と同様の方法により、実施例10jと同様の方法で得たtert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート (25 mg, 0.0428 mmol) から、標記化合物 (13.9 mg, 収率61.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.82–0.90 (

3 H, m), 0.93 (3 H, d, J=7 Hz), 1.23-1.34 (6 H, m), 1.52-1.64 (2 H, m), 1.76-1.98 (4 H, m), 2.22-2.44 (4 H, m), 2.50-2.78 (5 H, m), 2.91 (1 H, t, J=8 Hz), 3.22-3.35 (1 H, br), 3.36-3.43 (1 H, m), 3.70-3.82 (1 H, m), 3.92 (1 H, d, J=14 Hz), 3.96 (1 H, d, J=14 Hz), 7.21 (1 H, t, J=5.5 Hz), 7.30 (1 H, t, J=8 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8 Hz), 8.92-9.08 (1 H, br).

[0224] (実施例 11) 2-[(3S, 4R)-3-{ [(1-シクロヘキス-1-エノ-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル}-1-(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

[0225] (実施例 11a) (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

実施例 1!と同様の方法で得た (3S, 4R)-3-[2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (トキシ) 300 mg, 1.23 mmol) にメタノール (3 ml), 2, 6-ジクロロベンズアルデヒド (431 mg, 2.46 mmol), 酢酸 (73.8 ul, 1.23 mmol), ナトリウムトリアセトキシボロヒド (521 mg, 2.46 mmol) を加え室温で 2 日間攪拌した。系に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (180 mg) を得た。一方、分液時の水層を濃縮し、ODS カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒, メタノール/水) で精製し、(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブチル)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (120 mg)

g) を回収した。回収した上記原料を用いて再度同様の反応を行うことにより、標記化合物 (42.7 mg) を得て、一度目の標記化合物 (180 mg) と合わせた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; 実施例 10 g で得られた化合物と同じであることを確認した。

[0226] (実施例 11 b) *tert*-ブチル 2-[(3*S*, 4*R*)-{3-[(1-シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル} アセテート

実施例 1 k に記載した方法と同様の方法により、実施例 11 a で得た (3*S*, 4*R*)-3-[2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (222 mg, 0.55 mmol)、実施例 4 b で得た 1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-アミン (150 mg, 0.772 mmol) から、標記化合物 (274 mg, 収率 85.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm ; 0.91 (3H, d, $J=8\text{ Hz}$), 1.31-1.50 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.52-1.72 (5H, m), 1.81-2.12 (9H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75 (2H, s), 2.92 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.12 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.60-3.72 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.18 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0227] (実施例 11 c) 2-[(3*S*, 4*R*)-3-{[(1-シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル}-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸

実施例 1 m に記載した方法と同様の方法により、実施例 1 1 b で得た *tert*-ブチル 2-[(3*S*, 4*R*)-{3-[(1-シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル} アセテート (274 mg, 0.474 mmol) から、標記化合物 (169 mg, 収率 68.2%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm; 0.89 (3H, d, J=7 Hz), 1.56-1.75 (6H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.00-2.26 (6H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.60-2.64 (1H, m), 2.68 (1H, d, J=10 Hz), 2.95-3.19 (6H, m), 3.62 (1H, d, J=10 Hz), 3.68-3.80 (1H, br), 3.99-4.07 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8 Hz).

[0228] (実施例 1 2) 2-[(3*S*, 4*R*)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

[0229] (実施例 1 2 a) *tert*-ブチル 4-[(3*S*, 4*R*)-3-[2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 3 b で得た *tert*-ブチル 4-[(3*S*, 4*R*)-3-[2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (375 mg, 0.881 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶かした。そこへ炭酸カリウム (304 mg, 2.2 mmol) と実施例 1 0 f と同様の方法で得た 2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ベンゼ

ン (450 mg, 1.76 mmol) を加え、混合物を 45℃ のオイルバスにて 2 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液にて分液した。分離した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒: ヘプタン/酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (332 mg, 収率: 62.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.92 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.13–1.74 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.75–1.87 (1H, m), 2.00 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.04–2.15 (1H, m), 2.52 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.56–2.83 (3H, m), 2.86 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.12 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.80–4.16 (3H, m), 3.90 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0230] (実施例 12b) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキス-1-エン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例 12a で得た tert-ブチル 4-[(3S, 4R)-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-アミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (332 mg, 0.553 mmol) をジクロロメタン (3.0 ml) に溶かし、そこへトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を加えた後、混合物を室温にて放置した。2 時間 30 分後、反応液を濃縮、ジクロロメタンで 2 回共沸し、中間体を得た。得られた中間体 (372 mg) のうち 186 mg をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解

し、トリエチルアミン (116 μ l, 0.831 mmol) とシクロヘキス-1-エン-1-カルバルデヒド (91.5 mg, 0.831 mmol) を加え、室温にて放置した。30分後、そこへナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (176 mg, 0.831 mmol) を加え、混合物を室温にて攪拌した。10時間50分後、混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODS, 溶出溶媒: 水/メタノール) にて精製し、標記化合物 (80 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.90 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.57–1.75 (6H, m), 1.83–1.96 (2H, m), 2.02–2.13 (4H, m), 2.15–2.27 (1H, m), 2.27 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.46–2.65 (3H, m), 2.61 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.95 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$), 2.97 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.03–3.16 (2H, m), 3.20–3.27 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.74–3.83 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 5.78–5.86 (1H, br), 7.26 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0231] (実施例13) 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロペント-1-エン-1-イルメチル)ピペリジンを4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例12bにおいて得られた中間体 (186 mg)、および実施例7aで得たシクロペント-1-エン-1-カルバルデヒド (79.9 mg, 0.831 mmol) を用い、12bに記載の方法と同様に、標記化合物 (76 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm; 0.90 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.58–1.75 (2H, m), 1.80–2.00 (4

H, m), 2.15–2.27 (1H, m), 2.47 (1H, d, J=16 Hz), 2.32–2.42 (4H, m), 2.46–2.65 (3H, m), 2.62 (1H, d, J=10 Hz), 2.95 (1H, t, J=9 Hz), 2.99 (1H, d, J=16 Hz), 3.03–3.16 (2H, m), 3.36–3.43 (2H, m), 3.51 (1H, d, J=10 Hz), 3.73–3.82 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=13 Hz), 4.03 (1H, d, J=13 Hz), 5.78–5.83 (1H, br), 7.25 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.43 (1H, t, J=8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8 Hz).

