(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4773335号
(P4773335)
(45)発行日　平成23年9月14日(2011.9.14)　(24)登録日　平成23年7月1日(2011.7.1)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 207/22 (2006.01)　C07D 207/22　CSP
A61K 31/40 (2006.01)　A61K 31/40
A61K 31/5377 (2006.01)　A61K 31/5377
C07D 403/06 (2006.01)　C07D 403/06
A61K 31/4184 (2006.01)　A61K 31/4184
請求項の数 18　(全 46 頁)　最終頁に続く

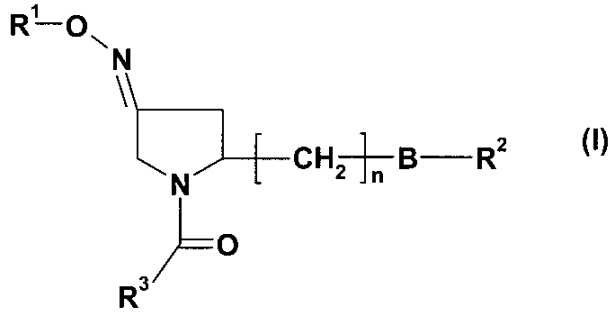
(21)出願番号　特願2006-502031 (P2006-502031)
(86)(22)出願日　平成16年2月16日(2004.2.16)
(65)公表番号　特表2006-519212 (P2006-519212A)
(43)公表日　平成18年8月24日(2006.8.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/050142
(87)国際公開番号　WO2004/076407
(87)国際公開日　平成16年9月10日(2004.9.10)
審査請求日　平成19年2月1日(2007.2.1)
(31)優先権主張番号　03100477.3
(32)優先日　平成15年2月27日(2003.2.27)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　309025524
メルク　セローノ　ソシエテ　アノニム
スイス国，ボー，１２６７　クワンサン，
サントル　アンデュストリエル
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100111903
弁理士　永坂　友康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オキシトシンアンタゴニストとしてのピロリジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉのピロリジン誘導体：
【化１】



(I)

（式中、
R^1は、ＨおよびC_1～C_6－アルキルからなる群から選択され、
Ｂは、－ＣＯＯ、－ＣＯＮR^4、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはベンズイミダゾールからなる群から選択され、

R^2は、水素、C_1～C_6－アルキル、アリール、C_1～C_6－アルキルアリール、ヘテロアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルケニルアリール、C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール、C_2～C_6－アルキニル、C_2～C_6－アルキニルアリール、C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール、C_3～C_8－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、アシル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルアシロキシ、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、アルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、C_1～C_6－アルキルアシルアミノ、C_1～C_6－アルキルウレイド、アミノ、C_1～C_6－アルキルアミノ、スルホニルオキシ、C_1～C_6－アルキルスルホニルオキシ、スルホニル、C_1～C_6－アルキルスルホニル、スルフィニル、C_1～C_6－アルキルスルフィニル、C_1～Ｃ６－アルキルスルファニルおよびC_1～C_6－アルキルスルホニルアミノからなる群から選択され、
R^3は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、
R^4は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、あるいは、
R^2とR^4は、これらが連結されるＮ原子と共に、５～８員の飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル環を形成することができ、
ｎは、１から３までの整数である）
その幾何異性体、エナンチオマーとしてのその光学活性体、ジアステレオマー、これらの混合物およびそのラセミ体またはそれらの塩。

【請求項２】
R^1がメチルである、請求項１に記載のピロリジン誘導体。

【請求項３】
R^3がビフェニルである、請求項１または２に記載のピロリジン誘導体。

【請求項４】
ｎが整数１または２である、請求項１～３のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項５】
Ｂが、－ＣＯＯ、ＣＯＮR^4、またはオキサジアゾールである、請求項１～４のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項６】
R^2が、Ｈ、C_1～C_6アルキル、または３～８員のシクロアルキルからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項７】
R^2とR^4が、これらが連結されるＮ原子と共に、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリノ基を形成する、請求項１～５のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項８】
R^1が、メチルであり、R^3が、ビフェニル基であり、Ｂが、－ＣＯＯ、ＣＯＮR^4、または１，２，４オキサジアゾール基である、請求項１～７のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項９】
以下の群：
３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸
３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸メチル
［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸シクロペンチル
３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸シクロペンチル

２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］アセトアミド
３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］プロパンアミド
２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド
３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパンアミド
（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
Ｎ－（２－アミノフェニル）－２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド
Ｎ－（２－アミノフェニル）－３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパンアミド
（３ＥＺ，５Ｓ）－５－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｒ）－５－［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）エチル］－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－［（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル］ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－［２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）エチル］ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－｛［３－（２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］メチル｝ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－｛２－［３－（２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］エチル｝ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

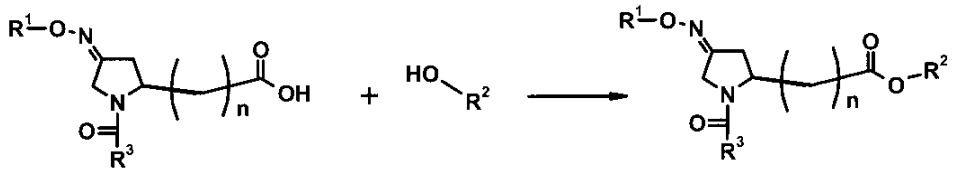
【請求項１０】
医薬品として使用するための、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体。

【請求項１１】
早期分娩、早産、または月経困難症の予防および／または治療用の医薬品を調製するための、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体、ならびに異性体、エナンチオマーとしての光学活性体、ジアステレオマー、およびこれらの混合物、ならびにそれらの塩の使用。

【請求項１２】
オキシトシン受容体の調節の必要がある早期分娩、早産および月経困難症からなる群から選択される障害の治療用の医薬品を調製するための、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体の使用。

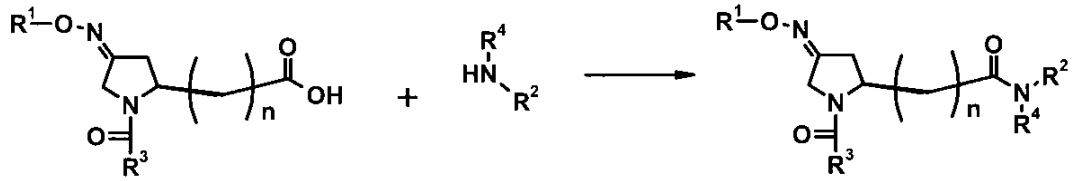
【請求項１３】
オキシトシン受容体活性に関連する障害を治療または予防するための、請求項１２に記載の使用。

【請求項１４】
前記調節が、オキシトシン受容体をブロックすること、またはオキシトシンのその受容体への結合と拮抗することにある、請求項１２または１３に記載の使用。
【請求項１５】
請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体、および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含有する薬剤組成物。
【請求項１６】
カルボン酸（ＩＩ）をアルコール（ＩＩＩ）と反応させるステップを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体を調製する方法。
【化２】



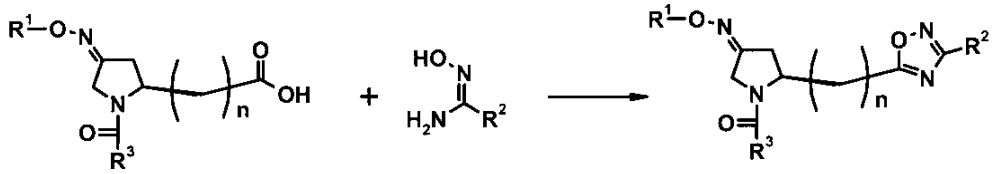
II III Ia

【請求項１７】
カルボン酸（ＩＩ）をアミン（ＸＩＩＩ）と反応させるステップを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体を調製する方法。
【化３】



II XIII Ib

【請求項１８】
カルボン酸（ＩＩ）をアミドキシム（ＸＩＶ）と反応させるステップを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載のピロリジン誘導体を調製する方法。
【化４】



II XIV Ic

【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、特に医薬品として使用するための、新規のピロリジン誘導体、ならびにこうしたピロリジン誘導体を含有する薬剤調合物に関する。前記ピロリジン誘導体は、早期分娩、早産、および月経困難症の治療および／または予防に有用である。好ましくは、ピロリジン誘導体は、オキシトシン受容体の、調節的な著しいアンタゴニスト活性を示す。より好ましくは、前記化合物は、早期分娩、早産、および月経困難症を含めた、オキシトシンにより仲介される疾病状態の、治療および／または予防に有用である。

【背景技術】

【０００２】
産科の分野では、最も重要な問題の１つは、早期分娩および早産の処置である。これらが、周産期の羅病および死亡の主な原因となるためである。

【０００３】
早期分娩の治療のために、硫酸マグネシウムおよびエタノールの使用が提案されてきた。しかし、治療範囲の４～８ｍｇ／ｄＬを超える血漿濃度の硫酸マグネシウムは、心臓伝導および神経筋伝達の抑制、呼吸抑制および心停止を引き起こす可能性があるので、特に腎機能が弱っている場合は、この薬剤は不適当となる。

【０００４】
エタノールは、早期分娩を予防することに有効であるが、それに付随する胎児の呼吸困難の発生率は低下させない。また、エタノールは、胎児に対してマイナスの影響をもつとみなされている。

【０００５】
２種のさらなる治療薬は、次の群のいずれかに分類される：
ａ）β２－アドレナリンアゴニスト、または
ｂ）オキシトシンアンタゴニスト。

【０００６】
β２－アドレナリン受容体は一般に、それが発現される細胞内（筋肉、心臓、子宮など）で、阻害作用を引き起こす。β２－アドレナリンアゴニストは、受容体の前記阻害作用を活性化するために使用される。したがって、β２－アドレナリンアゴニストは、特に子宮収縮を抑制する交換神経作動薬である。早期分娩の治療用の既知のβ２－アドレナリンアゴニストは、リトドリン、テルブタリン、およびアルブテロールである。

【０００７】
リトドリン（すなわち（Ｒ＊，Ｓ＊）－４－ヒドロキシ－α－［１－［［２（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ］エチル］－ベンゼンメタノール；Ｎ．Ｖ．フィリップス（Ｎ．Ｖ．Ｐｈｉｌｉｐｓ）の米国特許第３，４１０，９４４号明細書を参照のこと）は、主要なβ$_2$－アドレナリンアゴニストであるが、頻脈、レニン分泌の増大、高血糖（および乳児における反動的な低血糖）を含めて、母親における多くの心血管性および代謝性副作用を引き起こす。

【０００８】
テルブタリン（すなわち、５－［２－［（１，１－ジメチルエチル）アミノ］－１－ヒドロキシエチル］－１，３－ベンゼンジオール、米国特許第３，９３７，８３８号明細書を参照のこと、ドラコ（Ｄｒａｃｏ））およびアルブテロール（α^1－［［（１，１－ジメチルエチル）アミノ］メチル］－４－ヒドロキシ－１，３－ベンゼンジメタノール、米国特許第３，６４４，３５３号明細書、アレン（Ａｌｌｅｎ）およびハンベリーズ（Ｈａｎｂｕｒｙｓ））は、さらなるβ$_2$－アドレナリンアゴニストであり、リトドリンと同様の副作用を持つ。

【０００９】
早期分娩を治療するより最近の方法は、オキシトシンアンタゴニストの使用にある。

【００１０】
オキシトシン（ＯＴ）は、その作用が、現在ＯＴ受容体（ＯＴ－Ｒ）（１）に分類されている特異的なＧタンパク質結合受容体の活性化によって仲介される、環状ノナペプチド

である。

【００１１】

オキシトシン（ＯＴ）は、分娩中に、哺乳類の子宮の収縮を引き起こす。対応するオキシトシン受容体は、Ｇタンパク質結合受容体のファミリーに属しており、V_1およびV_2バソプレシン受容体と同様である。ＯＴ受容体は、妊娠の過程の間、劇的に増大する。ＯＴ受容体の濃度は、自発的な子宮活性と相関することが示されている（２～３）。分娩中にＯＴによって誘発された子宮の収縮は、頸管の拡張をもたらし、最終的には膣管を介して胎児が移動することとなる。ある場合では、胎児が完全に生育可能にならないうちに、こうした収縮が起こり、早期分娩が起こる。早期分娩および早産は、周産期の罹病の主な原因であるので、望まれていない。したがって、早期分娩の処置は、産科の分野において、重要な問題となる。

【００１２】

近年、哺乳類、特にヒトにおいて、ホルモンオキシトシンが、分娩を開始する際に主要な役割を果たすことを示す強力な根拠が蓄積している。それに関して、オキシトシンは、子宮筋層を収縮させることによって、また、子宮内膜／脱落膜からの収縮性プロスタグランジンの合成および放出を増強することによって、直接的および間接的に前記効果を発揮するとみなされている。こうしたプロスタグランジンは、頸管熟化プロセスにおいて、さらに役割を果たすことができる。このオキシトシン受容体の「上方制御」および子宮感受性の増大は、時間に対するエストロゲンの血漿レベルの上昇の栄養的（ｔｒｏｐｈｉｃ）効果によるように思われる。オキシトシンを下方制御させることによって、子宮に対する、オキシトシンの直接的（収縮性の）効果および間接的効果（プロスタグランジン合成の増大）をブロックできることが予想される。オキシトシンモジュレーター、例えば遮断薬またはアンタゴニストは、早期分娩の治療に有効である可能性がある。

【００１３】

オキシトシンに関連するさらなる状態は、月経に伴う痛みまたは不快によって特徴付けられる月経困難症である。痛みは、おそらく、分泌性の子宮内膜において産生されるプロスタグランジンの影響によって仲介される子宮収縮および乏血から引き起こされると考えられている。オキシトシンアンタゴニストは、子宮に対するオキシトシンの間接的および直接的効果をブロックすることによって、月経困難症を治療するための有望な候補物質となるであろう。臨床研究では現在、オキシトシンの作用を打ち消すある種の薬剤が使用されている（４）。

【００１４】

アトシバン（ａｔｏｓｉｂａｎ）（既に市場に出ているペプチドＯＴアンタゴニスト）は、大抵のペプチドの問題（すなわち、腸内分解に起因する経口生体利用効率の低さ）をもつ。こうした化合物は、非経口的に投与されなければならない。

【００１５】

この問題を解決するために、ペプチドホルモン受容体のための非ペプチドリガンドの開発が期待される。小分子の選択的なオキシトシンアンタゴニストが、メルク（Ｍｅｒｃｋ）によって報告されている。メルク（Ｍｅｒｃｋ）は、環状ヘキサペプチドに加えて、経口的に送達可能なＯＴアンタゴニストとしてのインダニルピペリジンおよびトリル－ピペラジンを提案した（５）。国際公開第９６／２２７７５号パンフレットおよび米国特許第５，７５６，４９７号明細書では、メルク（Ｍｅｒｃｋ）は、ＯＴ受容体アンタゴニストとしてのベンゾキサジニルピペリジンまたはベンゾオキサジノンを報告している。

