(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3847333号
(P3847333)
(45)発行日　平成18年11月22日(2006.11.22)　(24)登録日　平成18年9月1日(2006.9.1)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 207/16 (2006.01)　C07D 207/16
C07D 207/08 (2006.01)　C07D 207/08
C07D 207/10 (2006.01)　C07D 207/10
C07D 207/14 (2006.01)　C07D 207/14
C07D 403/06 (2006.01)　C07D 403/06

請求項の数 15　(全 56 頁)　最終頁に続く

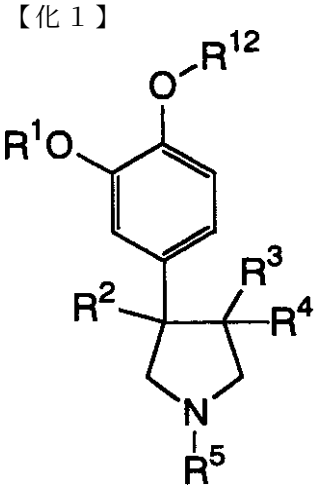
(21)出願番号　特願平7-509907
(86)(22)出願日　平成6年9月20日(1994.9.20)
(65)公表番号　特表平9-502979
(43)公表日　平成9年3月25日(1997.3.25)
(86)国際出願番号　PCT/US1994/010678
(87)国際公開番号　WO1995/008534
(87)国際公開日　平成7年3月30日(1995.3.30)
審査請求日　平成13年4月25日(2001.4.25)
(31)優先権主張番号　08/123,837
(32)優先日　平成5年9月20日(1993.9.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　504158043
アイコス、コーポレーション
ＩＣＯＳ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国ワシントン州、ボセル　トゥエンティース　アベニュー、エスイー、２２０２１
(74)代理人　100064285
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100107342
弁理士　横田　修孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】炎症性疾患の治療に用いられるＩＶ型ホスホジエステラーゼ阻害剤としての３－（３，４－ジオキシフェニル）－ピロリジン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物。
【化１】



(I)

（式中、
R^1はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、架橋ポリシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアリールオキシアルキルであり、

R^2はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯ－アリール、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アリール、CH_2OH、CH_2－Ｏ－アルキル、－ＣＨＯ、－ＣＮ、－NO_2またはSO_2R^{10}であり、
R^3は－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－ハロアルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－$CONR^6R^7$、－CH_2OH、CH_2O－アルキル、－ＣＨＯ、－ＣＮ、－NO_2、－NR^8COR^9、－$NR^8SO_2R^{10}$または－SO_2R^{10}であり、
R^4はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－ハロアルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－$CONR^6R^7$、－ＣＮ、－ＣＨＯまたはSO_2R^{10}であり、
R^5は－ＣＮまたは－Ｃ（Ｘ）－R^{11}またはSO_2R^{10}であり、
R^6およびR^7はH、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択されるか、またはR^6およびR^7は一緒になって４～７員の複素環式または炭素環式環を形成し、
R^8はH、アルキルまたはシクロアルキルであり、
R^9はアルキル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アラルコキシまたは－NR^6R^7であり、
R^{10}はアルキル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、アリール、アラルキルまたは－NR^6R^7であり、
R^{11}はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、C_{1-6}アルコキシ、アラルコキシ、アリールオキシまたは
－NR^6R^7であり、
R^{12}はC_{1-3}アルキル、シクロプロピルまたはC_{1-3}ハロアルキルであり、そして
ＸはＯまたはＳである）
【請求項２】
R^{12}がメチルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^5が－Ｃ（Ｘ）－R^{11}であり、そしてＸがＯである、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
R^1がさらにアルキル、シクロアルキル、架橋ポリシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアリールオキシアルキルから選択される、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
R^1がさらにアルキル、シクロアルキル、架橋ポリシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアリールオキシアルキルから選択される、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
R^1がさらにアルキル、シクロアルキル、架橋ポリシクロアルキル、アラルキルまたはアリールオキシアルキルから選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
R^1がさらにアルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはアリールオキシアルキルから選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
R^2がさらにH、アルキル、シクロアルキル、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯ－アリール、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アリール、－ＣＮまたはSO_2R^{10}から選択される、請求項３に記載の化合物。
【請求項９】
R^4がさらにH、アルキル、シクロアルキル、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯＨ、$CONR^6R^7$、－Ｃ

NまたはSO_2R^{10}から選択され、ただしR^2が－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アルキルまたは－ＣＯ－アリールであるとき、R^4はＨである、請求項３に記載の化合物。

【請求項１０】

R^9がさらにアルキル、シクロアルキル、アルコキシまたはアラルコキシから選択される、請求項３に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1がアルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはアリールオキシアリールであり、
R^2が水素であり、
R^3が－ＣＯ－アルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－ＣＯＮR^6R^7、－ＣＮ、－NO_2、－NR^8COR^9または－$NR^8SO_2R^{10}$であり、
R^4が水素、アルキルまたは－ＣＯ－アルキルであり、
R^5がＣＮまたはＣ（Ｘ）R^{11}であり、そして
R^{12}がC_{1-3}アルキルである、
請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

R^1がシクロアルキルであり、
R^2が水素であり、
R^3がＣＯアルキル、CO_2ＨまたはCO_2アルキルであり、
R^4が水素またはメチルであり、
R^5がCO_2アルキルであり、そして
R^{12}がC_{1-3}アルキルである、
請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

R^1がさらにアルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはアリールオキシアルキルであり、
R^2がさらにＨ、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキルまたはSO_2R^{10}であり、
R^4がさらにＨ、アルキル、シクロアルキルまたはSO_2R^{10}であり、
R^5が－Ｃ（Ｘ）－R^{11}であり、
R^6およびR^7がさらにＨまたはアルキルから独立して選択され、
R^8がＨ、アルキルまたはシクロアルキルであり、
R^9がアルキルであり、そして
R^{10}がさらにアルキル、トリフルオロメチルまたはアリールから選択され、
R^{11}がさらにＨ、アルキル、ヘテロアリール、C_{1-6}アルコキシ、アラルコキシまたは－NR^6R^7から選択され、
R^{12}がメチルであり、そして
Ｘが Ｏである、
請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

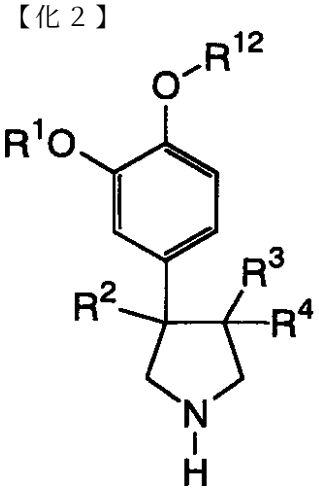
化合物が下記の１つから選択される、請求項１に記載の化合物。
シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－メトキシカルボニル－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメ

チルエトキシカルボニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
シス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－（３－フェニルメトキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エチルカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－ニトロ－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－ニトロピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（フェニルカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エチルカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－ホルミル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１

－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－１－（メトキシカルボニル）－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミルピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン；
トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［（Ｎ－フェニルメチル）アミノカルボニル］ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－［（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－Ｎ－メチル］－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（メチルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）－４－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（フェニルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル）－１－メトキシカルボニル－４－Ｎ－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－シアノ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；および

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メトキシメチル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－メトキシフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
１－（４－クロロフェニルカルボニル）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（２－フリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－ヨードフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（メチルスルホニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エチルカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン。

【請求項１５】
（Ａ）式（ＩＩ）：
【化２】



(II)

の化合物を、試薬R^5－Ｙ（式中Ｙは適当な離脱基である）と反応させることを含んでなる請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】
発明の分野
本発明は、ＩＶ型ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ－ＩＶ）の機能を阻害するために有用である新規なピロリジン化合物ならびにそれらの製造方法および炎症性疾患およびサイトカインレベルの増加を含む他の疾患および中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患の治療におけるそれらの適用に関する。
発明の背景

慢性炎症部位は多数のタイプの炎症性細胞、特にリンパ球系（Ｔリンパ球を包含する）および骨髄性系（顆粒球、マクロファージおよび単球を包含する）の細胞、存在および活性化により特徴づけられる。プロ炎症メディエーターは、サイトカイン、例えば、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）およびインターロイキン－１（ＩＬ－１）を包含し、これらの活性化された細胞により産生される。従って、これらの細胞の活性化またはプロ炎症サイトカインのそれらの産生を抑制する因子は、炎症性疾患およびサイトカインレベルの増加を含む他の疾患の治療的処置において有用であろう。

環状ＡＭＰは、広い範囲の細胞外刺激に対する細胞の生物学的応答を伝達する第２メッセンジャーであることが示された。適当な作用物質が特定の細胞表面レセプターに結合するとき、アデニレートシクラーゼは活性化されてＡＴＰをｃＡＭＰに変換する。ｃＡＭＰの作用は環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）により停止され、前記ＰＤＥは３’－ホスホジエステラーゼ結合を加水分解して５’－ＡＭＰ、すなわち、不活性代謝物を形成する。簡単に述べると、ＰＤＥの細胞内酵素のファミリーは細胞の中のｃＡＭＰレベルを調節する。従って、ＰＤＥ機能の阻害はｃＡＭＰの不活性代謝物５’－ＡＭＰへの変換を妨害しそして、結局、より高いｃＡＭＰレベルを維持するであろう（参照、BeavoおよびHouslay、Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases:Structure, Regulation and Drug Action、Wiley、Chichester、pgs3-14、1990）。

ヒト骨髄性およびリンパ球系細胞の中のｃＡＭＰレベルの増加は細胞の活性化の抑制に関連する。ＩＶ型ｃＡＭＰホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ－ＩＶ）はこれらの細胞における優勢なＰＤＥアイソタイプであり、従ってｃＡＭＰ分解の主要な機構である。現在、ＰＤＥ－ＩＶ機能の阻害はこれらの細胞におけるｃＡＭＰの増加および細胞の活性化の抑制を引き起こすことが認識されている（概観について、参照、Torphy、et al、Novel phosphodiesterase inhibitors for the therapy of asthma, Drug News and Perspectives 6:203-214;Giembycz and Dent、Prospects for selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in the treatment of bronchial asthma、Clin Exp Allergy 22:337-344）。

特に、ＰＤＥ－ＩＶインヒビターはＴＮＦαの産生を阻害しそして単球によるＩＬ－１βの放出を部分的に阻害することが示された（参照、Semmler、et al、The specific type-IV phosphodiesterase inhibitor rolipram suppresses TNFα production by human mononuclear cells、Int J Immunopharmacol 15:409-413、1993;Molnar-Kimber、et al、Differential regulation of TNF-α and IL-1β production from endotoxin stimulated human monocytes by phosphodiesterase inhibitors、Mediators of Inflammation 1:411-417、1992）。ＰＤＥ－ＩＶインヒビターは、また、ヒト多形核白血球からのスーパーオキシドラジカルの産生を阻害する［参照、Verghese、et al、J Mol Cell Cardiol 12（Suppl. II）、sS. 61;Nielson、et al、Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst、J Allergy Clin Immunol 86:801-808、1990］;ヒト好塩基球からの血管作用性アミンおよびプロスタノドの放出を阻害する（参照、Peachell、et al.、Preliminary identification and role of phosphodiesterase in human basophils、J Immunol 148:2503-2510（1992）;好酸球におけるレスピラトリーバーストを阻害する（参照、Dent、et al、Inhibition of eosinophil cyclic nucleotide PDE activity and opsonized zymosan stimulated respiratory burst by type IV-selective PDE inhibitors、Br J Pharmacol 103:1339-1346、1991）；そしてヒトＴリンパ球の活性化を阻害する（参照、Robicsek、et al、Multiple high-affinity cAMP-phosphodiesterases in human T-lymphocytes、Biochem Pharmacol. 42:869-877、1991）。

炎症細胞の活性化および過剰のまたは非調節のサイトカイン（例えば、ＴＮＦαおよびＩＬ－１β）の産生は、アレルギー性疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患、例えば、慢性関節リウマチ、骨関節炎、尿酸塩関節炎、脊椎炎、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、毒素ショック症候群、ぜん息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、成人の呼

吸窮迫症候群、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、心筋、脳または四肢の再潅流損傷、線維症、嚢胞性線維症、ケロイドの形成、瘢痕の形成、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶反応の疾患、例えば、移植片／宿主の拒絶反応および異系移植片の拒絶反応、慢性顆粒腎炎、狼瘡、炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎および炎症性皮膚疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬またはじんま疹に関係づけられる。サイトカインレベルの増加により特徴づけられる他の症状は、悪液質、感染または悪性に対して二次的な悪液質または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に対して二次的悪液質、ＡＲＣ（ＡＩＤＳ関連症候群）、ＡＩＤＡ、感染による熱および筋肉痛、脳性マラリア、オステオポローシスおよび骨吸収性疾患、ケロイドの形成、瘢痕組織の形成または発熱を包含する。

特に、ＴＮＦαはヒト後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に関する種々の役割に関係づけられた。ＡＩＤＳはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）によるＴリンパ球の感染から生ずるが、ＨＩＶは、また、骨髄系細胞に感染しそして前記細胞の中で維持される。ＴＮＦはＴリンパ球および単球細胞におけるＨＩＶ感染を増加する方向に調節することが示された（参照、Poli、et al、Tumor necrosis factor alpha functions in an autocrine manner in the induction of human immunodeficiency virus expression、Proc Natl Acad Sci 87:782-785、1990）。

ＴＮＦαのいくつかの特性、例えば、コラゲナーゼの刺激、ｉｎ　ｖｉｖｏ血管形成の刺激、骨吸収の刺激および腫瘍細胞の内皮への付着を増加する能力は、宿主における癌の発生および転移性の広がりにおけるＴＮＦについての役割と一致する。最近、ＴＮＦαは腫瘍細胞の増殖および転移の促進に関係づけられた（参照、Orosz、et al、Enhancement of experimental metastasis by tumor necrosis factor、J Exp Med 177:1391-1398、1993）。

従って、ＰＤＥ－ＩＶを選択的に阻害する化合物はアレルギー性もしくは炎症性の疾患またはサイトカイン、例えば、ＴＮＦ、の過度のまたは非調節の産生に関連する他の疾患の治療において有用であろう。さらに、ＰＤＥ－ＩＶインヒビターはｃＡＭＰレベルの増加または特定の標的組織におけるＰＤＥ－ＩＶ機能に関連する疾患の治療に有用であろう。例えば、ＰＤＥ－ＩＶインヒビターは尿崩症（Kdney Int. 37:362、1990;Kidney Int. 35:494、1989）および中枢神経系の疾患、例えば、抑うつおよび多梗塞性痴呆（参照、Eckman、et al、Curr. Ther. Res. 43:291、1988;Nicholson、Psychopharmacology 101:147、1990）の治療において使用できるであろう。ＰＤＥ－ＩＶインヒビターの使用を包含する他の応用は、ぜん息の治療のための気管支平滑筋細胞への直接作用による気管支拡張活性の変調に関する。

【図面の簡単な説明】

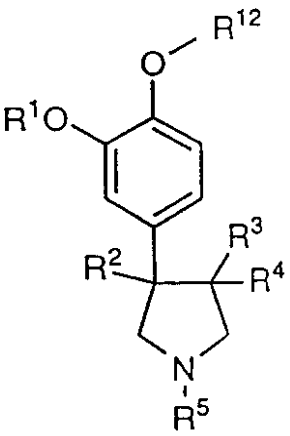
第１図は、ｈＰＤＥ－ＭおよびｈＰＤＥ－ＲのＤＮＡ配列分析を記載する。

第２図は、ＰＤＥ－ＩＶ　大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）発現構築物の位置特異的変異およびアセンブリーを記載する。

第３図は、ＰＤＥ－ＩＶ　バキュロウイルス発現構築物の位置特異的変異およびアセンブリーを記載する。

発明の詳細な説明

本発明は、下記式（Ｉ）により表される化合物の属を含んでなる：



(I)

（式中、
R^1はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、架橋ポリシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアリールオキシアルキルであり、
R^2はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯ－アリール、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アリール、CH_2OH、CH_2－Ｏ－アルキル、－ＣＨＯ、－ＣＮ、－NO_2またはSO_2R^{10}であり、
R^3は－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－ハロアルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－$CONR^6R^7$、－CH_2OH、CH_2O－アルキル、－ＣＨＯ、－ＣＮ、－NO_2、－NR^8COR^9、－$NR^8SO_2R^{10}$または－SO_2R^{10}であり、
R^4はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、－ＣＯ－アルキル、－ＣＯ－ハロアルキル、－ＣＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯ－シクロアルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－$CONR^6R^7$、－ＣＮ、－ＣＨＯまたはSO_2R^{10}であり、
R^5は－ＣＮまたは－Ｃ（Ｘ）－R^{11}またはSO_2R^{10}であり、
R^6およびR^7はH、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択されるか、またはR^6およびR^7は一緒になって４～７員の複素環式または炭素環式環を形成し、
R^8はH、アルキルまたはシクロアルキルであり、
R^9はアルキル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アラルコキシまたは－NR^6R^7であり、
R^{10}はアルキル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、アリール、アラルキルまたは－NR^6R^7であり、
R^{11}はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、C_{1-6}アルコキシ、アラルコキシ、アリールオキシまたは－NR^6R^7であり、
R^{12}はC_{1-3}アルキル、シクロプロピルまたはC_{1-3}ハロアルキルであり、そして
ＸはＯまたはＳである）
本明細書おいて使用するとき、用語「アルキル」は、単独または組み合わせで、C_1－C_7の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基を包含するものと定義される。用語「低級アルキル」はC_1－C_4として本明細書において定義される。アルキル基の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ヘキシルなどを包含する。用語「ハロアルキル」は１または２以上のハロゲンで置換された低級アルキルとして本明細書において定義される。用語「シクロアルキル」は、C_3－C_7からの環状炭化水素基を包含すると本明細書において定義される。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブチル、およびシクロペンチルを包含する。
用語「アルコキシ」は、単独または組み合わせで、酸素原子を通して親分子のサブユニットに結合した、前に定義したアルキル基を包含すると本明細書において定義される。アル

コキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ｎ－ブトキシなどを包含する。
用語「アリール」は、単独または組み合わせで、例えば、１または２以上の、特に１～３つのハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択される置換基で置換されていてもよい、単環式または多環式の基、好ましくは単環式または２環式の基、すなわち、フェニルまたはナフチルとして本明細書において定義される。アリール基の例は、フェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－メチルフェニル、４－メトキシフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、４－ニトロフェニルなどを包含する。
用語「アラルキル」は、その水素原子の１つが本明細書において定義されたフェニル基、アリールまたはヘテロアリール基、または１または２以上の、例えば、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどから選択される置換基を有するフェニル基により置換された、前に定義したアルキルとして本明細書において定義される。
用語「アラルコキシ」は、単独または組み合わせで、酸素原子を通して親分子のサブユニットに結合した、前に定義したアラルキル基を包含すると本明細書において定義される。アラルコキシ基の例は、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシなどを包含する。
用語「ヘテロアリール」は、単独または組み合わせで、融合ベンゼン環を有することができそして、例えば、１または２以上の、特に１～３つのハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択される置換基で置換されていてもよい、５員または６員の複素環式芳香族基として本明細書において定義される。
用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含すると本明細書において定義される。
用語「ヘテロアルキル」は、用語「アラルキル」と同様に定義されるが、アリール基はヘテロアリール基で置換されている。
用語「架橋ポリシクロアルキル」は、本明細書において記載するとき、６～１２炭素原子の架橋ポリシクロアルキル（例えば、架橋ビシクロアルキル、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル）を包含することを意図する。
立体中心が式（Ｉ）の化合物の中に存在することを当業者は認識するであろう。従って、本発明は式（Ｉ）のすべての可能な立体異性体および幾何異性体を包含し、そしてラセミ体化合物ばかりでなく、光学的に活性な異性体を同様に包含する。特に、式（Ｉ）の化合物のピロリジン環の位置３および４の双方はキラルであることが理解されるであろう。従って、式（Ｉ）の化合物はシス形およびトランス形で存在し、そしてこれらの各々は形態は２つの鏡像異性体を含んでなることができる。従って、式（Ｉ）の各化合物はジアステレオマーの１つとして存在することができる。さらに、式（Ｉ）はピロリジン環の位置３および４における４置換基の相対的または絶対的立体配置を示さないことが理解されるであろう。
式（Ｉ）の化合物を単一の鏡像異性体として望むとき、それは最終生成物の分割によるか、または異性体的に純粋な出発物質または任意の適当な中間体からの立体特異的合成により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、任意の適当なこの分野において知られている方法により実施することができる。参照、例えば、Stereochemistry of Carbon Compounds、E. L. Eliel著（Mcgraw Hill、1962）およびTables of Resolving Agents、S. H. Wilen著。さらに、式（Ｉ）の化合物の互変異性体が可能である場合、本発明は化合物のすべての互変異性体の形態を包含することを意図する。
式（Ｉ）の化合物の１つの好ましいサブクラスにおいて、
R^1はアルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはアリールオキシアリールであり、
R^2は水素であり、

R^3は－ＣＯ－アルキル、－ＣＯＯ－アルキル、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－アリール、－ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^7、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＲ^{8}ＣＯＲ^{9}または－ＮＲ^{8}ＳＯ$_2$Ｒ^{10}であり、
R^4は水素、アルキルまたは－ＣＯ－アルキルであり、
R^5はＣＮまたはＣ（Ｘ）Ｒ^{11}であり、そして
R^{12}はＣ$_{1-3}$アルキルである。
式（Ｉ）の化合物の１つの他の好ましいサブクラスにおいて、
R^1はシクロアルキル、特にシクロペンチルであり、
R^2は水素であり、
R^3はＣＯアルキル、ＣＯ$_2$ＨまたはＣＯ$_2$アルキル、特にＣＯＣＨ$_3$であり、
R^4は水素または、特にアルキル、例えば、メチルであり、
R^5はＣＯ$_2$アルキル、特にＣＯ$_2$ＣＨ$_3$であり、そして
R^{12}はＣ$_{1-3}$アルキル、特にメチルである。
R^1がシクロペンチルである上記のように定義した化合物が特に好ましい。
式（Ｉ）のいくつかの特定の化合物を下に列挙し、それらの合成は後述する実施例に従い実施した。
シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－メトキシカルボニル－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
シス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－（３－フェニルメトキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エチルカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－ニトロ－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－ニトロピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボ

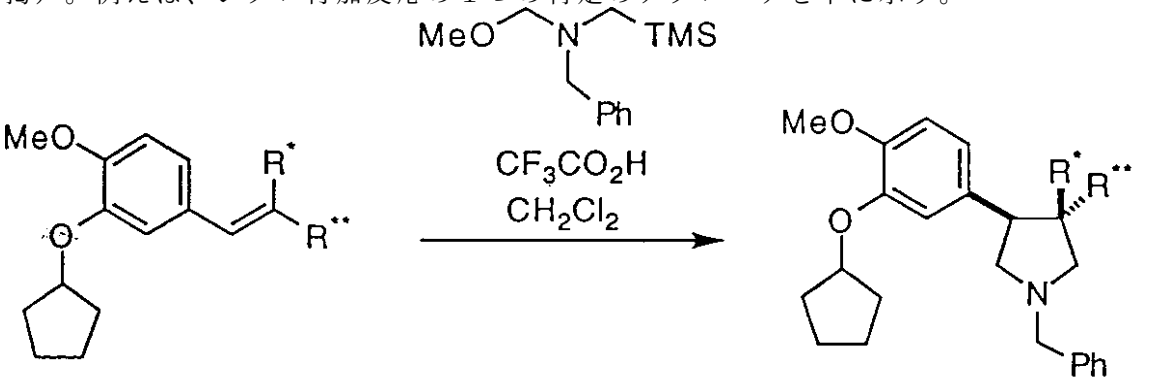
ニル－４－（フェニルカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エチルカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－ホルミル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－１－（メトキシカルボニル）－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン；
トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミルピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン；
トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［（Ｎ－フェニルメチル）アミノカルボニル］ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－

ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－［（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－Ｎ－メチル］－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（メチルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）－４－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（フェニルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル）－１－メトキシカルボニル－４－Ｎ－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－１－シアノ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルエトキシカルボニル）ピロリジン；
５３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン；
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メトキシメチル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－メトキシフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
１－（４－クロロフェニルカルボニル）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（２－フリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－ヨードフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（メチルスルホニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン；
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エチルカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン。

一般に、式（Ｉ）の化合物は下記の合成の概要に従い製造することができる。下記のすべての概要において、必要である場合化学の一般原理に従い保護基を使用することは当業者によく理解されるであろう。これらの保護基は合成の最終工程において塩基性、酸性、または加水素分解の条件下に除去され、これらの条件は当業者にとって容易に明らかであろう。任意の化学的機能の適当な操作および保護を使用することによって、詳しく本明細書に記載しない式（Ｉ）の化合物の合成は、下に記載する概要に類似する方法ならびに実施例の節に記載する質量分析により達成することができる。

式（Ｉ）を有する化合物の１つの製造方法は、ピロリジン環の合成にアゾメチンイリドシクロ付加反応を使用する。Ｎ－ベンジル－Ｎ－メトキシメチル－Ｎ－トリメチルシリルメチルアミン［padwaおよび共同研究者らにより記載される手順（J. Org. Chem. 1987、52、235）により製造された］を、Ａｃｈｉｗａおよび共同研究者ら（Chem. Pharm. Bull. 1985、33、2762）の手順に従い、適当な置換オレフィンと反応させる。

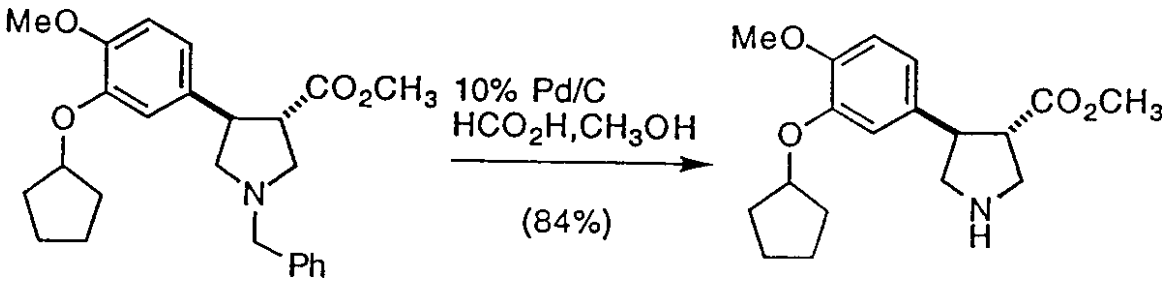
このようなシクロ付加反応は、電子除去基を有するアリール置換オレフィンを使用して進行する。オレフィンは、ホーナー－エモンス・アンド・ウィティヒ（Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ　ａｎｄ　Ｗｉｔｔｉｇ）化学を包含する多数の利用可能な方法のいずれによっても製造することができる。シクロ付加反応の好ましい方法は、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン）の中で適当な酸、例えば、トリフルオロ酢酸、の影響下に、－２０～３０℃の温度範囲において実施する。また、シクロ付加はフッ化リチウムおよび超音波処理の影響下に実施することができる（Padwa、前掲）。例えば、シクロ付加反応の１つの特定のアプローチを下に示す。

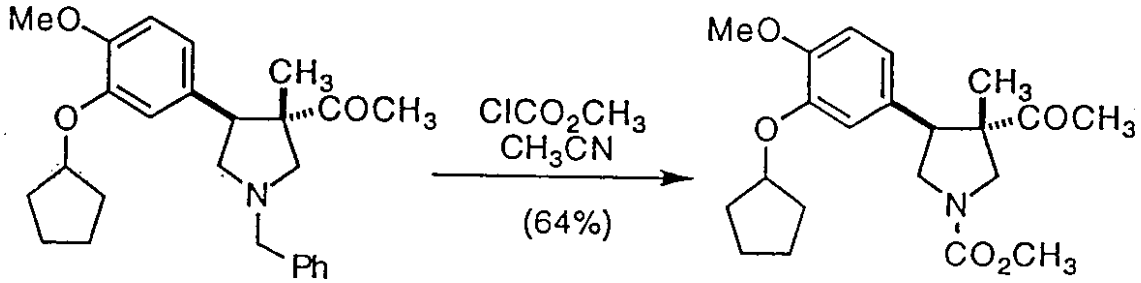


R*	R**	収量（%）
CO_2CH_3	H	77
H	CO_2CH_3	86
H	NO_2	56
CH_3	$CO_2CH_2CH_3$	87

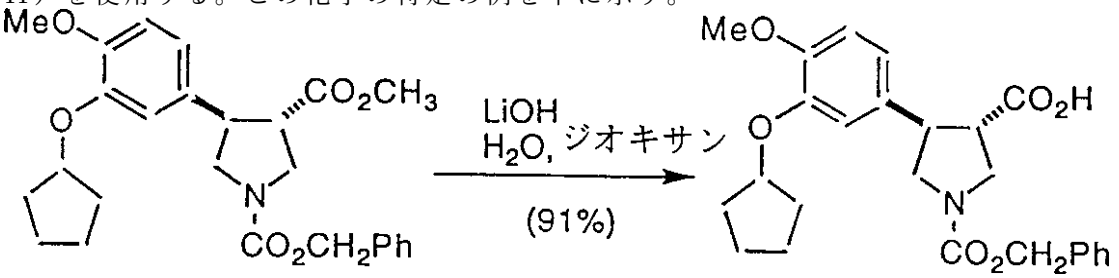
（Ｒ＊およびＲ＊＊はシクロ付加反応を促進するために使用できる官能基の例を表示することのみを意図する。Ｒ＊およびＲ＊＊における他の官能基は許容され、そして式（Ｉ）の化合物の合成を完結するためにＲ＊およびＲ＊＊の適当な操作を必要とすることを有機合成の当業者は理解するであろう。）

アゾメチンイリドシクロ付加から得られるピロリジンは、有機合成の当業者に利用可能な方法により式（Ｉ）の化合物に変換することができる。ピロリジンの還元的脱ベンジルは、室温において転移水素化（４％HCO_2H／ＭｅＯＨ；１０％Ｐｄ／Ｃ）により実施することができる。また、他の適当な脱ベンジル法（１０％Ｐｄ／Ｃ、５０ｐｓｉH_2、酢酸）を使用できる。次いで、遊離ピロリジンを適当な塩基およびアシル化剤の影響下にアシル化することができる。また、適当な溶媒（例えば、ジクロロエタン、アセトニトリルなど）の中で３０～１００℃の温度において１－（フェニルメチル）ピロリジンをクロロホルメートと反応させることによって、脱ベンジル／Ｎ－アシル化を１操作で実施することができる。これらの方法のいくつかの特定の例を下に示す。

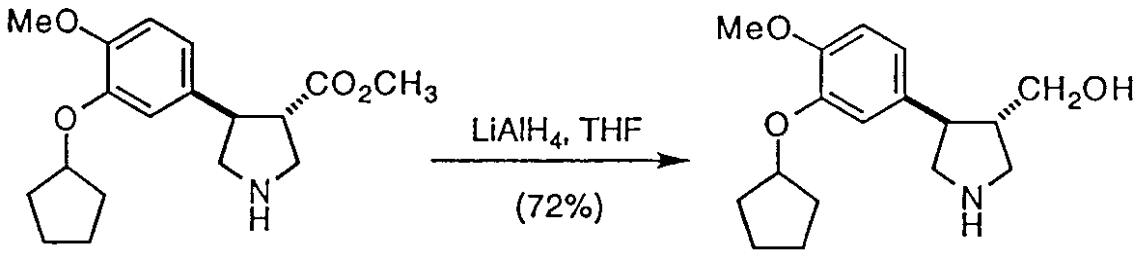


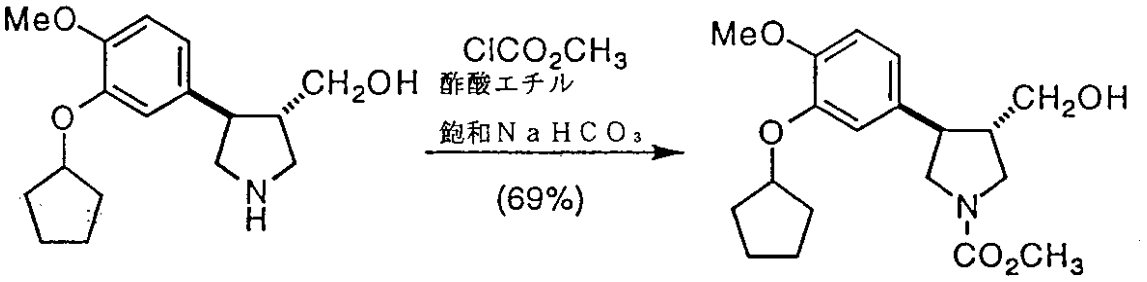


R^3がＣＯＯＨである式（Ｉ）の化合物は、対応するアルキルエステルの鹸化により得ることができる。好ましい鹸化法は、０～２３℃において水性エーテル性溶媒系（例えば、１：１、１，４－ジオキサン：H_2O）の中のアルカリ金属の水酸化物（例えば、ＬｉＯＨ）を使用する。この化学の特定の例を下に示す。

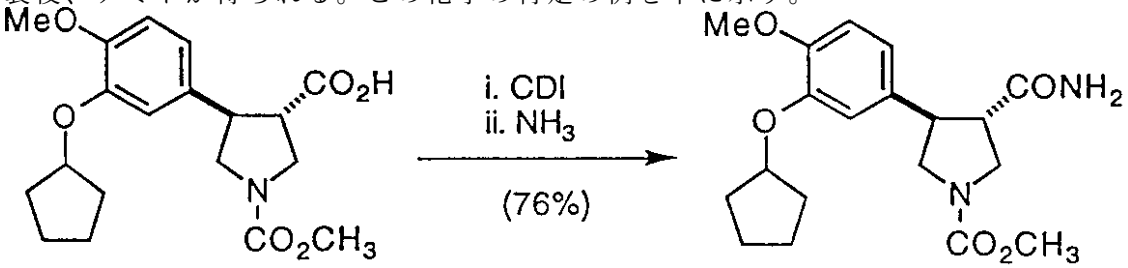


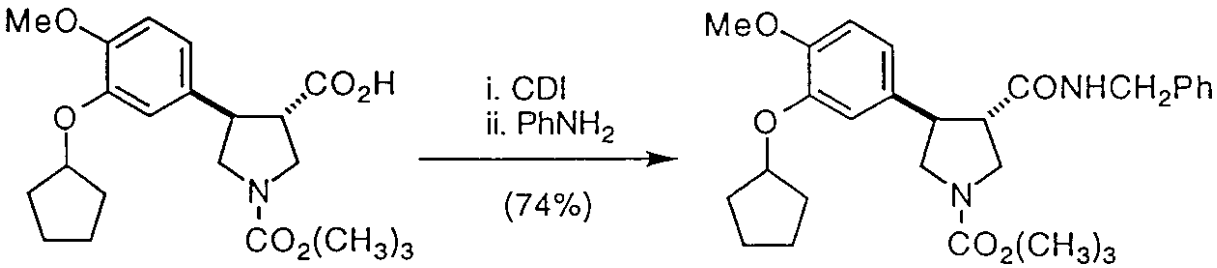
R^3がCH_2OHである式（Ｉ）の化合物は、－１０～３０℃の範囲の温度においてエーテル性溶媒（例えば、ＴＨＦ）の中の３－アルコキシカルボニル－４－アリール－１－（フェニルメチル）ピロリジンまたは３－アルコキシカルボニル－４－アリールピロリジンの水素化物（例えば、$LiAlH_4$）により得ることができる。３－アリール－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジンは、有機合成の当業者に知られている標準の手順（例えば、Ｓｃｈｏｔｔｅｎ－Ｂａｕｍａｎｎ条件）に従い選択的にＮ－アシル化することができる。この化学の特定の例を下に示す。



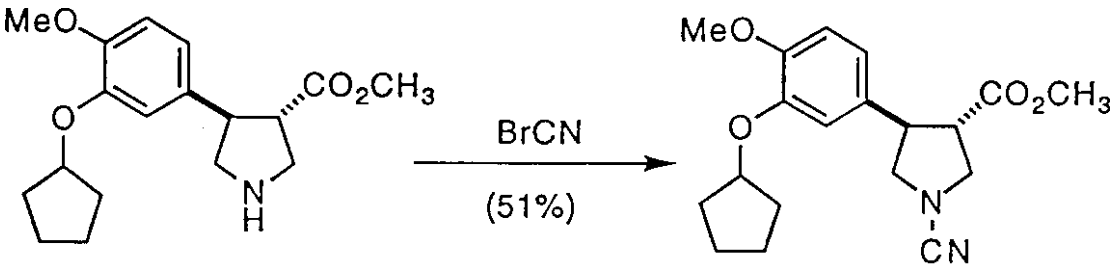


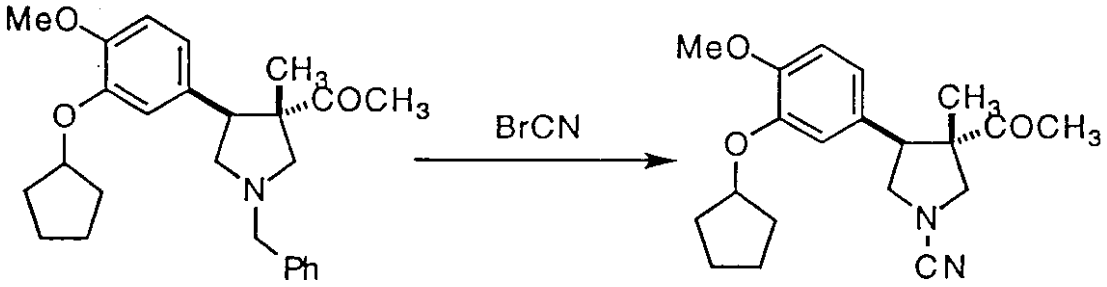
R^3がＣＯＮ$R^6$$R^7$である式（Ｉ）の化合物は、対応するカルボン酸から製造することができる。カルボン酸を活性化剤、例えば、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、で塩素化溶媒（例えば、CH_2Cl_2）の中で処理し、次いでアミンを添加すると、精製後、アミドが得られる。この化学の特定の例を下に示す。



