

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

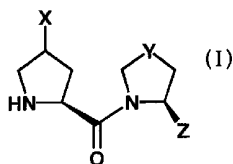
(10) 国際公開番号  
WO 02/14271 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/14, 417/14, 498/04, 487/04, A61K 31/401, 31/454, 31/4439, 31/427, 31/4709, 31/5377, 31/438, 31/496, 31/506, 31/517, 31/5025, 31/551, A61P 43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06906
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北嶋 浩 (KI-TAJIMA, Hiroshi) [JP/JP]. 坂下 弘 (SAKASHITA, Hiroshi) [JP/JP]. 赤星文彦 (AKAHOSHI, Fumihiko) [JP/JP]. 林 義治 (HAYASHI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウェルファイド株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP).
- (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2000-243217 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP
- 特願 2000-400296 2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: プロリン誘導体及びその医薬用途

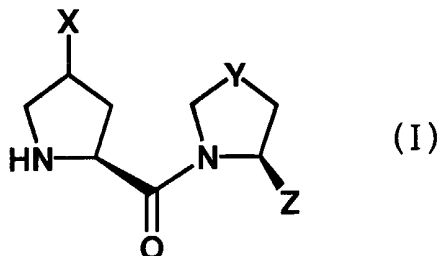


(57) Abstract: The invention aims at providing compounds which exhibit therapeutic effects through the inhibition of DPP-IV and are satisfactory as drugs. The invention has been accomplished by finding that  $\gamma$ -substituted proline derivatives of the general formula (I) exhibit potent DPP-IV inhibitory activities and improving the same in stability. [In the general formula, each symbol is as defined in the description.]

(57) 要約:

本発明目的はD P P - I V阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物を提供することにある。

本発明者らは、式 ( I )



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]

で表されるプロリンの $\gamma$ 位に置換基を導入した誘導体が強力なD P P - I V阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めることにより本発明を完成した。

WO 02/14271 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

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。

## 明細書

## プロリン誘導体及びその医薬用途

## 発明の属する技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - I V) 阻害作用を示し、糖尿病、肥満、H I V 感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患等の治療又は予防に有用なプロリン誘導体又はその塩に関する。

## 技術背景

D P P - I V は N 末端から 2 番目にプロリン (アラニン、ヒドロキシプロリンでもよい) を有するアミノ酸配列を認識し、ジペプチド X a a - P r o を産生するセリンプロテアーゼである (X a a は任意のアミノ酸、P r o は L - プロリンを示す)。D P P - I V は、哺乳動物組織中に広く分布し、特に血液、腎臓、腸管上皮及び胎盤に存在することが知られている。

哺乳動物における D P P - I V の生理学的役割は完全には解明されていないが、神経ペプチドの分解〔ヘイマン (H e y m a n n) 等、F E B S レターズ (F E B S L e t t e r s) 第 9 1 巻、3 6 0 - 3 6 4 頁 (1 9 7 8) 〕、T 細胞の活性化〔ショーン (S c h o n) 等、バイオメディカ・バイオキミカ・アクタ (B i o m e d i c a B i o c h i m i c a A c t a) 第 4 4 巻、K 9 - K 1 5 頁 (1 9 8 5) 〕、転移性腫瘍細胞の内皮への接着〔ジョンソン (J o h n s o n) 等、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J o u r n a l o f C e l l B i o l o g y) 、第 1 2 1 巻、1 4 2 3 - 1 4 3 2 頁 (1 9 9 3) 〕、H I V ウイルスのリンパ球への侵入〔カレバウト (C a l l e b a u t) 等、サイエンス (S c i e n c e) 第 2 6 2 巻、2 0 4 5 - 2 0 5 0 頁 (1 9 9 3) 〕等の広範囲にわたる生体機能に関与することが明らかにされつつある。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (G L P - 1) を不活性化する酵素としての D P P - I V の役割が注目されている〔デアコン (D e a c o n) 等、ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (J o u r n a l o f C l i n i c a l E n d o c r i n o l o g y a n d M e t a b o l i s m) 〕

、第80巻、952-957頁(1995)〕。

GLP-1は生体内においては数分で代謝されることが知られている。その中でも特にDPP-IVによる代謝は重要であり、GLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を産生する〔デアコン(Deacon)等、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー(American Journal of Physiology)、第271巻、E458-E464頁(1996)〕。加えて、この不活性型GLP-1がGLP-1レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化すると考えられている〔ヌーゼン(Knudsen)等、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、第318巻、429-435頁(1996)〕。したがって、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法はGLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV阻害薬はインスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)患者にとって、遷延性低血糖などの副作用を伴わずに食後高血糖を是正するための優れた治療方法になり得るものと期待されている。

DPP-IV阻害薬に関する特許出願には以下のようなものがある。特表平9-509921号公報には(S)-2-シアノー-1-L-プロリンピロリジン誘導体が開示されている。これにおいて開示された化合物のL-プロリン部分に相当するL- $\alpha$ -アミノ酸は疎水性側鎖を有する事を特徴とする。

また、WO99/61431公報には天然アミノ酸とチアゾリジン又はピロリジンからなる化合物がDPP-IV阻害作用を示すことが記載されている。

#### 発明の開示

現在までに多くのDPP-IV阻害薬が報告されているが〔オウガスチンス(Augustyns)等、カレント・メディシナル・ケミストリー(Current Medicinal Chemistry)、第6巻、311-327頁(1999)〕、いずれの化合物も、阻害活性、生体内における安定性及び安全性が十分とは言えず、医薬品として満足出来るものではない。したがって、DPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物の開発

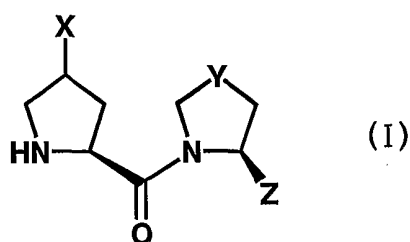


が望まれている。

本発明者らは、上記の点に鑑み新規DPP-IV阻害薬の開発を目的とし鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、プロリンの $\gamma$ 位に置換基を導入した誘導体が強力なDPP-IV阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の化合物に関する。

(1) 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8$

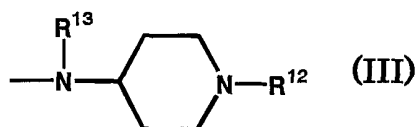
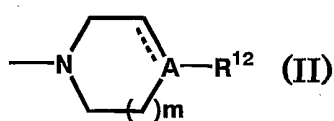
$\text{SO}_2\text{R}^9$  ( $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-\text{OR}^{10}$ 又は $-\text{OCOR}^{11}$  ( $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

$\text{Y}$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、

$\text{Z}$ は水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(2) 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

—  
.....

は単結合又は二重結合を示し、

$\text{R}^{12}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 及び $\text{R}^{21}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{19}$ と $\text{R}^{20}$ はそれぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを

形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

$R^{13}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

$m$ は1又は2を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

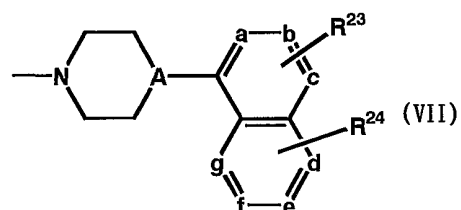
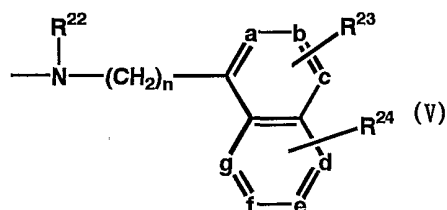
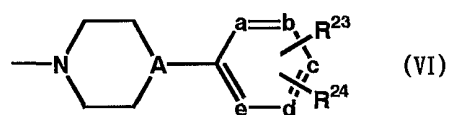
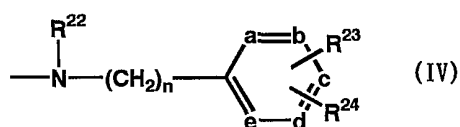
ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

—  
—  
—

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。} から選ばれる置換基である前記(1)に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(3) 一般式(I)のXが下式



〔式中、 $R^{22}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル

、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{27}$ 、 $-\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{COOR}^{29}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$ 又は $-\text{CONR}^{33}\text{R}^{34}$  ( $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{33}$ 及び $\text{R}^{34}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は $\text{R}^{25}$ と $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{33}$ と $\text{R}^{34}$ はそれぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、gは全て炭素原子であるか、又は、いずれか1つ又は2つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

nは0、1、2又は3を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

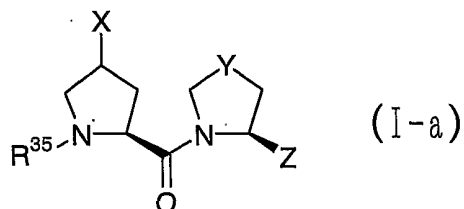
なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)から選ばれる置換基で示される前記(1)又は(2)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(4) 一般式(I)においてXの結合している不斉炭素がS配置で表され、Xが式(VI)又は(VII)の基であり、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Yが硫黄原子であり、Zが水素原子である前記(1)から(3)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(5) 一般式(I)においてXが水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい

い3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリミジニルアミノであり、Xが結合している不斉炭素がS配置で表される前記(1)に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(6) 一般式(I-a)

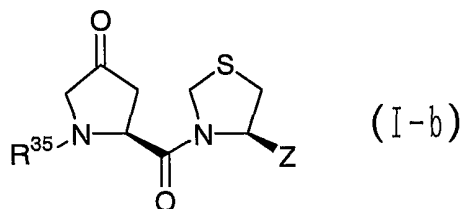


〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-NR^8SO_2R^9$  ( $R^8$ 、 $R^9$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示し、Yは $CH_2$ 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 又は $SO_2$ を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 $R^{35}$ は $-COR^{41}$  ( $R^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $\text{R}^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

(7) 一般式 (I-b)



[式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 $\text{R}^{35}$ は $-\text{COR}^{41}$  ( $\text{R}^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $\text{R}^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]で表される化合物。

さらに本発明は、以下の医薬用組成物に関する。

(8) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

(9) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

(10) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

(11) 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症

、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである前記（１０）に記載の治療剤。

本明細書中で使用されている各記号について以下に説明する。

アルキルとは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを意味し、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、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。

アシルは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、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、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、好ましくは炭素数３～７で、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

シクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状又は分岐鎖状のシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピルメチル、２-シクロブチルエチル、３-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、２-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

アリールとしては、好ましくはフェニル、ナフチル、又はオルト融合した二環式の基で８～１０個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル）等が挙げられる。

アリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、３-フェニルプロピル、１-ナフチルメチル、２-（１-ナフチル）エチル、２-（２-ナフチル）エチル、３-（２-ナフチル）プロピル等が挙げられる。

アリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルケニル部は、好ましくは炭素数２～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばスチリル等が挙げられる。

ヘテロアリールとは、好ましくは炭素及び１～４個のヘテロ原子（酸素、硫黄又は窒素）を有する５～６員環基、又はそれから誘導される８～１０個の環原子

を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンズ誘導体、若しくはプロペニレン、トリメチレン若しくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、並びにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-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、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリダジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサジニル等が挙げられる。

ヘテロアリールアルキルとは、そのヘテロアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~3で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル、4-イミダゾリルメチル等が挙げられる。

ヘテロサイクルとは、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子(酸素又は硫黄)を有していてもよく、飽和または不飽和であってもよい、単環の4~7員環基またはスピロ環である10~11員環基であり、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル、チオモルホリノ、オキシチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、3-アザスピロ[5, 5]ウンデシル、1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デシル等が挙げられる。



さらに、上記ヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環（例えば、ベンゼン環またはピリジン環等）が縮合していてもよくその具体的な例としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、フタルイミド、インドリル等が挙げられる。

ハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

ハロアルキルとしては、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、以下に示す1または2個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

これらの置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-ピペリジニル、2-モルホリノエチル、3-ピコリル、アリールアルキル、 $-COOR_a$ 、 $-CH_2COOR_a$ 、 $-OCH_2COOR_a$ 、 $-CONR_bR_c$ 、 $-CH_2CQN R_bR_c$ （Qは=O又は=Sを示す。）、 $-OCH_2CONR_bR_c$ 、 $-COO(CH_2)_2NR_eR_f$ 、 $-SO_2T_1$ 、 $-CONR_dSO_2T_1$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-NR_gCHO$ 、 $-NR_gCOT_2$ 、 $-NR_gCOOT_2$ 、 $-NR_gCONR_iR_j$ 、 $-NR_kSO_2T_3$ 、 $-SO_2NR_lR_m$ 、 $-SO_2NR_nCOT_4$ 、メチレンジオキシ、エチレンオキシ等が挙げられる。

これらの置換基は、さらに置換基を有していてもよく、例えば、置換基を有するフェニル、2-ピリジル、4-ピペリジニルとしては、4-シアノフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、5-シアノ-2-ピリジル、1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。

アルコキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、オクチルチオ等が挙げられる。アシロキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、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、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

また、 $R_a \sim R_n$ は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NR_b R_c$ 、 $-NR_e R_f$ 、 $-NR_i R_j$ 、 $-NR_l R_m$ における $R_b$ と $R_c$ 、 $R_e$ と $R_f$ 、 $R_i$ と $R_j$ 、 $R_l$ と $R_m$ は、それぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく（前述と同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい。）、さらに $-NR_e R_f$ は $=O$ を有するヘテロアリール（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンズオキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。 $T_1 \sim T_4$ は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。

化合物(I)においてXが結合している不斉炭素により、化合物(I)は光学活性体又はジアステレオマー混合物として存在することができるが、当該ジアステレオマー混合物は公知の手法により各光学活性体に分離することができる。

化合物(I)は多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができる。

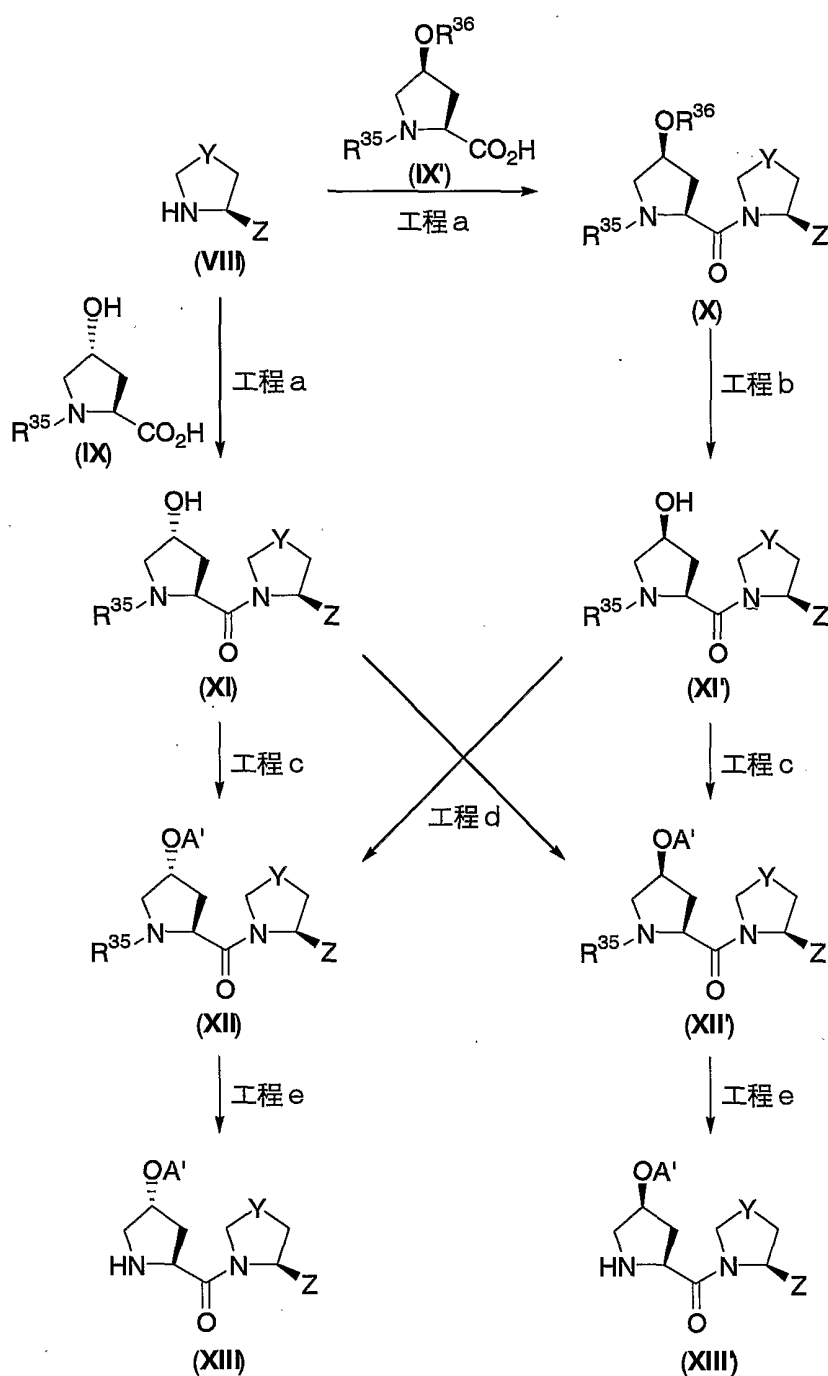
したがって、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形

体、互変異性体、及びそれらの任意の混合物等を含有するものである。

化合物（I）の医薬上許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

本発明のL-プロリン誘導体は、以下の方法により製造することができる。  
スキーム1に、一般式（I）においてXが $-OR^{10}$ 、または、 $-OCOR^{11}$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム1



〔式中、R<sup>35</sup>はアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz））を示し、R<sup>36</sup>は水酸基の保護基（例えば、tert-ブチルジメチルメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル）を示し、A'はR<sup>10</sup>又はCOR<sup>11</sup>を示す。他の各記号は前記と同義である。〕

一般式 (V I I I) で示される化合物の Z がシアノの場合には文献記載の手法〔アシュワース (Ashworth) 等、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第 6 巻、1163-1166 頁 (1996)〕であるか、又はこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製できる。また、一般式 (I X') で示される化合物〔以下化合物 (I X') と記す〕は、ヒドロキシプロリン誘導体の水酸基を常法によりシリル化して調製できる。