【００１６】

特定のスルホンアミドは、オシトシン受容体で、オシトシンに拮抗することが報告された。エルフ・サノフィ（Ｅｌｆ　Ｓａｎｏｆｉ）のＥＰ－Ａ－０４６９９８４号明細書およびＥＰ－Ａ－０５２６３４８号明細書は、バソプレシンおよびオキシトシン受容体のアンタゴニストとして作用するＮ－スルホニルインドリンを報告している。

【００１７】

アメリカンサイアナミッド（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）の米国特許第５，

８８９，００１号明細書は、バソプレシンおよびオキシトシンアンタゴニストとしてのピラゾールベンゾジアゼピン誘導体を特許請求している。

【００１８】

国際公開第０１／７２７０５号パンフレット、国際公開第０２／０７４７４１号パンフレットおよび国際公開第０２／１０２７９９号パンフレット（アプライドリサーチシステムズ・エーアールエス・ホールディング（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　ＡＲＳ　Ｈｏｌｄｉｎｇ）に開示されているＯＴアンタゴニストは、ピロリジン型化合物である。

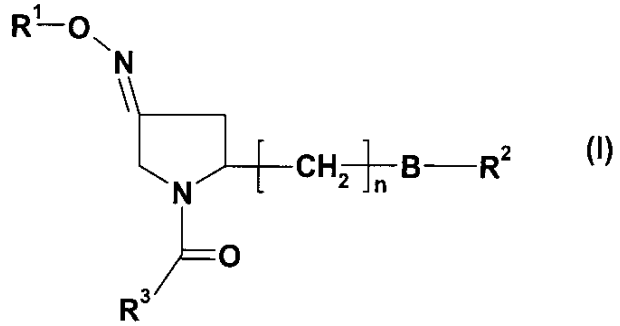
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００１９】

第１の態様では、本発明は、式Ｉの新規のピロリジン誘導体を提供する：

【化１】



(I)

【００２０】

第２の態様では、本発明は、医薬品として使用するための式（Ｉ）の新規のピロリジン誘導体を提供する。

【００２１】

第３の態様では、本発明は、早期分娩、早産、月経困難症の治療および／または予防に有用な薬剤組成物を調製するための式Ｉの化合物を提供する。

【００２２】

第４の態様では、本発明は、式Ｉによる化合物の合成の方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２３】

以下のパラグラフは、本発明による化合物を構成する様々な化学物質成分の定義を提供するが、これは、他に明白に設定された定義によって、より広い定義が提供されない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通して一律に適用するものとする。

【００２４】

「C_1～C_6アルキル」は、１から６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を指す。この用語の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ヘキシルなどの群である。

【００２５】

「アリール」は、単一環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えばナフチル）を有する６から１４個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリールには、フェニル、ナフチル、フェナントレニルなどが含まれる。

【００２６】

「C_1～C_6－アルキルアリール」は、ベンジル、フェネチルなどを含めて、アリール置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００２７】

「ヘテロアリール」は、単環式の複素環式芳香族あるいは二環式または三環式の縮合環型の複素環式芳香族基を指す。複素環式芳香族基の具体的な例には、任意選択で置換されたピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、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、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタルアジニル、キノキサリニル、シンノリニル（ｃｉｎｎｏｌｉｎｙｌ）、ナプチリジニル（ｎａｐｔｈｙｒｉｄｉｎｙｌ）、ピリド［３，４－ｂ］ピリジル、ピリド［３，２－ｂ］ピリジル、ピリド［４，３－ｂ］ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、またはベンゾキノリルが含まれる。

【００２８】

「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」は、２－フリルメチル、２－チエニルメチル、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチルなどを含めて、ヘテロアリール置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００２９】

「C_2～C_6－アルケニル」は、好ましくは２～６個の炭素原子を有し、かつ少なくとも１または２個のアルケニル不飽和の部位を有するアルケニル基を指す。好ましいアルケニル基には、エテニル（－ＣＨ＝CH_2）、ｎ－２－プロペニル（アリル、－CH_2ＣＨ＝CH_2）などが含まれる。

【００３０】

「C_2～C_6－アルケニルアリール」は、２－フェニルビニルなどを含めて、アリール置換基を有するC_2～C_6－アルケニル基を指す。

【００３１】

「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」は、２－（３－ピリジニル）ビニルなどを含めて、ヘテロアリール置換基を有するC_2～C_6－アルケニル基を指す。

【００３２】

「C_2～C_6－アルキニル」は、好ましくは２～６個の炭素原子を有し、かつ少なくとも１～２個のアルキニル不飽和の部位を有するアルキニル基を指し、好ましいアルキニル基には、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル（－CH_2Ｃ≡ＣＨ）などが含まれる。

【００３３】

「C_2～C_6－アルキニルアリール」は、フェニルエチニル基などを含めて、アリール置換基を有するC_2～C_6－アルキニル基を指す。

【００３４】

「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」は、２－チエニルエチニルなどを含めて、ヘテロアリール置換基を有するC_2～C_6－アルキニル基を指す。

【００３５】

「C_3～C_8－シクロアルキル」は、単一環（例えばシクロヘキシル）または複数の縮合環（例えばノルボルニル）を有する、３～８個の炭素原子の飽和炭素環の基を指す。好ましいシクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが含まれる。

【００３６】

「ヘテロシクロアルキル」は上記定義に従うC_3～C_8－シクロアルキル基を指す。ただし、最高３つまでの炭素原子が、Ｏ、Ｓ、ＮＲ（Ｒは、水素またはメチルと定義される）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。好ましいヘテロシク

ロアルキルには、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、１－メチルピペラジン、モルホリンなどが含まれる。

【００３７】

「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」は、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルプロピルなどを含めて、シクロアルキル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００３８】

「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」は、２－（１－ピロリジニル）エチル、４－モルホリニルメチル、（１－メチル－４－ピペリジニル）メチルなどを含めて、ヘテロシクロアルキル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００３９】

「カルボキシ」は、基－Ｃ（Ｏ）ＯＨを指す。

【００４０】

「C_1～C_6－アルキルカルボキシ」は、２－カルボキシエチルなどを含めて、カルボキシ置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を指す。

【００４１】

「アシル」は、基－Ｃ（Ｏ）Ｒを指す。ただし、Ｒとしては、「C_1～C_6－アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」、または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が挙げられる。

【００４２】

「C_1－C_6－アルキルアシル」は、２－アセチルエチルなどを含めて、アシル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００４３】

「アシロキシ」は、基－ＯＣ（Ｏ）Ｒを指す。ただし、Ｒとしては、「C_1～C_6－アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」、または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が挙げられる。

【００４４】

「C_1～C_6－アルキルアシロキシ」は、２－（アセチルオキシ）エチルなどを含めて、アシロキシ置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００４５】

「アルコキシ」は、基－Ｏ－Ｒを指す。ただし、Ｒとしては、「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が挙げられる。好ましいアルコキシ基には、例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシなどが含まれる。

【００４６】

「C_1～C_6－アルキルアルコキシ」は、２－エトキシエチルなどを含めて、アルコキシ置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を指す。

【００４７】

「アルコキシカルボニル」は、基－Ｃ（Ｏ）ＯＲを指す。ただし、Ｒとしては、Ｈ、「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が挙げられる。

【００４８】

「C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル」は、２－（ベンジルオキシカルボニル）エチルなどを含めて、アルコキシカルボニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００４９】

「アミノカルボニル」は、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’には独立して、水素またはC_1～C_6－アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールまたは「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が含まれる。

【００５０】

「C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル」は、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチ

ルなどを含めて、アミノカルボニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００５１】

「アシルアミノ」は、基－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’は独立に、水素または「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」である。

【００５２】

「C_1～C_6－アルキルアシルアミノ」は、２－（プロピオニルアミノ）エチルなどを含めて、アシルアミノ置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００５３】

「ウレイド」は、基－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’は独立に、水素、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」であり、かつＲ’とＲ’’が、これらが付着される窒素原子と共に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を場合によっては形成できる。

【００５４】

「C_1～C_6－アルキルウレイド」は、２－（Ｎ’－メチルウレイド）エチルなどを含めて、ウレイド置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００５５】

「カルバミン酸エステル」は、基－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’は独立に、水素、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」である。

【００５６】

「アミノ」は、基－ＮＲＲ’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’は独立に、水素または「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」または「シクロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」であり、かつＲとＲ’が、これらが付着される窒素原子と共に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を場合によっては形成できる。

【００５７】

「C_1～C_6－アルキルアミノ」は、２－（１－ピロリジニル）エチルなどを含めて、アミノ置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を指す。

【００５８】

「アンモニウム」は、正に帯電する基－N^+ＲＲ’Ｒ’’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’は独立に、「C_1～C_6－アルキル」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、あるいは「シクロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」）であり、かつＲとＲ’が、これらが付着される窒素原子と共に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を場合によっては形成できる。

【００５９】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を指す。

【００６０】

「スルホニルオキシ」は、基－ＯＳO_2－Ｒを指す。ただし、Ｒは、Ｈ、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンで置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば－ＯＳO_2－CF_3基

）、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」から選択される。

【００６１】

「C_1～C_6－アルキルスルホニルオキシ」は、２－（メチルスルホニルオキシ）エチルなどを含めて、スルホニルオキシ置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００６２】

「スルホニル」は、基「－SO_2－Ｒ」を指す。ただし、Ｒは、Ｈ、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンで置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば－SO_2－CF_3基）、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」から選択される。

【００６３】

「C_1～C_6－アルキルスルホニル」は、２－（メチルスルホニル）エチルなどを含めて、スルホニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００６４】

「スルフィニル」は、基「－Ｓ（Ｏ）－Ｒ」を指す。ただし、Ｒは、Ｈ、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンで置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば－ＳＯ－CF_3基）、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」から選択される。

【００６５】

「C_1～C_6－アルキルスルフィニル」は、２－（メチルスルフィニル）エチルなどを含めて、スルフィニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００６６】

「スルファニル」は、基－Ｓ－Ｒを指す。ただし、Ｒとしては、「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が挙げられる。好ましいスルファニル基には、メチルスルファニル、エチルスルファニルなどが含まれる。

【００６７】

「C_1～C_6－アルキルスルファニル」は、２－（エチルスルファニル）エチルなどを含めて、スルファニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００６８】

「スルホニルアミノ」は、基－$NRSO_2$－Ｒ’を指す。ただし、各Ｒ、Ｒ’は独立に、水素または「C_1～C_6－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」である。

【００６９】

「C_1～C_6－アルキルスルホニルアミノ」は、２－（エチルスルホニルアミノ）エチルなどを含めて、スルホニルアミノ置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を指す。

【００７０】

「置換または非置換の」：他に個々の置換基の定義によって限定されない限り、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」および「ヘテロアリール」などのような、上で述べた基は、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルアリール」、「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アンモニウム」、「アシル」、「アシロキシ」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アルコキシカルボニル」、「ウレイド」、「カルバミン酸エステル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「アルコキシ」、「スルファニル」、「ハロゲン」、「カルボキシ」、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどからなる群から選択される１～５の置換基で、場合によっては置換できる。あるいは、前記置換には、特に近接の官能基が関与する場合、隣接した置換基が、閉環

され、それによって、例えば、ラクタム、ラクトン、環状無水物、それだけでなく、アセタール、チオアセタール、アミナール（例えば保護基を得るために閉環によって形成される）が形成されるような状態も含まれる可能性がある。

【００７１】

「薬学的に許容される塩または複合体」は、以下で述べる式（Ｉ）の化合物の塩または複合体を指す。こうした塩の例には、これに限定されないが、アルカリ金属（ナトリウム、カリウム、またはリチウム）、アルカリ土類金属（例えばカルシウムまたはマグネシウム）からなる群中で選択されるものなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの、有機または無機塩基と、あるいは有機一級、二級、または三級アルキルアミンと、式（Ｉ）の化合物との反応により形成される塩基付加塩が含まれる。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、Ｎ－Ｍｅ－Ｄ－グルカミン、Ｎ，Ｎ’－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタンジアミン、トロメタミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルモルホリン、プロカイン、ピペリジン、ピペラジンなどから誘導されるアミン塩は、本発明の範囲内であると考えられる。

【００７２】

無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）を用いて形成される酸付加塩から形成される塩、ならびに、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモイン酸（ｐａｍｏｉｃ　ａｃｉｄ）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン二スルホン酸、およびポリガラクツロン酸などの有機酸を用いて形成される塩も含まれる。

【００７３】

「薬学的に活性な誘導体」は、レシピエントに投与した後、本明細書に開示される活性を直接または間接的に提供することが可能であるいずれの化合物も指す。

【００７４】

「鏡像体過剰率」（ｅｅ）は、不斉合成、すなわち非ラセミの出発材料および／または試薬を使用する合成、または少なくとも１つのエナンチオ選択的なステップを含む合成（それによって、少なくとも約５２％　ｅｅの程度で片方のエナンチオマーの余剰がもたらされる）によって得られる産物を指す。不斉合成でない場合も、ＯＴ－Ｒアンタゴニストとしての活性を当然有するラセミ生成物が、通常得られる。

【００７５】

用語「早期分娩」は、妊娠期間が正常に終わる以前の、より詳細には妊娠３７週より前の、頸管の展退および拡張を伴う分娩開始の前の、乳児の子宮からの娩出を意味するものとする。これは、膣出血または膜の破裂を伴っても伴わなくても良い。