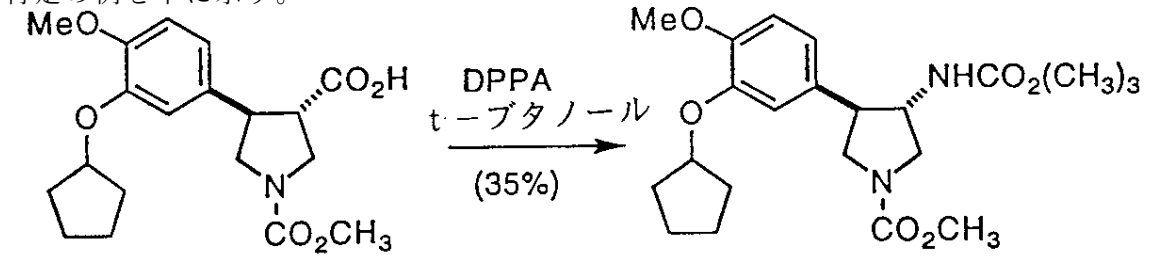


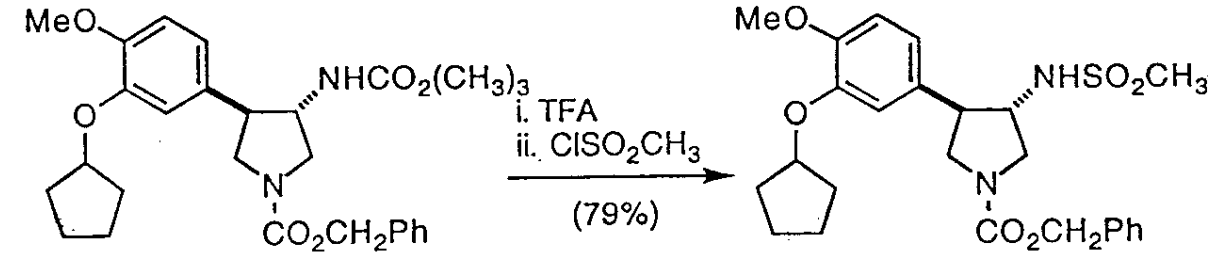
R^5がＣＮである式（Ｉ）の化合物は、２つの方法の１つにより製造される。遊離ピロリジンは、適当な溶媒（例えば、アセトニトリル）の中で塩基の存在下に臭化シアン（ＢｒＣＮ）で処理してＮ－シアン化することができる。また、アゾメチンイリドシクロ付加から直接得られたＮ－フェニルメチルピロリジンを臭化シアンで処理して、Ｎ－脱アルキルシアン化反応（フォン・ブラウン（ｖｏｎ　Ｂｒａｕｎ）反応）を実施することができる。

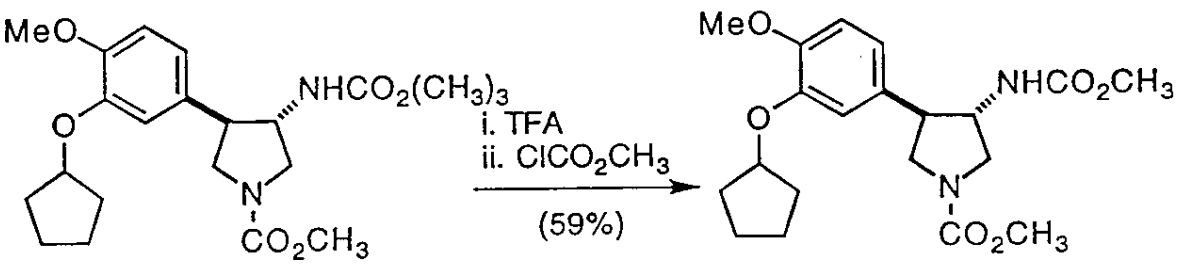




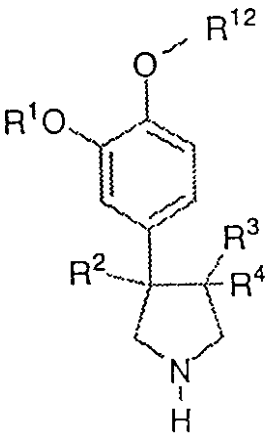
３－アミノ－１－アシルピロリジン誘導体（R^3／R^4がNR^8COR^9／$NR^8SO_2R^{10}$である式（Ｉ））は、クルチウス転位を使用してカルボン酸から合成した。好ましい条件は、塩化ジフェニルホスホリル（ＤＰＰＡ）をｔ－ブタノールの中で高温において使用する。生ずるｔ－ブチルカルバメートは式（Ｉ）の化合物の出発物質である。酸性条件［例えば、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）］下にｔ－ブチルカルバメートの溶媒分解的除去および引き続く生ずる第一アミンのアシル化により、式（Ｉ）の化合物が得られる。この化学の特定の例を下に示す。







以上の合成の概要に照らして、本発明は、一般に、式（ＩＩ）



(II)

の化合物を、試薬R^5－Ｙ（式中Ｙは適当な離脱基である）と反応させる、式（Ｉ）の化合物の製造を含んでなることが理解されるであろう。
また、本発明は、一般に、式（Ｉ）の１つの化合物を式（Ｉ）の他の化合物に相互に変換する方法を含んでなることが、さらに、理解されるであろう。
一般的手順
特記しない限り、すべての出発物質は商業的に入手可能であり、そしてそれ以上精製しないで使用した。酸素感受性または湿気感受性の化合物を包含するすべての反応は、乾燥窒素雰囲気下に実施した。すべての反応物およびクロマトグラフィーの画分は、２５０ｍｍのシリカゲルプレートの薄層クロマトグラフィーにより分析し、紫外線で可視化し、そしてI_2で染色した。Ｍｅｒｃｋシリカゲル６０（２３０～４００メッシュ）を使用するフラッシュクロマトグラフィーを実施した。
Ｖａｒｉａｎ（バリアン）ＶＸＺ－３００またはＶａｒｉａｎ　Ｕｎｉｔｙ（バリアン・ユニティ）－３００器具を使用して、^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを$CDCl_3$の中で測定した。Ｊ値はヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）で報告する。化学シフトは内部テトラメチルシランからダウンフィールドされたｐｐｍで表す。見掛けの多重度は、ｓ、一重項；ｄ、二重項；ｔ、三重項；ｑ、四重項；ｍ、多重項；ｂ、幅が広い；として表示する。すべての質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）、化学的イオン化（ＣＩ）、電子衝撃（ＥＩ）下に、または高速原子衝突（ＦＡＢ）により、陽性イオンモードで取った。融点はトウマス－フーバー・カピラリー・メルティング・ポイント・アパラタス（Ｔｈｏｍａｓ－Ｈｏｏｖｅｒ　Ｃａｐｉｌｌａｒｙ　Ｍｅｌｔｉｎｇ　Ｐｏｉｎｔ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ）で決定し、そして未補正である。元素分析はアルタンティク・マイクロラブ（Ａｔｌａｎｔｉｃ　Ｍｉｃｒｏｌａｂ）（ジョージア州ノルクロス）により実施した。
下記の節において、式（Ｉ）の化合物の合成において使用できる中間体の製造を記載する。
（Ａ）　（Ｅ）－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エン－オエート
３６ｍｌのＴＨＦの中のトリメチルホスホノアセテート（１３ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（８２ｍＬの１ＭのＴＨＦ溶液、８２ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２０分間攪拌し、次いで３０ｍＬのＴＨＦの中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（１５ｇ、６８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下漏斗で滴下した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応を酢酸エチル：ヘキサン（１：１）で希釈し、そして有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、（Ｅ）－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エン－オエートが淡黄色固体状物として得られた（１７．２ｇ、９２％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．７９（ｓ、３）、３．８６（ｓ、３）、６．２８（ｄ、１、Ｊ＝１６）、７．５２（ｄ、１、Ｊ＝１６）。
下記の化合物を前述の一般手順に従い製造した。

（Ｂ）　（Ｅ）－メチル－３－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－プロプ－２－エン－オエート：１００％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．３３（ｑ、２、Ｊ＝６．１）、３．７９（ｓ、３）、３．８７（ｓ、３）、４．１９（ｔ、２、Ｊ＝６．１）、４．２５（ｔ、２、Ｊ＝６．１）、６．２９（ｄ、１、Ｊ＝１６）、７．６１（ｄ、１、Ｊ＝１６）。

（Ｃ）　（Ｅ）－１，１－ジメチルエチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エン－オエート

１５ｍＬのＴＨＦの中のｔ－ブチルジエチルホスホノアセテート（５．０ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１９．８ｍＬの１ＭのＴＨＦ溶液、１９．８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２０分間攪拌し、次いで１５ｍＬのＴＨＦの中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（３．６４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下漏斗で滴下した。１時間後、反応はＴＬＣ分析により完結したと判定され、そしてエーテルで希釈した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（６：１：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）により油状物が得られ、これをさらにクロマトグラフィー（８：１：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）に付すと、（Ｅ）－１，１－ジメチルエチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エン－オエート（５．０ｇ、９５％）が淡黄色油状物として得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．５２（ｓ、９）、３．８６（ｓ、３）。分析、$C_{19}H_{26}O_4$についての計算値：Ｃ、７１．６７；Ｈ、８．２３。実測値：Ｃ、７１．７０；Ｈ、８．２５。

（Ｄ）　（Ｅ）－１，１－ジメチルエチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエート

４０ｍＬのＴＨＦの中のｔ－ブチルジエチルホスホノアセテート（５．０ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、－２３℃において、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１９．８ｍＬの１ＭのＴＨＦ溶液、１９．８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を１５分間攪拌し、次いでCH_3I（２．８ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を添加した。２４時間後、反応をエーテルで希釈しそして順次に１ＭのH_3PO_4、H_2O、およびブラインで洗浄した。この溶液を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物（５．４ｇ）が得られた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析は、出発ホスホノアセテートとモノメチル化誘導体とのほぼ１：１混合物を示し、これをそれ以上精製しないで使用した。

前述のホスホノアセテート混合物をＴＨＦ（２０ｍＬ）の中に溶解し、そして０℃に冷却した。この溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１ＭのＴＨＦ溶液の１９．８ｍＬ、１９．８ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）の中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（３．６４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）の溶液を次いで滴下漏斗により滴下した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応をエーテルで希釈した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物（６．５ｇ）が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（１０：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－１，１－ジメチルエチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエートが油状物として得られた（７９７ｍｇ、１２％）。分析、$C_{20}H_{28}O_4$についての計算値：Ｃ、７２．２６；Ｈ、８．４９。実測値：Ｃ、７２．３１；Ｈ、８．５６。

（Ｅ）　（Ｅ）－エチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエート

３０ｍＬのＴＨＦの中のトリエチル２－メチルホスホノアセテート（３．６ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１８ｍＬの１ＭのＴＨＦ溶液、１８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を３０分間攪拌し、次いで５ｍＬのＴＨＦの中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（２．７５ｇ、

１２．５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。４時間後、反応はＴＬＣ分析により完結したと判定され、そして酢酸エチル：ヘキサン（１：１）で希釈した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し，$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（４：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－エチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエート（２．７５ｇ、７２％）が放置すると固化する無色油状物として得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．３５（ｔ、３、Ｊ＝７．１）、２．１４（ｓ、３）、３．８８（ｓ、３）、４．２７（ｑ、２、Ｊ＝７．３）、７．６２（ｓ、１）。分析、$C_{18}H_{24}O_4$についての計算値：Ｃ、７１．０３；Ｈ、７．９５。実測値：Ｃ、７０．８８；Ｈ、７．９９。

（Ｆ）　（Ｅ）－エチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエート

３ｍＬの１，４－ジオキサンの中の（Ｅ）－エチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエートの溶液に、３ｍＬのH_2Oの中のＬｉＯＨ・H_2O（１５６ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。生ずる混合物を８０℃に２時間加熱し、そして４５℃に１６時間加熱した。生ずる溶液をエーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4中に注いだ。水性層を酢酸エチル（２×）で抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９５：５、CH_2Cl：メタノール）により、（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン酸が無色固体状物として得られた（７００ｍｇ、７９％）。分析、$C_{16}H_{20}O_4$についての計算値：Ｃ、６９．５５；Ｈ、７．２９。実測値：Ｃ、６９．３９；Ｈ、７．２９。

このようにして得られたカルボン酸（６１０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのメタノールおよび３滴の濃H_2SO_4を添加した。生ずる溶液を２０時間加熱還流し、室温に冷却し、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$とCH_2Cl_2との間に分配した。水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出し、そして一緒にした有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（４：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン－オエートが無色固体状物として得られた（６１０ｍｇ、９６％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．１５（ｄ、３、Ｊ＝１．２）、３．８１（ｓ、３）、３．８８（ｓ、３）、７．６３（ｓ、１）。分析、$C_{17}H_{22}O_4$についての計算値：Ｃ、７０．３２；Ｈ、７．６４。実測値：Ｃ、７０．４４；Ｈ、７．７２。

（Ｇ）　（Ｅ）－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－ブト－３－エン－２－オン

CH_2Cl_2（１６ｍＬ）の中の（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン酸（２．２１ｇ、８．０ｍｍｏｌ）溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（８．８ｍｍｏｌ、１．４３ｇ）を添加した。生ずる溶液を１０分間攪拌し、そしてＮＨ（CH_3）ＯＣＨ$_3$・ＨＣｌ（１２ｍｍｏｌ、１．１６ｇ）を添加した。この混合物を室温において１６時間攪拌し、そしてトリエチルアミン（８００ｍｇ）を添加した。これをさらに３０分間攪拌した。この溶液をCH_2Cl_2で希釈し、そして順次に１ＭのH_3PO_4およびH_2Oで洗浄した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして蒸発させると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（６：４：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）により、Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシアミドが淡黄色油状物として得られる（２．１ｇ、８２％）。分析、$C_{18}H_{25}NO_4$についての計算値：Ｃ、６７．６９；Ｈ、７．８９；Ｎ、４．３９。実測値：Ｃ、６７．４８；Ｈ、７．９５；Ｎ、４．３５。

このようにして得られたアミド（１．０１ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６ｍＬ）の中に溶解し、０℃に冷却し、そしてCH_3Li（４．０ｍＬの１．４Ｍのエーテル溶液）を滴下して処理した。この黄色溶液を１５分間攪拌し、エーテルで希釈し、そして順次に

１ＭのH_3PO_4およびブラインで洗浄した。この溶液を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、（Ｅ）－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－ブト－３－エン－２－オンが黄色油状物として得られた（８３２ｍｇ、９６％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．０９（ｄ、３、Ｊ＝１．２）、２．４６（ｓ、３）、３．８９（ｓ、３）；７．４７（ｓ、１）。

（Ｈ）　（Ｚ）－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンオエート

２００ｍＬの１８－クラウン－６（１７ｇ、６４ｍｍｏｌ）およびビス（２，２，２－トリフルオロエチル）（メトキシカルボニルメチル）ホスホネート（４．５ｇ、１４ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（３１ｍＬの０．５ＭのＴＨＦ溶液、１５．５ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、５ｍＬのＴＨＦの中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（２．８ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液を次いで滴下した。生ずる溶液を－７８℃において３０分間攪拌し、そして飽和NH_4Clでクエンチングした。この混合物をエーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4、H_2Oおよびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$を乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、微量のＥ－異性体を含有する（Ｚ）－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンオエートが得られた（３．１ｇ、８７％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．７４（ｓ、３）、３．８９（ｓ、３）、５．８２（ｄ、１、Ｊ＝１３）。

（Ｉ）　（Ｅ）－３－シクロペントキシ－４－メトキシシンナモニトリル

８０ｍＬのＴＨＦの中のＮａＨ（１．１ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）のスラリーに、０℃において、２０ｍＬのＴＨＦの中のジエチルシアノメチルホスホネート（４．４２ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合物を３０分間攪拌し、次いで２０ｍＬのＴＨＦの中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（５．０ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合物を２時間攪拌し、次いでエーテルで希釈した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、３－シクロペントキシ－４－メトキシシンナモニトリル（４．８ｇ、８７％）が黄色油状物として得られ、これをそれ以上精製しないで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．８９（ｓ、３）、５．６９（ｄ、１、Ｊ＝１６．６）。

（Ｊ）　（Ｅ）－Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンアミド

１５ｍＬのCH_2Cl_2の中の３－シクロペントキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（２．２ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチル－Ｎ－メチル－２－（トリフェニルホスホルアニリデン）アセトアミド（７．２ｇ、２０ｍｍｏｌ）を添加した。生ずる溶液を室温において１２時間攪拌した。減圧下に濃縮し、次いでシリカゲルのクロマトグラフィー（６：４：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）により、（Ｅ）－Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンアミドが淡黄色油状物として得られた（２．６ｇ、８７％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．３１（ｓ、３）、３．７７（ｓ、３）、３．８８（ｓ、３）。

（Ｋ）　（Ｅ）－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－ブト－３－エン－２－オン

０℃に冷却した２．５ｍＬのＴＨＦの中の（Ｅ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンアミド（３１８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3Li（１．５ｍＬの１．４Ｍのエーテル溶液）を添加した。生ずる溶液を５分間攪拌し、エーテルで希釈し、そして分液漏斗に移した。H_2O、１ＭのH_3PO_4、およびブラインで洗浄した後、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－ブト－３－エン－２－オンが白色固体状物として得られた（２３４ｍｇ、９０％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．３８（ｓ、３）、３．８９（ｓ、３）、６．５９（ｄ、

１、Ｊ＝１６）、７．４６（ｄ、１、Ｊ＝１６）。

（Ｌ）　（Ｅ）－５－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－ペント－４－エン－３－オン

０℃冷却した８．０ｍＬのＴＨＦの中の（Ｅ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンアミド（１．３３ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3CH_2MgBr（９ｍＬの１．０ＭのＴＨＦ溶液）を添加した。生ずる溶液を３０分間攪拌し、エーテルで希釈し、そして分液漏斗に移した。H_2O、１ＭのH_3PO_4、およびブラインで洗浄した後、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（４：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－５－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－ペント－４－エン－３－オンが白色固体状物として得られた（４００ｍｇ、３４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．１７（ｔ、３、Ｊ＝７．６）、２．６９（ｑ、２、Ｊ＝７．３）、３．８９（ｓ、３）、６．５９（ｄ、１、Ｊ＝１６）、７．５０（ｄ、１、Ｊ＝１６）。分析、$C_{17}H_{22}O_3$についての計算値：Ｃ、７４．４２；Ｈ、８．０８。実測値：Ｃ、７４．５２；Ｈ、８．１３。