[0232] (実施例14) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

[0233] (実施例14a) 1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-アミン標記化合物は、US 2005/0222175 A1ならびに実施例4aおよび4bに記載の方法と同様の方法で得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.77–0.87 (2H, m), 1.11–1.49 (8H, m), 1.61–1.80 (5H, m), 1.97 (2H, t, J=12 Hz), 2.14 (2H, d, J=7 Hz), 2.50–2.64 (1H, m), 2.96 (2H, d, J=12 Hz).

[0234] (実施例14b) tert-ブチル 2-[(3S, 4R) -1-ベンジル-3- { [1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例1kに記載した方法と同様の方法により、実施例1jで得た (3S, 4R) -1-ベンジル-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (200 mg, 0.6 mmol) と実施例14aで得た 1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-

4-アミン (141 mg, 0.72 mmol) から、標記化合物 (250 mg, 収率: 81.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.80–0.98 (2 H, m), 0.92 (3 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.07–2.15 (17 H, m), 1.58 (9 H, s), 1.95 (1 H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.10 (1 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.36 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.55–2.83 (4 H, m), 3.08 (1 H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.59 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 3.63–3.77 (1 H, m), 3.64 (1 H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.69 (1 H, d, $J=13\text{ Hz}$), 7.21–7.36 (5 H, m), 8.56 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$).

[0235] (実施例 14c) tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-{[2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-{[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート

実施例 11 で記載した方法と同様の方法により、実施例 14b で得た tert-ブチル 2-[(3S, 4R)-1-ベンジル-3-{[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート (250 mg, 0.489 mmol) と実施例 10f と同様の方法で得た 2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ベンゼン (250 mg, 0.978 mmol) から、標記化合物 (198 mg, 収率: 67.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.78–0.97 (2 H, m), 0.91 (3 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.08–2.13 (18 H, m), 1.40 (9 H, s), 2.00 (1 H, d, $J=17\text{ Hz}$), 2.05 (1 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.54 (1 H, d, $J=10\text{ Hz}$), 2.61 (1 H, dd, $J=6, 10\text{ Hz}$), 2.66–2.77 (2 H, m), 2.85 (1 H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.60 (1 H, d, J

= 1.7 Hz), 3.58–3.72 (1H, m), 3.92 (1H, d, J = 1.3 Hz), 3.96 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.97 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8 Hz), 7.51–7.58 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8 Hz).

[0236] (実施例 14 d) 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]酢酸

実施例 1 m に記載した方法と同様の方法により、実施例 14 c で得た tert-ブチル 2-[(3S, 4R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメチル)フェニル]メチル} -3- { [1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3-イル]アセテート (194 mg, 0.325 mmol) から、標記化合物 (140 mg, 収率: 79.8%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm; 0.90 (3H, d, J = 7 Hz), 0.93–1.06 (2H, m), 1.16–1.40 (4H, m), 1.62–1.83 (8H, m), 1.85–1.98 (2H, m), 2.17–2.28 (1H, m), 2.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 2.41–2.50 (1H, m), 2.56–2.80 (4H, m), 2.90–2.99 (2H, m), 3.10–3.25 (2H, m), 3.49 (1H, d, J = 1.0 Hz), 3.76–3.86 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.01 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.28 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8 Hz), 7.56–7.63 (2H, m).

[0237] (参考例 1) 1,3-ジベンジル (3RS, 4SR) -3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1,3-ジカルボキシレート

[0238] (参考例 1 a) (3RS, 4SR) -3-[2-(tert-ブトキシ)

ー２－オキソエチル]ー４－メチルピロリジンー３－カルボン酸

実施例 2 e から 2 g に記載の方法と同様の方法で、(４－メトキシフェニル)メチル (3 R S, 4 S R) ー１－ベンジルー３－[２－(ｔ e r t ーブトキシ)ー２－オキソエチル]ー４－メチルピロリジンー３－カルボキシレート 44.7 g を得た。この一部 (20 g, 44.1 mmol) をメタノール (316 ml) に溶解させ、10% Pd/C (3.93 g) を加えて、水素ガスで置換した。混合物を室温にて終夜攪拌した後、温水 (36℃、160 ml) を加えて 30 分攪拌し、析出している固体を溶解させた。Pd/C をろ過後、水が 20-40 ml 残る程度に濃縮、水を含んだ白濁した残渣に、メタノール (80 ml) を加えて 30 分攪拌した。析出している固体をろ過した (ロット A)。ロット A の ¹H-NMR を下記に示す。

(４－メトキシフェニル)メチル (3 R S, 4 S R) ー１－ベンジルー３－[２－(ｔ e r t ーブトキシ)ー２－オキソエチル]ー４－メチルピロリジンー３－カルボキシレート (21 g, 46.3 mmol) を用い、同様の方法で (ロット B) を得た。ロット B の ¹H-NMR がロット A の ¹H-NMR と同様であることを確認した後、ロット A とロット B をあわせて乾燥し、標記化合物 (9.91 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm: 0.97 (3H, d, J = 6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.12-2.24 (1H, m), 2.29 (1H, d, J = 17 Hz), 2.93 (1H, d, J = 17 Hz), 3.04 (1H, t, J = 12 Hz), 3.18 (1H, d, J = 12 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 8, 12 Hz), 4.03 (1H, d, J = 12 Hz).