工程 a: 化合物 (V I I I) と化合物 (I X) を反応させてアミド化合物 (X I) を、又は化合物 (V I I I) と化合物 (I X') を反応させてアミド化合物 (X) を得る工程である。

化合物 (I X) 又は (I X') のカルボン酸を活性化する縮合剤として、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC) 又はその塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ)、カルボジイミダゾール (CDI)、ジエチルホスホリルシアニド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、クロロギ酸イソブチル、塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチル等が挙げられる。これらの縮合剤を単独で、あるいは N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、又は 3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOObt)、又は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の添加剤を組み合わせ用いる。

当該反応は通常不活性溶媒中で行われ、用いられる不活性溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。また、当該縮合は、通常 -30 ~ 80 °C の温度で行われ、好ましくは -10 ~ 25 °C で行われる。

工程 b : 化合物 (X) を脱保護させて化合物 (X I' ) を得る工程である。

この反応はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を用いて行うことができ、この際、酢酸等の酸を用いて反応液を緩衝するのが好ましく、通常  $-30 \sim 70^{\circ}\text{C}$  の温度下で、10 分～24 時間で行われる。

工程 c : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I) を、又は化合物 (X I' ) を反応させて化合物 (X I I' ) を得る工程である。

化合物 (X I) 又は (X I' ) の水酸基を通常の方法でアシル化することにより、 $A'$  が  $\text{COR}^{11}$  である一般式 (X I I) 又は (X I I' ) の化合物をそれぞれ得ることができる。この  $R^{11}$  がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである化合物 (X I I) 又は (X I I' ) の合成法としては、酸ハライドのような活性化カルボン酸誘導体を使用する方法、カルボン酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。

また、化合物 (X I) 又は (X I' ) の水酸基をアルコラートに変換し、それに続きハロゲン化アルキル等に求核置換反応させることにより、 $A'$  が  $R^{10}$  である一般式 (X I I) 又は (X I I' ) の化合物をそれぞれ得ることができる。反応は、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、アルキルハライド等を用いてテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、通常  $-80 \sim 60^{\circ}\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $-50 \sim 25^{\circ}\text{C}$  で行われる。

工程 d : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I' ) を、又は化合物 (X I' ) を反応させて化合物 (X I I) を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、 $R^{11}\text{COOH}$  又は水酸基を有するアリール、ヘテロアリール類等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常  $-30 \sim 110^{\circ}\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$  の温度で行われる。

また、化合物 (X I) 又は (X I' ) の水酸基をスルホニル化反応させた後、

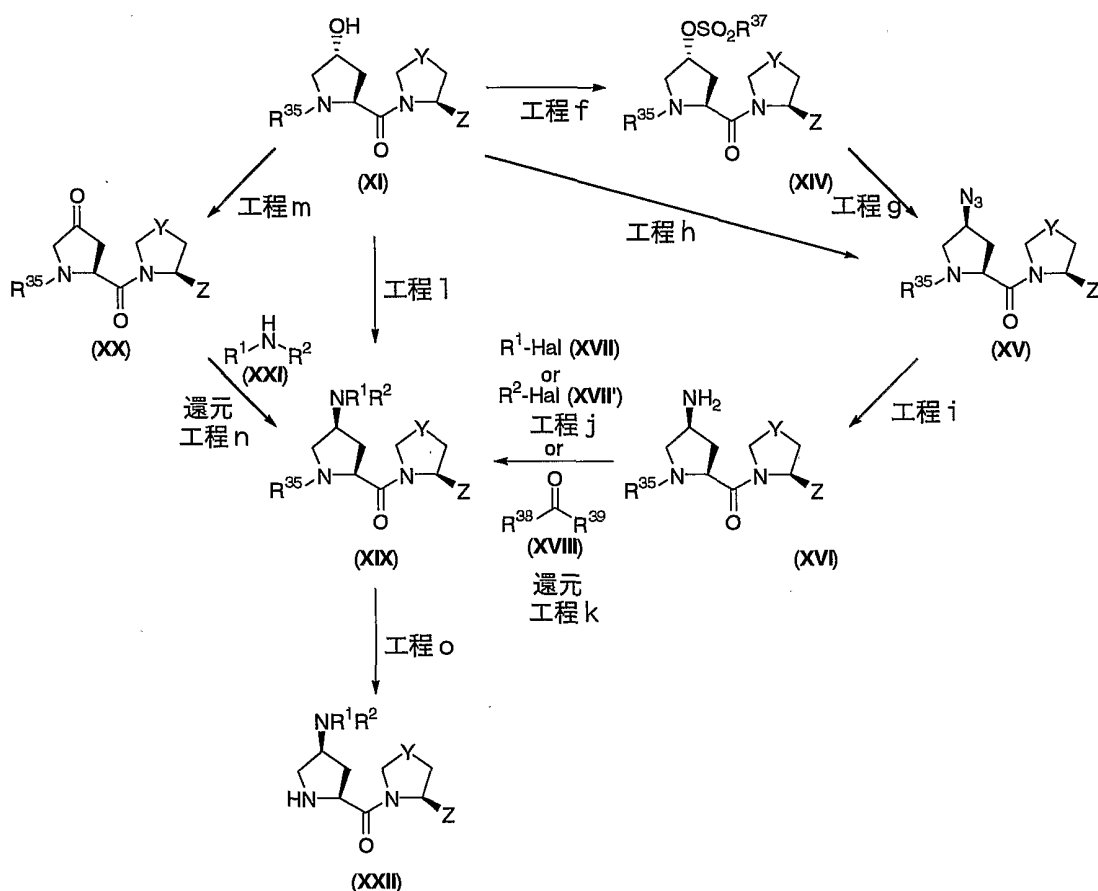
カルボン酸塩を反応させることにより、 $A'$  が  $CO R^{11}$  である一般式 (X I I') ) 又は (X I I) の化合物をそれぞれ得ることができる。スルホニル化反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、通常 $-30 \sim 60^{\circ}C$ で10分から24時間で行われる。続くカルボン酸塩との反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、 $R^{11}COOH$ を用いて、アセトン、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常 $0 \sim 120^{\circ}C$ で10分から24時間で行われる。

工程 e : 化合物 (X I I) を脱保護させて化合物 (X I I I) を得る工程、又は化合物 (X I I') を脱保護させて化合物 (X I I I') を得る工程である。

この反応において、保護基が Boc 基の場合は、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、クロロホルム等の溶媒中、塩化水素又は、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、通常 $-30 \sim 60^{\circ}C$ で10分～24時間反応させて脱保護できる。

スキーム 2 に、一般式 (I) において X が  $-NR^1R^2$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 2



〔式中、 $OSO_2R^{37}$ は脱離基（例えば、トシレート（OTs）、メシレート（OMs）、トリフレート（OTf））を示し、Halはハロゲンを示し、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ は、同一又は異なっているいてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。他の各記号は前記と同義である。〕

工程 f：化合物（XI）の水酸基をスルホニル化反応させて化合物（XIV）を得る工程である。

この反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒



中、通常 $-30\sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度下で、 $10\text{分}\sim 24\text{時間}$ で行われる。

工程 g：化合物 (XIV) をアジド化反応させて化合物 (XV) を得る工程である。

反応は金属アジ化物、例えばアジ化ナトリウムを用いて、N，N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、通常 $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ の温度で $30\text{分}$ から $24\text{時間}$ で行われる。

工程 h：化合物 (XI) から直接、化合物 (XV) を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、アジ化水素、DPPA、アジ化亜鉛ビスピリジン錯塩等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常 $-30\sim 100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。

工程 i：化合物 (XV) を還元して化合物 (XVI) を得る工程である。

この反応としてパラジウム、白金、ニッケル等を用いた接触還元、金属水素化物による還元、トリフェニルホスフィン、チオール、スルフィド、ジボラン、あるいは遷移金属を用いる還元等が挙げられる。

工程 j：化合物 (XVI) と化合物 (XVII) 又は (XVII') を反応させて化合物 (XIX) を得る工程である。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 溶媒の沸点付近の温度で、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

工程 k：化合物 (XVI) と化合物 (XVIIII) を反応させた後に還元して化合物 (XIX) を得る工程である。

この反応は、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等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1，4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよ

く、通常0～100℃の温度下で、10分～20時間で行われる。

工程j又はkは必要に応じて繰り返すことにより、 $R^1$ と $R^2$ が同一又は異なる化合物(XIX)を得ることができる。

工程l：化合物(XI)から直接、化合物(XIX)を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、イミノジカーボネート類、スルホンアミド類、酸性度が高いN-H水素を有している含窒素化合物等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で行われる。

工程m：化合物(XI)を酸化して(XX)を得る工程である。

この反応は、例えば、室温にてピリジン三酸化硫黄錯体及びジメチルスルホキシドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム溶液を使用する方法；オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシド及び3級アミンを使用する方法；無水酢酸及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロ酢酸を触媒として、EDC及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロメタン中、酸化クロミウム(XI)ピリジン錯体を使用する方法；TEMPOフリーラジカルを触媒として、臭化ナトリウムの存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸エチルやトルエン中で使用する方法等がある。

工程n：化合物(XX)と化合物(XXI)を反応させた後に還元して化合物(XIX)を得る工程である。

この反応は、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等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよく、通常0～100℃温度下で、10分～20時間で行われる。

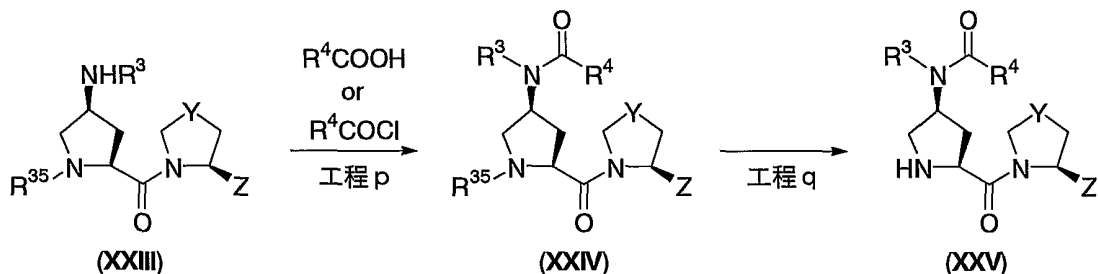
化合物(XXI)は、公知の方法で合成することができる。

工程oはスキーム1の工程eと同様である。

スキーム3に、一般式(I)においてXが $-NR^3COR^4$ である化合物の製造

方法を示す。

スキーム 3



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXIII) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合物 (XIX) の  $R^1$ 、 $R^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程 p：化合物 (XXIII) を反応させアミド化合物 (XXIV) を得る工程である。

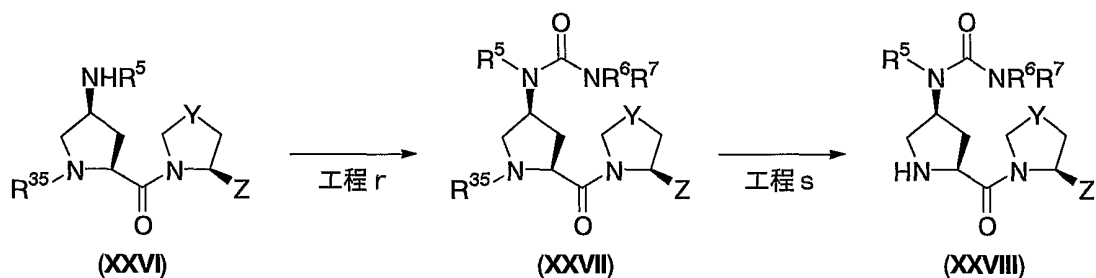
反応は  $R^4\text{COCl}$  を用いるか  $R^4\text{CO}_2\text{H}$  をチオニルクロリド、チオニルブロミド等を用いて酸ハライドにするか、ピバロイルクロリド、クロロギ酸イソブチル等を用いて混合酸無水物とし、トリエチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン等の三級塩基の存在下、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常 0～120℃で 10 分から 10 時間で行われる。

また、 $R^4\text{CO}_2\text{H}$  との反応は、工程 a で示した縮合剤を用いることもでき、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常 -30～80℃の温度で行われ、好ましくは -10～25℃で行われる。

工程 q はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 4 に、一般式 (I) において X が  $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 4



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXVI) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合物 (XIX) の  $R^1$ 、 $R^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程 r : 化合物 (XXVI) を反応させウレア化合物 (XXVII) を得る工程である。

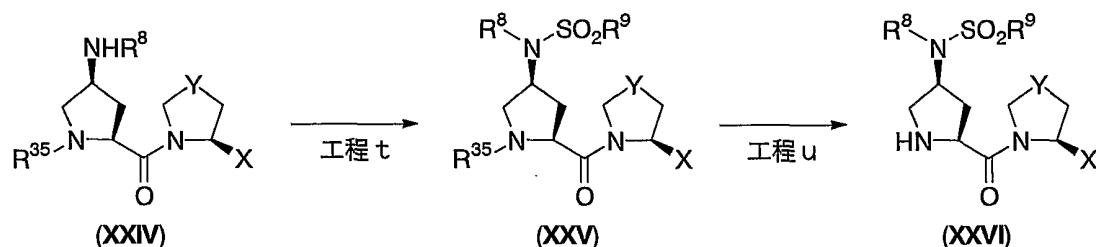
反応は  $R^6-NCO$  等のイソシアナートを用い、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で通常  $-20 \sim 80^\circ\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $0 \sim 25^\circ\text{C}$  で行われる。

また、例えばカルボジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン (トリクロロメチルクロロホルメート) 又はトリホスゲン [ビス (トリクロロメチル) カーボネート] 等を  $R^6 R^7 NH$  で表されるアミンと、トリエチルアミン等の三級塩基とともに使用する方法もある。

工程 s はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 5 に、一般式 (I) において X が  $-NR^8 SO_2 R^9$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 5



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXIX) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合

物 (XIX) の  $R^1$ 、 $R^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程  $\mu$  : 化合物 (XXIX) を反応させスルホンアミド化合物 (XXX) を得る工程である。

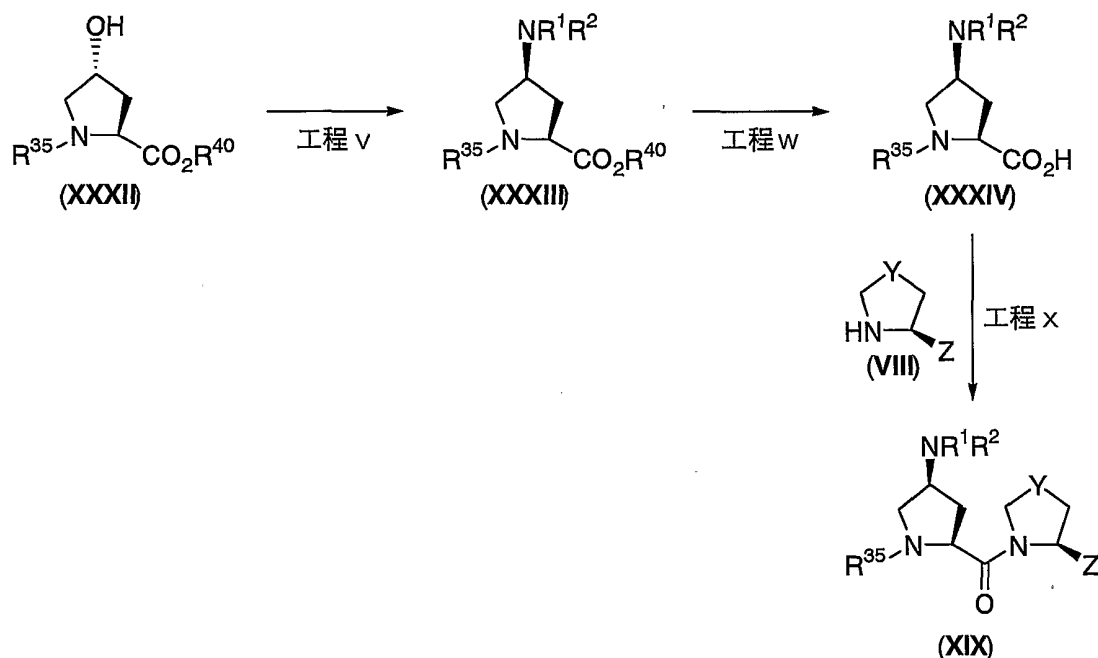
反応は  $R^9-SO_2Cl$  等のスルホニルクロリドを用い、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下、水、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で通常  $-20 \sim 80^\circ C$  の温度で行われる。

又は、化合物 (XXIX) とスルフリルクロリドをトリエチルアミン等の三級塩基の存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応させてスルファミルクロリドを得、そこにアリアル化合物を塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下で反応させる方法もある。

工程  $\nu$  はスキーム 1 の工程  $e$  と同様である。

スキーム 6 に、化合物 (XXII) の別の製造方法を示す。本製造法は、 $R^1$ 、 $R^2$  が共に水素原子ではない化合物の場合に有用である。

スキーム 6



〔式中、 $R^{40}$  はメチル、エチル等のアルキル、ベンジル等を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

工程vはスキーム2で示した化合物(XI)から化合物(XIX)の変換方法と同様である。

工程w: 化合物(XXXXII)のエステル保護されたカルボキシル基を脱保護させて化合物(XXXXIV)を得る工程である。

反応は通常の脱保護反応が使用できるが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ条件下で加水分解するか、あるいはR<sup>40</sup>がベンジル場合は、白金、パラジウム等の存在下、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、接触的水素添加等を行うことにより脱保護することができる。

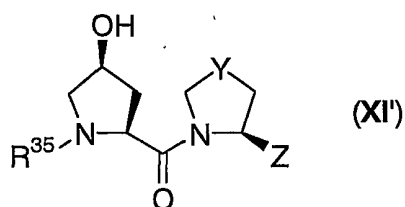
工程x: 化合物(VIII)と化合物(XXXXIV)を反応させてアミド化合物(XIX)を得る工程である。

反応は工程aで示した縮合剤を用いることができ、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常-30~80℃の温度で行われ、好ましくは-10~25℃で行われる。