【００７６】

用語「月経困難症」は、痛みを伴う月経を意味するものとする。

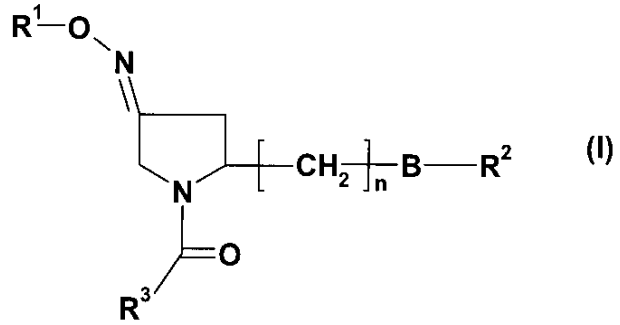
【００７７】

用語「帝王切開」は、胎児の出産のための腹壁および子宮壁を介する切開を意味するものとする。

【００７８】

本発明による化合物は、式Ｉのものである。

【化２】



【００７９】
本発明はまた、式（Ｉ）による化合物の幾何異性体、光学活性型、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物、ならびにそれらのラセミ体、さらには薬学的に許容される塩を含む。
【００８０】
式（Ｉ）におけるR^1は、Ｈおよび置換または非置換のC_1～C_6－アルキルを含む群、あるいはこれらからなる群から選択される。好ましくは、R^1は、Ｈまたはメチルである。
【００８１】
式（Ｉ）におけるＢは、－ＣＯＯ、－ＣＯＮR^4、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはベンズイミダゾールからなる群から選択される。
【００８２】
それに関して、R^4は、Ｈあるいは置換または非置換のC_1～C_6－アルキルを含む群、あるいはこれらからなる群から選択される。好ましくは、R^4は、Ｈ、あるいはメチルまたはエチル基のようなC_1～C_3－アルキルである。
【００８３】
式（Ｉ）におけるR^2は、以下を含む群、あるいはこれらからなる群から選択される：水素、置換または非置換のC_1～C_6－アルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルヘテロアリール、置換または非置換のC_2～C_6－アルケニル、置換または非置換のC_2～C_6－アルケニルアリール、置換または非置換のC_2～C_6－アルケニルヘテロアリール、置換または非置換のC_2～C_6－アルキニル、置換または非置換のC_2～C_6－アルキニルアリール、置換または非置換のC_2～C_6－アルキニルヘテロアリール、置換または非置換のC_3～C_8－シクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルシクロアルキル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルカルボキシ、アシル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアシル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアシロキシ、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアルコキシ、アルコキシカルボニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアシルアミノ、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルウレイド、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルアミノ、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルスルホニルオキシ、スルホニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルスルホニル、スルフィニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルスルフィニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルスルファニル、置換または非置換のC_1～C_6－アルキルスルホニルアミノ。
【００８４】

式（Ｉ）におけるR^3は、置換または非置換のアリールおよび置換または非置換のヘテロアリールを含む群、あるいはこれらからなる群から選択される。

【００８５】

あるいは、式（Ｉ）におけるR^2とR^4は、－これらが連結されるＮ原子と共に－置換または非置換の、５～８員の飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル環（例えばピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリノ部分）を形成していてもよい。こうした環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル環と、場合によっては融合できる。

【００８６】

式（Ｉ）におけるｎは、１～３からの整数である。より好ましいのは、１または２である。

【００８７】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物におけるR^3は、非置換または置換のアリール基（例えばフェニル）である。置換されたアリール基の例は、ビフェニルまたは２－メチルビフェニル部分である。

【００８８】

さらなる実施形態によれば、Ｂは、エステル－ＣＯＯ、アミドＣＯＮR^4、またはオキサジアゾールのいずれかである。

【００８９】

さらなる実施形態によれば、R^2は、Ｈ、置換または非置換のC_1～C_6アルキル、３～８員のシクロアルキルからなる群から選択される、あるいは、R^2は、R^4と共に閉環されて、置換または非置換のモルホリノ部分を形成する。

【００９０】

さらなる実施形態によれば、式（Ｉ）によるピロリジン誘導体は、R^1が、メチルであり、R^3が、ビフェニル部分であり、Ｂが、－ＣＯＯ、ＣＯＮR^4、または１，２，４オキサジアゾール部分であるものである。

【００９１】

式（Ｉ）の化合物は、医薬品として使用できる。

【００９２】

具体的には、式（Ｉ）の化合物は、例えば、早期分娩、早産、月経困難症などの障害を治療するために、また、帝王切開の前に分娩を止めるために適している。本発明の化合物は、早期分娩、早産、および月経困難症の治療のために特に有用である。

【００９３】

好ましくは、単独での、あるいは薬剤組成物の形での式（Ｉ）による化合物は、オキシトシン作用（１種または複数）の調節に適しており、具体的には、オキシトシン受容体により仲介される障害の治療および／または予防を可能にする。こうした調節は好ましくは、特に、哺乳類（特にヒト）におけるオキシトシン受容体への拮抗によって、ＯＴ－Ｒ作用（１種または複数）を抑制することを含む。

【００９４】

上記の列挙された障害および病態を含めた様々な障害には、オキシトシン受容体の異常な活性または活動亢進が、しばしば関与する。したがって、本発明による化合物を、障害の治療のために使用して、ＯＴ－Ｒの作用または経路を調節することができる。ＯＴ－Ｒ作用または経路の調節は、オキシトシン受容体の下方制御および／または抑制を含む可能性がある。本発明の化合物は、単独で、あるいはさらなる医薬品と組み合わせて（例えばさらなるＯＴ－Ｒモジュレータと共に）使用できる。

【００９５】

医薬品として使用される場合、本発明のピロリジン誘導体は一般的に、薬剤組成物の形で投与される。したがって、式（Ｉ）の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む薬剤組成物もまた、本発明の範囲内である。当業者であれば、薬剤組成物を処方するのに適したこうした様々な担体、希釈剤、または賦形剤を知っている。

【００９６】
本発明の化合物は、従来使用されている補助剤、担体、希釈剤、または賦形剤と共に、その薬剤組成物および単位製剤として処方することができ、固体（錠剤または充填カプセル（ｆｉｌｌｅｄ　ｃａｐｓｕｌｅ）など）または液体（溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、またはこれらで充填されたカプセル）の形（すべて経口的使用）で、あるいは（皮下を含めて）非経口使用のための無菌の注射可能溶液の形で使用できる。こうした薬剤組成物およびその単位剤形は、さらなる活性な化合物または成分の有無にかかわらず、通常の割合で成分を含むことができ、単位剤形は、計画された使用されるべき１日の投薬量範囲に相応する、任意の適切な有効量の活性成分を含有できる。
【００９７】
医薬品として使用される場合、本発明のピロリジン誘導体は一般的に、薬剤組成物の形で投与される。こうした組成物は、医薬品技術でよく知られた方式で調製することができ、少なくとも１種の活性な化合物を含むことができる。通常、本発明の化合物は、薬学的に有効な量で投与される。実際に投与される化合物の量は、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、それぞれの患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含めて関連する状況を考慮して、医師によって、一般的に決定される。
【００９８】
本発明の薬剤組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内を含めて、様々な経路によって投与することができる。意図される送達の経路に応じて、該化合物は、注射可能薬物または経口用組成物として処方されることが好ましい。経口投与のための組成物は、混合（ｂｕｌｋ）溶液または懸濁液の形、または混合散剤の形をとることができる。しかし、より一般には、該組成物は、正確な投薬を容易にするために、単位剤形で与えられる。用語「単位剤形」は、ヒト被験者および他の哺乳類のための単位投薬量として適した、物理的に分離した単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤と共同して所望の治療効果をもたらすように算出された予め定められた量の活性物質を含有する。代表的な単位剤形には、予め充填され、予め計測されたアンプルまたはシリンジの液体組成物、あるいは固体組成物の場合、ピル、錠剤、カプセルなどが挙げられる。こうした組成物中では、ピロリジン化合物は通常、微量成分（約０．１から約５０重量％、あるいは好ましくは約１から約４０重量％）であり、残りの部分は、所望の投薬剤形を形成するのに有効な、様々な賦形剤または担体および加工助剤である。
【００９９】
経口投与に適した液体剤形は、緩衝液、懸濁剤および調剤用薬剤、着色剤、フレーバーなどと共に、適切な水性または非水系の賦形剤を含むことができる。固体剤形は、例えば、以下の成分のいずれか、または同様の性質の化合物を含むことができる：結合剤（微結晶性セルロース、トラガカントゴム、またはゼラチンなど）、賦形剤（デンプンまたはラクトースなど）、崩壊剤（アルギン酸、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ）、またはトウモロコシデンプンなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、コロイド二酸化ケイ素などの流動促進剤（ｇｌｉｄａｎｔ）、甘味料（スクロースまたはサッカリンなど）、または着香料（例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料）。
【０１００】
注射可能な組成物は一般的に、注射可能な無菌の食塩水またはリン酸緩衝食塩水、あるいは当技術分野で知られた他の注射可能な担体をベースにする。上で述べた通り、こうした組成物中の式（Ｉ）のピロリジン誘導体は一般的に、微量成分であり、注射可能な担体などである残部を伴い、０．０５～１０重量％の範囲であることが多い。
【０１０１】
経口的に投与される、あるいは注射可能である組成物のための上記の成分は、典型的なものに過ぎない。さらなる材料ならびに加工技術などは、（６）のパート８に説明されている。
【０１０２】

本発明の化合物はまた、徐放性の形で、あるいは徐放性製剤送達システムから投与できる。典型的な徐放性材料の説明はまた、（６）に出ている。

【０１０３】

本発明のさらなる目的は、式Ｉに従うピロリジン誘導体を調製するための方法である。

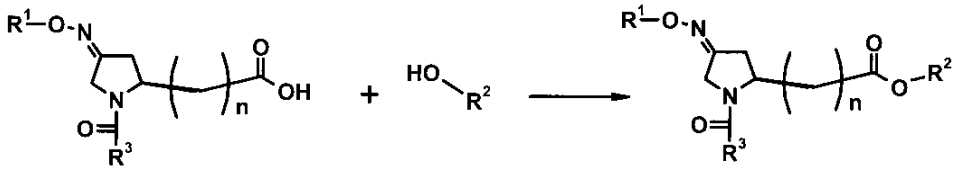
【０１０４】

ａ）エステルピロリジンの調製

あるプロセスによれば、一般式（Ｉ）（ただし、置換基Ｂは、エステルである）に従うピロリジン誘導体Ｉａは、以下で実施例に記載され、スキーム１に示される標準の合成技術を使用して、対応するカルボン酸化合物ＩＩおよびアルコールＩＩＩ（ただし、置換基R^1～R^3およびｎは、上で定義された通りである）から調製される。

スキーム１

【化３】



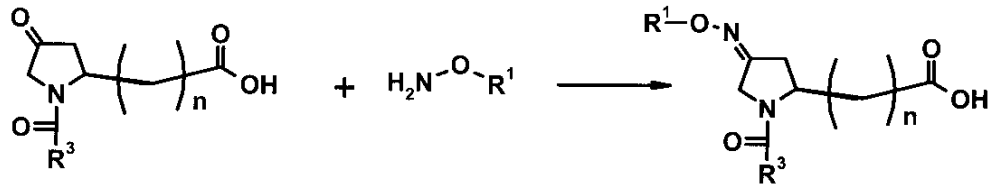
II III Ia

【０１０５】

ピロリジン－２－カルボン酸ＩＩ（ただし、置換基R^1、R^3、およびｎは、上で定義された通りである）は、以下で実施例に記載され、スキーム２に示される標準の合成技術を使用して、対応するケトンＩＶおよび置換されたヒドロキシルアミンＶ（ただし、置換基R^1、R^3、およびｎは、上で定義された通りである）から調製される。

スキーム２

【化４】



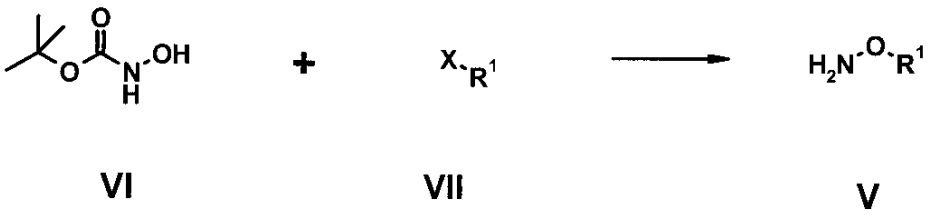
IV V II

【０１０６】

式Ｖの化合物は、市販業者（ｃｏｍｍｅｒｃｉａｌ　ｓｏｕｒｃｅ）から得られる、あるいは、スキーム３に示す通りの標準の合成技術によって、Ｎ－Ｂｏｃ－ヒドロキシルアミンＶＩおよびアルキル化剤ＶＩＩ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）から調製される。

スキーム３

【化５】



VI VII V

【０１０７】

一般式ＩＶのケト化合物（ただし、置換基R^3およびｎは、上で定義された通りである）は、以下で実施例に記載され、スキーム４に示される通り、一般式ＶＩＩＩのアルコール化合物（ただし、置換基R^3およびｎは、上で定義された通りである）の酸化によって調製できる。

スキーム４

【化６】

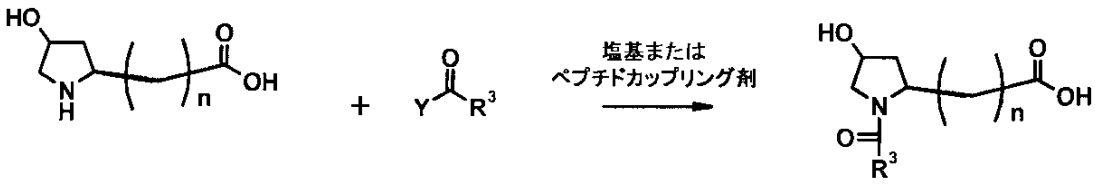
VIII IV

【０１０８】

一般式ＶＩＩＩのアルコール化合物（ただし、置換基R^3およびｎは、上で定義された通りである）は、スキーム５に実例を示した通り、一般式ＩＸの化合物（ただし、ｎは、上で定義した通りである）と、一般式R^3－ＣＯ－Ｙ－のアシル化剤Ｘ（ただし、R^3は、上で定義した通りであり、Ｙは、任意の適切な脱離基（例えばＣｌ、ＯＨ）である）との反応によって調製できる。