[0239] (参考例 1 b) (3 R S, 4 S R) ー１－[(ベンジルオキシ) カルボニル]ー３－[２－(ｔ e r t ーブトキシ)ー２－オキソエチル]ー４－メチルピロリジンー３－カルボン酸

参考例 1 a で得た (3 R S, 4 S R) ー３－[２－(ｔ e r t ーブトキシ)ー２－オキソエチル]ー４－メチルピロリジンー３－カルボン酸 (9.8

4 g, 40.5 mmol) とアセトン (39 ml)、水 (49 ml) の混合物に、氷冷攪拌下 (0–1 °C)、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20.2 ml) を加えて 45 分攪拌し、反応混合物を溶解させた。反応混合物に氷冷攪拌下 (0–1 °C)、ベンジル クロロホルメート (6.35 ml, 44.5 mmol) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (22.3 ml) を同時に、内温 3.5 °C 以下で、20 分かけて滴下した。反応液を氷浴中にて攪拌させ、徐々に室温に戻した。そのまま室温にて終夜攪拌した。反応液に氷冷攪拌下 (内温 15 °C 前後)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて pH 12 に調整した。この反応液を室温に戻し、エチルエーテルを加えて 3 回洗浄した。水層に氷冷攪拌下 (内温 5 °C 以下)、2 N 塩酸水溶液 (20.2 ml)、1 N 塩酸水溶液 (13 ml)、を順次加えて pH 2–3 に調整した。水層を室温に戻し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 4 回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮し、標記化合物 (14.53 g, 収率: 95.1%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.02 (3 H, t, J = 8 Hz), 1.42 (9 H, s), 2.14–2.22 (1 H, m), 2.27 (1 H, d, J = 17 Hz), 3.04 (1 H, d, J = 5, 17 Hz), 3.12–3.19 (1 H, m), 3.35 (1 H, dd, J = 7, 12 Hz), 3.65–3.72 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd, J = 7, 12 Hz), 5.09–5.19 (2 H, m), 7.26–7.38 (5 H, m).

[0240] (参考例 1 c) 1, 3-ジベンジル (3 R S, 4 S R) -3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート

参考例 1 b で得た (3 R S, 4 S R) -1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (14.5 g, 38.5 mmol) と炭酸

カリウム (10.6 g, 77 mmol)、N、N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、氷冷攪拌下 (内温 3-7°C)、ベンジルブロミド (4.48 ml, 37.7 mmol) を加えて 1 時間攪拌し、室温に戻して終夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を併せて、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 回)、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮し、標記化合物 (17.67 g, 収率: 98.2%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.84-0.89 (3H, m), 1.36-1.39 (9H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=3, 17 Hz), 3.04-3.13 (2H, m), 3.35 (1H, dd, J=8, 12 Hz), 3.59-3.68 (1H, m), 4.32 (1H, t, J=12 Hz), 5.06-5.20 (4H, m), 7.29-7.36 (10H, m).

[0241] (参考例 2) (3S, 4R) -3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

[0242] (参考例 2a) (4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (1) -ジベン

ゾイル-酒石酸塩

実施例 2 f に記載の方法と同様の方法で別途得た (4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (1) をメチルイソブチルケトン (4 ml) に溶解させ、(1) -ジベンゾイル-酒石酸 (1055 mg) を加え、溶解させた。得られた溶液に、実施例 2 f と同様の方法で別途得た (4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (1) -ジベンゾイル-酒石酸から得られた結晶を種結晶として加え、得られた析出物をろ過し、標記化合物 (757 mg, 収率: 36.8%) を得た。得られた固体のうち 755 mg にエタノール (3.02 ml) に加え、加熱溶解後に

t e r t -ブチルメチルエーテル (6.04 mL) を加えた。得られた析出物をろ過し、標記化合物 (658 mg, 収率: 87.2%) を結晶として得た。

実施例 2 f に記載の方法と同様の方法で別途得た (4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (150.0 g, 441 mmol) をメチルイソブチルケトン (600 mL) に溶解させ、攪拌下 (-) -ジベンゾイル-L-酒石酸 (157.0 g) を加え、溶解させた。得られた溶液に、前段落記載の方法で得られた (4-メトキシフェニル) メチル (3RS, 4RS) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレートの (-) -ジベンゾイル-L-酒石酸塩を種結晶 (7.5 mg) として加え18時間18分攪拌した。析出固体をろ過し、メチルイソブチルケトン (150 mL) で洗浄した。得られた固体を50℃で減圧乾燥し、標記化合物 (152.07 g, 収率: 49.4%) を得た。得られた固体のうち150.00 gにエタノール (600 mL) を加え、攪拌しながら80℃に加熱し、固体の溶解を確認した後に加熱を停止した。加熱停止59分後に、t e r t -ブチルメチルエーテル (300 mL) を9分間かけて加え、さらに6分後に種結晶 (5 mg) を添加した。12分後にt e r t -ブチルメチルエーテル (900 mL) を2時間38分間かけて加え、さらに10時間43分間攪拌した。析出固体をろ過し、エタノールとt e r t -ブチルメチルエーテルの混合液 (75 mL + 150 mL) で洗浄した。得られた固体を50℃で減圧乾燥し、標記化合物 (106.40 g, 収率: 70.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.05 (3H, d, $J=6$ Hz), 2.32-2.45 (2H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 2.92-3.12 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-3.94 (2H, m), 5.04 (2H, dd, $J=12, 16$ Hz), 5.77 (2H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.26-7.38 (7H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.66-

7.72 (2H, m), 7.95–8.05 (2H, m).

HPLCによる分析;

(分析条件) カラム: CHIRALCEL OJ-H (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ X 25 cm)、溶離液: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン=850/150/1 (v/v/v)、流速: 1 ml/min、検出: UV (226 nm)

(分析結果) 得られた標記化合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間8.62分のピーク (鏡像体過剰率: 98.0% ee) と10.9分のピークが認められた。

[0243] (参考例2b) (4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート

参考例2aで得た(4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレートの(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸塩(104.0g)に酢酸エチル(900ml)を加え、攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液(600ml)を加えた。水層を廃棄し、有機層を水で2回(100ml, 50ml)洗浄した。得られた有機層を50℃で減圧濃縮し、標記化合物(49.8g, 収率: 98.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.12 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.19 (1H, dd, $J=6, 9\text{Hz}$), 2.44–2.62 (2H, m), 2.73–2.84 (2H, m), 2.85–2.92 (1H, m), 3.55 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 5.02–5.10 (2H, m), 6.85–6.90 (2H, m), 7.21–7.33 (7H, m).