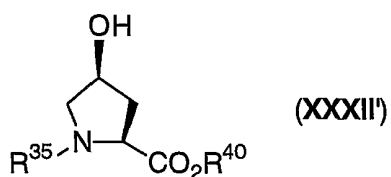
スキーム3に一般式(XXIV)で示した化合物、スキーム4に一般式(XXVII)で示した化合物、又はスキーム5に一般式(XXX)で示した化合物もスキーム6で示したような経路を用いて製造することができる。

なお、スキーム2では一般式(XI)で示される化合物、又はスキーム6では一般式(XXXXII)で示される化合物を原料として、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>が結合している不斉炭素がS配置で表される化合物(XXII)の製造方法を示した。

上記の他、化合物(XI')

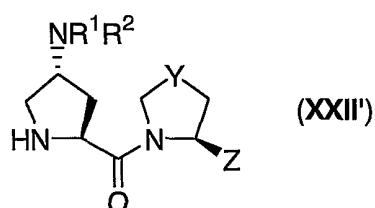


〔式中の各記号は前記と同義である。〕又は化合物(XXXXII')



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

を原料として上記と同様の方法により、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ が結合している不斉炭素がR配置で表される化合物 (XXII') も製造できる。



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

また、各一般式でZがシアノを示す場合、各中間体までの一般式のZをカルバモイル基として製造し、公知の方法により脱水させてシアノ基に変換ができる。

この反応は、脱水剤として五酸化ニリン、オキシ塩化リンーイミダゾール、トリフルオロ酢酸無水物、p-トルエンスルホニルクロリドーピリジン等を用いてジクロロメタン、ピリジン等の不活性溶媒中で行われる。

このようにして製造される本発明の一般式 (I) のL-プロリン誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該一般式 (I) のL-プロリン誘導体は、必要により塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等の有機酸との酸付加塩とすることができる。また、水和物等の溶媒和物としても存在する。

本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、

哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ラット等）に対して、優れたDPP-IVの阻害作用を有する。

したがって、本発明化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩は、DPP-IVの阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられる疾患（例えば、糖尿病、肥満等）等の予防・治療をはじめとするDPP-IVに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

また、本発明化合物（I）は、他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症剤又は降圧剤等と同時に同一対象に投与することができ、また、時間差において同一対象に投与することができる。ここにおいて糖尿病治療薬としては、インスリン感受性増強剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはビグアナイド剤等が挙げられる。糖尿病性合併症治療薬としては、アルドース還元酵素阻害剤が挙げられる。抗高脂血症剤としては、コレステロール合成酵素阻害剤であるスタチン系化合物、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等が挙げられる。降圧剤としては、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはアンジオテンシンII拮抗剤等が挙げられる。本発明化合物を多剤と組み合わせて用いる場合、その配合比は、投与対象、投与対象の年齢及び体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、組合せ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物（I）及びその酸付加塩を前述の医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の形態で、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩を有効量配合する。

当該化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、対象疾患、患者の症状、体重あるいは年齢、用いる化合物によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01～1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05～500mg/kg体重/日を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。



## 実施例

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ は特に明記しない限り  $300\text{MHz}$  で測定した。 $^1\text{H-NMR}$  のケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、相対的なデルタ ( $\delta$ ) 値をパーツパーミリオン (ppm) で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ (Hz) で示し、s (シングレット)、d (ダブルレット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、quint (クインテット)、m (マルチプレット)、dd (ダブルレット オブ ダブルレッツ)、td (トリプレット オブ ダブルレッツ)、brs (ブロードシングレット) 等と表した。薄層クロマトグラフィーはメルク社製、カラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製のシリカゲルを用いて行った。

また抽出における有機溶液の乾燥には、特に明記しない限り、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムを使用した。

## 参考例 1

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-ヒドロキシプロリン 23.1 g とイミダゾール 30.0 g を DMF 300 mL に溶解し、これに tert-ブチルジメチルシリルクロリド 33.3 g を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、氷冷下で水 (300 mL) を徐々に加えた。10% クエン酸水溶液で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 3 回、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン 27.4 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 27.4 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 10.4 g の DMF 250 mL に溶解し、トリエチルアミン 10.9 mL、HOBt 14.3 g、及び EDC の塩酸塩 18.0 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した

。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 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 - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 25.3 g を微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 25.3 g をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 60 mL を滴下し、室温下 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 20.6 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 - 1.45 (9 H, m), 1.50 - 1.64 (1 H, m), 1.95 - 2.30 (4 H, m), 2.98 - 3.13 (1 H, m), 3.30 - 3.67 (4 H, m), 4.13 - 4.26 (1 H, m), 4.30 - 4.42 (1 H, m), 4.77 - 4.88 (1 H, m), 5.16 (1 H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ) .

#### 参考例 2

(S) - 1 - ( (2 S, 4 R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル ) - 2 - シアノピロリジンの合成

N - tert - ブトキシカルボニル - L - trans - 4 - ヒドロキシプロリン 68.4 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 39.2 g を DMF 350 mL に溶解し、トリエチルアミン 41.4 mL、HOBt 49.9 g、及び EDC の塩酸塩 62.5 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する結晶を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣と先に得られた結晶を合わせ、酢酸エチルで洗浄して表題化合物 60.7 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30–1.45 (9H, m), 1.54–2.38 (5H, m), 3.30–3.93 (5H, m), 4.49–4.89 (3H, m).

### 参考例 3

(S)–1–((2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジンの合成

(1) (S)–1–((2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–ヒドロキシ–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン (参考例 2 の表題化合物) 60.7 g 及びトリエチルアミン 30.1 mL を DMF 300 mL に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 16 mL を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にエタノールを加え (S)–1–((2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–メタンスルホニルオキシ–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン 64.1 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 64.1 g 及びアジ化ナトリウム 11.8 g を DMF 250 mL に溶解し、85 °C で 5 時間攪拌した。反応液を水に加え、析出する結晶を濾取することにより (S)–1–((2S, 4S)–4–アジド–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン 50.1 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 50.1 g をエタノール 500 mL に溶解し、5%パラジウム／硫酸バリウム 5.9 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取して表題化合物 45.5 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23–1.52 (10H, m), 1.60–2.47 (8H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 3.43–3.65 (3H, m), 4.25–4.40 (1H, m), 4.75–5.02 (1H, m).

### 参考例 4

(2S, 4R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) アミノピロリジン - 2 - カルボン酸の合成

(1) N - tert - ブトキシカルボニル - L - cis - 4 - ヒドロキシプロリン 24.5 g 及びトリエチルアミン 15.4 mL をジクロロメタン 500 mL に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 8.1 mL を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を DMF 250 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 7.15 g を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 4 - アジド - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸メチル 18.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 18.3 g をメタノール 200 mL に溶解し、5%パラジウム／炭素 5.9 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4R) - 4 - アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸メチル 16.6 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2 - クロロ - 5 - シアノピリジン 1.0 g を加えて 80°C にて 4 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液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、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (5 - シアノ - 2 - ピリジルアミノ) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル 1.2 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 0.94 g をメタノール 30 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL を加えて室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 0.75 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 - 1.57 (9H, m)、2.14 - 2.

6.8 (2H, m), 3.27–3.55 (1H, m), 3.82–4.00 (1H, m), 4.33–4.57 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.50 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

#### 参考例 5

(2S, 4S)–4–(2–ベンズオキサゾリル) アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) N–tert–ブトキシカルボニル–L–trans–4–ヒドロキシピロリン 20.7 g 及びトリエチルアミン 15.4 mL をジクロロメタン 400 mL に溶解し、これに氷冷下で p–トルエンスルホン酸クロリド 16.8 g を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(p–トルエンスルホニルオキシ)ピロリジン–2–カルボン酸メチル 11.7 g を得た。

(2) 上記化合物 11.7 g を DMF 100 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 1.95 g を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–アジド–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.99 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 7.99 g をメタノール 150 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 2 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.23 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.4 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2–クロロベンズオキサゾール 0.82 mL を加えて 60 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.49 g をアモルファスとして得た。

(5) 上記化合物 1.49 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水で抽出した。抽出液を酢酸エチルで洗浄後、5% クエン酸水溶液を加えることにより表題化合物 1.39 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28–1.50 (9H, m), 1.93–2.08 (1H, m), 2.53–2.75 (1H, m), 3.18–3.30 (1H, m), 3.77–4.33 (2H, m), 6.97–7.40 (4H, m), 8.06–8.16 (1H, m), 12.63 (1H, brs).

#### 参考例 6

(2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル [参考例 4 (2) の生成物] 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2-クロロベンズオキサゾール 0.86 mL を加えて室温にて 48 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液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、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.48 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.31 g をメタノール 30 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.4 mL を加えて室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.11 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32–1.68 (9H, m), 2.20–2.80 (2H, m), 3.37–3.62 (1H, m), 3.88–4.10 (1H, m), 4.37–4.68 (2H, m), 7.01–7.43 (4H, m)

#### 参考例 7

(2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) (2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル [参考例 5 (3) の生成物] 2.4 g、トリエチルアミン 2.0 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 1.1 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 1.63 g を白色固体して得た。

(2) 上記化合物 1.5 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.7 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.1 g をアモルフラスとして得た。

#### 参考例 8

(2S, 4R)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) 参考例 4 (2) の生成物 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 0.87 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–4–ベンゾイルアミ

ノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 2.4 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 2.4 g をメタノール 80 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 8.2 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.9 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33–1.55 (9H, m), 2.12–2.75 (2H, m), 3.31–3.60 (1H, m), 3.84–4.00 (1H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 6.16–6.55 (4H, m), 7.38–7.80 (5H, m).

#### 参考例 9

3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 69.4 g 及びチアゾリジン 29.4 g を DMF 300 mL に溶解し、HOBt 50.5 g、及び EDC の塩酸塩 63.3 g を順次加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を濃縮後、濃縮物に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 56.3 g を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41–1.45 (9H, m), 1.95–2.34 (2H, m), 2.62–3.25 (2H, m), 3.40–3.98 (4H, m), 4.40–4.90 (4H, m).

#### 参考例 10

3-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン (参考例 9 の表題



化合物) 56.3 g 及びトリエチルアミン 28.5 mL をジクロロメタン 1.0 L に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 15.1 mL を加えた。氷冷下 1 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 70.5 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 70.5 g 及びアジ化ナトリウム 13.3 g を DMF 500 mL に溶解し、80℃で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して 3-((2S, 4S)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 39.5 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 26.7 g をエタノール 270 mL に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 13.4 g の存在下、1 気圧の水素下にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物 24.5 g を黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.45 (9H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 2.07 (2H, br s), 2.32-2.56 (1H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.25-3.58 (2H, m), 3.60-4.14 (3H, m), 4.31-4.80 (3H, m).

#### 参考例 11

3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン [参考例 1 (1) の生成物] 5.55 g 及びチアゾリジン 1.4 mL の DMF 55 mL に溶解し、トリエチルアミン 2.24 mL、HOBt 2.96 g 及び EDC の塩酸塩 3.70 g を順次加え、室温下 13 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液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。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tert-butyl-2-pyrrolidinylcarboxyl]-1,3-bisazepine 3.41 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 3.36 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 9 mL を滴下し、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 2.4 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25–1.45 (9H, m), 1.52–1.70 (1H, m), 2.35–2.50 (1H, m), 2.95–3.20 (3H, m), 3.50–3.80 (3H, m), 4.10–4.25 (1H, m), 4.37–4.78 (3H, m), 5.18 (1H, brs).

#### 参考例 12

3-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-oxo-2-pyrrolidinylcarboxyl)-1,3-bisazepine の合成

参考例 9 の表題化合物 55.4 g 及びトリエチルアミン 46 mL をジクロロメタン 350 mL に溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 52.4 g のジメチルスルホキシド 150 mL 溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 30.3 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.45–2.57 (1H, m), 2.70–2.93 (1H, m), 2.97–3.22 (2H, m), 3.66–3.78 (0.6H, m), 3.80–4.10 (3H, m), 4.28–4.38 (0.4H, m), 4.45–5.08 (3H, m).

#### 参考例 13

(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン ベンジルエステル 20.3 g 及びトリエチルアミン 17.6 mL をジクロロメタン 120 mL に溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 25.1 g のジメチルスルホキシド 60 mL 溶液を加えて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 9.76 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.50 g、インドリン 1.05 mL 及び酢酸 0.45 mL を 1, 2-ジクロロエタン 40 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.32 g を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.59 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.53 g をアセトン 50 mL に溶解し、二酸化マンガン 7.51 g を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.43 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.42 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 0.25 g の存在下、1 気圧の水素下にて 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物 1.91 g を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.37–3.00 (2H, m), 3.60–3.85 (1H, m), 4.05–4.25 (1H, m), 4.40–4.60 (1H, m), 4.95–5.10 (1H, m), 6.54

(1 H, s), 7.13 (1 H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.18–7.28 (2 H, m), 7.38 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.62 (1 H, d,  $J=7.7$  Hz).

#### 参考例 14

1-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 46.25 g 及びピロリジン 18 mL を DMF 200 mL に溶解し、HOBt 45.5 g 及び EDC の塩酸塩 46.0 g を順次加え、室温下 13 時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、1-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン 59.3 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 59.3 g 及びトリエチルアミン 41 mL をジクロロメタン 350 mL に溶解し、これに氷冷下でピロリジン三酸化硫黄錯体 46.5 g のジメチルスルホキシド 100 mL 溶液を加えて 2 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 11.9 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9 H, s), 1.80–2.08 (4 H, m), 2.42–2.53 (1 H, m), 2.68–2.88 (1 H, m), 3.35–3.58 (3 H, m), 3.62–4.13 (3 H, m), 4.85 (0.4 H, d,  $J=9.0$  Hz), 4.99 (0.6 H, d,  $J=8.7$  Hz).

#### 参考例 15

3-((2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 13.6 g をジクロロメタン 250 mL に溶解し

、トリエチルアミン 7 mL を加えた。反応液に氷冷下メタンスルホニルクロリド 3.64 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分け取り、溶媒を減圧下で留去した。残渣を DMF 200 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 3.25 g を加え、85 °C で 3 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-((2S, 4R)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 9.9 g を得た。

(2) 上記化合物 9.9 g をエタノール 150 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 10 g の存在下、1 気圧の水素下室温にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 10.1 g を黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (4.5 H, s), 1.38 (4.5 H, s), 1.42-1.52 (1 H, m), 2.05 (2 H, br s), 2.33-2.45 (1 H, m), 2.92-3.88 (7 H, m), 4.37-4.72 (3 H, m).

#### 実施例 1

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例 1 の表題化合物) 544 mg をジクロロメタン 18 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.8 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣にエタノール及びジエチルエーテルを加え、析出した粉末を濾取して表題化合物 350 mg を粉末状白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-2.85 (6 H, m), 3.10-3.30 (2 H, m), 3.44-3.70 (2 H, m), 4.30-4.60 (2 H, m), 4.78-5.09 (1 H, m), 5.35-5.50 (1 H,

m), 9.18 (2H, brs).

#### 実施例 2

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・塩酸塩の合成

参考例 2 の表題化合物 309 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 2 mL に溶解し、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製することにより表題化合物 36 mg を粉末状白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85–2.44 (6H, m), 3.05–3.72 (4H, m), 4.41–4.60 (2H, m), 4.78–5.16 (1H, m), 5.55–5.70 (1H, m).

#### 実施例 3

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例 3 の表題化合物) 308 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 1.25 mL に溶解し、室温下 27 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、テトラヒドロフランを加えて析出した固体を濾取して表題化合物 214 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85–2.35 (5H, m), 2.80–2.93 (1H, m), 3.27–3.68 (4H, m), 3.83–3.98 (1H, m), 4.52–4.64 (1H, m), 4.84 (1H, d,  $J=4.5$ , 7.8 Hz), 8.81 (3H, brs).

#### 実施例 4

(S)-1-((2S, 4S)-4-アニリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 6.18 g 及びトリエチルアミン 8.4 mL をジメチルスルホキシド 15 mL に溶解し、これにピリジン三酸化硫黄錯体 9.54 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ( (2S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - オキソ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 6.0 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.5 g、アニリン 0.43 mL をメタノール 25 mL に溶解し、モレキュラーシーブス 3A 1.5 g の存在下、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.315 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ( (2S, 4S) - 4 - アニリノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 0.74 g をアモルファスとして得た。

(3) 上記化合物 0.82 g をジクロロメタン 21 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.1 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.246 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.52 - 2.33 (5H, m), 2.87 - 3.22 (2H, m), 3.75 - 5.13 (8H, m), 6.50 - 6.67 (3H, m), 7.03 - 7.20 (2H, m), 8.91 (1H, brs), 9.88 (1H, brs) .

#### 実施例 5

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、4 - フルオロニトロベンゼン 0.53 mL を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、80 °C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 1. 14 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1. 13 g を酢酸エチル 3. 5 mL に溶解し、4 mol / L 塩酸 - 酢酸エチル 3. 4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0. 67 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1. 74 - 2. 37 (6 H, m), 2. 90 - 3. 10 (1 H, m), 3. 27 - 3. 97 (3 H, m), 4. 37 - 4. 70 (2 H, m), 4. 80 - 5. 20 (1 H, m), 6. 90 - 7. 34 (2 H, m), 7. 88 - 8. 03 (2 H, m), 9. 09 (1 H, b r s), 10. 98 (1 H, b r s) .

#### 実施例 6

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1. 7 mL、4 - フルオロベンゾニトリル 606 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、100 °C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン 340 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 420 mg を酢酸エチル 1. 2 mL に溶解し、4 mol / L 塩酸 - 酢酸エチル 1. 2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 289 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1. 62 - 1. 80 (1 H, m), 1. 97 - 2. 33 (4 H, m), 2. 90 - 3. 24 (2 H, m), 3. 64 - 3. 96 (3 H, m), 4. 20 - 4. 63 (2 H, m), 4. 80 - 5. 13 (1 H,



m), 6.70 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.00 (1H, br s), 10.50 (1H, br s).

#### 実施例 7

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、2-フルオロベンゾニトリル 0.54 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、100℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 177 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 115 mg を酢酸エチル 0.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.35 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 46 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70-2.36 (6H, m), 2.93-3.74 (3H, m), 4.28-4.66 (2H, m), 4.81-5.15 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.4, 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.60 (2H, m).

