

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 11 月 2 日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115285 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/454 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 1/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 13/06 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

福田 誠人 (FUKUTA, Makoto) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

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

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308919

(22) 国際出願日: 2006 年 4 月 21 日 (21.04.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-124335 2005 年 4 月 21 日 (21.04.2005) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長岡 直美 (NAGAOKA, Naomi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 丸中 成之 (MARUNAKA, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising N-[2-[(3R,4S)-4-([2-methoxy-5-[5-(trifluoromethyl)-1H-tetrazol-1-yl]benzyl]amino)-3-phenylpiperidine-1-yl]-2-oxoethyl]acetamide or a salt thereof, a saccharide and a hydrophilic water-insoluble substance. The pharmaceutical composition shows an excellent elution stability over time.

(57) 要約: 本発明は、N- { 2- [(3 R, 4 S) - 4- ({ 2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) - 1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル] アミノ) - 3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル] アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含有する固形医薬組成物に関する。本発明によれば、経時的な溶出安定性に優れた医薬組成物を提供することができる。

WO 2006/115285 A1

明細書

医薬組成物

技術分野

本発明は、経時的な溶出安定性に優れた固形医薬組成物に関する。

5

背景技術

経口投与製剤の機能特性は、基本的に薬物（活性成分）の吸収効率により評価される。経口投与において、投与された薬物量のうち消化管から吸収され循環血流中に到達したものの割合、すなわちバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）は薬物の生物学的性質、物理化学的性質により決定される。

- 10 一方、製剤からの薬物の放出（溶出）特性も、同様に薬物の吸収性、ひいては治療効果を決定する重要な要因となる。このバイオアベイラビリティを下げる要因がある場合は医薬品開発に困難が生じることとなる。よって、経口投与製剤には投与後に速やかに薬物が製剤から溶出され、かつ安定した溶出特性を有することが望まれる。しかしながら、従来から用いられてきた一般的な製剤処方では、
15 水分などの外部環境のため製剤が経時変化し、上記薬物の溶出特性にも経時的な変化が生じることが多い。

発明の開示

すなわち、投与後に速やかに薬物が溶出するとともに、薬物の溶出特性が外部環境による影響を受けにくく、経時変化が少ない医薬組成物が渴望されていた。

- 20 そこで本願発明者らは鋭意検討を行ったところ、活性成分としての特定の化合物、糖類および親水性水不溶性物質を含む医薬組成物が上記課題を解決することを見出した。

すなわち、本発明は、

- 25 [1] N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドもしくはそ

の塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含有する固形医薬組成物；

- 〔2〕 N－{2－[(3R, 4S)－4－({2－メトキシ－5－[5－(トリフルオロメチル)－1H－テトラゾール－1－イル]ベンジル}アミノ)－3－フェニルピペリジーン－1－イル]－2－オキシエチル}アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグの含有量が組成物全体に対して0.3重量%～65重量%である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔3〕 糖類が二糖類または糖アルコール類である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔4〕 糖アルコール類がマンニトールである〔3〕記載の固形医薬組成物；

- 10 〔5〕 糖類の含有量が組成物全体に対して30重量%～90重量%である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔6〕 親水性水不溶性物質がセルロース類である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔7〕 セルロース類が結晶セルロースである〔6〕記載の固形医薬組成物；

- 15 〔8〕 セルロース類が低置換ヒドロキシプロピルセルロースである〔6〕記載の固形医薬組成物；

〔9〕 親水性水不溶性物質の含有量が組成物全体に対して5重量%～40重量%である〔1〕記載の医薬組成物；

〔10〕 糖類の含有量／親水性水不溶性物質の含有量の比率が2を超える〔1〕記載の固形医薬組成物；

- 20 〔11〕 N－{2－[(3R, 4S)－4－({2－メトキシ－5－[5－(トリフルオロメチル)－1H－テトラゾール－1－イル]ベンジル}アミノ)－3－フェニルピペリジーン－1－イル]－2－オキシエチル}アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含む混合物を造粒することを特徴とする〔1〕記載の固形医薬組成物の製法；

- 25 〔12〕 湿式造粒法で造粒される〔11〕記載の固形医薬組成物の製法；

〔13〕 流動層造粒法で造粒される〔11〕記載の固形医薬組成物の製法；

〔14〕 錠剤である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔15〕 40℃、75%相対湿度下で2ヶ月保存後のN-〔2-〔(3R, 4S)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグ
5 の溶出率(%)と溶出率初期値との差が±25%以内である〔1〕記載の固形医薬組成物。

〔16〕 初期相対湿度5%~75%で密封後、40℃で2ヶ月経過時のN-〔2-〔(3R, 4S)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-3-フェニルピペ
10 リジン-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグの溶出率(%)と溶出率初期値との差が±25%以内である

〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔17〕 タキキニン受容体拮抗剤である〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔18〕 下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤である

15 〔1〕記載の固形医薬組成物；

〔19〕 過活動膀胱、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、悪心、うつ病、不安神経症、不安症状、骨盤内臓痛または間質性膀胱炎の予防・治療剤である

〔1〕記載の固形医薬組成物；

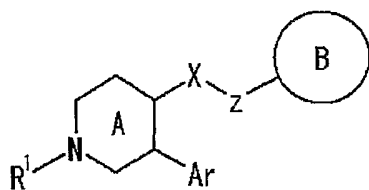
〔20〕 マンニトール、結晶セルロース、および塩基性基を有するタキキニン受
20 容体拮抗剤を含有する固形医薬組成物；

〔21〕 哺乳動物に対して、〔1〕記載の固形組成物の有効量を投与することを特徴とする下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療方法；

〔22〕 下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤を製造するための〔1〕記載の固形医薬組成物の使用；

25 〔23〕

式



(I)

- 〔式中、Arはそれぞれ置換基を有していてもよいアリール基、アラルキル基または芳香族複素環基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、Zは置換基を有していてもよいメチレン基を、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、B環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。但し、Zがオキシ基で置換されたメチレン基のとき、R¹はメチル基でなく、Zがメチル基で置換されたメチレン基のとき、B環は置換基を有した芳香環を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含有する固形医薬組成物；

〔24〕糖アルコール、セルロース類、および塩基性基を有するタキニン受容体拮抗剤を含有する固形医薬組成物、に関する。

- なお、本明細書中では、上述の「本発明の固形医薬組成物」と「本発明の医薬組成物」とはしばしば同義で用いられる。

本発明によれば、活性成分としての特定の化合物、糖類および親水性水不溶性物質を含む固形医薬組成物は、当該特定の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを経時的に安定して放出することができる。

- 特に、本発明によれば、従来の医薬組成物では経時的な溶出安定性が不十分であったN-〔2-〔(3R, 4S)-4-〔2-メトキシ-5-〔5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル〕ベンジル〕アミノ〕-3-フェニルピペリジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕アセトアミド（以下、化合物(A)ともいう）もしくはその塩またはそのプロドラッグを経時的に安定して放出することができる固形医薬組成物を提供することができる。

また、本発明によれば、式 (I) で示される化合物 (以下、単に化合物 (I) という) もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む固形医薬組成物である場合も同様に化合物 (I) を経時的に安定して放出することができる。

上記化合物 (A) および化合物 (I) は優れたタキキニン受容体拮抗作用を有するので、当該化合物を含む本発明の固形医薬組成物は、下部尿路症状、消化器疾患または中枢神経疾患等の予防・治療剤として有用である。

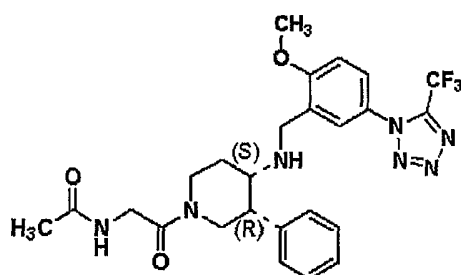
図面の簡単な説明

図 1 は、化合物 A の溶出率を示すグラフである。日局パドル法に従い、50 rpm、37℃、n=6 の条件で行なった。試験液には、崩壊試験法第 2 液 (pH 6.8) 900 ml を用いた。

発明を実施するための最良の形態

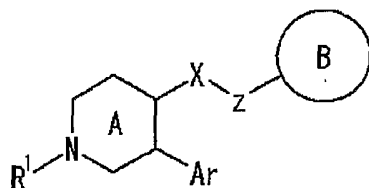
以下に、本発明を詳細に説明する。

N- { 2 - [(3 R, 4 S) - 4 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフル
オロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル } アミノ) - 3 - フェ
ニルピペリジイン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } アセトアミド (化合物
(A)) は、式



で表される。

また、式



〔式中、 A_r はそれぞれ置換基を有していてもよいアリール基、アラルキル基または芳香族複素環基を、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、 X は酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、 Z は置換基を有していてもよいメチレン基を、
5 A 環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、 B 環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。但し、 Z がオキシ基で置換されたメチレン基のとき、 R^1 はメチル基でなく、 Z がメチル基で置換されたメチレン基のとき、 B 環は置換基を有した芳香環を示す。〕で表される化合物は以下のように定義される。

A_r はそれぞれ置換基を有していてもよいアリール基、アラルキル基または芳香族複素環基を示す。
10

「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等の C_{6-14} アリール基等が用いられ、好ましくは、フェニルである。

「アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、ナフチルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等の C_{7-19} アラルキル基等が用いられ、好ましくは、ベンジル
15 またはベンズヒドリルである。

「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾ
20 リル等）等が用いられる。

該「アリール基」、「アラルキル基」および「芳香族複素環基」の置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、
- (2) C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ
25 等）、
- (3) ニトロ、
- (4) シアノ、

- (5) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、
- (7) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、
- (8) ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、
- 5 (9) C₆₋₁₄アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等)、
- (10) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、
- (11) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオまたはメルカプト、
- (12) ヒドロキシ、
- 10 (13) アミノ、
- (14) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、
- (15) モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、
- (16) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、
- 15 (17) ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、
- (18) アシル、
- (19) アシルアミノ、
- (20) アシルオキシ、
- (21) 置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、
- 20 (22) 5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル、1-, 3-, 4-または5-イソキノリル、1-, 2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、ベンゾ [b] フラニル等)、
- (23) スルホ、
- 25 (24) C₆₋₁₄アリールオキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等) 等から選ばれる1ないし3個が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル等）等が挙げられる。具体例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブテニル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等）等が挙げられる。具体例としては、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、

シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

- 5 上記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。
- 10

- 上記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば1
- 15 ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロ
- 20 ピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

上記「アシル」としては、例えば、

- (C=O) - R³、
- (C=S) - R³、- SO₂ - R³、
- 25 - SO - R³、
- (P=O) (OR⁴) (OR^{4'})

(R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^4 および $R^{4'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)

5 などが挙げられる。

R^3 、 R^4 および $R^{4'}$ でそれぞれ示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、
10 例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、アシル基などが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

15 R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、

(i) ヒドロキシ基、

(i i) C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ基など）、

20 (i i i) C_{6-14} アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基など）、

(i v) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）、

(v) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、ナフチル-カルボニルオキシ基など）
25

などが挙げられ、好ましくは、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）が挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「アシル基」としては、例えば、

- (C=O) — R'' 、— (C=S) — R'' 、— SO₂ — R'' 、— SO — R'' 、
 — (C=O) NR'' R''' 、— (C=O) O — R'' 、— (C=S) O — R'' 、
 5 — (C=S) NR'' R'''

[式中、 R'' はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R''' はそれぞれ水素原子または低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁₋₃アルキル基などが好ましい。）を示す。]

で表されるアシル基などが挙げられる。

R'' で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」として例示した「C₁₋₆アルコキシ基」、「C₆₋₁₄アリールオキシ基」、「C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ基」および「C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ基」はさらに後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどで置換されていてもよく、これらの置換基としては特にハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」は、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）など）を形成していてもよい。

R³で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、前記のR³で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどが挙げられる。

R³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、後述するR¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

上記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）等が挙げられる。

上記「アシルオキシ」としては、例えばC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ等が挙げられる。

上記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジ

ン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル、1-, 3-, 4-または5-イソキノリル、1-, 2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル等）等の1ないし3個が挙げられる。

Arとしては、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ベンズヒドリル基またはベンジル基が好ましく、より好ましくはそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基またはベンズヒドリル基である。

該「置換基」としては、1) ハロゲン原子（塩素原子、フッ素原子など）、
2) C₁₋₆アルキル基、および3) 複素環基（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基（ピリジルなど））などから選ばれる1ないし4個（好ましくは1または2個）の置換基が好ましい。

Arとして、最も好ましくはフェニル基である。

R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。

「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、
5 1-プロペニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えば
10 シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリルおよび2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

15 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、

ニトロ基、

シアノ基、

20 ヒドロキシ基、

ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-
25 *tert*-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、

- 6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基等)、
- 低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等)、
- 5 アミノ基、
- モノー低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノーC₁₋₆アルキルアミノ基等)、
- ジー低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジーC₁₋₆アルキルアミノ基等)、
- 10 カルボキシ基、
- 低級アルキルカルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等)、
- 低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等)、
- 15 カルバモイル基、
- チオカルバモイル基、
- モノー低級アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル基等)、
- 20 ジー低級アルキルカルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基等)、
- アリールカルバモイル基 (例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のC₆₋₁₀アリール-カルバモイル基等)、
- 25 アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)、
- アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等)、

ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等）、
オキシ基、

- 5 5 または 6 員の複素環基、
等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合各置換基は同一または異なっている
10 てもよい。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「5 または 6 員の複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む、5 または 6 員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の 5 または
15 6 員の非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「5 または 6 員の芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジア
20 ズリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

上記の「5 または 6 員の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニ
25 ル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

これらの非芳香族複素環基は、更に他の芳香族若しくは非芳香族の同素環若しくは複素環と縮合していてもよい。

「5または6員の複素環基」は、オキソ基などの置換基を有していてもよい。

R¹で示される「アシル基」としては、上記A_rで示される「アリール基」、「アラルキル基」および「芳香族複素環基」の置換基としての「アシル」と同様のものが挙げられる。

- 5 R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種の1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3環式、好ましくは単環式または2環式）複素環基等が挙げられる。例えば2-または3-チエニル、
- 10 2-または3-フリル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、2-、4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、
- 20 3-または4-ピペリジル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、
- 25 ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナン

トリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基（好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基）等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5または6員）の複素環基が好ましい。

- 該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、
- ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、
- 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、
- シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、
- 低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、
- 低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、
- アラルキル基（例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基等）、
- アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくはフェニル基等）、
- 低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、

- アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、
低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、
イソブチリル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、
アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_{6-10} アリ
5 ル-カルボニル基等）、
低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピ
オニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル-カル
ボニルオキシ基等）、
アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等
10 の C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ基等）、
カルボキシ基、
低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニ
ル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、
イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ
15 -カルボニル基等）、
アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の
 C_{7-11} アラキルオキシカルボニル基等）、
カルバモイル基、
モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、
20 ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等のモ
ノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン- C_{1-4} アルキル基等）、
オキシ基、
アミノ基、
イミノ基、
25 アミノ基、

モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノーC₁₋₄アルキルアミノ基等）、

5 ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等の
5 ジーC₁₋₄アルキルアミノ基等）、

炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イ
10 ミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等
10 の3ないし6員の環状アミノ基等）、

アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の
C₁₋₃アルキレンジオキシ基等）、

15 ヒドロキシ基、

ニトロ基、

シアノ基、

メルカプト基、

スルホ基、

20 スルフィノ基、

ホスホノ基、

スルファモイル基、

モノアルキルスルファモイル基（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモ
25 イル、N-ブチルスルファモイル等のモノーC₁₋₆アルキルスルファモイル基
等）、

- ジアルキルスルファモイル基（例えば、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N，N－ジプロピルスルファモイル、N，N－ジブチルスルファモイル等のジ－C₁₋₆アルキルスルファモイル基等）、
- アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等）、
- アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリールチオ基等）、
- 低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等）、
- アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリールスルフィニル基等）、
- 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等）、
- アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆₋₁₀アリールスルホニル基等）、
- 等が用いられる。

- 該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、上記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

R¹としては、

- (1) 水素原子、
- (2)
 - (i) C₁₋₆アルコキシ基、
 - (i i) C₁₋₆アルコキシ－カルボニル基、
 - (i i i) カルバモイル基、

- (i v) シアノ基、
- (v) C_{1-6} アルキルチオ基、および
- (v i) 1または2個のオキシ基で置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環基（例えば、トリアゾリル等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含み、1または2個のオキシ基で置換されていてもよく、更にベンゼン環が縮合していてもよい、5または6員の芳香族複素環基等）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭化水素基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{7-19} アラルキル基（ベンジル基等）または C_{6-14} アリール基（フェニル基等））、
- (3) 式： $-(C=O)-R_a$ 、 $-(C=S)-R_a$ 、 $-SO_2-R_a$ 、 $-SO_2-NR_aR_a'$ 、 $-(C=O)NR_aR_a'$ 、または $-(C=O)O-R_a$
- [式中、
- 15 R_a は
- 1) 水素原子、または
 - 2) それぞれ
 - (i) ハロゲン原子、
 - (i i) 複素環基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基）、 C_{1-6} アルカノイルもしくは C_{6-14} アリールカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (i i i) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (i v) アミノ基、
 - 25 (v) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - (v i) C_{1-6} アルカノイルアミノ基、
 - (v i i) $N-C_{1-6}$ アルキル- N' - C_{1-6} アルカノイルアミノ基、

- (v i i i) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (i x) C_{1-6} アルコキシ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイル基、
- 5 (x) C_{6-14} アリールカルボニル基、
- (x i) C_{7-19} アラルキルカルボニル基、
- (x i i) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、
- (x i i i) 複素環カルボニル基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ない
- 10 し4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環カルボニル基）、
- (x i v) ヒドロキシ基、
- (x v) C_{7-19} アラルキルオキシ基、
- (x v i) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (x v i i) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- 15 (x v i i i) カルバモイル基、
- (x i x) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (x x) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x x i) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、
- (x x i i) ホルミル基、
- 20 (x x i i i) ホルミルアミノ基、
- (x x i v) オキソ基、および
- (x x v) C_{1-6} アルカノイルおよび C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルカノイルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい複素環基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または
- 25 2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基）
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、

(a) 炭化水素基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{7-19} アラルキル基 (ベンジル、2-フェニルエチル等) または C_{6-14} アリール基 (5 または 6 員の芳香族複素環が縮合していてもよいフェニル基等)、または

- 5 (b) 複素環基 (例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む、5 または 6 員の芳香族または 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基) を示し、

R_a' は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。]

- 10 で表されるアシル基、または

(4) C_{1-6} アルキル基およびオキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環基) が好ましい。

- 15 R^1 としては、水素原子またはアシル基がより好ましい。最も好ましくは、 R^1 は、式: $-(C=O)-R_b$ または $-(C=O)NR_bR_b'$

[R_b は、それぞれ、

(i) ヒドロキシ、

(i i) C_{1-6} アルコキシ、

- 20 (i i i) C_{1-6} アルカノイル、

(i v) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(v) アミノ、

(v i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、

(v i i) C_{1-6} アルカノイルアミノ、および

- 25 (v i i i) 1 または 2 個のオキシ基で置換されていてもよい複素環基 (例えば、テトラゾリル、ピロリジニル等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1

個ないし4個含み、1または2個のオキシ基で置換されていてもよい、
5 または6員の芳香族または非芳香族複素環基等)

から選ばれる置換基を有していてもよい、

- (1) 炭化水素基 (例えば、 C_{1-6} アルキル基等)、または
- 5 (2) 複素環基 (例えば、ピペリジル等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子
および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含
む5または6員の非芳香族複素環基等) を示し、
 R_b' は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。]
で表されるアシル基である。

- 10 Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。

Xで示される「置換基を有していてもよいイミノ基」における「置換基」とし
ては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上記 R^1 で示される
「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- 15 該「アシル基」としては、上記 A_r で示される「アリール基」、「アラルキル
基」および「芳香族複素環基」の置換基としての「アシル」と同様のものが挙げ
られる。

Xとしては、OまたはNHが好ましい。

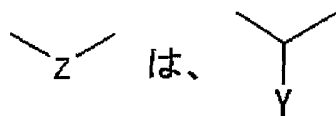
Zは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。

- 20 Zで示される「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」と
しては、置換基を有していてもよい炭化水素基およびアシル基から選ばれる1ま
たは2個の置換基またはオキシ基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上記 R^1 で示される
「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- 25 該「アシル基」としては、上記 A_r で示される「アリール基」、「アラルキル
基」および「芳香族複素環基」の置換基としての「アシル」と同様のものが挙げ
られる。

Zは(i)置換基を有していてもよい低級アルキル基または(i i)オキシ基のいずれかで置換されていてもよいメチレン基が好ましい。すなわち、式(I)中、



- 5 [Yは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基またはオキシ基を示す。] が好ましい。

- Yで示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-₆アルキル基等が挙げられる。

Yで示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」としては、上記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

Zとしては、メチレン基が好ましい。

- 15 A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を示す。即ち、A環はXおよびA_r以外に更に1ないし8個の置換基を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいピペリジン環」の「置換基」としては、上記A_rで示される「アリール基」、「アラルキル基」および「芳香族複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

- 20 A環は、R¹、XおよびA_r以外に置換基を有さないものが好ましい。

B環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。

「置換基を有していてもよい芳香環」の「芳香環」としては、上記A_rで示される「芳香族複素環基」、ベンゼン環またはそれらの縮合環が用いられる。

- 25 「置換基を有していてもよい芳香環」の「置換基」としては、上記A_rで示される「アリール基」、「アラルキル基」および「芳香族複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし5個である。

B環としては、

- (i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルキルチオ基を置換基として有していてもよい複素環基（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基等）、
- (i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (i i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (i v) ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素等）、
- (v) ニトロ、
- (v i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (v i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、
- (v i i i) シアノ基、および
- (i x) C₃₋₆シクロアルキルオキシ基
- から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、非芳香族複素環（フラン等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族複素環基等）またはベンゼン環が縮合していてもよい、ベンゼン環が好ましい。

また、B環としては、

- (i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（トリフルオロメチル等）を置換基として有していてもよい複素環基（例えば、テトラゾリル等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基等）、
- (i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（トリフルオロメチル等）、及び
- (i i i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（トリフルオロメトキシ等）

から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、非芳香族複素環（フラン等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族複素環基等）が縮合していてもよい、ベンゼン環がより好ましい。

- 5 B環として最も好ましくは、2位がメトキシで、5位が5-（トリフルオロメチル）-1H-テトラゾール-1-イルでそれぞれ置換されたベンゼン環である。

化合物（I）において、Zがオキソ基で置換されたメチレン基のとき、R¹はメチル基でなく、Zがメチル基で置換されたメチレン基のとき、B環は置換基を有した芳香環を示す。

- 10 化合物（I）としては、次のものが好ましい。

A_rが、それぞれ1）ハロゲン原子（塩素原子、フッ素原子など）、

2）C₁₋₆アルキル基、および3）複素環基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基（ピリジルなど））などから選ばれる1

- 15 ないし4個（好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい、フェニル基、ベンズヒドリル基またはベンジル基で、

R¹が、

（1）水素原子、

（2）

- 20 （i）C₁₋₆アルコキシ基、

（i i）C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

（i i i）カルバモイル基、

（i v）シアノ基、

（v）C₁₋₆アルキルチオ基、および

- 25 （v i）1または2個のオキソ基で置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環基（例えば、トリアゾリル等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ない

し4個含み、1または2個のオキソ基で置換されていてもよく、更にベンゼン環が縮合していてもよい、5または6員の芳香族複素環基等)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭化水素基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{7-19} アラルキル基 (ベンジル基等) または C_{6-14} アリール基 (フェニル基等))、

(3) 式: $-(C=O)-R_a$ 、 $-(C=S)-R_a$ 、 $-SO_2-R_a$ 、 $-SO_2-NR_aR_a'$ 、 $-(C=O)NR_aR_a'$ 、または $-(C=O)O-R_a$

[式中、

10 R_a は

1) 水素原子、または

2) それぞれ

(i) ハロゲン原子、

15 (ii) 複素環基 (例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基)、 C_{1-6} アルカノイルもしくは C_{6-14} アリールーカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ基、

(iv) アミノ基、

20 (v) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(vi) C_{1-6} アルカノイルアミノ基、

(vii) $N-C_{1-6}$ アルキル- N' - C_{1-6} アルカノイルアミノ基、

(viii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

25 (ix) C_{1-6} アルコキシ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイル基、

(x) C_{6-14} アリールーカルボニル基、

- (x i) C_{7-19} アラルキル-カルボニル基、
- (x i i) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基、
- (x i i i) 複素環-カルボニル基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ない
- 5 し 4 個含む 5 または 6 員の芳香族または非芳香族複素環-カルボニル基）、
- (x i v) ヒドロキシ基、
- (x v) C_{7-19} アラルキルオキシ基、
- (x v i) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (x v i i) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- 10 (x v i i i) カルバモイル基、
- (x i x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (x x) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x x i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、
- (x x i i) ホルミル基、
- 15 (x x i i i) ホルミルアミノ基、
- (x x i v) オキシ基、および
- (x x v) C_{1-6} アルカノイルおよび C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルカノイルから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい複素環基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または
- 20 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族または非芳香族複素環基）
- から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい、
- (a) 炭化水素基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{7-19} アラルキル基（ベンジル、2-フェニルエチル等）または C_{6-14} アリール基（5 または 6 員の芳香族複素環が縮
- 25 合していてもよいフェニル基等）、または

(b) 複素環基 (例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む、5 または 6 員の芳香族または 4 ないし 6 員の非芳香族複素環基)

を示し、

- 5 R_a' は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。] で表されるアシル基、または

- (4) C_{1-6} アルキル基およびオキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環基) で、

X が、O または NH で、

Z が、メチレン基で、

B 環が、

- (i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキルチオ基を置換基として有していてもよい複素環基 (炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環基等)、

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

- 20 (i v) ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素等)、

(v) ニトロ、

(v i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(v i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

- 25 (v i i i) シアノ基、および

(i x) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基

から選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよく、非芳香族複素環（フラン等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の非芳香族複素環基等）またはベンゼン環が縮合していてもよい、ベンゼン環であるものが好ましい。

5 化合物 (I) としては、

A r がフェニル基で、

R¹が

— (C=O) — R_b または — (C=O) N R_b R_b’

[R_b は、それぞれ

10 (i) ヒドロキシ、

(i i) C₁₋₆ アルコキシ、

(i i i) C₁₋₆ アルカノイル、

(i v) C₁₋₆ アルキルスルホニル、

(v) アミノ、

15 (v i) モノーまたはジ—C₁₋₆ アルキルアミノ、

(v i i) C₁₋₆ アルカノイルアミノ、および

(v i i i) 1 または 2 個のオキシ基で置換されていてもよい複素環基、

から選ばれる置換基を有していてもよい、

(1) 炭化水素基、または

20 (2) 複素環基を示し、

R_b’ は水素原子または C₁₋₆ アルキル基を示す。]

で表されるアシル基で、

X が O または NH で、

Z がメチレン基で、

25 B 環が

(i) ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を置換基として有していてもよい複素環基、

(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、及び

(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
から選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよく、非芳香族複素環が縮合
していてもよい、ベンゼン環であるものがより好ましい。

5 また、化合物 (I) としては、次のものも好ましい。

(1) X が酸素原子の場合、

R^1 が $-(C=O)-R^3$

10 $[R^3$ は、前記と同意義を示すが、 C_{1-6} アルキル基または炭素原子以外に酸素
原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 ないし 7 員
(好ましくは 5 または 6 員) の非芳香族複素環基 (例えば、ピペリジル
など。該複素環基は C_{1-6} アルキル-カルボニル基等を置換基として有していてもよい。)
が好ましい。]

などのアシル基で、

15 環 B がハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ば
れる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいベンゼン環である、
化合物 (I)。

(2) X がイミノ基の場合、

R^1 が $-(C=O)-R^3$ (R^3 は、前記と同意義を示す) または
 $-(C=O)NR''R'''$

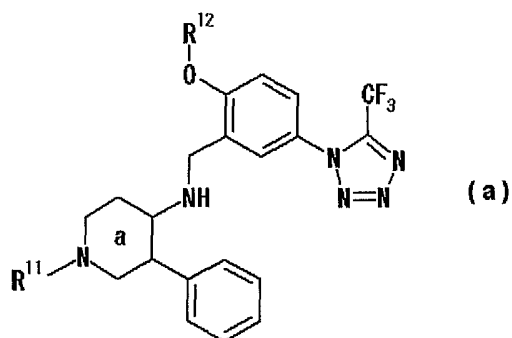
20 $[R''$ および R''' は、前記と同意義を示すが、 R'' は C_{1-6} アルコキシ等を置
換基として有していてもよい C_{1-6} アルキル基または炭素原子以外に酸素原子、
硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 ないし 7
員 (好ましくは 5 または 6 員) の非芳香族複素環基 (例えば、ピペリジルなど。
該複素環基は C_{1-6} アルキル-カルボニル基等を置換基として有していてもよ
25 い。)
が好ましく、 R''' は水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましい。]

などのアシル基で、

環Bがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよび炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5または6員）の複素環基（例えば、1H-または2H-テトラゾリルなど。

- 5 該複素環基はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル等を置換基として有していてもよい。）から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環と縮合していてもよいベンゼン環（例えば、フェニル、ベンゾフラニルなど。）である、
- 10 化合物（I）。

また、化合物（I）のなかでも好ましいものは、式（a）



[式中、

a 環は、さらに置換基を有していてもよいピペリジン環を示し、

- 15 R^{11} は、水素原子、または
 $R^{11'}-C(=O)-$ で示される基

[式中、

$R^{11'}$ は、

- (i) 置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基、
- 20 (i i) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、または
 (i i i) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基

(ただし、メトキシメチル基および1-アセチルピペリジン-4-イル基を除く)を示す。]を示し、

R^{12} は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を示す。]

- 5 で表される、光学活性な化合物またはその塩（以下、化合物（a）ともいう）が好ましい。

- $R^{11'}$ としての（i）「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」の「含窒素5または6員複素環基」としては、炭素原子と1個以上の窒素原子以外に、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を
- 10 1個ないし4個含む、含窒素5または6員芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の含窒素5または6員非芳香族複素環基等が挙げられる。

- 上記の「含窒素5または6員芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,
- 15 3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等が挙げられる。

- 上記の「含窒素5または6員非芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミ
- 20 ジニル等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」の「含窒素5または6員複素環基」としては、好ましくは含窒素5または6員非芳香族複素環基
- 25 であり、より好ましくは、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル等である。

- 該「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」の「含窒素5または6員複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、
- ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、
- 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
- 5 イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の
 C_{1-6} アルキル基等）、
- シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、
シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、
- 低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の
- 10 C_{2-6} アルキニル基等）、
- 低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソ
ブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、
- アラルキル基（例えば、ベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の
 C_{7-11} アラルキル基等）、
- 15 アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくは
フェニル基等）、
- 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の
 C_{1-6} アルコキシ基等）、
- 20 アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、
- 低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、
イソブチリル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、
- アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10} アリール
-カルボニル基等）、
- 25 低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピ
オニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル-カル
ボニルオキシ基等）、

- アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等）、
- カルボキシ基、
- 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
- 5 プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等）、
- アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシカルボニル基等）、
- 10 カルバモイル基、
- モノー、ジーまたはトリーハロゲノー低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノー、ジーまたはトリーハロゲノー C_{1-4} アルキル基等）、
- オキシ基、
- 15 アミノ基、
- イミノ基、
- アミノ基、
- モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー C_{1-4} アルキルアミノ基
- 20 等）、
- ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジー C_{1-4} アルキルアミノ基等）、
- 炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例
- 25 えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジ

- ヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等)、
- アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等)、
- 5 ヒドロキシ基、
- ニトロ基、
- シアノ基、
- メルカプト基、
- スルホ基、
- 10 スルフィノ基、
- ホスホノ基、
- スルファモイル基、
- モノ-アルキルスルファモイル基 (例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、
- 15 ジ-アルキルスルファモイル基 (例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等のジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、
- 20 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等)、
- アリールチオ基 (例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリールチオ基等)、
- 25 低級アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等)、

アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等）、

アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等）、

- 5 アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等）、

等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」の「含窒素5または6員複素環基」は、上記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし

- 10 5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっている。

ただし、「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」から1-アセチルピペリジン-4-イル基は除かれる。

「置換基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基」としては、

- 15 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基等を有していてもよい含窒素5または6員複素環基が好ましく、特に C_{1-6} アルキルスルホニル基を有していてもよい含窒素5または6員複素環基が好ましい。

$R^{11'}$ としての(i i)「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の

- 20 「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、

- ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、
25 ニトロ基、
シアノ基、
ヒドロキシ基、

- ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基等）、
- 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、
- アミノ基、
- モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、
- ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、
- カルボキシル基、
- 低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、
- 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等）、
- カルバモイル基、
- チオカルバモイル基、
- モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、

- ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基等）、
- アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のC₆₋₁₀アリールカルバモイル基等）、
- 5 アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等）、
- アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等）、
- ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフル
- 10 オロアセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、2-ヒドロキシアセチルアミノ等のハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基等）、
- オキシ基、
- 5～7員の複素環基、
- 15 ホルミルアミノ基、
- N-C₁₋₆アルキル-N-ホルミルアミノ（例えば、ホルミルメチルアミノ、エチルホルミルアミノ等）、
- ウレイド基、
- アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピ
- 20 ルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等）、
- アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等）、
- 25 アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等）、
- 等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「置換基」として表される「5～7員の複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む、5～7員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の5～7員の非芳香族複素環基等が挙げられる。「5～7員の複素環基」は、オキソ基等の置換基を有していてもよい。

該「5～7員の芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等が挙げられる。

上記の「5～7員の非芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等が挙げられる。

これらの非芳香族複素環基は、更に他の芳香族若しくは非芳香族の同素環若しくは複素環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」は、上記の置換基を、 C_{1-6} アルキル基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

ただし、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」から、メトキシメチル基は除かれる。

「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、



(式中、

R^{13} は、

(a) 水素原子、もしくは

(b) オキシ基、ヒドロキシ基等から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、かつ

5 R^{14} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示すか、または

R^{13} と R^{14} でオキシ基を有していてもよい5～7員環を形成していてもよい。)、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(3) ヒドロキシ基、

10 (4) オキシ基、

(5) アルキルチオ基、

(6) アルキルスルフィニル基、

(7) ウレイド、等から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であることが好ましい。

15 より好ましくは、

(1) $-NR^{13}R^{14}$

(式中、

R^{13} は、

(a) 水素原子、もしくは

20 (b) オキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、かつ

R^{14} は水素原子を示すか、または

R^{13} と R^{14} でオキシ基を有していてもよい5～7員環を形成していてもよい。)、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

25 (3) ヒドロキシ基および

(4) オキシ基

から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である。

$R^{11'}$ としての (i i i) 「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」の「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられる。

- 5 「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」の「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、上記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基と同様の置換基が例示できる。

「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、無置換の C_{1-6} アルコキシ基が好ましい。

- 10 R^{12} は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を示す。
 C_{1-3} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等が挙げられる。

C_{3-6} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

- 15 R^{12} としては、水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルが好ましく、水素原子またはメチルであることがより好ましい。

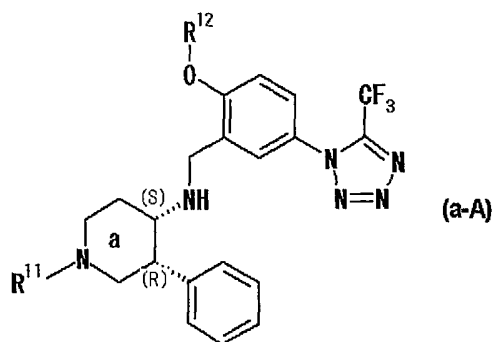
a 環は、さらに置換基を有していてもよいピペリジン環を示す。即ち、a 環は、1 位の R^{11} 、4 位の NH および 3 位のフェニル基以外に、さらに 1 ないし 8 個の置換基を有していてもよい。

- 20 「置換基を有していてもよいピペリジン環」の「ピペリジン環」が有していてもよい置換基としては、 $R^{11'}$ として示される「置換基を有していてもよい含窒素 5 または 6 員複素環基」および「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基として例示したものと同様な置換基が挙げられる。

a 環は、 R^{11} 、NH およびフェニル基以外に置換基を有さないものが好まし

- 25 い。

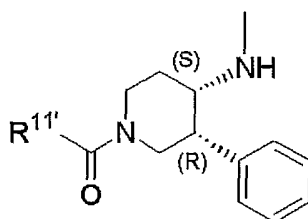
光学活性な化合物 (a) は、式 (a-A)



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

で示される配置（即ち、ピペリジン環の 3 位と 4 位がシス配置）を有する化合物であることが好ましい。

5 化合物（a）中、ピペリジン環の部分構造が式：



で示される化合物であって、

$R^{11'}$ が

(i) C_{1-6} アルキルスルホニル基を有していてもよい含窒素 5 または 6 員複素

10 環基、

(i i)

(1) $-NR^{13}R^{14}$ （式中、

R^{13} は、

(a) 水素原子、もしくは

15 (b) オキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、かつ

R^{14} は水素原子であるか、または

R^{13} と R^{14} でオキシ基を有していてもよい 5～7 員環を形成していてもよい。）、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル基

(3) ヒドロキシ基、および

(4) オキソ基

から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(i i i) C_{1-6} アルコキシ基であり、

- 5 R^{12} が水素原子またはメチルである、化合物が好ましい。

なお、化合物 (A) は化合物 (I) の範囲に包含される。

- 「化合物 (I) もしくはその塩」および「化合物 (A) もしくはその塩」における「塩」としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属
- 10 塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、
- 15 ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン
- 20 酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

- このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基
- 25 を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩

酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

「化合物（A）もしくはその塩またはそのプロドラッグ」および「化合物

- 5 （I）もしくはその塩またはそのプロドラッグ」の「プロドラッグ」は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩に変化する化合物をいう。
- 10

- 化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩のプロドラッグとしては、化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）またはその塩のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）またはその塩のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）またはその塩のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）またはその塩のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド
- 15
- 20
- 25

化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (A) もしくは化合物 (I) またはその塩から製造することができる。

また、化合物 (A) もしくは化合物 (I) またはその塩のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件で化合物 (A) もしくは化合物 (I) またはその塩に変化するものであってもよい。

以下、単に「化合物 (A)」および「化合物 (I)」と述べた場合は、特に断りがない限り、それらの塩およびそれらのプロドラッグもこれらの定義に含まれるものとする。

10 また、本発明の医薬組成物において、化合物 (A) および化合物 (I) は、溶媒和物、例えば、水和物をその範囲内に包含する。また、化合物 (A) および化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

化合物 (I) が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいはジアステレオマーなどの異性体が存在しうる。このような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も化合物 (I) またはその塩に含まれる。化合物 (I) は、活性面からみて、シス体が好ましい。

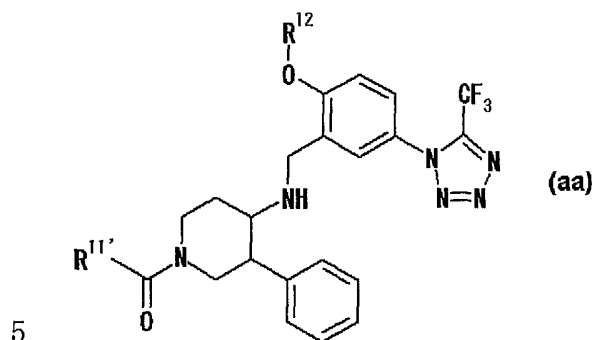
化合物 (A) および化合物 (I) は、例えば、WO 03/101964 に開示される製造法により製造することができる。

また、化合物 (a) は、以下の方法でも製造することができる。なお、原料化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば、後述の塩と同様のもの等が挙げられる。

また、各工程で得られる化合物は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。

化合物 (a) のうち、 R^{11} が $R^{11'} - (C=O) - (R^{11'})$ (は上記と同意義を示す) である式 (a a) :

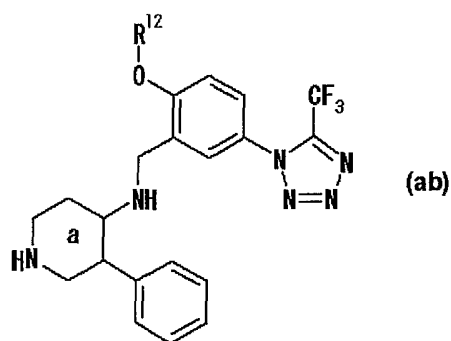


[式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (a a) と称する) は、下記のA法あるいはB法を用いて製造することができる。

[A法]

10 化合物 (a a) は、式 (a b) :



[式中、各記号は上記と同意義を示す。]

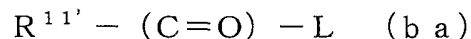
で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (a b) と称する) と、アシル化剤である式 (b) :

15 $R^{11'} COOH$ (b)

[式中、 $R^{11'}$ は上記と同意義を示す。]

で表される化合物もしくはその塩（以下、化合物（b）と称する）またはその反応性誘導体とを反応させることによって製造できる。

化合物（b）の反応性誘導体としては、例えば、式（b a）：



- 5 〔式中、Lは脱離基を示し、 $R^{11'}$ は上記と同意義を示す。〕

で表される化合物またはその塩（以下、反応性誘導体（b a）と称する）が用いられる。

Lで示される脱離基としては、例えば、

ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、

- 10 置換スルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等の C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基；ベンジルスルホニルオキシ基等の C_{7-16} アラールキルスルホニルオキシ基等）、
- アシルオキシ基（アセトキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、ベンゾイル
- 15 オキシ等）、
- ヘテロ環またはアリール基（コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニル等）で置換されたオキシ基、
- ヘテロ環（イミダゾール等）
- 等が挙げられる。

- 20 本反応は、化合物（b）、反応性誘導体（b a）や化合物（a b）の種類により異なるが、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。

- 化合物（a b）と化合物（b）の反応は、例えば、特開昭58-43979号などに記載された方法に従って、塩基の存在下、有機リン化合物を作用させるこ
- 25 とによって行われる。ここで用いられる有機リン化合物としては、例えば、メチル o-フェニレンホスファイト、エチル o-フェニレンホスファイト（EPPA）などのアルキル o-フェニレンホスファイト、フェニル o-フェニレンホ

スファイト、p-クロロフェニル o-フェニレンホスファイトなどのアリール
o-フェニレンホスファイトなどが用いられるが、特にEPFAが好ましい。塩
基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ
チルアミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジ(n-ブチル)アミン、ジイソブチ
5 ルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどのアルキルアミン類、ピリジン、2,6-
ールチジンなどの環状アミンなどが用いられるが、なかでもジイソプロピルエチ
ルアミンなどの有機三級アミンが好適である。化合物(b)、塩基および縮合剤
の使用量は、通常、化合物(ab) 1モルに対し、それぞれ約1~約10モル、
好ましくは約1~約5モル程度である。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トル
10 エン等の炭化水素類；エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエ
ーテル類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロ
ゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ピリジン等の
芳香族アミン類等が挙げられ、適宜混合して用いても良い。反応温度は通常、約
-10℃~約150℃、好ましくは約0℃~約100℃であり、反応時間は、通
15 常、約15分間~約24時間、好ましくは約30分間~約16時間である。

化合物(ab)と化合物(ba)の反応において、溶媒としては、例えば、ベ
ンゼン、トルエン等の炭化水素類；エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロ
フラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメ
タン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；
20 ピリジン等の芳香族アミン類；水等が挙げられ、適宜混合して用いても良い。

また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカ
リ金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；炭酸
ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩；酢酸ナトリウム等の酢酸塩；トリメチル
アミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の3級アミン類；ピリジン、
25 ピコリン、N,N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類等が挙げられる。塩基
の使用量は、例えば、化合物(ab) 1モルに対して、約1~約100モル、好
ましくは約1~約10モルである。

化合物 (b a) の使用量は、通常、化合物 (a b) 1 モルに対して、約 1 ～約 10 モル、好ましくは約 1 ～約 3 モルである。

反応温度は、通常、約 -10°C ～約 150°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C であり、反応時間は、通常、約 15 分間～約 24 時間、好ましくは約 30 分間～
5 約 16 時間である。

A 法において原料化合物として用いる化合物 (a b) は、後述する B 法により得られる化合物 (a a) を脱アシル化反応等に付すことにより製造することが出来る。

このような脱アシル化反応は、公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社
10 1999 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodore W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) 等に記載されている方法またはそれに準ずる方法により行うことができる。当該反応は、化合物 (a a) の種類により異なるが、通常、酸または塩基の存在下、必要に応じて反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

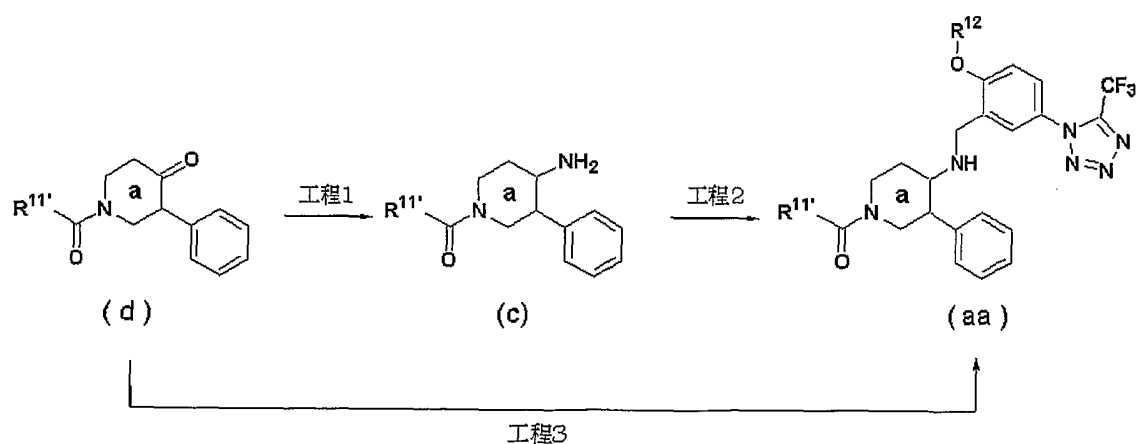
15 酸としては、鉱酸類 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等)、カルボン酸類 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等)、スルホン酸類 (例えば、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等)、ルイス酸類 (例えば、塩化アルミニウム、塩化スズ、臭化亜鉛等) 等が挙げられ、必要に応じて 2 種以上を混合して用いても良い。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物 (a a) 1 モルに対して、約 0.1 モル以上であり、溶媒と
20 して用いることもできる。

塩基としては、無機塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコキシド等) または有機塩基 (トリメチル
25 アミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の環状アミン等) 等が挙げられ、なかでも水

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド等が好適である。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なり、通常、化合物（a a）1モルに対して、約0.1～約10モル、好ましくは約0.1～約5モルである。

- 5 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸エチル等のエステル類；酢酸等のカルボン酸類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 10 反応温度は、例えば、約-50℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃の範囲であり、反応時間は化合物（a a）の種類、反応温度等によって異なるが、例えば、約0.5～約100時間、好ましくは約0.5～約24時間である。

[B法]



[式中、各記号は上記と同意義を示す。]