[0244] (参考例2c) (3S, 4R) -3-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸

参考例2bで得た(4-メトキシフェニル) メチル (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート(29.50g

、87mmol) にテトラヒドロフラン(200ml)を加え、共沸脱水した。さらに、テトラヒドロフラン(200ml)を加え、共沸脱水した。このものに、テトラヒドロフラン(400ml)を加え、ブライアスエタノール浴で冷却し、リチウムジイソプロピルアルミニウム/ヘキサノール(20g, 144mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を7分間かけて加えた。39分後に、20%塩化アンモニウム水溶液(440ml)を加え、さらに酢酸エチル(440ml)を加えて抽出を行った。得られた有機層を水で2回(60ml, 60ml)洗浄し、30℃で減圧濃縮した。得られた濃縮物に、メタノール(150ml)、水酸化パラジウム(885mg)を加え、水素加圧下(0.35MPa)で7時間20分間攪拌した。反応液に、水(200ml)とテトラヒドロフラン(100ml)を加えてろ過し、触媒をメタノール(50ml)、水(50ml×2)で順次洗浄した。ろ洗液を50℃で減圧濃縮し、得られた水層をテトラヒドロフラン(100ml)で洗浄し、洗浄後の水層を50℃で減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール(150ml)を加え、超音波で処理した後に、ろ過を行った。得られた固体を50℃で減圧乾燥し、標記化合物(8.16g, 収率: 38.5%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, D₂O) δ ppm: 1.00 (3H, d, J = 7Hz), 1.45 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.33 (1H, d, J = 17Hz), 2.97 (1H, d, J = 17Hz), 3.08 (1H, t, J = 12Hz), 3.22 (1H, d, J = 12Hz), 3.50-3.58 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 12Hz)。(参考例3) (3S, 4R) -3-[2-(tert-butyl)-2-oxoethyl]-4-methylpiperidine-3-carboxylic acid リン酸水素 (R)-1,1'-bis(2,2'-ethyl)エタノール和物

50 mL ナスフラスコに、参考例 1 a と同様な方法で得られた、(3 R S, 4 S R) - 3 - [2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 4 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (500 mg)、リン酸水素 (R) - (-) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジイル (359 mg)、エタノール (10.0 mL)、水 (10.0 mL) を順次加えて室温で約 22 時間攪拌した。析出した固体をろ取り、1 : 1 エタノール - 水混合液 (2 mL) で洗浄した。湿体を 40 °C で約 1 時間減圧乾燥し、標記化合物 (269 mg、収率 : 20.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 0.88 (3 H, d, $J=7$ Hz), 1.06 (3 H, t, $J=7$ Hz), 1.38 (9 H, s), 2.09–2.16 (1 H, m), 2.44 (1 H, d, $J=18$ Hz), 2.74 (1 H, t, $J=12$ Hz), 2.87 (1 H, d, $J=18$ Hz), 3.11 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.41–3.47 (2 H, m), 3.81 (1 H, d, $J=12$ Hz), 4.36 (1 H, t, $J=5$ Hz), 7.21 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.28–7.31 (2 H, t, $J=8$ Hz), 7.38–7.45 (4 H, m), 8.02 (4 H, t, $J=8$ Hz).

上記白色固体 8.85 mg をスクリーガラス容器に秤取した。これに Milli Q 水 0.2 mL、99.5 % エタノール 0.8 mL を加えた。その後これを 1.5 mL LCMS バイアルに 3 等分し、キャップをゆるく締め室温で放置した。9 日後、バイアル中に結晶が析出しているのを認めた。得られた単結晶 (0.40 × 0.40 × 0.06 mm) を用いて R - A X I S R A P I D I I (株式会社リガク) にて X 線回折実験を行った。結晶学的データおよび構造解析結果を表 1 に、原子座標データを表 2 ~ 4 に示す。かかる結果より、標記化合物の絶対構造を特定した。

[表1]

温度	296 K
波長	1.5418 Å
結晶系、空間群	単斜晶系、 $P2_1$
格子定数	$a = 12.8692(4)$ Å
	$b = 10.9651(3)$ Å
	$c = 23.8299(7)$ Å
	$\beta = 95.637(2)^\circ$
体積	3346.4(2) Å ³
Z値、計算密度	4、1.357 g/cm ³
吸収係数	12.406 cm ⁻¹
結晶サイズ	0.40 × 0.40 × 0.06 mm
最大の測定 2θ	136.5°
全反射数／ユニークな反射数	35631／11955 [R(強度)=0.0631]
完全性	98.5%
位相決定	直接法 (SIR92)
精密化法	F ² に関する最小自乗法
データ／パラメータ	11955／835
適合度	1.103
R値(全データ)	0.0739
R値($I > 2\sigma(I)$)	0.0477
フラックパラメータ	-0.00(3)
最大および最小ピーク差	0.43および-0.40 e/Å ³