#### 実施例 8

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3,4-ジフルオロニトロベンゼン 0.55 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル

ルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 0.95 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.95 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.63 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.74 - 2.37 (6 H, m), 2.90 - 3.10 (1 H, m), 3.27 - 3.97 (3 H, m), 4.37 - 4.70 (2 H, m), 4.80 - 5.20 (1 H, m), 6.90 - 7.34 (2 H, m), 7.88 - 8.03 (2 H, m), 9.09 (1 H, br s), 10.98 (1 H, br s).

#### 実施例 9

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4 - ジフルオロベンゾニトリル 700 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、80 °C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 920 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 920 mg を酢酸エチル 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 756 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 - 2.35 (6 H, m), 2.88 - 3.06 (1 H, m), 3.22 - 3.73 (3 H, m), 4.27 - 4.64

(2H, m), 4.86–5.13 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.82–7.92 (1H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.0, 1.5$  Hz), 8.98 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

#### 実施例 10

(S)-1-[ (2S, 4S)-4-(4-ブromo-2-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3-ブromo-6-フルオロベンゾニトリル 1000 mg を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ブromo-2-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 904 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 900 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.8 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 501 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70–2.34 (4H, m), 2.93–3.07 (1H, m), 3.42–3.65 (3H, m), 4.33–4.61 (2H, m), 4.82–5.10 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.96 (1H, brs), 10.02 (1H, brs).

#### 実施例 11

(S)-2-シアノ-1-[ (2S, 4S)-4-(3, 4-ジシアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7

mL、3-フルオロフタロニトリル 0.73 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 1.05 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.04 g を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 3.0 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.794 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62-1.79 (1H, m), 1.95-2.35 (3H, m), 2.90-3.28 (2H, m), 3.53-3.71 (2H, m), 4.23-4.64 (2H, m), 4.80-5.13 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 9.06 (1H, br s), 10.62 (1H, br s) .

## 実施例 12

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 0.78 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.94 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.93 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.73 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.58–1.80 (1H, m), 1.96–2.37 (3H, m), 2.92–3.22 (2H, m), 3.53–3.67 (2H, m), 4.22–4.60 (2H, m), 4.80–5.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2.4 Hz), 6.84 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.02 (1H, brs), 9.97 (1H, brs)。

### 実施例 13

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4, 5-トリフルオロベンゾニトリル 0.79 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 1.08 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.08 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.706 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72–2.33 (6H, m), 2.77–2.92 (1H, m), 3.20–3.70 (3H, m), 4.42–5.09 (3H, m), 6.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.51–7.70 (

2 H, m), 8.97 (1 H, brs), 10.73 (1 H, brs).

#### 実施例 14

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.86 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン 1.09 g を N-メチル-2-ピロリドン 36 mL に溶解し、120℃にて 8 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.099 g を得た。

(2) 上記化合物 99 mg をジクロロメタン 2.2 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、HPLC で精製して表題化合物 3.2 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80-2.40 (5 H, m), 2.80-2.98 (1 H, m), 3.30-3.65 (4 H, m), 4.40-4.78 (1 H, m), 4.80-4.89 (1 H, m), 4.90-5.10 (1 H, m), 6.58 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.73-6.89 (1 H, m), 7.86 (1 H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.33 (1 H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.84 (1 H, brs), 9.56 (1 H, brs).

#### 実施例 15

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 928 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-3-ニトロピリジン 476 mg を N-メチル-2-ピロリ

ドン 18 mL に溶解し、80 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 851 mg を黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 851 mg をジクロロメタン 20 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.0 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、黄色粉末 677 mg を得た。本粉末 257 mg を HPLC で精製して表題化合物 152 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.89 - 2.37 (5H, m), 2.86 - 3.04 (1H, m), 3.38 - 3.65 (4H, m), 4.49 - 4.70 (1H, m), 4.79 - 4.90 (1H, m), 5.00 - 5.22 (1H, m), 6.88 (1H, dd,  $J=8.4, 4.8$  Hz), 8.38 - 8.60 (3H, m), 9.03 (1H, brs), 9.73 (1H, brs).

#### 実施例 16

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.86 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL、2 - クロロ - 3 - シアノピリジン 0.831 g を N - メチル - 2 - ピロリドン 36 mL に溶解し、100 °C にて 9 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 0.487 g を得た。

(2) 上記化合物 0.464 g を酢酸エチル 1.13 mL に溶解し、4 mol /

L塩酸-酢酸エチル 1.41 mLを加え、室温下3時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.370 gを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72–2.31 (5H, m), 2.81–2.98 (1H, m), 3.20–3.36 (1H, m), 3.40–3.69 (3H, m), 4.45–4.67 (1H, m), 4.75–5.11 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=7.5, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=5.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, brs), 10.50 (1H, brs)。

#### 実施例 17

(S)-2-シアノ-1-[ (2S, 4S)-4-(4-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物 928 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL及び2-クロロ-4-シアノピリジン 416 mgをN-メチル-2-ピロリドン 18 mLに溶解し、120℃にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 134 mgを得た。

(2) 上記化合物 134 mgをジクロロメタン 3.3 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.3 mLを加え、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、淡褐色粉末 64 mgを得た。本粉末 64 mgをHPLCで精製して表題化合物 8 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.64–1.86 (1H, m), 1.86–2.37 (4H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.06–3.28 (1H, m), 3.42–3.69 (3H, m), 4.42–4.70 (2H,



m), 4.75–5.10 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.81 (1H, brs).

#### 実施例 18

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(5–シアノ–2–ピリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg、トリエチルアミン0.42mL及び2–クロロ–5–シアノピリジン210mgをDMF10mLに溶解し、90℃にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(5–シアノ–2–ピリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン310mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物310mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、4mol/L塩酸–酢酸エチル2mLを加え、室温下15時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物150mgをアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>) δ 1.77–2.33 (2.81–3.23 (2H, m), 4.00–5.15 (6H, m), 6.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 9.91 (1H, brs).

#### 実施例 19

(S)–1–[(2S, 4R)–4–(5–シアノ–2–ピリジル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(5–シアノ–2–ピリジル)アミノピロリジン–2–カルボン酸(参考例4の表題化合物)

0.73 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.29 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.62 mL、HOBt 0.34 g、及び EDC の塩酸塩 0.42 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(5-cyano-2-pyridyl)amino-2-pyridinyl]carbamate 0.58 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.57 g を 4 mol/L 塩酸-1,4-ジオキサン 4 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.181 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93–2.68 (6H, m), 3.13–3.70 (4H, m), 4.58–5.10 (3H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7.98 (1H, brs), 8.48 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.87 (1H, brs), 9.78 (1H, brs).

#### 実施例 20

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニル]カルボニル]ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 0.54 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、120 °C にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニル]carbamate 0.40 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.40 g をジクロロメタン 9 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.163 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.68–2.32 (5H, m), 2.85–3.26 (2H, m), 4.38–5.12 (8H, m), 6.65 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

#### 実施例 21

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.462 g、トリエチルアミン 0.42 mL 及び 2-クロロ-5-ニトロピリジン 0.24 g を DMF 6 mL に溶解し、100℃ にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.50 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.50 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキササン 3 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.445 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.69–2.37 (5H, m), 2.80–3.26 (2H, m), 3.47–3.76 (3H, m), 4.50–5.15 (3H, m), 6.67 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=9.3, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.90–9.12 (2H, m), 10.65 (1H, brs).

#### 実施例 22

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 3 , 5 - ジニトロ - 2 - ピリジル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

( 1 ) 参考例 3 の表題化合物 0 . 9 2 8 g 、ジイソプロピルエチルアミン 1 . 5 7 mL 、 2 - クロロ - 3 , 5 - ジニトロピリジン 0 . 6 1 1 g を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 8 mL に溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより ( S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 3 , 5 - ジニトロ - 2 - ピリジル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 1 . 2 1 g を黄色油状物として得た。

( 2 ) 上記化合物 1 . 1 8 g をジクロロメタン 2 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 . 5 mL を加え、室温下 1 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した黄色粉末を濾取することにより表題化合物 1 . 1 2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  1 . 6 8 - 2 . 3 3 ( 5 H , m ) , 2 . 8 4 - 3 . 0 8 ( 1 H , m ) , 3 . 3 2 - 3 . 6 8 ( 4 H , m ) , 4 . 4 9 - 4 . 7 0 ( 1 H , m ) , 4 . 7 6 - 4 . 9 0 ( 1 H , m ) , 5 . 1 1 - 5 . 3 7 ( 1 H , m ) , 9 . 0 1 ( 1 H , s ) , 9 . 0 4 ( 1 H , b r s ) , 9 . 2 5 ( 1 H , b r s ) , 9 . 2 8 ( 1 H , s ) , 9 . 8 4 ( 1 H , b r s ) .

### 実施例 2 3

( S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン・塩酸塩の合成

( 1 ) 参考例 3 の表題化合物 9 2 8 mg 、ジイソプロピルエチルアミン 1 . 5 7 mL 及び 2 , 6 - ジクロロピリダジン 4 4 7 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 1 8 mL に溶解し、120 °C にて 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより ( S ) - 1

ー [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 58 mg を得た。

( 2 ) 上記化合物 57 mg を酢酸エチル 1.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 0.2 mL を加え、室温下 4 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 31 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.69 - 2.35 (5 H, m), 2.88 - 3.01 (1 H, m), 3.09 - 3.29 (1 H, m), 3.50 - 3.70 (3 H, m), 4.50 - 4.72 (2 H, m), 4.76 - 5.15 (1 H, m), 7.00 (1 H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.48 (1 H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.71 (1 H, brs), 9.00 (1 H, brs), 10.31 (1 H, brs) .

#### 実施例 24

( S ) - 2 - シアノ - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 2 - ピリミジニル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

( 1 ) 参考例 3 の表題化合物 1.85 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2 - クロロピリミジン 0.687 g を N - メチル - 2 - ピロリドン 30 mL に溶解し、100 °C にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより ( S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 2 - ピリミジニル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 0.950 g を淡褐色粉末として得た。

( 2 ) 上記化合物 0.833 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.69 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.626 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70 - 2.35 (5 H, m), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.10 - 3.30 (1 H, m), 3.42 - 3.90

(3 H, m), 4.49–4.73 (2 H, m), 4.80–5.14 (1 H, m), 6.74 (1 H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.67 (1 H, br s), 8.38 (2 H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.89 (1 H, br s), 10.37 (1 H, br s).

#### 実施例 25

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(4–トリフルオロメチル–2–ピリミジニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.85 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2–クロロ–4–トリフルオロメチルピリミジン 1.10 g を N–メチル–2–ピロリドン 30 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(4–トリフルオロメチル–2–ピリミジニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 2.44 g を得た。

(2) 上記化合物 2.27 g を酢酸エチル 4.99 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸–酢酸エチル 6.24 mL を加え、室温下 4 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.94 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72–2.35 (5 H, m), 2.78–2.99 (1 H, m), 3.10–3.30 (1 H, m), 3.36–3.88 (3 H, m), 4.47–4.72 (2 H, m), 4.79–5.13 (1 H, m), 7.11 (1 H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.20 (1 H, br s), 8.69 (1 H, d,  $J=4.2$  Hz), 8.94 (1 H, br s), 10.73 (1 H, br s).

#### 実施例 26

(S)–1–[(2S, 4S)–4–(2–ベンズオキサゾリル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4S) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 5 の表題化合物) 1.04 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 0.40 g を DMF 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.84 mL、HOBt 0.51 g 及び EDC の塩酸塩 0.63 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.86 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.86 g を 4 mol/L 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.828 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70 - 2.36 (5H, m), 2.87 - 3.50 (2H, m), 4.20 - 5.15 (3H, m), 7.00 - 7.49 (4H, m), 8.24 - 8.38 (1H, m), 8.97 (1H, brs), 10.26 (1H, brs).

#### 実施例 27

(S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 6 の表題化合物) 1.0 g 及び (S) - 2 - シアノピロリジンの塩酸塩 0.38 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.81 mL、HOBt 0.49 g 及び EDC の塩酸塩 0.61 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2 - ベンズオキサゾリル) アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピロリ

ジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.91 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.91 g を 4 mol/L 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.841 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.93 - 2.73 (6H, m), 3.30 - 3.94 (4H, m), 4.36 - 5.18 (3H, m), 6.96 - 7.50 (4H, m), 8.42 - 9.05 (2H, m), 10.17 (1H, brs)

## 実施例 28

(S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.54 g 及び 4 - クロロベンズアルデヒド 0.703 g をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.315 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 1.67 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.643 g を酢酸エチル 1.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.62 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00 - 2.37 (5H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.52 - 3.73 (4H, m), 3.86 - 4.04 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.48 - 4.54 (1H, m), 4.80 - 5.17 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.6



6 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.07 (1 H, br s), 10.20 (2 H, br s), 10.72 (1 H, br s).

#### 実施例 29

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.54 g及び4-ニトロベンズアルデヒド6.801 gをメタノール15 mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.315 g及び酢酸0.4 mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.15 gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物1.15 gを酢酸エチル3 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル3.3 mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.975 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96-2.37 (5 H, m), 2.93-3.07 (1 H, m), 3.66-3.75 (3 H, m), 3.93-4.10 (1 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.50-4.67 (1 H, m), 4.80-5.17 (1 H, m), 7.92 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.31 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.10 (1 H, br s), 10.10-11.30 (2 H, m).

#### 実施例 30

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924 g及び4-フェノキシベンズアルデヒド0.594 gをメタノール15 mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液

にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.189 g 及び酢酸 0.2 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.99 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.99 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.95 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.16 (1H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 4.80-5.17 (1H, m), 6.94-7.22 (5H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 10.17 (2H, brs), 10.90 (1H, brs).

### 実施例 31

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及び 4-シアノベンズアルデヒド 589 mg をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 283 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 940 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 940 mg を酢酸エチル 3.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.8 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 655 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94–2.37 (6H, m), 2.89–3.09 (1H, m), 3.27–3.80 (3H, m), 3.90–4.10 (1H, m), 4.23–4.44 (2H, s), 4.53–4.69 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 7.87 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, br s), 10.60 (2H, br s).

### 実施例 32

(S)-1-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン [実施例 31 (1) の生成物] 1.04 g 及び 37% ホルムアルデヒド液 0.7 mL をアセトニトリル 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.240 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.71 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.70 g を酢酸エチル 2.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.0 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.548 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.42 (5H, m), 2.59 (

3 H, s), 2.88–3.18 (1 H, m), 3.50–5.20 (9 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.26 (1 H, br s), 10.96 (1 H, br s), 12.42 (1 H, br s).

### 実施例 33

(S)–2–シアノ–1–{(2S, 4S)–4–[N, N–ビス(4–シアノフェニルメチル)アミノ]–2–ピロリジニルカルボニル}ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、4–シアノベンジルブロミド 1.27 g 及びジイソプロピルエチルアミン 1.6 mL を N–メチル–2–ピロリドン 10 mL に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)–1–{(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–[N, N–ビス(4–シアノフェニルメチル)アミノ]–2–ピロリジニルカルボニル}–2–シアノピロリジン 1.11 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.95 g を酢酸エチル 2.2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸–酢酸エチル 2.2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.85 g を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>) δ 1.72–2.37 (5 H, m), 2.62–2.79 (1 H, m), 3.06–3.43 (2 H, m), 3.53–4.50 (8 H, m), 4.80–5.14 (1 H, m), 7.55 (4 H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (4 H, d, J=8.1 Hz), 8.90 (1 H, br s), 10.10 (1 H, br s).

### 実施例 34

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(3–ピリジルメチル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 928 mg 及びニコチンアルデヒド 321 mg をメ

タノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (3 - ピリジルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 591 mg を得た。

(2) 上記化合物 557 mg をジクロロメタン 14 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.4 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 704 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70 - 2.40 (5H, m), 2.91 - 3.14 (1H, m), 3.29 - 3.73 (5H, m), 4.31 (2H, s), 4.52 - 4.70 (1H, m), 4.78 - 5.15 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.8, 5.0$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.68 (1H, dd,  $J=4.9, 1.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=1.7$  Hz) .

### 実施例 35

(S) - 2 - シアノ - 1 - ( (2S, 4S) - 4 - フェネチルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) ピロリジン・2 トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びフェニルアセトアルデヒド 0.18 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 94 mg 及び酢酸 0.1 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ( (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フェネチルアミノ - 2 -

ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 300 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 300 mg をジクロロメタン 7.3 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.73 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 150 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85 - 2.38 (5 H, m), 2.83 - 3.08 (3 H, m), 3.15 - 3.74 (4 H, m), 3.75 - 5.18 (5 H, m), 7.17 - 7.40 (5 H, m) .

### 実施例 36

(S) - 2 - シアノ - 1 - ( (2S, 4S) - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及びシクロヘキサノン 0.34 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 200 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 440 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 430 mg を酢酸エチル 1.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 338 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.01 - 1.47 (5 H, m), 1.54 - 2.38 (10 H, m), 2.88 - 3.07 (2 H, m), 3.38 - 3.70 (4 H, m), 3.95 - 4.13 (1 H, m), 4.40 - 4.61 (1 H, m), 4.80 - 5.14 (1 H, m), 9.68 (1 H, brs), 9.89 (1 H, brs) .

## 実施例 37

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及びアセトアルデヒド90%水溶液1.7mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム440mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン720mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物720mgを酢酸エチル2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.5mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物713mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20-1.30 (6H, m), 1.94-2.36 (1H, m), 2.87-3.38 (6H, m), 3.52-4.18 (8H, m), 4.45-4.64 (1H, m), 4.82-4.90 (1H, m), 9.38 (1H, brs), 11.30 (1H, brs), 11.82 (1H, brs).