本方法において原料化合物として用いる化合物（d）は、WO 03/101964号公報に記載の製造法等に準じて製造することができる。

（工程1）

本工程は、式（d）で示される化合物（以下、化合物（d）と称する）をイミンまたはオキシムに変換した後、還元反応に付すことにより、式（c）で示される化合物（以下、アミン体（c）と称する）へ変換する工程である。

化合物（d）のイミンまたはオキシムへの変換は、公知の方法を用いて行うことが出来、例えば、反応に不活性な溶媒中、種々のアミン類を用いて行うことが出来る。

アミン類としては、アンモニア水、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニア類；ヒドロキシルアミン、O-メチルヒドロキシルアミン、O-ベンジルヒドロキシルアミン等のヒドロキシルアミン類；ベンジルアミン、アミノジフェニルメタン、1-フェニルエチルアミン等の有機アミン類等が挙げられ、これらは塩酸塩、硫酸塩等塩の形で用いてもよく、あるいはそれらの水溶液を用いることも出来る。アミン類の使用量は、化合物（d）1モルに対して、例えば、約1～約50モルであり、好ましくは約1～約10モルである。

反応に不活性な溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。このような触媒としては、鉱酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等）、カルボン酸類（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）、スルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、ルイス酸類

(例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化チタン等)、酢酸塩(例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等)、モレキュラーシーブス(例えば、モレキュラーシーブス3A、4A、5A等)、脱水剤(例えば、硫酸マグネシウム等)等が挙げられる。触媒の使用量は、化合物(d) 1モルに対して、例えば、約0.01~約50モルであり、好ましくは約0.1~約10モルである。

反応温度は、通常、約0℃~約200℃、好ましくは約20℃~約150℃であり、反応時間は、通常、約0.5時間~約48時間、好ましくは約0.5時間~約24時間である。

10 イミンまたはオキシムのアミン体(c)への変換は、反応に不活性な溶媒中、種々の還元反応により行うことが出来る。このような還元反応は、自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。

金属水素化物としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体(ボラン-THF錯体、カテコールボラン等)等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。金属水素化物の使用量は、例えば、イミンまたはオキシム1モルに対して、約1~約50モル、好ましくは約1~約10モルである。

金属水素化物による還元反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメ

チルホルムアミド；ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -80°C ～約 80°C 、好ましくは約 -40°C ～約 40°C であり、反応時間は、通常、約5分間～約48時間、好ましくは約1時間～約2
5 4時間である。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム等のパラジウム類；展開ニッケル触媒等のニッケル類；酸化白金、白金炭素等の白金類；ロジウム炭素等のロジウム類等が挙げられる。その使用量はイミンまたはオキシム1
10 モルに対して、約0.001～約1モル、好ましくは約0.01～約0.5モルである。

接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、
15 クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；水またはそれらの混合物が挙げられる。

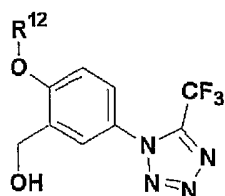
反応が行われる水素圧は、通常、約1～約50気圧であり、好ましくは約1～
20 約10気圧である。反応温度は、通常、約 0°C ～約 150°C 、好ましくは約 20°C ～約 100°C であり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約40時間である。

本工程では、中間体であるイミンまたはオキシムを単離することなく、次の還元反応を行ない、化合物（d）から直接アミン体（c）を得ることも出来る。こ
25 の場合、反応混合物のpHは約4から約5とするのが好ましい。

（工程2）

本工程は、アミン体 (c) を、アルキル化反応または還元的アルキル化反応に付すことにより、化合物 (a a) へ変換する工程である。

アルキル化反応は自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、アミン体 (c) をアルキル化剤である式 (e) :

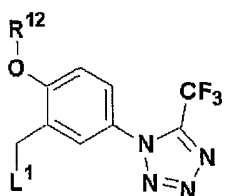


5 (e)

[式中の記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物もしくはその塩 (以下、化合物 (e) と称する) またはその反応性誘導体と反応させることにより行うことが出来る。

化合物 (e) の反応性誘導体としては、例えば、式 (e a) :



10 (ea)

[式中、L¹は脱離基を、R¹²は上記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩 (以下、反応性誘導体 (e a) と称する) が挙げられる。

L¹で示される脱離基としては、例えば、

- 15 ハロゲン原子 (例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) 、
置換スルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニル
オキシ等の C₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ基 ; ベンゼンスルホニルオキシ、p
ートルエンスルホニルオキシ等の C₆₋₁₄ アリールスルホニルオキシ基 ; ベンジル
スルホニルオキシ基等の C₇₋₁₆ アラルキルスルホニルオキシ基 ; メトキシスルホ
20 ニルオキシ基等の C₁₋₆ アルコキシスルホニルオキシ基等) 、

ヘテロ環またはアリール基（コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニル等）で置換されたオキシ基、ヘテロ環（イミダゾール等）等が挙げられる。

- 5 アルキル化剤として化合物（e）または上記反応性誘導体（e a）を用いる反応は、反応性誘導体（e a）やアミン体（c）の種類により異なるが、通常、溶媒中、塩基の存在下、化合物（e）または反応性誘導体（e a）をアミン体（c）と反応させることにより行うことが出来る。

- 10 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトン等のケトン類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等を挙げることが出来、適宜混合して用いてもよい。

- 15 塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N，N-ジメチルアニリン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、例えば、アミン体（c）1モルに対して、約1～約100モル、好ましくは約1～約10モルである。

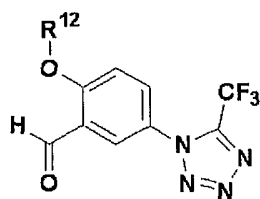
- 20 反応性誘導体（e a）としては、例えば、ハライド類（例えば、クロリド、ブロミド、ヨーダイド等）、硫酸エステル類、またはスルホン酸エステル類（例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート等）等が挙げられ、特にハライド類が好ましく使用される。化合物（e）または反応性誘導体（e a）の使用量は、例えば、アミン体（c）1モルに対して、約1～約5モル、好ましくは約1～約3モルである。

- 25 必要に応じ、添加物を加え、反応を促進させることも出来る。このような添加物としては、例えば、よう化ナトリウム、よう化カリウム等のよう化物の塩が挙

げられ、その使用量は、アミン体 (c) 1 モルに対して、約 0.1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 0.1 ～ 約 5 モルである。

反応温度は、通常、約 -10°C ～ 約 200°C 、好ましくは約 0°C ～ 約 110°C であり、反応時間は、通常、約 0.5 時間 ～ 約 48 時間、好ましくは約 0.5 時間 ～ 約 16 時間である。

還元的アルキル化反応は自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、アミン体 (c) を式 (f) :



(f)

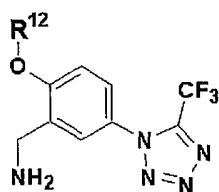
[式中の記号は上記と同意義を示す。]

- 10 で表される化合物もしくはその塩（以下、化合物 (f) と称する）と反応させ、生成したイミンまたはイミニウムイオンを還元反応に付すことによって行うことが出来る。

イミンまたはイミニウムイオンの生成反応およびその還元反応は、工程 1 において記載した方法に準じて行うことが出来る。

- 15 本工程において、中間体であるイミンまたはイミニウムイオンを単離することなく、次の還元反応を行ない、アミン体 (c) から直接化合物 (a a) を得ることも出来る。この場合、反応混合物の pH は約 4 から約 5 とするのが好ましい。
(工程 3)

- 20 本反応は、化合物 (d) を還元的アミノ化反応に付すことにより、化合物 (a a) へ変換する工程である。本反応は自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、化合物 (d) を、式 (g) :



(g)

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

で表される化合物もしくはその塩（以下、化合物（g）と称する）と反応させ、生成したイミンまたはイミニウムイオンを還元反応に付すことにより行うことが出来る。

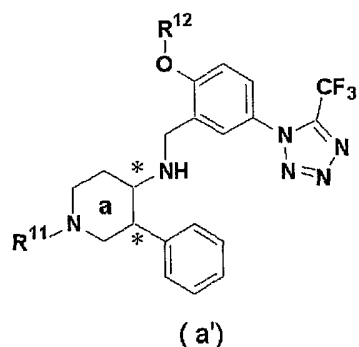
イミンまたはイミニウムイオンの生成反応およびその還元反応は、工程 1 において記載した方法に準じて行うことが出来る。

本工程において、中間体であるイミンまたはイミニウムイオンを単離することなく、次の還元反応を行ない、化合物（d）から直接化合物（a a）を得ることも出来る。この場合、反応混合物の pH は約 4 から約 5 とするのが好ましい。

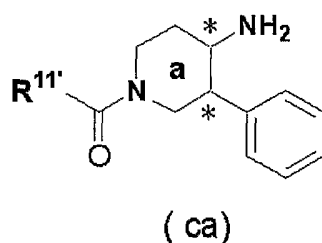
上記 A 法あるいは B 法に記載の方法により得られた化合物（a a）を、種々のアシル化反応、アルキル化反応等の縮合反応あるいは酸化反応、還元反応等、公知の反応に付すことにより、さらに誘導化することも出来る。このような反応は自体公知の方法に準じて行うことが出来る。

化合物（a b）またはアミン体（c）のラセミ体から自体公知の方法に従って光学分割することにより得られる光学活性体を、上記 A 法、B 法に従い反応させることにより、光学活性な化合物（a）を製造することも出来る。このような光学分割法としては、例えば、後述の分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が挙げられる。

光学活性な化合物（a）の中でも、特にアミノ基とフェニル基がシス配置を有する式（a'）：



〔式中の記号は前記と同意義を示す。アミノ基とフェニル基はシス配置の関係である。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（a'）と称する）は、上記B法工程2において光学活性な式（ca）：

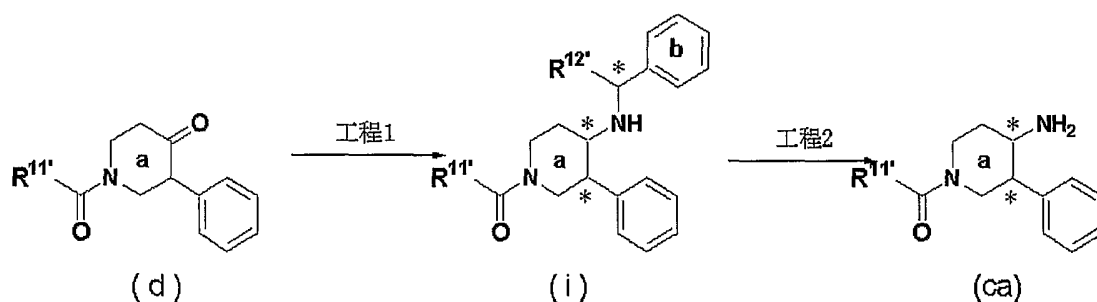


5

〔式中の記号は前記と同意義を示す。アミノ基とフェニル基はシス配置の関係である。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（ca）と称する）を用い、A法、B法に従って反応させることにより製造することが出来る。原料化合物として用いる光学活性な化合物（ca）は、以下に示すC法によって製造できる。

10

〔C法〕



〔式中、R^{12'}は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、b環は、置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕

15

- $R^{1,2'}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロ
- 5 プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、アラ
- 10 ラルキル基（例えば、ベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラ
- ラルキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくはフェニル基等）等が挙げられる。

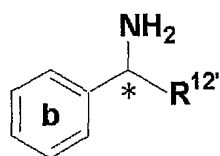
「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、上記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示できる。

- 15 $R^{1,2'}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 C_{1-3} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

- b 環で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」の「ベンゼン環」の置換基としては、(i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）、(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）および (iii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個有する5または6員の芳香族複素環基（例、テトラゾール）等が挙げられる。また、該ベンゼン環は上記「芳香族複素環基」やベンゼン環と縮合していてもよい。

- 25 (工程1)

本工程は、化合物 (d) と式 (h) :



(h)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕

で表される光学活性なアミンまたはその塩（以下、光学活性なアミン（h）と称する）とを縮合させてイミンを得、これを水素化することにより、アミノ基とフェニル基がシス配置である式（i）で表される化合物またはその塩（以下化合物（i）と称する）へ変換する工程である。

化合物（d）に光学活性なアミン（h）を反応させ、イミンに変換する工程は、自体公知の方法を用いて行うことが出来るが、例えば、反応に不活性な溶媒中、光学活性なアミン（h）を用い、必要に応じて触媒を用いて行うことが出来る。

10 本反応において用いられる光学活性なアミン（h）は置換基を有していてもよい光学活性な1-フェニルエチルアミン誘導体であり、例えば、（R）-または（S）-1-フェニルエチルアミン、（R）-または（S）-1-フェニルプロピルアミン、（R）-または（S）-1-（1-ナフチル）エチルアミン、（R）-または（S）-1-（2-ナフチル）エチルアミン、（R）-または（S）-1-（4-トルイル）エチルアミン等が挙げられる。特に（R）-または（S）-1-フェニルエチルアミンが好ましい。

光学活性なアミン（h）の使用量は、化合物（d）1モルに対して、約0.9～約1.0モル、好ましくは約1～約2モルである。

20 本反応において用いられる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさず、原料化合物を可溶化するものであれば特に制限されず、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル

類；N，N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。とりわけトルエンが好ましい。溶媒の使用量は、化合物（d）と光学活性なアミン（h）の溶解度等により適宜決定される。無溶媒に近い状態から、化合物（d）の100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常、化合物（d）に対して5～30重量倍用いることが好ましい。

必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。このような触媒としては、鉱酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等）、カルボン酸類（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）、スルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、ルイス酸類（例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化チタン等）、酢酸塩（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等）、モレキュラーシーブス（例えば、モレキュラーシーブス3A、4A、5A等）が挙げられる。好ましくはルイス酸であり、特に塩化アルミニウムが好適である。触媒の使用量は、化合物（IV）1モルに対して、例えば、約0.01～約10モルであり、好ましくは約0.02～約1モルである。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、通常、約30℃～約200℃、好ましくは約50℃～約150℃であり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間、好ましくは約0.1時間～約24時間である。

本反応において、自体公知の共沸脱水操作により反応を促進させることも出来る。

イミンを水素化することにより、光学活性な化合物（i）へ変換する工程は、自体公知の方法を用いて行うことが出来るが、例えば、反応に不活性な溶媒中、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。

金属水素化物としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジブチルアルミニウム

ム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体（ボラン-THF錯体、カテコールボラン等）等が挙げられる。なかでも、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。金属水素化物の使用量は、例えば、イミン1モルに対して、
5 約1～約50モル、好ましくは約1～約10モルである。

この際用いられる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさず、原料化合物を可溶化するものであれば特に制限されず、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、
10 ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒の使用量は、無溶媒に近い状態から、イミンの約100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常、イミンに対して、約5～約30重量倍用いることが好ましい。
15

反応温度は、通常、約-80℃～約200℃、好ましくは約-50℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約12時間である。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム等のパラジウム類；展開ニッケル触媒等のニッケル類；酸化白金、白金炭素等の白金類；ロジウム炭素等のロジウム類等が挙げられる。これら触媒の中で、ニッケルを担持する不均一触媒が好ましく、特にラネーニッケルが好ましい。その使用量は、イミン1モルに対して、約0.001～約10モル、好ましくは約0.1～約5モル
20 である。
25

接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベ

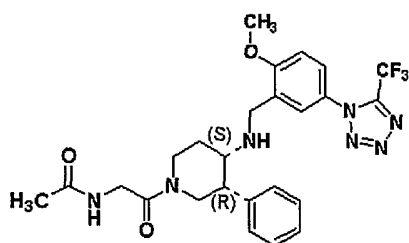
- ンジルアルコール等のアルコール類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；
- 5 N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；水またはそれらの混合物が挙げられる。好ましい溶媒はアルコールであり、とりわけエタノールが好ましい。溶媒の使用量は、無溶媒に近い状態から、イミンの約100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常、イミンに対して約5～約30重量倍用いることが好ましい。
- 10 水素化は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。反応が行われる水素圧は、通常、約0.1～約5MPaであり、好ましくは約0.1～約1MPaである。反応温度は、通常、約0℃～約150℃、好ましくは約20℃～約50℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約120時間である。
- 15 (工程2)
- 本工程は、工程1で得られた化合物(i)を加水素分解に付すことにより、アミノ基とフェニル基がシス配置である化合物(ca)を得る工程である。このような加水素分解反応は、自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、接触水素添加反応による方法が挙げられる。
- 20 接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる触媒としては、担体に遷移金属を担持させた不均一触媒が挙げられる。不均一触媒としては、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム等のパラジウム類；展開ニッケル触媒等のニッケル類；酸化白金、白金炭素等の白金類；ロジウム炭素等のロジウム類等が挙げられる。これら触媒の中で、
- 25 パラジウムを担持する不均一触媒が好ましく、特にパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素が好ましい。その使用量は、化合物(i)1モルに対して、約0.0001～約1モル、好ましくは約0.0001～約0.5モルである。

接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；水またはそれらの混合物が挙げられる。好ましい溶媒はアルコールであり、とりわけエタノールが好ましい。溶媒の使用量は、無溶媒に近い状態から、化合物（i）の約100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常、化合物（i）に対して、約5～約30重量倍用いることが好ましい。

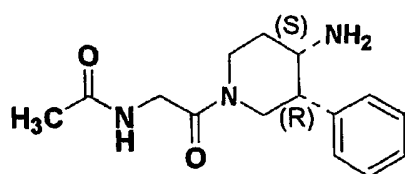
水素化は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。反応が行なわれる水素圧は、例えば、通常、約0.1～約5 MPaであり、好ましくは約0.1～約1 MPaである。反応温度は、通常、約0℃～約200℃、好ましくは約20℃～約60℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約120時間である。

本方法において、中間体である化合物（i）を単離することなく、次の加水素分解を行ない、化合物（d）から直接化合物（ca）を得ることも出来る。

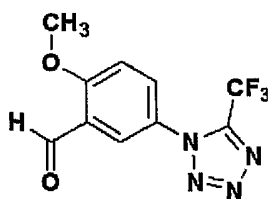
20 光学活性な式



で表される化合物（A）またはその塩は、前記A法またはB法により製造できるが、原料化合物であるアミン体として光学活性な式



で表されるN- {2- [(3 R, 4 S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドまたはその塩を用い、前記B法
 5 工程2に従って、アルキル化反応または還元的アルキル化反応に付することによ
 り製造するのが好ましい。本反応は還元的アルキル化反応の方がより好ましく、
 N- {2- [(3 R, 4 S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドまたはその塩と式



で表される2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾ
 10 ル-1-イル] ベンズアルデヒドまたはその塩とを反応させ、生成したイミン
 またはイミニウムイオンを還元反応に付することによって行うことができる。イ
 ミンまたはイミニウムイオンの生成反応およびその還元反応はB法工程2におい
 て記載した方法に準じて行うことができる。

イミンまたはイミニウムイオンの生成反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさな
 15 い溶媒中で行なわれる。このような溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン
 等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホル
 ム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒド
 ロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、酢酸など
 のカルボン酸類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベ
 20 ンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N
 -ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメ

チルスルホキシドなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。このような触媒としては、鉍酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、スルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、ルイス酸類（例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三弗化ホウ素、塩化チタンなど）、酢酸塩（酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、モレキュラーシーブス（モレキュラーシーブス 3A、4A、5A など）が挙げられる。触媒の使用量は、化合物（I I）1 モルに対して、例えば、0～50 モルであり、好ましくは0～10 モルである。

反応温度は、通常、約0℃～約200℃、好ましくは約20℃～約150℃であり、反応時間は、通常、約0.5時間～約48時間、好ましくは約0.5時間～約24時間である。

ここで生成したイミンは例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができるが、単離せずにそのまま還元反応を行う方が好ましい。

イミンまたはイミニウムイオンの還元反応は、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。

「還元剤としての金属水素化物」としては、B法工程1に例示した金属水素化物が挙げられるが、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどであり、最も好ましくは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。還元剤の使用量は、例えば、イミンあるいはイミニウムイオン1モルに対して、約1～約50モル、好ましくは約1～約10モルである。また、反応溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、酢酸

- などのカルボン酸類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましい溶媒はカルボン酸類、ハロゲン化炭化水素類およびエステル類である。より好ましくはカルボン酸類とハロゲン化炭化水素類、カルボン酸類とエステル類の混合溶媒である。とりわけカルボン酸類では酢酸、ハロゲン化炭化水素類ではジクロロメタン、エステル類では酢酸エチルが好ましい。中でも好ましいのは、ジクロロメタンと酢酸、酢酸エチルと酢酸の混合溶媒である。
- 5 必要に応じ、添加物を加えることにより反応を有利に進めることが出来る。添加物としては、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、N，N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類など）が好ましく、なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好適である。その使用量は、例えば、イミンあるいはイミニウムイオン1モルに対して、約0.001～約10モル、好ましくは約0.01～約5モルである。
- 10 反応温度は、通常、約-80℃～約80℃、好ましくは約-40℃～約40℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約48時間、好ましくは約1時間～約24時間である。
- 20 接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる「触媒」としては、B法工程1に例示した触媒が挙げられるが、好ましくは、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウムなどのパラジウム類があり、最も好ましくはパラジウム炭素である。触媒の使用量は約0.001～約1当量、好ましくは約0.01～約0.5当量である。
- 25 接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類；ジクロロメ

タン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；酢酸などのカルボン酸類；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましい溶媒はアミド類およびエステル類である。より好ましくはアミド類とエステル類の混合溶媒である。とりわけアミド類ではN，N-ジメチルアセトアミド、エステル類では酢酸エチルが好ましい。最も好ましいのは、N，N-ジメチルアセトアミドと酢酸エチルの混合溶媒である。

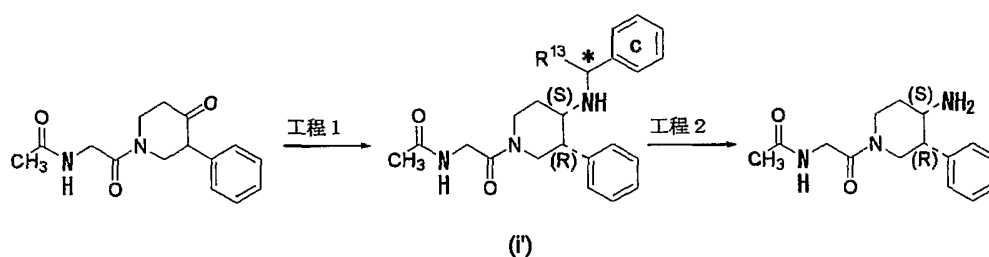
必要に応じ、添加物を加えることにより反応を有利に進めることが出来る。添加物としては、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、N，N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類など）が好ましく、なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好適である。その使用量は約0.001～10当量、好ましくは約0.01～5当量である。

反応が行われる水素圧は、通常、約1～約50気圧であり、好ましくは約1～約10気圧である。反応温度は、通常、約0℃～約150℃、好ましくは約20℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約40時間である。

イミンあるいはイミニウムイオンの還元反応は、接触水素添加反応の方がより好ましい。

原料化合物として用いる光学活性なアミン体であるN- {2- [(3R, 4S)-4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミドまたはその塩は以下に示すD法によって製造できる。

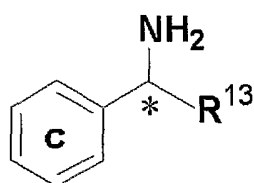
[D法]



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

(工程 1)

本工程はC法工程 1 において記載した方法に準じて行うことが出来る。本工程
5 はN-[2-オキソ-2-(4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル)エチル] アセトアミドと光学活性なアミン



(h')

[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、光学活性な
アミン (h') と称する）またはその塩とを縮合させ、イミンに変換した後、水
10 素化することにより (i') へ変換する工程である。

N-[2-オキソ-2-(4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル)エチル] アセトアミドと光学活性なアミン (h') を反応させ、イミンに変換する工程は、それ自体公知の方法を用いて行うことが出来るが、例えば、反応に不
15 活性な溶媒中、光学活性なアミン (h') を用い、必要に応じ触媒を用いて行うことが出来る。

本反応において用いられる光学活性なアミン (h') は置換基を有していてもよい1-フェニルエチルアミン誘導体であり、(S)-配置の光学異性体が望ましい。例えば、[(1S)-1-フェニルエチル]アミン、[(1S)-1-フェニルプロピル]アミン、[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、
20 [(1S)-1-(2-ナフチル)エチル]アミン、[(1S)-1-(4-ト

ルイル) エチル] アミンなどが挙げられる。特に [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミンが好ましい。光学活性なアミン (V I I I') の使用量は、N - [2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニルピペリジーン - 1 - イル) エチル] アセトアミド 1 モルに対して、約 0.9 ~ 約 1.0 モル、好ましくは約 1 ~ 約 2 モルである。

本反応において用いられる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさず、原料化合物を可溶化するものであれば特に制限されず、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。とりわけトルエンが好ましい。溶媒の使用量は、N - [2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニルピペリジーン - 1 - イル) エチル] アセトアミドと (V I I I') の溶解度などにより適宜決定される。無溶媒に近い状態から、N - [2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニルピペリジーン - 1 - イル) エチル] アセトアミドの 100 重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常約 5 ~ 約 30 重量倍用いることが好ましい。

必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。このような触媒としては、鉱酸類 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カルボン酸類 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など)、スルホン酸類 (例えば、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸など)、ルイス酸類 (例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三弗化ホウ素、塩化チタンなど)、酢酸塩 (酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、モレキュラーシーブス (モレキュラーシーブス 3 A、4 A、5 A など) が挙げられる。好ましくはスルホン酸類であり、特に p - トルエンスルホン酸が好適である。触媒の使用量

は、N-〔2-オキソ-2-（4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル）エチル〕アセトアミド1モルに対して、例えば、約0.001～約10モルであり、好ましくは約0.01～約1モルである。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、通常、約30℃～約200℃、好ましくは約50℃～約150℃であり、反応時間は、通常、約0.1時間～約48時間、好ましくは約0.1時間～約24時間である。

本反応において、自体公知の共沸脱水操作により反応を促進させることも出来る。

次にイミンを水素化することによって光学活性な化合物（i'）へ変換するが、
10 光学活性なアミン（h'）として〔（1S）-1-フェニルエチル〕アミンを用いた場合には、光学活性な化合物（i'）としてはN-〔2-オキソ-2-（（3R, 4S）-3-フェニル-4-〔（1S）-1-フェニルエチル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル）エチル〕アセトアミドが得られる。

本水素化反応は、それ自体公知の方法を用いて行うことが出来るが、反応に不
15 活性な溶媒中、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。中でも接触水素添加反応の方がより好ましい。

還元剤としての「金属水素化物」としては、B法工程1に例示した金属水素化物が挙げられる。

還元剤の使用量は、例えば、基質（イミン）1モルに対して約1～約50モル、
20 好ましくは約1～約10モルである。この際用いられる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさず、原料化合物を可溶化するものであれば特に制限されず、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、
25 2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

溶媒の使用量は、無溶媒に近い状態から、基質の100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常基質に対して約5～約30重量倍用いることが好ましい。反応温度は、通常、約-80℃～約200℃、好ましくは約-50℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約12時間である。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる「触媒」としては、B法工程1に例示した触媒が挙げられるが、好ましくは、ニッケル触媒が好ましく、特に展開ニッケル触媒が好ましい。その使用量は約0.001～約10当量、好ましくは約0.1～約5当量である。接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸などのカルボン酸類；水あるいはそれらの混合物が用いられる。好ましい溶媒はアルコール類および芳香族炭化水素類である。より好ましくはアルコール類と芳香族炭化水素類の混合溶媒である。とりわけアルコール類ではエタノールが好ましく、芳香族炭化水素類ではトルエンが好ましい。最も好ましいのは、エタノールとトルエンの混合溶媒である。溶媒の使用量は、無溶媒に近い状態から、基質の100重量倍以下の溶媒中までで反応を行うことができるが、通常基質に対して約5～約30重量倍用いることが好ましい。

必要に応じ、添加物を加えることにより反応を有利に進めることが出来る。添加物としては、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、N，N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類など）が好ましく、なか

でもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好適である。その使用量は約0.001～約10当量、好ましくは約0.01～約5当量である。

水素化は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。反応が行われる水素圧は、通常、約0.01～約5MPaであり、好ましくは約0.1～約1MPaである。反応温度は、通常、約0℃～約150℃、好ましくは約20℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約120時間である。

工程1で得られるイミンは例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができるが、単離せずにそのまま還元反応を行う方が好ましい。また、本方法において、上記イミンの生成反応および還元反応を同時に行ない、N-[2-オキソ-2-(4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]アセトアミドから直接光学活性な化合物(i')を得ることも出来る。

(工程2)

15 本工程は、工程1で得られた化合物(i')を加水素分解に付すことにより、N-{2-[(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミドまたはその塩を得る工程である。このような加水素分解反応は、それ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、接触水素添加反応による方法が挙げられる。

20 接触水素添加反応は、水素雰囲気中触媒存在下に行うことが出来る。用いられる触媒としては、不均一触媒が用いられる。不均一触媒としては例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウムなどのパラジウム類、展開ニッケル触媒などのニッケル類；酸化白金、白金炭素などの白金類、酢酸ロジウムなどのロジウム類などが挙げられる。これら触媒の中で、パラジウムを担持する不均一触媒が好ましく、特にパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素が好ましい。

25 その使用量は0.0001～1当量、好ましくは0.001～0.5当量である。接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒

としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベン
ジルアルコールなどのアルコール類；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素
類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、
クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジメトキシエタ
5 ン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエス
テル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドなど
のアミド類；酢酸などのカルボン酸類；水あるいはそれらの混合物が用いられる。
好ましい溶媒はアルコールであり、とりわけエタノールが好ましい。溶媒の使用
量は、無溶媒に近い状態から、基質の100重量倍以下の溶媒中までで反応を行
10 うことができるが、通常基質に対して約5～約30重量倍用いることが好ましい。
水素化は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。
反応が行なわれる水素圧は、例えば、通常、約0.1～約5MPaであり、好ま
しくは約0.1～約1MPaである。反応温度は、通常、約0℃～約200℃、
好ましくは約20℃～約60℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約120
15 時間である。

本方法において、中間体である化合物（i'）を単離することなく、上記イミ
ンの生成反応、イミンの水素化および加水素分解を同時に行ない、N-〔2-オ
キソ-2-（4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル）エチル〕アセト
アミドから直接、N-〔2-〔（3R，4S）-4-アミノ-3-フェニルピペ
20 リジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕アセトアミドまたはその塩を得るこ
とも出来る。

N-〔2-〔（3R，4S）-4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イ
ル〕-2-オキソエチル〕アセトアミドは、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグ
ラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。

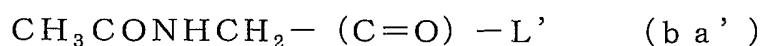
25 上記の方法においてN-〔2-〔（3R，4S）-4-アミノ-3-フェニル
ピペリジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕アセトアミドが遊離化合物として
得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素

酸など)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)との塩を生成させることもでき、N- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドが塩の形態で得られる場合、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。N- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドは有機酸との塩の形態で得られるのが好ましく、メタンスルホン酸塩が最も好ましい。メタンスルホン酸塩を形成させる際の酸の使用量は、N- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド1モルに対して、例えば約0.9~約5モルであり、好ましくは約0.9~約2モルである。

本方法で得られるN- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドのメタンスルホン酸塩は化学純度(99%以上)、エナンチオマー過剰率(99.5% ee以上)、ジアステレオマー過剰率(99.5% de以上)と極めて高く、高品質である。

D法工程1の原料化合物として用いるN- [2-オキソ-2-(4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル) エチル] アセトアミドは、例えば、基質として3-フェニルピペリジン-4-オンまたはその塩を用い、アシル化剤であるN-アセチルグリシンもしくはその塩の反応性誘導体とを反応させることによって製造できる。

N-アセチルグリシンまたはその塩の反応性誘導体としては、例えば、式(b a') :



25

[式中、L' は脱離基を示す。] で表される化合物(以下、反応性誘導体(b a') と称する) またはその塩が用いられる。

L'で示される脱離基としては、A法で用いる反応性誘導体(b a)のLで示される脱離基で例示したものが挙げられる。

アシル化剤としてN-アセチルグリシンを用いる場合には、例えば、縮合剤を用いることによって製造できる。該「縮合剤」としては、例えば、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、ジ-(N-スクシンイミジル)カルボナート、N-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-3'-スルホン酸塩、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化合物塩、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン化合物塩、有機リン化合物などが挙げられる。

該「有機リン化合物」については、例えば、特開昭58-43979号などに記載された方法に従って塩基の存在下、反応させる。該「有機リン化合物」としては、例えばメチルフェニレンホスフェイト、エチルオ-フェニレンホスフェイト(EPPA)などのアルキルオ-フェニレンホスフェイト、フェニルオ-フェニレンホスフェイト、p-クロロフェニルオ-フェニレンホスフェイトなどのアリールオ-フェニレンホスフェイト、ジフェニルホスホリルアジドなどが用いられる。

該「縮合剤」の使用量は、通常、基質1モルに対して1~10モル、好ましくは1~3モルである。

本反応は、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ピリジンなどの芳香族アミン類、アセトニトリルなどのニトリル類、水などが例示でき、適宜混合溶媒として用いても良い。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリ

ウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、基質1
5 モルに対して、約0.5～約100モル、好ましくは約0.5～約10モルである。

反応性誘導体 (b a') の使用量は、通常、基質1モルに対して約1～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。反応温度は、通常、約-10℃～約1
10 50℃、好ましくは約0℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約15分間～約24時間、好ましくは約30分間～約16時間である。

アシル化剤としては、N-アセチルグリシンが最も好ましい。この場合、縮合剤を用いる方法が望ましく、塩基を添加することがさらに好ましい。中でも、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
15 塩酸塩を用い、塩基としてトリエチルアミンを添加することが最も好ましい。この場合、溶媒としてはアセトニトリルを用いるのが好ましい。

上記の方法において化合物(a)が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等）、有機酸（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸等）、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウム等）または有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン等）等との塩を生成させることもでき、化合物(a)が塩の形態で
20 得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば化合物（a）の塩として例示したものが挙げられる。

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

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

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

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

1) 分別再結晶法

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

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（東ソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズ等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有

機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、C P - C h i r a s i l - D e X C B（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1，2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物（a）は、結晶であってもよい。

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

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

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成

法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水等が用いられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1 : 1 ないし 1 : 100（容積比））で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えばノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。

結晶化法の好適な例としては、化合物（a）を20～120℃の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる結晶は、例えばろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。

上記の製造法で得られる化合物（a）の結晶は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。

また、生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現等）にも優れ、医薬として極めて有用である。

化合物（a）の結晶としては、化合物（A）（好ましくはフリー体）の結晶が好ましく用いられる。

- 5 化合物Aの結晶としては、例えば、約107℃～約119℃の融点を有し、粉末X線結晶回析により、面間隔（d値）約5.83、約5.17、約4.61、約4.00、約3.40オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示すもの（A型結晶）が挙げられる。

- あるいは、約124℃～約134℃の融点を有し、粉末X線結晶回析により、
10 面間隔（d値）約7.26、約4.61、約4.54、約4.38、約3.63オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示すもの（B型結晶）も挙げられる。

- 化合物（A）の結晶は、化合物（a）またはその塩で例示した「結晶化法」を適用して得ることができるが、「溶液からの結晶化法」を適用するのがより望ましい。
15

- 上記「A型結晶」は、低い温度の過飽和状態から晶析することが望ましい。過飽和状態の温度は好ましくは46℃未満であり、さらに好ましくは30℃以下であり、最も好ましくは20℃以下である。過飽和状態においては、必要に応じて、約107℃～約119℃の融点を有する結晶を種晶として添加してもよい。晶析
20 方法は、化合物（a）またはその塩で例示した「結晶化法」を適用することができるが、「溶液からの結晶化法」を適用するのが好ましい。用いられる溶媒としては、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、
25 ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N，N-ジメチルホルムアミド

等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、水などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」により過飽和状態にする方法としてより好ましくは、溶解度の高い溶媒に化合物(A)の結晶を溶解しておいて溶解度の低い溶媒を添加することによって行う。溶解度の高い溶媒としてエタノールを用いて溶解し水を添加する方法および溶解度の高い溶媒として酢酸エチルを用いて溶解しジイソプロピルエーテルもしくはヘプタンを添加する方法がより好ましい。中でも溶解度の高い溶媒として酢酸エチルを用いて溶解しヘプタンを添加する方法が最も好ましい。このようにして得られる結晶は、例えばろ過などによって単離することができる。

上記「B型結晶」は、高い温度の過飽和状態から晶析することが望ましい。過飽和状態の温度は好ましくは46℃以上であり、さらに好ましくは50℃以上であり、最も好ましくは55℃以上である。過飽和状態においては、必要に応じて、約124℃～約134℃の融点を有する結晶を種晶として添加してもよい。晶析方法は、化合物(a)またはその塩で例示した「結晶化法」を適用することができるが、「溶液からの結晶化法」を適用するのが好ましい。用いられる溶媒としては、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、ケトン類(例、アセトン等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、酸アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、水などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」により過飽和状態にする方法としてより好ましくは、溶解度の高い溶媒に化合物(A)の結晶を溶解しておいて溶解度の低い溶媒を添加することによって行う。溶解度の高い溶媒としてテトラヒドロフランを用いて

溶解しジイソプロピルエーテルもしくはヘプタンを添加する方法がより好ましい。
このようにして得られる結晶は、例えばろ過などによって単離することができる。

本発明の医薬組成物中における化合物（A）または化合物（I）の含有量は、
医薬組成物全体の量に対して、0.3重量%～65重量%、好ましくは0.3重
5 量%～50重量%、より好ましくは0.3重量%～35重量%である。

本発明の医薬組成物は、上記化合物（A）もしくは化合物（I）またはその塩
と共に、糖類および親水性不溶性物質を含む。上記「糖類」としては、例えば、
二糖類（例、マルトース、スクロース、セルビオース、ラクトース）、糖アルコ
ール類（例、マンニトール（マンニット）、エリスリトール、キシリトール、マ
10 ルチトール、ソルビトール等）、単糖類（例えば、アラビノース、キシロース、
リボース、2-デオキシリボース、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、
ソルボース、ラムノース、フコース等）、オリゴ糖（マルトトリオース、ラフィ
ノース糖、スタキオース等）等が挙げられるが、化合物（A）または化合物
（I）の溶出安定性を良好にするという観点から、好ましくは二糖類および糖ア
15 ルコール類であり、より好ましくは糖アルコール類であり、特に好ましくはマン
ニトールである。

上記「糖類」は、医薬組成物全体の量に対して30重量%～90重量%、好ま
しくは40重量%～90重量%、より好ましくは50重量%～90重量%の量で
医薬組成物に配合される。

20 上記「親水性水不溶性物質」とは、水にほとんど溶解しないが親水性官能基を
有し、容易に水に親和する物質のことを意味し、例えば、セルロース類（例、結
晶セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒド
ロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメ
チルセルロースナトリウム等）、デンプン類（例、コーンスターチ等）等が挙げ
25 られるが、化合物（A）または化合物（I）の溶出安定性を良好にするという観
点から、好ましくはセルロース類であり、より好ましくは結晶セルロースおよび
低置換ヒドロキシプロピルセルロースである。

上記「親水性水不溶性物質」は、医薬組成物全体の量に対して5重量%～40重量%、好ましくは5重量%～25重量%、より好ましくは5重量%～10重量%の量で医薬組成物に配合される。

また、上記「糖類」の含有量と「親水性水不溶性物質」の含有量との比は2以上、好ましくは2～15の範囲であり、より好ましくは3～9の範囲である。

また、本発明の医薬組成物は、上記化合物（A）もしくは化合物（I）、糖類および親水性水不溶性物質に加えて、溶出安定性を損なわない範囲で、医薬組成物の製剤に通常用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、香料、遮光剤、可塑剤等の各種添加剤を含んでもよい。

10 当該「賦形剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。

当該「崩壊剤」としては、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスリンクドインソルブルポリビニルピロリドン
15 などが挙げられる。

当該「結合剤」としては、例えば、 α 化デンプン、ゼラチン、アラビアゴム粉末、ポリビニルピロリドン、デキストリン、プルランなどが挙げられる。

当該「滑沢剤」としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

20 当該「着色剤」としては、例えば黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄などが挙げられる。

当該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモンフレーバー、ライムフレーバー、オレンジフレーバー、ストロベリーフレーバー、メントールなどが挙げられる。

25 当該「遮光剤」としては、例えば酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

当該「可塑剤」としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、コポリビドンなどが挙げられる。

本発明の医薬組成物の好ましい一態様としては、上記の成分に加えてさらに、タルクまたは／およびステアリン酸マグネシウムを含むものが挙げられる。

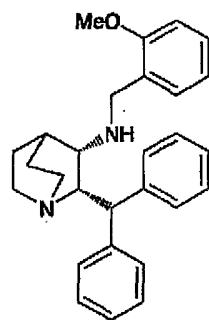
- 5 本発明の医薬組成物の剤形は、特に限定されないが、円形または楕円形等の錠剤の素錠、およびその被覆錠剤などの錠剤が好ましく、被覆錠剤がより好ましい。

また、本発明の他の実施態様としては、マンニトール、結晶セルロースおよび塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤を含有する固形医薬組成物が挙げられる。

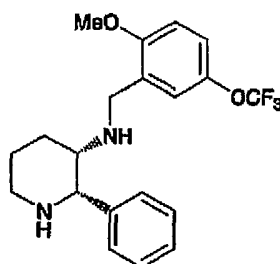
- 10 ここで、上記「塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤」の「塩基性基」とは、水素イオンとの親和性を有する基、また、電子対の供与性を示す基であり、例えば、アミノ基、グアニジノ基等が挙げられる。

このような塩基性基を有する「塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤」としては、例えば、化合物（A）、化合物（I）、欧州特許出願公開第436, 3

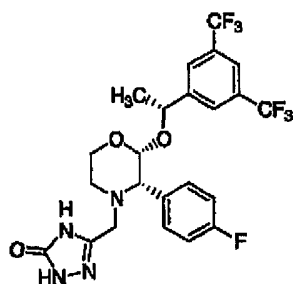
- 15 34号明細書記載の式



で表される化合物、国際公開第92/17449号パンフレット記載の式



で表される化合物、国際公開第 9 5 / 1 6 6 7 9 号パンフレット記載の式



で表される化合物等が挙げられ、好ましくは化合物（A）、化合物（I）である。

[製造方法]

- 5 本発明の固形医薬組成物は、その剤形に応じて採用される公知の方法を組み合わせることによって、製造することができる。各工程の条件は、常法に従い決定すればよい。

好ましくは、本発明の固形医薬組成物は、化合物（A）または化合物（I）、糖類および親水性水不溶性物質を含む混合物を造粒することにより製造される。

- 10 造粒は通常用いられる造粒機を用いて行われるが、薬物の親水性の向上および含量均一性の向上という点から、湿式造粒法または流動層造粒で造粒することが好ましい。

上記造粒は、好ましくは約 0 ないし 1 0 0 °C で行われる。用いられる化合物

（A）または化合物（I）、糖類および親水性水不溶性物質の量は、それぞれ上

- 15 述したとおりである。

得られる顆粒は、5 0 μ m ないし 1 . 5 mm の粒子を 5 0 % 以上（好ましくは 1 5 0 μ m ないし 1 . 0 mm の粒子を 5 0 % 以上）含む。水分の除去の目的で、得られた顆粒は、約 1 0 ないし 8 0 °C で約 0 . 0 1 ないし 7 2 時間、乾燥してもよい。

- 20 さらに、調製した顆粒を整粒してもよい。整粒には通常、パワーミルなどの市販の整粒機が用いられる。整粒後の顆粒は約 5 0 μ m ないし 1 . 5 mm の粒子を 5 0 % 以上（好ましくは 1 5 0 μ m ないし 1 . 0 mm の粒子を 5 0 % 以上）含む。これらに、さらにクロスカルメロースナトリウムなどの崩壊剤およびステアリン

酸マグネシウムなどの滑沢剤を加えてもよい。これらの混合には通常、タンブラー混合機などの市販の混合機が用いられる。用いられる崩壊剤の量および滑沢剤の含量は、通常の製剤に用いられる量よりも若干多く、それぞれ約0.1ないし50重量%および約0.1ないし10重量%である。

- 5 得られた混合顆粒を顆粒剤としてそのまま用いてもよいが、通常、丸剤、錠剤、カプセル剤などの剤形に仕立てられる。好ましくは、円形錠剤やオーバル、オブロング型錠剤などの錠剤に成形される。成形には錠剤機などの市販の成形機が用いられる。錠剤に成形する際の打錠圧は通常、約1ないし25kNである。円形錠剤は、通常、直径約5ないし20mm、厚さ約1ないし10mmである。オーバル型錠剤は、通常、長径約7ないし20mm、短径約5ないし15mm、厚さ約1ないし10mmである。オブロング型錠剤は、通常、長径約7ないし20mm、短径約5ないし15mm、厚さ約1ないし10mmである。
- 10

- 上記で得られた錠剤は、被覆製剤とするために、さらにフィルムコーティングを施してもよい。フィルムコーティング操作としては通常、パンコーティング装置などが使用される。フィルムコーティング錠としては、円形錠剤をフィルムコーティングしたものやオーバル型錠剤をフィルムコーティングしたもの、オブロング型錠剤をフィルムコーティングしたものがあげられる。フィルムコーティング液は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのフィルムコーティング用高分子をたとえば水などの溶媒に溶解または懸濁させることによって調製できる。
- 15
- 20 該フィルムコーティング液には、さらに、着色剤や遮光剤を配合させることが好ましい。フィルムコーティング液を噴霧している時の製品（錠剤）温度は約10ないし100℃にコントロールすることが好ましい。約30ないし80℃にコントロールすることがより好ましく、約40ないし60℃にコントロールすることがさらに好ましい。

- 25 上記のように得られた本発明の固形医薬組成物は、溶出安定性に優れている。

具体的には、本発明の医薬組成物において、40℃、75%相対湿度下で2ヶ月保存後の化合物（A）または化合物（I）の溶出率（%）と溶出率初期値との

差が±25%以内、好ましくは±20%以内、より好ましくは±10%以内である。

また、本発明の医薬組成物において、初期相対湿度5%～75%で密封後、40℃で2ヶ月保存後の化合物(A)または化合物(I)の溶出率(%)と溶出率初期値との差が±25%以内、好ましくは±20%以内、より好ましくは±10%以内である。

化合物(A)または化合物(I)は、カプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用の他、優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキニンA受容体拮抗作用を有する一方、毒性が低く、安全である。

従って、上記化合物を含む本発明の医薬組成物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対して、例えば、以下のようなサブスタンスP関連疾患の安全な予防・治療剤として使用することができる。

(1) 下部尿路疾患〔例えば、頻尿、尿失禁、過活動膀胱、間質性膀胱炎などの排尿異常、骨盤内臓痛など〕

(2) 消化器疾患〔例えば、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌(例えば、ヘリコバクター・ピロリなど)に起因する異常(例えば、胃炎、胃潰瘍など)、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、嘔吐、悪心など〕

(3) 炎症性もしくはアレルギー性疾患〔例えば、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、気管支炎、喀痰、網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患など〕

(4) 骨・関節疾患〔例えば、関節リウマチ(慢性関節リウマチ)、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗鬆症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化

症、骨減少症、骨ページェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎及びそれらの類似疾患における関節組織の破壊など]

(5) 呼吸器疾患〔例えば、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、

5 慢性閉塞性肺疾患、咳など]