[表2]

	x	y	z	U (eq)
P1	-0.30549 (7)	0.02152 (8)	0.50227 (4)	3.88 (2)
P2	0.27020 (8)	0.29225 (8)	0.07402 (5)	4.25 (2)
O1	-0.3526 (2)	0.1284 (2)	0.5281 (1)	4.36 (6)
O2	-0.3275 (2)	-0.1009 (2)	0.5232 (2)	4.78 (6)
O3	-0.1819 (2)	0.0485 (3)	0.5071 (1)	4.17 (5)
O4	-0.3345 (2)	0.0201 (3)	0.4358 (1)	4.33 (5)
O5	0.3291 (3)	0.3968 (3)	0.0554 (2)	5.68 (7)
O6	0.3241 (3)	0.1735 (3)	0.0789 (2)	5.81 (7)
O7	0.1636 (2)	0.2859 (3)	0.0336 (1)	4.07 (5)
O8	0.2280 (2)	0.3167 (3)	0.1343 (1)	4.30 (5)
O9	0.4552 (3)	-0.0428 (3)	0.0300 (2)	5.31 (7)
O10	0.3598 (3)	-0.0464 (3)	0.1033 (1)	4.85 (6)
O11	0.5908 (3)	-0.1764 (4)	0.1547 (2)	7.02 (9)
O12	0.5024 (3)	-0.2371 (3)	0.2258 (2)	5.75 (7)
O13	0.2710 (3)	-0.1574 (3)	0.4519 (2)	5.39 (7)
O14	0.4273 (2)	-0.0998 (3)	0.4927 (2)	5.64 (7)
O15	0.3547 (3)	-0.0085 (4)	0.3501 (2)	7.00 (9)
O16	0.1998 (2)	0.0539 (3)	0.3086 (1)	5.14 (6)
O17	0.5245 (4)	-0.5826 (4)	0.1062 (2)	8.6 (1)
O18	0.417 (1)	0.432 (1)	0.3597 (7)	27.9 (7)
N1	0.4848 (4)	-0.2939 (4)	-0.0160 (2)	5.49 (9)
N2	0.4327 (4)	0.1896 (4)	0.5073 (2)	4.89 (8)
C1	-0.1225 (3)	-0.0260 (4)	0.4752 (2)	4.06 (8)
C2	-0.1255 (3)	-0.0052 (4)	0.4183 (2)	4.19 (8)
C3	-0.0719 (3)	-0.0909 (4)	0.3854 (2)	4.69 (9)
C4	-0.0791 (4)	-0.0875 (5)	0.3263 (2)	5.8 (1)
C5	-0.0310 (5)	-0.1735 (6)	0.2967 (3)	7.8 (2)
C6	0.0283 (6)	-0.2649 (6)	0.3240 (4)	8.6 (2)
C7	0.0370 (4)	-0.2729 (5)	0.3811 (3)	7.3 (2)
C8	-0.0124 (3)	-0.1871 (4)	0.4143 (3)	5.2 (1)
C9	-0.0085 (4)	-0.1966 (5)	0.4725 (3)	5.6 (1)
C10	-0.0627 (3)	-0.1192 (4)	0.5031 (2)	5.00 (9)
C11	-0.2906 (3)	0.1083 (4)	0.4029 (2)	4.33 (8)
C12	-0.1878 (3)	0.0971 (4)	0.3927 (2)	4.21 (8)
C13	-0.1444 (3)	0.1916 (4)	0.3603 (2)	4.43 (8)
C14	-0.0375 (4)	0.1966 (4)	0.3516 (2)	5.27 (9)
C15	0.0028 (4)	0.2881 (5)	0.3224 (3)	6.5 (2)
C16	-0.0635 (5)	0.3792 (5)	0.2969 (3)	6.9 (2)
C17	-0.1655 (5)	0.3780 (5)	0.3048 (3)	6.7 (2)
C18	-0.2101 (4)	0.2867 (5)	0.3367 (2)	5.21 (9)
C19	-0.3152 (4)	0.2885 (5)	0.3465 (2)	6.1 (1)
C20	-0.3559 (4)	0.2021 (5)	0.3796 (2)	5.7 (1)
C21	0.0837 (3)	0.2113 (4)	0.0497 (2)	3.85 (7)
C22	0.0252 (3)	0.2484 (3)	0.0923 (2)	3.49 (7)
C23	-0.0515 (3)	0.1662 (3)	0.1095 (2)	3.81 (7)
C24	-0.1043 (3)	0.1861 (4)	0.1576 (2)	4.44 (8)
C25	-0.1780 (4)	0.1049 (5)	0.1724 (2)	5.8 (1)
C26	-0.2030 (5)	0.0004 (5)	0.1398 (3)	6.9 (2)
C27	-0.1507 (4)	-0.0222 (5)	0.0945 (3)	6.4 (2)
C28	-0.0720 (4)	0.0561 (4)	0.0784 (2)	4.68 (9)
C29	-0.0149 (4)	0.0295 (4)	0.0330 (2)	5.6 (1)
C30	0.0637 (4)	0.1038 (4)	0.0199 (2)	5.28 (9)

[表3]