スキーム５

【化７】



IX X VIII

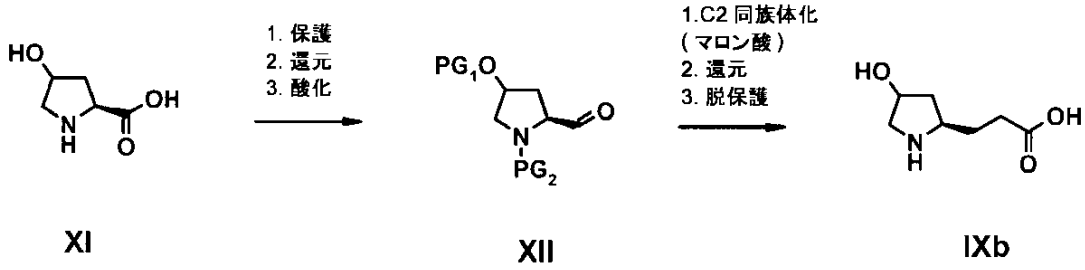
【０１０９】

ｎが１である一般式ＩＸの酸性の化合物は、市販品として入手でき（４－ヒドロキシピロリジン－２－イル、ＩＸａ）、ｎが２であるものは、以下で実施例に記載され、スキー

ム６に示される標準の合成技術を使用して、市販品として入手できる４－ヒドロキシプロリン、ＸＩの酸化によって調製できる。

スキーム６

【化８】

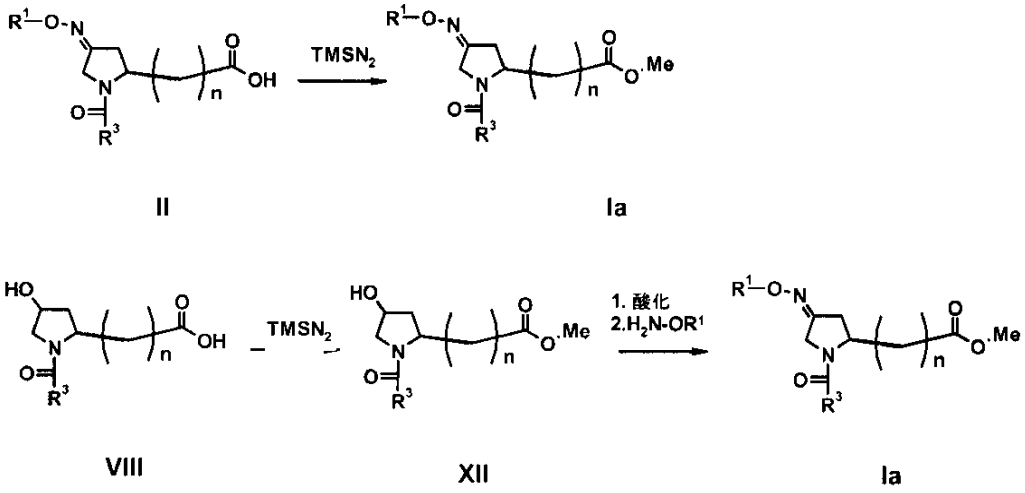


【０１１０】

あるプロセスによれば、一般式（Ｉ）に従うピロリジン誘導体（ただし、置換基Ｂがエステルであり、R^2はメチルである）は、以下で実施例に記載され、スキーム７に示される通り、対応するカルボン酸化合物ＩＩから、あるいはアルコールＶＩＩＩから、数ステップで調製できる。

スキーム７

【化９】



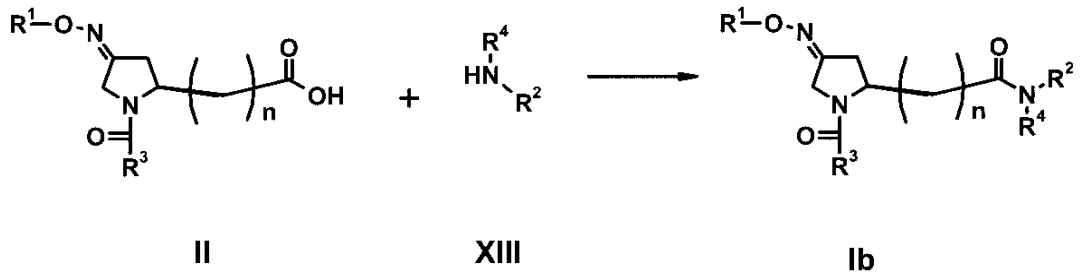
【０１１１】

ｂ）アミドピロリジンの調製

あるプロセスによれば、一般式（Ｉ）に従うピロリジン誘導体Ｉｂ（ただし、置換基Ｂはアミドである）は、以下で実施例に記載され、スキーム８に示される標準の合成技術を使用して、対応するカルボン酸化合物ＩＩおよびアミンＸＩＩＩ（ただし、置換基R^1～R^3およびｎは、上で定義した通りである）から調製される。

スキーム８

【化１０】



II XIII Ib

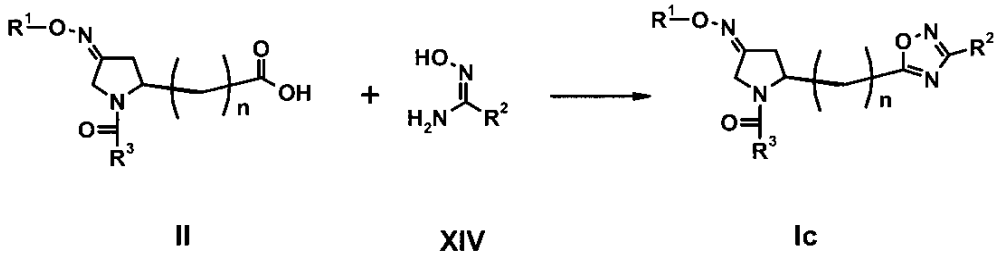
【０１１２】

ｃ）オキサジアゾールピロリジンの調製

ある合成方法によれば、一般式（Ｉ）に従うピロリジン誘導体（ただし、置換基Ｂは、式の１，２，４オキサジアゾールである）は、実施例に記載され、スキーム９に示されるものなどのよく知られた液相化学プロトコルによって、対応するカルボン酸化合物ＩＩおよびアミドキシムＸＩＶ（ただし、置換基R^1～R^3は、上で定義した通りである）から調製できる。

スキーム９

【化１１】



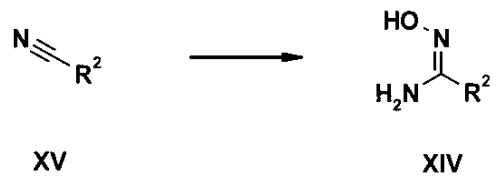
II XIV Ic

【０１１３】

アミドキシム成分ＸＩＶ（ただし、置換基R^2は、上で定義した通りである）は、市販業者から得られる、あるいは対応するニトリルＸＶから、これを、実施例に記載され、スキーム１０に示されるものなどの、当業者によく知られた標準条件下で、ヒドロキシルアミンで処理することによって作られる。

スキーム１０

【化１２】



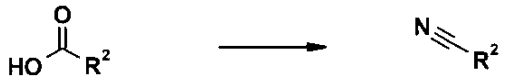
XV XIV

【０１１４】

ニトリル成分ＸＶは、市販業者から得られる、あるいは、例えば対応するカルボン酸ＸＶＩから、スキーム１１に示す通りに、カルボン酸を対応するニトリルに変換するために使用される当業者によく知られた官能基相互変換法によって作られる。

スキーム１１

【化１３】



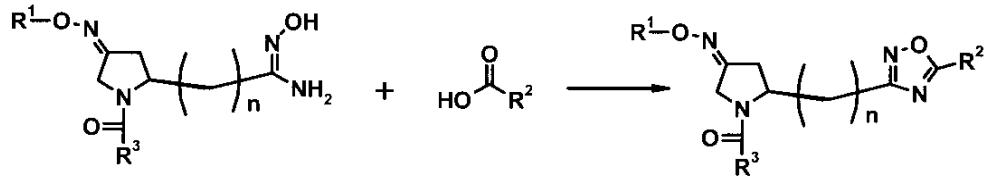
XVI XV

【０１１５】

さらなる合成方法によれば、一般式（Ｉ）に従うピロリジン誘導体Ｉｄ（ただし、置換基Ｂは、逆向きの１，２，４オキサジアゾールである）は、実施例に記載され、スキーム１２に示されるものなどのよく知られた液相化学プロトコルによって、対応するアミドキシム化合物ＸＶＩＩおよび酸ＸＶＩ（ただし、置換基R^1～R^3は、上で定義した通りである）から調製できる。

スキーム１２

【化１４】



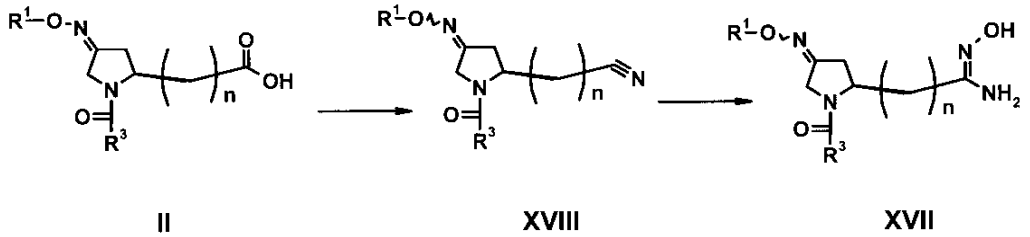
XVII XVI Id

【０１１６】

アミドキシム成分ＸＶＩ（ただし、置換基R^1、R^3およびｎは、上で定義した通りである）は、スキーム１３に示される通りに、当業者によく知られた標準の条件下で、２つのステップで、対応する酸ＩＩから得られる。

スキーム１３

【化１５】



II XVIII XVII

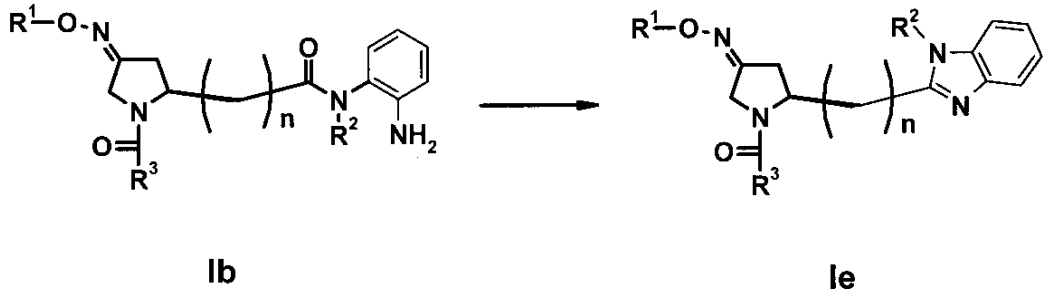
【０１１７】

ｄ）ベンズイミダゾールピロリジンの調製

ある合成方法によれば、一般式（Ｉ）に従うピロリジン誘導体Ｉｅ（ただし、置換基Ｂは、ベンズイミダゾールである）は、実施例に記載され、スキーム１４に示されるものなどの対応するアニリド化合物Ｉｂ（ただし、置換基R^1～R^3は、上で定義した通りである）の環化によって調製できる。

スキーム１４

【化１６】



Ib Ie

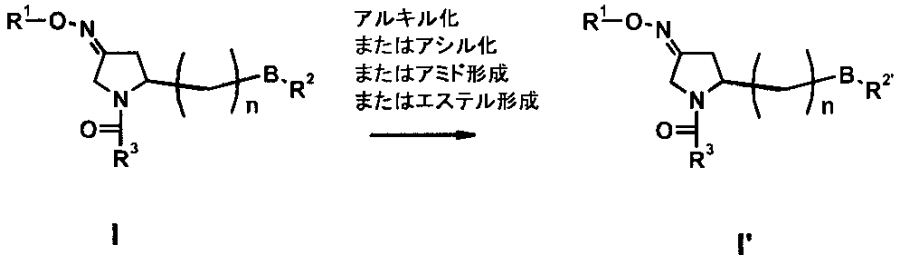
【０１１８】

ｅ）改変された化合物の調製および精製

さらなる一般的なプロセスによれば、式（Ｉ）の化合物は、スキーム１５に示され、以下で実施例に記載される通りに、置換基R^2の当業者によく知られた適切な保護／脱保護／官能基相互変換技術によって、式Ｉ’（ただし、置換基R^2’は、R^2と定義される）の代替化合物に転換できる。

スキーム１５

【化１７】



I I'

【０１１９】

鏡像異性的に純粋な出発材料が使用される場合、上記のスキームに概説される反応シーケンスは、式Ｉの鏡像異性的に純粋な化合物を提供する。市販品として入手できる式ＩＸおよびＸＩの化合物の（Ｒ）－または（Ｓ）－形のどちらを出発材料として使用するかに応じて、（Ｒ）－ならびに（Ｓ）－エナンチオマーを得ることができる。

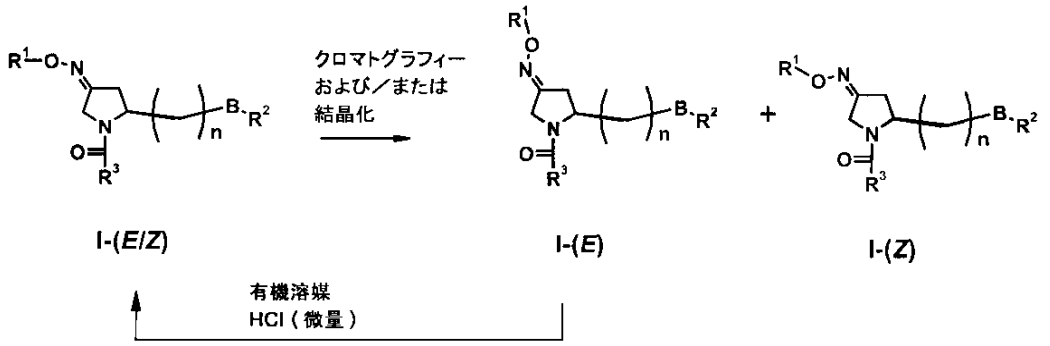
【０１２０】

しかし、上記にスキームに概説された反応シーケンスは通常、ピロリジン環の環外二重結合上の置換基に関する（Ｅ）－異性体と（Ｚ）－異性体の混合物を提供する。研究されるすべての場合において、これらの（Ｅ）／（Ｚ）－異性体は、逆相高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）またはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＦＣ）など、当業者によく知られた標準のクロマトグラフィー技術によって分離できるであろう。あるいは、続いて、適切な溶媒または溶媒混合物中で選択的に結晶化させることによって、（Ｅ）／（Ｚ）－異性体のいずれか１つを富化させることができるであろう。環外二重結合の絶対配置の割当ては、当業者に知られている通りの、文献に十分に記載されている（例えばオキシム官能基の配置的な割当てのための）ＮＭＲ技術を使用して実施した（例えば、Ｅ．ブレイトマイアー（Ｅ．Ｂｒｅｉｔｍａｉｅｒ）、Ｗ．フェルター（Ｗ．Ｖｏｅｌｔｅｒ）「炭素－１３　ＮＭＲ分光法（Ｃａｒｂｏｎ－１３　ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ）」、第３版、ＶＣＨ、１９８７年、２４０ページを参照のこと）。好ましい異性体（通常（Ｚ）－異性体）の総収量を増大させるために、より好ましくない異性体（通常

（Ｅ）－異性体）は、スキーム１６に図示する通り、微量の酸（ＨＣｌなど）を含有する有機溶媒中で慎重に再異性化し、続いて再びクロマトグラフィーおよび／または結晶化を介して（Ｅ）／（Ｚ）分離を行うことによって再利用できるであろう。