（Ｍ）　（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－フェニルプロプ－２－エンオン

０℃冷却した１０ｍＬのＴＨＦの中の（Ｅ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－プロプ－２－エンアミド（１．２５ｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰｈＬｉ（２．５ｍＬの１．８Ｍのエーテル／シクロヘキサン溶液）を添加した。生ずる溶液を０℃において１時間攪拌し、その時さらに０．５ｍＬのＰｈＬｉを添加した。１０分後、この溶液をエーテルで希釈し、そして５ｍＬの１Ｎ　ＨＣｌで処理した。H_2Oおよびブラインで洗浄した後、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－フェニルプロプ－２－エンオンが黄色油状物として得られた（８０８ｍｇ、６２％）。

（Ｎ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン

０℃冷却した２０ｍＬのCH_2Cl_2の中のＮ－メトキシメチル－Ｎ－（フェニルメチル）トリメチルシリルメチルアミン（２．８４ｇ、１２ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－メチル３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）プロプ－２－エンオエート（２．７６ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、１ｍＬのトリフルオロ酢酸の１Ｍ溶液を添加した。攪拌を１２時間続け、そしてこの溶液をエーテルと飽和$NaHCO_3$との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチル（２×）で抽出した。一緒にした有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（３．５ｇ、８６％）が無色油状物として得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．７４－３．０９（ｍ、５）、３．６７（ｓ、３）、３．８１（ｓ、３）、４．７５（ｍ、１）。

前述したような一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

（Ｏ）　シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
７７％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．２（ｓ、３）、３．７５（ｓ、２）、３．８（ｓ、３）。

（Ｐ）　トランス－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
９８％；分析、$C_{29}H_{33}NO_5$についての計算値：Ｃ、７３．２４；Ｈ、６．９９；Ｎ、２．９５。実測値：Ｃ、７３．１７；Ｈ、７．０２；Ｎ、２．９９。

（Ｑ）　トランス－３－メトキシカルボニル－４－（３－フェニルメトキシ－４－メトキ

シフェニル）－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
４６％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．６５－３．０６（ｍ、５）、３．６３（ｓ、３）、３．８５（ｓ、３）、５．１３（ｓ、２）。
（Ｒ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
８８％；分析、$C_{28}H_{37}NO_4$についての計算値：Ｃ、７４．４７；Ｈ、８．２６；Ｎ、３．１０。実測値：Ｃ、７４．２９；Ｈ、８．３３；Ｎ、３．０６。
（Ｓ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メチル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
２４％；分析、$C_{28}H_{37}NO_4$・５H_2Oについての計算値：Ｃ、７３．３９；Ｈ、８．４９；Ｎ、２．９５。実測値：Ｃ、７３．３６；Ｈ、８．３５；Ｎ、２．９９。
（Ｔ）　トランス－３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
８０％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．７７－３．１８（ｍ、５）、３．７０（ｑ、２、Ｊ＝１３）、３．７０（ｑ、２、Ｊ＝１３）、３．８３（ｓ、３）、６．８０－７．３７（ｍ、８）。
（Ｕ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ニトロ－１－（フェニルメチル）ピロリジン；
５６％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．１１－３．３６（ｍ、３）、３．８２（ｓ、３）、４．７５（ｍ、１）、４．８８（ｍ、１）。
（Ｖ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－４－メチル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：８７％。
（Ｗ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
９９％；分析、$C_{26}H_{33}NO_4$についての計算値：Ｃ、７３．７３；Ｈ、７．８５；Ｎ、３．３１。実測値：Ｃ、７３．４６；Ｈ、７．９０；Ｎ、３．２８。
（Ｘ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン
０℃冷却した１０ｍＬのCH_2Cl_2の中のＮ－メトキシメチル－Ｎ－（フェニルメチル）トリメチルシリルメチルアミン（１．４２ｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびメチル２－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）プロプ－２－エンオエート（１．３８ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０．７ｍＬのトリフルオロ酢酸の１Ｍ溶液を添加した。攪拌を１２時間続け、そしてこの溶液をエーテルと飽和ＮａＨＣＯ$_3$との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチル（２×）で抽出した。一緒にした有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（２．０ｇ、９９％）が無色油状物として得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．７５（ｄ、１、Ｊ＝９）、３．５４（ｄ、１、Ｊ＝９）、３．６７（ｓ、３）、３．６９（ｓ、２）、３．８１（ｓ、３）。分析、$C_{25}H_{31}NO_4$についての計算値：Ｃ、７３．３２；Ｈ、７．６３；Ｎ、３．４２。実測値：Ｃ、７３．２５；Ｈ、７．６５；Ｎ、３．４０。
（Ｙ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－フェニルカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン
０℃冷却した６ｍＬのCH_2Cl_2の中のＮ－メトキシメチル－Ｎ－（フェニルメチル）トリメチルシリルメチルアミン（７１３ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－フェニルプロプ－２－エンオン（８０８ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、１ｍＬのトリフルオロ酢酸の１Ｍ溶液を添加した。０℃において攪拌を１時間、そして室温において２時間続けた。次いで、この溶液をエーテルと飽和ＮａＨＣＯ$_3$との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチル

（２×）で抽出した。一緒にした有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（１．１０ｇ、９６％）が無色油状物として得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．８１－３．２５（ｍ、４）、３．８１（ｓ、３）、３．９７（ｍ、１）、６．７３－７．８０（ｍ、１３）。

前述したような一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

（Ｚ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
９５％；分析、$C_{26}H_{33}NO_3$についての計算値：Ｃ、７６．６３；Ｈ、８．１６；Ｎ、３．４４。実測値：Ｃ、７６．５８；Ｈ、８．１７；Ｎ、３．３９。

（ＡＡ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン：
９５％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．０８（ｓ、３）、２．７１－３．２０（ｍ、５）、３．６５（ｑ、２、Ｊ＝１３）、３．８２（ｓ、３）、６．７６－７．３７（ｍ、８）。

（ＢＢ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（３．５ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を、２０ｍＬの４％HCO_2H：メタノールの中に溶解した。室温において攪拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（４５０ｍｇ）を少しずつ添加した。数時間後、反応をメタノールで希釈した。セライトを通して濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、黄色油状残留物が生じた。この残留物をCH_2Cl_2と飽和ＮａＨＣＯ$_3$との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチル（２×）で抽出した。有機層を一緒にし、K_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡い油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（８：１：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル：メタノール）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られた（２．３ｇ、８４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．８６－３．０４（ｍ、２）、３．２９－３．５２（ｍ、４）、３．６８（ｓ、３）、３．８３（ｓ、３）。

前述したような一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

（ＣＣ）　トランス－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン：
８２％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．３１（ｍ、１）、２．８９－３．０４（ｍ、２）、３．３１－３．５１（ｍ、４）、３．６７（ｓ、３）、３．８３（ｓ、３）、６．８１－７．３１（ｍ、８）。

（ＤＤ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－４－メチルピロリジン：
９２％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ０．９２（ｓ、３）、２．８７（ｄ、１、Ｊ＝１１．７）、３．５９（ｄ、１、Ｊ＝１１．７）、３．８３（ｓ、３）、４．２０（ｑ、２、Ｊ＝７．１）、６．７１－６．８２（ｍ、３）。

（ＥＥ）　３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン：
８０％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ０．９３（ｓ、３）、２．８８（ｄ、１、Ｊ＝１２）、３．６０（ｄ、１、Ｊ＝１２）、３．７５（ｓ、３）、３．８３（ｓ、３）、６．７１－６．８２（ｍ、３）。

（ＦＦ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン
７ｍＬのＴＨＦの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）

－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（５００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＬｉＡｌＨ$_4$（６０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。生ずる混合物を０℃において１５分間攪拌し、次いで室温において２０分間攪拌した。次いで、この混合物を順次にＨ$_2$Ｏ（０．０６ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．０６ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（０．１８ｍＬ）で処理した。生ずる懸濁液を次いで１時間攪拌し、セライトを通して濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ＣＨＣｌ$_3$：メタノール）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジンが淡黄色油状物として得られた（３２９ｍｇ、７２％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．３５（ｍ、１）、３．９０－３．０８（ｍ、３）、３．３０－３．７６（ｍ、４）、３．８２（ｓ、３）。

（ＧＧ）　トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（フェニルメチル）ピロリジン

２７ｍＬのＴＨＦの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（２．７ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＬｉＡｌＨ$_4$（４．０ｍｍｏｌ、４ｍＬの１Ｍトルエン溶液）を添加した。２時間攪拌した後、反応混合物を次いで順次にＨ$_2$Ｏ（０．１５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．１５ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（０．４６ｍＬ）で処理した。生ずる懸濁液をエーテルで希釈し、１時間攪拌し、セライトを通して濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（勾配溶離：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$次いで９：１、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：メタノール）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（２．０ｇ、８０％）が油状物として得られた。

実　施　例

実施例１

シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（Ｒ^1＝シクロペンチル；Ｒ^2＝Ｈ；Ｒ^3＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；Ｒ^4＝Ｈ：Ｒ^5＝－ＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；Ｒ^{12}＝メチル）

シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（１．６６ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を、３０ｍＬの４％ＨＣＯ$_2$Ｈ：メタノールの中に溶解した。室温において攪拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（１６６ｍｇ）を少しずつ添加した。１２時間後、反応をメタノールで希釈した。セライトを通して濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、緑ががった油状残留物が生じ、これをトルエンから２回再び濃縮した。１５ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の中のこの残留物に０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（６５０ｍｇ、５．３３ｍｍｏｌ）、次いでジ－ｔ－ブチル－ジカーボネート（１．０７ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）を添加した。浴を除去し、そしてこの混合物を室温において攪拌した。４５分後、反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、シス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られた（１．１ｇ、６４％）、ｍ．ｐ．８５－８７℃。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．５０（ｓ、９）、３．４４（ｓ、３）、３．８２（ｓ、３）、４．７２（ｂｓ、１）。分析、$C_{23}H_{33}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．８５；Ｈ、７．９３；Ｎ、３．３４。実測値：Ｃ、６５．９３；Ｈ、７．９５；Ｎ、３．３２。

実施例１において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例２

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（Ｒ^1＝シクロペンチル；Ｒ^2＝Ｈ；Ｒ^3＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；Ｒ^4＝Ｈ：Ｒ^5＝－ＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ

$_3$）$_3$；R^{12}＝メチル）
３８％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．４８（ｓ、９）、３．６４（ｓ、３）、３．８３（ｓ、３）、４．７６（ｂｓ、１）。分析、$C_{23}H_{33}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．８５；Ｈ、７．９３；Ｎ、３．３４。実測値：Ｃ、６５．７３；Ｈ、７．９３；Ｎ、３．２９。

実施例３

トランス－３－メトキシカルボニル－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン

（R^1＝フェノキシプロピル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2C（CH_3）$_3$；R^{12}＝メチル）
４２％；分析、$C_{27}H_{35}NO_7$についての計算値：Ｃ、６６．７９；Ｈ、７．２７；Ｎ、２．８９。実測値：Ｃ、６６．６３；Ｈ、７．３３；Ｎ、２．８０。

実施例４

トランス－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝メチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2C（CH_3）$_3$；R^{12}＝メチル）
７１％；分析、$C_{19}H_{27}NO_6$についての計算値：Ｃ、６２．４５；Ｈ、７．４５；Ｎ、３．８３。実測値：Ｃ、６２．２４；Ｈ、７．４８；Ｎ、３．８１。

実施例５

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝－CO_2CH_3；R^3＝Ｈ；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2C（CH_3）$_3$；R^{12}＝メチル）
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（１．６ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を、４０ｍＬの４％HCO_2H：メタノールの中に溶解した。室温において攪拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（１６０ｍｇ）を少しずつ添加した。１２時間後、反応をメタノールで希釈した。セライトを通して濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、緑ががった油状残留物が生じ、これをトルエンから２回再び濃縮した。１０ｍＬのCH_2Cl_2の中のこの残留物に０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（６２０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）、次いでジ－ｔ－ブチル－ジカーボネート（１．０２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を添加した。浴を除去し、そしてこの混合物を室温において攪拌した。３時間後、反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（５：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られた（１．２ｇ、７０％）。分析、$C_{23}H_{33}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．８５；Ｈ、７．９３；Ｎ、３．３４。実測値：Ｃ、６５．６６；Ｈ、８．０１；Ｎ、３．２６。

実施例６

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝CH_2OH；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2C（CH_3）$_3$；R^{12}＝メチル）
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、５ｍＬの４％HCO_2H：メタノールの中に溶解した。室温において攪拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を少しずつ添加した。４時間後、反応をメタノールで希釈した。セライトを通して濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、油状残留物が生じた。２ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解したこの残留物に０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（６４ｍｇ、０

．５ｍｍｏｌ）、次いでジ－ｔ－ブチル－ジカーボネート（１２６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加した。浴を除去し、そしてこの混合物を室温において１５時間攪拌した。次いで、反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジンが無色油状物として得られた（１３０ｍｇ、６３％）。分析、$C_{22}H_{33}NO_5$についての計算値：Ｃ、６７．４９；Ｈ、８．４９；Ｎ、３．５８。実測値：Ｃ、６７．２３；Ｈ、８．５８；Ｎ、３．４９。

実施例７

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝CH_2OH；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

４ｍＬの１：１酢酸エチル：飽和水性$NaHCO_3$の中の３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピロリジン（３２８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の激しく攪拌した混合物に、メチルクロロホルメート（１３８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＬＣ分析が反応の完結を示したとき、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして層を分離した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油粘性油状物として得られた（２７３ｍｇ、６９％）。分析、$C_{19}H_{27}NO_5$・０．５H_2Oについての計算値：Ｃ、６３．６７；Ｈ、７．８７；Ｎ、３．９１。実測値：Ｃ、６３．３０；Ｈ、７．７５；Ｎ、３．９２。

実施例８

トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝CO_2CH_3；R^4＝Ｈ：R^5＝－$CONH_2$；R^{12}＝メチル）

２ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（４１９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、２．３ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。この溶液を室温において１２時間攪拌し、そして油状物に濃縮した。この油状物を２ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、そして４－ジメチルアミノピリジン３６６ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液に０℃においてトリメチルシリルイソシアネート（１．１５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加し、そして生ずる混合物を６０時間攪拌した。CH_2Cl_2で希釈した後、反応混合物１ＭのH_3PO_4およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル）により、泡状物が得られた。ジイソプロピルエーテルで結晶化させると、トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（２４３ｍｇ、６７％）、ｍ．ｐ．１２７－１２９℃。分析、$C_{19}H_{26}N_2O_5$についての計算値：Ｃ、６２．９７；Ｈ、７．２３；Ｎ、７．７３。実測値：Ｃ、６３．０７；Ｈ、７．２０；Ｎ、７．７６。

実施例８において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例９

シス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ：R^5＝－$CONH_2$；R^{12}＝メチル）

８１％；ｍ．ｐ．１３３－３５℃。分析、$C_{19}H_{26}N_2O_5$についての計算値：Ｃ、６２．９７；Ｈ、７．２３；Ｎ、７．７３。実測値：Ｃ、６２．８２；Ｈ、７．２７；Ｎ、７．７１。

実施例１０

１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝CO_2CH_3；R^3＝Ｈ；R^4＝Ｈ：R^5＝－$CONH_2$；R^{12}＝メチル）

９５％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．９４（ｍ、１）、３．３８－３．５９（ｍ、２）、３．６７（ｓ、３）、３．８４（ｓ、３）、６．８３（ｓ、３）。分析、$C_{19}H_{26}N_2O_5$についての計算値：Ｃ、６２．９７；Ｈ、７．２３；Ｎ、７．７３。実測値Ｃ、６２．８７；Ｈ、７．２７；Ｎ、７．６６。

実施例１１

トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－（３－フェニルメトキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン

（R^1＝－CH_2－（フェニル）；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

１４ｍＬのCH_3CNの中の３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェニルメトキシ）－４－メトキシフェニル］－１－（フェニルメチル）ピロリジン（３．０ｇ、６．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルクロロホルメート（１．３１ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。生ずる溶液を加熱還流した。１．５時間後、追加の６５０ｍｇのメチルクロロホルメートを添加した。４時間後、この溶液を濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－（３－フェニルメトキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジンが曇った無色油状物として得られた（２．６１ｇ、９４％）。分析、$C_{22}H_{25}NO_6$についての計算値：Ｃ、６６．１５；Ｈ、６．３１；Ｎ、３．５１。実測値：Ｃ、６５．９２；Ｈ、６．３８；Ｎ、３．４１。

実施例１２

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

CH_2Cl_2（１６ｍＬ）の中の（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－プロプ－２－エン酸（２．２１ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（８．８ｍｍｏｌ、１．４３ｇ）を添加した。生ずる溶液を１０分間攪拌し、そして$NH(CH_3)OCH_3$・ＨＣｌ（１２ｍｍｏｌ、１．１６ｇ）を添加した。この混合物を室温において１６時間攪拌し、そしてトリエチルアミン（８００ｍｇ）を添加した。これをさらに３０分間攪拌した。この溶液をCH_2Cl_2で希釈し、そして順次に１ＭのH_3PO_4およびH_2Oで洗浄した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして蒸発させると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（６：４：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）により、Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシアミドが淡黄色油状物として得られた（２．１ｇ、８２％）。

分析、$C_{18}H_{25}NO_4$についての計算値：Ｃ、６７．６９；Ｈ、７．８９；Ｎ、４．３９。実測値：Ｃ、６７．４８；Ｈ、７．９５；Ｎ、４．３５。

このようにして得られたアミド（１．０１ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６ｍＬ）の中に溶解し、０℃に冷却し、そしてCH_3Li（４．０ｍＬの１．４Ｍのエーテル溶液）の滴下で処理した。黄色溶液を１５分間攪拌し、エーテルで希釈し、そして順次に１ＭのH_3PO_4およびブラインで洗浄した。この溶液を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、（Ｅ）－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－ブト－３－エン－２－オンが黄色油状物として得られた（８３２ｍｇ、９６％