C31	0.1477 (3)	0.4005 (4)	0.1378 (2)	3.83 (7)
C32	0.0475 (3)	0.3697 (3)	0.1190 (2)	3.36 (7)
C33	-0.0330 (3)	0.4594 (4)	0.1223 (2)	3.65 (7)
C34	-0.1383 (3)	0.4398 (4)	0.1003 (2)	4.30 (8)
C35	-0.2124 (4)	0.5278 (5)	0.1034 (2)	5.5 (1)
C36	-0.1866 (5)	0.6406 (5)	0.1268 (3)	6.4 (2)
C37	-0.0872 (5)	0.6641 (4)	0.1475 (3)	6.3 (2)
C38	-0.0064 (4)	0.5749 (4)	0.1465 (2)	4.69 (8)
C39	0.0979 (4)	0.5978 (4)	0.1669 (2)	5.5 (1)
C40	0.1740 (4)	0.5145 (4)	0.1631 (2)	5.02 (9)
C41	0.5212 (4)	-0.2809 (4)	0.0451 (2)	4.50 (8)
C42	0.4249 (3)	-0.2360 (3)	0.0731 (2)	3.50 (7)
C43	0.3342 (4)	-0.2979 (4)	0.0362 (2)	4.49 (8)
C44	0.3695 (4)	-0.2987 (6)	-0.0228 (2)	6.5 (2)
C45	0.4161 (3)	-0.0981 (4)	0.0671 (2)	3.91 (7)
C46	0.4261 (3)	-0.2755 (4)	0.1337 (2)	3.94 (7)
C47	0.5158 (4)	-0.2244 (4)	0.1718 (2)	4.42 (8)
C48	0.2262 (4)	-0.2444 (5)	0.0384 (2)	6.1 (1)
C49	0.5829 (4)	-0.1967 (7)	0.2712 (2)	6.9 (2)
C50	0.6778 (5)	-0.2758 (8)	0.2683 (4)	11.6 (3)
C51	0.5293 (6)	-0.2179 (9)	0.3237 (3)	11.8 (3)
C52	0.6039 (6)	-0.0633 (8)	0.2658 (3)	10.2 (2)
C53	0.4024 (3)	0.1337 (4)	0.4509 (2)	4.17 (8)
C54	0.3066 (3)	0.0543 (3)	0.4574 (2)	3.28 (6)
C55	0.2645 (3)	0.1071 (4)	0.5115 (2)	4.11 (7)
C56	0.3633 (4)	0.1414 (5)	0.5485 (2)	5.27 (9)
C57	0.3424 (3)	-0.0754 (3)	0.4684 (2)	3.97 (7)
C58	0.2247 (3)	0.0656 (4)	0.4074 (2)	3.86 (7)
C59	0.2682 (4)	0.0315 (4)	0.3529 (2)	4.59 (8)
C60	0.1912 (4)	0.0265 (5)	0.5417 (2)	6.3 (1)
C61	0.2251 (4)	0.0340 (5)	0.2506 (2)	5.5 (1)
C62	0.3176 (5)	0.1142 (6)	0.2394 (3)	8.1 (2)
C63	0.2454 (5)	-0.1016 (6)	0.2416 (2)	7.2 (2)
C64	0.1280 (5)	0.0737 (7)	0.2156 (2)	8.6 (2)
C65	0.528 (1)	-0.615 (1)	0.1682 (6)	15.5 (4)
C66	0.566 (2)	-0.715 (2)	0.1763 (6)	18.6 (5)
C67	0.294 (2)	0.503 (2)	0.3239 (6)	20.9 (6)
C68	0.285 (2)	0.370 (2)	0.3574 (6)	19.7 (6)
H1	0.5162	-0.2306	-0.0325	8.23
H2A	0.4928	0.1800	0.5194	7.43
H2B	0.4204	0.2798	0.5013	8.18
H4	-0.1173	-0.0257	0.3071	6.91
H5	0.4183	0.3988	0.0833	9.56
H5A	-0.0381	-0.1706	0.2575	9.35
H6	0.0623	-0.3213	0.3030	10.32
H7	0.0762	-0.3357	0.3988	8.73
H9	0.0372	-0.2466	0.4886	6.92
H10	-0.0604	-0.1277	0.5420	6.00
H13	0.2937	-0.2206	0.4609	5.92
H14	0.0067	0.1351	0.3665	6.33
H15	0.0742	0.2910	0.3191	7.77
H16	-0.0369	0.4395	0.2749	8.32
H17	-0.2082	0.4395	0.2887	8.08

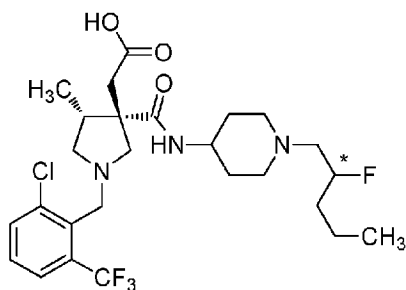
[表4]

H19	-0.3584	0.3496	0.3303	7.37
H20	-0.4257	0.2053	0.3865	6.80
H24	-0.0892	0.2550	0.1796	5.33
H25	-0.2118	0.1192	0.2045	7.00
H26	-0.2550	-0.0525	0.1493	8.25
H27	-0.1672	-0.0919	0.0732	7.65
H29	-0.0309	-0.0400	0.0115	6.67
H30	0.1039	0.0826	-0.0090	6.34
H34	-0.1572	0.3655	0.0834	5.16
H35	-0.2811	0.5119	0.0896	6.63
H36	-0.2378	0.7001	0.1283	7.71
H37	-0.0708	0.7405	0.1628	7.58
H39	0.1150	0.6728	0.1835	6.60
H40	0.2425	0.5317	0.1769	6.02
H41A	0.5777	-0.2223	0.0506	5.40
H41B	0.5455	-0.3586	0.0609	5.40
H43	0.3313	-0.3830	0.0486	5.38
H44A	0.3457	-0.3723	-0.0427	7.84
H44B	0.3413	-0.2287	-0.0441	7.84
H46A	0.3612	-0.2504	0.1478	4.73
H46B	0.4292	-0.3638	0.1354	4.73
H48A	0.1754	-0.2967	0.0184	7.27
H48B	0.2233	-0.1651	0.0211	7.27
H48C	0.2114	-0.2372	0.0770	7.27
H50A	0.6611	-0.3584	0.2771	13.90
H50B	0.7332	-0.2470	0.2950	13.90
H50C	0.6998	-0.2722	0.2310	13.90
H51A	0.5307	-0.1442	0.3454	14.10
H51B	0.5649	-0.2814	0.3457	14.10
H51C	0.4582	-0.2417	0.3134	14.10
H52A	0.6571	-0.0513	0.2408	12.22
H52B	0.6270	-0.0302	0.3022	12.22
H52C	0.5411	-0.0226	0.2509	12.22
H53A	0.4591	0.0845	0.4392	5.00
H53B	0.3857	0.1966	0.4228	5.00
H55	0.2271	0.1828	0.5009	4.93
H56A	0.3491	0.2033	0.5759	6.32
H56B	0.3940	0.0708	0.5683	6.32
H58A	0.1662	0.0127	0.4131	4.64
H58B	0.1992	0.1488	0.4048	4.64
H60A	0.1278	0.0136	0.5177	7.56
H60B	0.1754	0.0656	0.5759	7.56
H60C	0.2241	-0.0506	0.5505	7.56
H62A	0.3110	0.1922	0.2570	9.71
H62B	0.3190	0.1250	0.1995	9.71
H62C	0.3813	0.0759	0.2548	9.71
H63A	0.2688	-0.1136	0.2050	8.68
H63B	0.1821	-0.1466	0.2443	8.68
H63C	0.2981	-0.1297	0.2700	8.68
H64A	0.1146	0.1581	0.2229	10.35
H64B	0.0701	0.0253	0.2250	10.35
H64C	0.1370	0.0633	0.1764	10.35