スキーム１６

【化１８】



【０１２１】

上で述べた一般的な合成方法が、式（Ｉ）に従う化合物および／または式Ｉの化合物の合成のために必要な中間体を得るのに適用できない場合は、当業者によって知られている適切な調製方法を使用するべきである。一般に、式（Ｉ）の任意の個々の化合物のための合成経路は、各分子の特定の置換基に、また、必要な中間体の入手しやすさに依存し、ここでも、こうした因子は、当業者により理解されている。すべての保護、脱保護方法については、フィリップＪ．コシエンスキー（Ｐｈｉｌｉｐ　Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ）、「保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ）」、ティーメ社（Ｇｅｏｒｇ　Ｔｈｉｅｍｅ　Ｖｅｒｌａｇ）シュツットガルト（Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ）、ニューヨーク、１９９４年、およびシオドーラ　Ｗ．グリーン（Ｔｈｅｏｄｏｒａ　Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ）およびピーターＧ．Ｍ．ワッツ（Ｐｅｔｅｒ　Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ）「有機合成における保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）」、ワイリー－インターサイエンス（Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ）、１９９１年を参照のこと。

【０１２２】

本発明の化合物は、適切な溶媒の蒸発からの結晶化によって、溶媒分子の協力によって単離できる。式Ｉの化合物の薬学的に許容される酸付加塩（塩基性中心（ｂａｓｉｃ　ｃｅｎｔｅｒ）を含有する）は、従来の方式で調製できる。例えば、遊離塩基の溶液を、そのままで、あるいは適切な溶液中で、適切な酸で処理することができ、得られた塩を、濾過によって、あるいは真空中での反応溶媒の蒸発によって単離できる。薬学的に許容される塩基付加塩は、式（Ｉ）の化合物の溶液を適切な塩基で処理することによって、類似の方式で得ることができる。両方のタイプの塩は、イオン交換樹脂技術を使用して形成、または相互転換することができる。

【実施例】

【０１２３】

本発明を、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない以下の実施例によって例示することとする。

【０１２４】

後述する実施例では、提供されるＨＰＬＣ、ＮＭＲ、およびＭＳデータは、以下の通りに得られた。以下の省略形を以後、添付の実施例中で使用する：ｍｉｎ（分）、ｈｒ（時間）、ｇ（グラム）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｍ．ｐ．（融点）、ｅｑ（当量）、ｍｌ（ミリリットル）、μｌ（マイクロリットル）、Ｂｏｃ（ブトキシカルボニル）、ＣＤＣｌ

$_3$（重水素化クロロホルム）、ＣＤＩ（カルボニルジイミダゾール）、ＤＩＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）、ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＤＭＳＯ－δ６（重水素化ジメチルスルホキシド）、ＥＤＣ（１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド）、ＨＣｌ（酸塩化物）、ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、K_2CO_3（炭酸カリウム）、$MgSO_4$（硫酸マグネシウム）、$NaHCO_3$（重炭酸ナトリウム）、ＮａＯＨ（水酸化ナトリウム）、Na_2SO_4（硫酸ナトリウム）、NH_4Cl（塩化アンモニウム）、ＮＭＭ（Ｎ－メチルモルホリン）、Ｐｄ／Ｃ（木炭担持パラジウム）、ＴＢＤＭＳ（ｔ－ブチルジメチルシリル）ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）。

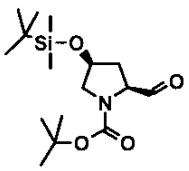
【０１２５】

本発明の化合物は、上で提供されるのとは別の合成経路に従って合成することもできる。以下の実施例は、式（Ｉ）に従う化合物を合成するための、また、それらの生物活性を決定するための好ましい方法を例示する。

【０１２６】

中間体１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（参照スキーム６、化合物ＸＩＩを参照）

【化１９】



市販の（４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン（７５ｇ、０．５７モル）を１０％　ＮａＯＨ（１１）に入れた混合物に、撹拌しながら０℃の$(Boc)_2O$（１８６ｇ、０．８５５モル）を加えた。反応物を、１０時間室温で撹拌し、その後石油エーテルで洗浄した。水層を、クエン酸でｐＨ＝４に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を、真空中で除去し、粘性の液体としての粗（４Ｒ）－１（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン（１１８ｇ）が与えられた。収率：８９％

【０１２７】

（４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン（１００ｇ、０．４３２モル）を乾燥ＤＭＦ（６００ｍｌ）に入れた０℃の溶液に、K_2CO_3（１７９ｇ、１．３モル）、それに続いてヨードエタン（１０１ｇ、０．６５モル）を加えた。１２時間室温で撹拌した後、K_2CO_3を濾過し、ＤＭＦを、減圧下で蒸留した。残渣を、ジクロロメタン（１１）で希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、黄色の液体としての粗（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル（１０３ｇ）が与えられた。収率：９１％

【０１２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１．２５（ｔ，３Ｈ）、１．４（ｄ，９Ｈ）、１．９－２．２（ｍ，２Ｈ）、２．５（ｍ，１Ｈ）、３．５（ｍ，２Ｈ）、４．２（ｍ，２Ｈ）、４．４－４．６（ｍ，２Ｈ）。

【０１２９】

（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル（１００ｇ、０．３８モル）を乾燥ジクロロメタン（１．５ｌ）に入れた２５℃の溶液に、ＤＭＡＰ（４７ｇ、０．３８モル）、それに続いてトリエチルアミン

（３９ｇ、０．３８モル）を加えた。上の反応混合物に、乾燥ジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解させたＴＢＤＭＳＣｌ（６４ｇ、０．４２モル）を、４５分かけて滴下した。２０時間室温で撹拌した後、反応混合物を、水で希釈し、有機層を分離した。有機層を、５％クエン酸水溶液、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、無色の液体としての（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ピロリジン－１，２ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル（１４０ｇ）が与えられた。収率：９７％

【０１３０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：０．０（ｓ，６Ｈ）、０．８（ｓ，９Ｈ）、１．２（ｔ，３Ｈ）、１．４５（ｄ，９Ｈ）、１．７－１．９（ｍ，２Ｈ）、２．２（ｍ，１Ｈ）、３．３－３．５（ｍ，２Ｈ）、４．２（ｍ，２Ｈ）、４．５（ｍ，１Ｈ）。

【０１３１】

水素化アルミニウムリチウム（１０ｇ）を乾燥テトラヒドロフラン（７５０ｍｌ）に加えた－４０℃の懸濁液に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル（１００ｇ、０．２８９モル）をテトラヒドロフラン（２５０ｍｌ）に入れたものを滴下した。５時間－４０℃で撹拌した後、反応混合物を、１０％　ＮａＯＨ（４０ｍｌ）で急冷した。固体残渣を濾過し、テトラヒドロフランで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させ、無色の液体としての（２Ｓ，４Ｒ）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｇ）が与えられた。収率：９４％

【０１３２】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：２３２（Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ）$^+$、２７６（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ）$^+$、３５４（Ｍ＋Ｎａ）$^+$

【０１３３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－δ６）：０．０５（ｓ，６Ｈ）、０．７８（ｓ，９Ｈ）、１．３３（ｓ，９Ｈ）、１．６５－２．００（ｍ，２Ｈ）、３．２０（ｍ，２Ｈ）、３．３８（ｍ，２Ｈ）、３．７０（ｍ，１Ｈ）、４．３０（ｍ，１Ｈ）、４．６０（ｔ，１Ｈ）。

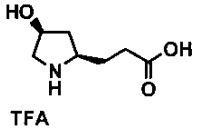
【０１３４】

ＤＭＳＯ（５３ｇ、０．６８モル）と塩化オキサリル（４３ｇ、０．３４モル）を乾燥ジクロロメタン（１．５ｌ）に入れた－７８℃の混合物に、（２Ｓ，４Ｒ）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｇ、０．２２６モル）を滴下した。１時間－７８℃で撹拌した後、トリエチルアミン（１５８ｍｌ、１．１３モル）を滴下し、反応混合物を、ゆっくり室温まで暖めた。反応混合物を、水で希釈し、有機層を分離した。有機層を、塩水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、淡黄色の液体としての（２Ｓ，４Ｒ）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｇ）が与えられた。収率：９４％

【０１３５】

中間体２：３－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］プロパン酸（スキーム６、化合物ＩＸｂを参照）

【化２０】



TFA

（２Ｓ，４Ｒ）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１、４０ｇ、０．１２モル）をピリジン（２５０ｍｌ）に入れた混合物に、マロン酸（３２ｇ、０．３０３モル）、それに続いてピロリジン（０．５ｍｌ）を加え、４時間５０℃に加熱した。過剰なピリジンを、減圧下で蒸留し、残渣を水で希釈した。混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、真空中で濃縮して、３（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ピロリジン－２－イル）アクリル酸（４５ｇ）が与えられた。収率：９８％

【０１３６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：０．０（ｓ，６Ｈ）、０．７５（ｓ，９Ｈ）、１．４（ｄ，９Ｈ）、１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．９（ｍ，１Ｈ）、３．３－３．６（ｍ，２Ｈ）、４．２－４．４（ｍ，２Ｈ）、５．９－６．０（ｍ，１Ｈ）、６．９－７．１（ｍ，１Ｈ）。

【０１３７】

３－（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－ピロリジン－２－イル）アクリル酸（４０ｇ、０．１０７モル）を乾燥ＤＭＦ（２５０ｍｌ）に入れた溶液に、ヨードエタン（１７．３ｍｌ、０．２３モル）、それに続いてK_2CO_3（２９ｇ、０．２２モル）を加えた。室温で４時間撹拌した後、K_2CO_3を濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、ジクロロメタン中で取り出し、塩水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、液体淡黄色としてのｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－［（１Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル］ピロリジン－１－カルボン酸エステル（３５ｇ）が与えられた。収率：８２％

【０１３８】

（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－［（１Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）とＰｄ／Ｃ（３．５ｇ）を酢酸エチル（４００ｍｌ）に入れた混合物を、８０ｐｓｉの圧力下で２時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、液体としての（２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８ｇ）が与えられた。収率：８０％

【０１３９】

（２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５ｇ、０．０６２モル）、ＮａＯＨ（２．５ｇ、０．０６２モル）、水、およびメタノール（各１００ｍｌ）の混合物を、室温で８時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣を５％クエン酸で中和した。生成物を、ジクロロメタンに抽出し、乾燥させ、濃縮した。この未精製物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ジクロロメタン、１：１）によって精製し、液体としての３－（２Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－ピロリジン－２－イル）プロパン酸（１７ｇ）が与えられた。収率：６５％

【０１４０】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：３７２（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：２７４（Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ）$^+$、３１８（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ）$^+$、３７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１４１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－δ６）：０．０４（ｓ，６Ｈ）、０．８３（ｓ，９Ｈ）、１．３７（ｓ，９Ｈ）、１．６０－２．２０（ｍ，６Ｈ）、２．９０－３．５０（ｍ，３Ｈ）、３．７８（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｓ，１Ｈ）、１２．０２（ｓ，１Ｈ）。

【０１４２】

３－（２Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－ピロリジン－２－イル）プロパン酸（５．１ｇ、１３．６５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に入れた０℃の溶液に、トリフルオロ酢酸（１４ｍｌ）および水（３ｍｌ）を加えた。反応物混合物を、暖め、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＴＦＡ塩（３．７４ｇ）としての３－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］プロパン酸がもたらされた。収率：１００％

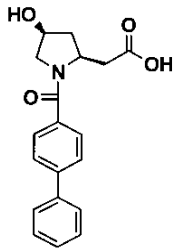
【０１４３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：０．２０（ｍ，１Ｈ）、０．５５（ｍ，３Ｈ）、０．９５（ｍ，２Ｈ）、１．６０－２．００（ｍ，２Ｈ）、２．０５－２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）。

【０１４４】

中間体３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル酢酸（スキーム５、化合物ＶＩＩＩを参照）

【化２１】



アルゴン下で、市販の［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］酢酸塩酸塩（５．０３ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン（１１．３２ｇ、１１０．７７ｍｍｏｌ）を水（１６．５ｍｌ）に入れた溶液と、テトラヒドロフラン（２５ｍｌ）との０℃の溶液に、４－フェニル－ベンゾイル塩化物を無水テトラヒドロフラン（２５ｍｌ）に入れた溶液を滴下した。反応物を室温まで暖め、一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物を、１００ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌを加えて５℃で撹拌しながら、酸性化させた。白色の懸濁液を、１０分間５℃で撹拌し、真空中で濾過し、１Ｎ　ＨＣｌおよび水ですすいだ。真空中で乾燥させた後、依然として湿った白色固体を、１４ｍｌのテトラヒドロフラン中で取り出し、溶解するまで還流させ、固体を沈澱させるためにヘキサンを加えた。全体を、５分間撹拌しながら室温まで冷却させ、濾過し、ヘキサンですすぎ、白色粉末（４．３４４ｇ）としての［（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］酢酸が与えられた。収率：７２％。ＨＰＬＣ純度：８４％

【０１４５】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：２８０（Ｍ－Ｈ－ＣＯ２）$^{-}$、３２４（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：３２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

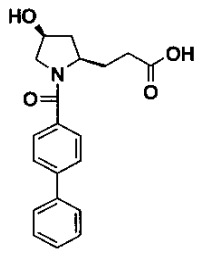
【０１４６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－δ６）：１．８２（ｍ，１Ｈ）、２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．５（ｍ，１Ｈ）、２．８１（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，Ｊ＝３．２，１Ｈ）、３．３（ｍ，１Ｈ）、３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，Ｊ＝２．６，１Ｈ）、４．１６（ｍ，１Ｈ）、４．４０（ｍ，１Ｈ）、７．３０－８．００（ｍ、９Ｈ）。

【０１４７】

中間体４：３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］プロパン酸（スキーム５、化合物ＶＩＩＩ参照）

【化２２】

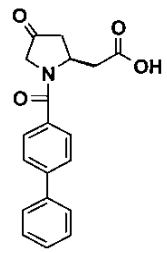


３－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体２）から出発すること以外は、中間体３の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：５４％。ＨＰＬＣ純度：９６％

【０１４８】

中間体５：［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］酢酸（スキーム４、化合物ＩＶ参照）

【化２３】



アルゴン下で、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル酢酸（中間体３、４．００ｇ、１２．２９ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン（８．７０ｇ、２２．１３ｍｍｏｌ）を１６ｍｌの無水ＤＭＳＯに入れた溶液との２℃の溶液に、Ｐｙｒ．SO_3（３．５２ｇ、２２．１３ｍｍｏｌ）を３２ｍｌの無水ＤＭＳＯに入れた溶液を加えた、反応物を、室温に暖め、一晩撹拌した。反応物を、３Ｎ　ＨＣｌ（７０ｍｌ）、それに続いて酢酸エチルおよびヘキサンを加えて急冷した。水相を、酢酸エチル／ヘキサン（１／１）で、二回抽出した。合わせた有機相を、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、褐色のオイル（１．５１ｇ）としての［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］酢酸が与えられた。収率：３８％。ＨＬＰＣ純度：７６％