）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ２．０９（ｄ、３、Ｊ＝１．２）、２．４６（ｓ、３）、３．８９（ｓ、３）、７．４７（ｓ、１）。
０℃冷却した６ｍＬのCH_2Cl_2の中のＮ－メトキシメチル－Ｎ－（フェニルメチル）トリメチルシリルメチルアミン（１．４４ｇ、６．０８ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－ブト－３－エン－２－オン（８３２ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０．６ｍＬのトリフルオロ酢酸の１Ｍ溶液を添加した。室温において攪拌を２日間続け、その間に０．７ｇのＮ－メトキシメチル－Ｎ－（フェニルメチル）トリメチルシリルメチルアミンを添加した。この溶液を還流させ、そしてその温度に４時間維持した。この溶液を室温に冷却し、そしてエーテルと飽和$NaHCO_3$との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチル（２×）で抽出した。一緒にした有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（９５：５、ジクロロメタン：エーテル）により、（±）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（７１４ｍｇ、５８％）が無色油状物として得られた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：ｄ０．８３（ｓ、３）、１．５７－１．９６（ｍ、８）、２．２４（ｓ、３）、２．４２（ｓ、３）、２．４２（ｄ、１、Ｊ＝９．８）、２．８１－３．０９（ｍ、２）、３．１４（ｄ、１、Ｊ＝９．６）、３．５９－３．８５（ｍ、３）、３．８２（ｓ、３）、４．７３－４．７６（ｍ、１）、６．７１－６．８２（ｍ、３）、６．８８（ｓ、１）、７．２４－７．４０（ｍ、５）。
３ｍＬのCH_3CNの中の（±）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（３１６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルクロロホルメート（３７０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を添加した。生ずる溶液を８０℃に２時間加熱し、次いで５０℃にさらに１４時間維持した。次いで、この溶液を室温に冷却し、そして減圧下に濃縮すると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、（±）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られ、これは放置すると固化した（１８７ｍｇ、６４％）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ロタマーの混合物、特性表示的ピークのみ）：ｄ１．０２および１．０３（ｓ、３）、２．１５および２．１７（ｓ、３）、３．２９および３．３８（ｄ、１、Ｊ＝１１．０）、３．７５（ｓ、３）、３．８４（ｓ、３）、４．７３（ｂｓ、１）、６．６７－６．８２（ｍ、３）。分析、$C_{21}H_{29}NO_5$についての計算値：Ｃ、６７．１８；Ｈ、７．７９；Ｎ、３．７３。実測値：Ｃ、６７．００；Ｈ、７．７８；Ｎ、３．６６。
実施例１１において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。
実施例１３
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン：
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2C(CH_3)_3$；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
８０％；分析、$C_{23}H_{33}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．８５；Ｈ、７．９３；Ｎ、３．３４。実測値：Ｃ、６５．７３；Ｈ、８．０３；Ｎ、３．２７。
実施例１４
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン：
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2C(CH_3)_3$；R^4＝－CH_3：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
７９％；分析、$C_{24}H_{35}NO_6\cdot 0.5H_2O$についての計算値：Ｃ、６５．１４；Ｈ、８

．２０；Ｎ、３．１７。実測値：Ｃ、６５．１１；Ｈ、８．００；Ｎ、３．１３。

実施例１５

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

６７％；分析、$C_{21}H_{29}NO_5$についての計算値：Ｃ、６７．１８；Ｈ、７．７９；Ｎ、３．７３。実測値：Ｃ、６７．１４；Ｈ、７．８６；Ｎ、３．７３。

実施例１６

トランス－１－メトキシカルボニル－３－ニトロ－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン：

２６％；分析、$C_{22}H_{26}N_2O_7$についての計算値：Ｃ、６１．３９；Ｈ、６．０９；Ｎ、６．５１。実測値：Ｃ、６１．２３；Ｈ、６．１６；Ｎ、６．４３。

（R^1＝フェノキシプロピル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＯ$_2$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

実施例１７

トランス－３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＮ；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

厚い壁のガラス製密閉可能な管内の２ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の中の３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメチル）ピロリジン（３００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルクロロホルメート（３００ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を添加した。この管を密閉し、そして生ずる溶液を８０℃に１２時間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－シアノ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（２３３ｍｇ、８５％）。分析、$C_{19}H_{24}N_2O_4$についての計算値：Ｃ、６６．２６；Ｈ、７．０２；Ｎ、８．１３。実測値：Ｃ、６６．１４；Ｈ、７．０６；Ｎ、８．１０。

実施例１７において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例１８

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－ニトロピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＯ$_2$；R^4＝Ｈ：R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．７６（ｓ、３）、３．８２（ｓ、３）、４．７３（ｍ、１）。分析、$C_{18}H_{24}N_2O_6$についての計算値：Ｃ、５９．３３；Ｈ、６．６８；Ｎ、７．６９。実測値：Ｃ、５９．２８；Ｈ、６．６６；Ｎ、７．６２。

実施例１９

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝Ｈ：R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

厚い壁のガラス製密閉可能な管内の３．５ｍＬのジクロロメタンの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメチル）ピロリジン（７０３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルクロロホルメート（３３６ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。この管を密閉し、そして生ずる溶液を８０℃に８時間加熱した。室温に冷却した後、この溶液を濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（６：３：１、ヘキサン：酢酸エチル：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により、トランス

－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メチルカルボニル）ピロリジンが粘性油状物として得られた（３５０ｍｇ、５４％）。分析、$C_{20}H_{27}NO_5$についての計算値：Ｃ、６６．４６；Ｈ、７．５３；Ｎ、３．８８。実測値：Ｃ、６６．２４；Ｈ、７．６０；Ｎ、３．７９。

実施例１９において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例２０

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（フェニルカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝フェニルカルボニル；R^4＝Ｈ：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

５９％；分析、$C_{25}H_{29}NO_5$についての計算値：Ｃ、７０．９０；Ｈ、６．９０；Ｎ、３．３１。実測値：Ｃ、７０．７２；Ｈ、６．９５；Ｎ、３．２５。

実施例２１

トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシフェニル］ピロリジン

（R^1＝フェノキシプロピル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

５ｍＬのCH_2Cl_2の中の３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン（７２０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＤＭＡＰ（２７５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加し、次いでメチルクロロホルメート（２１３ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２時間攪拌し、エーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。水性層をエーテル（２×）および酢酸エチル（１×）で抽出した。一緒にした有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（４：２：１、ヘキサン：酢酸エチル：CH_2Cl_2）により、トランス－１－メトキシカルボニル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジンが無色油状物として得られた（６４４ｍｇ、７７％）。分析、$C_{24}H_{29}NO_7$についての計算値：Ｃ、６４．９９；Ｈ、６．５９；Ｎ、３．１６。実測値：Ｃ、６４．８５；Ｈ、６．５７；Ｎ、３．１５。

実施例２１において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例２２

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2CH_2CH_3$；R^4＝－CH_3：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

８５％；分析、$C_{22}H_{31}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．１７；Ｈ、７．７１；Ｎ、３．４５。実測値：Ｃ、６５．１９；Ｈ、７．７１；Ｎ、３．３５。

実施例２３

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2CH_2CH_3$；R^4＝－CH_3：R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

７５％；分析、$C_{21}H_{29}NO_6$についての計算値：Ｃ、６４．４３；Ｈ、７．４７；Ｎ、３．５８。実測値：Ｃ、６３．６４；Ｈ、７．４８；Ｎ、３．５４。

実施例２４

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

９６％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．６５（ｓ、３）、３．７３（ｓ、３）、

３．８２（ｓ、３）。

実施例２５

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－$COCH_3$；R^{12}＝メチル）

５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（６０５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（３４７ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで１ｍＬの無水酢酸を添加した。１２時間後、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルカルボニル）ピロリジンが粘性油状物として得られた（３７０ｍｇ、５４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）分析は、アミドロタマーの１：１混合物を示す（δ２．０７および２．０９一重項）。分析、$C_{20}H_{27}NO_5$についての計算値：Ｃ、６６．４６；Ｈ、７．５３；Ｎ、３．８８。実測値：Ｃ、６６．１９；Ｈ、７．５８；Ｎ、３．８２。

実施例２６

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－$COCH_2CH_3$；R^{12}＝メチル）

３ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（１４９ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで無水プロピオン酸（１３５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を添加した。５時間後、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが粘性油状物として得られた（１９７ｍｇ、５６％）。分析、$C_{21}H_{29}NO_5$・０．２５H_2Oについての計算値：Ｃ、６６．３８；Ｈ、７．８３；Ｎ、３．６９。実測値：Ｃ、６６．４８；Ｈ、７．８７；Ｎ、３．６５。

実施例２７

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝イミダゾリルカルボニル；R^{12}＝メチル）

０℃に冷却した３ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（４００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（２２３ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そしてH_2Oで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：メタノール）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－イミダゾリルカルボニル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（５０４ｍｇ、９７％）。分析、$C_{22}H_{27}N_3O_5$についての計算値：Ｃ、６３．９１；Ｈ、６．５８；Ｎ、１０．１６。実測値：Ｃ、６３．１１；Ｈ、６．６０；Ｎ、１０．０９。

実施例２８

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－

（メトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＨＯ；R^{12}＝メチル）
５ｍＬのエチルホルメートの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンの溶液を３時間加熱還流した。反応をエーテルで希釈し、そして濃縮した。残留物をエーテルの中に溶解し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、酢酸エチル：ヘキサン）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られた（５６７ｍｇ、８４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．１１－３．２１（１、ｍ）、３．６５（ｓ、３）、３．８２（ｓ、３）、６．７３－６．８２（ｍ、３）、８．２６（ｓ、１）。
実施例２８において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。
実施例２９
トランス－１－ホルミル－３－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン：
（R^1＝フェノキシプロピル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＨＯ；R^{12}＝メチル）
分析、$C_{23}H_{27}NO_6$についての計算値：Ｃ、６６．８１；Ｈ、６．５８；Ｎ、３．３９。実測値：Ｃ、６６．７２；Ｈ、６．５９；Ｎ、３．４１。
実施例３０
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2CH(CH_3)_2$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
３ｍＬの２－プロパノールの中のトランス－３－カルボキシ－４－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、２滴の濃H_2SO_4を添加し、そしてこの溶液を３６時間加熱還流した。この溶液を室温に冷却し、CH_2Cl_2で希釈し、そして飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジンが粘性淡黄色油状物として得られた（１２６ｍｇ、５６％）。分析、$C_{22}H_{31}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．１７；Ｈ、７．７１；Ｎ、３．４５。実測値：Ｃ、６４．８９；Ｈ、７．７３；Ｎ、３．３８。
実施例３１
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2CH_2CH_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
５ｍＬのエタノールの中のトランス－３－カルボキシ－４－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、２滴の濃H_2SO_4を添加し、そしてこの溶液を３時間加熱還流した。この溶液を室温に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残留物をCH_2Cl_2の中に溶解し、そして飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－エトキシカルボニル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジンが淡黄色油状物として得られた（２００ｍｇ、６２％）。分析、$C_{21}H_{29}NO_6$についての計算

値：Ｃ、６４．４３；Ｈ、７．４７；Ｎ、３．５８。実測値：Ｃ、６４．３７；Ｈ、７．５１；Ｎ、３．５２。

実施例３２

トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－$CO_2C(CH_3)_3$；R^{12}＝メチル）

２ｍＬの１，４－ジオキサンの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（６８０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、５ｍＬのH_2Oの中に溶解したＬｉＯＨ・H_2O（８２ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。０℃において１時間攪拌し、その間に生ずる溶液をエーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4の中に注いだ。水性層をエーテル（３×）で抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジンが得られ、これは高真空下に無色発状固体状物に固化した（６４０ｍｇ、９４％）。分析、$C_{22}H_{31}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．１７；Ｈ、７．７１；Ｎ、３．４５。実測値：Ｃ、６５．１１；Ｈ、７．８７；Ｎ、３．２８。

実施例３２において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例３３

トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

８３％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．１３（ｍ、１）、３．７２（ｓ、３）、３．８２（ｓ、３）、６．７６－６．８３（ｍ、３）。

実施例３４

トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

９１％；分析、$C_{25}H_{29}NO_6$についての計算値：Ｃ、６８．３２；Ｈ、６．６５；Ｎ、３．１９。実測値：Ｃ、６８．０４；Ｈ、６．７９；Ｎ、３．０１。

実施例３５

トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－メチルエトキシカルボニル）ピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－$CO_2CH(CH_3)_2$；R^{12}＝メチル）

８０％；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ１．２６（ｂｓ、６）、３．８２（ｓ、３）、４．９４（ｍ、１）、６．７３－６．８３（ｍ、３）。

実施例３６

トランス－３－カルボキシ－１－メトキシカルボニル－４－［３－（３－フェノキシプロポキシ）－４－メトキシカルボニル］ピロリジン：

（R^1＝フェノキシプロピル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

８９％；分析、$C_{23}H_{27}NO_7$・０．２５H_2Oについての計算値：Ｃ、６３．６６；Ｈ、６．３９；Ｎ、３．２３、実測値：Ｃ、６３．７７；Ｈ、６．６５；Ｎ、３．２１。

実施例３７

トランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミルピロリジン：

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＨＯ；R^{12}＝メチル）
分析、$C_{18}H_{23}NO_5$についての計算値：Ｃ、６４．８５；Ｈ、６．９５；Ｎ、４．２０。実測値：Ｃ、６４．７６；Ｈ、６．９３；Ｎ、４．０９。

実施例３８

トランス－１－アミノカルボニル－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）ピロリジン：
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＯＨ；R^4＝Ｈ；R^5＝－$CONH_2$；R^{12}＝メチル）
６８％；ｍ．ｐ．１９９－２０９℃。

実施例３９

トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CONH_2$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
１１ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン（１．５ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、１，１’－カルボニルジイミダゾール（７３６ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。冷却浴を除去し、そしてこの溶液を室温において２０分間攪拌した。アンモニアを攪拌溶液の上に４分間通し、そしてさらに１５分間攪拌した。この溶液をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4の中に注いだ。水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出し、そして一緒にした有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色泡状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（８：１：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル：メタノール）により、トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（１．１ｇ、７６％）、ｍ．ｐ．１３０－３２℃。分析、$C_{19}H_{26}N_2O_5$についての計算値：Ｃ、６２．９７；Ｈ、７．２３；Ｎ、７．７３。実測値：Ｃ、６３．０３；Ｈ、７．２８；Ｎ、７．６５。

実施例４０

トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CONH_2$；R^4＝Ｈ；R^5＝－$CO_2C(CH_3)_3$；R^{12}＝メチル）
４ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－カルボキシ－４－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン（４００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１５４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２０分間攪拌した。次いで、アンモニアを攪拌溶液の上に４分間通し、そしてさらに３０分間攪拌した。この溶液をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4の中に注いだ。水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出し、そして一緒にした有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色泡状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：メタノール）により、トランス－３－アミノカルボニル－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジンが粘着性白色固体状物として得られた（２７５ｍｇ、７４％）。分析、$C_{22}H_{32}N_2O_5$についての計算値：Ｃ、６５．３３；Ｈ、７．９７；Ｎ、６．９３。実測値：Ｃ、６５．０７；Ｈ、８．０７；Ｎ、６．８５。

実施例４１

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［（Ｎ－フェニルメチル）アミノカルボニル］ピロリジ

ン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－（フェニル）；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^{12}＝メチル）
２ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の中のトランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン（３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１２０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。冷却浴を除去し、そしてこの溶液を室温において３０分間攪拌した。ベンジルアミン（１５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、そして１時間攪拌した。この溶液をエーテルで希釈し、そして１ＭのＨ$_3$ＰＯ$_4$の中に注いだ。水性層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×）で抽出し、そして一緒にした有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、淡黄色泡状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－［（Ｎ－フェニルメチル）アミノカルボニル］ピロリジンが粘着性白色固体状物として得られた（２７５ｍｇ、７４％）。分析、Ｃ$_{29}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$についての計算値：Ｃ、７０．４２；Ｈ、７．７４；Ｎ、５．６６。実測値：Ｃ、７０．４２；Ｈ、７．８０；Ｎ、５．６７。

実施例４２
トランス－３－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^{12}＝メチル）
１０ｍＬのｔ－ブタノールの中のトランス－３－カルボキシ－４－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン（１．００ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２７４ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、およびジフェニルホスホリルアジド（７４４ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃に１２時間加熱した。生ずる溶液を濃縮し、そして残留物をエーテルと１ＭのＨ$_3$ＰＯ$_4$との間に分配した。有機層を２Ｎ　ＮａＯＨおよびブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、無色泡状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（５：２、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（６５８ｍｇ、５６％）：ｍ．ｐ．６５－６９℃。分析、Ｃ$_{26}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$についての計算値：Ｃ、６５．５２；Ｈ、８．４６；Ｎ、５．８８。実測値：Ｃ、６５．３４；Ｈ、８．４３；Ｎ、５．９８。

実施例４２において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例４３
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン：
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）
３５％；分析、Ｃ$_{23}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$についての計算値：Ｃ、６３．５８；Ｈ、７．８９；Ｎ、６．４５。実測値：Ｃ、６３．３５；Ｈ、７．９１；Ｎ、６．４０。

実施例４４
トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン：
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$－フェニル；R^{12}＝メチル）
４１％；分析、Ｃ$_{29}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$についての計算値：Ｃ、６８．２１；Ｈ、７．５０；Ｎ、

５．４９。実測値：Ｃ、６７．９６；Ｈ、７．４４；Ｎ、５．６３。

実施例４５

トランス－３－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－４－［Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－Ｎ－メチル］－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－Ｎ（CH_3）$CO_2C(CH_3)_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

３ｍＬのＤＭＦの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．４３ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、ヨウ化メチル（１１１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＬＣ分析が反応の完結を示すまで、反応混合物を攪拌した。反応をエーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）を２回実施すると、トランス－３－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］４－［Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－Ｎ－メチル］－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（１１０ｍｇ、５４％）、ｍ．ｐ．４４－４７℃。分析、$C_{30}H_{40}N_2O_6$についての計算値：Ｃ、６８．６８；Ｈ、７．６８；Ｎ、５．３４。実測値：Ｃ、６８．５５；Ｈ、７．６９；Ｎ、５．３５。

実施例４６

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（メチルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$NHSO_2CH_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

０．５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、０．５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして２Ｎ　ＮａＯＨで処理した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。この油状物を１ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、そしてトリエチルアミン（１０３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）で処理し、次いでメタンスルホニルクロライド（４０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）で処理した。この溶液を１２時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（メチルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（９８ｍｇ、７９％）。分析、$C_{25}H_{32}N_2O_6S$についての計算値：Ｃ、６１．４６；Ｈ、６．６０；Ｎ、５．７３。実測値：Ｃ、６１．５６；Ｈ、６．６８；Ｎ、５．７８。

実施例４７

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）－４－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$NHSO_2CF_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

０．５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－［（３－シクロペントキシ－４－メトキシ）フェニル］－４－［Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン（２０１ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、１．５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして２Ｎ　ＮａＯＨで処理した。有機層をＫ

$_2CO_3$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。この油状物を１．５ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、そしてトリエチルアミン（１５９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）で処理し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸（１３４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）で処理した。この溶液を４時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、順次に１ＭのH_3PO_4、飽和$NaHCO_3$、およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１：１、ヘキサン：CH_2Cl_2：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）－４－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（７５ｍｇ、３５％）。分析、$C_{25}H_{29}F_3N_2O_6S$についての計算値：Ｃ、５５．３４；Ｈ、５．３９；Ｎ、５．１６。実測値：Ｃ、５５．３１；Ｈ、５．７１；Ｎ、４．７４。

実施例４８

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（フェニルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＳO_2－フェニル；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

０．５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、０．５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして２Ｎ　ＮａＯＨで処理した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。この油状物を１ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、そしてトリエチルアミン（１０３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）で処理し、次いでフェニルスルホニルクロライド（５４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）で処理した。この溶液を１２時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（メチルスルホニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（１２１ｍｇ、８６％）。分析、$C_{30}H_{34}N_2O_6S$についての計算値：Ｃ、６５．４３；Ｈ、６．２２；Ｎ、５．０９。実測値：Ｃ、６５．５７；Ｈ、６．３０；Ｎ、５．０４。

実施例４９

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－Ｎ－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＣO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