## 実施例 38

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(1-ピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及び50%グルタルアルデヒド水溶液0.8mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム630mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)

－1－tert－ブトキシカルボニル－4－（1－ピペリジノ）－2－ピロリジニルカルボニル］－2－シアノピロリジン 480 mg をアモルファスとして得た。

（2）上記化合物 470 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸－酢酸エチル 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 485 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30–1.50 (1H, m), 1.61–1.90 (5H, m), 1.99–2.32 (3H, m), 2.83–3.09 (2H, m), 3.31–3.80 (8H, m), 3.90–4.07 (1H, m), 4.40–4.62 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 9.27 (1H, brs), 11.10 (1H, brs), 11.64 (1H, brs)。

### 実施例 39

（S）－2－シアノ－1－{（2S, 4S）－4－[N, N－ビス（エトキシカルボニルメチル）アミノ］－2－ピロリジニルカルボニル}ピロリジン・2 塩酸塩の合成

（1）参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ブromo酢酸エチル 0.73 mL 及びジイソプロピルエチルアミン 1.6 mL を N－メチル－2－ピロリドン 10 mL に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより（S）－1－{（2S, 4S）－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[N, N－ビス（エトキシカルボニルメチル）アミノ］－2－ピロリジニルカルボニル}－2－シアノピロリジン 0.95 g を白色固体として得た。

（2）上記化合物 0.80 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸－酢酸エチル 2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.65 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.19 (6H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.



5.7-1.74 (1H, m), 1.93-2.34 (4H, m), 2.96-3.42 (2H, m), 3.75-4.50 (12H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 8.80 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

#### 実施例 40

(S)-1-((2S, 4S)-4-benzoylamino-2-pyrrolidinylcarbonyl)-2-cyano-pyrrolidine・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4S)-4-benzoylamino-1-tert-butylcarboxylpyrrolidine-2-carboxylic acid (参考例 7 の表題化合物) 1.1 g 及び (S)-2-cyano-pyrrolidine の塩酸塩 0.44 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.98 mL、HOBt 0.54 g 及び EDC の塩酸塩 0.67 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-benzoylamino-1-tert-butylcarboxylpyrrolidinyl)-2-cyano-pyrrolidine 1.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.91 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1,4-ジオキサン 6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 541 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-2.36 (5H, m), 2.75-2.93 ((1H, m), 3.21-3.80 (4H, m), 4.51-5.13 (3H, m), 7.40-7.90 (2H, m), 8.52-9.00 (2H, m), 10.06 (1H, brs).

#### 実施例 41

(S)-1-((2S, 4R)-4-benzoylamino-2-pyrrolidinylcarbonyl)-2-cyano-pyrrolidine・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)-4-benzoylamino-1-tert-butylcarboxylpyrrolidine-2-carboxylic acid (参考例 8 の表題化合物) 1.6 g 及び (S)-2-cyano-pyrrolidine の塩酸塩 0.63 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエ

チルアミン 1.32 mL、HOBt 0.79 g 及び EDC の塩酸塩 0.99 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 1.2 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.97 g を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.814 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96-2.65 (6H, m), 3.23-3.71 (4H, m), 4.42-5.15 (3H, m), 7.51-7.97 (5H, m), 8.67-9.03 (2H, m), 9.92 (1H, brs).

#### 実施例 42

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びトリエチルアミン 0.42 mL をジクロロメタン 30 mL に溶解し、氷冷下 4-クロロベンゾイルクロリド 0.19 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 617 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 610 mg をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 3.4 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 340 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.87-2.34 (5H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 3.20-3.75 (4H, m), 4.54-4.72

(2 H, m), 4.85 (1 H, dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz), 7.58 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.86 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.70 (1 H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.88 (1 H, br s), 9.74 (1 H, br s).

#### 実施例 4 3

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg, 4-トリフルオロメチル安息香酸 285 mg 及びトリエチルアミン 0.42 mL を DMF 30 mL に溶解し、氷冷下 HOBt 241 mg 及び EDC の塩酸塩 302 mg を順次加え、室温下 22 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 640 mg を無色油状物として得た。

(2) 上記化合物 640 mg をテトラヒドロフラン 15 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 3.3 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 163 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.92-2.37 (5 H, m), 2.82-2.96 (1 H, m), 3.24-3.65 (4 H, m), 4.67-4.76 (2 H, m), 4.89 (1 H, dd,  $J=7.8, 4.7$ ), 7.90 (2 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.06 (2 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.90 (1 H, d,  $J=6.7$  Hz), 9.0-10.0 (2 H, m).

#### 実施例 4 4

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg, 4-シアノ安息香酸221mg及びトリエチルアミン0.42mLをDMF30mLに溶解し、氷冷下HOBt241mg及びEDCの塩酸塩302mgを順次加え、室温下21時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-cyanobenzoyl)amino-2-pyrrolidinyl]carboxylic acid 548mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物548mgをテトラヒドロフラン15mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキササン3.1mLを加え、室温下5日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物をHPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物177mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93-2.36 (5H, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.26-3.68 (4H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 4.88 (1H, dd,  $J=7.7, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (4H, s), 8.93 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.0-10.0 (2H, m).

#### 実施例45

(S)-2-cyano-1-((2S, 4S)-4-nicotinoylamino-2-pyrrolidinyl)carboxylic acid trihydrofluoroborateの合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg及びトリエチルアミン0.63mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩285mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-butyl-4-nicotinoylamino-2-pyrrolidinyl)carboxylic acid 190mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 180 mg をジクロロメタン 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 96 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86–2.36 (5H, m), 2.80–2.97 (1H, m), 3.24–3.68 (4H, m), 4.49–5.13 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.8, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

#### 実施例 46

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びトリエチルアミン 0.63 mL をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩 285 mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 670 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 650 mg をジクロロメタン 16 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 412 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.87–2.36 (5H, m), 2.79–2.96 (1H, m), 3.20–3.68 (4H, m), 4.48–5.15 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.70–9.13 (4H, m), 9.93 (1H, brs).

## 実施例 4 7

(S) - 2 - シアノ - 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - グリシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ) ピロリジン・2 塩酸塩の合成

( 1 ) 参考例 3 の表題化合物 4 6 4 m g 及び N - メチルモルホリン 0 . 1 6 m L をテトラヒドロフラン 1 0 m L に溶解し、 - 2 0 ° C でクロロギ酸イソブチル 0 . 1 9 m L を加え、3 0 分間攪拌した後、 - 2 0 ° C で N - t e r t - ブトキシカルボニルグリシン 4 6 3 m g 及びトリエチルアミン 0 . 2 1 m L の DMF 3 m L 溶液を加え、さらに室温にて 2 0 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより ( S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( N - t e r t - ブトキシカルボニルグリシル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 6 8 0 m g をアモルファスとして得た。

( 2 ) 上記化合物 3 6 0 m g を 1 , 4 - ジオキサン 1 m L に溶解し、4 m o l / L 塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン 4 m L を加え、室温下 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 2 6 2 m g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 1 . 7 - 2 . 3 ( 5 H , m ) , 2 . 7 8 ( 1 H , m ) , 3 . 5 ( 2 H , m ) , 4 . 2 6 - 4 . 6 0 ( 2 H , m ) , 4 . 8 4 ( 1 H , d d , J = 7 . 9 , 4 . 6 H z ) , 8 . 2 4 ( 3 H , b r s ) , 8 . 7 - 9 . 1 ( 2 H , m ) , 1 0 . 7 1 ( 1 H , b r s ) .

## 実施例 4 8

( S ) - 2 - シアノ - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( エトキシオキサリル ) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

( 1 ) 参考例 3 の表題化合物 4 6 4 m g 及びトリエチルアミン 0 . 6 3 m L をテトラヒドロフラン 1 0 m L に溶解し、氷冷下クロログリオキシル酸エチル 0 . 1 8 m L を加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精

製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (エトキシオキサリル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 615 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 492 mg をアセトニトリル 10 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温下 28 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 168 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.82-2.35 (5H, m), 2.82 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=11.5, 7.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=11.5, 7.1\text{ Hz}$ ), 3.5 (2H, m), 4.24 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.43-4.62 (2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J=7.8, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, brs), 9.18 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.78 (1H, brs) .

#### 実施例 49

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (4 - ピリジル) オキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 464 mg、4 - ヒドロキシピリジン 144 mg 及びトリフェニルホスフィン 393 mg をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ジアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 0.71 mL を加え、9 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - ピリジル) オキシ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 178 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 173 mg を酢酸エチル 1.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 0.6 mL を加え、室温下 5 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 159 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.73-2.42 (5H, m), 2.87 -

3.03 (1H, m), 3.2–3.8 (4H, m), 4.66–4.87 (2H, m), 5.53–5.67 (m, 1H), 7.52 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.96 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).

#### 実施例 50

(S)–1–[(2S, 4S)–4–(4–アミノベンゾイル)オキシ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 の表題化合物 619 mg 及びトリエチルアミン 0.84 mL をジクロロメタン 10 mL に溶解し、4–ニトロベンゾイルクロリド 557 mg 及び 4–ジメチルアミノピリジン 24 mg を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶することにより (S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(4–ニトロベンゾイル)オキシ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 800 mg を淡褐色結晶として得た。

(2) 上記化合物 600 mg を酢酸エチル 15 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 123 mg の存在下、1 気圧の水素下にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル–ヘキサンから結晶化することにより (S)–1–[(2S, 4S)–4–(4–アミノベンゾイル)オキシ–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン 96 mg を白色結晶として得た。

(3) 上記化合物 518 mg を酢酸エチル 1.2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸–酢酸エチル 1.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した淡褐色固体を濾取することにより表題化合物 378 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97–2.38 (5H, m), 2.76–2.88 (1H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 4.63–4.76 (1H, m), 4.88 (1H, dd,  $J=7.9, 5.3$  Hz), 5.42–



5.50 (m, 1H), 6.71 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.88 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例 5 1

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 の表題化合物 619 mg 及びトリエチルアミン 0.84 mL をジクロロメタン 10 mL に溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩 534 mg 及び 4-ジメチルアミノピリジン 23 mg を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 731 mg を淡黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 414 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.25 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 524 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.45 (5H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.45-3.85 (4H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 4.86 (1H, dd,  $J=7.9, 5.0$  Hz), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.65 (1H, dd,  $J=8.0, 5.1$  Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.88 (1H, dd,  $J=5.0, 1.6$  Hz), 9.02 (1H, brs), 9.17 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 10.94 (1H, brs).

#### 実施例 5 2

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物752mg及びトリエチルアミン0.84mLをジクロロメタン10mLに溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩712mg及び4-ジメチルアミノピリジン40mgを加え、室温下22時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン576mgを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物414mgを酢酸エチル1.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.25mLを加え、室温下18時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物458mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.97-2.47 (5H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, dd,  $J=7.9, 5.3\text{ Hz}$ ), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.97 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.83 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)。

### 実施例53

3-((2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

3-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン(参考例10の表題化合物)400mgを酢酸エチル3.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.75mLを加え、室温下3時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール100mLに溶解し、活性炭0.4gを加えた。活性炭を濾過で除き、濾液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物28.8mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–2.06 (1H, m), 2.71–2.93 (1H, m), 2.99–3.20 (2H, m), 3.40–3.98 (5H, m), 4.37–4.78 (3H, m), 8.86 (5H, brs).

#### 実施例 5 4

3-[ (2S, 4S) -4-(4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1810mg、ジイソプロピルエチルアミン 3.14mL 及び 4-フルオロベンゾニトリル 727mg を N-メチル-2-ピロリドン 18mL に溶解し、100℃にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 170mg を淡褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 170mg を酢酸エチル 0.42mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.53mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 69.3mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.64–1.80 (1H, m), 2.84–3.20 (4H, m), 3.45–3.96 (3H, m), 4.15–4.34 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.85–7.01 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.45 (2H, brs).

#### 実施例 5 5

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ニトロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57mL 及び 4-フルオロニトロベンゼン 423mg を N-メチル-2-ピロリドン 9mL に溶解し、80℃にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 919mg を黄色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 795mg を酢酸エチル 3.8mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 647mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.68-1.87 (1H, m), 2.88-3.30 (4H, m), 3.48-3.98 (3H, m), 4.24-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.40-7.56 (1H, m), 8.04 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.51 (2H, brs) .

#### 実施例 56

3-[ (2S, 4S) -4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57mL 及び 4-フルオロフェニルメチルスルホン 523mg を N-メチル-2-ピロリドン 9mL に溶解し、100℃にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 27mg を得た。

(2) 上記化合物 27mg を酢酸エチル 0.2mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.1mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 19.4mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65-1.82 (1H, m), 2.89-

3. 23 (7 H, m), 3. 49–3. 98 (3 H, m), 4. 18–4. 78 (4 H, m), 6. 74 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 6. 80–6. 92 (1 H, m), 6. 63 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 9. 30 (2 H, brs).

#### 実施例 57

3-[ (2 S, 4 S) -4-(2-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1810 mg、ジイソプロピルエチルアミン 3. 14 mL 及び 2-フルオロベンゾニトリル 727 mg を N-メチル-2-ピロリドン 18 mL に溶解し、80℃にて 32 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 88 mg を得た。

(2) 上記化合物 88 mg を酢酸エチル 0. 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0. 3 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1. 74–1. 95 (1 H, m), 2. 85–3. 16 (3 H, m), 3. 30–3. 92 (4 H, m), 4. 27–4. 79 (4 H, m), 6. 15–6. 27 (1 H, m), 6. 77 (1 H, t,  $J=7.5$  Hz), 6. 87 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 38–7. 59 (2 H, m), 8. 90 (1 H, brs), 10. 80 (1 H, brs).

#### 実施例 58

3-[ (2 S, 4 S) -4-(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1. 57 mL 及び 2-クロロ-5-シアノピリジン 416 mg を N-メチル-2-ピロ

リドン 9 mL に溶解し、80 °C にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-(5-cyano-2-pyridyl)amino-2-pyridylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine 807 mg を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 711 mg を酢酸エチル 1.76 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.20 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 709 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.94 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 2.97-3.26 (3H, m), 3.40-3.77 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.86 (1H, brs), 10.37 (1H, brs).

#### 実施例 59

3-[(2S, 4S)-4-(3,4-dicyanophenyl)amino-2-pyridylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 4-フルオロフタロニトリル 0.438 g を N-メチル-2-pyridylidone 9 mL に溶解し、80 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-(3,4-dicyanophenyl)amino-2-pyridylcarbonyl]-1,3-bisazopyrrolidine 1.08 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.924 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.70 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固

体を濾取することにより表題化合物 0.782 g を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.66–1.84 (1H, m), 2.90–3.27 (4H, m), 3.49–3.95 (3H, m), 4.20–4.40 (1H, m), 4.40–5.79 (3H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.52–7.67 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 60

3-[ (2S, 4S) -4-(3-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 0.467 g を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80 °C にて 8 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 0.630 g を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.630 g を酢酸エチル 2.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.80 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.465 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.81 (1H, m), 2.84–2.99 (1H, m), 2.99–3.22 (3H, m), 3.48–3.95 (3H, m), 4.16–4.37 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.30–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.60 (2H, br s).

#### 実施例 61

3-[ (2S, 4S) -4-(2-ベンズオキサゾリル) アミノ-2-ピロリジ

ニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL及び2-クロロベンズオキサゾール461mgをN-メチル-2-ピロリドン9mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン975mgを白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物862mgを酢酸エチル4.1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.6mLを加え、室温下8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物656mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94-2.13 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.31-4.00 (4H, m), 4.40-4.82 (4H, m), 7.07 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, brs), 8.89 (1H, brs), 10.59 (1H, brs).

#### 実施例62

3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及びベンズアルデヒド318mgをメタノール16mLに溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム189mg及び酢酸数滴を加えて、6時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-1



—tert—ブトキシカルボニル—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 742 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 742 mg を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 540 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10–2.32 (1H, m), 2.86–3.20 (3H, m), 3.49–4.03 (5H, m), 4.21 (2H, s), 4.39–4.80 (3H, m), 7.31–7.52 (3H, m), 7.52–7.72 (2H, m), 10.17 (4H, brs).

### 実施例 63

3—[(2S, 4S)—4—(4—シアノフェニルメチル)アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg 及び 4—シアノベンズアルデヒド 393 mg をメタノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、18 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3—[(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—(4—シアノフェニルメチル)アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 389 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 389 mg を酢酸エチル 0.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 1.2 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 286 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.06–2.34 (1H, m), 2.85–3.01 (1H, m), 3.01–3.20 (2H, m), 3.50–4.06 (5H, m), 4.30 (2H, s), 4.41–4.79 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),

9.05 (1H, brs), 10.30 (3H, brs).

#### 実施例 64

3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 63 (1) の生成物] 1.35 g 及び 37% ホルムアルデヒド液 0.788 mL をアセトニトリル 20 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.305 g 及び酢酸数滴を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.953 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.818 g を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.683 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.48 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.80-3.20 (3H, m), 3.57-4.17 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.12 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 65

3-[(2S, 4R)-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-ヒドロキシプロリ

ン 5. 67 g をジメチルスルホキシド 70 mL に溶解し、室温にて *tert*-ブトキシカリウム 6.88 g をゆっくり加え、1.5 時間攪拌した。この溶液に 4-クロロ-7-メトキシ-2-フェニルキノリン 7.28 g をゆっくり加え、17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル／ヘキサン (1／1) で洗浄した。水層を 1 mol/L 塩酸で pH 4 とし、析出物を濾取することにより (2S, 4R) - 1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル) オキシ-2-ピロリジン-2-カルボン酸 8.00 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546 mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[ (2S, 4R) - 1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 568 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 521 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-2.50 (1H, m), 2.96-3.12 (3H, m), 3.68-3.97 (4H, m), 3.99 (3H, s), 4.48-4.94 (3H, m), 4.98 (1H, brs), 7.43 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.69-7.70 (4H, m), 7.91 (1H, brs), 8.26 (2H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

#### 実施例 66

3-( (2S, 4S) - 4-ベンゾイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 643 mg 及び塩化ベンゾイル 0.44 mL を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-( (2S, 4S) - 4-ベンゾイルオキシ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン 515 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 413 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.3 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 315 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83–1.93 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=12.8, 4.2$  Hz), 2.99 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.08 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=12.8$  Hz), 3.57–3.77 (1.5H, m), 3.83–3.98 (1.5H, m), 4.42 (0.5H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.48–4.58 (1H, m), 4.72 (0.5H, d,  $J=9.5$  Hz), 5.28–5.36 (1H, m), 7.52 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.65 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=7.4$  Hz).

#### 実施例 67

3-[ (2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 445 mg 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 371 mg を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 519 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 386 mg を用い、実施例 66 (2) と同様の手法により表題化合物 280 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88–1.97 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 2.88 (1H, dd,  $J=12.9, 4.0$  Hz), 2.99 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.09 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.23 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.57–3.76 (1.5

H, m), 3.84–3.99 (1.5 H, m), 4.42 (0.5 H, d, J = 9.5 Hz), 4.48–4.57 (1 H, m), 4.72 (0.5 H, d, J = 9.5 Hz), 5.33–5.38 (1 H, m), 8.01 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2 H, d, J = 8.3 Hz).