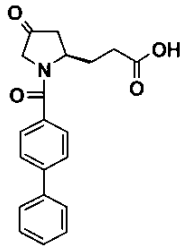
【０１４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：２．５０－３．２７（ｍ，４Ｈ）、３．６７－４．２８（ｍ，２Ｈ）、５．１６（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．６０（ｍ，９Ｈ）。

【０１５０】

中間体６：３－［（２Ｒ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］プロパン酸（スキーム４、化合物ＩＶ参照）

【化２４】



３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体４）から出発すること以外は、中間体５の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：２０％。ＨＬＰＣ純度：８２％

【０１５１】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：３３６（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３３８（Ｍ＋Ｈ）$^+$

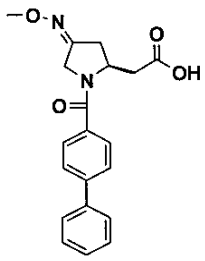
【０１５２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．７１－２．１６（ｍ、３Ｈ）、２．３３－２．６６（ｍ，３Ｈ）、３．９７（ｍ，２Ｈ）、５．１７（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７０（ｍ，９Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）。

【０１５３】

中間体７：［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（スキーム２、化合物ＩＩを参照）

【化２５】



［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］酢酸（中間体５、１．５０ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）と、ヒドロキシルアミンメチルエーテル塩酸塩（０．５８ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン（１．６２ｍｌ、１１．６０ｍｍｏｌ）のクロロホルム（３０ｍｌ）溶液との溶液を、２日間室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、酢酸エチル中で取り出した。有機相を、クエン酸１０％の溶液で二回、塩水で一回洗浄した。次いで、有機相を、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、クリーム色の固体（１．１４ｇ）としての［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸が与えられた。収率：４５％。ＨＬＰＣ純度：９２％

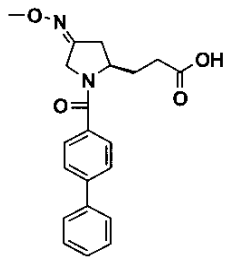
【０１５４】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：２７７（Ｍ－ＯＭｅ－ＣＯ２－Ｈ）$^-$、３０７（Ｍ－ＣＯ$_2$－Ｈ）$^-$、３２１（Ｍ－ＯＭｅ－Ｈ）$^-$、３５１（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３３５（Ｍ－Ｈ$_2$Ｏ＋Ｈ）$^+$、３５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

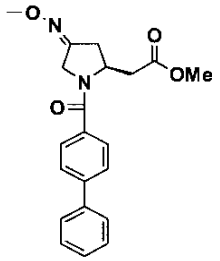
【０１５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：２．２０－３．５０（ｍ，４Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．９０－４．５０（ｍ，２Ｈ）、４．８０（ｍ，１Ｈ）、７．３０－

７．７０（ｍ，９Ｈ）。
【０１５６】
中間体８：３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（スキーム２、化合物ＩＩ参照）
【化２６】



３－［（２Ｒ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体６）から出発すること以外は、中間体７の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：４３％。ＨＬＰＣ純度：９２％
【０１５７】
ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：２９１（Ｍ－ＯＭｅ－CO_2－Ｈ）$^-$、３３５（Ｍ－ＯＭｅ－Ｈ）$^-$、３６５（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０１５８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１．７０－２．１０（ｍ，２Ｈ）、２．３０－３．００（ｍ，４Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）、４．００－４．５０（ｍ，２Ｈ）、５．００（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７０（ｍ，９Ｈ）。
【０１５９】
実施例１：［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸メチル
【化２７】



［（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］酢酸（中間体３、３５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をトルエン－メタノール（１０ｍｌ、１－１）に入れた溶液に、（ジアゾメチル）トリメチルシラン（２．７６ｍｌ、ヘキサン中　２Ｍ）を加えた。３時間後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製し、［（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］酢酸メチル（２５６ｍｇ）が与えられた。収率：７０％。ＨＰＬＣ純度：９８％
【０１６０】
ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０１６１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－δ６）：１．８２（ｍ，１Ｈ）、２．１１（

m，１Ｈ）、２．６（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，Ｊ＝８．３，１Ｈ）、２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，Ｊ＝３．４，１Ｈ）、３．２５（ｄ，Ｊ＝１１．４，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，Ｊ＝３．４，１Ｈ）、４．１６（ｍ，１Ｈ）、４．４４（ｍ，１Ｈ）、４．８６（ｄ，Ｊ＝３．４，ＯＨ）７．３０－８．００（ｍ，９Ｈ）。

【０１６２】

アルゴン下で、ＤＭＳＯ（３１．４μｌ、０．４４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に入れた－７８℃の溶液を、塩化オキサリル（１９μｌ、０．２２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍｌ）に入れた溶液に滴下した。－７８℃で１５分後、［（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］酢酸メチル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に入れた溶液を滴下した。反応混合物を、－７８℃で１時間撹拌し、トリエチルアミン（０．１０２ｍｌ、０．７４ｍｍｏｌ）を加え、室温まで暖めた。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、水、次いで塩水で洗浄した。有機相を、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮し、［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］酢酸メチル（６６ｍｇ）がもたらされた。収率：１００％。ＨＰＬＣ純度：９９％

【０１６３】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：３３６（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３３８（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１６４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：２．５５（ｍ，１Ｈ）、２．７０（ｍ，１Ｈ）、２．８７（ｍ，１Ｈ）、３．０７（ｍ，１Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、３．８５（ｍ，１Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、５．１２（ｍ，１Ｈ）、７．２０－８．００（ｍ，９Ｈ）。

【０１６５】

［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－オキソピロリジン－２－イル］酢酸メチル（４３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）と、ヒドロキシルアミンメチルエーテル塩酸塩（３２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン（５３μｌ、０．３８ｍｍｏｌ）をクロロホルム（３ｍｌ）に入れた溶液との溶液を、５日間７０℃で撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで洗浄した。有機相を、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮して、［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸メチル（４０ｍｇ）がもたらされた。収率：６２％。ＨＰＬＣ純度：９４％

【０１６６】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$

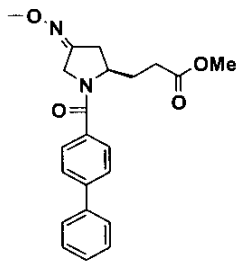
【０１６７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：２．６６（ｍ，３Ｈ）、２．９５（ｍ，１Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、４．３０（ｍ，１Ｈ）、５．０１（ｍ，１Ｈ）、７．２０－８．００（ｍ，９Ｈ）。

【０１６８】

実施例２：３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸メチル

【化２８】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８、２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をトルエン－メタノール（１ｍｌ、３－１）に入れた溶液に、（ジアゾメチル）トリメチルシラン（０．１１０ｍｌ、ヘキサン中　２Ｍ）を加えた。３時間後に、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製して、３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸メチル（２０ｍｇ）が与えられた。収率：９６％。ＨＰＬＣ純度：９４％

【０１６９】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

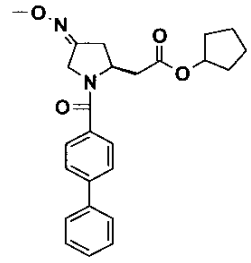
【０１７０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．０１（ｍ，２Ｈ）、２．２０－３．００（ｍ，４Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、４．３１（ｍ，２Ｈ）、４．９７（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０１７１】

実施例３：［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸シクロペンチル

【化２９】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、２５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に入れた溶液に、ＥＤＣ（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、およびシクロペンタノール（６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、一晩撹拌した。有機相を、NH_4Cl、$NaHCO_3$、次いで塩水で洗浄した。有機相を、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮して、［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸シクロペンチル（２５ｍｇ）がもたらされた。収率：７８％。ＨＰＬＣ純度：９４％

【０１７２】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

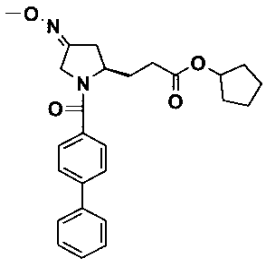
【０１７３】

^{1}H NMR（３００MHz，ＣＤＣｌ３）：１．５０－２．０１（m，８Ｈ）、２．５０－３．１０（m，４Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、４．２５（m，２Ｈ）、５．１８（m，１Ｈ）、５．３０（m，１Ｈ）、７．２０－７．７５（m，９Ｈ）。

【０１７４】

実施例４：３［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸シクロペンチル

【化３０】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例３の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：８１％。ＨＰＬＣ純度：９２％

【０１７５】

ＬＣＭ：ＥＳＩ＋：４２０（Ｍ－Ｍｅ＋Ｈ）$^+$、４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$

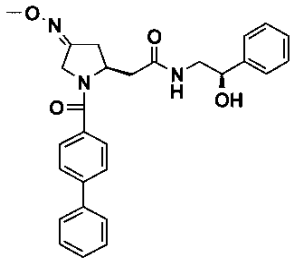
【０１７６】

^{1}H NMR（３００MHz，ＣＤＣｌ$_3$）：１．５０－２．０１（m，１０Ｈ）、２．２０－３．００（m，４Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、４．３１（m，２Ｈ）、４．９２（m，１Ｈ）、５．１６（m，１Ｈ）、７．２０－７．７５（m，９Ｈ）。

【０１７７】

実施例５：２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］アセトアミド

【化３１】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、２５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１ｍｌ）に入れた－２５℃の溶液に、ＮＭＭ（１８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）続いてクロロ炭酸イソブチル（１０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１０分撹拌し、次に（Ｓ）－２－アミノ－１－フェニルエタノール（１０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍｌ）溶液を加えた。反応物を、室温まで暖め一晩撹拌した。ジクロロメタンを加え、有機相を、NH_4Cl、$NaHCO_3$、続いて塩水で洗浄した。有機相を、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮して、２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（

ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］アセトアミド（３５ｍｇ）がもたらされた。収率：９４％。ＨＰＬＣ純度：９０％

【０１７８】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４７０（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：４２２（Ｍ－Ｈ２Ｏ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、４５４（Ｍ－Ｈ２Ｏ＋Ｈ）$^{+}$、４７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

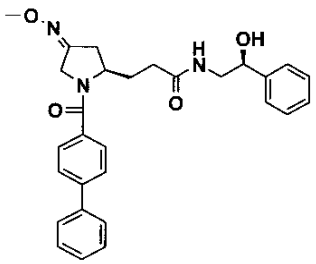
【０１７９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．６６（ｍ，３Ｈ）、２．８８（ｍ，２Ｈ）、３．１７（ｍ，１Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、４．４０（ｍ，１Ｈ）、４．７６（ｍ，１Ｈ）、５．１０（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．７５（ｍ，１４Ｈ）。

【０１８０】

実施例６：３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］プロパンアミド

【化３２】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例５の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：５２％。ＨＰＬＣ純度：９５％

【０１８１】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４８４（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：４３６（Ｍ－Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、４６８（Ｍ－Ｈ$_{2}$Ｏ＋Ｈ）$^{+}$、４８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

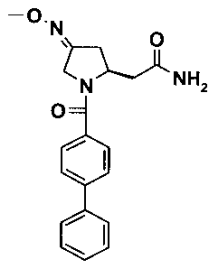
【０１８２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．８８（ｍ，２Ｈ）、２．４７（ｍ，３Ｈ）、２．８７（ｍ，１Ｈ）、３．４９（ｍ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、４．３８（ｍ，１Ｈ）、４．６７（ｍ，１Ｈ）、４．９６（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．７５（ｍ，１４Ｈ）。

【０１８３】

実施例７：２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド

【化３３】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４ｍｌ）に入れた溶液に、ＨＯＢｔ（２９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（４１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、続いてアンモニアのジオキサン（０．４２５ｍｌ、２Ｍ、０．２１ｍｍｏｌ）溶液を加えた。反応混合物を、一晩撹拌した。酢酸エチルを加え、有機相を、５％クエン酸、NH_4Cl、$NaHCO_3$、続いて塩水で洗浄した。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮して、２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド（４０ｍｇ）がもたらされた。収率：８１％。ＨＰＬＣ純度：９３％

【０１８４】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３２０（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^+$、３７４（Ｍ＋Ｎａ）$^+$

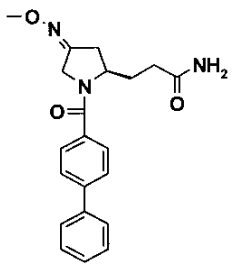
【０１８５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１．９０（ｍ，２Ｈ）、２．６０－３．０５（ｍ，４Ｈ）、３．８３（ｓ，３Ｈ）、４．０５－４．５０（ｍ，２Ｈ）、５．０５（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０１８６】

実施例８：３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパンアミド

【化３４】



３［（２Ｒ，４ＥＺ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例７の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：８３％。ＨＰＬＣ純度：９０％

【０１８７】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３３４（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^+$、３５１（Ｍ－Ｍｅ＋Ｈ）$^+$、３６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１８８】

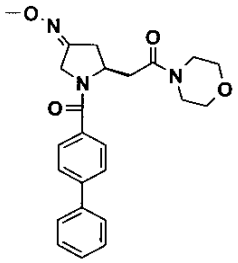
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１．８４（ｍ，２Ｈ）、２．２０－２．８

５（ｍ，４Ｈ）、３．８３（ｓ，３Ｈ）、４．０５－４．５０（ｍ，２Ｈ）、４．９８（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０１８９】

実施例９：（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化３５】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７）およびモルホリンから出発すること以外は、実施例７の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：９８％。ＨＰＬＣ純度：１００％

【０１９０】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３９０（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

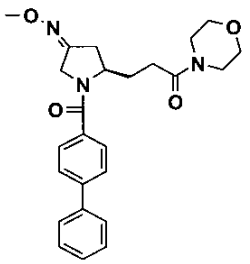
【０１９１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．５０－３．１５（ｍ，４Ｈ）、３．３０－３．７５（ｍ，８Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）、４．１０（ｍ，１Ｈ）、４．４２（ｍ，１Ｈ）、４．９９（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０１９２】

実施例１０：（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化３６】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）およびモルホリンから出発すること以外は、実施例７の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：９７％。ＨＰＬＣ純度：９６％

【０１９３】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：４０４（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、４２１（Ｍ－Ｍｅ＋Ｈ）$^{+}$、４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１９４】