[0246] 実施例 1 乃至 14 の化合物は、参考例 3 で得られた情報を元に、絶対構造を特定した上で命名を行っている。

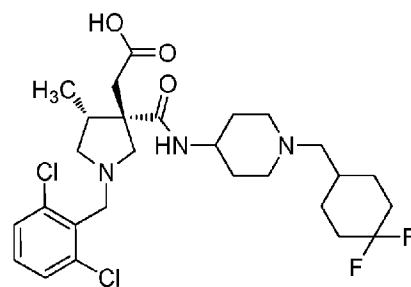
[0247] 実施例化合物 1 ないし 8 の構造式は、以下のとおりである。

[化13]

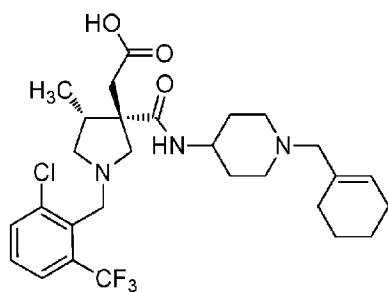


Example 1

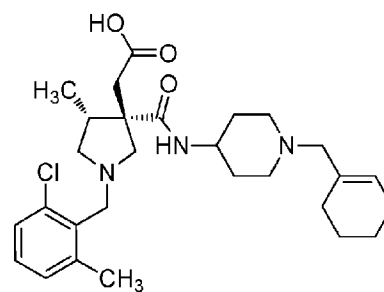
* Chiral, stereochemistry was not determined



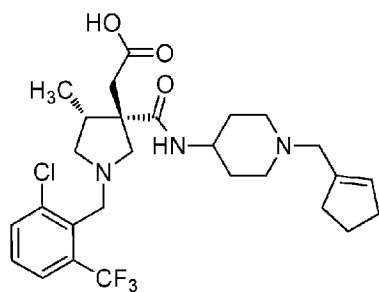
Example 2



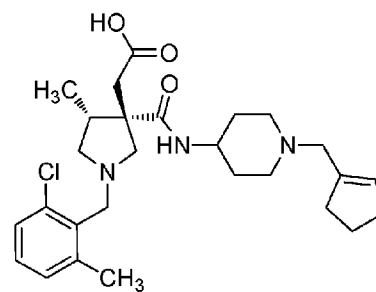
Example 3,4 and 5



Example 6



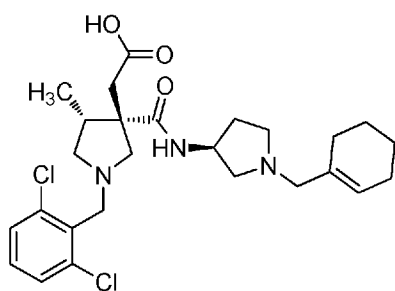
Example 7



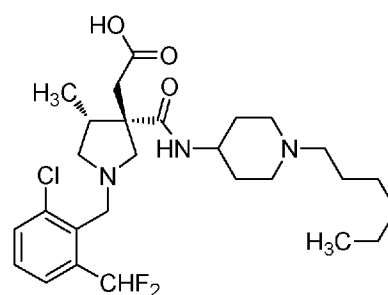
Example 8

[0248] 実施例化合物 9 ないし 14 の構造式は、以下のとおりである。

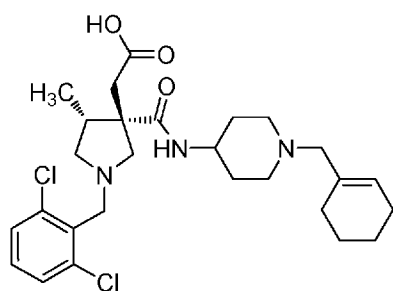
[化14]



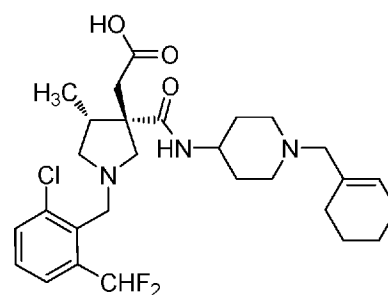
Example 9



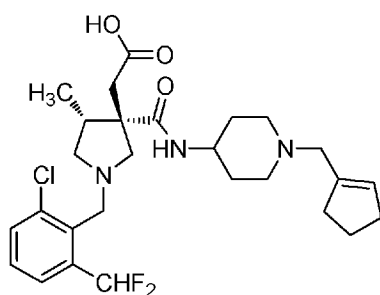
Example 10



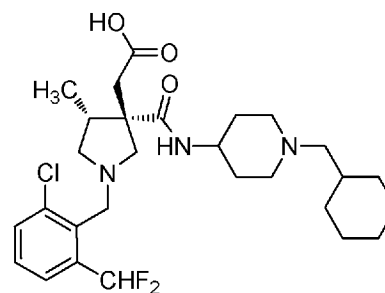
Example 11



Example 12



Example 13



Example 14

[0249] (試験例1) フラクタルカイン誘導の細胞遊走モデルにおける細胞遊走阻害効果

(1) 方法

CX3CR1を強制発現させたB300細胞を用いて、フラクタルカイン誘導の細胞遊走に対する実施化合物の阻害効果を検討した。

Transwell (24well clusters, pore si

ze : 5 μ m, Corning社製) を平衡化した後にフラクタルカイン溶液 (0.3 nM, Rand D社製) を下層に添加した。続けて被験化合物 (0.001, 0.003, 0.01, または0.03 μ M) と30分間プレインキュベートしたCX3CR1発現B300細胞をTranswellの上層に加え、5%CO₂, 37℃の条件で3.5時間インキュベートした。下層に遊走した細胞数の評価は、CellTiter (Promega社製) を用いて行った。