(6) 感染症〔H I V感染症、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ状球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳

10 症、敗血症、セプシス、重症セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群など]

(7) 癌〔例えば、原発性、転移性または再発性の、乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌、肛門癌）、食道癌、十二指腸癌、頭頸部癌（舌癌、咽頭癌、喉頭癌）、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝

15 臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮癌（子宮体癌、子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、A I D Sに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、子宮筋腫、骨芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、癌性の中皮腫瘍、白血病などの腫瘍、ホジキン病な
20 ど]

(8) 中枢神経疾患〔例えば、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（A L S）、ハンチントン舞踏病、糖尿病性ニューロパシー、多発性硬化症など）、精神疾患（例、統合失調症（精神分裂病）、うつ病、躁病、不安神経症、脅迫神経
25 症、恐慌性障害、てんかん、アルコール依存症、不安症状、不快精神状態など）、中枢および末梢神経障害（例、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、むち打ち症など）、記憶障

害（例、老年期痴呆、健忘症、脳血管痴呆など）、脳血管障害（例、脳出血、脳梗塞等の障害及びその後遺症・合併症、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳血液関門の障害など）、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、脳血管閉塞後の中枢
5 機能低下症、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、睡眠障害（不眠症）など]

（９）循環器疾患〔例えば、急性冠動脈症候群（例、急性心筋梗塞、不安定狭心症など）、末梢動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病、冠動脈インターベンション（経皮的冠動脈形成術（P T C A）、アテレクトミー（D C A）、ステント
10 留置等）後の再狭窄、冠動脈バイパス手術後の再狭窄、その他の末梢動脈におけるインターベンション（血管形成術、アテレクトミー、ステント留置等）及びバイパス手術後の再狭窄、虚血性心疾患（例、心筋梗塞、狭心症など）、心筋炎、間歇性跛行、ラクネ梗塞、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症など）、心不全（急性心不全、うっ血性を含む慢性心不全）、不整脈、動脈硬化巣の進展、
15 血栓症、高血圧症、高血圧性耳鳴り、低血圧症など]

（１０）疼痛〔例えば、偏頭痛、神経痛など]

（１１）自己免疫疾患〔例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病など]

20 （１２）肝疾患〔例えば、慢性を含む肝炎、肝硬変、間質性肝疾患など]

（１３）膵疾患〔例えば、慢性を含む膵炎など]

（１４）腎疾患〔例えば、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症など]

25 （１５）代謝性疾患〔例えば、糖尿病（インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など）、耐糖能異常、肥満、前立腺肥大症、性的機能不全など]

(16) 内分泌疾患〔例えば、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など〕

(17) その他の疾患

- 1) 移植片拒絶反応〔例えば、移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患など〕
- 2) 血液・血球成分の性状異常〔例えば、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、多発性骨髄症など〕
- 3) 婦人科疾患〔例えば、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患など〕
- 4) 皮膚疾患〔例えば、ケロイド、血管腫、乾癬、掻痒など〕
- 5) 眼疾患〔例えば、緑内障、高眼圧症など〕
- 6) 耳鼻咽喉疾患〔例えば、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など〕
- 7) 環境・職業性因子による疾患〔例えば、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など〕
- 8) 運動失調
- 9) 慢性疲労症候群

なお、本発明の医薬組成物は、造粒以外の方法、例えば、混和、混練、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法でも製造できる。製剤の製造に関しては、例えば日本薬局方製剤総則の各項などを参照できる。また本発明の医薬製剤は、有効成分と生体内分解性高分子化合物とを含む徐放剤に成形してもよい。該徐放剤の調製は、特開平9-263545号公報に記載の方法に準ずることができる。

本発明の医薬組成物の投与量は、化合物（A）もしくは化合物（I）またはの種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、排尿異常の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物

(A) もしくは化合物 (I) として約 0.005 ~ 50 mg、好ましくは約 0.05 ~ 10 mg、さらに好ましくは約 0.2 ~ 4 mg を含む本発明の医薬組成物を、1 ~ 3 回に分割投与できる。

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

本発明の医薬組成物は、必要に応じて、溶出安定性を損なわない範囲で、化合物 (A) もしくは化合物 (I) 以外の医薬活性成分を適量配合してもよいし、または他の医薬活性成分と併用して使用することもできる。

化合物 (A) もしくは化合物 (I) と他の医薬活性成分とを併用することにより、(1) 化合物 (A) もしくは化合物 (I) または他の医薬活性成分を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる。より具体的には、化合物 (A) もしくは化合物 (I) と抗コリン剤または NK-2 受容体アンタゴニストを併用した場合、抗コリン剤または NK-2 受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができるので、例えば、口渇等の副作用の軽減を図ることができる；

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、化合物 (A) もしくは化合物 (I) と併用する薬物を選択することができる；

(3) 化合物 (A) もしくは化合物 (I) と作用機序が異なる他の医薬活性成分を選択することにより、治療期間を長く設定することができる；

(4) 化合物 (A) もしくは化合物 (I) と作用機序が異なる他の医薬活性成分を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる；

(5) 化合物 (A) もしくは化合物 (I) と他の医薬活性成分とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

化合物（A）もしくは化合物（I）とともに本発明の医薬組成物に配合し得るまたは本発明の医薬組成物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する）としては、例えば、以下のようなものが用いられる。

（１）糖尿病治療剤

- 5 インスリン製剤〔例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導體（例、INS-1等）など〕、インスリン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、JTT-501、
- 10 MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセ
- 15 トヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、
- 20 AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等。

25 （２）糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、ミナルレ

スタット (ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3等)、AGE阻害剤(例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド (ALT-766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チオプリド等)等。

(3) 抗高脂血症剤

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

(4) 降圧剤

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

(5) 抗肥満剤

中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等。

(6) 利尿剤

キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジ

- ド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等。

(7) 化学療法剤

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

(8) 免疫療法剤

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

- 20 (9) 動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤

- プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホル

モン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等。

(10) 消炎剤

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

(11) その他

- 糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、中枢神経系作用薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピンなどの抗うつ薬）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、インドールアミン取り込み阻害薬（例、フロキセチン、パロキセチン）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、GABA取り込み阻害薬（例、チアガビン）、 α_2 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、プロテインキナーゼC阻害剤（例、LY-333531）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン類）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）、ドーパミン受容体拮抗薬（例、ハロペリドール）、セロトニン受容体作動薬（例、クエン酸タンドスピロン、スマトリプタン、テガセロッド）、セロトニン受容体拮抗薬（例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン）、セロトニン取り込み阻害薬（例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン）、睡眠導入剤（例、トリアゾラム、ゾルピデム）、睡眠薬（例、ラメルテオン）、抗コリン剤、 α_1 受容体遮断薬（例、タムスロシン）、筋弛緩薬（例、バクロフェンなど）、カリウムチャンネル開口薬（例、ニコランジル）、クロライドチャンネル開口薬（例、ルビプロストン）、カルシウ

- ムチャンネル遮断薬（例、ニフェジピン）、アルツハイマー病予防・治療薬（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）、パーキンソン病治療薬（例、L-ドーパ）、多発性硬化症予防・治療薬（例、インターフェロン $\beta-1a$ ）、ヒスタミン H_1 受容体阻害薬（例、塩酸プロメタジン）、プロトンポンプ阻害薬
- 5 （例、ランソプラゾール、オメプラゾール）、抗血栓薬（例、アスピリン、シロスタゾール）、NK-2受容体アンタゴニスト、NK-3受容体アンタゴニスト（例、タルネタント）、HIV感染症治療薬（サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラピン）、慢性閉塞性肺疾患治療薬（サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト）等。
- 10 抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メペンゾラート、フラボキサート、ピレンゼピン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたは
- 15 その塩（例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンゼピン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど）などが用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩（例、塩化オキシブチニン、
- 20 酒石酸トルテロジンなど）が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミンなど）なども使用することができる。

NK-2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968 (sareduant)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのピペリジン誘導体、RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体、SB-414240などのキノリン

誘導体、ZM-253270などのピロロピリミジン誘導体、MEN11420 (nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-2291)、MEN10376、S16474などのプソイドペプチド誘導体、その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、またはそれらの塩などが挙げられる。

化合物(A)もしくは化合物(I)と併用薬物とを配合または併用する本発明の医薬組成物には、(1)化合物(A)もしくは化合物(I)と併用薬物とを含有する医薬組成物として単一に製剤化されたもの、(2)化合物(A)もしくは化合物(I)を含む医薬組成物と併用薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。以下、これらを総称して本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、化合物(A)もしくは化合物(I)および併用薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのまま若しくは薬学的に許容され得る担体などと混合し、上述した本発明の医薬組成物と同様の方法により製剤化することができる。

本発明の併用剤の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬組成物の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。化合物(A)もしくは化合物(I)と併用薬物との合計として、その投与量は、副作用の問題とならない範囲で、特に限定されないが、通常、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.005~100mg、好ましくは約0.05~50mgであり、更に好ましくは約0.2~30mgであり、これを通常1日1~3回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の医薬組成物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の医薬組成物を投与してもよいし、本発明の医薬組成物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与

した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の医薬組成物を投与する方法が挙げられる。本発明の医薬組成物を先に投与する場合、本発明の医薬組成物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬

5 物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の医薬組成物約0.005～100mg/kgを1日量として経口投与する。

10 本発明の併用剤において、併用剤全体に対する本発明の医薬組成物の含有量は、併用剤の形態によって相違するが、通常、併用剤全体に対して0.3重量%～65重量%、好ましくは0.1～50重量%、さらに好ましくは0.5～20重量%程度である。

上記のとおり、化合物(A)または化合物(I)はタキキニン受容体拮抗作用

15 を有する。従って、当該化合物を含む本発明の医薬組成物は、下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患に代表される疾患、より具体的には過活動膀胱、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、悪心、うつ病、不安神経症、不安症状、骨盤内臓痛または間質性膀胱炎などの疾患の予防・治療剤として使用することができる。

20 本発明の医薬組成物の投与量は、治療すべき患者の症状により種々選択できる。例えば、化合物(A)もしくは化合物(I)として、通常、成人1人あたり、経口投与の場合、例えば約1mg～約500mg、好ましくは約5mg～約100mg、非経口投与の場合、約0.1mg～約100mg、さらに好ましくは約0.3mg～約10mgの範囲から選択でき、これらを1日1～3回に分けて投与で

25 きる。

実施例

以下に、参考例、調製例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 5 参考例、調製例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC (Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー) による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製のシリカゲル60F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。
- 10 また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60 (70-230メッシュ) を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

実施例、調製例、参考例における略号の意味は以下の通りである。

- 15 NMR : 核磁気共鳴スペクトル
 LC-MS : 液体クロマトグラフィー質量分析スペクトル
 ESI : エレクトロスプレーイオン化法
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド, THF : テトラヒドロフラン, DMSO : ジメチルスルホキシド, IPE : ジイソプロピルエーテル, EPPA : エチル
 20 チル ーフェニレンホスフェイト, NaBH(OAc)₃ : トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム, HOBt · H₂O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物, WSC · HCl : 1-エチルー3-(ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩, Et₃N : トリエチルアミン, Hz : ヘルツ, J : カップリング定数, m : マルチプレット, q : クワルテット, t : トリプレット, d :
 25 ダブルレット, s : シングレット, br : ブロード, like : 近似, M : 分子イオンピーク, cis : シス, trans : トランス, Rf : リターデーション

ファクター，N：規定濃度，M：モル濃度，MPa：メガパスカル，wt%：重量パーセント，Boc：tert-ブチルオキシカルボニル。

実施例、調製例、参考例におけるLC-MSは以下の条件により測定した。

LC-MS（条件A）

5 測定機器：ウォータース社 LC-MSシステム

HPLC部：アジレント社 HP1100

MS部：ウォータース社 ZQ

HPLC条件

10 カラム：CAPCELL PAK C18UG120、S-3 μ m、2.0×50mm（資生堂）

溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

15 グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10）、4.00分（A液/B液=5/95）、5.50分（A液/B液=5/95）、5.51分（A液/B液=90/10）、5.51分（A液/B液=10/90）、8.00分（A液/B液=90/10）

注入量：2 μ L、流速：0.5mL/min、検出法：UV220nm

MS条件

イオン化法：ESI

20 LC-MS（条件B）

測定機器：ウォータース社 LC-MSシステム

HPLC部：アジレント社 HP1100

MS部：マイクロマス社 ZMD

HPLC条件

25 カラム：CAPCELL PAK C18UG120、S-3 μ m、1.5×35mm（資生堂）

溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液＝90/10）、2.00分（A液/B液＝5/95）、2.75分（A液/B液＝5/95）、2.76分
5 （A液/B液＝90/10）、3.60分（A液/B液＝90/10）

注入量：2 μ L、流速：0.5 mL/min、検出法：UV 220 nm

MS条件

イオン化法：ESI

実施例、調製例、参考例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行
10 った。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC Comb i P r e p ODS-A S-5 μ m、50×20m
m

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ
15 酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液＝95/5）、1.00分（A液/B液＝95/5）、5.20分（A液/B液＝5/95）、6.40分（A液/B液＝5/95）、6.50分（A液/B液＝95/5）、6.60分（A液/B液＝95/5）

20 流速：25 mL/min、検出法：UV 220 nm

参考例1

c i s -4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3
-フェニルピペリジーン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

(工程1)

25 3-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル) アミノ]-2-フェニルプロパン酸エチル (1.0 g) および炭酸ナトリウム (0.72 g) のアセトニトリル (2 mL) 溶液にベンジルブロミド (0.64 g) を加え、75℃で2時間攪拌

した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 3-[ベンジル(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-フェニルプロパン酸エチルが無色油状物(1.20 g)として得られた。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, t like, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.35-2.48 (2H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=13.0, 9.8\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=9.8\text{ Hz}, 5.4\text{ Hz}$), 4.02-4.24 (4H, m), 7.19-7.40 (10H, m)。

(工程2)

- 水素化ナトリウム(60%油性, 0.27 g)のベンゼン(6.1 mL)溶液に、工程1で得られた化合物(1.30 g)のエタノール(1.4 mL)溶液を加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、濃塩酸(1.7 mL)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣に酢酸(4 mL)および濃塩酸(4 mL)を加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣に水および酢酸エチルを注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10)にて分離・精製することにより 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-5-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-3-ピリジンカルボン酸エチルが無色油状物(0.46 g)として得られた。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.62 (1H, dd, $J=11.6, 6.2\text{ Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=11.6, 5.2\text{ Hz}$), 3.23-3.40 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.64-3.74 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.24-7.38 (10H, m)。

(工程3)

工程2で得られた化合物(15.0 g)の酢酸(90 mL)溶液に濃塩酸(90 mL)を加え、120℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルを注ぎ、水酸化ナトリウム水で塩基性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより1-ベンジル-3-フェニル-4-ピペリジノンが無色油状物(10.4 g)として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.47–2.85 (4H, m), 3.00–3.25 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.81 (1H, dd, $J = 10.0, 5.6 \text{ Hz}$), 7.19–7.40 (10H, m)。

(工程4)

工程3で得られた化合物(2.00 g)、塩酸(0.2 mL)およびパラジウム炭素(10 wt%, 0.30 g)のエタノール(30 mL)溶液を、0.5 MPaの水素雰囲気下、40℃で3時間攪拌した。触媒をろ別した後、反応溶液を減圧下に濃縮することにより粗3-フェニル-4-ピペリドンが淡黄色粉末として得られた。得られた生成物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

(工程5)

工程4で得られた化合物(3.47 g)および Et_3N (2.76 mL)のアセトニトリル(50 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(6.55 g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて分離・精製することにより4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルが白色粉末(3.90 g, 71%)として得られた。得られた生成物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

(工程6)

工程5で得られた化合物 (9.70 g) のTHF (100 mL) 溶液に1 mL
— s e l e c t r i d e / T H F (78 mL) 溶液を−78℃で加え、0℃で1
時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、生成物
を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗
5 浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて分離・精製することによ
り粗4-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブ
チルエステル (9.32 g, 95%) が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.50 (9H, s), 2.57 (2H,
10 t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.45–3.75 (3H, m), 4.10–4.40
(2H, m), 7.15–7.21 (2H, m), 7.28–7.41 (3H,
m)。

(工程7)

工程6で得られた化合物 (3.02 g) のDMF (30 mL) 溶液に水素化ナ
15 トリウム (60%油性, 0.87 g) を加えた後、室温で30分間攪拌した。反
応液に3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (5.00 g) を
室温で加えた後、さらに1時間攪拌した。反応液を水に注いだ後、生成物を酢酸
エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、
乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
20 ラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて分離・精製することにより標
題化合物が無色油状物 (4.07 g, 74%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (9H, s), 1.70–1.8
5 (1H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.87–2.95 (1H,
m), 3.08–3.20 (1H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.
25 84–3.90 (1H, b r s), 3.90–4.20 (2H, m), 4.1
9 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$),

7. 20–7. 40 (5H, m), 7. 53 (2H, s), 7. 73 (1H, s)。

参考例 2

4-[(2-メトキシベンジル) アミノ]-3-フェニルピペリジン-1-カル
5 ボン酸 tert-ブチルエステル
(工程 1)

参考例 1 の工程 5 で得られた化合物 (8. 82 g), ヒドロキシルアミン 塩
酸塩 (6. 67 g) および酢酸ナトリウム (7. 88 g) のエタノール (50 m
L) および水 (20 mL) 混合溶液を 75℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を水
10 に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水
溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去することにより 4-
(ヒドロキシイミノ)-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-
ブチルエステルが白色ペースト状物質として得られた。得られた生成物はこれ
以上精製することなく次の工程に用いた。

15 (工程 2)

工程 1 で得られた化合物およびラネーニッケル (約 30 g) の THF (150
mL) およびエタノール (150 mL) 混合溶液を 5 気圧の水素雰囲気下, 5
0℃で 6 時間攪拌した。触媒をろ別後, ろ液を減圧下に留去することにより 4-
アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
20 (8. 79 g) が無色固形物として得られた。得られた生成物はこれ以上精製す
ることなく次の工程に用いた。

(工程 3)

工程 2 で得られた化合物 (4. 00 g) および o-アニスアルデヒド (1. 9
7 g) の酢酸 (0. 15 mL) および塩化メチレン (40 mL) 混合溶液に Na
25 BH(OAc)₃ (9. 20 g) を加え, 室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧
下に留去した後, 残渣を酢酸エチルおよび水混合液に注いだ。有機層を飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去

した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて分離・精製することにより *c i s* 体の標題化合物が無色油状物（3.41 g, 76%）として、*t r a n s* 体の標題化合物が無色油状物（0.96 g, 16%）として、それぞれ得られた。

5 *c i s* 体：R_f＝0.6（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）。

t r a n s 体：R_f＝0.2（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）。

参考例3

c i s－3－ベンズヒドリル－4－[[3,5－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 *t e r t*－ブチルエステル

10 （工程1）

1－アセチル－4－ピペリジノン（77 g）を塩化メチレン（300 mL）に溶解し、氷冷攪拌しながらトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（200 mL），次いでベンズヒドロール（92 g）を添加した。一夜室温に放置した後、水（500 mL），酢酸ナトリウム（50 g）を加え激しく攪拌した。

15 塩化メチレン層を分取し、重曹水で洗浄した後、乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。エチルエーテルで処理することにより1－アセチル－3－ベンズヒドリル－4－ピペリジノンが無色プリズム晶（132.6 g, 86%）として得られた。

融点：133－136℃。

I R（K B r）3060, 3025, 2900, 2860, 1715, 1640, 20 1490, 1450, 1420, 1250, 980, 745, 705, 695 cm^{-1} 。

（工程2）

工程1で得られた化合物（10.2 g）に水（200 mL）および濃塩酸（200 mL）を加え5時間加熱した。さらに80℃で一夜攪拌した後、熱時濾過し

25 濾液を減圧下に濃縮した。残留物（結晶）をエタノールでほぐして濾取することにより3－ベンズヒドリル－4－ピペリドン 塩酸塩が無色結晶（8.00 g, 80%）として得られた。

融点：208－210℃。

IR (KBr) 2980, 2800, 2710, 1735, 1590, 1450, 1385, 1170, 755, 710, 700, 540 cm^{-1} 。

(工程3)

- 5 工程2で得られた化合物 (7.55 g) および Et_3N (6.97 mL) の DMF (350 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (6.00 g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。ジエチルエーテルで結晶化することにより3-ベンズヒドリル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルが白色粉末 (8.86 g, 97%) として得られた。

(工程4)

- 15 工程3で得られた化合物 (4.50 g) の THF (80 mL) 溶液に 1ML-selectride/THF (18.5 mL) 溶液を-78℃で加え、0℃で3時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより粗3-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.50 g, 99%) が無色アモルファスとして得られた。得られた生成物はこれ以上
20 精製することなく次の工程に用いた。

(工程5)

- 工程4で得られた化合物 (1.66 g) の DMF (30 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.90 g) を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応液に3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (6.89 g),
25 ヨウ化ナトリウム (3.37 g) を室温で加えた後、さらに3時間攪拌した。反応液を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸

水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、黄色油状物の粗標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の工程に用いた。

MS (ESI+) : 594 (M+H)。

参考例 4

- 5 *c i s* - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

- 参考例 3 の工程 4 で得られた化合物 (1. 29 g) の DMF (30 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 0. 70 g) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (4. 50 g), ヨウ化ナトリウム (2. 62 g) を室温で加えた後、さらに 3 時間攪拌した。その後参考例 3 の工程 5 と同様の操作を行って黄色油状物の粗標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の工程に用いた。

MS (ESI+) : 544 (M+H)。

- 15 参考例 5

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

- 参考例 3 の工程 4 で得られた化合物 (1. 50 g) の DMF (40 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 0. 82 g) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジルブロミド (5. 20 g), ヨウ化ナトリウム (3. 06 g) を室温で加えた後、さらに 3 時間攪拌した。その後参考例 3 の工程 5 と同様の操作を行って黄色油状物の粗標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の工程に用いた。

MS (ESI+) : 542 (M+H)。

- 25 参考例 6

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

参考例 3 の工程 4 で得られた化合物 (1.50 g) の DMF (40 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.82 g) を加えた後, 室温で 30 分間攪拌した。反応液に 4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (4.88 g), ヨウ化ナトリウム (3.06 g) を室温で加えた後, さらに 3 時間攪拌した。その後参考例 3 の工程 5 と同様の操作を行って黄色油状物の粗標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の工程に用いた。

MS (ESI+) : 526 (M+H)。

参考例 7

5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルバルデヒド
(工程 1)

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (4.5 g) および Et₃N (6.1 mL) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に, トリフルオロ酢酸無水物 (6.2 mL) を 0℃ で加え, 室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去することにより N-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (7.1 g) が淡橙色晶として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.23 (2H, t, J=8.7 Hz), 4.60 (2H, t, J=8.7 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.51 (1H, m), 7.65-7.80 (1H, br)。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (6.9 g) の四塩化炭素 (90 mL) 溶液にトリフェニルフォスフィン (12.6 g) を室温で加え, 95℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後, 残渣を DMF (70 mL) 溶液に溶解した。この DMF 溶液をアジ化ナトリウム (3.3 g) の DMF (50 mL) 溶液に 0℃ で

滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：2）にて分離・精製することにより標題化合物（2.2 g）が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.33 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.73 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=8.7, 0.6\text{ Hz}$), 7.17–7.21 (1H, dd like), 7.24–7.28 (1H, m)。

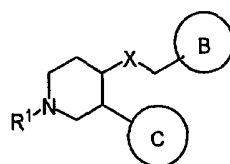
10 (工程3)

工程2で得られた化合物（3.8 g）のトリフルオロ酢酸（52 mL）溶液にヘキサメチレンテトラミン（10.2 g）を加え、100℃で48時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を単離し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：2）で精製することにより標題化合物が無色プリズム晶（1.28 g, 31%）として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.41 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.93 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.46–7.47 (1H, m), 7.71–7.72 (1H, m), 10.24 (1H, s)。

以下の参考例化合物は、フェニル酢酸エチル誘導体を用い、参考例1に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 1



参考例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
8	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			572
9	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			518
10	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			518
11	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			522

参考例 1 2

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3
 5 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエ
 ステル

(工程 1)

(±) - BINAP (0 . 9 0 g) , ナトリウム - tert - ブトキシド (5 .
 0 2 g) , トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 5 5 g)
 10 及びトルエン (2 0 0 mL) を窒素雰囲気下で混合し , 4 - フルオロブロモベン
 ゼン (1 0 . 5 4 g) , 次いで 4 - オキソ - 1 - ピペリジincarボン酸 tert
 - ブチル (8 . 0 g) を加えた。室温下で 5 分間攪拌の後 , 6 0 ° C として 7 時
 間攪拌した (窒素雰囲気下) 。室温まで放冷後 , 反応液を水 , 飽和食塩水で洗浄
 し , 乾燥後 , 溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
 15 トグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で分離・精製することにより 3

ー（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１－ピペリジンカルボン酸 *tert*-ブチル（１．４６ｇ）が無色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ １．５０（９Ｈ，*s*），２．５２－２．５
５ ９（２Ｈ，*m*），３．４４－３．５１（２Ｈ，*m*），３．６７－３．７１（１Ｈ，
５ *m*），４．１８－４．２１（１Ｈ，*m*），４．２７（１Ｈ，*br.*），７．０２
－７．１７（４Ｈ，*m*）。

（工程２）

工程１で得られた化合物（１．２０ｇ）のTHF（１２ｍＬ）溶液に１MK-
selectride/THF（７ｍＬ）溶液を－７８℃で加え，０℃で１時間
１０ 攪拌した。反応液に水を加え，生成物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層
を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し，乾燥後，溶媒を減圧
下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ
ン：酢酸エチル＝２：１）で分離・精製し，ヘキサンより結晶化することにより
１５ *cis*-３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカル
ボン酸 *tert*-ブチル（６５７ｍｇ）が無色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ １．３４（１Ｈ，*d*， $J=2.9\text{Hz}$ ）１．
４７（９Ｈ，*s*），１．８２－１．８９（２Ｈ，*m*），２．８６－２．８９（１
Ｈ，*m*），３．１８－３．２５（１Ｈ，*m*），３．４５（１Ｈ，*br*）３．９４
（２Ｈ，*br*），４．０８－４．０９（１Ｈ，*m*），７．０２－７．０７（２Ｈ，
２０ *m*），７．２０－７．２４（２Ｈ，*m*）。

（工程３）

工程２で得られた化合物（６００ｍｇ）のDMF（１２ｍＬ）溶液に水素化ナ
トリウム（６０％油性，２０３ｍｇ）を加えた後，室温で４５分間攪拌した。反
応液にヨウ化ナトリウム（９１４ｍｇ），３，５－ビス（トリフルオロメチル）
２５ ベンジルブロミド（１．２５ｇ）を室温で加えた後，さらに２．５時間攪拌した。
反応液に水を加え，生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を３％硫酸水素カリ
ウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し，乾燥後，溶媒を減圧下で留去した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で分離・精製することにより標題化合物が無色不定形（９２０ｍｇ）として得られた。

MS（ESI⁺）：５２２（M+H）。

- ５ 以下の参考例化合物は、４-オキソ-１-ピペリジんカルボン酸 *tert*-ブチルおよびそれぞれ対応するハロゲン化化合物（４-フルオロ-２-メチルブromoベンゼン、２-クロロピリジン）を用い、参考例１２に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

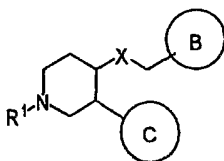
表 ２

参考例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
12	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			522
13	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			536
14	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			505

10

以下の参考例化合物は、参考例１の工程６で得られた化合物およびそれぞれ対応するメタンスルホン酸ベンジル誘導体もしくはベンジルブロミド誘導体を用い、参考例１の工程７に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 3



参考例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
15	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			482
16	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			436
17	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			396
18	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			454
19	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			454
20	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			514, 516
21	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			504
22	(±)- <i>cis</i>	Boc	O			450

参考例 2 3

c i s - 4 - [[3 - ニ ト ロ - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ベ ン ジ ル] オ キ シ]
 5 - 3 - フェニルピペリジン
 (工程 1)

参考例 1 の工程 6 で得られた化合物 (1 5 0 m g) 及びメタンスルホン酸 3
 - ニ ト ロ - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ベ ン ジ ル (1 7 8 m g) を塩化メチレン
 (1 0 m L) に溶解し, 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m L) , ヨウ化ナ

- トリウム (325 mg) 及び硫酸水素テトラ n-ブチルアンモニウム (368 mg) を加えて 50℃ で 12 時間攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を乾燥の後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で分離・
- 5 精製することにより標題化合物が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 481 (M+H)。

参考例 24

4-アセチル-1-ピペラジンカルボン酸 4-ニトロフェニル

- 1-アセチルピペラジン (1.30 g) 及び Et₃N (1.23 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液を氷冷下で、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.05 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に滴下した。0℃ で 30 分間、室温で 1 時間攪拌の後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重層水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離・精製することにより
- 15 標題化合物 (1.70 g) が無色結晶として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.16 (3H, s), 3.59-3.72 (8H, m), 7.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (2H, d, J=9.0 Hz)。

- 以下の参考例化合物は、それぞれ対応するアミン誘導体を用い、参考例 24 に
- 20 記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 4

参考例 番号	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$
24		2. 16(3H, s), 3. 59-3. 72(8H, m), 7. 31(2H, d, J=9. 0Hz), 8. 27(2H, d, J=9. 0Hz)
25		3. 88-3. 99(2H, m), 5. 46(1H, brs), 7. 35(2H, d, J=9. 0Hz), 8. 27(2H, d, J=9. 0Hz)
26		0. 60-0. 69(2H, m), 0. 79-0. 96(2H, m), 2. 70-2. 71 (1H, m), 5. 41(1H, brs), 7. 29(2H, d, J=9. 3Hz), 8. 22 (2H, d, J=9. 3Hz)
27		1. 47(9H, s), 1. 30-1. 50(3H, m), 1. 95-2. 10(2H, m), 2. 89(1H, t, J=12Hz), 3. 68-3. 77(1H, m), 4. 07-4. 20 (2H, m), 7. 32(2H, d, J=9. 0Hz), 8. 25(2H, d, J=9. 0Hz)

以下の参考例化合物は、それぞれ対応するアニソール誘導体もしくはエトキシベンゼン誘導体を用い、参考例 7 の工程 3 に記載する方法と同様に反応し、処理
5 することにより合成した。

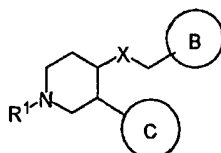
表 5

参考例 番号	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$
28		2. 78(3H, s), 4. 04(3H, s), 7. 17(1H, d, J=8. 7Hz), 8. 26(1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 39(1H, d, J=2. 7Hz), 10. 49(1H, s)
29		4. 07(3H, s), 7. 21(1H, d, J=8. 7Hz), 8. 37 (1H, dd, J=2. 4Hz), 8. 53(1H, d, J=2. 4Hz), 10. 51(1H, s)
30		2. 50(3H, s), 3. 99(3H, s), 6. 86(1H, s), 7. 07(1H, d, J=8. 7Hz), 8. 21(1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 31(1H, d, J=2. 4Hz), 10. 49(1H, s)
31		2. 61(3H, s), 4. 03(3H, s), 7. 14(1H, d, J=8. 7Hz), 8. 29(1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 8. 41(1H, d, J=2. 1Hz), 10. 48(1 H, s)
32		4. 02(3H, s), 6. 81(1H, dd, J=1. 8, 0. 3Hz), 7. 11 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 66(1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 70(1H, m), 7. 95(1H, d, J=2. 4Hz), 10. 49(1H, s)
33		4. 03(3H, s), 7. 19(1H, d, J=9. 2Hz), 7. 86(1H, d, J=1. 2Hz), 8. 01(1H, d, J=1. 2Hz), 8. 04(1H, d, J=2. 8Hz), 8. 12 (1H, dd, J=9. 2, 2. 8Hz), 10. 51(1H, s)
34		1. 57(3H, t, J=7. 1Hz), 4. 29(2H, q, J=7. 1Hz), 7. 20 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 63(1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 95 (1H, d, J=3. 0Hz), 10. 51(1H, s)

以下の参考例化合物は、参考例 2 の工程 2 で得られる化合物を出発原料として、参考例 7 もしくは 28-34 で得られるベンズアルデヒド誘導体あるいは既知のベンズアルデヒド誘導体を用い、参考例 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

5

表 6



参考例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
35	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			503
36	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			503

表 7

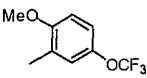
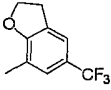
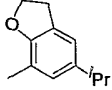
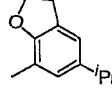
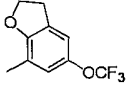
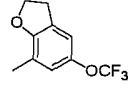
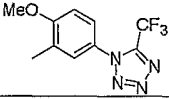
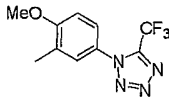
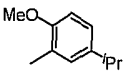
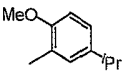
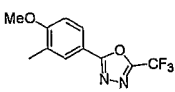
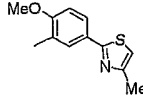
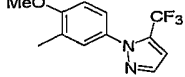
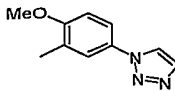
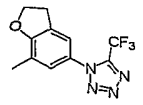
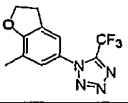
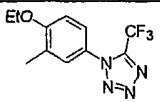
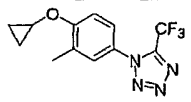
37	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			481
38	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			477
39	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			451
40	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			451
41	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			493
42	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			493
43	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			533
44	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			533
45	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			439
46	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			439
47	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			533
48	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			494
49	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			531
50	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			464
51	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			545

表 8

52	(±)- <i>trans</i>	Boc	NH			545
53	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			547
54	(±)- <i>cis</i>	Boc	NH			559

参考例 55

5 *cis*-3-ベンジル-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ
ル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル
(工程1)

4-オキソピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 3-
エチルエステル (6.0 g) のDMF (45 mL) 溶液に水素化ナトリウム (6
0%油性, 0.85 g) を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に
10 冷却後、ベンジルブロミド (2.64 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反
応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で
順次洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより3-ベンジ
ル-4-オキソピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 3-
エチルエステルが無色結晶 (7.19 g, 90%) として得られた。

15 融点: 91-94℃。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.15 (3H, t, J=7.2 Hz),
1.45 (9H, s), 2.3-2.5 (1H, m), 2.6-2.8 (1H, m),
2.95-3.25 (3H, m), 3.26 (1H, d, J=14 Hz), 4.
07 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.
20 7 (1H, m), 7.1-7.3 (5H, m)。

(工程2)

工程1で得られた化合物 (6.0 g), メタノール (100 ml) および6 N 塩酸 (250 ml) の混合物を110℃で24時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (100 ml) を加え, さらに110℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後, 残留物に4 N水酸化ナトリウム水-氷を加えて塩基性とし, 混合物を
5 塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をTHF (60 ml) に溶解し, 0℃に冷却後, 二炭酸ジ-tert-ブチル (5.0 ml) を加え, 室温で1時間攪拌した。

溶媒を減圧下に留去した後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて分離・精製することにより3-ベン
10 ジル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルが白色結晶 (4.20 g, 87%) として得られた。

融点: 74-75℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 2.43-2.60 (3H, m), 2.70 (1H, m), 2.97 (1H, dd, $J=13.2, 9.8$ Hz), 3.14-3.41 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 7.15-7.35 (5H, m)。
15

(工程3)

工程2で得られた化合物 (4.02 g) のTHF (60 mL) 溶液に1MK-selectride/THF溶液 (20 mL) を-78℃で加え, 室温で1時
20 間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて分離・精製することによりcis-3-ベンジル-4-ヒドロキシ
25 ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.07 g, 定量的) が無色油状物として得られた。得られた生成物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

(工程4)

工程3で得られた化合物(3.82g)のDMF(30mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 0.84g)を加えた後, 室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却後, 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド

- 5 (6.03g)を加え, 得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後, 水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて分離・精製することにより標題化合物が淡黄色油状物(4.53g, 67%)として得られた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40–1.70 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.85–2.10 (2H, m), 2.55–2.85 (2H, m), 3.00–3.80 (4H, m), 4.46 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 7.10–7.35 (5H, m), 7.83 (3H, s)。

15 参考例56

(+)-cis-tert-ブチル 4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

- アルゴン気流下, 参考例1の工程5で得られた化合物(60.6g), (S)-1-フェニルエチルアミン(40g), 塩化アルミニウム(1.5g)のトルエン(750mL)溶液を還流温度にて8時間攪拌した。ディーンスターク還流管により共沸脱水しトルエン(1000mL)を追加しながら反応させた。反応液を減圧下濃縮した。

- ラネーニッケル(110g, 含水)をエタノールにて洗浄した後, エタノール(500mL)溶液とした。先の残渣を加えた後, 水素圧0.5MPa, 25℃
25 にて62時間攪拌した。ラネーニッケルをデカンテーションにて除き, 上澄み液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えた後, 析出した結晶をろ過した。ろ

液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、黄色油状物（77 g）を得た。

得られた残渣（77 g）をパラジウム炭素（5 w t %，11.1 g）のエタノール（500 mL）に加えた後、水素圧0.5 MPa，45℃にて13時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別し、ろ液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチルのみ→酢酸エチル：メタノール＝2：1）にて精製し、標題化合物が無色粉末（52.2 g）として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.87 (1H, br s), 1.20 (1H, br s), 1.46 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.30–4.11 (5H, m), 7.00–7.52 (5H, m)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +103^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)。

光学収率：98.3% ee

15 高速液体クロマトグラフィー条件

カラム：CHIRALPAK AD-RH（ダイセル化学工業株式会社製）

移動層：リン酸緩衝液（20 mM リン酸水素二ナトリウム）／アセトニトリル（容積比：60／40）

流速：0.6 mL/min

20 検出：UV（220 nm）

温度：30℃

保持時間：15 min（99.1%），31 min（0.9%）

参考例 57

（一）—cis—tert—ブチル 4—アミノ—3—フェニルピペリジン—1—カルボキシレート

アルゴン気流下、参考例1の工程5で得られた化合物（2.07 g），（R）—1—フェニルエチルアミン（1.36 g）および塩化アルミニウム（0.05

g) を用い、参考例 56 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色粉末 (1.44 g) として得られた。

光学収率: 97.3% ee

参考例 58

- 5 cis-tert-ブチル 4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

アルゴン気流下、参考例 1 の工程 5 で得られた化合物 (0.55 g), (R)-1-ナフチルエチルアミン (0.41 g) および塩化アルミニウム (0.013 g) を用い、参考例 56 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色粉末 (0.31 g) として得られた。

光学収率: 96.9% ee。

参考例 59

cis-tert-ブチル 4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

- 15 アルゴン気流下、参考例 1 の工程 5 で得られた化合物 (0.55 g), (R)-4-トリルエチルアミン (0.32 g) および塩化アルミニウム (0.013 g) を用い、参考例 56 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色粉末 (0.14 g) として得られた

光学収率: 87.9% ee。

- 20 調製例 1

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニルピペリジン 塩酸塩

- 参考例 1 で得られた化合物 (4.00 g) にトリフルオロ酢酸 (20 mL) を 0°C で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を 4 N 塩酸/酢酸エチル
- 25

溶液 (1.0 mL) で処理することにより標題化合物が無色プリズム晶 (1.65 g, 47%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.15–2.42 (2H, m), 3.20–3.72 (5H, m), 3.90 (1H, s), 4.13 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 7.16–7.34 (5H, m), 7.45 (2H, s), 7.74 (1H, s), 9.60–10.00 (2H, br)。

調製例 2

cis-1-アセチル-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニルピペリジン

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) の THF (5.0 mL) 溶液に Et_3N (0.15 mL) を加え、塩化アセチル (0.040 mL) を 0°C で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (0.10 g, 66%) として得られた。

HPLC 分析 (条件 A) : 純度 73% (保持時間 : 3.77 分)

MS (ESI^+) : 446 ($\text{M}+\text{H}$)

20 調製例 3

cis-1-ベンゾイル-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニルピペリジン

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) と塩化ベンゾイル (0.060 mL) を用い、調製例 2 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.16 g, 91%) として得られた。

HPLC 分析 (条件 A) : 純度 91% (保持時間 : 4.11 分)

MS (ESI^+) : 508 ($\text{M}+\text{H}$)

調製例 4

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1
- メチルスルホニル - 3 - フェニルピペリジン

調製例 1 で得られた化合物 (0. 1 5 g) とメチルスルホニルクロリド (0.
5 0 4 0 mL) を用い, 調製例 2 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ,
標題化合物が無色油状物 (0. 0 9 3 g, 5 7 %) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 8 6 - 2. 2 6 (2H, m) , 2. 8
4 (3H, s) , 2. 9 8 - 3. 1 8 (2H, m) , 3. 4 2 (1H, t, $J =$
1 1. 5 Hz) , 3. 6 6 - 3. 9 4 (3H, m) , 4. 2 0 (1H, d, $J =$
10 1 2. 0 Hz) , 4. 5 7 (1H, d, $J = 1 2. 0 \text{ Hz}$) , 7. 2 0 - 7. 3
5 (5H, m) , 7. 5 2 (2H, s) , 7. 7 5 (1H, s) 。

調製例 5

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3
- フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

15 調製例 1 で得られた化合物 (0. 1 5 g) とクロロギ酸メチル (0. 0 4 0 mL)
L) を用い, 調製例 2 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化
合物が無色油状物 (0. 1 1 g, 6 7 %) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 6 5 - 1. 9 0 (1H, m) , 2. 0
0 - 2. 1 5 (1H, m) , 2. 8 0 - 3. 0 0 (1H, m) , 3. 2 1 (1H,
20 t, $J = 1 2. 0 \text{ Hz}$) , 3. 5 7 (1H, t, $J = 1 2. 0 \text{ Hz}$) , 3. 7 1
(3H, s) , 3. 9 0 (1H, m) , 4. 1 5 (2H, m) , 4. 1 9 (1H,
d, $J = 1 2. 4 \text{ Hz}$) , 4. 5 8 (1H, d, $J = 1 2. 4 \text{ Hz}$) , 7. 2 0
- 7. 4 0 (5H, m) , 7. 5 3 (2H, s) , 7. 7 3 (1H, s) 。

調製例 6

25 c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N
- メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド

調製例1で得られた化合物 (0.20 g) および Et_3N (0.19 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液にメチルイソシアネート (0.050 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
5 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (0.20 g, 95%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.75–1.87 (1H, m), 2.06 (1H, dq, $J=14.1, 3.0\text{ Hz}$), 2.82 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.91–2.98 (1H, m), 3.21 (1H, dt, $J=13.2, 3.0\text{ Hz}$), 3.58–3.67 (1H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.90–3.96 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.42–4.50 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.23–7.35 (5H, m), 7.53 (2H, s), 7.74
10 (1H, s)。
15

調製例7

5-[cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニル-1-ピペリジニル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20 調製例1で得られた化合物 (0.15 g) および炭酸カリウム (0.047 g) のDMF (2 mL) および水 (0.02 mL) 混合溶液に文献記載の方法 (例えば、テトラヘドロン レターズ, 第41巻, 8661–8664頁) によって合成した5-(クロロメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (0.046 g) を0℃で加え、0℃で3時間攪拌した。
25 反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1) にて分離・精製す

ることにより標題化合物が無色プリズム晶 (0.050 g, 29%) として得られた。

融点: 89–91°C (酢酸エチルー I P E より再結晶)。

調製例 8

- 5 [c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3 - フェニルー 1 - ピペリジニル] 酢酸エチルエステル

調製例 1 で得られた化合物 (0.21 g) およびブロモ酢酸エチル (0.17 g) を用い, 調製例 7 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物が無色油状物 (0.10 g, 42%) として得られた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$),
1.90–2.12 (2H, m), 2.58 (1H, dt, $J=3.3, 12.0\text{ Hz}$), 2.79–2.90 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.13–3.20 (1H, m), 3.29 (2H, s), 3.80
15 (1H, q, $J=2.7\text{ Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.
08–4.28 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 7.
20–7.30 (5H, m), 7.54 (2H, s), 7.71 (1H, s)。

調製例 9

[c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3 - フェニルー 1 - ピペリジニル] アセトアミド

- 20 調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) およびブロモアセトアミド (0.094 g) を用い, 調製例 7 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物が無色プリズム晶 (0.083 g, 52%) として得られた。

融点: 123–125°C (ジエチルエーテル–ヘキサンより再結晶)。

調製例 10

- 25 [c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3 - フェニルー 1 - ピペリジニル] アセトニトリル

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) およびブロモアセトニトリル (0.082 g) を用い、調製例 7 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.13 g, 86%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.84–1.97 (1H, m), 2.13 (1H, dq, $J=3.6, 14.4\text{ Hz}$), 2.65–2.84 (3H, m), 3.04–3.20 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 3.79 (1H, q like, $J=3.0\text{ Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.22–7.36 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.73 (1H, s)。

調製例 11

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-N,N-ジメチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) および N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド (0.074 g) を用い、調製例 6 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.13 g, 80%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.82–1.95 (1H, m), 2.04 (1H, dq, $J=3.0, 14.1\text{ Hz}$), 2.80–2.90 (6H, m), 2.92–3.06 (1H, m), 3.15 (1H, dt, $J=3.0, 13.2\text{ Hz}$), 3.56–3.68 (3H, m), 3.90 (1H, q, $J=3.0\text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 7.20–7.34 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.72 (1H, s)。

25 調製例 12

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-N,3-ジフェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) およびフェニルイソシアネート (0.074 mL) を用い、調製例 6 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.12 g, 67%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.80–2.00 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.99–3.05 (1H, m), 3.31 (1H, dt, $J=2.7, 12.9\text{ Hz}$), 3.75 (1H, t, $J=12.0\text{ Hz}$), 3.90–4.00 (2H, m), 4.02–4.12 (1H, m), 4.22 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 4.60 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 6.42 (1H, s), 7.00–7.10 (1H, m), 7.24–7.38 (9H, m), 7.54 (2H, s), 7.75 (1H, s)。

調製例 13

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-N-エチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

調製例 1 で得られた化合物 (0.20 g) およびエチルイソシアネート (0.047 g) を用い、調製例 6 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.12 g, 74%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.13 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.70–1.90 (1H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.12–3.36 (3H, m), 3.55–3.68 (1H, t like), 3.72–3.84 (1H, dd like), 3.86–4.00 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 4.38–4.46 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 7.22–7.40 (5H, m), 7.53 (2H, s), 7.73, 7.73 (1H, s)。

25 調製例 14

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)-3-フェニルピペリジン

調製例 1 で得られた化合物 (0.15 g) および Et₃N (0.048 mL) の THF (4 mL) 溶液に N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.071 g) を加え, 室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗淨し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1) にて分離・精製することにより標題化合物が無色プリズム晶 (0.12 g, 70%) として得られた。

融点: 105-107°C (酢酸エチル-IP E より再結晶)。

調製例 15

10 c i s -N-アリル-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド
(工程 1)

調製例 14 で得られた化合物 (0.17 g) のアセトニトリル (0.6 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.085 mL) を加え, 室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することによりヨウ化 1-[[4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムが淡黄色アモルファスとして得られた。得られた生成物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

20 (工程 2)