０．５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン（２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、１．５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。反応がＴＬＣ分析により完結したと判定されたとき、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして２Ｎ　ＮａＯＨで処理した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。この油状物を３ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、０℃に冷却し、そしてＤＭＡＰ（１１２ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）で処理し、次いでメチルクロロホルメート（２１７ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）で処理した。この溶液を２時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、１ＭのH_3PO_4で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－Ｎ－（メトキシカルボニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（１００ｍｇ）。分析、$C_{20}H_{28}N_2O_6\cdot 0.25H_2O$についての計算値：Ｃ、６０．５２；Ｈ、７．２４；Ｎ、７．０６、実測値：Ｃ、６

０．３７；Ｈ、７．２８；Ｎ、６．９７。

実施例５０

トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＮＨＣＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＯＮＨ$_2$；R^{12}＝メチル）

３ｍＬの４％ＨＣＯ$_2$Ｈ：メタノールの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン（１１６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（１３ｍｇ）を添加した。次いでH_2ガスのバルーンを取り付け、そして反応懸濁液を室温においてH_2の雰囲気下に攪拌した。ＴＬＣ分析により反応が完結したと判定されたとき、反応をメタノールで希釈し、そしてセライトのプラグを通して濾過した。減圧下に濃縮すると、灰色固体状物が得られ、これをCH_2Cl_2と飽和ＮａＨＣＯ$_3$との間に分配した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。生ずる生成物を１ｍＬのCH_2Cl_2の中に溶解し、そして０℃においてＤＭＡＰ（８５ｍｇ）およびトリメチルシリルイソシアネート（２８０ｍｇ）で処理した。この溶液を７２時間攪拌し、CH_2Cl_2で希釈し、順次に１ＭのH_3PO_4、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：メタノール）により、トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－Ｎ－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（５７ｍｇ、６０％）。分析、$C_{22}H_{33}N_3O_5$についての計算値：Ｃ、６２．９９；Ｈ、７．９３；Ｎ、１０．０２。実測値：Ｃ、６２．８１；Ｈ、７．９５；Ｎ、９．９７。

実施例５１

トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＳＮＨ$_2$；R^{12}＝メチル）

２ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（２５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＤＭＡＰ（２８６ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を添加し、次いでトリメチルシリルイソシアネート（１．０９ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を７２時間攪拌し、CH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出した。一緒にした有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、無色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（９：１、CH_2Cl_2：メタノール）および引き続くシリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（２１５ｍｇ、７３％）。分析、$C_{19}H_{26}N_2O_4S$についての計算値：Ｃ、６０．２９；Ｈ、６．９２；Ｎ、７．４０。実測値：Ｃ、６０．３１；Ｈ、６．９５；Ｎ、７．３４。

実施例５２

トランス－１－シアノ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－ＣＮ；R^{12}＝メチル）

５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（３００ｇｍ、０．９４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１９５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、臭化シアン（１２０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２４時間攪拌し、H_2Oおよび酢酸エ

チルで希釈し、そしてブラインで洗浄した。一緒にした有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－１－シアノ－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（１６６ｍｇ、５１％）、ｍ．ｐ．７８－８０℃。分析、$C_{19}H_{24}N_2O_4$についての計算値：Ｃ、６６．２６；Ｈ、７．０２；Ｎ、８．１３。実測値：Ｃ、６６．３０；Ｈ、７．０４；Ｎ、８．１５。

実施例５３

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_2－フェニル；R^{12}＝メチル）

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－（３．１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を４％HCO_2H：メタノールの中に溶解した。室温において攪拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ）を少しずつ添加した。１６時間後、反応をメタノールで希釈した。セライトを通して濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、黄色油状残留物が生じた。この残留物をCH_2Cl_2の中に溶解し、そしてＤＭＡＰ（１．１９ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）およびベンジルクロロホルメート（１．５ｇ、８．２ｍｍｏｌ）を添加した。生ずる溶液を室温において攪拌した。ＴＬＣ分析により反応が完結したと判定されたとき、混合物をCH_2Cl_2と１ＭのH_3PO_4との間に分配した。層を分離し、そして水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出した。有機層を一緒にし、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、薄色の油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（３：２、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（フェニルメトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（１．３４ｇ、４０％）、ｍ．ｐ．８５℃。分析、$C_{26}H_{31}NO_6$についての計算値：Ｃ、６８．８６；Ｈ、６．８９；Ｎ、３．０９、実測値：Ｃ、６８．８１；Ｈ、６．９４；Ｎ、２．９９。

実施例５４

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルエトキシカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CO_2CH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－$CO_2CH(CH_3)_2$；R^{12}＝メチル）

４ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン（５００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（２５０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を添加し、次いでイソプロピルクロロホルメート（１．７ｍＬの１Ｍトルエン溶液）を添加した。１６時間後、反応をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－１－（メチルエトキシカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（２８０ｍｇ、４４％）。分析、$C_{22}H_{29}NO_6$についての計算値：Ｃ、６５．１７；Ｈ、７．７１；Ｎ、３．４５。実測値：Ｃ、６５．１６；Ｈ、７．６９；Ｎ、３．４３。

実施例５５

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$CO_2CH_2CH_3$；R^4＝CH_3；R^5＝－$CO_2C(CH_3)_3$；R^{12}＝メチル）

１．５ｍＬのCH_2Cl_2の中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メトキシカルボニル－４－メチルピロリジン（３１７ｍｇ、０．９０ｍｍ

ｏｌ）の溶液に、０℃において、４－ジメチルアミノピリジン（１４５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加し、次いでジ－ｔ－ブチル－ジカーボネート（２５９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間後、反応をエーテルで希釈し、そして１ＭのH_3PO_4で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー（５：２、ヘキサン：酢酸エチル）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－エトキシカルボニル－４－メチルピロリジンが粘性油状物として得られた（３５８ｍｇ、８７％）。分析、$C_{25}H_{37}NO_6$についての計算値：Ｃ、６７．０９；Ｈ、８．３３；Ｎ、３．１３。実測値：Ｃ、６６．９５；Ｈ、８．３６；Ｎ、３．０６。

実施例５６

トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メトキシメチル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－CH_2OCH_3；R^4＝Ｈ；R^5＝－CO_2CH_3；R^{12}＝メチル）

１．５ｍＬのＴＨＦの中のトランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシメチル－１－（メトキシカルボニル）ピロリジン（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（３．６０ｍｍｏｌ、０．２２ｍＬ）の溶液に、水素化ナトリウム（８６．４ｍｇの６０％油性分散液、２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、追加の０．２２ｍＬのヨウ化メチルおよび５８ｍｇの水素化ナトリウムを添加した。１５分後、発泡が止むまで、H_2Oを添加した。この混合物をCH_2Cl_2で希釈し、そして水で洗浄した。水性層をCH_2Cl_2（２×）で抽出した。有機層をK_2CO_3で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、酢酸エチル：ヘキサン）により、トランス－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－メトキシカルボニル－４－（メトキシメチル）ピロリジンが無色油状物として得られた（２３４ｍｇ、８９％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ）：δ３．２９（ｓ、３）、３．７２（ｓ、３）、３．８３（ｓ、３）。

実施例５７

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－ＣＯ－C_6H_5；R^{12}＝メチル）

CH_2Cl_2（３ｍｌ）の中の３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン（３５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）に冷却した（０℃）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（１７５ｍｇ、１－４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで塩化ベンゾイル（１７０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を滴下した。生ずる混合物を室温において１６時間攪拌し、次いでCH_2Cl_2で希釈した。この溶液を順次に１ＭのH_3PO_4およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、濃厚油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（１：１、ヘキサン：酢酸エチル）により、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（フェニルカルボニル）ピロリジンが白色固体状物として得られた（３６１ｍｇ、７８％）。分析、$C_{26}H_{31}NO_4$についての計算値：Ｃ、７４．０８；Ｈ、７．４１；Ｎ、３．３２。実測値：Ｃ、７４．０８；Ｈ、７．４３；Ｎ、３．２８。

実施例５７において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例５８

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－メトキシフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－ＣＯ－（４－$CH_3OC_6H_4$）；R^{12}＝メチル）

分析、$C_{27}H_{33}NO_5$についての計算値：Ｃ、７１．８２；Ｈ、７．３７；Ｎ、３．１０。実測値：Ｃ、７１．６２；Ｈ、７．４１；Ｎ、３．０５。

実施例５９

１－（４－クロロフェニルカルボニル）－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＯ－（４－ＣｌC_6H_4）；R^{12}＝メチル）

分析、$C_{26}H_{30}ClNO_4$についての計算値：Ｃ、６８．４９；Ｈ、６．６３；Ｎ、３．０７。実測値：Ｃ、６８．２０；Ｈ、６．５９；Ｎ、３．０２。

実施例６０

３－３－シクロペントキシ－メトキシフェニル）－１－（２－フリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＯ－（２－フリル）；R^{12}＝メチル）

分析、$C_{24}H_{29}NO_5$についての計算値：Ｃ、７０．０５；Ｈ、７．１０；Ｎ、３．４０　実測値：Ｃ、６９．８３；Ｈ、７．０８；Ｎ、３．３８。

実施例６１

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（４－ヨードフェニルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＯ－（４－ＩC_6H_4）；R^{12}＝メチル）

実施例６２

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＯ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$；R^{12}＝メチル）

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン（３５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（１７５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の冷却した（０℃）の溶液に、エチルクロロホルメート（１３１ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を滴下した。この混合物を室温において１６時間攪拌し、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、そして１ＭのＨ$_3$ＰＯ$_4$およびブラインで洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、黄色油状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（２：１、酢酸エチル：ヘキサン）により、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジンが無色油状物として得られた（２９１ｍｇ、６８％）。

分析、$C_{22}H_{31}NO_5$についての計算値：Ｃ、６７．８４；Ｈ、８．０２；Ｎ、３．５９。実測値：Ｃ、６７．６８；Ｈ、８．０４；Ｎ、３．５７。

実施例５５において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例６３

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１，１－ジメチルエトキシカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＯ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$；R^{12}＝メチル）

分析、$C_{24}H_{35}NO_5$についての計算値：Ｃ、６９．０４；Ｈ、８．４５；Ｎ、３．３６。実測値：Ｃ、６９．１２；Ｈ、８．４８；Ｎ、３．４０。

実施例２８において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。

実施例６４

３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－ホルミル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン

（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－ＣＯＣＨ$_3$；R^4＝－ＣＨ$_3$；R^5＝－ＣＨＯ；

R^{12}＝メチル）
分析、$C_{20}H_{27}NO_4$についての計算値：Ｃ、６９．５４；Ｈ、７．８８；Ｎ、４．０６。実測値：Ｃ、６９．４３；Ｈ、７．９２；Ｎ、３．９８。
実施例６５
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（メチルスルホニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－SO_2CH_3；R^{12}＝メチル）
CH_2Cl_2（４．０ｍｌ）の中の３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン（４９７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１５８ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（１９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の冷却した（０℃）の溶液に、メチルスルホニルクロライド（１８９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を滴下した。添加後、さらに３ｍｌのCH_2Cl_2を添加した。この混合物を３０分間攪拌し、次いでCH_2Cl_2と１ＭのH_3PO_4との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、黄色油状物が得られ、これは放置すると固化した。メタノールで粉砕すると、３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－メチルカルボニル－１－（メチルスルホニル）ピロリジンが黄褐色固体状物として得られた（５９０ｍｇ、９５％）。分析、$C_{20}H_{29}NO_5S$についての計算値：Ｃ、６０．７４；Ｈ、７．３９；Ｎ、３．５４。実測値：Ｃ、６０．５４；Ｈ、７．４８；Ｎ、３．５０。
実施例２７において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。
実施例６６
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－（１－イミダゾリルカルボニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－CO_2－（－イミダゾリル）；R^{12}＝メチル）
分析、$C_{23}H_{29}N_3O_4$についての計算値：Ｃ、６７．１３；Ｈ、７．１０；Ｎ、１０．２１。実測値：Ｃ、６６．８５；Ｈ、７．１５；Ｎ、１０．１４。
実施例６７
１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－$CONH_2$；R^{12}＝メチル）
CH_2Cl_2（３．２ｍｌ）の中の３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（５８６ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の冷却した（０℃）の溶液に、トリメチルシリルイソシアネート（３．３ｍｌ、１６ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後、曇った混合物をCH_2Cl_2で希釈し、そして１ＭのH_3PO_4とブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮すると、泡状固体状物が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー（１５：１、CH_2Cl_2：メタノール）により、１－アミノカルボニル－３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジンが泡状白色固体状物として得られた（４００ｍｇ、６９％）。
実施例２６において前述した一般手順に従い、下記の化合物を製造した。
実施例６８
３－（３－シクロペントキシ－４－メトキシフェニル）－１－エトキシカルボニル－４－メチル－４－（メチルカルボニル）ピロリジン
（R^1＝シクロペンチル；R^2＝Ｈ；R^3＝－$COCH_3$；R^4＝－CH_3；R^5＝－$COCH_2CH_3$；R^{12}＝メチル）
分析、$C_{22}H_{31}NO_4$についての計算値：Ｃ、７０．７５；Ｈ、８．３７；Ｎ、３．７５

。実測値：Ｃ、７０．８６；Ｈ、８．４１；Ｎ、３．８０。
酸性部分を含有する式（Ｉ）の化合物は、適当なカチオンと薬学上許容される塩を形成することができる。適当な薬学上許容されるカチオンは、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）のカチオンを包含する。以上の事柄に照らして、本明細書において現れる本発明の化合物に関する言及は、式（Ｉ）の化合物ならびにその溶媒和物の双方を包含する。
前述したように、本発明の化合物は哺乳動物におけるＰＤＥ－ＩＶ活性を阻害するために有用である。例えば、ＰＤＥ－ＩＶインヒビターは種々のアレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療において有用である。炎症は組織の損傷または破壊により引き出される局在化保護反応であり、損傷性因子と注射組織の双方を破壊、希薄化または隔離（分離）する働きをする（参照、Dorland's Medical Dictionary）。用語「炎症性疾患」は、本明細書において使用するとき、過剰のまたは非調節の応答が過度の炎症の症状、宿主組織の損傷または組織機能喪失に導く疾患を意味することを意図する。さらに、用語「自己免疫疾患」は、本明細書において使用するとき、組織の損傷が成体成分に対する液性または細胞仲介性応答に関連する１群の疾患を意味することを意図する（同上）。用語「アレルギー性疾患」は、アレルギー（生体と生化学的に相互作用して、その物質と免疫学的に反応する生体能力を変化させる特定の物質に対して暴露したとき生ずる、免疫系の過敏症状態）から生ずる症状、組織損傷または機能喪失を意味することを意図する（同上）。用語「関節疾患」は、種々の病因論に帰属される関節の炎症性病変により特徴づけられる大きい群の疾患を意味することを意図する。用語「皮膚炎」は、種々の病因論に帰属される皮膚の炎症により特徴づけられる大きい群の疾患を意味することを意図する（同上）。用語「移植拒絶反応」は、本明細書において記載するとき、移植組織［器官および細胞（例えば、骨髄）を包含する］に対して向けられそして移植組織および取り囲む組織の機能喪失、疼痛、腫脹、白血球増多症および血小板減少症により特徴づけられる免疫反応を意味することを意図する（同上）。
本発明は、また、哺乳動物におけるｃＡＭＰレベルを変調する方法ならびにサイトカインレベルの増加により特徴づけられる疾患を治療する方法を提供する。
用語「サイトカイン」は、本明細書において記載するとき、他の細胞の機能に影響を与え、そして免疫または炎症の応答における細胞間の相互作用を変調する分子である任意の分泌されたポリペプチドを意味することを意図する。サイトカインは、それらを産生する細胞に無関係にモノカインおよびリンフォカインを包含するが、これらに限定されない。例えば、モノカインは一般に単球によって産生および分泌されると言われるが、多数の他の細胞、例えば、ナチュラルキラー細胞、線維芽細胞、好塩基球、好中球、内皮細胞、脳星状膠細胞、骨髄間質細胞、表皮ケラチノサイト、およびＢリンパ球、はモノカインを産生する。リンフォカインは一般にリンパ球細胞により産生されると言われる。本発明のサイトカインの例は、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦ－α）および腫瘍壊死因子ベータ（ＴＮＦβ）を包含するが、これらに限定されない。
さらに、本発明は、有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含んでなる哺乳動物におけるＴＮＦレベルを減少する方法を提供する。用語「ＴＮＦレベルを減少する」は、本明細書において記載するとき、下記のいずれかを意味することを意図する：
ａ）単球またはマクロファージを包含するが、これらに限定されない、すべての細胞によりＴＮＦのｉｎ　ｖｉｖｏ解放を阻害することによって、哺乳動物における過度のｉｎ　ｖｉｖｏＴＮＦレベルを正常のレベルまたは正常のレベルより低く減少すること；または
ｂ）哺乳動物における過度のｉｎ　ｖｉｖｏＴＮＦレベルを、翻訳または転写レベルで、正常のレベルまたは正常のレベルより低く、下方への調節を誘発すること；または
ｃ）翻訳後の事象としてＴＮＦの直接合成の阻害により、下方への調節を誘発すること。
そのうえ、本発明の化合物は炎症性細胞活性化を抑制するとき有用である。用語「炎症性細胞活性化」は、本明細書において記載するとき、増殖性細胞の応答の刺激因子（サイトカイン、抗原または自己抗体を包含するが、これらに限定されない）による誘発、可溶性

メディエーター（サイトカイン、酸素ラジカル、プロスタノイド、または血管作用性アミンを包含するが、これらに限定されない）の産生、または炎症性細胞（単球、マクロファージ、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、顆粒球、多形核白血球、マスト細胞、好塩基球、好酸球および内皮細胞を包含するが、これらに限定されない）における新しいまたは増加した数のメディエーター（主要な組織適合性抗原または細胞付着分子を包含するが、これらに限定されない）の細胞表面の発現を意味することを意図する。これらの細胞におけるこれらの表面型の活性化または組み合わせは炎症状態の開始、永続化または増悪に寄与することがあることを当業者は理解するであろう。

さらに、本発明の化合物は、気道の平滑筋の弛緩（参照、GiebyczおよびBarnes、Biochem. Pharmac 42:663、1991）、気管支拡張（参照、Heaslip et al、J.Pharmacol exp Ther 257:74 1、1991）および気管支収縮の予防（参照、Small、et al、Eur J Pharmacol 192:417、1991;GiebyczおよびBarnes、Biochem Pharmacol 42:663、1991）。

本発明の化合物が治療において有用である疾患のいくつかの例は、関節の疾患、例えば、慢性関節リウマチ、骨関節炎、尿酸塩関節炎および脊椎炎を包含する。他のこのような疾患の例は、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、毒素ショック症候群、ゼン息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、成人の呼吸窮迫症候群、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、心筋、脳または四肢の再潅流損傷、嚢胞性線維症を包含する線維症、ケロイドの形成、瘢痕の形成、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、例えば、エリテマトーデスおよび移植拒絶反応の疾患（例えば、移植片／宿主の拒絶反応および異系移植片の拒絶反応）、慢性顆粒腎炎、炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎および炎症性皮膚疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬またはじんま疹を包含する。