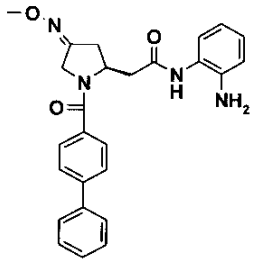
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．７０－２．９５（ｍ，６Ｈ）、３．３

０－３．７５（ｍ，８Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）、４．１０（ｍ，１Ｈ）、４．４２（ｍ，１Ｈ）、４．９９（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０１９５】

実施例１１：Ｎ－（２－アミノフェニル）－２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド

【化３７】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、１，２－ベンゼンジアミン（９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（１６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍｌ）に入れた０℃の溶液を、ＥＤＣ（１６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を、室温まで暖め、２日間撹拌した。溶媒を、真空中で除去し、未精製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン、８０：２０）によって精製して、Ｎ－（２－アミノフェニル）－２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド（２６ｍｇ）がもたらされた。収率：６３％。ＨＰＬＣ純度：９０％

【０１９６】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４４１（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：４４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、４６５（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$

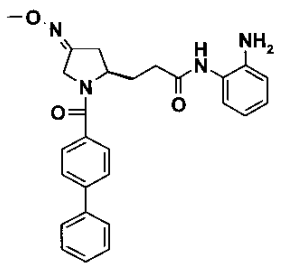
【０１９７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：２．５５－３．２０（ｍ，４Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、４．１１（ｍ，１Ｈ）、４．４９（ｍ，１Ｈ）、５．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，２Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，１１Ｈ）。

【０１９８】

実施例１２：Ｎ－（２－アミノフェニル）－３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパンアミド

【化３８】



３［（２Ｒ，４ＥＺ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例１１

の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：５４％。ＨＰＬＣ純度：１００％

【０１９９】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４５５（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：４４２（Ｍ－Ｍｅ＋Ｈ）$^+$、４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$、４７９（Ｍ＋Ｎａ）$^+$

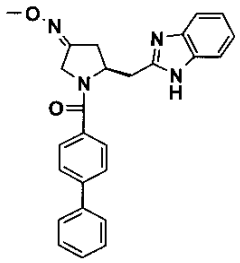
【０２００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１．５０－３．００（ｍ，６Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、４．１３（ｍ，１Ｈ）、４．３３（ｍ，１Ｈ）、５．０８（ｍ，１Ｈ）、６．７４（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．６５（ｍ，１１Ｈ）。

【０２０１】

実施例１３：（３ＥＺ，５Ｓ）－５－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化３９】



Ｎ－（２－アミノフェニル）－２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］アセトアミド（実施例１１、２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および酢酸（０．１ｍｌ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に入れた溶液を、一晩撹拌した。有機相を、ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄した。有機相を、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、（３ＥＺ，５Ｓ）－５－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム（１４ｍｇ）がもたらされた。収率：６５％。ＨＰＬＣ純度：９３％

【０２０２】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４２３（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３９３（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^+$、４６５（Ｍ＋Ｎａ）$^+$

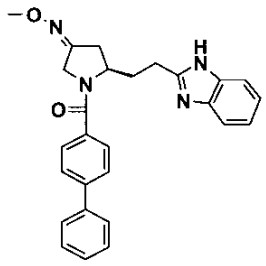
【０２０３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：２．９８（ｍ，２Ｈ）、３．４５（ｍ，２Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、４．１８（ｍ，１Ｈ）、４．４４（ｍ，１Ｈ）、５．３５（ｍ，１Ｈ）、７．１８（ｍ，２Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，１１Ｈ）。

【０２０４】

実施例１４：（３ＥＺ，５Ｒ）－５－［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）エチル］－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化４０】



Ｎ－（２－アミノフェニル）－３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパンアミド（実施例１２）から出発すること以外は、実施例１１の調製に使用したのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：５１％。ＨＰＬＣ純度：８９％

【０２０５】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４３７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

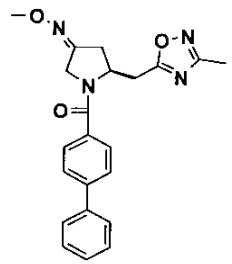
【０２０６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．００－３．３５（ｍ，６Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）、４．０５－４．５５（ｍ，２Ｈ）、４．９９（ｍ，１Ｈ）、７．１５－７．７５（ｍ，１３Ｈ）。

【０２０７】

実施例１５：（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－［（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル］ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化４１】

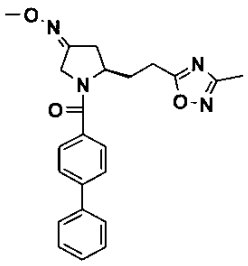


［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３ｍｌ）に入れた溶液に、Ｎ’－ヒドロキシエタンイミドアミド（１２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＣ（３６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１時間３０分攪拌した。沈殿物を濾過し、溶液を、真空中で濃縮した。ピリジン（１ｍｌ）を加え、反応混合物を、一晩還流しながら撹拌した。溶媒を除去し、ジクロロメタンを加えた。有機相を、１Ｎ　ＨＣｌ、続いてＮａＨＣＯ$_{3}$で洗浄した。有機相を、乾燥し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン、４０：６０）で精製して、（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－［（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル］ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム（５６ｍｇ）がもたらされた。収率：９１％。ＨＰＬＣ純度：９０％

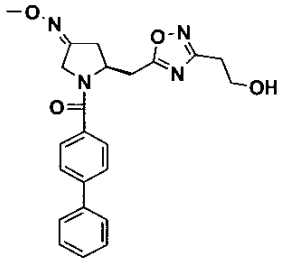
【０２０８】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：３８９（Ｍ－Ｈ）$^{-}$；ＥＳＩ＋：３５９（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、

３９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０２０９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．６５－３．１０（ｍ，２Ｈ）、３．２７（ｍ，２Ｈ）、３．８３（ｓ，３Ｈ）、４．２０（ｍ，２Ｈ）、５．１５（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。
【０２１０】
実施例１６：（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－［２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）エチル］ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
【化４２】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例１５の調製に使用するのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：８１％。ＨＰＬＣ純度：８５％
【０２１１】
ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：３７３（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^{+}$、４０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０２１２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．００－３．１０（ｍ，６Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、４．０５－４．５５（ｍ，２Ｈ）、５．０５（ｍ，１Ｈ）、７．３０～７．７５（ｍ，９Ｈ）。
【０２１３】
実施例１７：（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－｛［３－（２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］メチル｝ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム
【化４３】



［（２Ｓ，４ＥＺ）－１（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸（中間体７、５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２ｍｌ）に入れた溶液に、ＣＤＩ（３７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１時間３０分撹拌した。その後、Ｎ’，３－ジヒドロキシ－プロパンイミドアミド（１６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ピリジン（３４ｍｌ、０．１４ｍｍｏｌ）のテ

トラヒドロフラン溶液を加え、反応混合物を、一晩還流しながら撹拌した。溶媒を除去し、酢酸エチルを加えた。有機相を、５％クエン酸、NH_4Cl、$NaHCO_3$、続いて塩水で洗浄した。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－｛［３－（２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］メチル｝ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム（１９ｍｇ）がもたらされた。収率：２７％。ＨＰＬＣ純度：９４％

【０２１４】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ－：４１９（Ｍ－Ｈ）$^-$；ＥＳＩ＋：３８９（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^+$、４２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

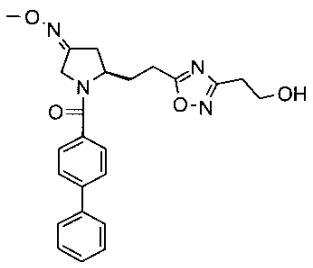
【０２１５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：２．７０－３．５０（ｍ，６Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、３．９４（ｍ，２Ｈ）、４．１１（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｍ，１Ｈ）、５．３０（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０２１６】

実施例１８：（３ＥＺ，５Ｒ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－｛２－［３－（２－ヒドロキシエチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］エチル｝ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム

【化４４】



３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸（中間体８）から出発すること以外は、実施例１７の調製に使用するのと同じ方法で、標題化合物が与えられた。収率：３７％。ＨＰＬＣ純度：９６％

【０２１７】

ＬＣＭＳ：ＥＳＩ＋：４０３（Ｍ－ＭｅＯＨ＋Ｈ）$^+$、４２０（Ｍ－Ｍｅ＋Ｈ）$^+$、４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２１８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：２．００－３．１０（ｍ，８Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、３．９７（ｍ，２Ｈ）、４．０５－４．５５（ｍ，２Ｈ）、５．０３（ｍ，１Ｈ）、７．３０－７．７５（ｍ，９Ｈ）。

【０２１９】

実施例１９：薬剤調合物の調製

以下の調合物の例は、本発明による典型的な薬剤組成物を例示する。

【０２２０】

調合物１－錠剤

式（Ｉ）のピロリジン化合物を、乾燥粉末として、およそ１：２の重量分配で、乾燥ゼラチンバインダーと混合する。微量のステアリン酸マグネシウムを、滑沢剤として加える。混合物を、タブレット成形機で、２４０～２７０ｍｇの錠剤（活性なピロリジン化合物を錠剤あたり８０～９０ｍｇ）に形成する。

【０２２１】

調合物２－カプセル
式（Ｉ）のピロリジン化合物を、乾燥粉末として、およそ１：１の重量比で、デンプン希釈剤と混合する。混合物を、２５０ｍｇのカプセル（活性なピロリジン化合物をカプセルあたり１２５ｍｇ）に充填する。
【０２２２】
調合物３－液体
式（Ｉ）のピロリジン化合物（１２５０ｍｇ）、スクロース（１．７５ｇ）、およびキサンタンガム（４ｍｇ）をブレンドし、Ｎｏ．１０メッシュのＵ．Ｓ．ふるいを通し、その後、あらかじめ調製された微結晶性セルロースとカルボキシルメチルセルロースナトリウム（１１：８９、５０ｍｇ）の水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム（１０ｍｇ）、フレーバー、および着色料を、水で希釈し、撹拌しながら加える。その後、十分な水を加え、総体積を５ｍＬとする。
【０２２３】
調合物４－錠剤
式（Ｉ）のピロリジン化合物を、乾燥粉末として、およそ１：２の重量比で、乾燥ゼラチンバインダーと混合する。微量のステアリン酸マグネシウムを、滑沢剤として加える。混合物を、タブレット成形機で、４５０～９００ｍｇの錠剤（活性なピロリジン化合物を１５０～３００ｍｇ）に形成する。
【０２２４】
調合物５－注射
式（Ｉ）のピロリジン化合物を、注射可能な無菌の緩衝食塩水の水性媒体に溶解し、約５ｍｇ／ｍｌの濃度にする。
【０２２５】
実施例２０：バイオアッセイ
式（Ｉ）に従う化合物は、以下のアッセイにかけることができる：
【０２２６】
ａ）シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ（Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ Ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ Ａｓｓａｙ）（１１）を用いるｈＯＴ受容体上でのｉｎ ｖｉｔｒｏ競合結合アッセイ。
このアッセイにより、ヒトオキシトシン（ｈＯＴ）受容体に対する試験化合物の親和性を決定できる。ＨＥＫ２９３ＥＢＮＡ（ｈＯＴ受容体を発現する細胞）からの細胞膜を、５０ｍＭトリス－ＨＣｌ、ｐＨ ７．４、５ｍＭ $MgCl_2$、および０．１％ ＢＳＡ（ｗ／ｖ）を含有する緩衝液に懸濁した。この膜（２～４μｇ）を、コムギ胚芽凝集素（アマシャム（Ａｍｅｒｓｈａｍ）からのＷＧＡ－ＰＶＴ－ポリエチレンイミンビーズ）でコートされたＳＰＡビーズ０．１ｍｇおよび放射標識された０．２ｎＭ［^{125}Ｉ］－ＯＶＴＡ（ＯＶＴＡは、オルニチン血管作用性（Ｏｒｎｉｔｈｉｎ Ｖａｓｏａｃｔｉｖｅ）、すなわち競合結合実験のためのＯＴの類似体である）と混合した。非特異的結合は、１μＭオキシトシンの存在下で決定された。全アッセイ体積は、１００μｌであった。プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）ＮＢＳプレート）は、３０分間室温で保温し、Ｍｉｂｒｏｂｅｔａ（登録商標）プレートシンチレーションカウンタで計数した。競合結合は、以下の濃度の式（Ｉ）の化合物の存在下で実施された：３０μＭ、１０μＭ、１μＭ、３００ｎＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、１００ｐＭ、１０ｐＭ。競合結合データは、反復的な（ｉｔｅｒａｔｉｖｅ）、非線形、曲線あてはめ（ｃｕｒｖｅ－ｆｉｔｔｉｎｇ）プログラムである「プリズム（Ｐｒｉｓｍ）」（グラフパッドソフトウェア・インコーポレイティッド（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ）を使用して分析した。
【０２２７】
ＯＴ－受容体への^{125}Ｉ－ＯＶＴＡの結合を抑制する式（Ｉ）のピロリジン誘導体の能力を、上記のｉｎ ｖｉｔｒｏのバイオアッセイを使用して評価した。いくつかの実施例の化合物についての典型的な値を、表Ｉに示す。上記実施例からの試験化合物の結合親和性を、阻害定数によって示す（Ｋｉ；ｎＭ）。これらの値から、式（Ｉ）に従う前記試験

化合物が、オキシトシン受容体に対する重要な結合を確かに示すことを推論できる。

【０２２８】

【表１】

表１

実施例番号	ＩＵＰＡＣ名	結合親和性 ｈＯＴ－Ｒ （Ｋｉ［ｎＭ］）
1	［（２Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸メチル	３７
2	３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］プロパン酸メチル	１４４
3	［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］酢酸シクロペンチル	４６
5	２－［（２Ｓ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４－（メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］アセトアミド	６７
6	３－［（２Ｒ，４ＥＺ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－４（－メトキシイミノ）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］プロパンアミド	７７
9	（３ＥＺ，５Ｓ）－１－（ビフェニル－４－イルカルボニル）－５－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピロリジン－３－オン　Ｏ－メチルオキシム	１４２

【０２２９】

ｂ）機能的なアッセイＮｏ．１：ＦＬＩＰＲ（登録商標）（蛍光定量的な画像形成プレートリーダー（Ｆｌｕｏｒｏｍｅｔｒｉｃ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ））による、オキシトシン仲介性のCa^{2+}動員の抑制

ＯＴ－受容体上でのＯＴの作用により、細胞内の事象の複雑なカスケードが引き起こされ、細胞質内のCa^{2+}濃度が増大する。Ca^{2+}濃度のこの増大は、細胞質への筋小胞体（カルシウム貯蔵部位）からのカルシウム遊離と、Ca^{2+}チャネルを介する細胞外空間からのカルシウム流入との両方に起因する。細胞質へのこのCa^{2+}動員は、子宮収縮をもたらす子宮筋層細胞の収縮機構を引き起こす（１および３）。