工程 1 で得られた化合物の塩化メチレン (1 mL) 溶液にアリルアミン (0.040 mL) および Et₃N (0.048 mL) を加え, 室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗淨し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (0.090 g, 54%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.75–1.87 (1H, m), 2.02–2.10 (1H, m), 2.91–2.97 (1H, m), 3.22 (1H, dt, $J=2.7, 12.9\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 3.77–4.00 (5H, m), 4.19 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.50–4.58 (1H, br), 4.57 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 5.07–5.19 (2H, m), 5.81–5.94 (1H, m), 7.20–7.34 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.72 (1H, s)。

調製例 16

cis-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] オキシ] -1-(2-メトキシベンジル) -3-フェニルピペリジン

調製例1で得られた化合物 (0.20 g), 2-メトキシベンジルアルコール (0.075 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.24 g) の塩化メチレン (2 mL) 溶液にEPPA (0.20 g) を加え, 室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (0.15 g, 62%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.85–2.10 (2H, m), 2.45–2.60 (1H, m), 2.70–2.82 (1H, br), 2.88 (2H, d like, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.08–3.20 (1H, br), 3.66 (2H, br s), 3.78 (1H, q, $J=3.0\text{ Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.54 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dt, $J=7.2, 0.9\text{ Hz}$), 7.18–7.30 (6H, m), 7.38 (1H, d like, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.52 (2H, s), 7.70 (1H, s)。

調製例 17

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3
 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド

調製例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0.20 g) の THF (1 mL) 溶液
 5 に 28% アンモニア水 (0.20 mL) 溶液を加え、室温で 14 時間攪拌した。
 調製例 15 の工程 2 に記載する方法と同様に処理したところ、標題化合物が無色
 油状物 (0.075 g, 54%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.78–1.90 (1H, m), 2.0
 5–2.14 (1H, m), 2.93–3.12 (1H, m), 3.24 (1H,
 10 dt, $J=3.3, 13.2\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$),
 3.78–3.85 (1H, m), 3.88–4.00 (2H, m), 4.20
 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.48 (2H, br s), 4.58 (1
 H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.20–7.34 (5H, m), 7.52 (2
 H, s), 7.73 (1H, s)。

15 調製例 18

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3
 - フェニル - N - プロピル - 1 - ピペリジンカルボキサミド

調製例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0.20 g) およびプロピルアミン
 (0.056 g) を用い、調製例 15 の工程 2 に記載する方法と同様に反応し、
 20 処理したところ、標題化合物が無色油状物 (0.099 g, 64%) として得ら
 れた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.91 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$),
 1.51 (2H, m), 1.75–1.90 (1H, m), 2.02–2.10
 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.14–3.26 (3H,
 25 m), 3.64 (1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.72–3.80 (1H,
 m), 3.88–3.98 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$),
 4.48 (1H, br s), 4.57 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$),

7. 21-7. 34 (5H, m), 7. 52 (2H, s), 7. 72 (1H, s)。

調製例 19

c i s-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1
5 - (2, 5-ジメトキシベンジル)-3-フェニルピペリジン

調製例 1 で得られた化合物 (0. 20 g) および 2, 5-ジメトキシベンジルアルコール (0. 12 g) を用い, 調製例 16 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物が無色油状物 (0. 060 g, 23%) として得られた。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 80-2. 12 (2H, m), 2. 42-2. 60 (1H, m), 2. 70-2. 82 (1H, m), 2. 84-2. 96 (2H, m), 3. 06-3. 20 (1H, m), 3. 63 (2H, s), 3. 76 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 74-3. 84 (1H, m), 4. 18 (1H, d, $J=12. 8\text{ Hz}$), 4. 55 (1H, d, $J=1$
15 4. 8 Hz), 6. 69-6. 82 (2H, m), 7. 02 (1H, d, $J=3. 0\text{ Hz}$), 7. 20-7. 34 (5H, m), 7. 53 (2H, s), 7. 71 (1H, s)。

調製例 20

c i s-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3
20 -フェニル-N-(2-フェニルエチル)-1-ピペリジんカルボキサミド

調製例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0. 20 g) およびフェネチルアミン (0. 11 g) を用い, 調製例 15 の工程 2 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物が無色油状物 (0. 12 g, 69%) として得られた。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 71-1. 83 (1H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 75-3. 00 (3H, m), 3. 18 (1H, dt, $J=2. 7, 12. 9\text{ Hz}$), 3. 50 (2H, q, $J=5. 7\text{ Hz}$), 3. 60 (1H, d, $J=12. 0\text{ Hz}$), 3. 72 (1H, dd, $J=13.$

2, 3. 3 Hz), 3. 80–3. 92 (2H, m), 4. 19 (1H, d, J = 12. 3 Hz), 4. 47 (1H, t, J = 2. 6 Hz), 4. 57 (1H, d, J = 12. 6 Hz), 7. 17–7. 35 (10H, m), 7. 53 (2H, s), 7. 73 (1H, s)。

5 調製例 21

c i s - 4 - [[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3 - フェニル - N - (2 - プロピニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

調製例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0. 20 g) およびプロパルギルアミン (0. 052 g) を用い, 調製例 15 の工程 2 に記載する方法と同様に反応し, 10 処理したところ, 標題化合物が無色油状物 (0. 11 g, 71%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 75–1. 90 (1H, m), 2. 00–2. 13 (1H, m), 2. 22 (1H, t, J = 2. 4 Hz), 2. 90–3. 00 (1H, m), 3. 22 (1H, dt, J = 3. 3, 13. 2 Hz), 15 3. 66 (1H, d, J = 12. 3 Hz), 3. 81 (1H, dd, J = 13. 2, 3. 6 Hz), 3. 88–4. 00 (2H, m), 4. 00–4. 06 (2H, dd like), 4. 20 (1H, d, J = 12. 3 Hz), 4. 58 (1H, d, J = 12. 6 Hz), 4. 63 (1H, t, J = 5. 1 Hz), 7. 22–7. 36 (5H, m), 7. 53 (2H, s), 7. 73 (1H, s)。

20 調製例 22

c i s - 4 - [[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド

調製例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0. 20 g) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0. 092 g) を用い, 調製例 15 の工程 2 に記載 25 する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物が無色油状物 (0. 11 g, 70%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.79–1.91 (1H, m), 2.04–2.14 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09–3.12 (1H, t like), 3.26 (1H, dt, $J=2.4, 12.9\text{ Hz}$), 3.57 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 3.90–3.94 (1H, m), 3.98–4.10 (2H, m), 4.19 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 4.58 (1H, 12.3 Hz), 7.20–7.36 (5H, m), 7.53 (2H, s), 7.74 (1H, s)。

調製例 23

c i s -N-(2-メトキシベンジル)-3-フェニルピペリジン-4-アミン
10 塩酸塩

参考例2の工程3で得られた化合物(c i s 体, 1.91 g)に0℃でトリフルオロ酢酸(20 mL)を加え, 室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後, 残渣を2 N水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルの混合液に注いだ。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を4 N塩酸/酢酸エチル溶液(2.6 mL)で処理することにより標題化合物が無色プリズム晶(1.20 g, 67%)として得られた。

HPLC分析(条件A): 純度 80% (保持時間: 0.32分)

MS (ESI+): 297 (M+H)

20 調製例 24

t r a n s -N-(2-メトキシベンジル)-3-フェニルピペリジン-4-アミン

参考例2の工程3で得られた化合物(t r a n s 体, 0.96 g)を用い, 調製例23に記載する方法と同様に反応した。溶媒を減圧下に留去した後, 残渣を
25 2 N水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルの混合液に注いだ。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に

留去したところ、標題化合物が無色プリズム晶（0.42 g, 58%）として得られた。

HPLC分析（条件A）：純度 81%（保持時間：0.31分）

MS（ESI+）：297（M+H）

5 調製例25

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]オキシ]ピペリジン 塩酸塩

参考例3で得られた化合物（2.65 g）に4N塩酸／酢酸エチル溶液を加え室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。ジエチルエーテルで結晶

10 化・洗浄することにより標題化合物が白色粉末（1.11 g, 47%）として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.80–1.88（1H, t like）, 2.20（1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$ ）, 2.69（1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$ ）, 2.82–3.17（4H, m）, 3.48（1H, br s）, 3.92（1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$ ）, 4.08（1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$ ）, 4.66（1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$ ）, 7.13–7.40（10H, m）, 7.99（2H, s）, 8.04（1H, s）, 9.03（2H, br）。

調製例26

20 cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル]オキシ]ピペリジン 塩酸塩

参考例4で得られた化合物（1.92 g）に4N塩酸／酢酸エチル溶液を加え室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。ジエチルエーテルで結晶化・洗浄することにより標題化合物が白色粉末（0.88 g, 52%）として得られた。

25 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.77–1.86（1H, t like）, 2.17（1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$ ）, 2.84–3.15（4H, m）, 3.42（1H, br s）, 3.97（1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$ ）, 4.

0.0 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 4.56 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 7.15–7.60 (13H, m), 9.06 (2H, br)。

調製例 27

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ]ピペリジン 塩酸塩

参考例5で得られた化合物 (2.22 g) に4N塩酸/酢酸エチル溶液を加え室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。IPEで結晶化・洗浄することにより標題化合物が白色粉末 (1.31 g, 67%) として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.75–1.83 (1H, t like),
 10 2.15 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 2.62–3.15 (5H, m),
 3.40 (1H, br s), 3.94 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 3.
 96 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J=11.7$ Hz),
 7.18–7.52 (14H, m), 9.03 (2H, br)。

調製例 28

15 cis-3-ベンズヒドリル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン 塩酸塩

参考例6で得られた化合物 (2.14 g) に4N塩酸/酢酸エチル溶液を加え室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。IPEで結晶化・洗浄することにより標題化合物が白色粉末 (1.20 g, 64%) として得られた。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.76–1.84 (1H, t like),
 2.11–2.20 (1H, t like), 2.70–3.16 (5H, m),
 3.40 (1H, br s), 3.98 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.
 55 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 7.16–7.33 (8H, m), 7.
 43 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=7.8$ Hz),
 25 7.71 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.08 (2H, br)。

調製例 29

2- [cis-3-ベンズヒドリル-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン-1-イル] -2-オキソエタンアミン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に Et₃N (8.4 μL) を加え, Boc-グリシン (21 mg), WSC・HCl (23 mg) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去して, 残渣を分取 HPLC により精製を行った。更に 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて 1 時間攪拌後, 溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去することにより標題化合物を得た。

収量: 4.3 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間: 2.05 分)

MS (ESI+): 551 (M+H)

調製例 30

15 cis-3-ベンズヒドリル-4- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -1- (メチルスルホニル) ピペリジン

調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) の THF (2.0 mL) 溶液に Et₃N (25.1 μL) を加え, メチルスルホニルクロリド (9.3 μL) を 0°C で加え, 室温で 24 時間反応した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去して, 残渣を分取 HPLC にて精製することにより標題化合物を得た。

収量: 18.7 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 98% (保持時間: 2.28 分)

25 MS (ESI+): 522 (M+H)

調製例 31

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メチル - 1 - ピペリジンカルボキサミド

- 調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) および Et_3N (8.4 μL) の THF (3 mL) 溶液にメチルイソシアネート (6.8 mg) を加え、室温で
5 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC にて精製することにより標題化合物を得た。

収量 : 24.1 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 98 % (保持時間 : 2.28 分)

- 10 MS (ESI+) : 551 (M+H)

調製例 32

c i s - 2 - [3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - ピペリジニル] - N , N - ジメチル - 2 - オキシエタンアミン

- 15 調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に Et_3N (25.1 μL) を加え、N, N - ジメチルグリシン 塩酸塩 (16.7 mg) , WSC · HCl (23 mg) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を
20 分取 HPLC により精製を行った。得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより標題化合物を得た。

収量 : 10.8 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100 % (保持時間 : 1.92 分)

- 25 MS (ESI+) : 579 (M+H)

調製例 33

c i s - 1 - アセチル - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフル
オロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に
Et₃N (8.4 μL) を加え、酢酸 (6.9 μL) , WSC・HCl (23 m
5 g) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢
酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、
乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC にて精製することにより
標題化合物を得た。

収量: 23.7 mg

10 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間: 2.32 分)

MS (ESI+) : 536 (M+H)

調製例 34

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベ
ンジル] オキシ] - 1 - (メトキシアセチル) ピペリジン

15 調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) とメトキシ酢酸 (9.2 μL)
を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合
物を得た。

収量: 18.6 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間: 2.33 分)

20 MS (ESI+) : 566 (M+H)

調製例 35

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベ
ンジル] オキシ] - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) とメチルスルホニルクロリド
25 (9.3 μL) を用い、調製例 30 に記載する方法と同様に反応し、処理したと
ころ、標題化合物を得た。

収量: 25.8 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 99% (保持時間 : 2.34分)

MS (ESI+) : 572 (M+H)

調製例 36

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベ
5 ンジル] オキシ] -1-(2-ピリジニルアセチル) ピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) と 2-ピリジン酢酸塩酸塩 (20.8 mg) を用い, 調製例 32 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 5.5 mg

10 HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.97分)

MS (ESI+) : 613 (M+H)

調製例 37

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベ
15 ンジル] オキシ] -1-(1H-イミダゾール-4-イルアセチル) ピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) と 4-イミダゾール酢酸塩酸塩 (19.5 mg) を用い, 調製例 32 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 2.6 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 98% (保持時間 : 2.06分)

20 MS (ESI+) : 602 (M+H)

調製例 38

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベ
25 ンジル] オキシ] -1-プロピオニルピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) と プロピオン酸 (9.0 μ L) を用い, 調製例 33 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 16.7 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 98% (保持時間 : 2.39分)

MS (ESI+) : 550 (M+H)

調製例 39

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチ
5 ル)ベンジル]オキシ]-N-メチル-1-ピペリジンカルボキサミド

調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) とメチルイソシアネート (6.8 mg) を用い、調製例 31 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、
標題化合物を得た。

収量 : 21.3 mg

10 HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 2.20分)

MS (ESI+) : 501 (M+H)

調製例 40

cis-3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチ
ル)ベンジル]オキシ]-1-プロピオニルピペリジン

15 調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) とプロピオン酸 (9.0 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 16.7 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 97% (保持時間 : 2.32分)

20 MS (ESI+) : 500 (M+H)

調製例 41

cis-1-アセチル-3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン

25 調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) と酢酸 (6.9 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 13.7 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 99% (保持時間 : 2.25分)

MS (ESI+) : 486 (M+H)

調製例 4 2

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - (メトキシアセチル) ピペリジン

- 5 調製例 2 6 で得られた化合物 (28.8 mg) とメトキシ酢酸 (9.2 μ L) を用い、調製例 3 3 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 16.8 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 2.25 分)

- 10 MS (ESI+) : 516 (M+H)

調製例 4 3

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - (1H-イミダゾール - 4-イルアセチル) ピペリジン

- 15 調製例 2 6 で得られた化合物 (28.8 mg) と 4-イミダゾール酢酸塩酸塩 (19.5 mg) を用い、調製例 3 2 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 3.1 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 2.00 分)

- 20 MS (ESI+) : 552 (M+H)

調製例 4 4

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (1, 3-ベンゾジオキサール - 5-イルカルボニル) - 4 - [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 25 調製例 2 5 で得られた化合物 (31.8 mg) とピペロニル酸 (19.9 mg) を用い、調製例 3 3 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量：22.1 mg

HPLC分析（条件B）：純度 95%（保持時間：2.39分）

MS（ESI+）：642（M+H）

調製例45

- 5 cis-2-[3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジニル]-N,N-ジメチル-2-オキソエタンアミン

調製例26で得られた化合物（28.8 mg）とN,N-ジメチルグリシン塩酸塩（16.7 mg）を用い、調製例32に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量：13.6 mg

HPLC分析（条件B）：純度 100%（保持時間：1.85分）

MS（ESI+）：529（M+H）

調製例46

- 15 cis-2-[3-ベンズヒドリル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン

調製例26で得られた化合物（28.8 mg）とBoc-グリシン（21.0 mg）を用い、調製例29に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

- 20 収量：17.8 mg

HPLC分析（条件B）：純度 100%（保持時間：1.97分）

MS（ESI+）：501（M+H）

調製例47

- 25 cis-3-ベンズヒドリル-1-(メトキシアセチル)-4-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ]ピペリジン

調製例 27 で得られた化合物 (27.7 mg) とメトキシ酢酸 (9.2 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 16.5 mg

5 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 99% (保持時間 : 2.25 分)

MS (ESI+) : 514 (M+H)

調製例 48

c i s - 1 - アセチル - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ] ピペリジン

10 調製例 27 で得られた化合物 (27.7 mg) と酢酸 (6.9 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 19.4 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 2.25 分)

MS (ESI+) : 484 (M+H)

15 調製例 49

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - プロピオニル - 4 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 27 で得られた化合物 (27.7 mg) とプロピオン酸 (9.0 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 15.3 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 96% (保持時間 : 2.31 分)

MS (ESI+) : 498 (M+H)

調製例 50

25 c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - (2 - ピリジニルアセチル) ピペリジン

調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) と 2-ピリジン酢酸塩酸塩 (20.8 mg) を用い、調製例 32 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 7.4 mg

5 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 98% (保持時間 : 1.90 分)

MS (ESI+) : 563 (M+H)

調製例 51

cis-2-[3-ベンズヒドリル-4-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン

10 調製例 27 で得られた化合物 (27.7 mg) と Boc-グリシン (21.0 mg) を用い、調製例 29 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 11.7 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 96% (保持時間 : 1.97 分)

15 MS (ESI+) : 499 (M+H)

調製例 52

cis-3-ベンズヒドリル-1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン

20 調製例 26 で得られた化合物 (28.8 mg) と ピペロニル酸 (19.9 mg) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 15.6 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 2.33 分)

25 MS (ESI+) : 592 (M+H)

調製例 53

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (メチルスルホニル) - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 28 で得られた化合物 (28.7 mg) とメチルスルホニルクロリド (9.3 μ L) を用い、調製例 30 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 22.8 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 2.26 分)

MS (ESI+) : 504 (M+H)

調製例 54

10 c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - ベンジル - 4 - [[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 25 で得られた化合物 (31.8 mg) , ジイソプロピルエチルアミン (40.5 μ L) およびベンジルアルコール (12.4 μ L) の塩化メチレン (2.0 mL) 溶液に EPPA (17.3 μ L) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC にて精製することにより標題化合物を得た。

収量 : 4.4 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 99% (保持時間 : 1.99 分)

20 MS (ESI+) : 584 (M+H)

調製例 55

c i s - 2 - [3 - ベンズヒドリル - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジニル] - 2 - オキソエタンアミン

調製例 28 で得られた化合物 (28.7 mg) と Boc - グリシン (21.0 mg) を用い、調製例 29 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 11.1 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 91% (保持時間 : 1.96分)

MS (ESI+) : 483 (M+H)

調製例 56

5 cis-1-アセチル-3-ベンズヒドリル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン

調製例28で得られた化合物 (28.7mg) と酢酸 (6.9 μ l) を用い、調製例33に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 12.6mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 2.24分)

10 MS (ESI+) : 468 (M+H)

調製例 57

cis-3-ベンズヒドリル-1-ベンジル-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン

15 調製例26で得られた化合物 (28.8mg) とベンジルアルコール (12.4 μ L) を用い、調製例54に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 4.3mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 98% (保持時間 : 1.93分)

MS (ESI+) : 534 (M+H)

20 調製例 58

cis-3-ベンズヒドリル-N-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジンカルボキサミド

25 調製例28で得られた化合物 (28.7mg) とメチルイソシアネート (6.8mg) を用い、調製例31に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 23.5mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 2.19分)

MS (ESI+) : 483 (M+H)

調製例 59

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (2 - ピリジニルアセチル) - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 5 調製例 28 で得られた化合物 (28. 7 m g) と 2 - ピリジン酢酸塩酸塩 (20. 8 m g) を用い、調製例 32 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 5. 0 m g

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 1. 89 分)

- 10 MS (ESI+) : 545 (M+H)

調製例 60

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - プロピオニル - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 15 調製例 28 で得られた化合物 (28. 7 m g) とプロピオン酸 (9. 0 μ L) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 14. 8 m g

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 99% (保持時間 : 2. 30 分)

MS (ESI+) : 482 (M+H)

- 20 調製例 61

c i s - 2 - [3 - ベンズヒドリル - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジニル] - N, N - ジメチル - 2 - オキシエタンアミン

- 25 調製例 28 で得られた化合物 (28. 7 m g) と N, N - ジメチルグリシン塩酸塩 (16. 7 m g) を用い、調製例 32 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量 : 6. 5 m g

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 98% (保持時間 : 1. 84 分)

MS (ESI+) : 511 (M+H)

調製例 6 2

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (メトキシアセチル) - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 5 調製例 2 8 で得られた化合物 (2 8 . 7 m g) とメトキシ酢酸 (9 . 2 μ L) を用い, 調製例 3 3 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 1 3 . 0 m g

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 9 9 % (保持時間 : 2 . 2 3 分)

- 10 MS (ESI+) : 4 9 8 (M+H)

調製例 6 3

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルアセチル) - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 15 調製例 2 8 で得られた化合物 (2 8 . 7 m g) と 4 - イミダゾール酢酸塩酸塩 (1 9 . 5 m g) を用い, 調製例 3 2 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 1 . 8 m g

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 1 0 0 % (保持時間 : 1 . 9 8 分)

MS (ESI+) : 5 3 4 (M+H)

- 20 調製例 6 4

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

- 25 調製例 2 5 で得られた化合物 (3 1 . 8 m g) と 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) 安息香酸 (3 1 . 0 m g) を用い, 調製例 3 3 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 標題化合物を得た。

収量 : 9 . 8 m g

HPLC分析 (条件B) : 純度 95% (保持時間: 2.57分)

MS (ESI+) : 734 (M+H)

調製例65

5 cis-3-ベンズヒドリル-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ゾイル]-4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキ
シ]ピペリジン

調製例26で得られた化合物(28.8mg)と3,5-ビス(トリフルオロ
メチル)安息香酸(31.0mg)を用い,調製例33に記載する方法と同様に
反応し,処理したところ,標題化合物を得た。

10 収量: 10.9mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間: 2.50分)

MS (ESI+) : 684 (M+H)

調製例66

15 cis-3-ベンズヒドリル-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ゾイル]-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジン

調製例28で得られた化合物(28.7mg)と3,5-ビス(トリフルオロ
メチル)安息香酸(31.0mg)を用い,調製例33に記載する方法と同様に
反応し,処理したところ,標題化合物を得た。

収量: 12.4mg

20 HPLC分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間: 2.49分)

MS (ESI+) : 666 (M+H)

調製例67

25 cis-3-ベンズヒドリル-1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルカ
ルボニル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]ピペリジ
ン

調製例 28 で得られた化合物 (28.7 mg) とピペロニル酸 (19.9 mg) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量: 12.8 mg

5 HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間: 2.31 分)

MS (ESI+): 574 (M+H)

調製例 68

cis-3-ベンズヒドリル-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
 ズイル]-4-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ]ピペリジ
 10 ン

調製例 27 で得られた化合物 (27.7 mg) と 3,5-ビス(トリフルオロ
 メチル)安息香酸 (31.0 mg) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に
 反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量: 18.2 mg

15 HPLC 分析 (条件 B): 純度 99% (保持時間: 2.52 分)

MS (ESI+): 682 (M+H)

調製例 69

cis-1-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[[3,
 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニルピペリジ
 20 (工程 1)

調製例 1 で得られた化合物 (0.53 g) の DMF (10 mL) 溶液に Et₃
 N (0.17 mL) を加え、Boc-イソニコチン酸 (0.41 g), WS
 C·HCl (0.46 g) および HOBt·H₂O (0.37 g) を加えて室温
 で 24 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出し
 25 た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:1) にて分離・精製することにより cis

s-4-[[4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ]
-3-フェニル-1-ピペリジニル] カルボニル] -1-ピペリジンカルボン酸
tert-ブチルエステルが無色不定形(0.71 g)として得られた。

(工程2)

- 5 工程1で得られた化合物(0.65 g)とトリフルオロ酢酸(8 mL)を用い、
調製例1に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、cis-4-[[3,
5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3-フェニル-1-(4-
ピペリジニルカルボニル) ピペリジン 塩酸塩が白色粉末(0.54 g)とし
て得られた。

- 10 (工程3)

- 工程2で得られた化合物(0.27 g)のピリジン(2 mL)溶液にN, N-
ジメチルアミノピリジン(0.030 g), 無水酢酸(0.10 g)を加え、室
温で4時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出し
た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
15 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取HPLCで精製することにより標
題化合物が無色不定形(0.21 g)として得られた。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.60-1.96 (6H, m), 2.00
-2.20 (4H, m), 2.58-3.18 (4H, m), 3.28-3.5
8 (1H, m), 3.76-3.96 (3H, m), 4.19 (1H, dd, J
20 =12.0, 3.0 Hz), 4.51-4.69 (3H, m), 7.21-7.
38 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.73 (1H, s)。

調製例70

- (+)-(3R, 4S)-1-[(1-アセチル-4-ピペリジニル) カルボニ
ル] -4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3-
25 フェニルピペリジン

(工程1)

参考例1の工程5で得られた化合物 (1.51 g), [RuCl₂] [(R)-BINAP] [(R,R)-DPEN] 触媒 (0.0055 g), tert-ブトキシカリウム 1M tert-ブチルアルコール (5.5 mL), 2-プロパノール (20 mL) 及びトルエン (5 mL) の混合物を十分にアルゴンガス
5 で置換した後, 0.7 MPa の水素雰囲気下, 30°C で2.5時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸 (5 mL) を加えた後, 混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣を水と酢酸エチルで分液し, 有機層を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取HPLCで精製することにより (3R, 4S)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステルが無色不定形 (1.08 g) として得られた。

(工程2)

工程1で得られた化合物 (0.70 g) のDMF (7 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.25 g) を加えた後, 室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化ナトリウム (1.14 g), 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (1.55 g) を室温で加えた後, さらに1時間攪拌した。反応液を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) にて分離・精製することにより (3R, 4S)-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ]-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルが無色不定形として得られた。得られた生成物はこれ
20 以上精製することなく次の工程に用いた。

(工程3)

工程2で得られた化合物のメタノール (15 mL) 溶液に4N塩酸/酢酸エチル (1.5 mL) 溶液を加え, 70°C で30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固することにより, (3R, 4S)-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ]-3-フェニルピペリジン 塩酸塩 (0.99 g)

が白色粉末として得られた。得られた生成物はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

(工程4)

工程3で得られた化合物 (0.50 g) と 1-アセチルピペリジン-4-カル
 5 ボン酸 (0.29 g) を用い、調製例69の工程1に記載する方法と同様に反応
 し、処理したところ、標題化合物が無色不定形 (0.51 g) として得られた。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.96 (6H, m), 2.00
 –2.20 (4H, m), 2.58–3.18 (4H, m), 3.28–3.5
 8 (1H, m), 3.76–3.96 (3H, m), 4.19 (1H, dd, J
 10 =12.0, 3.0 Hz), 4.51–4.69 (3H, m), 7.21–7.
 38 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.73 (1H, s)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +103.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例71

cis-4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テ
 15 トラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-N-メチル-3-フェニル-1-
 ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

(工程1)

参考例2の工程2で得られた化合物 (1.50 g), 文献記載の方法 (例えば,
 J. Labelled Cpd. Radiopharm., 第43巻, 29–4
 20 5頁) によって合成した 2-メトキシ-5-(5-(トリフルオロメチル)-1
 H-テトラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (1.33 g), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.5 g), 酢酸 (0.050 mL) および塩化メチレン (20 mL)
 L) を用い、参考例2の工程3に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、
 cis-4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テ
 25 トラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-3-フェニル-1-ピペリジンカ
 ルボン酸 tert-ブチルエステルが無色不定形 (1.85 g) として得られ
 た。

(工程2)

工程1で得られた化合物(1.85g)を用い、調製例70の工程3に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、cis-N-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]-3-フェニル-4-ピペリジンアミン 塩酸塩(1.83g)が白色粉末として得られた。

(工程3)

工程2で得られた化合物(0.30g)、メチルイソシアネート(0.042mL)およびEt₃N(0.17mL)を用い、調製例6に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、無色不定形が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.65-1.80 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.80 (3H, d, J=4.8Hz), 2.94-3.06 (2H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.7Hz), 7.02 (1H, d, 2.7Hz), 7.08-7.28 (6H, m)。

得られた生成物を4N塩酸/酢酸エチル(0.13mL)で処理し、酢酸エチル-IPeから再結晶して標題化合物(0.23g)が白色粉末として得られた。
融点: 198-200°C。

20 調製例72

(+)-cis-4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-N-メチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

調製例71の工程3で得られた化合物(0.36g)を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮した。得られた残渣を4N塩酸/酢酸エチル(0.070mL)で処理し、酢酸エチル-IPeから再結晶して標題化合物(0.14g)が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

カラム：CHIRALPAK AD 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン／エタノール＝87／13

流速：70mL/min

5 温度：35℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} +1.6^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例73

(一) *cis*-4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-
10 1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-N-メチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

調製例71の工程3で得られた化合物(0.36g)を用い、調製例72に記載する方法と同様に処理したところ、標題化合物(0.13g)が白色粉末として得られた。

15 $[\alpha]_D^{25} -2.2^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例74

cis-N-エチル-4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

20 調製例71の工程2で得られた化合物(0.89g)、エチルイソシアネート(0.14mL)およびEt₃N(0.49mL)を用い、調製例6に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、無色不定形が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.12 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.36-3.46 (1
25 H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.76-3.84 (2H, m),

4. 36–4. 44 (1H, m), 6. 84 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 7. 12–7. 30 (6H, m)。

得られた生成物を4N塩酸／酢酸エチル(0. 42mL)で処理し、酢酸エチルーIPEから再結晶して標題化合物(0. 86g)が白色粉末として得られた。

5 融点：143–145℃。

調製例75

(+)-cis-N-エチルー4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-3-フェニルー1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

10 調製例74で得られた化合物(0. 80g)を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮した。得られた残渣を4N塩酸／酢酸エチル(0. 14mL)で処理し、酢酸エチルーIPEから再結晶して標題化合物(0. 25g)が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

15 カラム：CHIRALPAK AD 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン／エタノール=87／13

流速：70mL/min

温度：35℃

検出法：UV220nm

20 $[\alpha]_D^{25} +4. 1^\circ$ (c 1. 0, MeOH)。

調製例76

(-)-cis-N-エチルー4-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]アミノ]-3-フェニルー1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

25 調製例74で得られた化合物(0. 80g)を用い、調製例75に記載する方法と同様に処理したところ、標題化合物(0. 25g)が白色粉末として得られた。

$[\alpha]_D^{25} = -3.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 77

c i s - 1 - (メトキシアセチル) - N - [2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル] - 3 - フェニル - 4 - ピペリジンアミン 塩酸塩

調製例 71 の工程 2 で得られた化合物 (0.30 g), メトキシ酢酸 (0.048 g), WSC · HCl (0.17 g), HOBt · H₂O (0.14 g), Et₃N (0.17 mL) および DMF (5.0 mL) を用い, 調製例 69 に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 無色不定形が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60 - 1.80 (1H, m), 1.90 - 2.05 (1H, m), 2.94 - 3.06 (2H, m), 3.20 - 3.90 (11H, m), 4.00 - 4.60 (3H, m), 6.84 (1H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.04 - 7.14 (2H, m), 7.15 - 7.30 (4H, m)。

得られた生成物を 4N 塩酸 / 酢酸エチル (0.15 mL) で処理し, 酢酸エチル - IPE から再結晶して標題化合物 (0.28 g) が白色粉末として得られた。
融点 : 126 - 128°C。

調製例 78

(+) - c i s - 1 - (メトキシアセチル) - N - [2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル] - 3 - フェニル - 4 - ピペリジンアミン 塩酸塩

調製例 77 で得られた化合物 (0.43 g) をキラル HPLC を用いて光学分割し, 画分を減圧下濃縮した。得られた残渣を 4N 塩酸 / 酢酸エチル (0.10 mL) で処理し, 酢酸エチル - IPE から再結晶して標題化合物 (0.22 g) が白色粉末として得られた。

キラル HPLC 条件

カラム : CHIRALPAK AD 50 mm ID × 500 mm L

溶媒：ヘキサン／エタノール＝１／１

流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ

温度：３５℃

検出法：ＵＶ２２０ｎｍ

5 $[\alpha]_D^{25} + 6.1^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 79

(一) *cis*-1-(メトキシアセチル)-N-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]-3-フェニル-4-ピペリジンアミン 塩酸塩

10 調製例 77 で得られた化合物 (0.43 g) を用い、調製例 78 に記載する方法と同様に処理したところ、標題化合物 (0.21 g) が白色粉末として得られた。

$[\alpha]_D^{25} - 6.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 80

15 *cis*-1-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]-3-フェニル-4-ピペリジンアミン 塩酸塩

調製例 71 の工程 2 で得られた化合物 (0.30 g), 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 (0.092 g), WSC·HCl (0.17 g), HOBt·H₂O (0.14 g), Et₃N (0.17 mL) および DMF (5.0 mL) を用い、調製例 69 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、無色不定形が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.50-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (3H, m), 2.50-4.00 (16H, m), 4.20-4.68 (2H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.10-7.32 (5H, m)。

25

得られた生成物を4N塩酸／酢酸エチル（0.14mL）で処理し、酢酸エチル－IPEから再結晶して標題化合物（0.29g）が白色粉末として得られた。
融点：150－152℃。

調製例81

- 5 (－)－cis－1－〔（1－アセチル－4－ピペリジニル）カルボニル〕－N－〔2－メトキシ－5－〔5－（トリフルオロメチル）－1H－テトラゾール－1－イル〕ベンジル〕－3－フェニル－4－ピペリジンアミン 塩酸塩

調製例80で得られた化合物（0.54g）を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮することにより無色不定形が得られた。

- 10 キラルHPLC条件

カラム：CHIRALPAK AD 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン／エタノール＝50／50（0分）→0／100（100分）

流速：80mL／min

温度：30℃

- 15 検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} + 55.8^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

融点：129－131℃。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.50－2.00 (4H, m), 2.05－2.15 (3H, m), 2.50－4.00 (16H, m), 4.20－4.68 (2H, m), 6.80－6.87 (1H, m), 6.97－7.08 (2H, m), 7.10－7.32 (5H, m)。
- 20

得られた生成物を4N塩酸／酢酸エチル（0.11mL）で処理し、酢酸エチル－IPEから再結晶して標題化合物（0.25g）が白色粉末として得られた。

$[\alpha]_D^{25} - 9.2^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

- 25 調製例82

(+) - c i s - 1 - [(1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] - N
 - [2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール -
 1 - イル] ベンジル] - 3 - フェニル - 4 - ピペリジンアミン 塩酸塩

調製例 80 で得られた化合物 (0. 54 g) を用い、調製例 81 に記載する方
 5 法と同様に処理したところ、標題化合物 (0. 26 g) が白色粉末として得られ
 た。

$[\alpha]_D^{25} + 8.6^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 83

c i s - N - エチル - 3 - フェニル - 4 - [[[5 - [5 - (トリフルオロメチ
 10 ル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン
 - 7 - イル] メチル] アミノ] - 1 - ピペリジンカルボキサミド

(工程 1)

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物 (1. 25 g) , 参考例 7 の工程 3 で得ら
 れた化合物 (1. 35 g) , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3. 1 g) , 酢酸 (0. 0
 15 50 mL) および塩化メチレン (20 mL) を用い、参考例 2 の工程 3 に記載す
 る方法と同様に反応し、処理したところ、c i s - 3 - フェニル - 4 - [[[5
 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 2, 3 -
 ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル] メチル] アミノ] - 1 - ピペリジンカ
 ルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1. 95 g) が無色不定形として得られ
 20 た。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (1. 95 g) を用い、調製例 70 の工程 3 に記載す
 る方法と同様に反応し、処理したところ、c i s - 3 - フェニル - N - [[5 -
 [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 2, 3 - ジ
 25 ヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル] メチル] - 4 - ピペリジンアミン 塩酸
 塩 (2. 00 g) が白色粉末として得られた。

(工程 3)

工程2で得られた化合物 (0.50 g), エチルイソシアネート (0.076 mL), Et₃N (0.27 mL) およびアセトニトリル (10 mL) を用い, 調製例6に記載する方法と同様に反応し, 処理したところ, 無色不定形が得られた。得られた生成物を酢酸エチル-IP Eから再結晶して標題化合物 (0.42 g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.12 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.18-3.33 (4H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=14.7 Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=14.7 Hz), 3.75-3.82 (1H, m), 4.38-4.60 (3H, m), 6.79 (1H, s like), 7.09 (1H, s like), 7.12-7.20 (3H, m), 7.22-7.25 (2H, m)。

融点: 157-159°C。

15 調製例84

(一) -cis-N-エチル-3-フェニル-4-[[[5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メチル]アミノ]-1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

20 調製例83で得られた化合物 (0.42 g) を, キラルHPLCを用いて光学分割し, 画分を減圧下濃縮した。得られた残渣を4N塩酸/酢酸エチル (0.090 mL) で処理し, 酢酸エチル-IP Eから再結晶して標題化合物 (0.17 g) が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

25 カラム: CHIRALPAK AD 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/エタノール=85/15

流速: 60mL/min

温度：30℃

検出法：UV 254 nm

$[\alpha]_D^{25} -11.8^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 85

- 5 (+) - cis - N - エチル - 3 - フェニル - 4 - [[[5 - [5 - (トリフル
オロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベン
ゾフラン - 7 - イル] メチル] アミノ] - 1 - ピペリジンカルボキサミド 塩酸
塩

- 10 調製例 83 で得られた化合物 (0.54 g) を用い、調製例 84 に記載する方
法と同様に処理したところ、標題化合物 (0.19 g) が白色粉末として得られ
た。

$[\alpha]_D^{25} +10.4^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例 86

- 15 cis - 1 - [(1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] - 3 - フェニ
ル - N - [[5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イ
ル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル] メチル] - 4 - ピペリ
ジンアミン 塩酸塩

- 20 調製例 83 の工程 2 で得られた化合物 (0.30 g), 1 - アセチルピペリジ
ン - 4 - カルボン酸 (0.080 g), WSC · HCl (0.17 g), HOBT · H₂O (0.16 g), Et₃N (0.16 mL) および DMF (5.0 mL) を用い、調製例 69 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、無色
不定形が得られた。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.40 - 2.10 (9H, m), 2.5
0 - 4.00 (12H, m), 4.20 - 4.65 (5H, m), 6.74 - 6.
82 (1H, m), 7.04 - 7.32 (6H, m)。

得られた生成物を 4N 塩酸 / 酢酸エチル (0.12 mL) で処理し、酢酸エチ
ル - IPE から再結晶して標題化合物 (0.21 g) が白色粉末として得られた。

融点：152－154℃。

調製例87

(+)－cis－1－[(1－アセチル－4－ピペリジニル)カルボニル]－3
 ーフェニル－N－[[5－[5－(トリフルオロメチル)－1H－テトラゾール
 5 ー1－イル]－2,3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－7－イル]メチル]－4
 ーピペリジンアミン 塩酸塩

調製例86で得られた化合物(0.40g)をキラルHPLCを用いて光学分
 割し、画分を減圧下濃縮した。得られた残渣を4N塩酸/酢酸エチル(0.07
 4mL)で処理し、酢酸エチル－IPEから再結晶して標題化合物(0.18
 10 g)が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

カラム：CHIRALPAK OD 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/エタノール=70/30

流速：60mL/min

15 温度：30℃

検出法：UV254nm

$[\alpha]_D^{25} + 14.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

調製例88

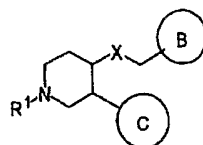
(-)－cis－1－[(1－アセチル－4－ピペリジニル)カルボニル]－3
 20 ーフェニル－N－[[5－[5－(トリフルオロメチル)－1H－テトラゾール
 ー1－イル]－2,3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－7－イル]メチル]－4
 ーピペリジンアミン 塩酸塩

調製例86で得られた化合物(0.40g)を用い、調製例87に記載する方
 法と同様に処理したところ、標題化合物(0.18g)が白色粉末として得られ
 25 た。

$[\alpha]_D^{25} - 16.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

上記調製例で得られた化合物の化学構造式は次の通りである。

表 9



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C
1	(±)- <i>cis</i>	H	O		
2	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ CO	O		
3	(±)- <i>cis</i>	PhCO	O		
4	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ SO ₂	O		
5	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCO	O		
6	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	O		
7	(±)- <i>cis</i>		O		
8	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	O		
9	(±)- <i>cis</i>	H ₂ NCOCH ₂	O		
10	(±)- <i>cis</i>	NCCH ₂	O		
11	(±)- <i>cis</i>	(CH ₃) ₂ NCO	O		
12	(±)- <i>cis</i>	PhNHCO	O		
13	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	O		
14	(±)- <i>cis</i>		O		

表 10

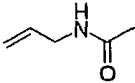
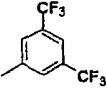
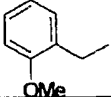
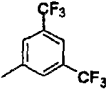
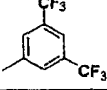
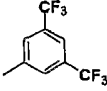
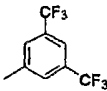
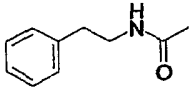
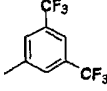
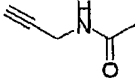
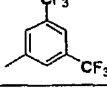
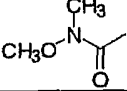
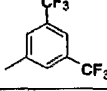
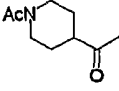
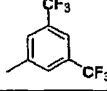
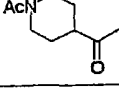
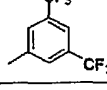
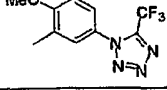
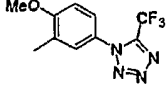
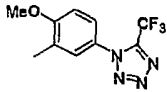
15	(±)- <i>cis</i>		O		
16	(±)- <i>cis</i>		O		
17	(±)- <i>cis</i>	H ₂ NCO	O		
18	(±)- <i>cis</i>	ⁿ PrNHCO	O		
19	(±)- <i>cis</i>		O		
20	(±)- <i>cis</i>		O		
21	(±)- <i>cis</i>		O		
22	(±)- <i>cis</i>		O		
23	(±)- <i>cis</i>	H	NH		
24	(±)- <i>trans</i>	H	NH		
69	(±)- <i>cis</i>		O		
70	(±)- <i>cis</i>		O		
71	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	NH		
72	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	NH		
73	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	NH		

表 1 1

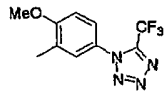
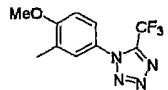
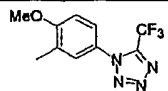
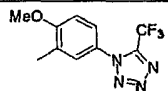
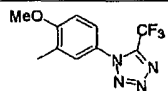
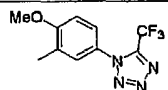
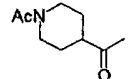
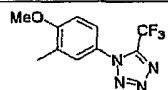
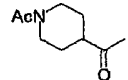
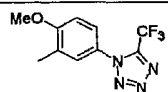
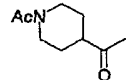
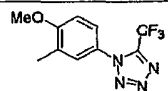
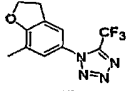
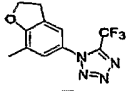
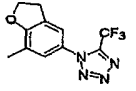
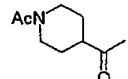
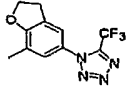
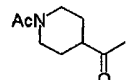
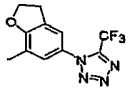
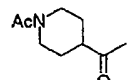
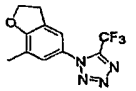
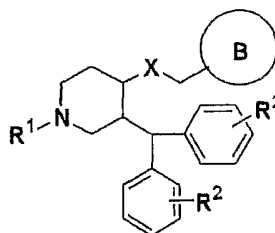
74	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
75	(+)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
76	(-)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
77	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		
78	(+)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		
79	(-)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		
80	(±)- <i>cis</i>		NH		
81	(-)- <i>cis</i>		NH		
82	(+)- <i>cis</i>		NH		
83	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
84	(-)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
85	(+)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ NHCO	NH		
86	(±)- <i>cis</i>		NH		
87	(+)- <i>cis</i>		NH		
88	(-)- <i>cis</i>		NH		

表 1 2



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²
25	(±)- <i>cis</i>	H	O		H
26	(±)- <i>cis</i>	H	O		H
27	(±)- <i>cis</i>	H	O		H
28	(±)- <i>cis</i>	H	O		H
29	(±)- <i>cis</i>		O		H
30	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ SO ₂	O		H
31	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	O		H
32	(±)- <i>cis</i>		O		H
33	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ CO	O		H
34	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	O		H
35	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ SO ₂	O		H
36	(±)- <i>cis</i>		O		H

表 1 3

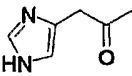
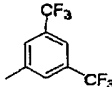
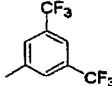
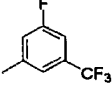
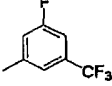
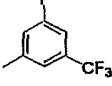
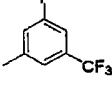
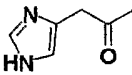
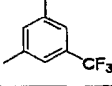
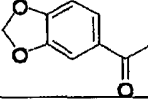
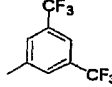
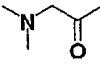
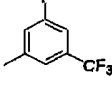
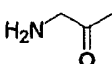
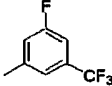
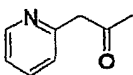
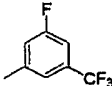
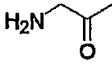
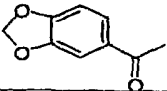
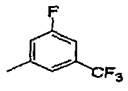
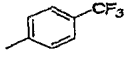
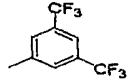
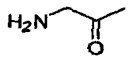
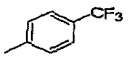
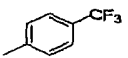
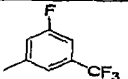
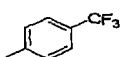
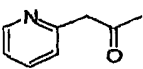
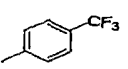
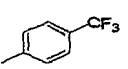
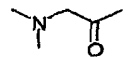
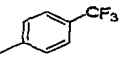
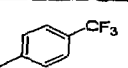
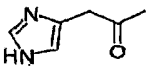
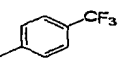
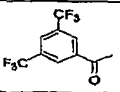
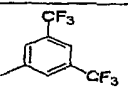
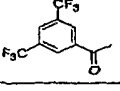
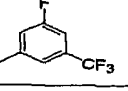
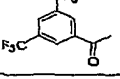
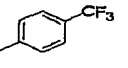
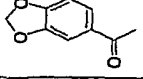
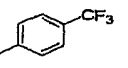
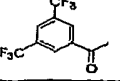
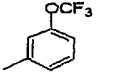
37	(±)- <i>cis</i>		O		H
38	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ CO	O		H
39	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	O		H
40	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ CO	O		H
41	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ CO	O		H
42	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	O		H
43	(±)- <i>cis</i>		O		H
44	(±)- <i>cis</i>		O		H
45	(±)- <i>cis</i>		O		H
46	(±)- <i>cis</i>		O		H
47	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	O		H
48	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ CO	O		H
49	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ CO	O		H
50	(±)- <i>cis</i>		O		H
51	(±)- <i>cis</i>		O		H