フラクタルカイン誘導の細胞遊走に対する被験化合物の阻害率の算出は、フラクタルカイン・被験化合物共存下での細胞遊走量を [A] , フラクタルカイン存在下・被験化合物非存在下での細胞遊走量を [B] , フラクタルカイン・被験化合物双方とも非存在下での細胞遊走量を [C] として以下の式によって求め、これをもとに50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (A - C) / (B - C) \}] \times 100$$

[0250] (2) 結果

本試験例の結果を下表に示す。

[表5]

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例1	13
実施例2	21
実施例3	4
実施例6	11
実施例7	5
実施例8	31
実施例9	16
実施例10	14
実施例11	6
実施例12	6
実施例13	16
実施例14	12

[0251] (試験例2) T細胞移入大腸炎モデルにおける体重量減少抑制効果

(1) 方法

BALB/cマウスから採取したCD4陽性CD45RB高陽性細胞をSCIDマウスに移入することで誘導する大腸炎モデルを用い、実施例化合物の体重減少抑制効果を検討した。実験は31日間にわたって実施した。第1日目はBALB/cマウスの脾臓から分取したCD4陽性CD45RB高陽性細胞 (5×10^5 個/mouse) をSCIDマウスに静脈内投与した。第16日目から第31日目まで、実施例化合物を1日1回SCIDマウスに経口投与すると共に、第19、22、24、26、29、31日目に体重測定を行った。

体重減少抑制効果は第19、22、24、26、29、31日目の体重変化率(%)で評価した。第16日目の体重を[A]、各体重測定日(第19、22、24、26、29、31日目)の体重を[B]とし、以下に示す式より体重変化率(%)を求めた。

$$\text{体重変化率}(\%) = B / A \times 100$$

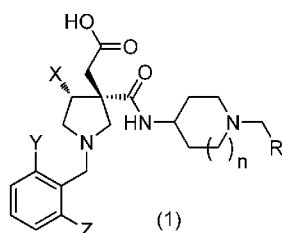
[0252] (2) 結果

結果を図1～図4に示す。なお、図中の横軸は、BALB/cマウスの脾臓から分取したCD4陽性CD45RB高陽性細胞 (5×10^5 個/mouse) をSCIDマウスに静脈内投与した日を0日とした場合の経過日数を示す。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩。

[化1]



[Rは、無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₁₋₆アルキル基、無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₃₋₈シクロアルキル基、または無置換のもしくは置換基群Aから選択される置換基を1～3個有するC₃₋₈シクロアルケニル基を意味し、

XはC₁₋₆アルキル基を意味し、

YおよびZは、同一または相異なって、ハロゲン原子または無置換のもしくは置換基群Bから選択される置換基を1～3個有するC₁₋₆アルキル基を意味し、

nは0または1を意味し、

置換基群Aはハロゲン原子からなり、

置換基群Bはハロゲン原子からなる。]

[請求項2] Rはフルオロブチル基、ペンチル基、シクロヘキシル基、ジフルオロシクロヘキシル基、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニル基である、請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項3] Xはメチル基である、請求項1または2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項4] Yは塩素原子である、請求項1～3いずれか1項記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項5] Zは塩素原子、メチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基である、請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはそ

の薬理学的に許容される塩。

[請求項6] n は 1 である、請求項 1 ～ 5 いずれか 1 項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 2 - [(3 S , 4 R) - 1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - { [1 - (2 - フルオロペンチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル } - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 1 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - ({ 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } カルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - { [1 - (シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル } - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) メチル] - 3 - { [1 - (シクロヘキス - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル } - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - { [1 - (シクロペント - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル } - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 1 - [(2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) メチル] - 3 - { [(1 - シクロペント - 1 - エン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル } - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル] 酢酸、

2 - [(3 S , 4 R) - 3 - { [(3 S) - 1 - (シクロヘキス -

1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-3-イル] カルバモイル}
-1-[(2, 6-ジクロロフェニル) メチル] -4-メチルピロリ
ジン-3-イル] 酢酸、

2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメ
チル) フェニル] メチル} -3-[(1-ヘキシルピペリジン-4-
イル) カルバモイル] -4-メチルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2-[(3 S, 4 R) -3- { [(1-シクロヘキス-1-エン-
1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -1-[(2,
6-ジクロロフェニル) メチル] -4-メチルピロリジン-3-
イル] 酢酸、

2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメ
チル) フェニル] メチル} -3- { [1-(シクロヘキス-1-エン
-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メ
チルピロリジン-3-イル] 酢酸、

2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメ
チル) フェニル] メチル} -3- { [1-(シクロペント-1-エン
-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メ
チルピロリジン-3-イル] 酢酸および

2-[(3 S, 4 R) -1- { [2-クロロ-6-(ジフルオロメ
チル) フェニル] メチル} -3- { [1-(シクロヘキシルメチル)
ピペリジン-4-イル] カルバモイル} -4-メチルピロリジン-3
-イル] 酢酸からなる群から選択される化合物またはその薬理学的に
許容される塩。

[請求項8] 請求項1～7いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容
される塩を有効成分とする医薬。

[請求項9] 請求項1～7いずれか1項記載の化合物またはその薬理学的に許容
される塩を有効成分とする、炎症性腸疾患治療剤。

[請求項10] 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項9

記載の治療剤。

- [請求項11] 請求項 1 ～ 7 いずれか 1 項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、フラクタルカインー C X 3 C R 1 経路の阻害剤。
- [請求項12] 請求項 1 ～ 7 いずれか 1 項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、フラクタルカイン阻害剤。
- [請求項13] 請求項 1 ～ 7 いずれか 1 項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、C X 3 C R 1 阻害剤。