【０２３０】

このアッセイにより、式（Ｉ）の試験化合物によるＯＴ／ＯＴ－Ｒ仲介性のカルシウム動員の抑制を測定できる。

【０２３１】

ＦＬＩＰＲ（登録商標）は、同時照射（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ　ｉｌｌｕｍｉｎａｔｉｏｎ）用のレーザー（アルゴンイオンレーザー）を使用し、９６－ウェルプレートの各ウェルを読み込み（冷却されたＣＣＤカメラ）、したがって、多数のサンプルに対する迅速な測定を可能にする蛍光定量的な画像形成デバイス（ｆｌｕｏｒｉｍｅｔｒｉｃ　ｉｍａｇｉｎｇ　ｄｅｖｉｃｅ）である。

【０２３２】

プレートの準備：ＦＬＩＰＲ－プレートを、ＨＥＫ２９３ＥＢＮＡ細胞（ｈＯＴ受容体

を発現するヒト胚腎臓（Ｈｕｍａｎ　Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ　Ｋｉｄｎｅｙ）細胞）を付着するように、ＰＬＬ（ポリ‐Ｌ‐リジン）１０μｇ／ｍｌ＋０．１％ゼラチンでプレコートし、３７℃で３０分から２日間まで保温した。細胞を、９６－ウェルプレート（６００００の細胞／ウェル）に蒔いた。

【０２３３】

ｆｌｕｏ－４を用いた標識：５０μｇのｆｌｕｏ－４（Ca^{2+}感受性の蛍光色素）を、２０μｌ　プルロニン酸（ｐｌｕｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）（ＤＭＳＯ中に２０％）に溶解した。次いで、溶解したｆｌｕｏ－４を、１０ｍｌのＤＭＥＭ（ダベッコの最小必須培地（Ｄｕｂｅｃｃｏ’ｓ　Ｍｉｎｉｍａｌ　Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ　Ｍｅｄｉｕｍ））－Ｆ１２培地に希釈した。プレートは、ＤＭＥＭ－Ｆ１２培地で１回洗浄した。ｆｌｕｏ－４含有ＤＭＥＭ－Ｆ１２培地１００μｌを、ＨＥＫ細胞に加え、この蛍光培地中で１．５～２時間保温した。Ｆｌｕｏ－４は、細胞の細胞質に取り込まれる。

【０２３４】

緩衝液：１４５ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＫＣｌ、１ｍＭ　$MgCl_2$、１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、１０ｍＭグルコース、ＥＧＴＡ（エチレン－ビスオキシエチレンニトリロ四酢酸）。ｐＨを、７．４に調整した。

【０２３５】

アッセイの実行：式（Ｉ）の化合物（５ｘ）を上の緩衝液（１ｘ）に入れたもの、最低８０μｌ／ウェルを調製した（９６－ウェルプレート）。式（Ｉ）の化合物を、様々な濃度（３０μＭ、１０μＭ、１μＭ、３００ｎＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、１００ｐＭ、１０ｐＭ）で、９６ウェルプレートに加えた。ＯＴは、４０ｎＭの濃度で加えた。

【０２３６】

その後、式（Ｉ）の化合物が存在する場合としない場合のＦｌｕｏ－４の相対的な蛍光（λ_{ex}＝４８８ｎｍ、λ_{em}＝５９０ｎｍ）を、ＦＬＩＰＲによって測定する。マーカーの蛍光は、Ca^{2+}の量に対して感受性であるので、Ca^{2+}の移動を検出できる。次いで、オキシトシン受容体により仲介されるオキシトシン誘発性細胞内Ca^{2+}動員と拮抗する、式（Ｉ）の化合物の能力を決定できる。

【０２３７】

ｃ）機能的なアッセイＮｏ．２：ＩＰ３（イノシトール三リン酸）の抑制－ＨＥＫ／ＥＢＮＡ－ＯＴＲ細胞における合成

ＯＴ－受容体上でのＯＴの相互作用は、ＩＰ３（すなわち子宮収縮を引き起こすプロセスに関与する、筋小胞体からのCa^{2+}放出のためのセカンドメッセンジャー）の合成をもたらす（３）。

【０２３８】

このアッセイを使用して、式（Ｉ）の試験化合物を用いることによるＯＴ／ＯＴ－Ｒ仲介性のＩＰ３合成の抑制を示すことができる。

【０２３９】

細胞の刺激：ＨＥＫ／ＥＢＮＡ　ＯＴＲ（ラットまたはヒト）細胞を、コースター（ｃｏｓｔａｒ）１２ウェルプレートに蒔き、１％　ＦＣＳ（０．５ｍｌ／ウェル）で４μＣｉ／ｍｌ放射標識させた［^3H］－イノシトールと共に、また、イノシトールの補足なしで、１５～２４時間平衡化させる。標識を含有する培地を、吸引する。ＤＭＥＭ培地（ＦＣＳ、イノシトールなし、２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジン－エタンスルホン酸）、１０ｍＭ　ＬｉＣｌ（新たに調製された）を含有する１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡを加え、３７℃で１０～１５分間保温する。アゴニスト（すなわち１０ｎＭの濃度で使用されるオキシトシン）およびアンタゴニスト（すなわち、式（Ｉ）の試験化合物を、１０μＭ、１μＭ、３００ｎＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、１００ｐＭ、１０ｐＭ、３ｐＭの濃度で使用できる）を、必要な時点（１５～４５分）で加え、続いて培地の吸引を行うことができる。ＯＴの存在下では、放射標識されたイノシトールは、放射標識されたＩＰ３に転換される。ＯＴ－受容体でＯＴと拮抗することは、ＩＰ３形成を抑制する。

【０２４０】
放射標識されたＩＰ３の量は、その後の後処理（ｗｏｒｋ－ｕｐ）を介して決定できる。１ｍｌの停止液（すなわち０．４Ｍの過塩素酸）を用いて反応を止め、室温で、５～１０分間静置する。次いで、０．８ｍｌを、０．４ｍｌの中和溶液（０．７２Ｍ　ＫＯＨ／０．６Ｍ　$KHCO_3$）を含有する管に移し、この管をボルテックスし、少なくとも２時間冷温に保つ。
【０２４１】
ＩＰのもの（ＩＰ’ｓ）の分離：サンプルを、３０００～４０００ｒｐｍで卓上遠心機で１５分間遠心させる。上清１ｍｌを、２．５ｍｌ　H_2Oを含有している新しい管に移す。圧縮（ｐａｃｋｅｄ）樹脂（Ｄｏｗｅｘ　ＡＧ１Ｘ８）を、２０ｍｌのH_2Oで平衡化させ、完全なサンプルを、クロマトグラフィーカラムに注入して、混合物を分離する。遊離のイノシトールを除去するために、１０ｍｌ　H_2Oで２回、洗浄を行う。
【０２４２】
ＩＰのもの（ＩＰ’ｓ）全体の溶離：溶離は、３ｍｌ　１Ｍ　ギ酸アンモニウム／０．１Ｍ　ギ酸を使用して達成される。シンチレーション液の７ｍｌを加えた後、溶離液を、シンチレーション計数管に収集する。［^3H］－ＩＰ３の量を、シンチレーション（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｎｇ）カウンタによって決定する。
【０２４３】
オキシトシン受容体によって仲介されるオキシトシン誘発性ＩＰ３合成と効率的に拮抗する、式（Ｉ）の化合物の能力は、上記のｉｎ　ｖｉｔｒｏのバイオアッセイを使用して評価できる。
【０２４４】
ｄ）子宮収縮の抑制のためのｉｎ　ｖｉｖｏモデル
このアッセイによって、早期分娩、早産のｉｎ　ｖｉｖｏモデルにおける、試験される化合物の生物学的効果が評価される。
【０２４５】
非妊娠（ｎｏｎ－ｐｒｅｇｎａｎｔ）チャールズリバー（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）ＣＤ（ＳＤ）ＢＲ雌ラット（生後９～１０週）、２００～２５０ｇを、実験の１８時間および２４時間前に、２５０のμｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．ジエチルスチルベストロール（ＤＥＳ）で処理した。アッセイのために、この動物に、ウレタン（１．７５ｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）で麻酔をかけ、恒温の（ｈｏｍｅｏｔｈｅｒｍｉｃ）手術台上に置いた。気管を分離（ｉｓｏｌａｔｅ）し、適切なポリエチレン（ＰＥ）管を用いてカニューレを挿入した。下腹部レベルで正中切開を行い、片方の子宮角を露出させ、その頭側の端は、ＰＥ２４０管を用いてカニューレを挿入し、０．２ｍｌの無菌の生理食塩水で内部孔部を満たした後に、Ｐ２３ＩＤグールドステーセム（Ｇｏｕｌｄ　Ｓｔａｔｈａｍ）圧力トランスジューサを介する「ジェミニ（Ｇｅｍｉｎｉ）」増幅（ａｍｐｌｉｆｙｉｎｇ）／記録（ｒｅｃｏｒｄｉｎｇ）システムに接続した。
【０２４６】
片方の頸静脈を分離し、投薬シリンジを介する試験化合物のｉ．ｖ．投与経路を提供するために、ＰＥ６０管を用いてカニューレを挿入し、翼状針に接続する。
【０２４７】
試験化合物の十二指腸内投与の場合、十二指腸を分離し、その壁における小さい切開部を介して同じようにカニューレを挿入できる。
【０２４８】
片方の頸動脈も分離し、ＰＥ６０カテーテルを用いてカニューレを挿入し、血液サンプル収集のための適切なシリンジに接続する。
【０２４９】
安定化期間の後、実験全体を通して、同じ用量のオキシトシンを、３０分間隔で、静脈内に繰り返し注入した。同じＯＴ刺激（選択された用量のオキシトシン）に対して子宮の再現性の収縮応答が得られた場合、この用量の試験化合物または基準化合物（賦形剤）を

投与した。抑制効果およびこれらの効果の回復能を評価するために、同じ用量のオキシトシンのさらなる注入サイクルを、治療後適切な時間続けた（３０分間隔のＯＴ注入）。

【０２５０】

オキシトシンに対する子宮の収縮応答は、収縮の子宮内圧および回数を測定することによって定量化した。基準および試験化合物の効果は、治療前と治療後の圧力の値を比較することによって評価した。さらに、子宮の収縮は、試験化合物投与の５、４０、７５、１１０、１４５、および１８０分後に測定した。

【０２５１】

式（Ｉ）に述べられるピロリジン誘導体の活性は、上記のｉｎ　ｖｉｖｏバイオアッセイを使用して評価できる。

【０２５２】

参考文献：

１．ギンプル　Ｇ．（Ｇｉｍｐｌ　Ｇ．）およびファーレンホルト，Ｆ．（Ｆａｈｒｅｎｈｏｌｚ，Ｆ．）「Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ」２００１年、８１、６２９～６８３

２．マギー，Ｍ．（Ｍａｇｇｉ，Ｍ．）他「Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂｏｌ．」１９９０年、７０、１１４２～１１５４。

３．ミッチェル，Ｂ．Ｆ．（Ｍｉｔｃｈｅｌｌ，Ｂ．Ｆ．）およびシュミット，Ｂ．（Ｓｃｈｍｉｄ，Ｂ．）「Ｊ．Ｓｏｃ．Ｇｙｎｅｃｏｌ．Ｉｎｖｅｓｔ．」２００１年、８，１２２～３３。

４．トルトン，Ｓ．（Ｔｈｏｒｔｏｎ，Ｓ．）他、「実験生理学（Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ）」２００１年；８６、２９７～３０２。

５．エヴァンズＢ．Ｅ．（ＥｖａｎｓＢ．Ｅ．）他「Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．」１９９２年、３５、３９１９～３９２７。

６．ジェンナーロ，Ａ．Ｒ．（Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａ．Ｒ．）他、「レミントンの薬学（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）」、第２０版、２０００年、マルク出版社（Ｍａｒｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ）、イーストン（Ｅａｓｔｏｎ）、ペンシルバニア（Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）

７．Ｔ．Ｗ．グリーン（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ）他　ジョンワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイティッド（Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ　Ｉｎｃ）、第３版、１９９９年。

８．Ｒ．Ｃ．ラロック（Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ）、ワイリー（Ｗｉｌｅｙ）　ＶＣＨ　１９９９年。

９．Ｅ．ブレイトマイアー（Ｅ．Ｂｒｅｉｔｍａｉｅｒ）、Ｗ．フェルター（Ｗ．　Ｖｏｅｌｔｅｒ）「炭素－１３　ＮＭＲ分光法（Ｃａｒｂｏｎ－１３　ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ）」、第３版、２４０ページ、ＶＣＨ、１９８７。

１０．フィリップＪ．コシエンスキー（Ｐｈｉｌｉｐ　Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ）、「保護基」内、ティーメ社（Ｇｅｏｒｇ　Ｔｈｉｅｍｅ　Ｖｅｒｌａｇ）　シュツットガルト（Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ）、ニューヨーク、１９９４年。

１１．クック，Ｎ．Ｄ．（Ｃｏｏｋ，Ｎ．Ｄ．）他「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　１９９２；ｐ．４９～５３

１２．国際公開第０１／７２７０５号パンフレット（アプライドリサーチシステムズ・エーアールエス・ホールディング（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　ＡＲＳ　Ｈｏｌｄｉｎｇ））

１３．国際公開第０２／０７４７４１号パンフレット（アプライドリサーチシステムズ・エーアールエス・ホールディング（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　ＡＲＳ　Ｈｏｌｄｉｎｇ））

１４．国際公開第０２／１０２７９９号パンフレット（アプライドリサーチシステムズ・エーアールエス・ホールディング（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　ＡＲＳ　Ｈｏｌｄｉｎｇ））

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 413/06	*(2006.01)*	C07D 413/06	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K 31/4245	
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P 15/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(74)代理人 100127085
弁理士 越阪部 倫子
(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100145436
弁理士 小池 慎太郎
(74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一
(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博
(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知
(74)代理人 100093665
弁理士 蛯谷 厚志
(72)発明者 シュワルツ，マティアス
スイス国，セアッシュー１２０１ ジュネーブ，リュ フィリップ プランタムール，４３
(72)発明者 ジョランールブラン，カトリーヌ
フランス国，エフー７４２７０ コンタミンーサルジン，シェ リュー
(72)発明者 バローニュ，デルフィーヌ
フランス国，６４８００ アソン，シュマン バーバシュ，４

審査官 冨永 保

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D
A61K
CA/REGISTRY(STN)