表 1 4

52	(±)- <i>cis</i>		O		H
53	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ SO ₂	O		H
54	(±)- <i>cis</i>	PhCH ₂	O		H
55	(±)- <i>cis</i>		O		H
56	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ CO	O		H
57	(±)- <i>cis</i>	PhCH ₂	O		H
58	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ NHCO	O		H
59	(±)- <i>cis</i>		O		H
60	(±)- <i>cis</i>	C ₂ H ₅ CO	O		H
61	(±)- <i>cis</i>		O		H
62	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	O		H
63	(±)- <i>cis</i>		O		H
64	(±)- <i>cis</i>		O		H
65	(±)- <i>cis</i>		O		H
66	(±)- <i>cis</i>		O		H
67	(±)- <i>cis</i>		O		H
68	(±)- <i>cis</i>		O		H

調製例 89

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロパノイル] ピペリジン
トリフルオロ酢酸塩

- 5 調製例 25 で得られた化合物 (28.7 mg) と 1 - ピペリジンプロピオン酸 (18.9 mg) を用い、調製例 33 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

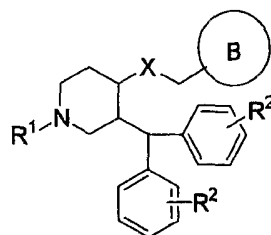
収量 : 36.1 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 97% (保持時間 : 1.90 分)

- 10 MS (ESI+) : 633 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例 25, 152, 217, 245, 271, 295 および 320 で得られる化合物を出発原料として、それぞれに対応するカルボン酸誘導体を用い、調製例 89 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 1 5



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
89	(±)- <i>cis</i>		O		H	633
90	(±)- <i>cis</i>		O		H	618
91	(±)- <i>cis</i>		O		H	604
92	(±)- <i>cis</i>		O		H	600
93	(±)- <i>cis</i>		O		H	644
94	(±)- <i>cis</i>		O		H	614
95	(±)- <i>cis</i>		O		H	677
96	(±)- <i>cis</i>		O		H	604
97	(±)- <i>cis</i>		O		H	621

表 1 6

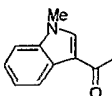
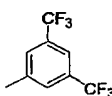
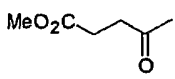
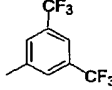
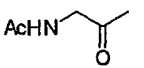
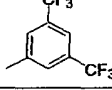
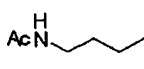
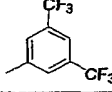
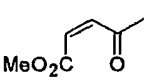
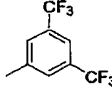
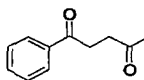
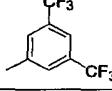
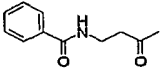
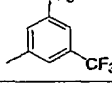
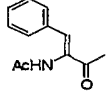
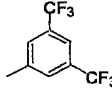
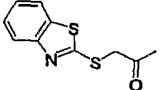
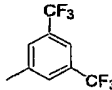
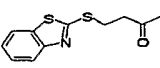
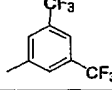
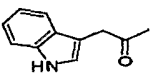
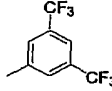
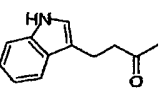
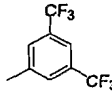
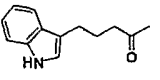
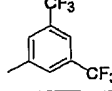
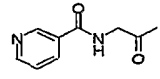
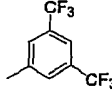
98	(±)- <i>cis</i>		O		H	651
99	(±)- <i>cis</i>		O		H	608
100	(±)- <i>cis</i>		O		H	593
101	(±)- <i>cis</i>		O		H	621
102	(±)- <i>cis</i>		O		H	606
103	(±)- <i>cis</i>		O		H	654
104	(±)- <i>cis</i>		O		H	669
105	(±)- <i>cis</i>		O		H	681
106	(±)- <i>cis</i>		O		H	701
107	(±)- <i>cis</i>		O		H	715
108	(±)- <i>cis</i>		O		H	651
109	(±)- <i>cis</i>		O		H	665
110	(±)- <i>cis</i>		O		H	679
111	(±)- <i>cis</i>		O		H	656

表 1 7

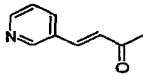
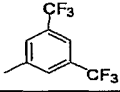
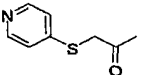
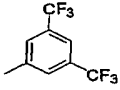
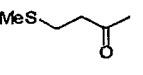
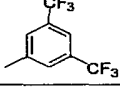
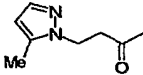
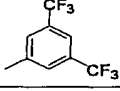
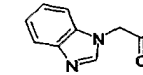
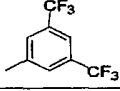
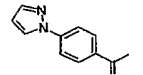
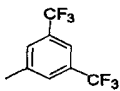
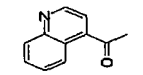
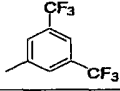
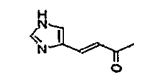
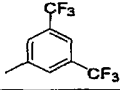
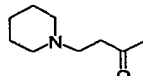
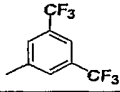
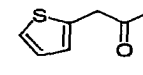
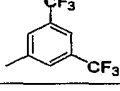
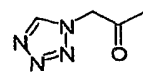
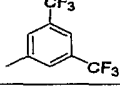
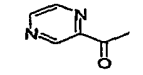
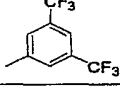
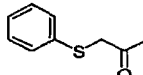
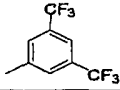
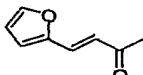
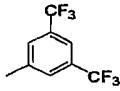
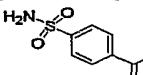
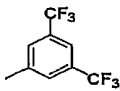
112	(±)- <i>cis</i>		O		H	625
113	(±)- <i>cis</i>		O		H	645
114	(±)- <i>cis</i>		O		H	596
115	(±)- <i>cis</i>		O		H	630
116	(±)- <i>cis</i>		O		H	652
117	(±)- <i>cis</i>		O		H	665
118	(±)- <i>cis</i>		O		H	649
119	(±)- <i>cis</i>		O		H	614
153	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	669
154	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	654
155	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	640
156	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	636
157	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	680
158	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	650
159	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	713

表 18

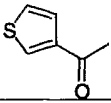
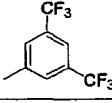
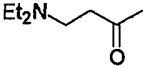
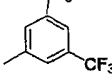
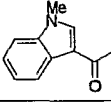
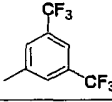
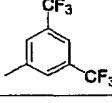
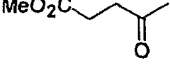
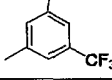
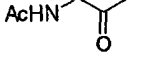
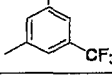
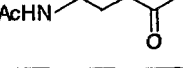
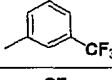
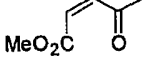
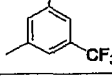
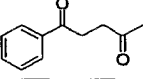
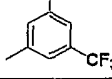
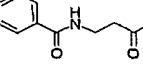
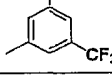
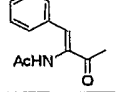
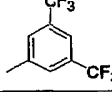
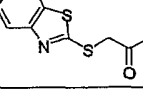
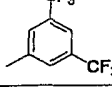
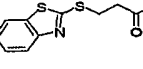
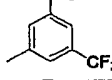
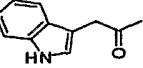
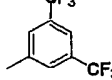
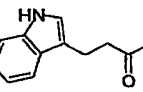
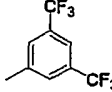
160	(±)-cis		O		4-F	640
161	(±)-cis		O		4-F	657
162	(±)-cis		O		4-F	687
163	(±)-cis	NCCH ₂ CO	O		4-F	597
164	(±)-cis		O		4-F	644
165	(±)-cis		O		4-F	629
166	(±)-cis		O		4-F	657
167	(±)-cis		O		4-F	642
168	(±)-cis		O		4-F	690
169	(±)-cis		O		4-F	705
170	(±)-cis		O		4-F	717
171	(±)-cis		O		4-F	737
172	(±)-cis		O		4-F	751
173	(±)-cis		O		4-F	687
174	(±)-cis		O		4-F	701

表 1 9

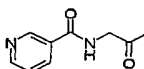
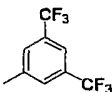
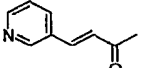
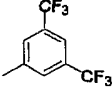
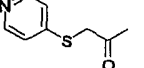
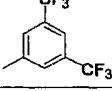
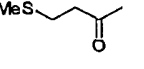
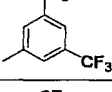
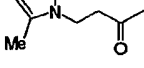
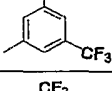
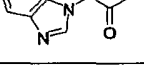
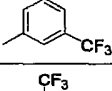
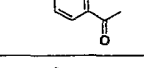
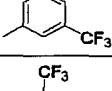
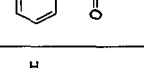
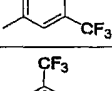
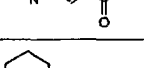
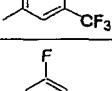
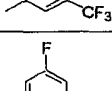
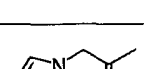
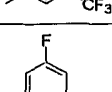
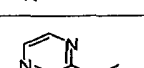
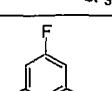
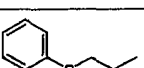
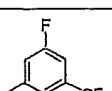
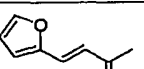
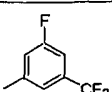
175	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	692
176	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	661
177	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	681
178	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	632
179	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	666
180	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	688
181	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	701
182	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	685
183	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	650
218	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	619
219	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	604
220	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	590
221	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	586
222	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	630
223	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	600

表 20

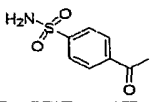
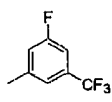
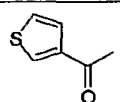
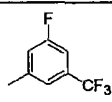
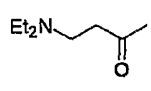
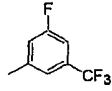
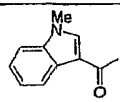
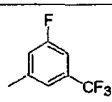
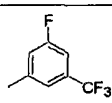
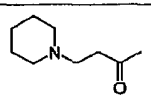
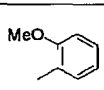
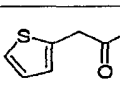
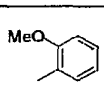
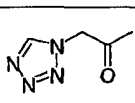
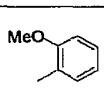
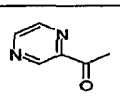
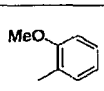
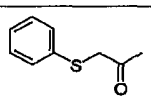
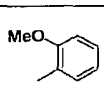
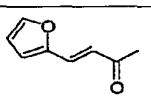
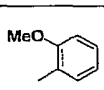
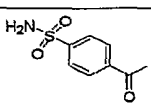
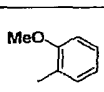
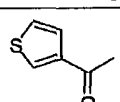
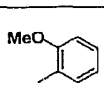
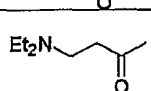
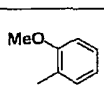
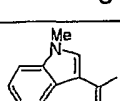
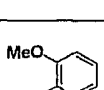
224	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	663
225	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	590
226	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	607
227	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	637
228	(±)- <i>cis</i>	NCCH ₂ CO	O		4-F	547
246	(±)- <i>cis</i>		NH		H	526
247	(±)- <i>cis</i>		NH		H	511
248	(±)- <i>cis</i>		NH		H	497
249	(±)- <i>cis</i>		NH		H	493
250	(±)- <i>cis</i>		NH		H	537
251	(±)- <i>cis</i>		NH		H	507
252	(±)- <i>cis</i>		NH		H	570
253	(±)- <i>cis</i>		NH		H	497
254	(±)- <i>cis</i>		NH		H	514
255	(±)- <i>cis</i>		NH		H	544

表 2 1

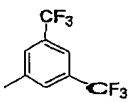
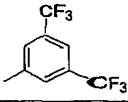
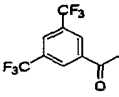
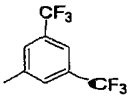
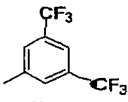
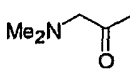
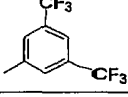
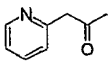
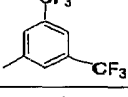
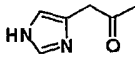
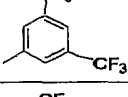
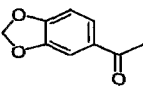
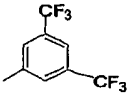
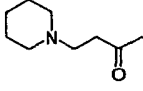
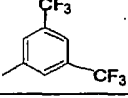
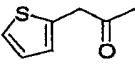
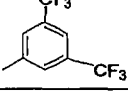
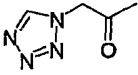
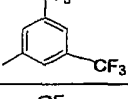
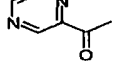
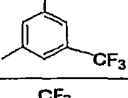
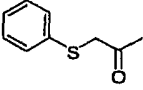
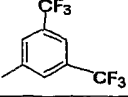
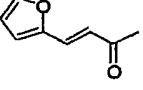
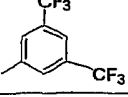
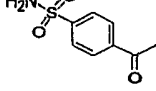
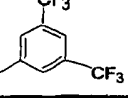
272	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH		H	535
273	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH		H	549
274	(±)- <i>cis</i>		NH		H	733
275	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		H	565
276	(±)- <i>cis</i>		NH		H	578
277	(±)- <i>cis</i>		NH		H	612
278	(±)- <i>cis</i>		NH		H	601
279	(±)- <i>cis</i>		NH		H	641
280	(±)- <i>cis</i>		NH		H	632
281	(±)- <i>cis</i>		NH		H	617
282	(±)- <i>cis</i>		NH		H	603
283	(±)- <i>cis</i>		NH		H	599
284	(±)- <i>cis</i>		NH		H	643
285	(±)- <i>cis</i>		NH		H	613
286	(±)- <i>cis</i>		NH		H	676

表 2 2

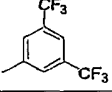
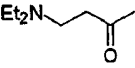
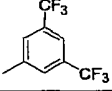
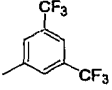
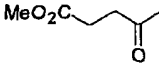
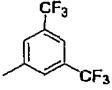
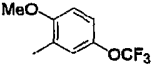
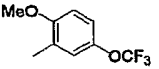
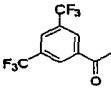
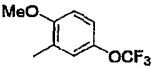
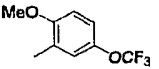
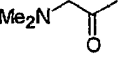
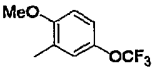
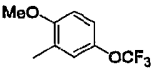
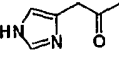
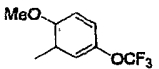
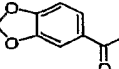
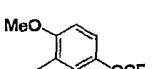
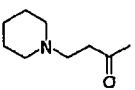
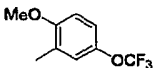
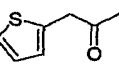
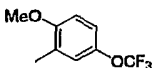
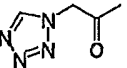
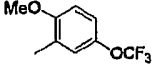
287	(±)- <i>cis</i>		NH		H	603
288	(±)- <i>cis</i>		NH		H	620
289	(±)- <i>cis</i>		NH		H	650
290	(±)- <i>cis</i>		NH		H	607
296	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH		H	513
297	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH		H	527
298	(±)- <i>cis</i>		NH		H	711
299	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		H	543
300	(±)- <i>cis</i>		NH		H	556
301	(±)- <i>cis</i>		NH		H	590
302	(±)- <i>cis</i>		NH		H	579
303	(±)- <i>cis</i>		NH		H	619
304	(±)- <i>cis</i>		NH		H	610
305	(±)- <i>cis</i>		NH		H	595
306	(±)- <i>cis</i>		NH		H	581

表 2 3

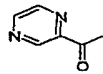
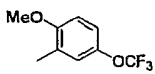
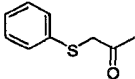
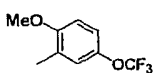
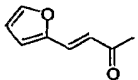
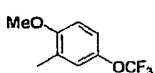
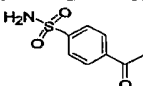
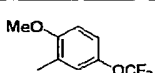
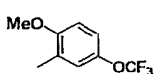
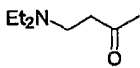
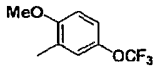
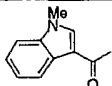
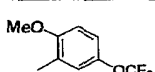
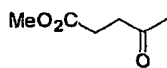
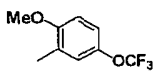
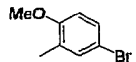
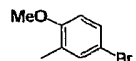
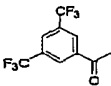
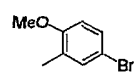
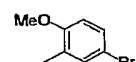
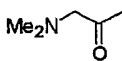
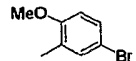
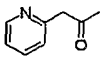
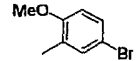
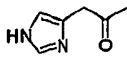
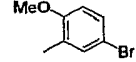
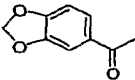
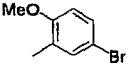
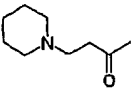
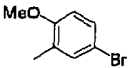
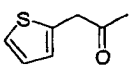
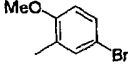
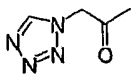
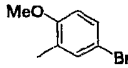
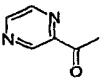
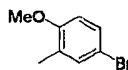
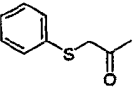
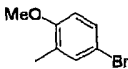
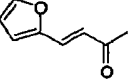
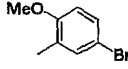
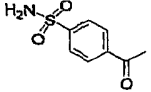
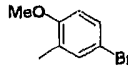
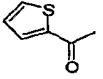
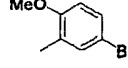
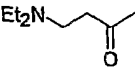
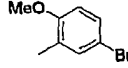
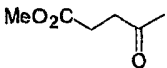
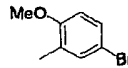
307	(±)- <i>cis</i>		NH		H	577
308	(±)- <i>cis</i>		NH		H	621
309	(±)- <i>cis</i>		NH		H	591
310	(±)- <i>cis</i>		NH		H	654
311	(±)- <i>cis</i>		NH		H	581
312	(±)- <i>cis</i>		NH		H	598
313	(±)- <i>cis</i>		NH		H	628
314	(±)- <i>cis</i>		NH		H	585
321	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH		H	507, 509
322	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH		H	521, 523
323	(±)- <i>cis</i>		NH		H	705, 707
324	(±)- <i>cis</i>	CH ₃ OCH ₂ CO	NH		H	537, 539
325	(±)- <i>cis</i>		NH		H	550, 552
326	(±)- <i>cis</i>		NH		H	584, 586
327	(±)- <i>cis</i>		NH		H	573, 575

表 2 4

328	(±)- <i>cis</i>		NH		H	613, 615
329	(±)- <i>cis</i>		NH		H	604, 606
330	(±)- <i>cis</i>		NH		H	589, 591
331	(±)- <i>cis</i>		NH		H	575, 577
332	(±)- <i>cis</i>		NH		H	571, 573
333	(±)- <i>cis</i>		NH		H	615, 617
334	(±)- <i>cis</i>		NH		H	585, 587
335	(±)- <i>cis</i>		NH		H	648, 650
336	(±)- <i>cis</i>		NH		H	575, 577
337	(±)- <i>cis</i>		NH		H	592, 594
338	(±)- <i>cis</i>		NH		H	579, 581

調製例 1 2 0

2- [cis-3-ベンズヒドリル-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -1-ピペリジニル] -2-オキソエチルアミン トリフルオロ酢酸塩

調製例 2 5 で得られた化合物 (28.7 mg) と Boc-グリシン (21.0 mg) を用い、調製例 2 9 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

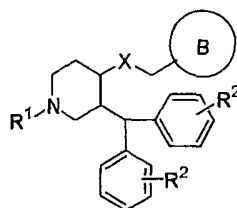
収量：26.8 mg

HPLC分析（条件B）：純度 99%（保持時間：1.82分）

MS（ESI+）：551（M+H）

以下の調製例化合物は、調製例25、152、217、245、271、295および320で得られる化合物を出発原料として、それぞれに対応するBoc基で保護されたアミノ酸を用い、調製例120に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 2 5



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
120	(±)- <i>cis</i>		O		H	551
121	(±)- <i>cis</i>		O		H	579
184	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	587
185	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	615
229	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	537
230	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	565
256	(±)- <i>cis</i>		NH		H	444
257	(±)- <i>cis</i>		NH		H	472
291	(±)- <i>cis</i>		NH		H	550
292	(±)- <i>cis</i>		NH		H	578
315	(±)- <i>cis</i>		NH		H	528
316	(±)- <i>cis</i>		NH		H	556
339	(±)- <i>cis</i>		NH		H	522, 524
340	(±)- <i>cis</i>		NH		H	550, 552

調製例 1 2 2

c i s - 3 - ベンズヒドリル - 1 - (ベンジルスルホニル) - 4 - [[3 , 5 -
ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 2 5 で得られた化合物 (2 8 . 7 m g) と α - トルエンスルホニルクロ
5 リド (1 7 . 2 m g) を用い、調製例 3 0 に記載する方法と同様に反応し、処理
したところ、標題化合物を得た。

収量 : 1 9 . 0 m g

H P L C 分析 (条件 B) : 純度 9 8 % (保持時間 : 2 . 4 4 分)

M S (E S I +) : 6 4 8 (M + H)

10 以下の調製例化合物は、調製例 2 5 , 1 5 2 , 2 1 7 および 2 4 5 で得られる
化合物を出発原料として、それぞれに対応するスルホニルクロリド誘導体を用い、
調製例 1 2 2 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 2 6

調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
122	(±)-cis		O		H	648
123	(±)-cis		O		H	691
124	(±)-cis		O		H	664
125	(±)-cis		O		H	694
126	(±)-cis		O		H	712

表 2 7

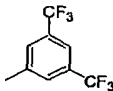
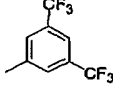
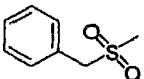
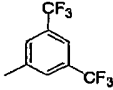
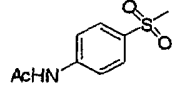
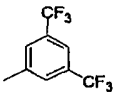
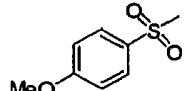
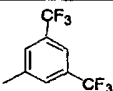
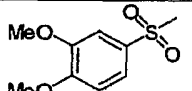
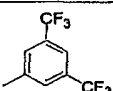
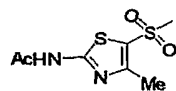
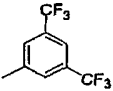
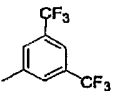
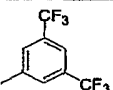
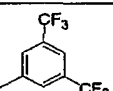
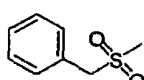
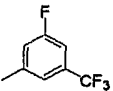
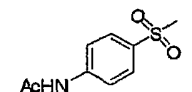
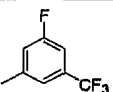
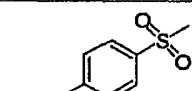
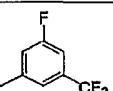
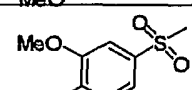
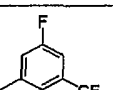
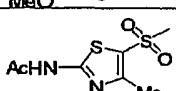
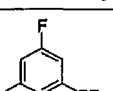
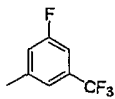
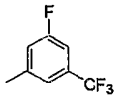
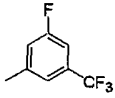
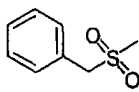
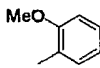
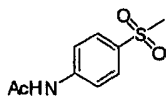
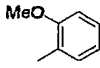
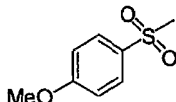
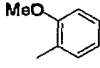
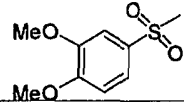
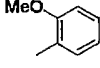
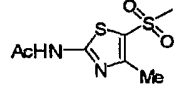
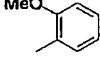
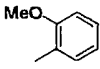
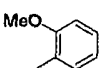
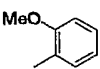
127	(±)- <i>cis</i>	EtSO ₂	O		H	586
128	(±)- <i>cis</i>	PhSO ₂	O		H	634
186	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	684
187	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	727
188	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	700
189	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	730
190	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	748
191	(±)- <i>cis</i>	EtSO ₂	O		4-F	622
192	(±)- <i>cis</i>	PhSO ₂	O		4-F	670
193	(±)- <i>cis</i>	MeSO ₂	O		4-F	608
231	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	634
232	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	677
233	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	650
234	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	680
235	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	698

表 2 8

236	(±)- <i>cis</i>	EtSO ₂	O		4-F	572
237	(±)- <i>cis</i>	PhSO ₂	O		4-F	620
238	(±)- <i>cis</i>	MeSO ₂	O		4-F	558
258	(±)- <i>cis</i>		NH		H	541
259	(±)- <i>cis</i>		NH		H	584
260	(±)- <i>cis</i>		NH		H	557
261	(±)- <i>cis</i>		NH		H	587
262	(±)- <i>cis</i>		NH		H	605
263	(±)- <i>cis</i>	EtSO ₂	NH		H	479
264	(±)- <i>cis</i>	PhSO ₂	NH		H	527
265	(±)- <i>cis</i>	MeSO ₂	NH		H	465

調製例 1 2 9

[[[*cis*-3-ベンズヒドリル-4-[[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -1-ピペリジニル] カルボニル] アミノ] 酢酸エチル

調製例 2 5 で得られた化合物 (28.7 mg) とエチル イソシアノアセテート (11.6 mg) を用い、調製例 3 1 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

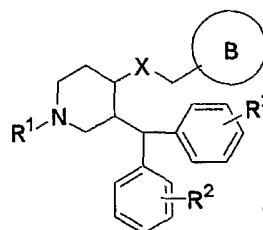
収量：30.1 mg

HPLC分析（条件B）：純度 95%（保持時間：2.27分）

MS（ESI+）：623（M+H）

- 以下の調製例化合物は、調製例25、152、217、245、271、295および320で得られる化合物を出発原料として、それぞれに対応するイソシアネート誘導体を用い、調製例129に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 2 9



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
129	(±)- <i>cis</i>		O		H	623
130	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	O		H	565
131	(±)- <i>cis</i>		O		H	619
132	(±)- <i>cis</i>		O		H	627
133	(±)- <i>cis</i>		O		H	656
134	(±)- <i>cis</i>	ⁿ PrNHCO	O		H	579
135	(±)- <i>cis</i>	ⁿ BuNHCO	O		H	593
136	(±)- <i>cis</i>		O		H	666
137	(±)- <i>cis</i>		O		H	638
194	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	659
195	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	O		4-F	601
196	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	655

表 3 0

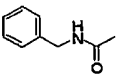
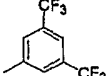
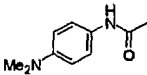
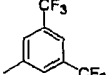
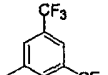
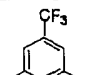
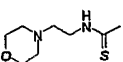
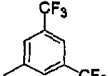
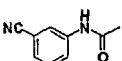
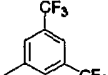
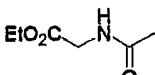
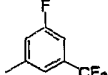
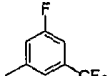
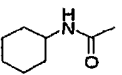
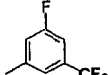
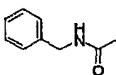
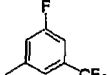
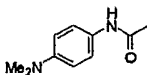
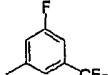
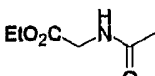
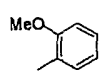
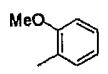
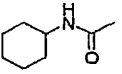
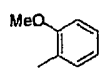
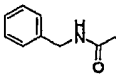
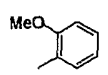
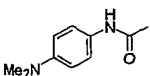
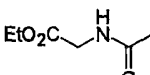
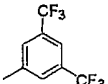
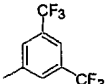
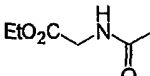
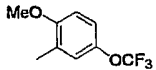
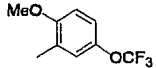
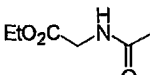
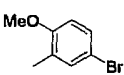
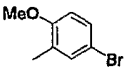
197	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	663
198	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	692
199	(±)- <i>cis</i>	$^n\text{PrNHCO}$	O		4-F	615
200	(±)- <i>cis</i>	$^n\text{BuNHCO}$	O		4-F	629
201	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	702
202	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	674
239	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	609
240	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	O		4-F	551
241	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	605
242	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	613
243	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	642
266	(±)- <i>cis</i>		NH		H	516
267	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		H	458
268	(±)- <i>cis</i>		NH		H	512
269	(±)- <i>cis</i>		NH		H	520

表 3 1

270	(±)- <i>cis</i>		NH		H	549
293	(±)- <i>cis</i>		NH		H	622
294	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		H	564
317	(±)- <i>cis</i>		NH		H	600
318	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		H	542
341	(±)- <i>cis</i>		NH		H	594, 596
342	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		H	536, 538

調製例 1 3 8

5 *cis*-3-ベンズヒドリル-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-プロピルピペリジン トリフルオロ酢酸塩

調製例 2 5 で得られた化合物 (28.7 mg) およびプロピオンアルデヒド (5.2 mg) の塩化メチレン (2 mL) 混合溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (20.0 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣を酢酸エチルおよび水混合液に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
 10 溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC にて精製することにより標題化合物を得た。

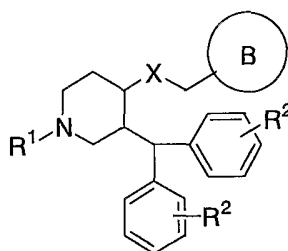
収量：22.9 mg

HPLC 分析 (条件 B)：純度 99% (保持時間：1.89 分)

MS (ESI+)：536 (M+H)

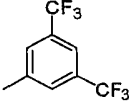
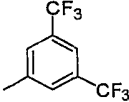
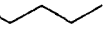
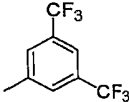
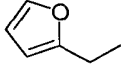
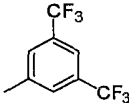
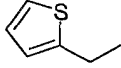
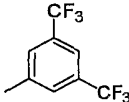
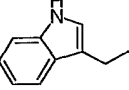
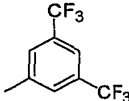
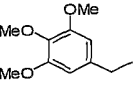
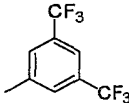
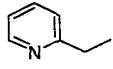
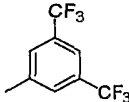
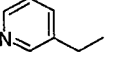
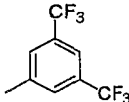
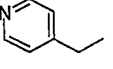
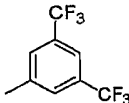
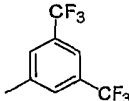
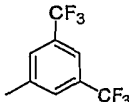
以下の調製例化合物は、調製例 2 5 および 1 5 2 で得られる化合物を出発原料として、それぞれに対応するアルデヒド誘導体を用い、調製例 1 3 8 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 3 2



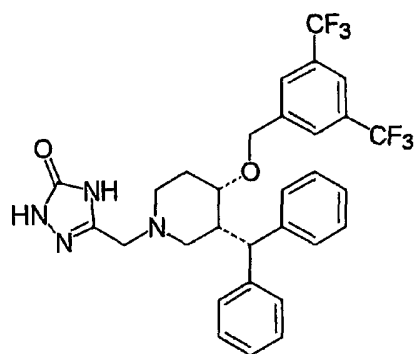
調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
138	(±)-cis	<i>n</i> Pr	O		H	536
139	(±)-cis	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	O		H	550
140	(±)-cis	MeS	O		H	582
141	(±)-cis		O		H	574
142	(±)-cis		O		H	590
143	(±)-cis		O		H	623
144	(±)-cis		O		H	674
145	(±)-cis		O		H	585
146	(±)-cis		O		H	585
147	(±)-cis		O		H	585
148	(±)-cis		O		H	574
149	(±)-cis		O		H	574

表 3 3

203	(±)- <i>cis</i>	n Pr	O		4-F	572
204	(±)- <i>cis</i>	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	O		4-F	586
205	(±)- <i>cis</i>	MeS 	O		4-F	618
206	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	610
207	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	626
208	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	659
209	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	710
210	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	621
211	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	621
212	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	621
213	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	610
214	(±)- <i>cis</i>		O		4-F	610

調製例 150

5- [[cis-3-ベンズヒドリル-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -1-ピペリジニル] メチル] -1, 2-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン トリフルオロ酢酸塩



5

調製例 25 で得られた化合物 (28.7 mg) と 5-(クロロメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (12.0 mg) を用い、調製例 7 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

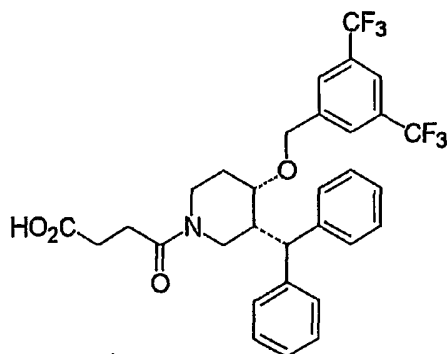
10 収量: 26.9 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 98% (保持時間: 1.76 分)

MS (ESI+): 591 (M+H)

調製例 151

4- [[cis-3-ベンズヒドリル-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸



調製例 99 で得られた化合物 (36.4 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に 1 N NaOH 水 (0.9 mL) 溶液を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣を酢酸エチルおよび希塩酸水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC にて精製することにより標題化合物を得た。

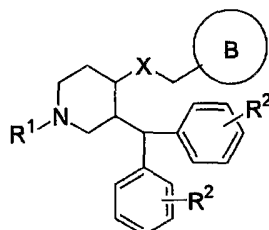
収量 : 23.3 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 90% (保持時間 : 2.27 分)

MS (ESI+) : 594 (M+H)

以下の調製例化合物は、参考例 3 の工程 4 で得られる化合物もしくは公知の 3-ベンズヒドリル-4-オキソピペリジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル誘導体を出発原料として、それぞれに対応するベンジルハライド誘導体を用い、参考例 3 の工程 5 および調製例 25 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

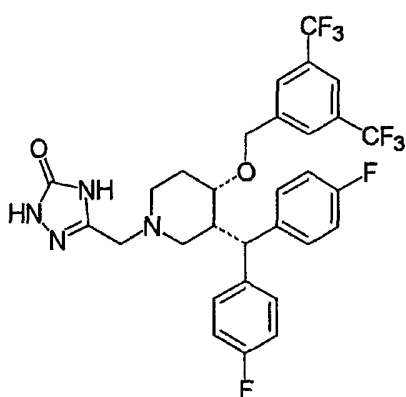
表 34



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
152	(±)- <i>cis</i>	H	O		4-F	530
217	(±)- <i>cis</i>	H	O		4-F	480
244	(±)- <i>cis</i>	H	O		4-F	478

調製例 215

5- [[cis-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン トリフルオロ酢酸塩



5

調製例152で得られた化合物(31.7mg)と5-(クロロメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(12.0mg)を用い、調製例7に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

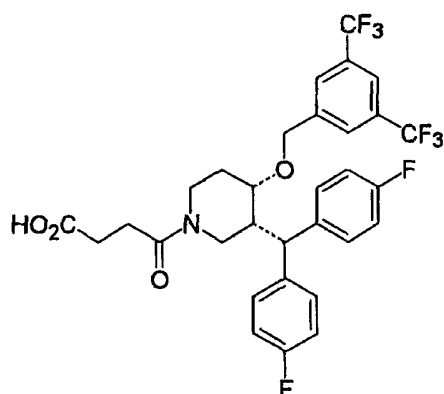
10 収量: 19.6mg

HPLC分析(条件B): 純度 93% (保持時間: 1.76分)

MS (ESI+): 627 (M+H)

調製例216

4- [[cis-3-[bis(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3,5-
15 -ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-ピペリジニル]-4-
オキソブタン酸



調製例 164 で得られた化合物 (38.6 mg) を用い、調製例 151 に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量：18.8 mg

5 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 95% (保持時間 : 2.27 分)

MS (ESI+) : 630 (M+H)

調製例 245

3-ベンズヒドリル-N-(2-メトキシベンジル)-4-ピペリジンアミン
塩酸塩

10 (工程 1)

参考例 3 の工程 3 で得られる化合物を、参考例 2 の工程 2 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより、4-アミノ-3-ベンズヒドリル-1-ピペリジincarboxylic acid tert-butyl ester を得た。

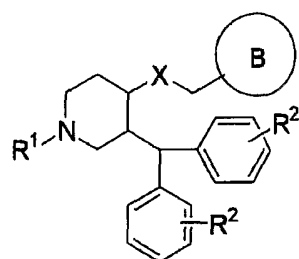
(工程 2)

15 工程 1 で得られた化合物および 2-メトキシベンズアルデヒドを用い、参考例 2 の工程 3 および調製例 1 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより、標題化合物を得た。

MS (ESI+) : 387 (M+H)。

以下の調製例化合物は、参考例 3 の工程 3 で得られる化合物を出発原料として、
20 それぞれに対応するベンズアルデヒド誘導体を用い、調製例 245 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

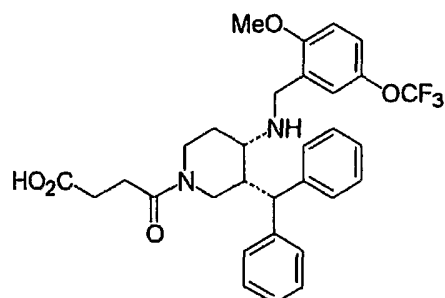
表 3 5



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
245	(±)- <i>cis</i>	H	NH		H	387
271	(±)- <i>cis</i>	H	NH		H	493
295	(±)- <i>cis</i>	H	NH		H	471
320	(±)- <i>cis</i>	H	NH		H	465, 467

調製例 3 1 9

4- [cis-3-ベンズヒドリル-4- [[2-メトキシ-5-(トリフルオ
ロメトキシ) ベンジル] アミノ] -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸
トリフルオロ酢酸塩



調製例 3 1 4 で得られた化合物 (32.5 mg) を用い、調製例 1 5 1 に記載
する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

収量：20.7 mg

HPLC分析（条件B）：純度 97%（保持時間：1.61分）

MS（ESI+）：571（M+H）

調製例343

- 5 cis-3-[ビス（4-フルオロフェニル）メチル]-4-[(3,5-ジメチルベンジル)アミノ]-N-エチル-1-ピペリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

（工程1）

- 4-アミノ-3-[ビス（4-フルオロフェニル）メチル]-1-ピペリジン
 10 カルボン酸 tert-ブチルエステル（9.92 g）のTHF（80 mL）溶液に、1-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]オキシ]ピロリドン-2,5-ジオン（6.75 g）を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機層を10%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去
 15 した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて分離・精製することにより cis-4-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]-3-[ビス（4-フルオロフェニル）メチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステルが無色不定形（9.30 g）として得られた。

- 20 ¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.37（9H, s）, 1.68（1H, br）, 1.77（1H, br）, 2.50（1H, br）, 2.96（1H, br）, 3.74（4H, m）, 4.85（1H, br）, 4.95（1H, d, J=11.4 Hz）, 5.12（1H, d, J=11.4 Hz）, 6.87（2H, t, J=8.6 Hz）, 6.98（2H, t, J=8.6 Hz）, 7.09
 25 -7.39（9H, m）。

（工程2）

工程1で得られた化合物 (9.20 g) の THF (40 mL) 溶液に, 4 N 塩酸-酢酸エチル (15 mL) を加え, 室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後, 残渣をジエチルエーテルより結晶化してベンジル [cis-3-
[ビス (4-フルオロフェニル) メチル] -1-ピペリジン-4-イル] カルバ
5 メート 塩酸塩が白色粉末 (7.21 g) として得られた。

MS (ESI+) : 437 (M+H)

(工程3)

工程2で得られた化合物 (3.00 g) およびジイソプロピルエチルアミン
(1.1 mL) の THF (40 mL) 溶液に, エチルイソシアネート (0.55
10 mL) を加え, 室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後, 残渣を
酢酸エチルに溶解させた。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水
で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をアミン処理したシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:3) にて分
離・精製することによりベンジル [cis-3-[ビス (4-フルオロフェニ
15 ル) メチル] -1-[(エチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-4-イル] カ
ルバメートが白色粉末 (2.75 g) として得られた。

MS (ESI+) : 508 (M+H)

(工程4)

工程3で得られた化合物 (2.75 g) のメタノール (100 mL) 溶液に1
20 0% Pd-C (0.28 g) を加え, 1気圧の水素雰囲気下, 室温で12時間攪
拌した。触媒をろ別した後, 反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に4 N 塩酸
-酢酸エチル (5 mL) を加え, ジエチルエーテルより結晶化して cis-4-
アミノ-3-[ビス (4-フルオロフェニル) メチル] -N-エチル-1-ピペ
リジンカルボキサミド 塩酸塩が白色粉末 (2.53 g) として得られた。

25 MS (ESI+) : 374 (M+H)

融点: 184-186°C。

(工程5)

- 工程4で得られた化合物 (24.5 mg) および3, 5-ジメチルベンズアルデヒド (16.1 mg) の塩化メチレン (2.0 mL) 溶液に, NaBH(OAc)₃ (20.0 mg) を加え, 室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後, 残渣を酢酸エチルおよび水混合液に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去して, 残渣を分取HPLCにて精製することにより標題化合物を得た。

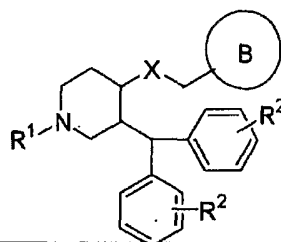
収量: 14.0 mg

HPLC分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.84分)

MS (ESI+): 492 (M+H)

- 10 以下の調製例化合物は, 調製例343の工程4で得られた化合物を出発原料として, それぞれ対応するアルデヒド誘導体を用い, 調製例343の工程5に記載する方法と同様に反応し, 処理することにより合成した。

表 3 6



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
343	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	492
344	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	494
345	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	508
346	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	532
347	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	489
348	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	548
349	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	600
350	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	492
351	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	524
352	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	524

表 3 7

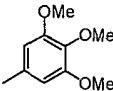
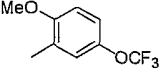
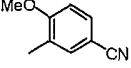
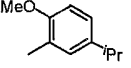
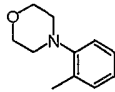
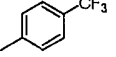
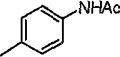
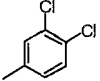
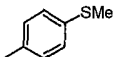
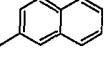
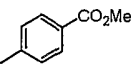
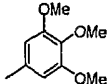
353	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	554
354	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	578
355	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	519
356	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	536
357	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	549
358	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	532
359	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	521
360	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	532
361	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	510
362	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	454
363	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	465
364	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	514
365	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	520
366	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	522
367	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		F	482

表 3 8

368	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	508
369	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	554
370	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	498
371	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	484
372	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	470
373	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH		4-F	465

調製例 3 7 4

5 *cis*-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[3-(ジエチル
アミノ)プロパノイル]-N-(3,5-ジメチルベンジル)-4-ピペリジン
アミン トリフルオロ酢酸塩

(工程1)

調製例 3 4 3 の工程 2 で得られた化合物 (3.00 g), ジイソプロピルエチル
ルアミン (2.4 mL) および 3-ジエチルアミノプロピオン酸 塩酸塩 (1.
10 38 g) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に WSC・HCl (1.46 g) およ
び HOBt・H₂O (1.03 g) を加え, 室温で 24 時間攪拌した。反応混合
物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 5%炭酸水素ナト
リウム水および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られ
た残渣をアミン処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸
15 エチル=1:3) にて分離・精製することによりベンジル [*cis*-3-[ビス
(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[3-(ジエチルアミノ)プロパノイ

ル] ピペリジン-4-イル] カルバメートが無色不定形 (2.75 g) として得られた。

MS (ESI+) : 564 (M+H)

(工程2)

- 5 工程1で得られた化合物 (2.75 g) を用い、調製例343の工程4に記載する方法と同様に反応し、処理することにより、cis-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[3-(ジエチルアミノ)プロパノイル]-4-ピペリジンアミン 塩酸塩が白色粉末 (2.53 g) として得られた。

MS (ESI+) : 430 (M+H)

- 10 融点: 183-185°C。

(工程3)

工程2で得られた化合物 (28.0 mg) および3, 5-ジメチルベンズアルデヒド (16.1 mg) を用い、調製例343の工程5に記載する方法と同様に反応し、処理したところ、標題化合物を得た。

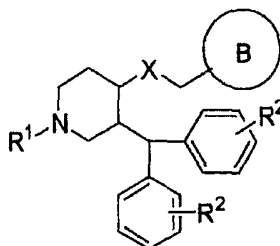
- 15 収量: 24.3 mg

HPLC分析 (条件B) : 純度 99% (保持時間: 1.68分)

MS (ESI+) : 548 (M+H)

- 以下の調製例化合物は、調製例374の工程2で得られる化合物を出発原料として、それぞれ対応するアルデヒド誘導体を用い、調製例374の工程3に記載
20 する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 3 9



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
374	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	548
375	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	550
376	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	564
377	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	588
378	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	656
379	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	548
380	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	580
381	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	580
382	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	610
383	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	634
384	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	575

表 4 0

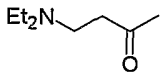
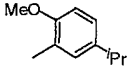
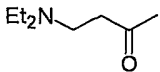
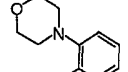
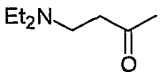
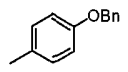
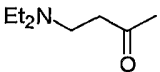
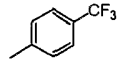
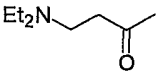
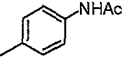
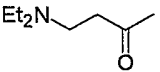
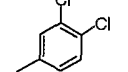
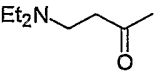
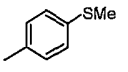
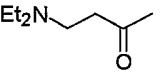
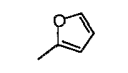
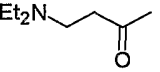
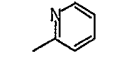
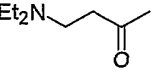
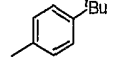
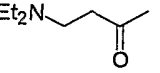
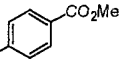
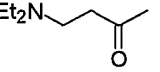
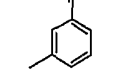
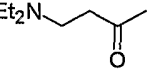
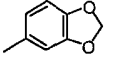
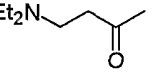
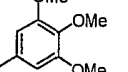
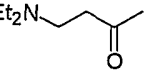
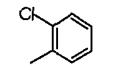
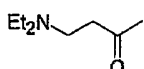
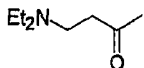
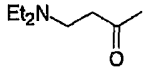
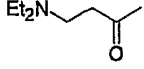
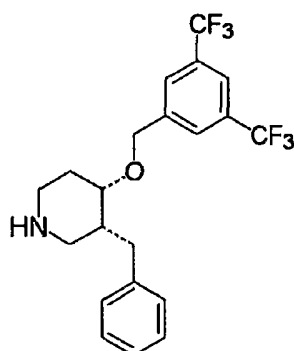
385	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	592
386	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	605
387	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	626
388	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	588
389	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	577
390	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	588
391	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	566
392	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	510
393	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	521
394	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	576
395	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	578
396	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	538
397	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	564
398	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	610
399	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	554

表 4 1

400	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	540
401	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	526
402	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	521
403	(±)- <i>cis</i>		NH		4-F	521

調製例 4 0 4

c i s - 3 - ベンジル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジ
5 ル] オキシ] ピペリジン



参考例 5 5 で得られた化合物 (4 . 1 5 g) の THF (1 0 m l) 溶液にトリ
フルオロ酢酸 (2 5 m L) を 0 ° C で加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し
た。反応混合物を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルに
10 て抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾
燥後、溶媒を減圧下に留去することにより標題化合物が淡黄色油状物 (3 . 7 3
g , 定量的) として得られた。

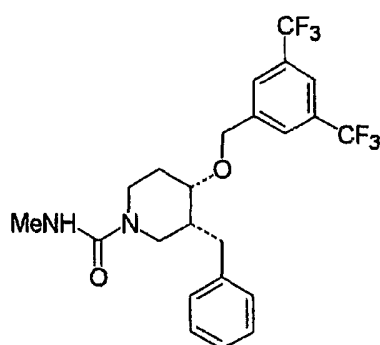
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1 . 6 5 - 1 . 9 0 (1 H , m) , 1 . 9
5 - 2 . 4 0 (2 H , m) , 2 . 5 5 - 2 . 8 0 (2 H , m) , 2 . 8 0 - 3 .
15 2 0 (4 H , m) , 3 . 6 0 (1 H , b r s) , 4 . 4 2 (1 H , d , J = 1 2 .