このような疾患または関係する症状の他の例は、発熱、悪液質、感染または悪性に対して二次的な悪液質または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に対して二次的な悪液質、ＡＲＣ（ＡＩＤＳ関連症候群）、ＡＩＤＳ、脳性マラリア、オステオポローシスおよび骨吸収性疾患、ケロイドの形成、瘢痕組織の形成および感染による熱および筋肉痛を包含する。

さらに、本発明の化合物は尿崩症および中枢神経系の疾患、例えば、抑うつおよび多梗塞性痴呆の治療において有用である。

治療に対する本明細書における言及は確立された疾患または症候群の予防ならびに治療に拡張することを当業者は理解するであろう。さらに、治療における使用に要求される本発明の化合物は、治療される症状の特質および患者の年令および症状とともに変化しそして究極的には主治医および獣医の判断によるであろうことが理解されるであろう。しかしながら、一般に、成人の治療に使用される投与量は典型的には０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であろう。所望の投与量は好適には単一の投与量でまたは適当な間隔で投与される分割投与量として、例えば、２、３、４回またはそれ以上の細分投与量／日として提供することができる。

本発明の化合物は好適には単位投与形態、例えば、１０～１５００ｍｇ、好適には２０～１０００ｍｇ、最も好適には５０～７００ｍｇの活性成分／単位投与形態を含有する単位投与形態で投与される。

本発明の化合物をそのまま投与することは療法における使用において可能であるが、活性成分を医薬配合物として提供することが好ましい。

従って、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学上許容される塩または誘導体、ならびに１種または２種以上の薬学上許容される担体および、必要に応じて、他の治療および／または予防の成分、を含んでなる医薬配合物を提供する。１種または２種以上の担体は、処方物の他の成分と適合性であるが、その受容体に対して有害ではないという意味において「許容され」なくてはならない。

医薬配合物は、経口、経直腸、経鼻、局所（経頬または舌下を包含する）、経膣または非経口（筋肉内、皮下的または静脈内を包含する）投与または吸入または通気による投与に適当な形態を包含する。処方物は、適当ならば、好適には個々の投与単位で提供すること

ができ、そして薬学分野において知られている方法により調製することができる。すべての方法は、活性化合物を液状担体または微細な固体状担体または双方と関連させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の処方物に造形にする工程を包含する。

経口投与に適当な医薬配合物は好適には個々の単位、例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤として提供され、各々は前もって決定した量の活性成分を粉末としてまたは顆粒の形態でまたは溶液、懸濁液または乳濁液として含有する。活性成分は、また、ボーラス、舐剤またはパスタとして提供することができる。経口投与のための錠剤およびカプセル剤は慣用の賦形剤、例えば、結合剤、充填剤、滑剤、崩壊剤または湿潤剤を含有する。錠剤はこの分野において知られている方法によりコーティングすることができる。経口液状製剤は、例えば、水性または油性の懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ剤またはエリキシル剤、の形態であることができるか、または使用前に水または他の適当なビヒクルで構成するための乾燥生成物として提供することができる。このような液状製剤は慣用の添加剤、例えば、懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル（これは食用油を含むことができる）または保存剤を含有することができる。

本発明による化合物は非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続的注入による）のために処方することができ、そしてアンプル剤、前充填注射器、小さい体積の注入または保存剤を添加した多投与用容器の中の単位投与形態で提供することができる。組成物は、油性または水性のビヒクルの中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、そして処方剤、例えば、懸濁剤、安定剤および／または分散剤を含有することができる。また、活性成分は、滅菌の固体状物の無菌的分離によるか、または溶液からの凍結乾燥により得られた、使用前に適当なビヒクル、例えば、無菌の発熱物質を含まない水で構成する粉末状であることができる。

表皮への局所投与のために、本発明による組成物は、軟膏、クリームまたはローションとして、または経皮パッチとして処方することができる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤を使用して、適当な増粘剤および／またはゲル化剤を添加して処方することができる。ローションは水性または油性の基剤を使用して処方することができ、そして１種または２種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤または着色剤を含有することができる。

口の中の局所投与に適当な処方物の例は、香味剤添加の基剤、通常スクロースおよびアカシアゴムまたはトラガカント、の中の活性成分を含んでなるトローチ剤；不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアゴムの中の活性成分を含んでなるトローチ；および適当な液状担体の中の活性成分を含んでなる含嗽剤を包含する。

経直腸投与に適当な医薬配合物の例は、担体が固体状であり、最も好ましくは単位投与坐剤として提供される、形態を包含する。適当な担体は、カカオバターおよびこの分野において普通に使用される他の物質を包含し、そして坐剤は好適には活性化合物と軟化または溶融した１種または２種以上の担体と混合し、次いで冷却しそして型内で造形することによって形成することができる。

経膣投与に適当な処方物の例は、活性成分に加えて適当であることがこの分野において知られているのような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ、泡沫剤またはスプレーとして提供することができる。

吸入または通気による投与に適当な処方物の例において、組成物は溶液または懸濁液の形態でまたは乾燥散剤として投与することができる。

溶液および懸濁液は、一般に、水性であり、例えば、水単独（例えば、無菌または発熱物質を含まない水）または水および生理学的許容される補助溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、例えば、ＰＥＧ４００）から調製されるであろう。

このような溶液または懸濁液は、さらに、他の賦形剤、例えば、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）、可溶化剤／界面活性剤、例えば、ポリソルベート（例えば、ツイーン８０、スパン８０、塩化ベンザルコニウム）、緩衝剤、等張調節剤（例えば、塩化ナトリ

ウム）、吸収増強剤および粘度増強剤を含有することができる。坐剤は、さらに、懸濁剤（例えば、微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）を含有することができる。

吸入による投与は、また、化合物が適当な噴射剤、例えば、クロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）、で加圧されたパックの中に入れられたエーロゾル処方物により達成することができる。このような噴射剤は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンまたは、ジクロロテトラフルオロエタン、１，１，１，２－テトラフルオロエタン（Ｐ１３４ａ）、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン（Ｐ２２７）、二酸化炭素または他の適当なガスを包含する。エーロゾルは、好適にはまた、界面活性剤、例えば、レシチンを含有することができる。薬物の投与量は計量弁を準備することによってコントロールできる。

また、化合物は乾燥粉末、例えば、適当な粉末状基剤、例えば、ラクトース、澱粉、澱粉誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）の中の化合物の粉末状混合物、の形態で提供することができる。好都合には、粉状担体は鼻の中でゲルを形成するであろう。粉末状組成物は単位投与形態、例えば、ゼラチン、のカプセルまたはカートリッジまたはブリスターパック、で提供することができ、これから粉末を吸入器により投与することができる。

本発明の処方物は、指示された疾患の治療のための標準の方法、例えば、経口的、非経口的、舌下的、経皮的、経直腸的、吸入によりまたは経頬的投与、で投与することができる。経頬投与のために、組成物は慣用法で処方された錠剤またはトローチ剤の形態を取ることができる。例えば、経口投与のための錠剤およびカプセル剤は慣用の賦形剤、例えば、結合剤（例えば、シロップ剤、アカシアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、澱粉の粘質物またはポリビニルピロリドン）、充填剤（例えば、ラクトース、糖、微結晶質セルロース、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウムまたはソルビトール）、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート）または湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、を含有することができる。錠剤はこの分野においてよく知られている方法に従いコーティングすることができる。

式（Ｉ）の化合物の生物学的活性を下記のプロトコールに従い評価し、下記の適当なデータが得られた。

実験

ヒト組み換えＰＤＥ－ＩＶのクローニングおよび発現

インヒビターをスクリーニングするために大量の環状ＡＭＰ特異的ＩＶ型ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ－ＩＶ）タンパク質を得るために、骨髄球系列の細胞からのヒトＰＤＥ－ＩＶ（ｈＰＤＥ－ＩＶ）のクローニングおよび発現を実施した。前のＰＤＥ活性のデータはジブチリル環状ＡＭＰ（ｄｂｃＡＭＰ）がＨＬ－６０細胞を分化したことを示した（ATCC、CCL240;Verghese、M.未発表の結果）。従って、ｄｂｃＡＭＰ処理したＨＬ６０ｍＲＮＡから構築されたｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングしてＰＤＥ－ＩＶクローンを単離した。

ラムダｇｔ１０ジブチリルｃＡＭＰ刺激ＨＬ－６０ｃＤＮＡライブラリー（R. Snyderman博士、Duke University Medical Center、から入手した）を、まずポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）技術（参照“PCR Protocols、A guide to Methods and Application ”Innis、M. A. et al.編、Academic Press, Inc.（1990）によりＰＤＥ－ＩＶプライマーを使用してスクリーニングして、部分的ｈＰＤＥ－ＩＶ配列を得た。３組のセンスおよびアンチセンスのプライマーをラットからのＰＤＥ－ＩＶの保存された領域に対して作った（Colicelli、J.、et al.、PNAS 86: 3599（1989）、Swinnen、J. V.、et al. PNAS 86:5325（1989））。プライマーを種々の組み合わせで使用して１組のＰＣＲ断片を増幅し、そしてライブラリーがＰＤＥ－ＩＶインサートを含有することを示した。生ずるＰＣＲ断片をサブクローニングしそして配列決定し（Sanger、F.、et al.、PNAS 74:5463（1977）そしてラットからのｋＰＤＥ－ＩＶ配列との広範な相同性を含有することが発見された。ＰＣＲ

断片からの配列と１００％の相同性を有することが発見されたプライマーの組からのプライマーの２つを使用して、ｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングした。
ＨＬ－６０ｃＤＮＡライブラリーの慣用のハイブリダイゼーションスクリーニング（¨Molecular Cloning:A Laboratory Manual ¨Vol. 2、Sambrook、J. et al.編、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1989））により、２つのｃＤＮＡクローン、すなわち、ｈＰＤＥ－ＲおよびＰＤＥ－Ｍを得た。ｈＰＤＥ－ＭおよびｈＰＤＥ－Ｒのｃ ＤＮＡインサートをＭ１３ｍｐ１８ａの中にサブクローニングし（Messing J.、Methods of Enzymology、101:20（1983））そして配列決定した。配列の分析は、両方の５’および３’末端に分岐配列をもつｈＰＤＥ－ＭとｈＰＤＥ－Ｒとの間の完全な相同性の領域を示した（第１図参照）。これらのｃＤＮＡは、また、ラットＰＤＥ－ＩＶとの広範な相同性の領域を有した。両方のクローンｈＰＤＥ－ＲおよびｈＰＤＥ－Ｍからのすべての配列情報を分析すると、ほぼ５５ｋＤのタンパク質をコードする１４６２塩基のオープンリーディングフレームが同定された。
特に、第１図は、ｈＰＤＥ－ＭおよびｈＰＤＥ－Ｒと同定された、ラムダｇｔ１０ｃＤＮＡライブラリーからのＥｃｏＲＩｃＤＮＡインサートを記載する。これらをＭ１３の中にサブクローニングして、構築物Ｍ１３ｍｐ１８ａＰＤＥ－ＭおよびＭ１３ｍｐ１８ａＰＤＥ－Ｒを生じさせ、そして配列決定した。配列分析において、両方の５’および３’末端に分岐配列をもつｈＰＤＥ－ＭとｈＰＤＥ－Ｒとの間の完全な相同性の領域（ハッチングのボックス）が見出された。クローンｈＰＤＥ－Ｒはコーディング領域において内部的に開始し、ＰＤＥ－Ｍ（白抜きボックス）から分岐し、停止コドン（ＴＡＡ）を含有し、そして３’非翻訳領域で終わった。クローンＰＤＥ－Ｍはイントロンで開始し、内部のイントロン（ループ）、ならびにＰＤＥ－Ｒから分岐しそして潜在的イントロン（肉太ボックスおよびバー）である３’領域を含有した。ＰＤＥ－Ｍは、また、１続きのコーディング配列（基盤縞ボックス）を含有した。すべての３つのリーディングフレームで停止コドンを有するインフレームのメチオニンコドン（ＡＴＧ）は、このメチオニンに対して５’に位置した。
大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）の中でこのＰＤＥ－ＩＶを発現するために、ｈＰＤＥ－ＭおよびｈＰＤＥ－Ｒを位置特異的突然変異誘発により修飾して、ｈＰＤＥ－Ｍの５’領域からの配列をｈＰＤＥ－Ｒの３’領域に結合した。制限断片をｐＥＴベクターの発現系（Novagen Inc.から入手した）の中に結合し、これはコーディング領域をバクテリオファージＴ７プロモーターの制御下に配置する。生ずるクローンｐｌＰ５９５、および中間体を、突然変異誘発およびアセンブリーの間の配列分析により特性決定した。プラスミドｐｌＰ５９５は高いレベルのほぼ５５ｋＤのタンパク質（ここにおいてＧＲＩ－ＰＤＥ－ＩＶと表示する）を生じ、これを精製し、配列決定しそして特性決定して、それは活性ＰＤＥ－ＩＶであることが評価された。
特に、第２図は位置特異的突然変異誘発によりｈＰＤＥ－ＭおよびｈＰＤＥ－Ｒを修飾して制限部位を付加してｈＰＤＥ－ＩＶをアセンブリングすることによって、ｈＰＤＥ－ＩＶを発生させた方法を図解する。ＮｄｅＩ部位を開始コドン（ＡＴＧ４４１）に付加しそしてＥｃｏＲＶ部位を内部のイントロンに対して５’からｂｐ６０５に付加することによって、ｈＰＤＥ－Ｍを修飾した（第１図参照）。ＥｃｏＲＶ部位をｂｐ６０３に付加しそして停止コドン（ＴＧＡ１８９０）の３’において、位置１９００ｂｐの停止コドンに対して３’に直接ＢａｍＨＩ部位を付加することによって、ｈＰＤＥ－Ｒを修飾した。ＥｃｏＲＶ部は翻訳されたペプチドの中のアミノ酸を変更しないで導入できるので、それをこの位置で選択した。ｈＰＤＥ－ＭからのＮｄｅＩ－ＥｃｏＲＶ断片およびｈＰＤＥ－ＲからのＥｃｏＲＶ－ＢａｍＨＩ断片を精製し、そしてＮｄｅＩおよびＢａｍＨＩで消化したｐＥＴベクタープラスミドｐＥＴ１１ｂの中に結合して、ｈＰＤＥ－ＩＶの機能的発現構築物ｐｌＰ５９５を生成した。この構築物を使用して大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）の中でｈＰＤＥ－ＩＶを発現した。追加の制限部位ＥｃｏＲＩ、ＳｓｔＩ、ＰｓｔＩ、ＮｃｏＩ、およびＨｉｎｄＩＩＩを含める。ｐＥＴ１１ｂについてのＡｍｐ耐性遺伝子（Ａｍｐ）、ＬａｃＩ遺伝子（ＬａｃＩ）、複製起点（ｏｒｉ）およびＴ７転写ユニット（Ｔ７ｐｒｏお

よびプラスミド上の点描矢印）が、また、示されている。
ＧＲＩ－ＰＤＥ－ＩＶタンパク質を、また、バキュロウイルス発現系の中に配置した。位置特異的突然変異誘発を使用して、バキュロウイルスの発現のために使用したベクターｐＪＰ１０Ｚ（Vialard、J.、Journal of Virology 64:37）の中でｐｌＰ５９５におけるのと同様な構築物を作った（第３図参照）。このベクターは、構築的に高いレベルの発現の多面体プロモーターの制御下に、コーディング領域を配置する。生ずるクローンｐｌＰ５９６、および中間体を、また、突然変異誘発およびアセンブリーの間の配列分析により特性決定した。ｐｌＰ５９６構築物と野生型ウイルスとの共トランスフェクション後に、組換えバキュロウイルスが得られた。この組換えウイルスを使用して、ＳＦ９昆虫細胞の中で大量のこのタンパク質を発現させた。

特に、第３図は第２図におけるように位置特異的突然変異誘発によりｈＰＤＥ－Ｍおよびｈ ＰＤＥ－Ｒを修飾してバキュロウイルスの発現のためのｈＰＤＥ－ＩＶをアセンブリングすることによって、ｈＰＤＥ－ＩＶを発生させた方法を図解する。ＮｈｅＩ部位を開始コドンに付加しそしてＥｃｏＲＶ部位を内部のイントロンに対して５’からｂｐ６０５に付加することによって、ｈＰＤＥ－Ｍを修飾した。ＥｃｏＲＶ部位をｂｐ６０３に付加しそしてＮｈｅＩ部位を停止コドンに対して３’直接付加することによって、ｈＰＤＥ－Ｒを修飾した。ｈＰＤＥ－ＭからのＮｈｅＩ－ＥｃｏＲＶ断片およびｈＰＤＥ－ＲからのＥｃｏＲＶ－ＮｈｅＩ断片を、ＮｈｅＩで消化したバキュロウイルスのベクタープラスミドの中に結合して、ｈＰＤＥ－ＩＣの構築物ｐｌＰ５９６を生成した。この構築物を使用してＳＦ９昆虫細胞を野生型バキュロウイルスと一緒に共トランスフェクションして、発現ヒト組換えＰＤＥ－ＩＶ（ｈｒＰＤＥ－ＩＶ）のための組換えウイルスを発生させた。追加の制限部位ＥｃｏＲＩ、ＳｓｔＩ、ＰｓｔＩ、ＮｃｏＩ、およびＨｉｎｄＩＩＩを含める。ｐＪＰ１０ＺについてのＡｍｐ耐性遺伝子（ＡＭＰ）、Ｐ１０プロモーターおよびＬａｃＺ遺伝子（Ｐ１０プロモーター、ＬａｃＺ）、複製起点（ｏｒｉ）および多面体転写ユニット（多面体プロモーターおよびプラスミド上の点描矢印）が、また、示されている。

ｈｒＰＤＥ－ＩＶ活性のアッセイおよびｈｒＰＤＥ－ＩＶ阻害のアッセイ

下記のアッセイを使用して、本発明の化合物がｈｒＰＤＥ　ＩＶを阻害する能力を評価した。Ｋｏｎｏが記載する連結酵素のプロトコールの変更バージョンを使用して、バキュロウイルス発現ｈｒＰＤＥ－ＩＶをアッセイした。参照、Kono、T.（1984）、Methods in Diabetes Research、Vol. I（Larner、J.、およびPehl、S. L.編）、pp. 83-91、John Wiley & Sons、New York。このアッセイにおいて、ｈｒＰＤＥ－ＩＶ活性は存在するｈｒＰＤＥ－ＩＶ活性の量に比例して[^{3}H]ｃＡＭＰを[^{3}H]ＡＭＰに変換する。次いで、[^{3}H]ＡＭＰは過剰の５’－ヌクレオチダーゼにより[^{3}H]アデノシンに完全に変換される。従って、遊離した[^{3}H]アデノシンの量はｈｒＰＤＥ－ＩＶ活性に直接比例する。[^{14}C]アデノシンを内部対照として使用する。このアッセイは下記の成分を含有する５０μｌの反応混合物の中で３０℃において実施する：１ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、１ｍＭの$MgCl_2$、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、０．３３μｇ／μｌのＢＳＡ、０．５μｇの５’－ヌクレオチダーゼ、０．１μＭの^{3}Ｈ－ｃＡＭＰ，１μＭの^{14}Ｃ－Ａｄ、ｈｒＰＤＥ　ＩＶ原溶液、および所望濃度の被験化合物。５０％のセファデックス（Ｓｅｐｈａｄｅｘ）Ａ－２５および５ｍＭのＣＡＰＳ（ｐＨ１０）を含有する２００μｌのスラリーを使用して、ＰＤＥ　ＩＶの反応を停止させた。[^{3}H]アデノシンと[^{14}C]アデノシンとの混合物をスラリーからバッチ式に溶離し、そして放射能の量を決定し、そしてｈｒＰＤＥ－ＩＶ活性を計算する。