#### 実施例 68

3-((2S, 4S)-4-アニリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 501 mg、アニリン 0.20 mL 及び酢酸 0.10 mL をメタノール 10 mL に溶解し、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 145 mg を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより 3-((2S, 4S)-4-アニリノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 156 mg を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 142 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 89 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.64–1.78 (1 H, m), 2.84–2.97 (1 H, m), 3.00–3.19 (3 H, m), 3.43–3.55 (1 H, m), 3.60–4.20 (5 H, m), 4.41–4.76 (3 H, m), 6.56–6.67 (3 H, m), 7.13 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 8.79 (1 H, brs), 10.29 (1 H, brs).

#### 実施例 69

3-[ (2S, 4S)-4-(4-アミノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル ]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

実施例 55 の表題化合物 200 mg をエタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L

L塩酸-1, 4-ジオキサン0.28 mL及び10%パラジウム/炭素100 mgを加え、1気圧の水素下室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して表題化合物13 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.58–1.80 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.00–3.20 (3H, m), 3.60–3.90 (3H, m), 4.08–4.25 (1H, m), 4.39–4.79 (3H, m), 6.67 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, brs), 10.00 (3H, brs), 10.25 (1H, brs).

#### 実施例70

3-[ (2S, 4S) -4-(p-アニシジノ) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450 mg、p-アニシジン222 mg及び酢酸0.09 mLを1, 2-ジクロロエタン8 mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム636 mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[ (2S, 4S) -4-(p-アニシジノ) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン515 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物448 mgを酢酸エチル10 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル1.4 mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物223 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.77–1.90 (1H, m), 2.77–2.89 (1H, m), 3.00–3.14 (3H, m), 3.20–4.20 (1H, m), 3.60–4.20 (6H, m), 4.40–4.72 (3H, m), 6.87 (4H, s), 8.84 (1H, brs), 10.33 (1H

, b r s) .

#### 実施例 7 1

3-[ (2 S, 4 S) -4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び p-クロロアニリン 230 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 415 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 412 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 297 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.78 (1 H, m), 2.84-2.97 (1 H, m), 3.00-3.17 (3 H, m); 3.5-3.92 (3 H, m), 4.07-4.18 (1 H, m), 4.40-4.73 (3 H, m), 6.62 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1 H, b r s), 10.23 (1 H, b r s) .

#### 実施例 7 2

3-[ (2 S, 4 S) -4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 467 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80℃にて8時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 460 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 395 mg を酢酸エチル 1.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.13 mL を加え、室温下4時間攪拌した。析出した固体を濾

取することにより表題化合物 177 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–1.99 (1H, m), 2.82–3.17 (3H, m), 3.25–3.94 (4H, m), 4.36–4.54 (2H, m), 4.54–4.80 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

### 実施例 73

3-[ (2S, 4S) -4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 3-クロロ-4-メトキシアニリン 284 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 569 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 561 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 429 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62–1.76 (1H, m), 2.82–2.95 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.5–3.92 (6H, m), 4.07–4.18 (1H, m), 4.40–4.73 (3H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

### 実施例 74

3-[ (2S, 4S) -4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 3, 4-メチレンジオキシアニリン 249 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-メチレンジオキシフェ



ニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 553 mg を淡赤褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 549 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 457 mg を淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72-1.85 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 3.60-3.95 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.42-4.75 (3H, m), 5.92 (2H, s), 6.25-6.32 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.76-6.83 (1H, m), 8.89 (1H, brs), 10.36 (1H, brs).

#### 実施例 75

3-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 545 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80℃にて 18 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 143 mg を得た。

(2) 上記化合物 143 mg を酢酸エチル 0.64 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.32 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 65 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71-1.93 (1H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.34-3.99 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.68 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.83 (1

H, brs), 8.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.91 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

#### 実施例 76

3-[(2S, 4S)-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 5 g をクロロホルム 150 mL に溶解し、m-クロロ過安息香酸 14.3 g を加え、60℃にて30時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 1-オキシド 0.64 g を得た。

(2) 上記化合物 610 mg をアセトニトリル 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.861 mL 及びトリメチルシリルシアニド 1.16 mL を加え、4時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより6-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボニトリル 401 mg を赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物 381 mg、参考例 10 の表題化合物 556 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.96 mL をN-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 509 mg を無色透明油状物として得た。

(4) 上記化合物 481 mg を酢酸エチル 2.04 mL に溶解し、4 mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.02 mL を加え、室温下 8 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して表題化合物 272 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.71–1.95 (1H, m), 2.77–2.98 (1H, m), 2.99–3.27 (3H, m), 3.48–3.99 (3H, m), 4.40–4.80 (4H, m), 6.96 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 9.55 (1H, brs).

#### 実施例 77

3-[(2S, 4S)-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロピリジン-5-カルボニトリル 7.01 g をアセトニトリル 70 mL に溶解し、過酸化水素尿素 10 g を加えた。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸無水物を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-5-シアノピリジン 1-オキシド 0.779 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 779 mg を用い、実施例 76 (2) と同様の手法により 6-クロロ-2, 3-ジシアノピリジン 198 mg を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 196 mg 及び参考例 10 の表題化合物 361 mg を用い、実施例 76 (3) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 338 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 338 mg を酢酸エチル 1.58 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.79 mL を加え、室温下 6 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 178 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.71–1.98 (1H, m), 2.80–

3.00 (1H, m), 3.00–3.24 (3H, m), 3.49–4.00 (3H, m), 4.39–4.90 (3H, m), 6.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.70 (1H, brs), 9.55 (2H, brs).

#### 実施例 78

3-[ (2S, 4S) -4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 3.62 g 及び 3-シアノベンズアルデヒド 1.57 g を用い、実施例 63 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 2.01 g を得た。

(2) 上記化合物 313 mg を酢酸エチル 1.50 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.94 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 217 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.09–2.30 (1H, m), 2.87–3.01 (1H, m), 3.07 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.15 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.50–4.05 (5H, m), 4.27 (2H, s), 4.40–4.78 (3H, m), 7.67 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.84–8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 10.28 (3H, brs).

#### 実施例 79

3-[ (2S, 4S) -4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.81 g 及び 4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 1.05 g を用い、実施例 63 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 1.69 g を得た。

(2) 上記化合物 488 mg を酢酸エチル 2.12 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.33 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 375 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10–2.32 (1H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 2.50 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 2.51 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 3.50–4.02 (5H, m), 4.32 (2H, s), 4.41–4.80 (3H, m), 7.78–7.92 (4H, m), 10.35 (3H, brs) .

#### 実施例 80

3- { (2S, 4S) -4- [ビス (4-シアノフェニルメチル) ] アミノ-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、4-シアノベンジルブロミド 1.29 g 及びジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4- [ビス (4-シアノフェニルメチル) ] アミノ-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.27 g を得た。

(2) 上記化合物 1.13 g を酢酸エチル 4.24 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 444 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.81–1.94 (1H, m), 2.57–2.79 (1H, m), 3.00–3.95 (11H, m), 4.39–4.75 (3H, m), 7.55 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, brs), 10.19 (1H, brs) .

#### 実施例 81

3-[(2S, 4S)-4-(4-イミダゾリルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及び4-イミダゾールカルボキシアルデヒド288mgを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-イミダゾリルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン221mgを得た。

(2) 上記化合物221mgを酢酸エチル1.16mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.72mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物7.7mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.04-2.26 (1H, m), 2.88-4.10 (8H, m), 4.25-4.80 (5H, m), 7.82 (1H, s), 9.07 (1H, s).

#### 実施例82

3-{(2S, 4S)-4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン[実施例58(1)の生成物]305mgをDMF10mLに溶解し、氷冷下にてtert-ブトキシカリウム93mgを加えて10分攪拌した後、ベンジルブロミド94 $\mu$ lを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に10%クエン酸を加え、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、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン202mgを

淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 196 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸－酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 112 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.91–1.99 (1H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 3.00–3.11 (2H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.41–3.48 (1H, m), 3.58–3.90 (2H, m), 4.41–4.47 (1H, m), 4.58–4.81 (4H, m), 5.43–5.48 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.17–7.38 (5H, m), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, brs), 10.21 (1H, brs).

### 実施例 83

3-[ (2S, 4S) -4-(1-インドリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 13 の表題化合物 950 mg 及びチアゾリジン 0.27 mL を DMF 20 mL に溶解し、HOBt 666 mg 及び EDC の塩酸塩 666 mg を順次加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 978 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 665 mg を用い、実施例 68 (2) と同様の手法により表題化合物 486 mg を赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.14–2.28 (1H, m), 2.98–3.18 (4H, m), 3.4–3.97 (3H, m), 4.43–4.87 (3H, m), 5.38–5.55 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=3$

. 3 H z) , 7 . 0 7 ( 1 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 7 . 2 0 ( 1 H , d , J = 7 . 1 H z ) , 7 . 4 8 - 7 . 6 3 ( 3 H , m ) , 9 . 2 5 ( 1 H , b r s ) , 1 0 . 4 5 ( 1 H , b r s ) .

#### 実施例 8 4

3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 1 - インドリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 1 , 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

( 1 ) 参考例 1 2 の表題化合物 6 0 1 m g 及びインドリン 0 . 2 7 m L を用い、実施例 7 0 ( 1 ) と同様の手法により 3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 1 - インドリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 1 , 3 - チアゾリジン 4 6 0 m g を白色固体として得た。

( 2 ) 上記化合物 4 3 6 m g を用い、実施例 7 0 ( 2 ) と同様の手法により表題化合物 3 7 3 m g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  1 . 8 3 - 1 . 9 7 ( 1 H , m ) , 2 . 6 2 - 2 . 7 7 ( 1 H , m ) , 2 . 8 8 ( 2 H , t , J = 8 . 2 H z ) , 3 . 0 4 ( 1 H , t , J = 7 . 0 H z ) , 3 . 1 2 ( 1 H , t , J = 6 . 2 H z ) , 3 . 2 0 - 3 . 9 5 ( 6 H , m ) , 4 . 4 0 - 4 . 7 8 ( 4 H , m ) , 6 . 5 5 - 6 . 6 8 ( 2 H , m ) , 6 . 9 8 - 7 . 0 9 ( 2 H , m ) , 8 . 8 4 ( 1 H , b r s ) , 1 0 . 3 1 ( 1 H , b r s ) .

#### 実施例 8 5

1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 1 - インドリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・2 塩酸塩の合成

( 1 ) 参考例 1 4 の表題化合物 5 6 5 m g 及びインドリン 0 . 2 7 m L を用い、実施例 7 0 ( 1 ) と同様の手法により 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 1 - インドリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン 6 5 3 m g を白色固体として得た。

( 2 ) 上記化合物 6 4 8 m g を用い、実施例 7 0 ( 2 ) と同様の手法により表題化合物 4 9 1 m g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  1 . 7 5 - 1 . 9 7 ( 5 H , m ) , 2 . 6 0



−2.72 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.218  
 −3.60 (8H, m), 4.40−4.55 (2H, m), 6.56−6.6  
 7 (2H, m), 6.98−7.09 (2H, m), 8.75 (1H, brs)  
 , 10.41 (1H, brs).

#### 実施例 86

3-[ (2S, 4S) −4-(5-ニトロ-1-インドリニル) −2-ピロリジ  
 ニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 5-ニトロインドリン 295 mg  
 を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) −1-*tert*-  
 ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-1-インドリニル) −2-ピロ  
 リジニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン 153 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 153 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題  
 化合物 116 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.92−2.06 (1H, m), 2.67  
 −2.80 (1H, m), 3.00−3.17 (4H, m), 3.27−3.  
 94 (6H, m), 4.42−4.78 (4H, m), 6.62 (1H, d,  $J$   
 =8.9 Hz), 7.87 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.04 (1H, d  
 d,  $J=8.9, 2.3$  Hz), 9.1 (1H, brs), 10.2 (1H, b  
 rs).

#### 実施例 87

3-[ (2S, 4S) −4-(6-ニトロ-1-インドリニル) −2-ピロリジ  
 ニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 6-ニトロインドリン 296 mg  
 を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) −1-*tert*-  
 ブトキシカルボニル-4-(6-ニトロ-1-インドリニル) −2-ピロ  
 リジニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン 188 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 188 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題  
 化合物 80 mg を赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.84–2.00 (1H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 3.00–3.17 (4H, m), 3.22–3.92 (6H, m), 4.41–4.77 (4H, m), 7.22–7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=7.9, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, brs), 10.12 (1H, brs).

#### 実施例 88

3-[ (2S, 4S) -4-(5-メトキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 751 mg 及び 5-メトキシインドリン 410 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-メトキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 1010 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 326 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 262 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.17–3.52 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.66–4.08 (6H, m), 4.28–4.77 (4H, m), 6.54 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例 89

3-[ (2S, 4S) -4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 872 mg 及び 5-ヒドロキシインドリン 390 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-

t e r t -ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 538 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 163 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-2.00 (1H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.24-3.95 (6H, m), 4.27-4.76 (4H, m), 6.51-6.68 (3H, m), 8.96 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

#### 実施例 90

3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-t e r t -ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン[実施例 89 (1) の生成物] 174 mg 及び塩化アセチル 50  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-1-t e r t -ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 136 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 136 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 77 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.96 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18-3.53 (4H, m), 3.61-3.93 (2H, m), 4.36-4.77 (4H, m), 6.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=8.4, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$ ),  $8.91 (1\text{H}, \text{brs})$ ,  $10.19 (1\text{H}, \text{brs})$ .

#### 実施例 9 1

3-[ (2S, 4S) -4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 8 9 (1) の生成物  $199 \text{ mg}$  及び塩化ベンゾイル  $83 \mu\text{L}$  を用い、実施例 5 0 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン  $173 \text{ mg}$  を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物  $173 \text{ mg}$  を用い、実施例 7 0 (2) と同様の手法により表題化合物  $116 \text{ mg}$  を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$   $1.84-1.98 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $2.66-2.78 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $2.93 (2\text{H}, \text{t}, J = 8.3 \text{ Hz})$ ,  $3.05 (1\text{H}, \text{t}, J = 6.7 \text{ Hz})$ ,  $3.13 (1\text{H}, \text{t}, J = 6.2 \text{ Hz})$ ,  $3.23-3.56 (4\text{H}, \text{m})$ ,  $3.6-3.95 (2\text{H}, \text{m})$ ,  $4.42-4.78 (4\text{H}, \text{m})$ ,  $6.62 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz})$ ,  $6.93 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.4, 2.2 \text{ Hz})$ ,  $6.99 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.2 \text{ Hz})$ ,  $7.60 (2\text{H}, \text{t}, J = 7.5 \text{ Hz})$ ,  $7.74 (1\text{H}, \text{t}, J = 7.5 \text{ Hz})$ ,  $8.10 (2\text{H}, \text{d}, J = 7.5 \text{ Hz})$ ,  $8.93 (1\text{H}, \text{brs})$ ,  $10.37 (1\text{H}, \text{brs})$ .

#### 実施例 9 2

3-[ (2S, 4S) -4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成。

(1) 参考例 1 2 の表題化合物  $496 \text{ mg}$  及び 5-フルオロインドリン  $200 \text{ mg}$  を用い、実施例 7 0 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン  $492 \text{ mg}$  を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 487mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 357mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.35–4.78 (4H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=8.8, 4.3\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, td,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, brs), 10.44 (1H, brs).

#### 実施例 93

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 665mg 及び 5-クロロインドリン 340mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 393mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 389mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 242mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81–1.95 (1H, m), 2.62–2.74 (1H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.38–4.77 (4H, m), 6.57 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.03–7.11 (2H, m), 8.86 (1H, brs), 10.38 (1H, brs).

#### 実施例 94

3-[(2S, 4S)-4-(5-ブロモ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物0.901g及び5-ブロモインドリン0.713gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-4-(5-ブロモ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン1.31gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物340mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物251mgを淡赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-1.96 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18-3.54 (4H, m), 3.62-3.93 (2H, m), 4.37-4.77 (4H, m), 6.53 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.15-7.24 (2H, m), 8.91 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

#### 実施例95

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン0.23mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン100mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物100mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物60mgを淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.97 (3H, m), 2.59-2.73 (3H, m), 3.02-3.5 (6H, m), 3.62-3.94 (2H, m), 4.42-4.86 (4H, m), 6.57 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.97-7.07 (1H, m), 8.84 (1H, brs),

10.04 (1H, br s).

### 实施例 9 6

3-[ (2S, 4S) -4-(2-イソインドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.49 g を DMF 50 mL に溶解し、炭酸カリウム 2.04 g 及び  $\alpha, \alpha'$ -ジブロモ-*o*-キシレン 1.37 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2*S*, 4*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(2-イソインドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.26 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 910 mg を用い、実施例 1 と同様の手法により表題化合物 730 mg を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05–2.14 (1H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 3.05–3.17 (2H, m), 3.42–4.02 (5H, m), 4.44–4.75 (7H, m), 7.31–7.37 (4H, m).

### 实施例 97

3-[ (2S, 4S) -4-(N-メチルアニリノ) -2-ピロリジニルカルボ  
ニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び N-メチルアニリン 0.22 mL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(N-メチルアニリノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 274 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 216 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 149 mg を白色粉末として得た。

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta 1.83-1.98 (1\text{H, m}), 2.56-2.69 (1\text{H, m}), 2.82 (3\text{H, s}), 3.05 (1\text{H, t, } J=6$$

. 9 H z) , 3 . 1 1 ( 1 H , t , J = 6 . 2 H z ) , 3 . 2 0 - 3 . 3 2 ( 1 H , m ) 3 . 3 6 - 3 . 5 0 ( 1 , m ) , 3 . 6 2 - 4 . 0 ( 4 H , m ) 4 . 4 3 - 4 . 8 2 ( 4 H , m ) , 6 . 8 5 ( 1 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 0 2 ( 1 H , d , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 2 7 ( 1 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 8 . 8 9 ( 1 H , b r s ) , 1 0 . 4 4 ( 1 H , b r s ) .