6 Hz), 4.69 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 5.26 (1H, br s), 7.05–7.35 (5H, m), 7.82 (2H, s), 7.85 (1H, s)。

MS (ESI+) : 418 (M+H)。

5 調製例 405

cis-3-ベンジル-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-N-メチル-1-ピペリジンカルボキサミド



調製例 404 で得られた化合物 (0.39 g) の THF (10 mL) 溶液にメ
 10 チルイソシアネート (0.12 mL) を加え、室温で 17 時間攪拌した。溶媒を
 減圧下に留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
 酸エチル) にて分離・精製することにより標題化合物が無色結晶 (0.27 g,
 61%) として得られた。

融点: 160–161°C。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.5–1.7 (1H, m), 1.85–
 2.20 (2H, m), 2.57–2.82 (2H, m), 2.80 (3H, d,
 $J=4.4$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J=13.0, 9.8$ Hz), 3.
 25–3.65 (4H, m), 4.33 (1H, q, $J=4.4$ Hz), 4.4
 6 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 4.70 (1H, d, $J=12.6$ Hz),
 20 7.10–7.35 (5H, m), 7.83 (3H, s)。

MS (ESI+) : 475 (M+H)

調製例 406

c i s -1-アセチル-3-ベンジル-4- [[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] オキシ] ピペリジン

調製例 404 で得られた化合物 (0.40 g) の THF (4 mL) 溶液に塩化
5 アセチル (0.075 mL) および Et₃N (0.147 mL) を室温に加え、
同温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解
した。有機層を 1 N 塩酸および食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去し
た。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより標題化
合物が淡黄色油状物 (0.275 g, 79%) として得られた。

10 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 96% (保持時間 : 4.00 分)

MS (ESI+) : 460 (M+H)。

以下の調製例化合物は、調製例 404 で得られる化合物を出発原料として、そ
れぞれ対応する酸クロリドあるいはスルホニルクロリド誘導体を用い、調製例 4
06 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

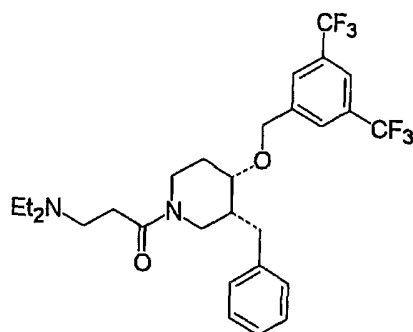
15

表 4 2

調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
406	(±)-cis	Ac	O		H	460
407	(±)-cis	MeSO ₂	O		H	496
408	(±)-cis		O		H	522

調製例 409

c i s - N - [3 - [3 - ベンジル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - ピペリジニル] - 3 - オキソプロピル] - N , N - ジエチルアミン



5

調製例 404 で得られた化合物 (0 . 1 5 g) , 3 - ジエチルアミノプロピオン酸 塩酸塩 (0 . 0 7 8 m g) , E t ₃ N (0 . 1 5 0 m L) , H O B t ・ H ₂ O (0 . 0 8 3 m g) の DMF (2 m L) 溶液に W S C ・ H C l (0 . 1 3 8 m g) を加え , 1 2 時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後 , 残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和重曹水および食塩水で洗浄し , 乾燥後 , 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより標題化合物が淡黄色油状物 (0 . 1 0 0 g , 5 1 %) として得られた。

H P L C 分析 (条件 B) : 純度 9 7 % (保持時間 : 3 . 3 1 分)

15 MS (E S I +) : 5 4 5 (M + H) 。

調製例 410

2 - [[[3 - ベンジル - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1 - ピペリジニル] カルボニル] アミノ] 安息香酸エチル

調製例 404 で得られた化合物 (0 . 1 5 g) とエチル 2 - イソシアナトベンゾエート (0 . 0 7 6 m g) を用い , 調製例 6 に記載する方法から E t ₃ N を除いて同様に反応し , 処理したところ , 標題化合物が淡黄色油状物 (0 . 1 3 9 g , 6 4 %) として得られた。

20

HPLC分析（条件B）：純度 97%（保持時間：4.74分）

MS (ESI+)：609 (M+H)

以下の調製例化合物は、それぞれ対応するイソシアネート誘導体を用い、調製例410に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

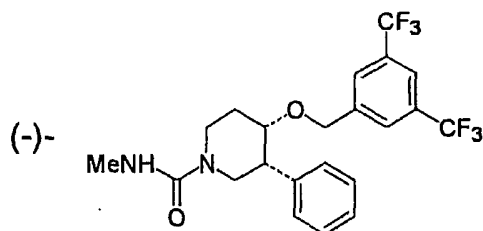
5

表43

調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	R ²	MS (ESI) (M+H) ⁺
410	(±)- <i>cis</i>		O		H	609
411	(±)- <i>cis</i>		O		H	547

調製例412

(一) -cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-N-メチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド



10

調製例6で得られた化合物（4.22g）を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮することにより標題化合物（1.34g）が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

カラム：CHIRALCEL OJ 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン／エタノール＝97／3

流速：70mL/min

温度：30℃

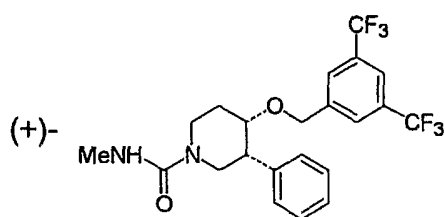
5 検出法：UV 220nm

$[\alpha]_D^{25} -121.4^\circ$ (c 1.0, MeOH)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

調製例 413

(+) - cis - 4 - [[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド



調製例 6 で得られた化合物 (4.22 g) を、キラル HPLC を用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮することにより標題化合物 (1.34 g) が白色粉末として得られた。

15 キラル HPLC 条件

カラム：CHIRALCEL OD 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン／2-プロパノール＝8／2

流速：70mL/min

温度：30℃

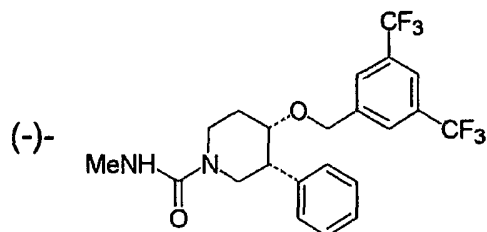
20 検出法：UV 220nm

$[\alpha]_D^{25} +120.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

調製例 414

(一) - t r a n s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド



(工程 1)

- 5 参考例 1 の工程 3 で得られた粗生成物 (7.7 g, (±) - t r a n s 体 : (±) - c i s 体 = 1 : 10) を, 調製例 1 および調製例 6 に記載する方法と同様に反応し, 処理することにより, 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミドが (±) - t r a n s 体 : (±) - c i s 体 = 1 : 10 の混合物 (4.2 g) として得られた。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (4.22 g) を, キラル HPLC を用いて光学分割し, 画分を減圧下濃縮することにより標題化合物 (0.18 g) が白色粉末として得られた。

- 15 キラル HPLC 条件

カラム : CHIRALCEL OD 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 / 1

流速 : 70 mL / min

温度 : 30 °C

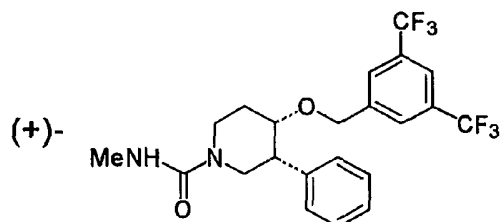
- 20 検出法 : UV 220 nm

$[\alpha]_D^{25} - 34.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

調製例 415

(+) - t r a n s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボキサミド



調製例 4 1 4 の工程 1 で得られた化合物 (4. 2 2 g) を, キラル H P L C を
5 用いて光学分割し, 画分を減圧下濃縮することにより標題化合物 (0. 1 9 g)
が白色粉末として得られた。

キラル H P L C 条件

カラム : C H I R A L P A K A D 5 0 m m I D × 5 0 0 m m L

溶媒 : ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 2 / 8

10 流速 : 7 0 m L / m i n

温度 : 3 0 ° C

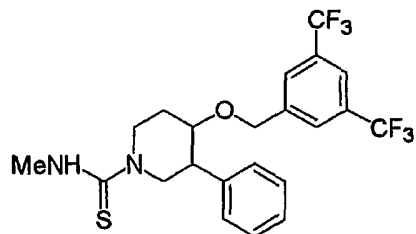
検出法 : U V 2 2 0 n m

$[\alpha]_D^{25} + 33.0^\circ$ (c 1.0, MeOH)

MS (E S I +) : 4 6 1 (M+H)

15 調製例 4 1 6

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - N -
- メチル - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボチオアミド



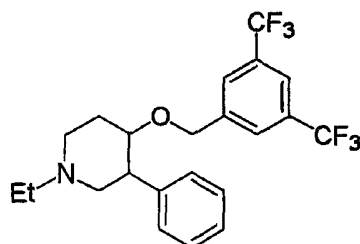
調製例1で得られた化合物 (0.20 g) および Et_3N (0.16 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にメチルイソチオシアネート (0.083 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (0.22 g, 99%) として得られた。

HPLC分析 (条件B) : 純度 99% (保持時間: 3.92分)

MS (ESI+) : 477 (M+H)

10 調製例417

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1-エチル-3-フェニルピペリジン しゅう酸塩



調製例2で得られた化合物 (0.88 g) のTHF (10 mL) 溶液に1Mボラン・THF錯体 (10 mL) を0℃で加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、メタノール (2 mL) を加え、減圧下に濃縮した。得られた残渣に6N塩酸 (6 mL) およびメタノール (6 mL) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、12N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした。混合物を減圧下に濃縮した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:メタノール=20:1) にて分離・精製し、1当量のしゅう酸で処理することにより標題化合物が無色結晶 (0.52 g, 61%) として得られた。

HPLC分析 (条件B) : 純度 99% (保持時間 : 2.91分)

MS (ESI+) : 432 (M+H)

調製例 418

cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3
5 -フェニル-1-プロピオニルピペリジン

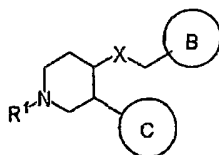
調製例1で得られた化合物 (132mg), プロピオン酸 (32mg) および
Et₃N (0.083mL) のDMF (5mL) 溶液に, WSC·HCl (0.
15g) およびHOBt·H₂O (0.092g) を加え, 室温で24時間攪拌
した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽
10 和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下
に留去した。得られた残渣を分取HPLCにより精製することにより標題化合物
が無色不定形として得られた。

収量 : 75mg

MS (ESI+) : 460 (M+H)

15 以下の調製例化合物は, 調製例1, 23, 487, 509, 515, 519,
521, 524, 527, 534, 537, 539, 541, 543, 545,
547, 549, 553, 566, 609, 663, 691, 696, 701,
703, 708, 711, 714, 720, 732, 733, 734, 744,
794, 795あるいは796で得られた化合物を出発原料とし, それぞれ対応
20 するカルボン酸誘導体を用い, 調製例418に記載する方法と同様に反応し, 処
理することにより合成した。

表 4 4



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
418	(±)- <i>cis</i>	EtCO	O			460
419	(±)- <i>cis</i>		O			509
420	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	O			476
422	(±)- <i>cis</i>	^t BuCO	O			489
423	(±)- <i>cis</i>		O			523
424	(±)- <i>cis</i>		O			512
425	(±)- <i>cis</i>		O			534
426	(±)- <i>cis</i>		O			514
428	(±)- <i>cis</i>		O			510
429	(±)- <i>cis</i>		O			514
430	(±)- <i>cis</i>	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ CO	O			531
431	(±)- <i>cis</i>	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ CO	O			518

表 4 5

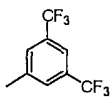
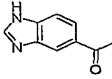
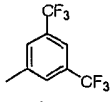
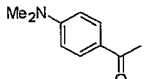
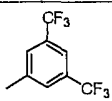
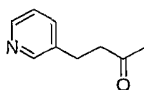
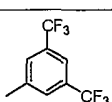
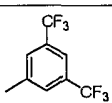
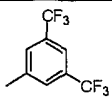
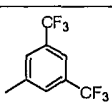
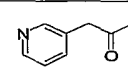
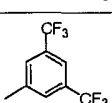
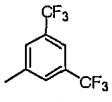
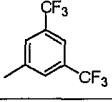
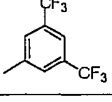
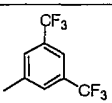
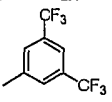
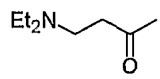
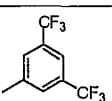
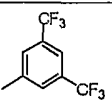
432	(±)- <i>cis</i>		O			514
433	(±)- <i>cis</i>		O			548
434	(±)- <i>cis</i>		O			551
435	(±)- <i>cis</i>		O			537
436	(±)- <i>cis</i>		O			509
437	(±)- <i>cis</i>		O			509
438	(±)- <i>cis</i>		O			509
439	(±)- <i>cis</i>		O			523
442	(±)- <i>cis</i>	<i>n</i> PrCO	O			474
443	(±)- <i>cis</i>	<i>i</i> PrCO	O			474
444	(±)- <i>cis</i>	<i>t</i> BuCO	O			488
453	(±)- <i>cis</i>		O			543
454	(±)- <i>cis</i>		O			543
456	(±)- <i>cis</i>		O			531
457	(±)- <i>cis</i>		O			510

表 4 6

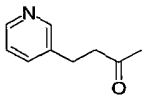
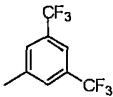
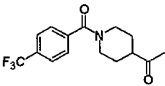
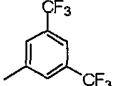
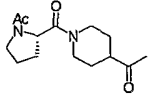
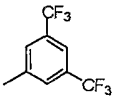
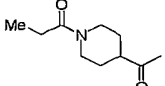
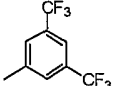
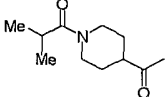
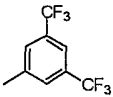
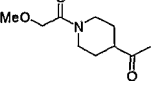
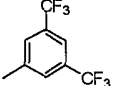
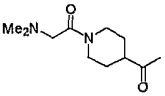
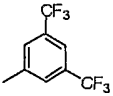
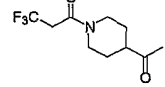
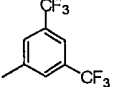
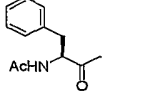
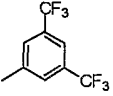
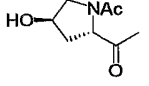
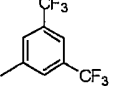
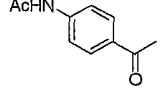
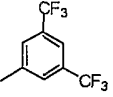
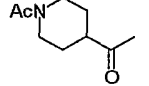
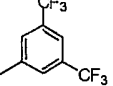
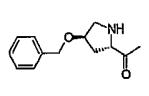
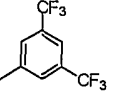
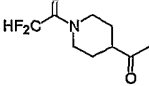
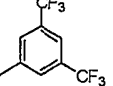
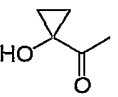
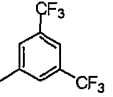
458	(±)- <i>cis</i>		O			537
460	(±)- <i>cis</i>		O			687
465	(±)- <i>cis</i>		O			654
467	(±)- <i>cis</i>		O			571
468	(±)- <i>cis</i>		O			585
470	(±)- <i>cis</i>		O			587
471	(±)- <i>cis</i>		O			600
472	(±)- <i>cis</i>		O			625
473	(±)- <i>cis</i>		O			593
474	(±)- <i>cis</i>		O			559
475	(±)- <i>cis</i>		O			565
476	(±)- <i>cis</i>		O			571
477	(±)- <i>cis</i>		O			607
479	(±)- <i>cis</i>		O			593
481	(±)- <i>cis</i>		O			488

表 4 7

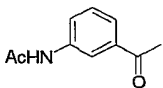
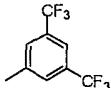
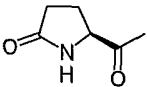
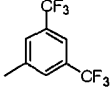
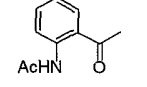
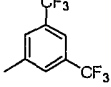
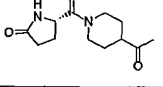
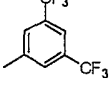
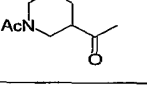
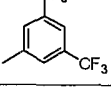
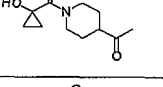
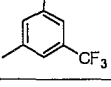
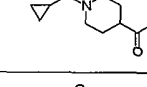
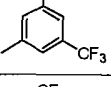
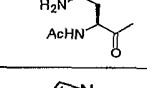
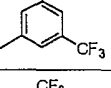
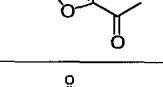
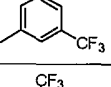
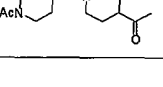
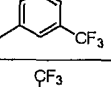
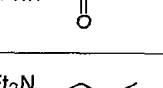
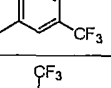
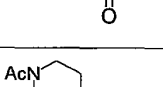
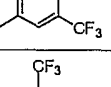
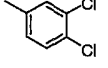
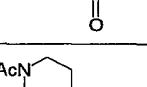
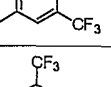
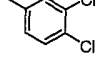
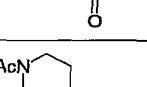
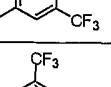
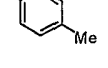
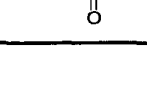
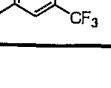
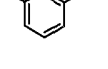
483	(±)- <i>cis</i>		O			565
484	(±)- <i>cis</i>		O			515
485	(±)- <i>cis</i>		O			565
488	(±)- <i>cis</i>		O			626
489	(±)- <i>cis</i>		O			557
490	(±)- <i>cis</i>		O			599
496	(±)- <i>cis</i>		O			583
497	(±)- <i>cis</i>		O			560
499	(±)- <i>cis</i>		O			529
502	(±)- <i>cis</i>		O			668
507	(±)- <i>cis</i>		O			503
514	(±)- <i>cis</i>		O			599
517	(±)- <i>cis</i>		O			625
522	(±)- <i>cis</i>		O			571
525	(±)- <i>cis</i>		O			575

表 4 8

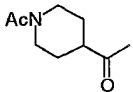
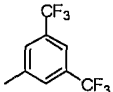
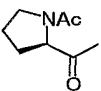
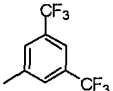
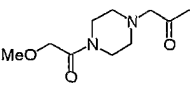
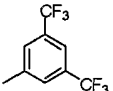
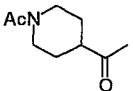
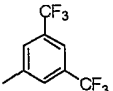
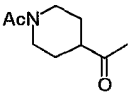
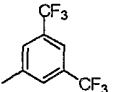
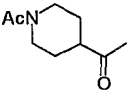
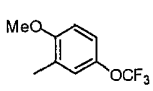
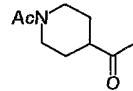
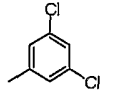
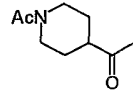
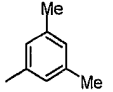
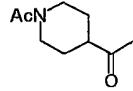
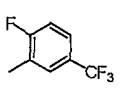
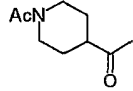
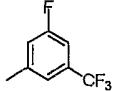
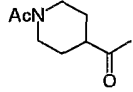
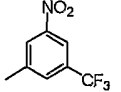
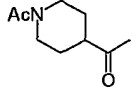
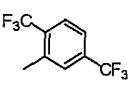
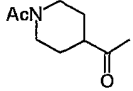
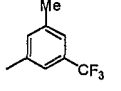
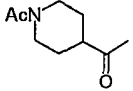
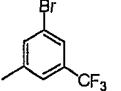
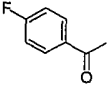
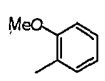
528	(±)- <i>cis</i>		O			575
529	(±)- <i>cis</i>		O			561
533	(±)- <i>cis</i>		O			620
535	(±)- <i>cis</i>		O			589
538	(±)- <i>cis</i>		O			558
540	(±)- <i>cis</i>		O			535
542	(±)- <i>cis</i>		O			489
544	(±)- <i>cis</i>		O			449
546	(±)- <i>cis</i>		O			507
548	(±)- <i>cis</i>		O			507
550	(±)- <i>cis</i>		O			534
551	(±)- <i>cis</i>		O			557
552	(±)- <i>cis</i>		O			503
554	(±)- <i>cis</i>		O			567, 569
558	(±)- <i>cis</i>		NH			419

表 4 9

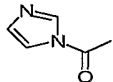
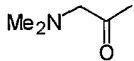
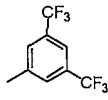
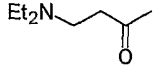
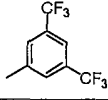
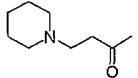
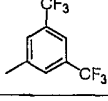
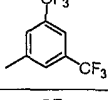
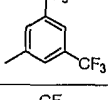
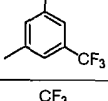
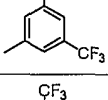
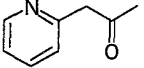
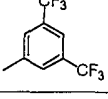
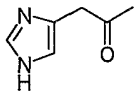
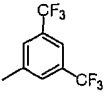
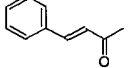
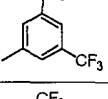
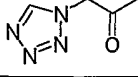
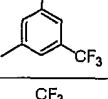
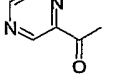
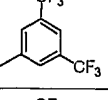
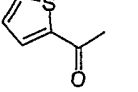
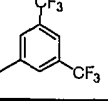
559	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH			339
563	(±)- <i>cis</i>		NH			391
571	(±)- <i>cis</i>		NH			488
572	(±)- <i>cis</i>		NH			530
573	(±)- <i>cis</i>		NH			542
574	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH			445
575	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH			459
576	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			475
578	(±)- <i>cis</i>	^t BuCO	NH			488
579	(±)- <i>cis</i>		NH			522
580	(±)- <i>cis</i>		NH			511
581	(±)- <i>cis</i>		NH			533
582	(±)- <i>cis</i>		NH			513
584	(±)- <i>cis</i>		NH			509
585	(±)- <i>cis</i>		NH			513

表 5 0

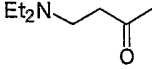
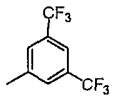
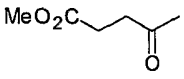
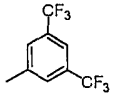
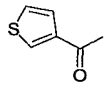
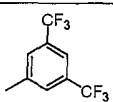
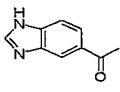
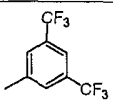
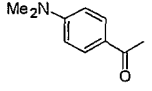
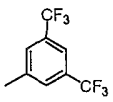
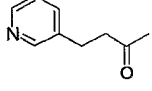
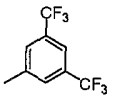
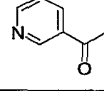
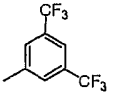
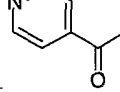
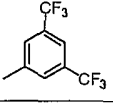
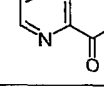
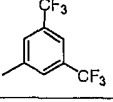
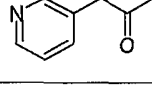
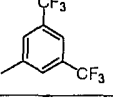
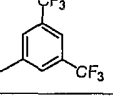
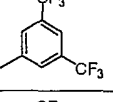
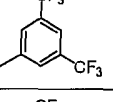
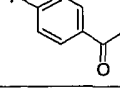
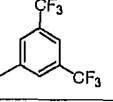
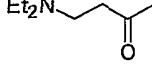
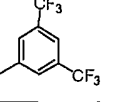
586	(±)- <i>cis</i>		NH			530
587	(±)- <i>cis</i>		NH			517
588	(±)- <i>cis</i>		NH			513
589	(±)- <i>cis</i>		NH			547
590	(±)- <i>cis</i>		NH			550
591	(±)- <i>cis</i>		NH			536
592	(±)- <i>cis</i>		NH			508
593	(±)- <i>cis</i>		NH			508
594	(±)- <i>cis</i>		NH			508
595	(±)- <i>cis</i>		NH			522
598	(±)- <i>cis</i>	<i>n</i> PrCO	NH			473
599	(±)- <i>cis</i>	<i>i</i> PrCO	NH			473
600	(±)- <i>cis</i>	<i>t</i> BuCO	NH			487
601	(±)- <i>cis</i>		NH			525
602	(±)- <i>cis</i>		NH			530

表 5 1

603	(±)- <i>cis</i>		NH			511
604	(±)- <i>cis</i>		NH			509
605	(±)- <i>cis</i>		NH			556
614	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH			423
615	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH			437
616	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			453
618	(±)- <i>cis</i>	^t BuCO	NH			466
619	(±)- <i>cis</i>		NH			500
620	(±)- <i>cis</i>		NH			489
621	(±)- <i>cis</i>		NH			511
622	(±)- <i>cis</i>		NH			491
624	(±)- <i>cis</i>		NH			487
625	(±)- <i>cis</i>		NH			491
626	(±)- <i>cis</i>		NH			508
627	(±)- <i>cis</i>		NH			495

表 5 2

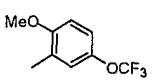
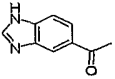
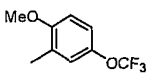
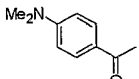
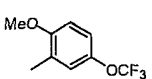
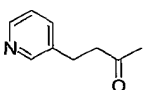
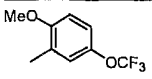
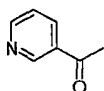
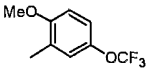
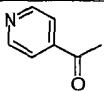
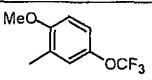
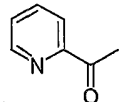
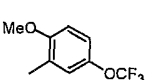
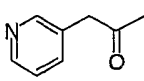
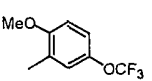
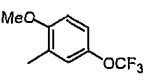
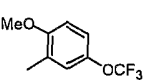
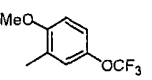
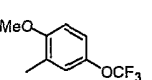
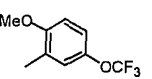
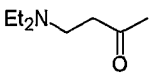
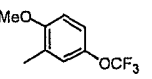
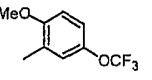
628	(±)- <i>cis</i>		NH			491
629	(±)- <i>cis</i>		NH			525
630	(±)- <i>cis</i>		NH			528
631	(±)- <i>cis</i>		NH			514
632	(±)- <i>cis</i>		NH			486
633	(±)- <i>cis</i>		NH			486
634	(±)- <i>cis</i>		NH			486
635	(±)- <i>cis</i>		NH			500
638	(±)- <i>cis</i>	<i>n</i> PrCO	NH			451
639	(±)- <i>cis</i>	<i>i</i> PrCO	NH			451
640	(±)- <i>cis</i>	<i>t</i> BuCO	NH			465
641	(±)- <i>cis</i>		NH			487
642	(±)- <i>cis</i>		NH			491
643	(±)- <i>cis</i>		NH			508
644	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH			437

表 5 3

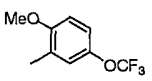
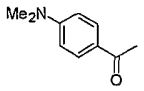
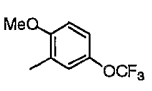
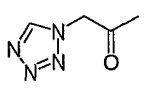
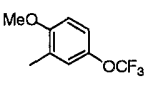
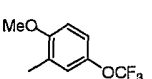
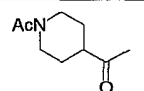
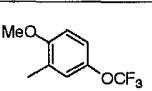
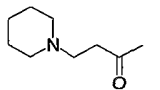
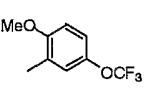
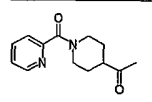
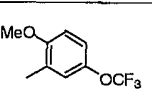
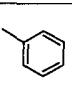
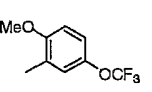
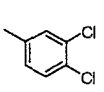
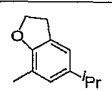
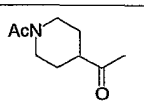
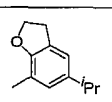
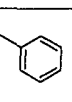
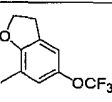
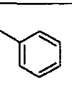
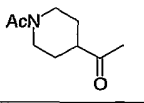
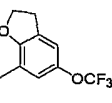
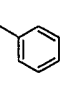
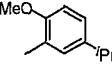
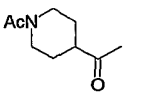
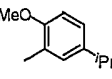
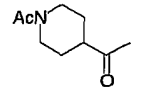
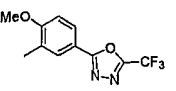
646	(±)- <i>cis</i>		NH			486
647	(±)- <i>cis</i>		NH			528
648	(±)- <i>cis</i>		NH			491
649	(±)- <i>cis</i>		NH			486
651	(±)- <i>cis</i>		NH			534
653	(±)- <i>cis</i>		NH			520
658	(±)- <i>cis</i>		NH			597
666	(±)- <i>cis</i>	EtCO	NH			505
694	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			423
695	(±)- <i>cis</i>		NH			504
699	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			465
700	(±)- <i>cis</i>		NH			546
705	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			411
706	(±)- <i>cis</i>		NH			492
710	(±)- <i>cis</i>		NH			586

表 5 4

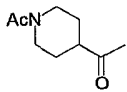
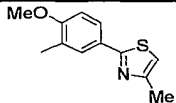
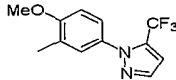
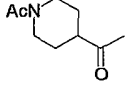
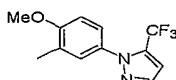
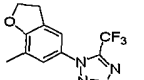
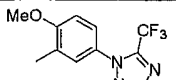
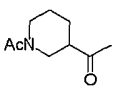
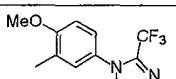
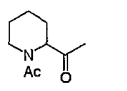
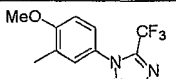
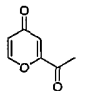
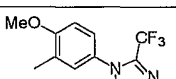
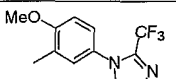
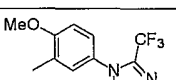
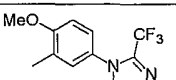
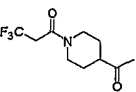
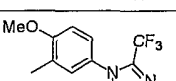
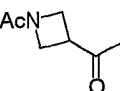
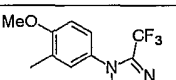
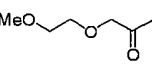
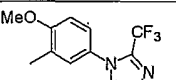
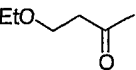
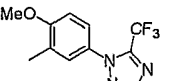
713	(±)- <i>cis</i>		NH			547
716	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			503
717	(±)- <i>cis</i>		NH			584
723	(±)- <i>cis</i>	MeOCH ₂ CO	NH			517
736	(±)- <i>cis</i>		NH			543
737	(±)- <i>cis</i>		NH			586
738	(±)- <i>cis</i>		NH			586
739	(±)- <i>cis</i>		NH			555
740	(±)- <i>cis</i>	EtOCH ₂ CO	NH			519
741	(±)- <i>cis</i>		NH			527
742	(±)- <i>cis</i>		NH			531
743	(±)- <i>cis</i>		NH			654
745	(±)- <i>cis</i>		NH			558
751	(±)- <i>cis</i>		NH			549
752	(±)- <i>cis</i>		NH			533

表 5 5

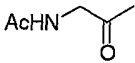
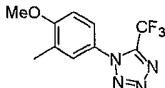
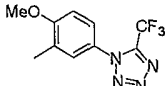
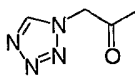
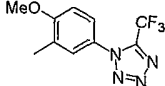
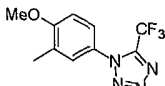
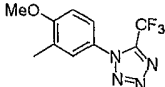
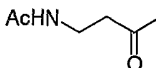
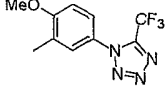
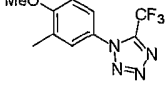
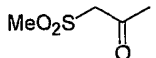
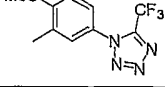
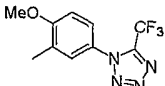
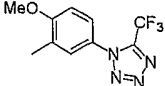
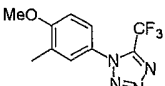
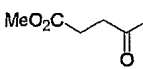
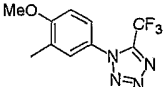
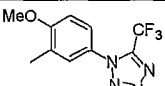
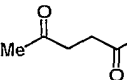
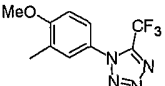
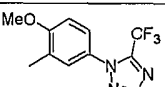
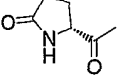
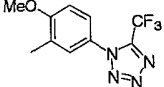
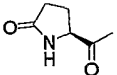
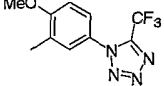
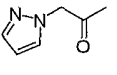
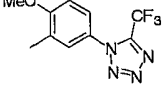
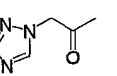
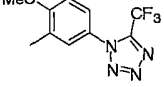
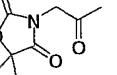
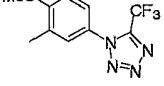
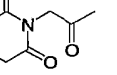
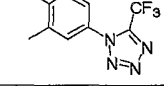
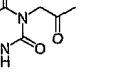
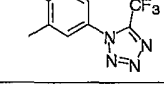
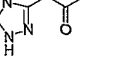
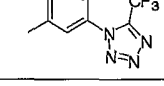
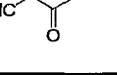
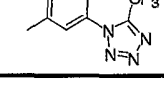
753	(±)- <i>cis</i>		NH			532
756	(±)- <i>cis</i>		NH			545
757	(±)- <i>cis</i>		NH			543
758	(±)- <i>cis</i>		NH			541
760	(±)- <i>cis</i>	HOCH ₂ CO	NH			491
761	(±)- <i>cis</i>		NH			546
762	(±)- <i>cis</i>	Ac	NH			475
763	(±)- <i>cis</i>		NH			553
764	(±)- <i>cis</i>		NH			572
765	(±)- <i>cis</i>		NH			558
767	(±)- <i>cis</i>		NH			519
768	(±)- <i>cis</i>		NH			547
769	(±)- <i>cis</i>		NH			544
770	(±)- <i>cis</i>		NH			531
771	(±)- <i>cis</i>		NH			517

表 5 6

773	(±)- <i>cis</i>		NH			601
774	(±)- <i>cis</i>		NH			505
775	(±)- <i>cis</i>		NH			590
776	(±)- <i>cis</i>		NH			560
777	(±)- <i>cis</i>		NH			559
778	(±)- <i>cis</i>		NH			587
779	(±)- <i>cis</i>		NH			573
780	(±)- <i>cis</i>		NH			572
781	(±)- <i>cis</i>		NH			541
782	(±)- <i>cis</i>		NH			573
783	(±)- <i>cis</i>		NH			518
784	(±)- <i>cis</i>		NH			546
788	(±)- <i>cis</i>		NH			562
790	(±)- <i>cis</i>		NH			654
792	(±)- <i>cis</i>		NH			600

表 5 7

797	(±)- <i>cis</i>		NH			544
798	(±)- <i>cis</i>		NH			544
802	(±)- <i>cis</i>		NH			541
803	(±)- <i>cis</i>		NH			542
804	(±)- <i>cis</i>		NH			602
805	(±)- <i>cis</i>		NH			586
806	(±)- <i>cis</i>		NH			585
807	(±)- <i>cis</i>		NH			558
808	(±)- <i>cis</i>		NH			500

調製例 4 2 1

c i s - 2 - [4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ
5 シ] - 3 - フェニル - 1 - ピペリジニル] - 2 - オキシエチルアミン トリフル
オロ酢酸塩

調製例 1 で得られた化合物 (3 5 m g) , B o c - グリシン (1 5 m g) , E
t ₃ N (2 2 μ L) の DMF (2 . 0 m L) 溶液に W S C ・ H C l (1 7 m g)
および H O B t ・ H ₂ O (1 3 m g) を加え , 室温で 2 4 時間攪拌した。反応混
10 合物を水に注いだ後 , 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し , 乾燥後 , 溶媒を減圧下に留去して ,

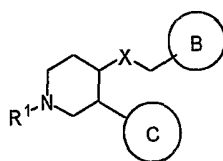
残渣を分取HPLCにより精製を行った。得られた生成物にトリフルオロ酢酸（1 mL）を加えて1時間攪拌後、溶媒を留去することにより標題化合物を得た。

収量：19 mg

MS（ESI⁺）：461（M+H）

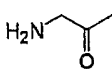
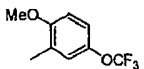
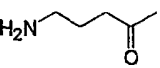
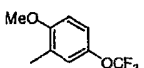
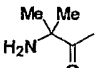
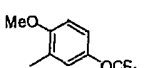
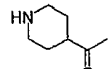
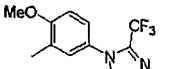
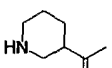
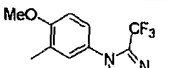
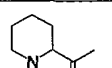
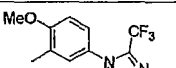
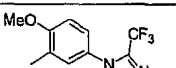
- 5 以下の調製例化合物は、調製例1，509，527，566，609あるいは701で得られた化合物を出発原料とし、それぞれ対応するBoc基で保護されたアミノ酸誘導体を用い、調製例421に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 5 8



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
421	(±)- <i>cis</i>		O			461
427	(±)- <i>cis</i>		O			489
441	(±)- <i>cis</i>		O			515
455	(±)- <i>cis</i>		O			489
486	(±)- <i>cis</i>		O			526
487	(±)- <i>cis</i>		O			515
493	(±)- <i>cis</i>		O			487
494	(±)- <i>cis</i>		O			529
515	(±)- <i>cis</i>		O			583
531	(±)- <i>cis</i>		O			548
577	(±)- <i>cis</i>		NH			460
583	(±)- <i>cis</i>		NH			488

表 5 9

617	(±)- <i>cis</i>		NH			438
623	(±)- <i>cis</i>		NH			466
645	(±)- <i>cis</i>		NH			466
732	(±)- <i>cis</i>		NH			544
733	(±)- <i>cis</i>		NH			544
734	(±)- <i>cis</i>		NH			544
744	(±)- <i>cis</i>		NH			516

調製例 4 4 0

5 [[[cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニル-1-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル

調製例 1 で得られた化合物 (35 mg) および Et₃N (22 μL) の THF (2.0 mL) 溶液にイソシアナト酢酸エチル (11 mg) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、残渣を分取 HPLC により精製を行うことにより標題化合物を得た。

10

収量 : 17 mg

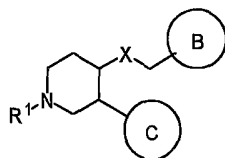
MS (ESI+) : 533 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例 1, 23, 24, 509, 519, 521, 524, 527, 534, 566, 609, 663, 701, 708, 711, 7

15

14, 718, 720, 724, 726, 794, 795あるいは796で得られた化合物を出発原料とし、それぞれ対応するイソシアネート誘導体を用い、調製例440に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 6 0



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
440	(±)- <i>cis</i>		O			533
469	(±)- <i>cis</i>		O			572
513	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			529
520	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			475
523	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			475
526	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			479
530	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			479
536	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	O			493
560	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			368
561	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			354
562	(±)- <i>trans</i>	MeNHCO	NH			354
568	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			474

表 6 1

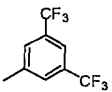
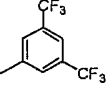
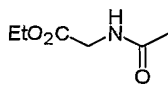
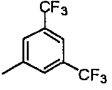
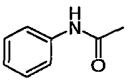
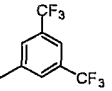
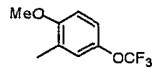
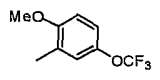
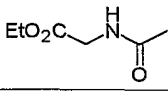
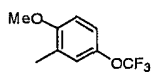
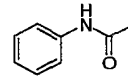
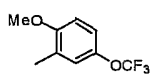
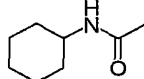
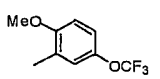
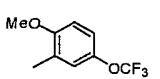
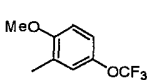
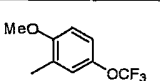
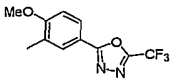
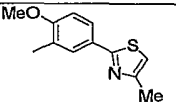
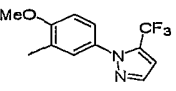
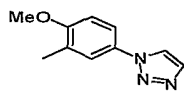
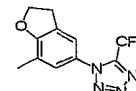
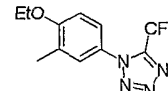
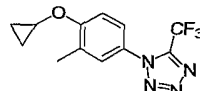
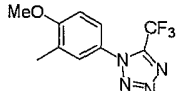
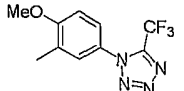
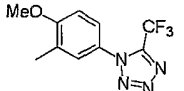
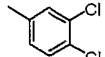
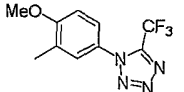
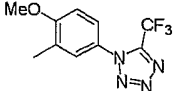
569	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			460
570	(±)- <i>trans</i>	MeNHCO	NH			460
596	(±)- <i>cis</i>		NH			532
597	(±)- <i>cis</i>		NH			522
610	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			452
611	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			438
636	(±)- <i>cis</i>		NH			510
637	(±)- <i>cis</i>		NH			500
650	(±)- <i>cis</i>		NH			506
664	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			520
665	(±)- <i>cis</i>	<i>i</i> PrNHCO	NH			534
667	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			506
709	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			504
712	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			465
715	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			502

表 6 2

719	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			435
722	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			502
725	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			518
727	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			530
729	(±)- <i>cis</i>	<i>i</i> PrNHCO	NH			518
730	(±)- <i>cis</i>	<i>t</i> BuNHCO	NH			532
789	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			572
791	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			518
793	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			522

調製例 4 4 5

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 3
5 - フェニル - 1 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] ピペリジン

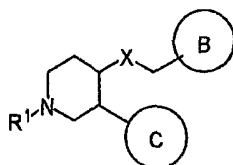
調製例 4 4 1 で得られた化合物 (2 1 0 m g) および E t ₃ N (3 8 m g) の
3 5 % ホルマリン (1 . 2 m L) 水溶液に、ギ酸 (1 . 2 m L) を加え、8 0 ° C
で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え
た。反応混合物を水酸化ナトリウム水で塩基性にした後、有機層を飽和食塩水で
10 洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取 H P L C にて精
製することにより標題化合物を得た。

収量 : 1 7 3 m g

MS (ESI+) : 529 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例515で得られた化合物を出発原料とし、調製例445に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 6 3



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
445	(±)- <i>cis</i>		O			529
516	(±)- <i>cis</i>		O			597

5

調製例 4 4 6

cis-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3-フェニル-1-(1-ピペリジニルカルボニル) ピペリジン

調製例1で得られた化合物(100mg)およびEt₃N(70mg)のDMF(5.0mL)溶液に、ピペリジン-1-カルボニルクロリド(44mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を3%硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離・精製することにより標題化合物が微黄色油状物(0.11g)として得られた。

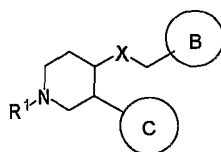
15

MS (ESI+) : 515 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例1, 441, 493, 509, 527, 566, 609, 701および732で得られた化合物を出発原料とし、それぞれ対応するハロゲン化物(カルバモイルクロリド, スルホニルクロリド, 酸クロリド, ア

ルキルハライド、アリールハライド、酸無水物誘導体など)を用い、調製例446に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 6 4



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
446	(±)- <i>cis</i>		O			515
447	(±)- <i>cis</i>		O			517
448	(±)- <i>cis</i>		O			530
449	(±)- <i>cis</i>		O			511
450	(±)- <i>cis</i>		O			622
452	(±)- <i>cis</i>		O			571
459	(±)- <i>cis</i>		O			633
461	(±)- <i>cis</i>		O			619
462	(±)- <i>cis</i>		O			633
464	(±)- <i>cis</i>		O			605
466	(±)- <i>cis</i>		O			557
478	(±)- <i>cis</i>		O			611

表 6 5

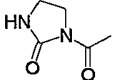
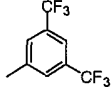
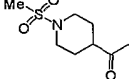
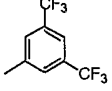
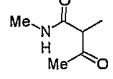
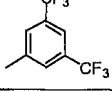
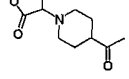
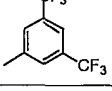
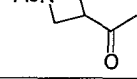
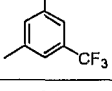
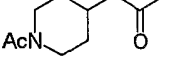
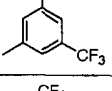
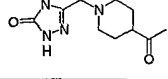
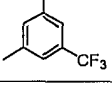
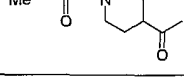
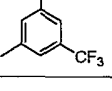
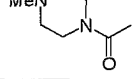
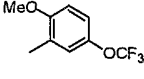
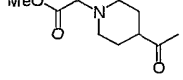
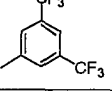
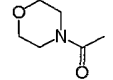
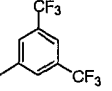
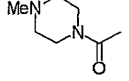
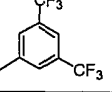
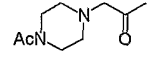
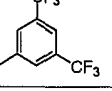
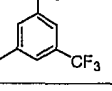
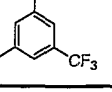
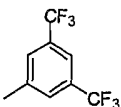
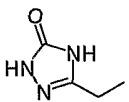
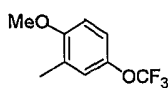
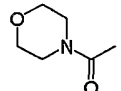
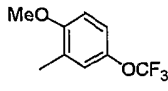
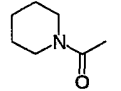
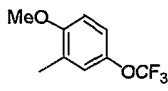
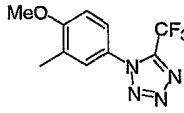
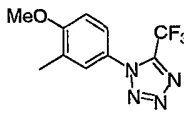
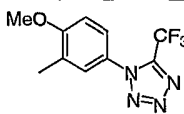
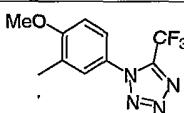
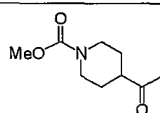
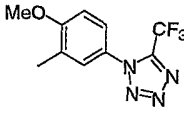
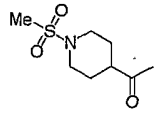
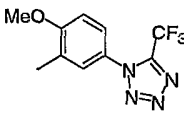
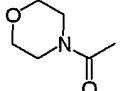
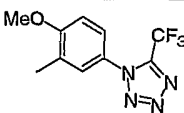
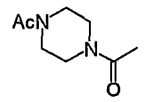
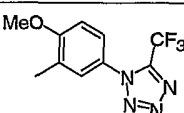
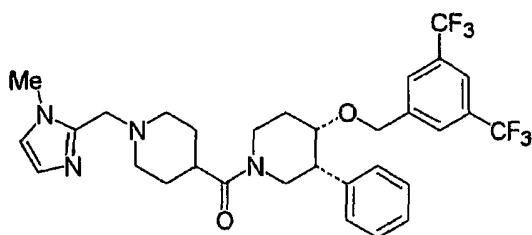
480	(±)- <i>cis</i>		O			516
482	(±)- <i>cis</i>		O			593
491	(±)- <i>cis</i>		O			517
492	(±)- <i>cis</i>		O			599
495	(±)- <i>cis</i>		O			529
498	(±)- <i>cis</i>		O			571
500	(±)- <i>cis</i>		O			612
501	(±)- <i>cis</i>		O			585
654	(±)- <i>cis</i>		NH			507
508	(±)- <i>cis</i>		O			624
510	(±)- <i>cis</i>		O			585
511	(±)- <i>cis</i>		O			598
532	(±)- <i>cis</i>		O			590
606	(±)- <i>cis</i>	Et	NH			409
607	(±)- <i>cis</i>	MeSO ₂	NH			459