０～１００μＭの範囲にわたる被験化合物濃度の関数として、ｃＡＭＰの加水分解の抑制を測定することによって、実施例に記載する化合物のＫｉを決定した。前述のアッセイにおいて試験した化合物のＫｉは、約１００ｐＭ～約２０μＭの範囲であった。

ｈｒＰＤＥ－ＩＶへの結合についてのアッセイ

Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ、ｅｔ　ａｌ（参照、Schneider、et al、Eur J Pharmacol 127:105、1986）が記載するプロトコールの変更したバージョンを使用して、ｈｒＰＤＥ－ＩＶへ

の[^{3}H]ロリプラム（ｒｏｌｉｐｒａｍ）の結合をアッセイした。ｈｒＰＤＥ　ＩＶを下記の成分（ｍＭ）を含有する１．０ｍＬの体積において[^{3}H]ロリプラム（ｅ－９Ｍ最終）および被験化合物（ｅ－１１～ｅ－４Ｍ）とインキュベートする：ＮａＣｌ（１００）、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（２５）、$MgCl_2$（１０）、$CaCl_2$（１）ジチオスレイトール（１）およびＢＳＡ（０．２５％）ｐＨ７．４。反応の停止：脳ホモジネート－室温において６０分後、反応混合物をポリエチレンイミン処理した（０．３％、＞３時間）ガラス繊維のフィルター上に濾過する；組換えＰＤＥ　ＩＶ－氷上で６０分後、激しく攪拌しながらヒドロキシアパタイトを添加して（最終ＨＡＰは２．５％ｗ／ｖである）リガンド／レセプター複合体を吸着した後、前述したようにガラス繊維のフィルター上に濾過する。液体シンチレーション計数により放射能を定量する。ロリプラムの結合に対する被験化合物の競合についてのIC_{50}値を濃度／応答曲線から推定し、そしてチェング・プルソフ（Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ）補正を使用してＫｉ値に変換する。前述のアッセイにおいて試験した化合物のＫｉは、約１ｎＭ～約２０μＭの範囲であった。

ＬＰＳ誘導ＴＮＦα生産の阻害のアッセイ

誘発されたマウス腹膜マクロファージにおけるＴＮＦα分泌を減少する化合物の能力を評価するために、下記のプロトコールを使用した。ヒトまたはマウスの単球とｃＡＭＰ増加剤、例えば、プロスタグランジンE_2（PGE_2）、フォルスコリンまたはｄｂｃＡｍｐ、はＴＮＦαのリポ多糖（ＬＰＳ）誘導分泌を阻害することを前の研究を証明したことを当業者は理解するであろう。（参照、Scales、W. E.、S. W. Chensuc、I. OttemessおよびS. L. Kunkel、1989、Regulation of monokine gene expression:Prostagladin E_2 suppresses tumor necrosis factor but not interleukin-1a or b-mRNA and cell-associated bioactivity、J. Leukocytc Biology 45:416-421。）。（参照、また、Renz、H.、J-H. Gong、A. Schmidt、M. Nain and Diethard Gemsa、1988、Release of tumor necrosis factor-a from macrophages. Enhancement and suppression are dose-depndently regulated by prostaglandin $_{E2}$and cyclic nucleotides、J. Immunol. 141: 2388-2393）。従って、予備実験を実施して、ロリプラム、すなわち、ＩＶ型特異的ホスホジエステラーゼインヒビターが、ネズミマクロファージからのＬＰＳ誘導ＴＮＦα分泌を阻害することを証明した。（参照、Noel、L. S.、M. Verghese、K. M. Connolly、L. J. SekutおよびS. A. Stimpson、1992、Type IV-specific phosphodiesterase(PDE) inhibitors suppress murine TNFα expression in vitro and in vivo-- (abstract) --^{6th} International Conference, 1nflammation Research Association）。ネズミ誘発腹膜マクロファージからのＴＮＦα分泌を、ｃＡＭＰを発生させる、および／または細胞内でホスホジエステラーゼを阻害する化合物の能力についての読出しとして使用した。

マウス（雌のＣ３Ｈマウス、１５～２０ｇの体重）の腹腔内に、２ｍｌの５ｍＭの過ヨウ素酸ナトリウム溶液を注射した。５日後、アミンをCO_2下に殺し、そして細胞を次のようにして回収した。１０ｍｌの冷リン酸塩緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を腹膜腔の中に注射し、腹をマッサージし、そして流体を回収した。細胞を５ｍＭのＥＤＴＡを含有する冷ＰＢＳで２回洗浄し、１１００×ｇで７分間遠心し、そして温ＲＰＭＩ培地（ＧＩＢＣＯ　ＲＰＭＩ培地、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、Ｌ－グルタミン、１％のＨｙｃｌｏｎｅ胎仔ウシ血清、ペニシリンおよびストレプトマイシンを含有する）の中に5×10^5細胞／ｍｌの濃度で再懸濁させた。１ｍｌの細胞を２４ウェルの組織培養プレートの各ウェルの中に入れた。細胞を３７℃において７％のCO_2下に２～２．５時間インキュベートした。ＥＤＴＡを含有しない温ＰＢＳでウェルをおだやかに２回洗浄した。残りの付着性細胞はほぼ９５％のマクロファージである。化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）の中に１０ｍＭの濃度に溶解した。次いで、これらの原溶液をＲＰＭＩ培地の中に希釈した。化合物をＬＰＳ添加の前にほぼ１０分にウェルに添加した（調製しそしてＬＰＳを添加するために必要な時間）。培地の中に同様に希釈したＤＭＳＯを陰性の対照として使用した。細胞を３７℃、７％CO_2において１６時間培養した。インキュベーション後、ＴＮＦαの測定のために０．７ｍｌの上澄みをポリプロピレン管に取り出した。商業的に入手可能な酵素結合イムノアッセイ（ＥＬＩＳＡ）（Ｇｅｎｚｙｍｅ）を使用して、上澄み液の中のＴ

ＮＦαタンパク質を測定した。

哺乳動物における血清ＴＮＦαレベルの阻害のアッセイ

哺乳動物における血清ＴＮＦαレベルを減少する化合物の能力を評価するために、下記のプロトコールを使用した。ｃＡＭＰ、例えば、ＰＧＥ３、フォルスコリンおよびｄｂｃＡＭＰを増加できる因子とＬＰＳ活性化ヒト単球はＴＮＦαの分泌を阻害することを前の研究は証明したことを当業者は理解するであろう。また、ｃＡＭＰを増加するロリプラムのようなＰＤＥ－ＩＶインヒビターは、血清ＴＮＦαを同様によく阻害することが発見された。ロリプラムは、また、ＬＰＳ活性化マウスマクロファージからのＴＮＦαの分泌を阻害することが発見された。従って、化合物を投与しそしてＬＰＳ注射マウスにおけるＴＮＦαレベルの減少を測定することによって、ＰＤＥ－ＩＶ減少化合物のｉｎ　ｖｉｖｏ効能は示された。体重２０～２５ｇの雌のＣ３Ｈマウスを一夜断食させ、そしてＬＰＳ注射の３０分前に適当なベヒクルの中の被験化合物を経口投与した。次いで、５μｇのＬＰＳをマウスに腹腔内注射した。ＬＰＳ注射後正確に９０分後、マウスの心臓から採血した。血液を４℃において一夜凝固させた。試料をマイクロフージの中で１０分間遠心し、そして血清を取り出し、そして分析まで－２０℃において貯蔵した。引き続いて、商業的に入手可能なＥＬＩＳＡキット（Ｇｅｎｚｙｍｅ）をその中に同封されているプロトコール従い使用して、ＴＮＦαの血清レベルを測定した。化合物により引き起こされる血清ＴＮＦαレベルの阻害百分率を、ベヒクル単独を与えられる対照マウスにおける血清ＴＮＦαレベルに関して決定した。

ラットにおける実験的関節炎の抑制アッセイ

ペプチドグリカン－多糖（ＰＧ－ＰＳ）誘導単関節炎モデルの再活性化を使用して、ラットにおける実験的関節炎を抑制する化合物の能力を決定した（参照、Stimpson、S.A.、およびJ. H. Schwab、1989、Chronic remittent erosive arthritis induced by bacterial peptidoglycan-polysaccaride structures、as referenced in Pharmacological Methods in the Control of Inflammation、J. ChangおよびA. S. Lewis、編、Alan R. Liss, Inc.、New York、pp. 381-394）。下記のプロトコールを使用した。ＰＧ－ＰＳをグループＡの連鎖球菌細胞壁から洗浄剤を使用する徹底的抽出により精製し、超音波処理しそして分画遠心分離により分画した。１００，０００×ｇにおいて沈降するが、１０，０００×ｇにおいて沈降しないＰＧ－ＰＳ断片を使用した。（ＰＧ－ＰＳ　１００Ｐ画分）。メチルペントースについての標準比色アッセイにより、ＰＧ－ＰＳ　１００Ｐのラムノース含量を決定した（参照、DischeおよびShettles、J Biol Chem 175:590、1948）。すべてのＰＧ－ＰＳ投与量はラムノース当量に基づく。雌のＬｅｗｉｓラット（約１５０ｇ）の右の足関節部において２．５μｇのＰＧ－ＰＳ　１００Ｐの関節内注射により活性化した。これは急性炎症反応を引き起こし、この反応は２４時間以内にピークに達しそして徐々に弱くなり、足関節部の軽症の慢性的炎症が残る。２週後（第０日）、ラットに１５０μｇのＰＧ－ＰＳ　１００Ｐを静脈内注射する。これは活性化足関節部における関節炎の再活性化を誘導し、これは４８～７２時間で重症度のピークに到達する。関節炎のこの再活性化は、ＰＧ－ＰＳの静脈内注射後４８時間の直前の足関節の腫脹の増加を決定することによって定量される。適当なベヒクル（通常メチルセルロースまたは綿実油）の中の化合物を、ＰＧ－ＰＳの静脈内注射に関して－１、６、２４および３０時間に経口投与する。関節の腫脹を４８時間に測定し、そして化合物により引き起こされる抑制％をベヒクル単独で治療した対照関節炎ラットに関して決定する。

下記は本発明の化合物の適当な処方物の実施例である。用語「活性成分」は、本発明による化合物を表すために使用する。

錠剤

これらは通常の方法、例えば、湿式造粒または直接圧縮により調製できる。

A. 直接圧縮	mg／錠剤
活性成分	2．0
微結晶質セルロースＵＳＰ	196．5
ステアリン酸マグネシウムＢＰ	1．5
圧縮重量	200．0

活性成分を適当な篩を通して篩がけし、賦形剤と配合し、そして直径７ｍｍのパンチを使用して圧縮する。
他の強さの錠剤は、活性成分／微結晶質セルロースの比または圧縮重量を変更しそして適当なパンチを使用することによって製造できる。

B. 湿式造粒	mg／錠剤
活性成分	2．0
ラクトースＢＰ	151．5
澱粉ＢＰ	30．0
前ゲル化トウモロコシ澱粉ＢＰ	15．0
ステアリン酸マグネシウムＢＰ	1．5
圧縮重量	200．0

活性成分を適当な篩を通して篩がけし、そしてラクトース、澱粉および前ゲル化トウモロコシ澱粉と配合する。適当な体積の精製水を添加し、そして粉末を造粒する。乾燥後、顆粒を篩がけし、そしてステアリン酸マグネシウムと配合する。次いで、直径７ｍｍのパンチを使用して顆粒を圧縮する。
他の強さの錠剤は、活性成分／ラクトースの比または圧縮重量を変更しそして適当なパンチを使用することによって製造できる。

C. 経類投与のために	mg／錠剤
活性成分	2．0
ラクトースＢＰ	94．8
スクロースＢＰ	86．7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15．0
ステアリン酸マグネシウムＢＰ	1．5
圧縮重量	200．0

活性成分を適当な篩を通して篩がけし、そしてラクトース、スクロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと配合する。適当な体積の精製水を添加し、そして粉末を造粒する。乾燥後、顆粒を篩がけし、そしてステアリン酸マグネシウムと配合する。次いで、適当なパンチを使用して顆粒を圧縮する。
標準技術により、錠剤を薄層形成物質、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースで

薄層コーティングすることができる。また、錠剤を糖コーティングすることができる。

カプセル剤	ｍｇ／カプセル剤
活性成分	２．０
澱粉１５００＊	９７．０
ステアリン酸マグネシウムＢＰ	１．０
充填重量	１００．０

＊直接圧縮用澱粉の１形態。

活性成分を篩がけし、そして賦形剤と配合する。この混合物を大きさＮｏ．２の硬質ゼラチンカプセルの中に適当な機械により充填する。他の投与量は充填重量を変更しそして、必要に応じて、適当なカプセル大きさに変化させることによって調製できる。

シロップ剤

これはスクロースまたはスクロース不含の提供である。

Ａ．スクロースシロップ剤	ｍｇ／５ｍｌ投与量
活性成分	２．０
スクロースＢＰ	２７５０．０
グリセリンＢＰ	５００．０
緩衝剤）	
香味剤）	必要に応じて
着色剤）	
保存剤）	
精製水ＢＰ	５．０ｍｌとする量

活性成分、緩衝剤、香味剤、着色剤および保存剤を水の一部分の中に溶解し、そしてグリセリンを添加する。水の残部を加熱してスクロースを溶解し、次いで冷却する。２つの溶液を一緒にし、体積を調節し、そして混合する。生ずるシロップを濾過により清澄化する。

B．スクロース不含	ｍｇ／５ｍｌ投与量
活性成分	２．０ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	２２．５ｍｇ
ＵＳＰ（粘度型４０００）	
緩衝剤）	
香味剤）	
着色剤）	必要に応じて
保存剤）	
甘味剤）	
精製水ＢＰ	５．０ｍｌとする量

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを熱水の中に分散し、冷却し、次いで活性成分および処方物の他の成分を含有する水溶液と混合する。生ずる溶液を体積で調節しそして混合する。生ずるシロップを濾過により清澄化する。

計量投与量の加圧エーロゾル

A．懸濁液エーロゾル	ｍｇ／計量投与量	／カン
活性成分、微小化	０．１００	１３．２０ｍｇ
オレイン酸ＢＰ	０．０１０	２．６４ｍｇ
トリクロロフルオロメタン	２３．６４	５．６７ｍｇ
ジクロロジフルオロメタン	６１．２５	１４．７０ｇ

活性成分を流体エネルギーミルの中で微細粒度範囲に微小化する。１０～１５℃の温度において、オレイン酸をトリクロロフルオロメタンと混合し、そして高剪断ミキサーで微小化薬物をこの溶液の中に混合する。この懸濁液をアルミニウムのエーロゾルカンの中に計量して入れ、そして８５ｍｇの懸濁液を送出す適当な計量弁をカンに締結し、そしてジクロロジフルオロメタンを弁を通してカンの中に圧力で充填する。

B．溶液エーロゾル	ｍｇ／計量投与量	／カン
活性成分	０．０５５	１３．２０ｍｇ
エタノールＢＰ	１１．１００	２．６６ｇ
トリクロロフルオロメタン	２５．１６０	６．０４ｇ
ジクロロジフルオロメタン	３７．７４０	９．０６ｇ

オレイン酸ＢＰ、または適当な界面活性剤、例えば、Ｓｐａｎ８５（ソルビタントリオレエート）を、また、含めることができる。

活性成分を、使用する場合オレイン酸または界面活性剤と一緒に、エタノールの中に溶解する。このアルコール溶液を適当なエーロゾルカンの中に計量して入れ、次いでジクロロテトラフルオロメタンを入れる。適当な計量弁を容器上に締結し、そしてジクロロジフルオロメタンを弁を通してカンの中に圧力で充填する。

静脈内投与の注射液	ｍｇ／ｍｌ
活性成分	０．５ｍｇ
塩化ナトリウムＢＰ	必要に応じて
注射用水ＢＰ	１．０ｍｌとする量

塩化ナトリウムを溶液に添加して張度を調節しそして、酸またはアルカリを使用して、ｐＨを最適な安定性のｐＨに調節しおよび／または活性成分の溶解を促進することができる。また、適当な緩衝液塩を使用できる。

溶液を調製し、清澄化し、そして適当な大きさのアンプルの中に充填し、ガラス熔融により密閉する。許容されるサイクルの１つを使用してオートクレーブの中で加熱することによって、注射液を滅菌する。また、溶液を濾過滅菌し、そして無菌条件下に無菌のアンプルの中に充填することができる。溶液を窒素または他の適当な気体の不活性雰囲気下にパックすることができる。

吸入カートリッジ	ｍｇ／カートリッジ
活性成分、微小化	０．２００
ラクトースＢＰ	２５．０

活性成分を流体エネルギーミルの中で微細粒度範囲に微小化した後、高エネルギーミキサーの中で通常の錠剤等級のラクトースと配合する。粉末状配合物を適当なカプセル化装置によりＮｏ．３の硬質ゼラチンカプセルの中に充填する。カートリッジの内容物を粉末吸入器、例えば、グラスコ・ロタヘイラー（Ｇｌａｘｏ　Ｒｏｔａｈａｌｅｒ）、を使用して投与する。

坐剤

活性成分	２．０ｍｇ
Ｗｉｔｅｐｓｏｌ　Ｈ１５＊	１．０ｇ

＊Ａｄｅｐｓ　Ｓｏｌｉｄｕｓ　Ｐｈ．Ｅｕｒ．の専売等級。

溶融したＷｉｔｅｐｓｏｌの中の活性成分の懸濁液を調製しそして、適当な装置を使用して、１ｇの大きさの坐剤用型の中に充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 405/06　(2006.01)　　C07D 405/06

(72)発明者　フェルドマン，ポール　ローレンス
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ（番地なし）　グラクソ、インコーポレーテッド内
(72)発明者　スタフォード，ジェフリー　アラン
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ（番地なし）　グラクソ、インコーポレーテッド内

審査官　今村　玲英子

(56)参考文献　特開昭６２－２８１８６４（ＪＰ，Ａ）
特表平６－５０７４０５（ＪＰ，Ａ）
MARIVET, Michel C, Inhibition of cyclic adenosine-3′, 5′-monophosphate phosphodiesterase from vascular smooth muscle by rolipram analogs, Journal of Medicinal Chemistry, １９８９年, Vol.32, No.7, p.1450-1457

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D207/00 - 207/50
C07D403/06
C07D405/06
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)