#### 実施例 9 8

3 - { ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ N - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジル ) - N - メチルアミノ ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1 , 3 - チアゾリジン・塩酸塩の合成

( 1 ) 実施例 5 8 ( 1 ) の生成物 3 1 3 m g 及びヨウ化メチル 5 3  $\mu$  L を用い、実施例 8 2 ( 1 ) と同様の手法により 3 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [ N - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジル ) - N - メチルアミノ ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1 , 3 - チアゾリジン 2 0 0 m g を白色粉末として得た。

( 2 ) 上記化合物 1 9 8 m g を用い、実施例 5 ( 2 ) と同様の手法により表題化合物 1 6 5 m g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  1 . 9 1 - 1 . 9 9 ( 1 H , m ) , 2 . 6 2 - 2 . 7 0 ( 1 H , m ) , 2 . 9 8 ( 3 H , s ) , 3 . 0 0 - 3 . 1 3 ( 2 H , m ) , 3 . 3 0 - 3 . 3 4 ( 2 H , m ) , 3 . 6 5 - 3 . 9 3 ( 2 H , m ) , 4 . 4 5 - 4 . 7 7 ( 3 H , m ) , 5 . 5 1 - 5 . 5 7 ( 1 H , m ) , 6 . 8 4 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) , 7 . 9 4 ( 1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 4 H z ) , 8 . 5 2 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 8 . 9 3 ( 1 H , b r s ) , 1 0 . 2 2 ( 1 H , b r s ) .

#### 実施例 9 9

3 - { ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ N - ( 3 - シアノフェニルメチル ) - N - メチルアミノ ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1 , 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

( 1 ) 3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 3 -



シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 78 (1) の生成物] 313 mg を用い、実施例 64 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(3-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 598 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 571 mg を酢酸エチル 2.65 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.66 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 377 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.57 (3H, brs), 2.80-3.20 (3H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.88-8.05 (2H, m), 8.14 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 10.70 (1H, brs).

#### 実施例 100

3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 833 mg 及びアセトンを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 818 mg を得た。

(2) 上記化合物 792 mg を酢酸エチル 3.47 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.16 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 637 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.90-1.60 (6H, m), 1.95-2.45 (1H, m), 2.65-3.20 (3H, m), 3.40-4.90 (11H, m), 7.50-8.30 (4H, m).

#### 実施例 101

3-{(2S, 4S)-4-[N-ブチル-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物833mg及びn-ブチルアルデヒド216mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-ブチル-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン837mgを得た。

(2) 上記化合物830mgを酢酸エチル3.51mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.20mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物607mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.80 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.18 (2H, quint,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.30-1.90 (2H, m), 2.10-2.50 (1H, m), 2.60-3.24 (5H, m), 3.54-4.87 (9H, m), 7.60-8.20 (4H, m).

#### 実施例102

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物1.67gをN-メチル-2-ピロリドン12mLに溶解し、2-ブロモエタノール1.42mL及びジイソブルピルエチルアミン2.09mLを加え、80℃にて2日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.480gを得た。

(2) 上記化合物480mgを酢酸エチル2.08mLに溶解し、4mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.04 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 351 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–1.97 (1H, m), 2.02–2.33 (2H, m), 2.70–4.80 (14H, m), 7.60–8.00 (4H, m), 9.00 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 103

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルボキシメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 461 mg 及びブromo酢酸 *tert*-ブチル 202  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[N-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 344 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 340 mg を用い、実施例 1 と同様の手法により合成し、HPLC にて精製することにより表題化合物 118 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.93–1.98 (1H, m), 2.66–2.69 (1H, m), 3.04–3.12 (2H, m), 3.27–3.31 (1H, m), 3.40–3.45 (1H, m), 3.62–3.87 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.44–4.71 (3H, m), 5.23 (1H, m), 6.81 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, dd,  $J=7.3, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 104

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g を *N*-メチル-2-ピロリドン 6

mLに溶解し、ブromo酢酸エチル0.333mL及びジイソプロピルエチルアミン1.05mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01gを油状物として得た。

(2) 上記化合物976mgを酢酸エチル3.88mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.43mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物630mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18-(3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.75 (1H, m), 2.94-3.22 (3H, m), 3.25-4.00 (8H, m), 4.07 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.34-4.78 (3H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例105

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及びブromo酢酸イソプロピル0.259mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.967gを油状物として得た。

(2) 上記化合物966mgを酢酸エチル3.74mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.87mLを加え、室温にて8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物641mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.18 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.65–1.84 (1H, m), 2.55–2.74 (1H, m), 2.95–3.16 (3H, m), 3.22–3.47 (3H, m), 3.50–3.98 (5H, m), 4.39–4.80 (3H, m), 4.91 (1H, quint,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, brs) 10.25 (1H, brs).

#### 実施例 106

3- {(2S, 4S)-4-[N-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g 及びブロモ酢酸ベンジル 0.317 mL を用い、実施例 104 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-4-[N-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 0.992 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 992 mg を酢酸エチル 3.51 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.76 mL を加え、室温にて 8 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.67–1.85 (1H, m), 2.53–2.71 (1H, m), 2.94–3.20 (3H, m), 3.20–4.00 (8H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.29–7.45 (5H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

#### 実施例 107

3- {(2S, 4S)-4-[N-(カルボキシメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン

# ン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及びブromo酢酸tert-ブチル0.443mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.990gを得た。

(2) 上記化合物881mgを酢酸エチル3.06mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル6.91mLを加え、室温にて3日間攪拌した。析出した固体をHPLCで精製することにより表題化合物141mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65-1.84 (1H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.22-4.00 (8H, m), 4.37-4.72 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, brs), 9.63 (1H, brs).

## 実施例108

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-カルバモイルフェニルメチル)-N-(カルボキシメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例107(2)のHPLC精製時に表題化合物41mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.79 (1H, m), 2.90-4.20 (11H, m), 4.36-4.74 (3H, m), 7.34 (1H, brs), 7.56 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, brs), 8.80 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

## 実施例109

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

## ジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及び2-ブロモアセタミド0.276mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.599gを得た。

(2) 上記化合物599mgを酢酸エチル2.53mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.27mLを加え、室温にて6時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物416mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.76-1.99 (1H, m), 2.62-2.83 (1H, m), 2.90-4.10 (11H, m), 4.25-4.80 (3H, m), 7.22 (1H, brs), 7.44 (1H, brs), 7.64 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, brs), 10.35 (1H, brs).

## 実施例110

3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例10の表題化合物499mg及びベンゾイルクロリド202 $\mu\text{L}$ を用い、参考例7と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン652mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物648mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物250mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.76-1.81 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.91-3.09 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.34-4.70 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, brs).

## 実施例 111

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 543mg 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 313mg を用い、参考例 7 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 804mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 798mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 513mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01-2.06 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.65-3.94 (2H, m), 4.45-4.75 (4H, m), 7.98-8.06 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.07-9.12 (1H, m), 10.49 (1H, brs).

## 実施例 112

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 495mg 及び 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 300mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 340mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 338mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 272mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.47-3.94 (3H, m), 4.44-4.75 (4H, m), 7.80-7.84 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 9



. 09-9.12 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

#### 実施例 113

3-[(2S, 4S)-4-(2, 4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 440mg 及び 2, 4-ジクロロ安息香酸 254mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2, 4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 356mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 356mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 211mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.47-3.95 (3H, m), 4.43-4.75 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 9.70 (2H, brs).

#### 実施例 114

3-{(2S, 4S)-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 370mg 及び 3-ニトロフェニル酢酸 201mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 516mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 515mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 427mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86-1.93 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 3.04-3.14 (3H, m), 3.

4.0–3.44 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.63–3.89 (2H, m), 4.36–4.70 (4H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.65–8.68 (1H, m).

#### 実施例 115

3-[ (2S, 4S) -4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 化合物 338 mg 及び 3-トリフルオロメチル桂皮酸クロリド 201  $\mu$ L を用い、参考例 7 と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 274 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 270 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 230 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.78–1.88 (1H, m), 2.79–2.87 (1H, m), 3.04–3.22 (3H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.64–3.94 (2H, m), 4.46–4.75 (4H, m), 6.76 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.64–7.76 (2H, m), 7.89–8.03 (2H, m), 8.70–8.75 (1H, m), 9.60 (2H, br s).

#### 実施例 116

3-{ (2S, 4S) -4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニルメチル) アミノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.418 mL 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 0.331 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-[N-(4-cyanobenzoyl)-N-(4-cyanophenylmethyl)amino]-2-pyrrolidinylcarbonyl}-1, 3-chazolin 0.956 g を得た。

(2) 上記化合物 514 mg を酢酸エチル 1.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.18 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 320 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62-2.39 (1H, m), 2.45-2.82 (1H, m), 2.90-3.25 (2H, m), 3.30-3.95 (4H, m), 4.25-5.00 (6H, m), 7.30-8.20 (8H, m) .

#### 実施例 117

3-{(2S, 4S)-4-[N-acetyl-N-(5-cyano-2-pyridyl)amino]-2-pyrrolidinylcarbonyl}-1, 3-chazolin・塩酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 340 mg 及びアセチルクロリド 72  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[N-acetyl-N-(5-cyano-2-pyridyl)amino]-1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolidinylcarbonyl}-1, 3-chazolin 188 mg を得た。

(2) 上記化合物 186 mg を用い、実施例 82 (2) と同様の手法により表題化合物 121 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.90-1.95 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 5.0

4-5.08 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 9.01 (1H, d, J=2.1 Hz).

#### 実施例 118

3-((2S, 4S)-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.23 g をトルエン 20 mL に懸濁させ、無水フタル酸 632 mg 及びトリエチルアミン 60  $\mu$ L を加え、5 時間加熱還流した。反応液に 10% クエン酸を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.21 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 362 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温下 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 374 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38-2.44 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.60-3.89 (3H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.97-5.00 (1H, m), 7.86-7.90 (4H, m), 8.74 (1H, brs), 9.90 (1H, brs).

#### 実施例 119

3-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 2.31 g 及び 4-ニトロ無水フタル酸 1.16 g を用い、実施例 118 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリ

ジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 355 mg を用い、実施例 118 (2) と同様の手法により表題化合物 298 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40–2.45 (1 H, m), 2.82–2.88 (1 H, m), 3.06–3.14 (2 H, m), 3.52–3.56 (1 H, m), 3.62–3.89 (3 H, m), 4.47–4.50 (1 H, m), 4.62–4.78 (2 H, m), 5.01–5.07 (1 H, m), 8.15 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.51 (1 H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.65 (1 H, dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz), 9.24 (2 H, brs) .

#### 実施例 120

3-[(2S, 4S)-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 401 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、室温にてフェニルイソシアネート 167 mg を加えて 18 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 560 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 532 mg をトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物 363 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75–1.80 (1 H, m), 2.75–2.80 (1 H, m), 3.04–3.20 (3 H, m), 3.43–3.47 (1 H, m), 3.68–3.89 (2 H, m), 4.40–4.71 (4 H, m), 6.72–6.75 (1 H, m), 6.91 (1 H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.21–7.24 (2 H, m), 7.39 (2 H, d,  $J$

= 7.8 Hz), 8.85 (1H, brs), 8.89–8.90 (1H, m), 9.60 (1H, brs).

#### 実施例 121

3-{(2S, 4S)-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 640 mg 及び 4-シアノフェニルイソシアネート 321 mg を用い、実施例 120 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 992 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 978 mg をクロロホルム 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL に溶解し、室温にて 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 140 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60–1.68 (1H, m), 2.22–2.32 (1H, m), 2.67–2.72 (1H, m), 2.91–3.11 (4H, m), 3.65–3.93 (3H, m), 4.13–4.16 (1H, m), 4.43–4.72 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.11 (1H, s).

#### 実施例 122

3-(2S, 4S)-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 543 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にて 4-メチルモルホリン 240 μL 及びベンゼンスルホニルクロリド 240 μL を加え、17 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-(2S, 4S)-1-tert-

tert-ブトキシカルボニル-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 644 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 634 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.8 mL を加え、室温下 67 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 437 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68–1.74 (1H, m), 2.50–2.58 (1H, m), 3.00–3.08 (3H, m), 3.17–3.20 (1H, m), 3.53–3.87 (3H, m), 4.38–4.63 (3H, m), 7.62–7.71 (3H, m), 7.84–7.85 (2H, m), 8.24–8.27 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

#### 実施例 123

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニルスルホニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.09 g 及び 4-シアノベンゼンスルホニルクロリ 0.780 g を用い、実施例 122 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルスルホニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.67 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 798 mg を用い、実施例 122 (2) と同様の手法により表題化合物 544 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68–1.75 (1H, m), 2.53–2.59 (1H, m), 3.02–3.09 (3H, m), 3.23–3.28 (1H, m), 3.54–3.90 (3H, m), 4.40–4.64 (3H, m), 8.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.62–8.65 (1H, m), 9.93 (2H, brs).

#### 実施例 124

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(4-

シアノフェニルスルホニル) アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノフェニルスルホニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 1, 3 - チアゾリジン [実施例 1 2 3 (1) の生成物] 8 5 6 m g を D M F 2 0 m L に溶解し、室温にて炭酸カリウム 3 8 0 m g 及び 4 - シアノベンジルブロミド 4 0 0 m g を加え、4 時間攪拌した。反応液に 1 0 % クエン酸を加え、析出物を濾取することにより 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [N - (4 - シアノフェニルメチル) - N - (4 - シアノフェニルスルホニル) アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 9 0 0 m g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 9 0 0 m g を用い、実施例 1 2 2 (2) と同様の手法により表題化合物 8 0 0 m g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (5 0 0 M H z, D M S O -  $d_6$ )  $\delta$  1. 5 4 - 1. 6 0 (1 H, m), 2. 4 5 - 2. 5 0 (1 H, m), 2. 7 9 (1 H, d d,  $J = 8. 7, 1. 6$  H z), 3. 0 0 - 3. 2 0 (3 H, m), 3. 5 5 - 3. 5 8 (1 H, m), 3. 6 8 - 3. 8 2 (1 H, m), 4. 3 4 - 4. 6 3 (3 H, m), 4. 6 5 (2 H, s), 4. 8 7 - 4. 9 3 (1 H, m), 7. 5 1 (2 H, d,  $J = 8. 2$  H z), 7. 8 6 (2 H, d,  $J = 8. 2$  H z), 8. 1 1 (2 H, d,  $J = 8. 4$  H z), 8. 1 6 (2 H, d,  $J = 8. 4$  H z), 8. 8 5 (1 H, b r s), 9. 9 1 (1 H, b r s) .

#### 実施例 1 2 5

3 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 2 の表題化合物 1. 0 0 g 及びピロリジン 0. 2 7 4 g を用い、実施例 7 0 (1) と同様の手法により 3 - [ (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 1, 3 - チアゾリジン 0. 7 9 3 g を白色固体として得た。



(2) 上記化合物 791 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 626 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–2.15 (6 H, m), 2.16–2.28 (2 H, m), 2.95–3.25 (3 H, m), 3.50–3.95 (3 H, m), 4.02–4.15 (2 H, m), 4.45–4.75 (4 H, m).

#### 実施例 126

3-((2S, 4S)-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びモルホリン 0.319 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.987 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 985 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 746 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22–2.35 (2 H, m), 2.90–3.50 (7 H, m), 3.70–4.20 (5 H, m), 4.46–4.83 (6 H, m), 9.30 (1 H, brs).

#### 実施例 127

3-((2S, 4S)-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びピペリジン 0.318 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.908 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 906 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 705 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.90 (6 H, m), 2.18–

2.34 (2H, m), 2.85–3.20 (4H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.55–4.05 (2H, m), 4.50–4.82 (6H, m).

#### 実施例 128

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ヒドロキシピペリジノ) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 988 mg 及び 4-ヒドロキシピペリジン 867 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペリジノ) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 408 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 408 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 250 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60–1.82 (2H, m), δ 1.84–2.05 (2H, m), 2.12–2.33 (2H, m), 2.85–3.55 (6H, m), 3.59–4.10 (6H, m), 4.45–4.78 (3H, m).

#### 実施例 129

3-[ (2S, 4S) -4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシー-3-イル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 340 mg 及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデセン 210 mg 及び酢酸 0.066 mL を 1, 2-ジクロロエタン 10 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 485 mg を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液をに加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより 3-[ (2S, 4S) -4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシー-3-イル) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボ

ニル] - 1, 3-チアゾリジン 141 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 140 mg をメタノール 3 mL 及びクロロホルム 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 1, 4-ジオキササン 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製することにより表題化合物 52 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.39-1.75 (14 H, m), 2.08-2.14 (1 H, m), 2.96-3.30 (8 H, m), 3.64-3.89 (3 H, m), 4.05-4.10 (1 H, m), 4.44-4.69 (3 H, m), 9.84 (2 H, brs) .

#### 実施例 130

3-[(2S, 4S)-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及び 4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン 0.81 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.64 g を白色固粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.64 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.900 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-2.16 (6 H, m), 2.80-3.30 (5 H, m), 3.40-3.95 (6 H, m), 4.45-4.80 (5 H, m), 6.75-6.85 (1 H, m), 6.90-7.05 (2 H, m), 7.21-7.30 (2 H, m) .

#### 実施例 131

3-[(2S, 4S)-4-(4-フェニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 461 mg 及び 4-フェニルピペリジン 300 mg を用い、実施例 129 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニルピペリジ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 118 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 116 mg を用い、実施例 129 (2) と同様の手法により表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98-2.06 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (5H, m), 3.53-4.04 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.23-7.38 (5H, m).

#### 実施例 132

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 236 mg 及び 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジン 150 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 227 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 225 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 1 mL を加え、16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27-2.32 (1H, m), 2.83 (2H, brs), 3.03-3.16 (4H, m), 3.68-4.15 (8H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 6.19 (1H, s

), 7.32-7.41 (3H, m), 7.49-7.51 (2H, m).

### 実施例 133

3-{(2S, 4S)-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 504 mg 及び 4-(p-トリル)ピペリジン 353 mg 及び酢酸 0.096 mL を 1, 2-ジクロロエタン 10 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 710 mg を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 115 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 114 mg をメタノール 3 mL 及びクロロホルム 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキササン 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物 84 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.06 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.05 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.10-7.17 (4H, m).