表 6 6

608	(±)- <i>cis</i>	MeOCO	NH			439
652	(±)- <i>cis</i>		NH			478
655	(±)- <i>cis</i>		NH			494
656	(±)- <i>cis</i>		NH			492
731	(±)- <i>cis</i>	Me ₂ NCO	NH			504
748	(±)- <i>cis</i>	Et	NH			461
749	(±)- <i>cis</i>	MeSO ₂	NH			511
750	(±)- <i>cis</i>	MeOCO	NH			491
754	(±)- <i>cis</i>		NH			602
755	(±)- <i>cis</i>		NH			622
759	(±)- <i>cis</i>		NH			546
766	(±)- <i>cis</i>		NH			587

調製例 4 5 1

c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] - 1
 - [[1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] - 4 - ピ
 ペリジニル] カルボニル] - 3 - フェニルピペリジン 塩酸塩



5

調製例 6 9 の工程 2 で得られた化合物 (1 0 0 m g) 及び 1 - メチル - 1 H -
 イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (8 0 m g) の DMF (1 m L) / T H F
 (5 m L) 溶液に酢酸 (1 1 0 m g) 及び N a B H (O A c) ₃ (1 5 4 m g)
 を加え、室温下で 1 3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、生成物を酢酸
 10 エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥の後、溶媒を減圧下で留
 去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：
 メタノール = 2 0 : 1) で分離・精製し、4 N 塩酸 / 酢酸エチルで処理すること
 により標題化合物 (8 0 m g) が無色粉末として得られた。

MS (E S I +) : 6 0 9 (M + H)

15 調製例 4 6 3

1 - アセチル - 4 - [[c i s - 4 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル)
 ベンジル] オキシ] - 3 - フェニル - 1 - ピペリジニル] カルボニル] ピペラジ
 ン

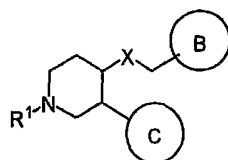
調製例 1 で得られた化合物 (1 0 0 m g) の DMF (5 m L) 溶液に参考例 2
 20 4 で得られた化合物 (7 0 m g) 及び炭酸カリウム (9 4 m g) を加え、 1 2
 0 ° C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有
 機層を 3 % 硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥
 後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で分離・精製することにより標題化合物（７０ｍｇ）が淡黄色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 558 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例１，６０９あるいは７０１で得られた化合物を出発原料として、参考例２５－２７で得られた化合物を用い、調製例４６３に記載する方法と同様に反応し、処理する（調製例７７２は得られる生成物を塩酸で処理した）ことにより合成した。

表 6 7



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
463	(±)- <i>cis</i>		O			558
654	(±)- <i>cis</i>		NH			507
659	(±)- <i>cis</i>		NH			506
735	(±)- <i>cis</i>		NH			558
746	(±)- <i>cis</i>		NH			516
772	(±)- <i>cis</i>		NH			559

10 調製例 509

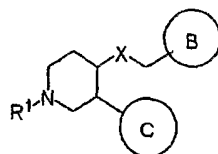
cis-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン 塩酸塩

参考例 8 で得られた化合物 (1.70 g) の THF (5 mL) 溶液にトリフル
オロ酢酸 (7 mL) を 0℃ で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧
下に濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液および食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を
5 4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液 (0.8 mL) で処理することにより標題化合物が無
色結晶 (1.20 g) として得られた。

MS (ESI+) : 472 (M+H)

以下の調製例化合物は、参考例 9-23, 35-54 で得られる化合物を用い、
調製例 509 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 6 8

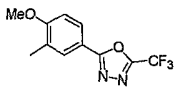
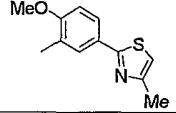
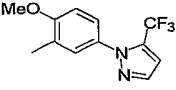
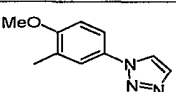
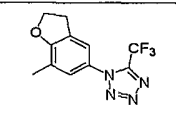
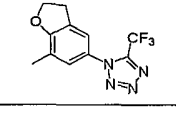
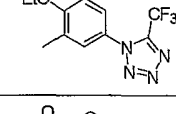
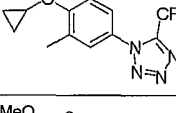
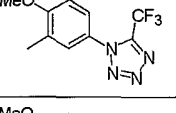
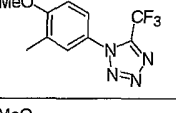
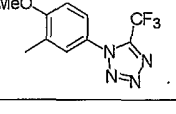
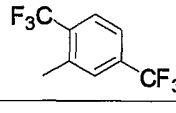
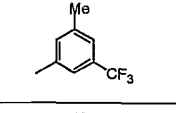
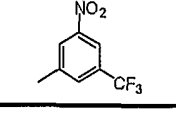


調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
509	(±)- <i>cis</i>	H	O			472
519	(±)- <i>cis</i>	H	O			418
521	(±)- <i>cis</i>	H	O			418
524	(±)- <i>cis</i>	H	O			422
527	(±)- <i>cis</i>	H	O			422
534	(±)- <i>cis</i>	H	O			436
537	(±)- <i>cis</i>	H	O			405
539	(±)- <i>cis</i>	H	O			382
541	(±)- <i>cis</i>	H	O			336
543	(±)- <i>cis</i>	H	O			296
545	(±)- <i>cis</i>	H	O			354
547	(±)- <i>cis</i>	H	O			354

表 6 9

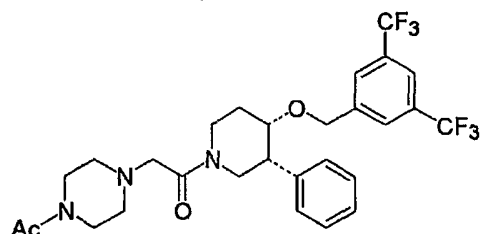
549	(±)- <i>cis</i>	H	O			381
553	(±)- <i>cis</i>	H	O			414, 416
566	(±)- <i>cis</i>	H	NH			403
567	(±)- <i>trans</i>	H	NH			403
609	(±)- <i>cis</i>	H	NH			381
663	(±)- <i>cis</i>	H	NH			449
690	(±)- <i>cis</i>	H	NH			377
691	(±)- <i>cis</i>	H	NH			351
692	(±)- <i>trans</i>	H	NH			351
696	(±)- <i>cis</i>	H	NH			393
697	(±)- <i>trans</i>	H	NH			393
701	(±)- <i>cis</i>	H	NH			433
702	(±)- <i>trans</i>	H	NH			433
703	(±)- <i>cis</i>	H	NH			339
704	(±)- <i>trans</i>	H	NH			339

表 7 0

708	(±)- <i>cis</i>	H	NH			433
711	(±)- <i>cis</i>	H	NH			394
714	(±)- <i>cis</i>	H	NH			431
718	(±)- <i>cis</i>	H	NH			364
720	(±)- <i>cis</i>	H	NH			445
721	(±)- <i>trans</i>	H	NH			445
724	(±)- <i>cis</i>	H	NH			447
726	(±)- <i>cis</i>	H	NH			459
794	(±)- <i>cis</i>	H	NH			575
795	(±)- <i>cis</i>	H	NH			447
796	(±)- <i>cis</i>	H	NH			451
799	(±)- <i>cis</i>	H	O			404
800	(±)- <i>cis</i>	H	O			350
801	(±)- <i>cis</i>	H	O			381

調製例 503

1-アセチル-4-[2-[cis-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニル-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]ピペラジン 塩酸塩



5

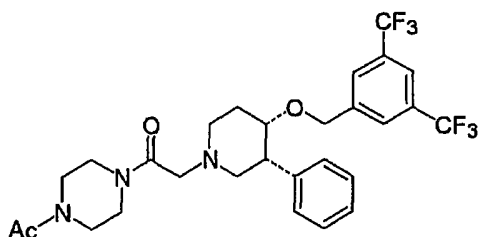
調製例 1 で得られた化合物 (175 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (113 mg) の DMF (5 mL) 溶液に室温下で塩化クロロアセチル (50 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエチルアミン (113 mg), ヨウ化ナトリウム (180 mg) 及び 1-アセチルピペラジン (102 mg) を加えて更に 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 4 N 塩酸/酢酸エチルで処理することにより標題化合物 (150 mg) が無色粉末として得られた。

10

MS (ESI+) : 572 (M+H)。

15 調製例 504

1-アセチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-フェニル-1-ピペリジニル]アセチル]ピペラジン 塩酸塩

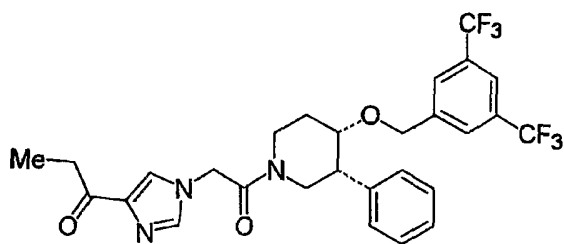


- 1-アセチルピペラジン (38 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (45 mg) の DMF (5 mL) 溶液に室温下で塩化クロロアセチル (34 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエチルアミン (90 mg)、ヨウ化ナトリウム (103 mg) 及び調製例 1 で得られた化合物 (100 mg) を加えて更に 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 4 N 塩酸/酢酸エチルで処理することにより標題化合物 (96 mg) が微褐色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 572 (M+H)。

10 調製例 505

1- [1- [2- [cis-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3-フェニル-1-ピペリジニル] -2-オキシエチル] -1H-イミダゾール-4-イル] -1-プロパノン

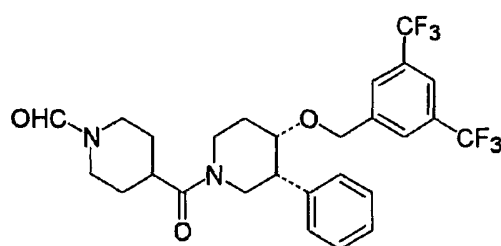


- 15 調製例 1 で得られた化合物および (1H-イミダゾール-4-イル) -1-プロパノンを用い、調製例 503 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 568 (M+H)。

調製例 506

- 20 4- [[cis-4- [[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] -3-フェニル-1-ピペリジニル] カルボニル] -1-ピペリジンカルバルデヒド



調製例 69 の工程 2 で得られた化合物 (102 mg) のアセトニトリル (8 mL) 溶液にギ酸アンモニウム (876 mg) を加え、煮沸還流条件で 60 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥の後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) で分離・精製することにより標題化合物 (44 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 543 (M+H)。

調製例 512

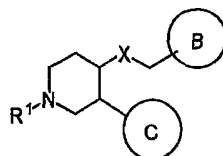
10 cis-4-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-フェニルピペリジン

調製例 509 で得られた化合物 (200 mg), プロモベンゼン (0.054 mL), トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (11 mg) およびナトリウムtert-ブトキシド (94 mg) のトルエン (5.0 mL) 溶液に, (±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル ((±)-BINAP) (7.3 mg) を加え, アルゴン雰囲気下 85℃ で 17 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：10→1：4) にて分離・精製することにより標題化合物が無色油状物 (120 mg, 55%) として得られた。

MS (ESI+) : 548 (M+H)

以下の調製例化合物は、調製例 5 1 5 あるいは 6 0 9 の化合物を出発原料として、それぞれ対応するハロゲン化体を用い、調製例 5 1 2 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 7 1



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
512	(±)- <i>cis</i>	Ph	O			548
518	(±)- <i>cis</i>		O			661
662	(±)- <i>cis</i>	Ph	NH			457

5

調製例 5 5 5

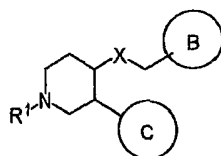
cis-1-[(1-アセチル-4-ピペリジニル) カルボニル] -3-フェニル-4-[[5-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] メトキシ] ピペリジン

- 10 調製例 5 5 4 で得られた化合物 (250 mg) のトルエン (4 mL) / エタノール (2 mL) 溶液にジヒドロキシフェニルボラン (107 mg), テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (25 mg), 炭酸ナトリウム (186 mg) 及び水 (2 mL) を加え, 100℃で4時間攪拌した。反応液に水を加え, 生成物を塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥した後, 溶媒を減圧
- 15 下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) で分離・精製することにより標題化合物 (111 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI⁺): 565 (M+H)。

以下の調製例化合物は、調製例 554 あるいは 564 を出発原料として、それぞれ対応するボロン酸誘導体を用い、調製例 555 に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

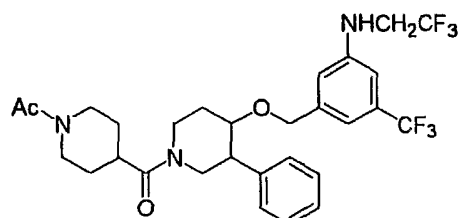
表 7 2



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
555	(±)-cis		O			565
556	(±)-cis		O			633
669	(±)-cis	EtNHCO	NH			434
671	(±)-cis	EtNHCO	NH			444
672	(±)-cis	EtNHCO	NH			450
676	(±)-cis	MeNHCO	NH			430
683	(±)-cis	EtNHCO	NH			456
686	(±)-cis	EtNHCO	NH			445
687	(±)-cis	EtNHCO	NH			445

調製例 5 5 7

N- [3- [[[c i s-1- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) カルボニル] -3-フェニル-4-ピペリジニル] オキシ] メチル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミン



5

調製例 5 5 4 で得られた化合物 (150 mg), (±)-BINAP (12 mg), ナトリウム *tert*-ブトキシド (39 mg), トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (8 mg), 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン (40 mg) 及びトルエン (15 mL) をアルゴン雰囲気下で混合し, 100℃として2時間攪拌した (アルゴン雰囲気下)。反応液に水を加え, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取HPLCで分離・精製することにより標題化合物 (22 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M+H)。

15 調製例 5 6 4

c i s-4- [(5-ブロモ-2-メトキシベンジル) アミノ] -N-エチル-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド
(工程1)

参考例1の工程4で得られた化合物 (5.0 g) およびEt₃N (4.8 g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液にエチルイソシアネート (5.3 g) を加え, 室温で6時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル：ヘキサン：メタノール＝４０：１０：１)にて分離・精製することによりN-エチル-4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-カルボキサミドが無色油状物(6.2 g)として得られた。

(工程2)

- 5 工程1で得られた化合物(6.5 g)を参考例2の工程1および工程2に記載する方法と同様に反応し、処理することにより、4-アミノ-N-エチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボキサミドが淡黄色粉末(3.3 g)として得られた。

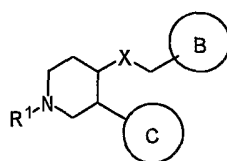
(工程3)

- 10 工程2で得られた化合物(0.31 g)および5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(0.27 g)を用い、参考例2の工程3に記載する方法と同様に反応し、処理することにより、標題化合物が無色結晶(0.18 g)として得られた。

MS (ESI+) : 446, 448 (M+H)。

- 15 以下の調製例化合物は、参考例1の工程4で得られた化合物を出発原料として、メチルイソシアネートもしくはエチルイソシアネートおよびそれぞれに対応するベンズアルデヒド誘導体を用い、調製例564に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 7 3



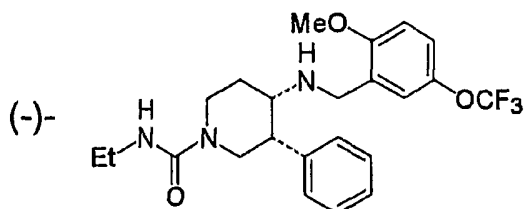
实施例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
564	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			446, 448
565	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			432, 434
668	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			398
670	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			339
673	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			379
674	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			422
675	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			396
677	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			459
678	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			464
679	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			448
680	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			394
681	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			424

表 7 4

682	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			422
684	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			410
685	(±)- <i>trans</i>	EtNHCO	NH			452
688	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			504
689	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			418
693	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			408
698	(±)- <i>cis</i>	MeNHCO	NH			450
707	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			482
728	(±)- <i>cis</i>	EtNHCO	NH			450

調製例 6 1 2

(一) *cis*-N-エチル-4-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-3-フェニル-1-ピペリジincarボキサミド



調製例610で得られた化合物(1.70g)を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮することにより標題化合物(0.68g)が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

5 カラム: CHIRALPAK AS 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/2-プロパノール=9/1

流速: 70mL/min→80mL/min

温度: 25℃

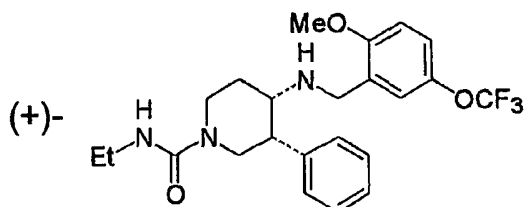
検出法: UV 220nm

10 $[\alpha]_D^{25} -96.1^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

MS (ESI+) : 452 (M+H)。

調製例613

(+)-cis-N-エチル-4-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド



15

調製例610で得られた化合物(1.70g)を、キラルHPLCを用いて光学分割し、画分を減圧下濃縮することにより標題化合物(0.64g)が白色粉末として得られた。

キラルHPLC条件

20 カラム: CHIRALPAK AS 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/2-プロパノール=9/1

流速: 70mL/min→80mL/min

温度: 25℃

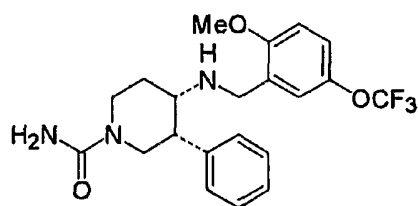
検出法：UV 220 nm

$[\alpha]_D^{25} +97.0^\circ$ (c 1.0, MeOH)。

MS (ESI+) : 452 (M+H)。

調製例 657

- 5 cis-4-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-3-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩



- 調製例 609 で得られた化合物 (0.23 g), 4-ジメチルアミノピリジン (0.010 g) および Et₃N (0.10 g) の THF (3 mL) 溶液にトリ
 10 ホスゲン (0.15 g) を 0℃ で加え, 0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に
 28% アンモニア水 (5 mL) を加え, 室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水
 に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液お
 よび飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分
 15 取 HPLC で分離・精製し, 生成物を 4 N 塩酸/酢酸エチルで処理することによ
 り標題化合物 (0.049 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 424 (M+H)。

調製例 660

- cis-N-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-フェニル-4-ピペ
 20 リジンアミン

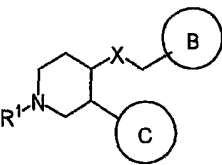
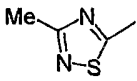
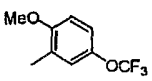
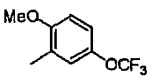
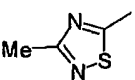
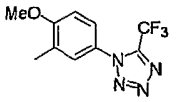
調製例 609 で得られた化合物 (0.45 g) の THF (6 mL) 溶液に Et₃N (0.20 g) を加え, 析出する沈殿をろ別し, ろ液を減圧下に濃縮した。
 得られた残渣をエタノール (6 mL) に溶解させ, 5-クロロ-3-メチル-1,

2, 4-チアゾール (0.27 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、得られた残渣を分取HPLCで分離・精製することにより標題化合物 (87 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 479 (M+H)。

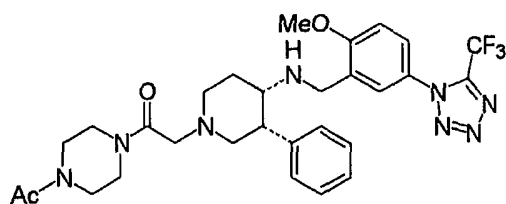
- 5 以下の調製例化合物は、調製例609あるいは701の化合物を出発原料として、それぞれに対応するハロゲン化物を用い、調製例660に記載する方法と同様に反応し、処理することにより合成した。

表 7 5

						
調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
660	(±)- <i>cis</i>		NH			479
661	(±)- <i>cis</i>		NH			464
747	(±)- <i>cis</i>		NH			531

10 調製例 785

cis-1-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル]
-N-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル]-3-フェニル-4-ピペリジンアミン



調製例 701 で得られる化合物 (200 mg) を用い, 調製例 503 に記載する方法と同様に反応し, 処理することにより標題化合物 (96 mg) が無色不定形として得られた。

5 MS (ESI+) : 601 (M+H)。

調製例 786

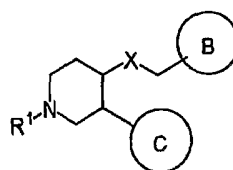
c i s - 1 - アセチル - N - [2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル] - 3 - フェニル - 4 - ピペリジンアミン

- 10 調製例 701 で得られた化合物 (0.20 g) の DMF (5 mL) 溶液にトリメチルシリルクロリド (0.13 g) およびイミダゾール (0.082 g) を加え, 110℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水に注いだ後, 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 乾燥後, 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 15 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) にて分離・精製することにより標題化合物が淡黄色不定形 (0.090 g) として得られた。

MS (ESI+) : 479 (M+H)。

以下の調製例化合物は, 調製例 732 の化合物を出発原料として, 調製例 786 に記載する方法と同様に反応し, 処理することにより合成した。

表 7 6



調製例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	MS (ESI) (M+H) ⁺
786	(±)- <i>cis</i>	HCO	NH			461
787	(±)- <i>cis</i>		NH			572

参考例 6 0

N- { 2- [(3 R^{*}, 4 S^{*}) - 4- ({ 2-メトキシ-5- [5- (トリフ
 5 ルオロメチル) - 1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) - 3-フェ
 ニルピペリジン-1-イル] - 1-メチル-2-オキソエチル} アセトアミド
 公知の方法 (WO 0 3 / 1 0 1 9 6 4 A 1) により合成した (3 R^{*}, 4 S^{*})
 - N- { 2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) - 1H-テトラ
 ゴール-1-イル] ベンジル} - 3-フェニルピペリジン-4-アミン 二塩酸
 10 塩 (0. 2 0 g)、E t₃N (0. 0 8 1 g) およびN-アセチル-DL-アラ
 ニン (0. 0 7 9 g) のDMF (5 mL) 溶液にWSC・HCl (0. 1 2 g)
 およびHOBt・H₂O (0. 0 9 2 g) を加え、室温で1 4時間攪拌した。反
 応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去し
 15 た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 5 0 → 1
 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することにより、標題化合物 (0. 2 2
 g、9 9 %) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI⁺) : 5 4 6 (M+H)

(3R*, 4S*)-N-{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-アミン 二塩酸塩およびそれぞれ対応するカルボン酸を用い、参考例60に記載する方法と同様にして、参考例62~70の化合物を得た(参考例62、64、65、68~70で得られる化合物はそれぞれ1当量の塩化水素/酢酸エチルで処理して、塩酸塩として単離した)。

参考例61

N-{2-[(3R*, 4S*)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,1-ジメチル-2-オキソエチル} アセトアミド

MS (ESI+) : 560 (M+H)

参考例62

2-ヒドロキシ-N-{2-[(3R*, 4S*)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} アセトアミド 塩酸塩

MS (ESI+) : 548 (M-HCl+H)

参考例63

N-{2-[(3R*, 4S*)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} 尿素

MS (ESI+) : 533 (M+H)

参考例64

N-{2-[(3R*, 4S*)-4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} 尿素

フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-メチルホルムアミド
塩酸塩

MS (ESI+) : 532 (M-HCl+H)

参考例65

- 5 N-{4-[(3R*, 4S*) -4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル} アセトアミド 塩酸塩

MS (ESI+) : 560 (M-HCl+H)

参考例66

- 10 4-[(3R*, 4S*) -4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル]-4-オキソブタンアミド

MS (ESI+) : 532 (M+H)

参考例67

- 15 (3R*, 4S*) -N-{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -1-[(メチルチオ) アセチル] -3-フェニルピペリジン-4-アミン

MS (ESI+) : 521 (M+H)

参考例68

- 20 5-{ [(3R*, 4S*) -4-({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル} -1-メチルピロリジン-2-オン 塩酸塩

MS (ESI+) : 558 (M-HCl+H)

- 25 参考例69

4- { [(3 R*, 4 S*) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル} -2, 6-ピペリジンジオン 塩酸塩
MS (ESI+) : 572 (M-HCl+H)

5 参考例70

6- { [(3 R*, 4 S*) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

10 MS (ESI+) : 571 (M-HCl+H)

参考例71

(3 R*, 4 S*) -N- {2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -1- [(メチルスルフィニル) アセチル] -3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

- 15 参考例67で得られた化合物 (0.23 g) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (0.084 g) を 0°C で加え、1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→10%メタノール/酢酸エチル) にて精製することにより無色油状物 (0.12 g) が得られた。
- 20 得られた油状物 (0.12 g) を1当量の4N塩化水素/酢酸エチルで処理することにより、標題化合物が白色粉末 (0.12 g, 48%) として得られた。

MS (ESI+) : 537 (M-HCl+H)

参考例72～73

- 25 (3 R*, 4 S*) -4- ({2- (シクロプロピルオキシ) -5- [5- (トリフルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考例72)

(3R*, 4R*)-4-({2-(シクロプロピルオキシ)-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考例73)

公知の方法 (WO 03/101964 A1) により合成した4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (シス/トランス混合物) (0.60 g) および公知の方法 (WO 99/24423) により合成した2-(シクロプロピルオキシ)-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンズアルデヒド (0.54 g) の酢酸 (0.10 mL) およびCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (0.69 g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらにNaBH(OAc)₃ (0.60 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、参考例72の化合物 ((3R*, 4S*)-体、0.56 g、55%) が白色不定形固体として、参考例73の化合物 ((3R*, 4R*)-体、0.44 g、44%) が無色油状物として、それぞれ得られた。

参考例72の化合物 ((3R*, 4S*)-体) : Rf=0.6 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)

MS (ESI+) : 503 (M-^tBu + 2H)

参考例73の化合物 ((3R*, 4R*)-体) : Rf=0.4 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)

MS (ESI+) : 503 (M-^tBu + 2H)

参考例74

(3R*, 4S*)-N-{2-(シクロプロピルオキシ)-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-アミン 二塩酸塩

参考例 7 2 で得られた化合物 (0.55 g) のメタノール (10 mL) 溶液に 4 N 塩化水素/酢酸エチル (0.98 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより、標題化合物 (0.45 g) が白色不定形固体として得られた。MS (ESI+) : 459 (M-2HCl+H)

5 参考例 7 5

(3R*, 4S*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) カルボニル]-N-{2-(シクロプロピルオキシ)-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

- 10 参考例 7 4 で得られた化合物 (0.20 g) および 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 (0.061 g) の DMF (5.0 mL) 溶液に WSC·HCl (0.11 g) および HOBt·H₂O (0.086 g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取 HPLC にて精製することにより、無色油状物 (0.21 g) が得られた。得られた油状物 (0.21 g) を 1 当量の 4 N 塩化水素/酢酸エチルで処理することにより、標題化合物が白色粉末 (0.17 g, 70%) として得られた。

MS (ESI+) : 612 (M-HCl+H)

20 参考例 7 6 ~ 7 7

(3R*, 4S*)-4-({2-エトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考例 7 6)

- 25 (3R*, 4R*)-4-({2-エトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考例 7 7)

公知の方法 (WO 03/101964 A1) により合成した 4-アミノ-3-フェニルピペリジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (シス/トランス混合物) (1.0 g) および公知の方法 (WO 03/101964 A1) により合成した 2-エトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (0.90 g) の酢酸 (0.12 mL) および CH_2Cl_2 (12 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.2 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.2 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→50% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、参考例 76 の化合物 ((3R*, 4S*)-体、1.0 g、51%) が白色不定形固体として、参考例 77 の化合物 ((3R*, 4R*)-体、0.80 g、48%) が無色油状物として、それぞれ得られた。

15 参考例 76 の化合物 ((3R*, 4S*)-体) : Rf = 0.8 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)

MS (ESI+) : 491 (M-^tBu + 2H)

参考例 77 の化合物 ((3R*, 4R*)-体) : Rf = 0.4 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)

20 MS (ESI+) : 491 (M-^tBu + 2H)

参考例 78

((3R*, 4S*)-N-{2-エトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル}-3-フェニルピペリジーン-4-アミン 二塩酸塩

25 参考例 76 で得られた ((3R*, 4S*)-体 (1.13 g) のメタノール (15 mL) 溶液に 4N 塩化水素/酢酸エチル (2.1 mL) を加え、50℃で

2時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより、標題化合物（1.1 g）が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 447 (M-2HCl+H)

参考例79

5 (3R*, 4S*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) カルボニル]-N-{2-エトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

参考例78で得られた化合物（0.20 g）および1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（0.062 g）のDMF（5.0 mL）溶液にWSC・HCl（0.11 g）およびHOBt・H₂O（0.088 g）を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取HPLCにて精製することにより、無色油状物（0.20 g）が得られた。得られた油状物（0.20 g）を1当量の4-N塩化水素/酢酸エチルで処理することにより、標題化合物が白色粉末（0.18 g, 74%）として得られた。

MS (ESI+) : 600 (M-HCl+H)

参考例80

20 (3R*, 4S*)-4-({2-ヒドロキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

公知の方法（WO03/101964 A1）により合成した（3R*, 4S*）-4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.61 g）および公知の方法（WO95/08549 A1）により合成した2-ヒドロキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド（0.52 g）の酢酸（0.050 mL）およびCH₂Cl₂（10 mL）溶液に、NaBH(OAc)₃（0.64 g）を加え、

室温で1時間攪拌した。さらに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.60 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

5 (溶媒勾配; 10→20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製することにより、標題化合物が白色不定形固体(1.03 g、99%)として得られた。

MS (ESI+): 463 ($\text{M}^+ + 2\text{H}$)

参考例81

2-([[(3R*, 4S*)-3-フェニルピペリジン-4-イル]アミノ]メチル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]フェノール 二塩酸塩

10

参考例80で得られた化合物(1.0 g)のメタノール(10 mL)溶液に4 N塩化水素/酢酸エチル(2.0 mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

15 MS (ESI+): 419 ($\text{M} - 2\text{HCl} + \text{H}$)

参考例82

2-([(3R*, 4S*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル]アミノ)メチル]-4-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]フェノール 塩酸塩

20

参考例81で得られた化合物(0.20 g)および1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸(0.070 g)のDMF(5.0 mL)溶液にWSC·HCl(0.12 g)およびHOBt·H₂O(0.095 g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を分取HPLCにて精製することにより、無色油状物(0.17 g)が得られた。得られた油状物(0.17 g)を1当量の4

25

N塩化水素／酢酸エチルで処理することにより標題化合物が白色不定形固体（0.10 g, 40%）として得られた。

MS (ESI+) : 572 (M-HCl+H)

参考例 8 3

- 5 N- {2- [(3R*, 4S*) -4- ({2-ヒドロキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジイン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド 塩酸塩

参考例 8 1 で得られた化合物およびN-アセチルグリシンを用い、参考例 8 2 に記載する方法と同様にして、標題化合物が白色不定形固体として得られた。

- 10 MS (ESI+) : 518 (M-HCl+H)

参考例 8 4

(3R*, 4R*) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジイン-1-カルボン酸 tert-ブチル

- 15 公知の方法 (WO 03/101964 A1) により合成した (±) -4-アミノ-3-フェニルピペリジイン-1-カルボン酸 tert-ブチル (シス/トランス、ラセミ混合物) (1.5 g) および公知の方法 (J. Labelled Cpd. Radiopharm., 第43巻、29-45頁) によって合成した2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (1.3 g) の酢酸 (0.1 mL) およびCH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (1.7 g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらにNaBH(OAc)₃ (1.7 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 5→50%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、標題化合物の (3
- 20
- 25

R*, 4 S*)-異性体 (1.9 g) および標題化合物 (0.60 g) が無色油状物としてそれぞれ得られた。

(3 R*, 4 S*)-一体: Rf = 0.4 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)

MS (ESI+): 477 (M-tBu + 2H) 参考例 84 の化合物 ((3 R*,
5 4 R*)-一体): Rf = 0.2 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)

MS (ESI+): 477 (M-tBu + 2H)

参考例 85

(3 R*, 4 R*)-N-{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-
-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-
10 アミン 二塩酸塩

参考例 84 で得られた化合物 (0.60 g) のメタノール (5.0 mL) 溶液に 4 N 塩化水素/酢酸エチル (1.2 mL) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより、標題化合物 (0.63 g) が白色不定形固体として得られた。MS (ESI+): 433 (M-2HCl + H)

15 参考例 86

(3 R*, 4 R*)-1-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニル]-
-N-{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-
-1-イル]ベンジル}-3-フェニルピペリジン-4-アミン

参考例 85 で得られた化合物 (0.92 g) および 1-アセチルピペリジン-
20 4-カルボン酸 (0.30 g) の DMF (5 mL) 溶液に WSC・HCl (0.52 g) および HOBt・H₂O (0.42 g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5
25 0→100% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、標題化合物 (0.80 g, 75%) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+): 586 (M+H)

参考例 87

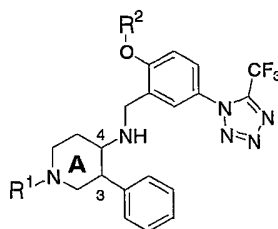
N- {2- [(3 R*, 4 R*) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジイン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド

- 5 参考例 85 で得られた化合物 (1.3 g) および N-アセチルグリシン (0.45 g) の DMF (25 mL) 溶液に WSC · HCl (0.74 g) および HOBt · H₂O (0.59 g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 50 → 100 % 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、標題化合物 (1.2 g、88%) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 532 (M+H)

参考例 60 ~ 87 に記載される化合物は以下の通りである (表 77 ~ 79) 。

表 7 7



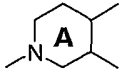
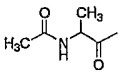
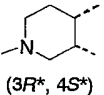
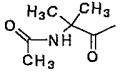
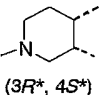
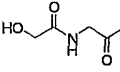
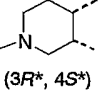
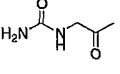
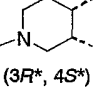
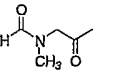
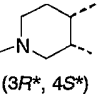
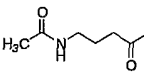
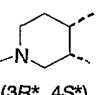
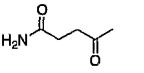
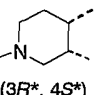
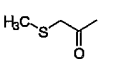
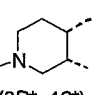
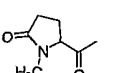
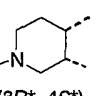
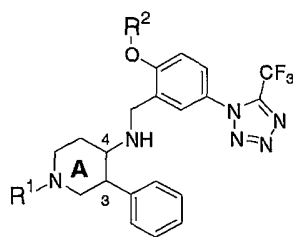
参考例 番号	R ¹	R ²	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	付加物	MS (ESI)
60		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		546 (M+H)
61		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		560 (M+H)
62		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	548 (M-HCl+H)
63		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		533 (M+H)
64		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	532 (M-HCl+H)
65		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	560 (M-HCl+H)
66		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		532 (M+H)
67		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		521 (M+H)
68		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	558 (M-HCl+H)

表 7 8



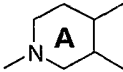
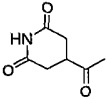
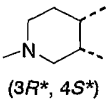
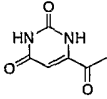
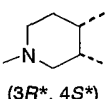
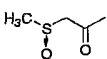
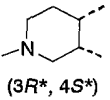
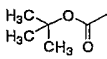
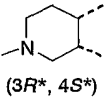
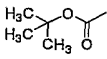
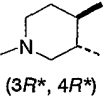
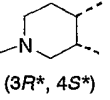
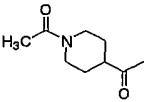
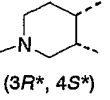
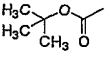
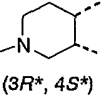
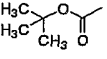
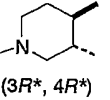
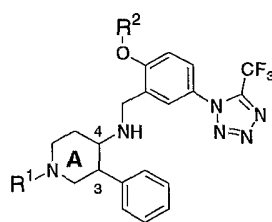
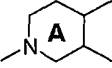
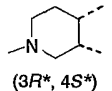
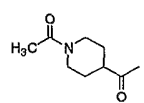
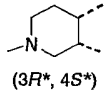
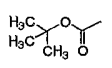
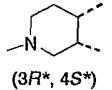
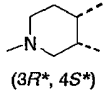
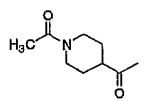
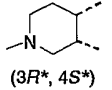
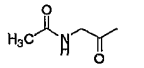
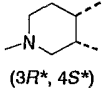
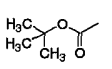
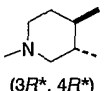
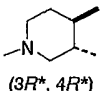
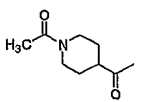
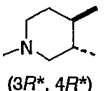
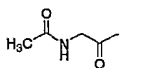
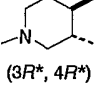
参考例 番号	R ¹	R ²		付加物	MS (ESI)
69		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	572 (M-HCl+H)
70		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	571 (M-HCl+H)
71		CH ₃	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	537 (M-HCl+H)
72			 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		503 (M- ^t Bu+2H)
73			 (3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)		503 (M- ^t Bu+2H)
74	H		 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	2HCl	459 (M-2HCl+H)
75			 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)	HCl	612 (M-HCl+H)
76		C ₂ H ₅	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)		491 (M- ^t Bu+2H)
77		C ₂ H ₅	 (3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)		491 (M- ^t Bu+2H)

表 7 9



参考例 番号	R ¹	R ²		付加物	MS (ESI)
78	H	C ₂ H ₅	 (3R*, 4S*)	2HCl	447 (M-2HCl+H)
79		C ₂ H ₅	 (3R*, 4S*)	HCl	600 (M-HCl+H)
80		H	 (3R*, 4S*)		463 (M- ^t Bu+2H)
81	H	H	 (3R*, 4S*)	2HCl	419 (M-2HCl+H)
82		H	 (3R*, 4S*)	HCl	572 (M-HCl+H)
83		H	 (3R*, 4S*)	HCl	518 (M-HCl+H)
84		CH ₃	 (3R*, 4R*)		477 (M- ^t Bu+2H)
85	H	CH ₃	 (3R*, 4R*)	2HCl	433 (M-2HCl+H)
86		CH ₃	 (3R*, 4R*)		586 (M+H)
87		CH ₃	 (3R*, 4R*)		532 (M+H)

調製例 809～810

(+) - (3R*, 4R*) - 1 - [(1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] - N - { 2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル } - 3 - フェニルピペリジン - 4 - アミン 塩

5 酸塩 (調製例 809)

(-) - (3R*, 4R*) - 1 - [(1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) カルボニル] - N - { 2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル } - 3 - フェニルピペリジン - 4 - アミン 塩
酸塩 (調製例 810)

- 10 参考例 86 で得られた化合物 (0.75 g) を, キラル HPLC を用いて光学分割し, 画分をそれぞれ減圧下に濃縮した。保持時間小の画分から白色不定形固体 (0.28 g; $[\alpha]_D^{25} +13.0^\circ$ (c 1.0, MeOH)) が得られ, 1 当量の 4N 塩化水素/酢酸エチルで処理することにより, 調製例 809 の化合物 (0.20 g) が得られた。

- 15 MS (ESI+) : 586 (M-HCl+H)

保持時間大の画分から白色不定形固体 (0.048 g) が得られ, 1 当量の 4N 塩化水素/酢酸エチルで処理することにより, 調製例 810 の化合物 (0.021 g) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M-HCl+H)

- 20 キラル HPLC 条件

カラム: CHIRALPAK OJ 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/エタノール=85/25

流速: 80mL/min

温度: 40℃

- 25 検出法: UV 220nm

調製例 811

(3 R, 4 S) - 4 - ({ 2 - メ ト キ シ - 5 - [5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル] ベ ン ジ ル } ア ミ ノ) - 3 - フェ ニ ル ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル

公知の方法 (WO 03 / 101964 A1) により合成した (3 R, 4 S) - 4 - ア ミ ノ - 3 - フェ ニ ル ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル ((+) - c i s - 4 - ア ミ ノ - 3 - フェ ニ ル ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル と 同 義) (5 . 0 g) お よ び 公 知 の 方 法 (J . L a b e l l e d C p d . R a d i o p h a r m . , 第 43 巻、29 - 45 頁) に よ っ て 合 成 し た 2 - メ ト キ シ - 5 - [5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル] ベ ン ザ ル デ ヒ ド (4 . 9 g) の 酢 酸 (0 . 90 mL) お よ び CH_2Cl_2 (90 mL) 溶 液 に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5 . 8 g) を 加 え、室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た。さ ら に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4 . 0 g) を 加 え、室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た。反 応 混 合 物 を 水 に 注 い だ 後、生 成 物 を 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た。有 機 層 を 飽 和 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 お よ び 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し、乾 燥 後、溶 媒 を 減 圧 下 に 留 去 し た。得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (溶 媒 勾 配 ; 5 $\rightarrow$ 50 % 酢 酸 エ チ ル / ヘ キ サ ン) に て 精 製 す る こ と に よ り、標 題 化 合 物 (8 . 8 g、96 %) が 白 色 不 定 形 固 体 と し て 得 ら れ た。

MS (ESI+) : 477 ($\text{M} - \text{tBu} + 2\text{H}$)

調製例 812

(3 R, 4 S) - N - { 2 - メ ト キ シ - 5 - [5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル] ベ ン ジ ル } - 3 - フェ ニ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - ア ミ ン 塩 酸 塩

調製例 811 で得られた化合物 (37.6 g) のメタノール (200 mL) 溶液に 4 N 塩化水素 / 酢酸エチル (70.6 mL) を加え、50°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、残渣を水 (300 mL) およびクロロホルム (200 mL) に懸濁した。8 N 水酸化ナトリウム水 (50 mL) を加えた後、有機層を分離した。水層をクロロホルム (200 mL) でさらに抽出した。

有機層を乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣（フリーアミン体、30.5 g）を酢酸エチルに溶解させた後、1当量の4N塩化水素／酢酸エチル（16.7 mL）を加えた。析出物をろ取し、エタノールから再結晶することにより、標題化合物（25.7 g、78%）が無色結晶として得られた。

5 MS (ESI+) : 433 (M-HCl+H)

調製例813

{2-[(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} ホルムアミド

10 調製例812で得られた化合物（0.20 g）、Et₃N（0.081 g）およびN-ホルミルグリシン（0.062 g）のDMF（6 mL）溶液にWSC・HCl（0.12 g）およびHOBt・H₂O（0.092 g）を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル／ヘキサン）にて精製することにより、

15 標題化合物（0.20 g、97%）が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 518 (M+H)

調製例812で得られた化合物およびそれぞれ対応するカルボン酸を用い、調製例813に記載する方法と同様にして、調製例814～817の化合物を得た（これらの化合物はそれぞれ1当量の塩化水素／酢酸エチルで処理して、塩酸塩として単離した）。

20

調製例814

(3R, 4S) -1-アセチル-N- {2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

25

MS (ESI+) : 475 (M-HCl+H)

調製例 8 1 5

1- {2- [(3R, 4S)-4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} ピロリジン-2, 5-ジオン

5 塩酸塩

MS (ESI+) : 572 (M-HCl+H)

調製例 8 1 6

(3R, 4S)-N- {2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -1- [(メチルスルホニル) アセチル]-3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

10

MS (ESI+) : 553 (M-HCl+H)

調製例 8 1 7

N- {2- [(3R, 4S)-4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} プロパンアミド 塩酸塩

15

MS (ESI+) : 546 (M-HCl+H)

調製例 8 1 8

(3R, 4S)-N- {2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -3-フェニル-1- (ピペリジン-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-アミン 二塩酸塩

20

(工程 1)

調製例 8 1 2 で得られた化合物 (0.25 g)、Et₃N (0.10 g) および Boc-イソニペコチン酸 (0.17 g) の DMF (6 mL) 溶液に WSC・HCl (0.14 g) および HOBt・H₂O (0.12 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

25

(溶媒勾配 ; 50 → 100 % 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することにより、白色不定形固体 (0.31 g) が得られた。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (0.42 g) のメタノール (25 mL) 溶液に 4 N 塩化水素 / 酢酸エチル (0.65 mL) を加え、50 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、メタノールおよび IPE から結晶化することにより、標題化合物 (0.31 g、88 %) が無色結晶として得られた。

MS (ESI+) : 544 (M - 2HCl + H)

調製例 819

(3R, 4S) - N - {2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} - 1 - {[1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} - 3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩

調製例 818 で得られた化合物 (0.25 g) および Et₃N (0.083 g) の DMF (2.5 mL) - THF (2.5 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.061 g) を -78 °C で加え、0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 10 → 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することにより、白色不定形固体 (0.13 g) が得られた。得られた白色不定形固体 (0.13 g) を 4 N 塩化水素 / 酢酸エチル (0.050 mL) で処理して、標題化合物 (0.12 g、44 %) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 622 (M - HCl + H)

調製例 820 ~ 821

N - {1-ヒドロキシ-2-[(3R, 4S) - 4 - ({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} ア

ミノ) - 3-フェニルピペリジン-1-イル] - 2-オキシエチル} アセトアミ
ド (保持時間小: 調製例 820、保持時間大: 調製例 821)

(工程 1)

調製例 811 で得られた化合物 (0.30 g)、Et₃N (0.065 g) およ
5 よび公知の方法 (Journal of Organic Chemistry, 第 55 巻、4657-4663 頁、1990 年) によって合成した (アセチルア
ミノ) (ヒドロキシ) 酢酸 (0.11 g) の DMF (5 mL) 溶液に WSC · H
Cl (0.18 g) および HOBt · H₂O (0.15 g) を加え、室温で 18
時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有
10 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒
を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
媒勾配; 50 → 100% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、白色
不定形固体 (0.21 g) がジアステレオマー混合物 (1:1) として得られた。
(工程 2)

15 工程 1 で得られた化合物 (0.50 g) を、キラル HPLC を用いてジアステ
レオマー分割し、画分をそれぞれ減圧下に濃縮した。保持時間小の画分から調製
例 820 の化合物 (0.088 g) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 548 (M+H)

また、保持時間大の画分から調製例 821 の化合物 (0.17 g) が白色不定形
20 固体として得られた。

MS (ESI+) : 548 (M+H)

キラル HPLC 条件

カラム: CHIRALPAK AD 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/2-プロパノール = 70/30

25 流速: 60 mL/min

温度: 25 °C

検出法: UV 254 nm

調製例 8 2 2

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-ヒドロキシ-5- [5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド

5 (工程1)

公知の方法 (WO 03/101964 A1) により合成した (3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル ((+) -cis-4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルと同義) (3.0 g) および公知の方法 (WO 95/08549

10 A1) により合成した 2-ヒドロキシ-5- [5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (2.6 g) の酢酸 (0.23 mL) および CH₂Cl₂ (45 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (3.1 g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに NaBH(OAc)₃ (3.1 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→20% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより白色不定形固体 (5.1 g, 99%) が得られた。

MS (ESI+) : 463 (M-^tBu + 2H)

20 (工程2)

工程1で得られた化合物 (5.6 g) のメタノール (30 mL) 溶液に 4N 塩化水素/酢酸エチル (10 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより無色結晶 (4.8 g, 99%) が得られた。

MS (ESI+) : 419 (M-2HCl + H)

25 (工程3)

工程2で得られた化合物 (4.8 g) および N-アセチルグリシン (1.7 g) の DMF (30 mL) 溶液に WSC·HCl (2.8 g) および HOBT·H₂

O (2.3 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 33→100% 酢酸エチル/ヘキサ
5 ン) にて精製することにより、標題化合物 (3.2 g、63%) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 518 (M+H)

調製例 823～824

(+)-N- {2- [(3R*, 4R*) -4- ({2-メトキシ-5- [5-
10 (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)
-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル} アセトアミド 塩
酸塩 (調製例 823)

(-)-N- {2- [(3R*, 4R*) -4- ({2-メトキシ-5- [5-
15 (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ)
-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル} アセトアミド 塩
酸塩 (調製例 824)

参考例 87 で得られた化合物 (0.94 g) を、キラル HPLC を用いて光学分割し、画分をそれぞれ減圧下に濃縮した。保持時間小の画分から白色不定形固体 (0.46 g ; $[\alpha]_D^{25} +13.6^\circ$ (c 1.0, MeOH)) が得られ、1当量の4N塩化水素/酢酸エチルで処理することにより、調製例 823 の
20 化合物 (0.27 g) が得られた。

MS (ESI+) : 532 (M-HCl+H)

保持時間大の画分から白色不定形固体 (0.47 g ; $[\alpha]_D^{25} -12.0^\circ$ (c 1.0, MeOH)) が得られ、1当量の4N塩化水素/酢酸エチル
25 で処理することにより、調製例 824 の化合物 (0.29 g) が白色不定形固体として得られた。

MS (ESI+) : 532 (M-HCl+H)

キラルHPLC条件

カラム：CHIRALPAK OD 50mm ID×500mmL

溶媒：ヘキサン／エタノール＝80／20

流速：60mL/min

5 温度：30℃

検出法：UV230nm

調製例825

(3S, 4R) - 4 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) -
1H - テトラゾール - 1 - イル] ベンジル } アミノ) - 3 - フェニルピペリジン
10 - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

公知の方法 (WO 03 / 101964 A1) により合成した (3S, 4R)
- 4 - アミノ - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

((-) - cis - 4 - アミノ - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert
tert - ブチルと同義) (0.55g) および公知の方法 (J. Labelled
15 Cpd. Radiopharm. , 第43巻、29 - 45頁) によって合成
した 2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール -
1 - イル] ベンズアルデヒド (0.54g) の酢酸 (0.10mL) および CH₂
Cl₂ (10mL) 溶液に、NaBH (OAc)₃ (0.64g) を加え、室温
で1時間攪拌した。さらに NaBH (OAc)₃ (0.60g) を加え、室温で
20 1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶
媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶媒勾配 ; 5 → 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することにより、標題
化合物 (0.83g、82%) が白色不定形固体として得られた。

25 MS (ESI+) : 477 (M - ^tBu + 2H)

調製例826

(3 S, 4 R) -N- {2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1
H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} -3-フェニルピペリジン-4-アミ
ン 塩酸塩

調製例 8 2 5 で得られた化合物を用い、調製例 8 1 2 に記載する方法と同様に
5 して、標題化合物が無色結晶として得られた。

MS (ESI+) : 433 (M-HCl+H)

調製例 8 2 7

N- {2- [(3 S, 4 R) -4- ({2-メトキシ-5-[5-(トリフルオ
ロメチル)-1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニ
10 ルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド

調製例 8 2 6 で得られた化合物 (2.0 g)、Et₃N (0.44 g) および
N-アセチルグリシン (0.49 g) の DMF (20 mL) 溶液にWSC・HCl
(1.2 g) および HOBt・H₂O (0.98 g) を加え、室温で 14 時間
15 攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層
を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減
圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾
配 ; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、標題化合
物 (1.96 g、87%) が无色結晶として得られた。

MS (ESI+) : 532 (M+H)

20 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = -73.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)

融点 : 114-116°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.60-1.75 (1H,
m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.03 (3H×1/2, s), 2.
05 (3H×1/2, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.25-3.
25 70 & 3.79-4.19 (total 11H, m), 4.25-4.40
(1H×1/2, m), 4.53-4.58 (1H×1/2, m), 6.60-

6. 70 (1H, m), 6. 84 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0 Hz), 7. 00-7. 08 (3H, m), 7. 18-7. 28 (4H, m)

調製例 828

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオ
5 ロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニ
ルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド

調製例 812 で得られた化合物 (69. 5 g)、Et₃N (15. 0 g) およ
び N-アセチルグリシン (17. 0 g) の DMF (855 mL) 溶液に WSC・
HCl (42. 6 g) および HOBt・H₂O (34. 0 g) を加え、室温で 1
10 4 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶
媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶媒勾配; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することにより、
標題化合物 (68. 7 g、87%) が無色結晶として得られた。MS (ESI
15 +) : 532 (M+H)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +70. 6^\circ$ (c 1. 0, MeOH)

融点: 114-116°C

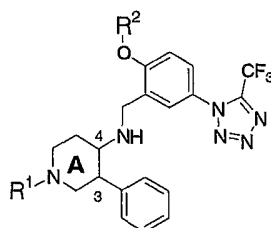
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1. 60-1. 75 (1H,
m), 1. 95-1. 99 (1H, m), 2. 03 (3H×1/2, s), 2.
20 05 (3H×1/2, s), 2. 95-3. 10 (2H, m), 3. 25-3.
70 & 3. 79-4. 19 (total 11H, m), 4. 25-4. 40
(1H×1/2, m), 4. 53-4. 58 (1H×1/2, m), 6. 60-
6. 70 (1H, m), 6. 84 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0 Hz), 7.
00-7. 08 (3H, m), 7. 18-7. 28 (4H, m)

25 粉末 X 線結晶回折: 面間隔 (d 値); 約 5. 83、約 5. 17、約 4. 61、約
4. 00、約 3. 40 オングストローム

調製例 809～828 に記載される化合物は以下の通りである（表 80～82）。

表 8 0

5



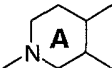
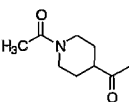
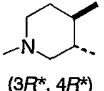
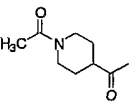
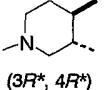
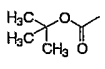
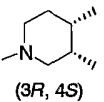
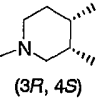
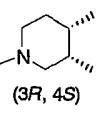
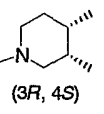
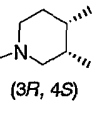
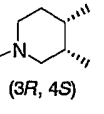
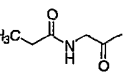
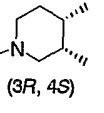
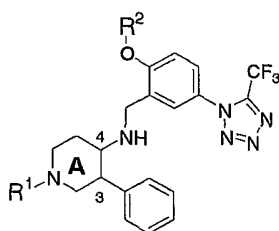
調製例 番号	R ¹	R ²		付加物	MS (ESI)
809 (+)-form		CH ₃	 (3R*, 4R*)	HCl	586 (M-HCl+H)
810 (-)-form		CH ₃	 (3R*, 4R*)	HCl	586 (M-HCl+H)
811		CH ₃	 (3R, 4S)		477 (M- ^t Bu+2H)
812	H	CH ₃	 (3R, 4S)	HCl	433 (M-HCl+H)
813		CH ₃	 (3R, 4S)		518 (M+H)
814		CH ₃	 (3R, 4S)	HCl	475 (M-HCl+H)
815		CH ₃	 (3R, 4S)	HCl	572 (M-HCl+H)
816		CH ₃	 (3R, 4S)	HCl	553 (M-HCl+H)
817		CH ₃	 (3R, 4S)	HCl	546 (M-HCl+H)

表 8 1

5



10

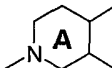
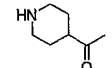
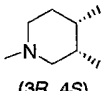
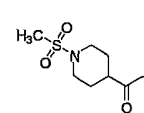
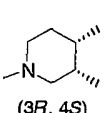
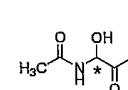
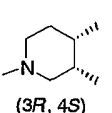
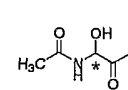
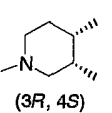
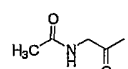
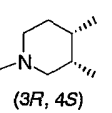
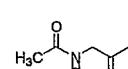
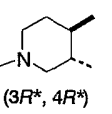
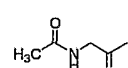
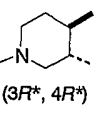
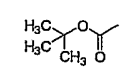
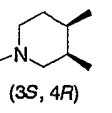
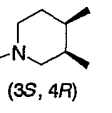
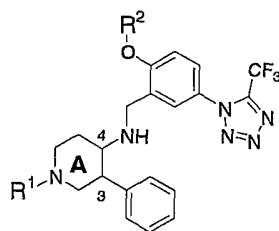
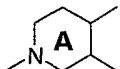
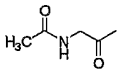
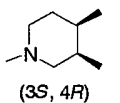
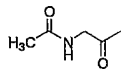
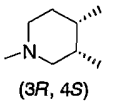
調製例 番号	R ¹	R ²		付加物	MS (ES I)
818		CH ₃	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)	2HCl	544 (M-2HCl+H)
819		CH ₃	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)	HCl	622 (M-HCl+H)
820 (smaller Rt)		CH ₃	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)		548 (M+H)
821 (larger Rt)		CH ₃	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)		548 (M+H)
822		H	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)		518 (M+H)
823 (+)-form		CH ₃	 (3 <i>R</i> [*] , 4 <i>R</i> [*])	HCl	532 (M-HCl+H)
824 (-)-form		CH ₃	 (3 <i>R</i> [*] , 4 <i>R</i> [*])	HCl	532 (M-HCl+H)
825		CH ₃	 (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)		477 (M- ^t Bu+2H)
826	H	CH ₃	 (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)	HCl	433 (M-HCl+H)

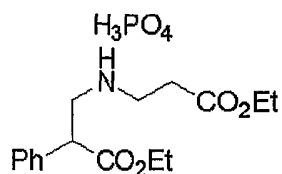
表 8 2



調製例 番号	R ¹	R ²		付加物	MS (ESI)
827		CH ₃	 (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)		532 (M+H)
828		CH ₃	 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)		532 (M+H)

参考例 8 8

3-((2-エトキシカルボニルエチルアミノ)-2-フェニルプロピオン酸エチルリン酸塩



フェニル酢酸エチル 50 g (305 mmol) に、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 40 g (335 mmol) 及びジメチルホルムアミド 400 mL を加えた。外浴 140 度で 6 時間攪拌した後に、反応液に、ベータアラニンエチルエステル 塩酸塩 51.5 g (335 mmol) を加え、外浴 80 度で 2 時間攪拌した。氷冷下、酢酸 400 mL を加え、25 度でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 232.7 g (1.098 mol) を約 15 分かけて添加した。50 度で 2 時間攪拌後、酢酸エチル 800 mL を加えた。氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム 2 L を発泡に注意してゆっくりと添加した。分液後、有機層を水 800 mL で 2 回洗浄後濃縮した。イソプロパノール 200 mL に溶解した後、リン酸 3

0.0 g (305 mmol) を加えた。室温で2時間、氷冷下1時間攪拌した後、析出結晶を減圧下濾取しイソプロパノール25 mLで2回洗浄した。50度で6時間乾燥して白色結晶の3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)-2-フェニルプロピオン酸エチルリン酸塩62.4 gを得た。

- 5 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 中) : δ 1.11–1.21 (m, 6H), 2.74–2.85 (m, 2H), 3.14–3.24 (m, 3H), 3.39–3.46 (m, 1H), 4.05–4.18 (m, 4H), 4.26–4.30 (m, 1H), 7.15–7.29 (m, 9H).

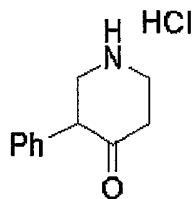
元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_8\text{P}$

- 10 実測値 C, 48.88 H, 6.58 N, 3.33 P, 7.61

計算値 C, 49.10 H, 6.70 N, 3.58 P, 7.91

参考例89

3-フェニルピペリジン-4-オン 塩酸塩



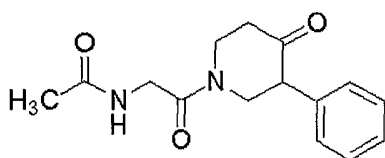
- 15 3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)-2-フェニルプロピオン酸エチルリン酸塩3.3 g (8.5 mmol) をテトラヒドロフラン330 mLに懸濁し、氷冷下ナトリウムt-ブトキシド4.5 g (46.8 mmol) を添加した。氷冷下30分攪拌後、室温で3時間攪拌した。水44 mLを添加し、80度で5時間攪拌後冷却した。酢酸エチル44 mLを添加し抽出、水層を酢酸エチル
- 20 22 mLで振り戻し有機層を合わせた。得られた茶褐色溶液を40–50度で濃縮した後、エタノール20 mLに溶解し40–50度で濃縮乾固する操作を2回行った。濃縮残渣をエタノール6.7 mL、酢酸エチル30 mLに溶解した後、室温で4 N塩酸/酢酸エチル溶液を2.1 mL (8.5 mmol) 滴下した。80度で4時間加熱し晶出した後放冷し、氷冷下1時間攪拌した後、析出結晶を減

圧下濾取し酢酸エチル 5 mL で2回洗浄した。60度で6時間真空乾燥を行い、微黄色結晶の3-フェニルピペリジン-4-オン 塩酸塩 0.78 g を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 中) : δ 2.53 (d, 2H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.52 (dt, 1H), 3.62 (d, 2H), 4.23 (t, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 9.90 (br s, 2H).

調製例 829

N-[2-オキソ-2-(4-オキソ-3-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]アセトアミド



10

N-アセチルグリシン (6.44 g) をアセトニトリル (120 mL) に懸濁した。3-フェニルピペリジン-4-オン 塩酸塩 (10.58 g)、トリエチルアミン (5.06 g)、WSC·HCl (11.50 g) を順次加えた。50℃で2時間攪拌した。25℃まで冷却し、飽和食塩水/3N塩酸 (1:1) (40 mL) を加えて分液した。水層をアセトニトリル (60 mL) で再抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水/5N水酸化ナトリウム水 (1:1) (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) で2回順次洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、酢酸エチルで共沸濃縮した。濃縮残渣に、酢酸エチル (150 mL) およびシリカゲル (10 g) を加えた。70℃に加温し30分間攪拌した。シリカゲルを熱時濾過し、酢酸エチル (100 mL) で2回洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、トルエンで共沸濃縮した。濃縮残渣に、トルエン (100 mL) を加え還流下溶解した。25℃まで冷却し、析出結晶を濾取し、トルエン (20 mL) で2回洗浄した。減圧下乾燥することにより、標題化合物 (8.70 g) が白色結晶として得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz , CDCl_3) : δ 2.06–2.07 (3H, m), 2.61–2.69 (2H, m), 3.50–3.76 (3H, m), 3.94–4.28 (3H, m), 4.57–4.65 (1H, m), 6.56 (1H, br), 7.11–7.38 (5H, m).

5 MS (FAB) : 275 (M+H).

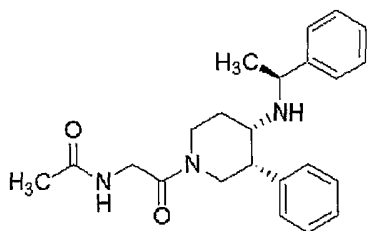
元素分析値 : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

実測値 C, 63.41; H, 6.58; N, 10.09

計算値 C, 63.59; H, 6.76; N, 9.89

調製例830

10 N-[2-オキソ-2-((3R, 4S)-3-フェニル-4-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]アセトアミド



調製例829で得られた化合物(10g)をトルエン(50mL)に懸濁した。

(S)-1-フェニルエチルアミン(6.63g)、p-トルエンスルホン酸1
 15 水和物(0.35g)を順次加えた。110℃で3時間還流させながら、ディーン・スターク装置を付し水を除去した。25℃に冷却した。展開ニッケル触媒(30mL)、エタノール(50mL)およびトリエチルアミン(3.69g)を加えた。50℃、水素圧0.5–1MPaにて水素の吸収が収まるまで還元反応を行った。反応液を窒素気流下において加圧濾過し、展開ニッケル触媒をエタ
 20 ノール(10mL)で2回洗浄した。濾洗液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に水(100mL)を加え30分間還流した。室温まで冷却後、種晶を添加して2時間攪拌した。析出結晶を濾取し、水(50mL)で2回洗浄した。60℃で3時間真空乾燥することにより、標題化合物(11.64g)が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.02–1.04 (3H, m), 1.52–1.64 (2H, m), 2.01–2.03 (3H, m), 2.96–3.07 (1H, m), 3.14–3.26 (1H, m), 3.36–3.54 (2H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 3.84–3.91 (1H, m), 3.97–4.39 (2H, m), 6.61 (1H, br), 7.20–7.39 (10H, m).

MS (FAB) : 380 (M+H).

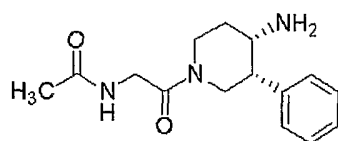
元素分析値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$

実測値 C, 72.27; H, 7.59; N, 11.13

10 計算値 C, 72.29; H, 7.70; N, 11.07

調製例831

N- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド



15 調製例830で得られた化合物 (10g) をエタノール (200mL) に溶解した。10%パラジウム炭素 (含水晶) (5g) を加えた。50℃、水素圧0.5–1MPaにて水素の吸収が収まるまで還元反応を行った。反応液を濾過し、パラジウム炭素をエタノール (20mL) で2回洗浄した。濾洗液を減圧下濃縮することにより、標題化合物 (7.00g) が得られた。

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.70–1.77 (1H, m), 1.83–1.95 (1H, m), 2.03–2.05 (3H, m), 2.88–2.93 (1H, m), 3.30–3.96 (4H, m), 4.01–4.13 (2H, m), 4.25–4.51 (1H, m), 6.65 (1H, br), 7.15–7.37 (5H, m).

25 MS (FAB) : 276 (M+H).

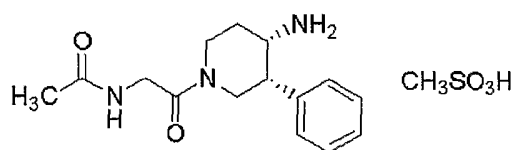
元素分析値: $C_{15}H_{21}N_3O_2$

実測値 C, 65.04; H, 7.98; N, 15.00

計算値 C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26

調製例 832

- 5 N- {2- [(3R, 4S) -4-アミノ-3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド メタンスルホン酸塩



- 調製例 831 で得られた化合物 (7.00 g) に、エタノール (75 mL) を
 加え 30 分間還流して溶解した。65℃まで冷却後、メタンスルホン酸 (2.5
 10 3 g) を加えた。25℃まで冷却後、酢酸エチル (150 mL) を加えた。析出
 結晶を濾取し、エタノール/酢酸エチル (1:3) (40 mL) で 2 回洗浄した。
 減圧下乾燥し、白色結晶 (9.07 g) を得た。これに、エタノール (75 m
 L) を加え 30 分間還流して溶解した。25℃まで冷却し、3 時間攪拌後、酢酸
 エチル (150 mL) を加えた。析出結晶を濾取し、エタノール/酢酸エチル
 15 (1:3) (40 mL) で 2 回洗浄した。減圧下乾燥することにより、標題化合
 物 (8.84 g) が白色結晶として得られた。

- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.83-1.91 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.15 (1H, br),
 3.58-4.06 (7H, m), 7.30-7.40 (5H, m), 7.78
 20 (3H, br), 7.96-8.03 (1H, m).

MS (FAB) : 372 (M+H).

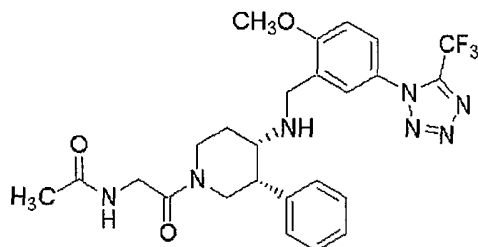
元素分析値: $C_{16}H_{25}N_3O_5S \cdot 1.5H_2O$

実測値 C, 48.12; H, 7.00; N, 10.59; S, 8.27

計算値 C, 48.23; H, 7.08; N, 10.55; S, 8.05

- 25 調製例 833

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジイン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド



- 5 調製例 832 で得られた化合物 (100 g) を酢酸エチル (1 L) に懸濁した。2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (73 g) を加えた後、酢酸 (100 mL) およびトリエチルアミン (41 g) を加えた。60℃で1時間攪拌し溶解した。5℃まで冷却後、NaBH(OAc)₃ (114 g) を加えた。25℃にて1時間攪拌した。
- 10 10℃まで冷却後、1N塩酸 (500 mL) を加え分液した。水層を取り、有機層をさらに1N塩酸 (500 mL) で2回抽出した。水層を合わせ、10-20℃で5N水酸化ナトリウム水 (1 L) を加えた。酢酸エチル (2 L) で抽出後、有機層を水 (1 L) で3回洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、酢酸エチル (250 mL) で2回共沸濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、
- 15 濾過後、酢酸エチル (250 mL) で洗浄した。濾洗液に、ヘプタン (300 mL) および種晶を添加した。25℃にて21時間攪拌し、晶出させた。ここにヘプタン (1.2 L) を加え、さらに1時間攪拌した。析出結晶を濾取し、酢酸エチル/ヘプタン (1:3) (400 mL) で2回洗浄した。60℃にて6時間減圧下乾燥することにより、標題化合物 (126.6 g) が白色結晶として得られ
- 20 た。

融点: 112-115℃

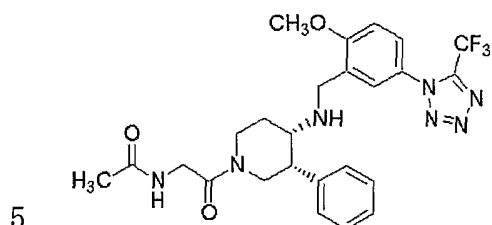
元素分析値: C₂₅H₂₈N₇O₃F₃

実測値 C, 56.57; H, 5.38; N, 18.47; F, 10.70

計算値 C, 56.49; H, 5.31; N, 18.45; F, 10.72

調製例 834

N- {2- [(3R, 4S)-4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド



調製例 832 で得られた化合物 (100 g) を N,N-ジメチルアセトアミド (100 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) に懸濁した。窒素気流下で 2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (73 g) およびトリエチルアミン (41 g) を加え、室温 15 分間攪拌した後、10%パラジウム炭素 (含水晶) (10 g) を加えた。水素気流下、室温で 4 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチル (400 mL) を加えて希釈した後、減圧濾過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾洗液に酢酸エチル (100 mL) を加え、1 N 塩酸 (400 mL) で抽出した。有機層を水 (300 mL) を加え、更に抽出した。抽出液を合わせ、酢酸エチル (1.5 L)、5 N 水酸化ナトリウム水 (100 mL) を加えた。分液後、有機層を水 (1 L) で 3 回洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、更に酢酸エチル (250 mL) で共沸濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル (550 mL) に溶解し、ヘプタン (430 mL) を加えた。20℃以下で種晶を添加し、室温で 4 時間攪拌した。ヘプタン (1 L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、酢酸エチル/ヘプタン (1 : 2) (200 mL) で洗浄した。50℃にて減圧下乾燥することにより、標題化合物 (123.3 g) が白色結晶として得られた。

20

融点 : 112 - 115℃

元素分析値 : $C_{25}H_{28}N_7O_3F_3$

実測値 C, 56.46 ; H, 5.25 ; N, 18.43

計算値 C, 56.49; H, 5.31; N, 18.45

調製例 835

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
5 ニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (B形結晶)

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (2.0 g) を
テトラヒドロフラン (2 mL) に 55°C で溶解した。55°C で攪拌しながらヘプ
10 タン (2 mL) を加え、室温まで冷却した。室温で 6 時間攪拌後、析出結晶を濾
過した。減圧下 50°C にて乾燥することにより、標題化合物 (1.5 g) が白色
結晶として得られた。

融点: 128-130°C

粉末 X 線結晶回折: 面間隔 (d 値) ; 約 7.26、約 4.61、約 4.54、約
15 4.38、約 3.63 オングストローム

調製例 836

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (B形結晶)
20 N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (2.0 g) を
テトラヒドロフラン (2 mL) に 60°C で溶解した。60°C で攪拌しながらジイ
ソプロピルエーテル (2 mL) を加え、室温まで冷却した。室温で 14 時間攪拌
25 後、析出結晶を濾過した。減圧下 50°C にて乾燥することにより、標題化合物
(0.7 g) が白色結晶として得られた。

融点: 128-130°C

粉末X線結晶回折：面間隔（d値）；約7.26、約4.61、約4.54、約4.38、約3.63オングストローム

調製例837

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
5 オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジニ-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (A形結晶：)

N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
ニルピペリジニ-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミド (100 g) を
10 酢酸エチル (300 mL) に50℃で溶解した。活性炭 (5 g) を加え、50℃
で10分間攪拌した。活性炭を濾別し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。
濾洗液を20℃まで冷却後、ヘプタン (80 mL) を加え、10分間攪拌した。
20℃以下で融点約115℃の種晶 (0.05 g) を加え、10分間攪拌した後、
更にヘプタン (160 mL) を加えた。室温で14時間攪拌し、ヘプタン (96
15 0 mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。析出結晶を濾過し、酢酸エチル／ヘ
プタン (1：3) (200 mL) で洗浄した。減圧下室温にて乾燥することによ
り、標題化合物 (95.9 g) が白色結晶として得られた。

融点：112-115℃

粉末X線結晶回折：面間隔（d値）；約5.83、約5.17、約4.61、約
20 4.00、約3.40オングストローム

実施例1

下記表Aに示す処方系において実施例の製剤を調製した。流動層造粒乾燥機中
でN- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
オロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェ
25 ニル-1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} アセトアミド (以下、化合物A
と称する) (200.0 g)、マンニトール (288.0 g)、および結晶セル
ロース (60.0 g) を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース

- (HPC-L) (18 g) を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、次いで同機で乾燥した。得られた顆粒を16メッシュの篩を用い、篩過・整粒した。さらにこの顆粒を424.5 gとり、これにクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol) (22.5 g)、およびステアリン酸マグネシウム (4.5 g) を加え、
- 5 タンブラー混合機で混合して混合顆粒とした。この混合顆粒を打錠機で9.5 mmφの杵を用いて重量301 mgに打錠し裸錠とした。得られた錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (74.8 g)、ポリエチレングリコール6000 (15.0 g)、酸化チタン (10.0 g)、黄色三二酸化鉄 (0.2 g) からなるフィルムコーティング液をパン型コーティング機 (ハイコート、フロイント産業) を用いて錠剤重量が311 mgになるまで噴霧し、フィルムコーティング錠を得た。この際、製品温度を30℃～50℃になるように条件をコントロールした。

表A

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)
化合物A	100.0
D-マンニトール	144.0
結晶セルロース	30.0
ヒドロキシプロピルセルロース	9.0
クロスカルメロースナトリウム	15.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0
計 (裸錠)	301.0
裸錠	301.0
(フィルム成分)	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	7.48
ポリエチレングリコール6000	1.5
酸化チタン	1.0
黄色三二酸化鉄	0.02
合 計	311.0

実施例 2

実施例 1 に準じた製造法で、1錠当たり化合物 A を 1 m g、1 0 m g、1 0 0 m g 含有する下記表 B に示す処方フィルム錠を得た。

表 B

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)		
	(1mg錠)	(10mg錠)	(100mg錠)
化合物 A	1.0	10.0	100.0
D-マンニトール	242.0	233.0	143.0
結晶セルロース	30.0	30.0	30.0
ヒドロキシプロピルセルロース	9.0	9.0	9.0
クロスカルメロースナトリウム	15.0	15.0	15.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0	3.0	3.0
計 (裸錠)	300.0	300.0	300.0
裸錠	300.0	300.0	300.0
(フィルム成分)			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.48	7.48	7.48
ポリエチレングリコール 6000	1.5	1.5	1.5
酸化チタン	1.0	1.0	1.0
黄色三二酸化鉄	0.02	0.02	0.02
合 計	310.0	310.0	310.0

5 実施例 3

- 表 C に示す処方系において実施例の製剤を調製した。50 m g 錠については、流動層造粒乾燥機中で化合物 A (1698 g)、マンニトール (2433 g)、および結晶セルロース (510 g) を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) (153.0 g) を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、
- 10 ついで同機で乾燥した。得られた造粒物を、パワーミルを用い、1.5 mm φ パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。さらにこの整粒末を 3990 g とし、これにクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol) (212.3 g)、およびステアリン酸マグネシウム (42.45 g) を加え、タンブラー混合機で混合して混合顆粒とした。この混合顆粒を打錠機で 7.5 mm φ の杵を用

いて重量150mgに打錠し素錠とした。得られた錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(269.0g)、酸化チタン(30g)、黄色三二酸化鉄(1g)からなるフィルムコーティング液をドリアコーターコーティング機(DRC-500、パウレック製)を用いて噴霧し、フィルムコーティング錠を得た。

- 5 この際、製品温度を30℃～50℃になるように条件をコントロールした。同様にして1錠当たり化合物Aを2.5mg、10mg含有する下記処方 of フィルム錠を得た。

表C

錠剤処方:

組 成	配合量 (mg)		
	(2.5mg錠)	(10mg錠)	(50mg錠)
化合物A	2.5	10.0	50.0
D-マンニトール	119.0	111.5	71.5
結晶セルロース	15.0	15.0	15.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	4.5	4.5
クロスカルメロースナトリウム	7.5	7.5	7.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
計 (裸錠)	150.0	150.0	150.0
裸錠	150.0	150.0	150.0
(フィルム成分)			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	5.38	5.38	5.38
酸化チタン	0.6	0.6	0.6
黄色三二酸化鉄	0.02	0.02	0.02
合 計	156.0	156.0	156.0

実施例4

- 10 表Dに示す処方系において実施例の製剤を調製した。12.5mg錠については、流動層造粒乾燥機中で化合物A(425.9g)、マンニトール(3705g)、および結晶セルロース(510g)を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)(153.0g)を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物を、パワーミルを用い、1.5
- 15 mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。さらにこの整粒末を3990gとり、これにクロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(212.3g)、およびステアリン酸マグネシウム(42.45g)を加え、タン

- ブラー混合機で混合して混合顆粒とした。この混合顆粒を打錠機で7.5mmφの杵を用いて重量150mgに打錠し素錠とした。得られた錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(269.0g)、酸化チタン(30g)、黄色三二酸化鉄(1g)からなるフィルムコーティング液をドリアコーターコーティング機(DRC-500、パウレック製)を用いて噴霧し、フィルムコーティング錠を得た。この際、製品温度を30℃～50℃になるように条件をコントロールした。同様にして1錠当たり化合物Aを25mg含有する下記処方フィルム錠を得た。

表D

10

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)	
	(12.5mg 錠)	(25mg 錠)
化合物A	12.5	25.0
D-マンニトール	109	96.5
結晶セルロース	15.0	15.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	4.5
クロスカルメロースナトリウム	7.5	7.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5
計 (裸錠)	150.0	150.0
裸錠	150.0	150.0
(フィルム成分)		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	5.38	5.38
ポリエチレングリコール 6000	—	—
酸化チタン	0.6	0.6
黄色三二酸化鉄	0.02	0.02
合計	156.0	156.0

試験例 1

実施例 1 で得られた製剤について安定性試験を行い、評価項目として溶出性試験を行なった。

- 15 安定性試験はガラス瓶開栓、40℃、75%相対湿度下の条件で2ヶ月保存後の溶出性、およびガラス瓶密栓、40℃の条件で2ヶ月保存後の溶出性を評価し、イニシャルでの溶出率と比較した。

溶出性試験は、日局パドル法に従い、50rpm、37℃、n=6の条件で行なった。試験液には、崩壊試験法第2液（pH6.8）900mlを用いた。

溶出性試験の結果を図1に示す。この図から明らかなように、実施例1の製剤は経時的な溶出安定性に優れていることが分かる。

5

産業上の利用可能性

本発明の固形医薬組成物は、活性成分化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを経時的に安定して放出することができる。

特に、本発明の固形医薬組成物は、従来の医薬組成物では経時的な溶出安定性が不十分であったN-〔2-〔(3R, 4S)-4-〔(2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル)アミノ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]アセトアミド（化合物（A））もしくはその塩またはそのプロドラッグを経時的に安定して放出することができる。

15 また、化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む本発明の固形医薬組成物も同様に、化合物（I）を経時的に安定して放出することができる。

上記化合物（A）および化合物（I）は優れたタキキニン受容体拮抗作用を有するので、当該化合物を含む本発明の固形医薬組成物は、下部尿路疾患、消化器疾患、中枢神経疾患等の予防・治療剤として有用である。

20

本出願は日本で出願された特願2005-124335を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書で引用した特許文献および非特許文献は、引用したことによってその内容の全てが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

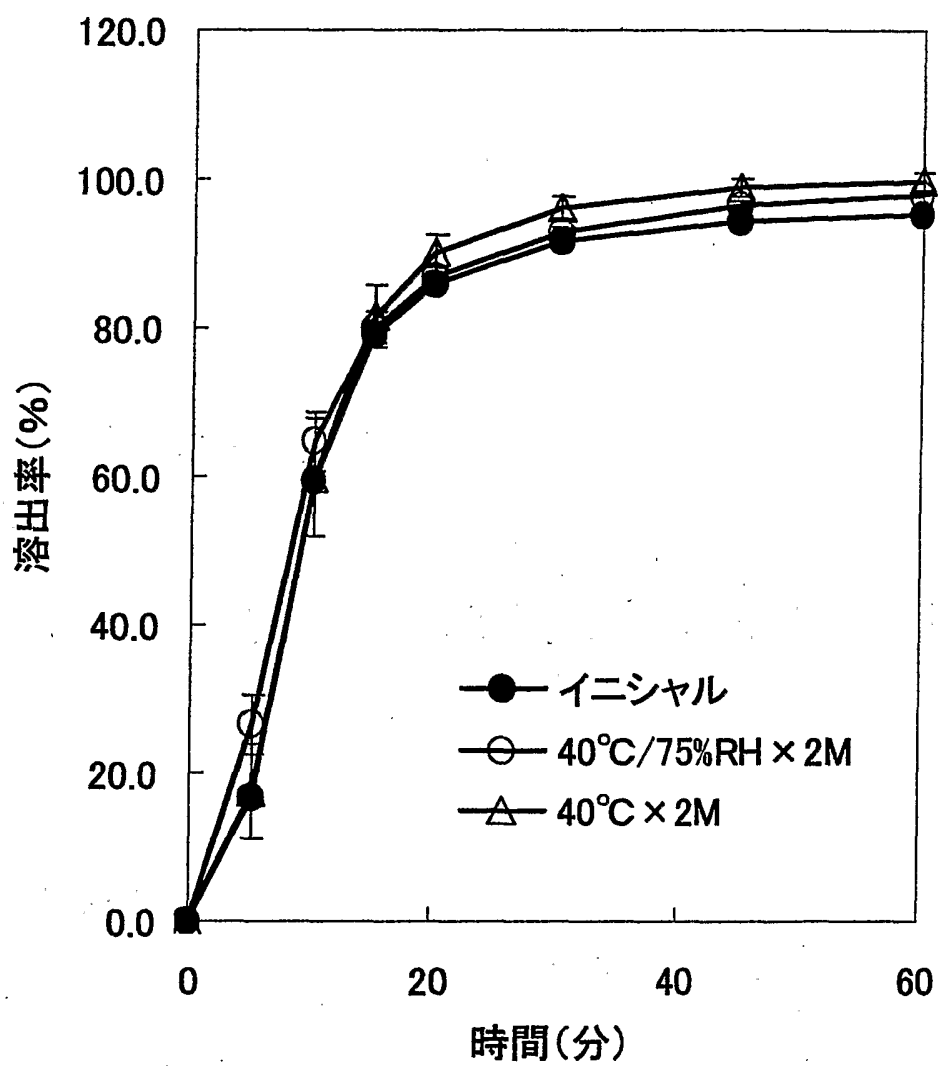
請求の範囲

1. N- {2- [(3 R, 4 S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフル
ルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フ
5 エニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドもしくはその
塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含有する固形医薬
組成物。
2. N- {2- [(3 R, 4 S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフ
10 ルオロメチル) -1 H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フ
エニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドもしくはその
塩またはそのプロドラッグの含有量が組成物全体に対して0. 3重量%~65重
量%である請求項1記載の固形医薬組成物。
- 15 3. 糖類が二糖類または糖アルコール類である請求項1記載の固形医薬組成物。
4. 糖アルコール類がマンニトールである請求項3記載の固形医薬組成物。
5. 糖類の含有量が組成物全体に対して30重量%~90重量%である請求項1
20 記載の固形医薬組成物。
6. 親水性水不溶性物質がセルロース類である請求項1記載の固形医薬組成物。
7. セルロース類が結晶セルロースである請求項6記載の固形医薬組成物。
- 25 8. セルロース類が低置換ヒドロキシプロピルセルロースである請求項6記載の
固形医薬組成物。

9. 親水性水不溶性物質の含有量が組成物全体に対して5重量%～40重量%である請求項1記載の固形医薬組成物。
- 5 10. 糖類の含有量／親水性水不溶性物質の含有量の比率が2を超える請求項1記載の固形医薬組成物。
11. N- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジイン-1-イル] -2-オキシエチル} アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグ、糖類および親水性水不溶性物質を含む混合物を造粒することを特徴とする請求項1記載の固形医薬組成物の製法。
- 10 12. 湿式造粒法で造粒される請求項11記載の固形医薬組成物の製法。
- 15 13. 流動層造粒法で造粒される請求項11記載の固形医薬組成物の製法。
14. 錠剤である請求項1記載の固形医薬組成物。
- 20 15. 40℃、75%相対湿度下で2ヶ月保存後のN- {2- [(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジイン-1-イル] -2-オキシエチル} アセトアミドもしくはその塩またはそのプロドラッグの溶出率(%)と溶出率初期値との差が±25%以内である請求項1記載の固形医薬組成物。
- 25

16. 初期相対湿度5%～75%で密封後、40℃で2ヶ月経過時のN- {2-
[(3R, 4S) -4- ({2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル)
-1H-テトラゾール-1-イル] ベンジル} アミノ) -3-フェニルピペリジ
ン-1-イル] -2-オキソエチル} アセトアミドもしくははその塩またはそのブ
5 ロドラッグの溶出率(%)と溶出率初期値との差が±25%以内である請求項1
記載の固形医薬組成物。
17. タキキニン受容体拮抗剤である請求項1記載の固形医薬組成物。
- 10 18. 下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤である請求
項1記載の固形医薬組成物。
19. 過活動膀胱、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、悪心、うつ病、不安
神経症、不安症状、骨盤内臓痛、間質性膀胱炎または睡眠障害(不眠症)の予
15 防・治療剤である請求項1記載の固形医薬組成物。
20. マンニトール、結晶セルロース、および塩基性基を有するタキキニン受容
体拮抗剤を含有する固形医薬組成物。
- 20 21. 哺乳動物に対して、請求項1記載の固形組成物の有効量を投与することを
特徴とする下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療方法。
22. 下部尿路疾患、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤を製造する
ための請求項1記載の固形医薬組成物の使用。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/454 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61K47/10 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/06 (2006.01), A61P1/08 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P13/06 (2006.01), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/454, A61K45/00, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/38, A61P1/00, A61P1/06, A61P1/08, A61P1/12, A61P13/06, A61P13/10, A61P25/22, A61P25/24, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/030975 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 23 March, 2006 (23.03.06), Full text (Family: none)	1-19, 22
P, A	WO 2005/110987 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 24 November, 2005 (24.11.05), Full text & US 2005/256164 A1	1-19, 22
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 July, 2006 (06.07.06)		Date of mailing of the international search report 18 July, 2006 (18.07.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308919

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/101964 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	1-3, 5-7, 14, 17-19, 22
Y	11 December, 2003 (11.12.03), Full text; particularly, page 72, line 8 to page 76, line 15; page 208, example 753; pages 240 to 241, pharmaceutical preparation examples 1, 2; pages 242 to 244, text example 1; pages 245 to 253, Claims & AU 2003241903 A1 & JP 2004-285038 A & BR 200311425 A & KR 2005010018 A & NO 200405701 A & EP 1553084 A1 & CN 1671662 A	4, 8-13, 15, 16
Y	WO 2003/097102 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 27 November, 2003 (27.11.03), Full text; particularly, page 10, line 20 to page 11, line 14; page 15, line 9 to page 16, line 3; page 18, lines 18 to 21; pages 19 to 22, Claims & AU 2003235395 A1 & TW 200306868 A	4, 8-13, 15, 16
Y	WO 2003/009831 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text; particularly, page 18, line 11 to page 19, line 14; pages 24 to 38, examples 1, 3, 7, 9; page 38, lines 10 to 19; pages 39 to 41, Claims & BR 200205509 A & US 2003/147948 A1 & KR 2003036656 A & HU 200302351 A2 & CN 1473035 A & EP 1413294 A1 & JP 2004-196829 A & AU 2002355222 A1 & ZA 200300647 A & MX 2003000985 A1 & TW 200412245 A	4, 8-13
Y	JP 2001-524956 A (Cima Labs Inc.), 04 December, 2001 (04.12.01), Full text; particularly, pages 2 to 6, Claims; page 12, lines 18 to 23; page 14, lines 9 to 13; page 18, 1st line from the bottom to page 19, line 3; pages 33 to 35, examples 5, 7 & WO 1998/46215 A1 & AU 726336 B & EP 975336 A1 & US 6221392 B1	4, 8-13
A	JP 8-506823 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 23 July, 1996 (23.07.96), Full text & WO 1994/19323 A1 & AU 679207 B & EP 683767 B1 & US 5633266 A	1-19, 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308919

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P13/10(2006.01), **A61P25/22**(2006.01), **A61P25/24**(2006.01), **A61P43/00**
(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308919

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 21 involves embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical matter common to the inventions of claims 1-22 is a solid pharmaceutical composition comprising a tachykinin receptor antagonist having a basic group, a saccharide and a hydrophilic water-insoluble substance. However, as a result of the search, it is revealed that a solid pharmaceutical composition comprising apomorphine (which is a tachykinin receptor antagonist having a basic group), mannitol and crystalline cellulose is not novel, since it is disclosed in WO 2000/32192 A, p. 218-219. Consequently, since a solid pharmaceutical composition comprising a tachykinin receptor antagonist having a basic group, a saccharide and a hydrophilic water-insoluble substance is

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-19 and 22

Remark on Protest
the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308919

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

included within the scope of the prior art, this common matter cannot be regarded as a special technical feature in the meaning within PCT Rule 13.2, second sentence.

Thus, the inventions of claims 1-22 do not obviously comply with the requirement of unity of invention.

The present international application includes the following two groups of inventions: (i) a group of inventions of claims 1-19, 21 and 22; and (ii) a group of invention of claim 20.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K31/454 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61K47/10 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/06 (2006.01), A61P1/08 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P13/06 (2006.01), A61P13/10 (2006.01), A61P25/22 (2006.01), A61P25/24 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K 31/454, A61K 45/00, A61K 47/10, A61K 47/26, A61K 47/38, A61P 1/00, A61P 1/06, A61P 1/08, A61P 1/12, A61P 13/06, A61P 13/10, A61P 25/22, A61P 25/24, A61P 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 日本国公開実用新案公報 日本国実用新案登録公報 日本国登録実用新案公報 1 9 2 2－1 9 9 6年 1 9 7 1－2 0 0 6年 1 9 9 6－2 0 0 6年 1 9 9 4－2 0 0 6年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
P, A	WO 2006/030975 A1 (武田薬品工業株式会社) 2006.03.23, 全文 (ファミリーなし)	1-19, 22	
P, A	WO 2005/110987 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2005.11.24, 全文 & US 2005/256164 A1	1-19, 22	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 6 . 0 7 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 1 8 . 0 7 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 當麻 博文	4 C 3 5 4 3
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1	内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/101964 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003. 12. 11, 全文、特に、第 72 頁第 8 行-第 76 頁第 15 行、第 208 頁実施例 753、第 240-241	1-3, 5-7, 14, 17-19, 22
Y	頁製剤例 1, 2、第 242-244 頁試験例 1、第 245-253 頁請求の範囲 & AU 2003241903 A1 & JP 2004-285038 A & BR 200311425 A & KR 2005010018 A & NO 200405701 A & EP 1553084 A1 & CN 1671662 A	4, 8-13, 15, 16
Y	WO 2003/097102 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003. 11. 27, 全文、特に、第 10 頁第 20 行-第 11 頁第 14 行、第 15 頁第 9 行-第 16 頁第 3 行、第 18 頁第 18-21 行、第 19-22 頁請求の範囲 & AU 2003235395 A1 & TW 200306868 A	4, 8-13, 15, 16
Y	WO 2003/009831 A1 (山之内製薬株式会社) 2003. 02. 06, 全文、特に、第 18 頁第 11 行-第 19 頁第 14 行、第 24-38 頁実施例 1, 3, 7, 9、第 38 頁第 10-19 行、第 39-41 頁請求の範囲 & BR 200205509 A & US 2003/147948 A1 & KR 2003036656 A & HU 200302351 A2 & CN 1473035 A & EP 1413294 A1 & JP 2004-196829 A & AU 2002355222 A1 & ZA 200300647 A & MX 2003000985 A1 & TW 200412245 A	4, 8-13
Y	JP 2001-524956 A (シーマ・ラプス・インコーポレイテッド) 2001. 12. 04, 全文、特に、第 2-6 頁【特許請求の範囲】、第 12 頁第 18-23 行、第 14 頁第 9-13 行、第 18 頁下から第 1 行-第 19 頁第 3 行、第 33-35 頁実施例 5, 7 & WO 1998/46215 A1 & AU 726336 B & EP 975336 A1 & US 6221392 B1	4, 8-13
A	JP 8-506823 A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド) 1996. 07. 23, 全文 & WO 1994/19323 A1 & AU 679207 B & EP 683767 B1 & US 5633266 A	1-19, 22

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲21は、治療による人体の処置方法に係る発明の態様を含むものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-22に係る発明の共通の事項は、塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤、糖類及び親水性水不溶性物質を含有する固形医薬組成物である。しかしながら、調査の結果、塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤であるアポモルフィン、マンニトール及び結晶セルロースを含有する固形医薬組成物は、W0 2000/32192 Aのp. 218-219に開示されているから、新規でないことが明らかとなった。結果として、塩基性基を有するタキキニン受容体拮抗剤、糖類及び親水性水不溶性物質を含有する固形医薬組成物は先行技術の域を出ないから、PCT規則13.2の第2文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴ではない。

よって、請求の範囲1-22に係る発明は発明の単一性の要件を満たしていないことが明らかである。

本件国際出願は、(i)請求の範囲1-19, 21, 22に係る発明、(ii)請求の範囲20に係る発明、の2発明からなるものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-19, 22

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。