### 実施例 134

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(3, 4-キシリル)ピペリジン 312 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 618 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 613 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 374 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86–2.15 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22–2.37 (1H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 2.93–3.25 (5H, m), 3.42–4.07 (7H, m), 4.44–4.77 (3H, m), 6.88–7.04 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br s), 11.91 (1H, br s).

#### 実施例 135

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成  
(1) 参考例 12 の表題化合物 487 mg 及び 4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジン 430 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 82 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 82 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.99–2.08 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.78–3.17 (6H, m), 3.53–4.06 (7H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.47–4.75 (3H, m), 6.74 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 136

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [

b] フラン-5-イル) ピペリジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 494 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 489 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 330 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.84-2.14 (4H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.96-3.26 (7H, m), 3.47-4.07 (7H, m), 4.44-4.77 (5H, m), 6.71 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 9.9 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

#### 実施例 137

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 505 mg 及び 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジン 414 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 105 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 105 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.97-2.04 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.03 (7H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 5.98 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.8

2 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz).

#### 実施例 138

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 603 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 597 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.16 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.38 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 2.96-3.26 (5H, m), 3.48-4.07 (7H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 10.5 (1H, brs), 11.94 (1H, brs).

#### 実施例 139

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 480 mg 及び 4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン 442 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 820 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 820 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 654 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.99-2.10 (4H, m), 2.25-



2.35 (1H, m), 2.89–3.20 (6H, m), 3.53–4.06 (7H, m), 4.47–4.77 (3H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=8.1, 3.3$  Hz).

#### 実施例 140

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 503 mg 及び 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン 530 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 189 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 189 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 116 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.07–2.12 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 3.00–3.17 (6H, m), 3.59–4.10 (7H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.57–7.74 (3H, m).

#### 実施例 141

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及び 4-(1-ナフチル)ピペリジン 630 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 130 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 129 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 72 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.99–2.35 (5H, m), 3.05–3.41 (5H, m), 3.63–4.06 (8H, m), 4.49–4.75 (3H, m), 7.38–7.39 (1H, m), 7.45–7.61 (3H, m), 7.83–7.84 (1H, m), 7.95–7.97 (1H, m), 8.21–8.23 (1H, m).

#### 実施例 142

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ナフチル)ピペリジン 349 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 721 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 616 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 206 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03–2.40 (5H, m), 2.97–3.35 (6H, m), 3.54–4.15 (7H, m), 4.47–4.80 (3H, m), 7.40–7.57 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.86–7.97 (3H, m), 10.1 (1H, brs), 11.95 (1H, brs).

#### 実施例 143

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジン 330 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ベンゾ[b]

b] チェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 531 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 447 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 258 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.40 (5 H, m), 2.96–4.10 (13 H, m), 4.46–4.77 (3 H, m), 7.23–7.42 (3 H, m), 7.78 (1 H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.92 (1 H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.3 (1 H, br s), 11.95 (1 H, br s)

#### 実施例 144

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g、インドリン 1.50 g 及び酢酸 0.73 mL を 1, 2-ジクロロエタン 75 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル) ピペリジン 2.82 g を得た。

(2) 上記化合物 2.82 g をメタノール 20 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 20 mL を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 4-(1-インドリニル) ピペリジン 0.60 g を得た。

(3) 上記化合物 470 mg 及び参考例 12 の表題化合物 700 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 449 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 448 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題

化合物 350 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–2.30 (5H, m), 2.85–3.25 (9H, m), 3.50–4.02 (8H, m), 4.52–4.81 (3H, m), 6.51–6.60 (2H, m), 6.98–7.05 (2H, m).

#### 実施例 145

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 604 mg 及び 4-(1-インドリル)ピペリジン 403 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 868 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 868 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 642 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.60 (6H, m), 2.99–3.18 (4H, m), 3.55–4.20 (6H, m), 4.30–4.90 (5H, m), 6.50 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=8.2, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.1, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 9.30 (1H, brs), 10.00 (1H, brs).

#### 実施例 146

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-ブロモ-1-インドリニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.81 g 及び 5-ブロモ-1-インドリン 3.00 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ブロモ-1-インドリ

ニル) ピペリジン 3.34 g を得た。

(2) 上記化合物 3.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(5-ブロモ-1-インドリニル) ピペリジン 1.79 g を得た。

(3) 上記化合物 1.12 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.20 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ブロモ-1-インドリニル) ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.27 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.27 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.850 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.76-1.98 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.85-3.30 (9H, m), 3.11-3.45 (2H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.55-4.85 (3H, m), 6.49 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, br s) .

#### 実施例 147

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジン 358 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 752 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 635 mg を 1.5 mol/L 塩酸-メタノール 5 mL に溶解し、室温にて 36 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール 10 mL を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 352 mg を淡褐色粉末

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.83–1.98 (2H, m), 2.20–2.37 (1H, m), 2.72–2.93 (2H, m), 2.96–3.45 (5H, m), 3.52–4.10 (7H, m), 4.46–4.77 (4H, m), 7.00 (3H, brs), 7.58 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

#### 実施例 148

3-[ (2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及びアニリン 1.24 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 4-アニロ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 2.35 g を得た。

(2) 上記化合物 2.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-アニリノピペリジン 0.88 g を得た。

(3) 上記化合物 320 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 679 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 678 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により 表題化合物 469 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98–2.45 (6H, m), 2.90–3.25 (6H, m), 3.30–4.25 (5H, m), 4.50–4.85 (4H, m), 6.95–7.50 (5H, m), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 149

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.00 g、4-フルオロニトロベンゼン 2.54 g 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミ

ン 8. 82 g のを N-メチル-2-ピロリドン 30 mL に溶解し、80℃にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジン 2.55 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.00 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジン 0.563 g を得た。

(3) 上記化合物 562 mg 及び参考例 12 の表題化合物 761 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 780 mg を黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 575 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85-2.01 (2H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 3.00-3.21 (5H, m), 3.50-4.20 (7H, m), 4.48-4.85 (3H, m), 6.72 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs).

#### 実施例 150

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及び 4-トリフルオロメチルアニリン 2.12 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジン 2.23 g を得た。

(2) 上記化合物 2.23 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-

ートリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジン 1.36 g を得た。

(3) 上記化合物 447 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 775 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 774 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 514 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.75-1.95 (2H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.25-2.55 (2H, m), 2.95-3.30 (6H, m), 3.40-4.15 (5H, m), 4.50-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs) .

#### 実施例 151

3- { (2S, 4S) -4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 3.00 g 及び 4-クロロアニリン 1.92 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 2.77 g を得た。

(2) 上記化合物 2.76 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 1.07 g を得た。

(3) 上記化合物 725 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 553 mg を油状物として得た。

(4) 上記化合物 550 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題



化合物 416 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.99 (2H, m), 2.05–2.35 (3H, m), 2.95–3.25 (5H, m), 3.26–4.15 (8H, m), 4.48–4.82 (3H, m), 6.58–6.85 (2H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 152

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 254 mg 及び 4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジン 155 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 225 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 224 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 219 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–1.99 (2H, m), 2.02–2.20 (2H, m), 2.21–2.45 (2H, m), 2.98–3.23 (5H, m), 3.75–4.20 (7H, m), 4.55–4.86 (3H, m), 6.55–6.62 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 153

3-[(2S, 4S)-4-[4-(N-メチルアニリノ)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-4-(4-アニリノピペリジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 148 (3) の生成物] 1.18 g を 1, 2-ジクロロエタン 75 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g、酢酸 0.73 m

1 及び 37%ホルムアルデヒド液 5.0 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して 3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[4-(N-methylpiperidin)-2-pyrrolidinyl]carbonyl}-1,3-bisazolin 967 mg を得た。

(2) 上記化合物 965 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 618 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75–2.35 (6H, m), 2.78–3.28 (9H, m), 3.40–4.15 (6H, m), 4.48–4.85 (3H, m), 7.20–7.75 (5H, m), 9.22 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 154

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin]-2-pyrrolidinyl}carbonyl-1,3-bisazolin・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 593 mg をメタノール 10 mL に溶解し、室温にて 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin 500 mg、酢酸 113  $\mu\text{L}$  及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 124 mg を加え、21 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin]-2-pyrrolidinyl}carbonyl-1,3-bisazolin 428 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 427 mg にギ酸 10 mL を加え、室温にて 21 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、残渣を HPLC 精製することにより表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81–1.85 (2H, m), 2.05–

2. 19 (3 H, m), 3. 00-4. 06 (12 H, m), 4. 45-4. 71 (3 H, m), 5. 60 (1 H, b r s), 7. 42-7. 50 (4 H, m)

#### 実施例 155

3- {(2 S, 4 S)-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン 414 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2 S, 4 S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 742 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 321 mg をエタノール 4 mL に溶解し、4.6 mmol/L 塩酸-エタノール 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 218 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1. 14 (3 H, t,  $J=6.8$  Hz), 2. 05-2. 28 (2 H, m), 2. 58-2. 67 (2 H, m), 2. 83-3. 16 (5 H, m), 3. 5-4. 15 (10 H, m), 4. 42-4. 73 (3 H, m), 7. 24 (2 H, t,  $J=8.8$  Hz), 7. 34 (2 H, b r s), 9. 1 (1 H, b r s), 10. 35 (1 H, b r s), 11. 95 (1 H, b r s).

#### 実施例 156

3- {(2 S, 4 S)-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカン 7.88 g を N-メチル-2-ピロリジン 50 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 9.58

mL及び4-フルオロニトロベンゼン7.06gを順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取してN-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリドン エチレンケタール10.6gを黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物9.25gをアセトン100mLに懸濁させ、p-トルエンスルホン酸一水和物7.32g及び塩酸20mLを順次加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出物を濾取して[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミン6.48gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物6.17g及び参考例10の表題化合物4.22gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン7.26gを得た。

(4) 上記化合物524mgを酢酸エチル2.07mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.04mLを加え、室温にて18時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物406mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.53-1.79 (2H, m), 2.02-2.25 (3H, m), 2.88-3.01 (5H, m), 3.35-3.96 (5H, m), 3.96-4.28 (3H, m), 4.39-4.78 (3H, m), 7.08 (2H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例157

3-{(2S, 4S)-4-{N-メチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例156(3)の生成物] 1.01gを用い、実施例64(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert

ーブトキシカルボニル－4－{N－メチル－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン1.04 gを得た。

(2) 上記化合物1.04 gをメタノール4 mLに溶解し、4 mol/L塩酸－1，4－ジオキサン2 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して、表題化合物0.555 gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.50－1.90 (2H, m), 1.95－2.40 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.80－3.25 (5H, m), 3.25－3.98 (5H, m), 4.02－4.37 (3H, m), 4.40－4.75 (3H, m), 7.09 (2H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例158

3－{(2S, 4S)－4－{N－(4－シアノフェニルメチル)－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例156(3)の生成物1.01 gをN－メチル－2－ピロリドン6 mLに溶解し、4－シアノベンジルブロミド0.392 g及びジソプロピルエチルアミン1.05 mLを加え、80℃で8時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－{N－(4－シアノフェニルメチル)－N－[1－(4－ニトロフェニル)－4－ピペリジニル]アミノ}－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン0.685 gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.04 gを酢酸エチル4.41 mLに溶解し、4 mol/L塩酸－酢酸エチル2.20 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後

、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、クロロホルムに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.309 mL を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 0.249 g を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.34–2.35 (5 H, m), 2.45–3.20 (7 H, m), 3.20–4.25 (8 H, m), 4.35–4.80 (3 H, m), 7.01 (2 H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.50–7.90 (4 H, m), 8.03 (2 H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.87 (1 H, brs), 10.24 (1 H, brs).

#### 実施例 159

3-[ (2S, 4S) -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

参考例 12 の表題化合物 450 mg、1-メチルピペラジン 0.20 mL 及び酢酸 0.09 mL を 1, 2-ジクロロエタン 8 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 636 mg を加え、室温にて 30 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 526 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 522 mg をメタノール 25 mL に溶解し、1.5 mol/L 塩酸-メタノール 25 mL を加え、室温下 38 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 355 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.88–2.03 (1 H, m), 2.79 (3 H, s), 2.80–2.94 (1 H, m), 2.98–3.93 (15 H, m), 4.43–4.77 (3 H, m), 9.10 (1 H, brs), 10.78 (1 H, brs), 11.5 (1 H, brs).

#### 実施例 160

3-[ (2S, 4S) -4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1-フェニルピペラジン0.27mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン566mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物442mgを1.5mol/L塩酸-メタノール10mLに溶解し、室温下20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物418mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35 (1H, q,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.94-3.95 (15H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.44-4.77 (3H, m), 6.89 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=8.0, 7.3\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, brs), 10.94 (1H, brs).

#### 実施例161

1-[ (2S, 4S) -4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例14の表題化合物565mg及び1-フェニルピペラジン0.37mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により1-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン832mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物700mgをメタノール50mL及びクロロホルム50mLに溶解し、1.5mol/L塩酸-メタノール50mLを加え、室温下5日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にメタノールを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物632mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.73-1.98 (4H, m), 2.29 (

$^1\text{H}$ , q,  $J = 11.6\text{ Hz}$ ), 2.93–4.18 (16H, m), 4.45–4.57 (1H, m), 6.89 (1H, t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 162

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 437mg 及び 1-ベンジルピペラジン 303mg 及び酢酸 0.085mL を 1, 2-ジクロロエタン 6mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 650mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 556mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546mg をメタノール 16mL に溶解し、4mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 8mL を加え、室温にて 15 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 412mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.79–1.89 (1H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 2.90–3.90 (15H, m), 4.35 (2H, s), 4.45–4.73 (3H, m), 7.45–7.47 (3H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.99 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 163

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 402mg 及び 1-ジフェニルメチルピペラジン 405mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{ (2S, 4S



)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 470 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 470 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 449 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94-2.01 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 3.03-3.92 (15H, m), 4.43-4.73 (3H, m), 4.48 (1H, brs), 7.30-7.44 (6H, m), 7.88 (4H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 164

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 485 mg 及び 1-(4-シアノフェニル)ピペラジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 492 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 492 mg にギ酸 8 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.27 (1H, m), 2.95-3.16 (3H, m), 3.10-4.05 (13H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

## 実施例 1 6 5

3- { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 2 の表題化合物 4 1 1 m g 及び 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン 3 7 8 m g を用い、実施例 1 6 2 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 7 0 0 m g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 7 0 0 m g を用い、実施例 1 6 2 (2) と同様の手法により表題化合物 5 5 3 m g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2. 2 5 - 2. 3 6 (1 H, m), 3. 0 0 - 4. 1 0 (1 6 H, m), 4. 4 7 - 4. 7 7 (3 H, m), 7. 1 7 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7. 2 6 - 7. 3 3 (2 H, m), 7. 4 8 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz), 9. 2 5 (1 H, b r s), 10. 8 2 (1 H, b r s)

## 実施例 1 6 6

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 2 の表題化合物 5 1 3 m g 及び 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン 3 9 4 m g を用い、実施例 1 6 2 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 5 3 6 m g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 3 0 m g を用い、実施例 1 6 2 (2) と同様の手法により表題化合物 5 6 7 m g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2. 2 8 - 2. 3 9 (1 H, m), 3. 0 0 - 3. 1 7 (3 H, m), 3. 6 8 - 4. 1 2 (1 3 H, m), 3. 7 1 (3 H,

s), 4.47–4.77 (3H, m), 6.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0 Hz), 9.22 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例 167

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 515 mg 及び 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン 366 mg を用い実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 260 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 259 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。このものに 4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 15 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18–2.28 (1H, m), 2.97–4.00 (16H, m), 4.46–4.75 (3H, m), 6.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.96–6.99 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 実施例 168

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 12.9 g を DMF 100 mL に溶解し、2-フルオロニトロベンゼン 7.06 g の DMF 30 mL 溶液を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を

留去して1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン7.7gを赤色油状物として得た。

(2) 上記化合物414mgと参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン690mgを赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物690mgを用いて実施例161(2)と同様の手法により表題化合物433mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19-2.40 (1H, m), 2.90-4.24 (16H, m), 4.44-4.80 (3H, m), 7.27 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例169

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物465mg及び1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン385mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン688mgを黄色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.79-1.99 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.52-2.74 (4H, m), 2.75-3.22 (3H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.60-4.20 (3H, m), 4.36-4.82 (3H, m), 6.82 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ).

(2) 上記化合物560mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物511mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.23–2.32 (1H, m), 2.95–3.17 (3H, m), 3.57–4.04 (13H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, brs), 10.68 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{24} -35$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

#### 実施例 170

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 参考例12の表題化合物 409mg 及び 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 300mg を用い、実施例162(1)と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 404mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 402mg を用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物 371mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.28–2.39 (1H, m), 3.00–4.10 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.02–7.14 (4H, m), 9.20 (1H, brs), 10.79 (1H, brs).

#### 実施例 171

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成  
(1) 参考例12の表題化合物 430mg 及び 1-(2-クロロフェニル)ピペラジン 338mg を用い、実施例162(1)と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 687mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 687mg を用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物 531mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.28–2.38 (1H, m), 2.97–4.15 (16H, m), 4.47–4.77 (3H, m), 7.12 (1H, td,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, td,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

#### 実施例 172

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 参考例 12 の表題化合物 476mg 及び 1-(3-クロロフェニル)ピペラジン 374mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 495mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 494mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 426mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22–2.32 (1H, m), 2.97–4.06 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 6.88 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.24 (2H, brs).

#### 実施例 173

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 参考例 12 の表題化合物 473mg 及び 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン 372mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリ

ジン 564 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 533 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.25–2.35 (1H, m), 2.98–3.94 (15H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 4.45–4.75 (3H, m), 7.05 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, brs), 10.63 (1H, brs)

#### 実施例 174

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 332 mg 及び 1-(4-ブロモフェニル) ピペラジン 300 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 390 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 388 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 341 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.18–2.27 (1H, m), 2.95–4.06 (16H, m), 4.47–4.74 (3H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 175

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジシアノフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 561 mg 及び 1-(3, 4-ジシアノフェニル) ピペラジン 475 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(

2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [ 4 - ( 3, 4 - ジシアノフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 9 4 5 m g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 9 3 5 m g を用い、実施例 1 6 7 (2) と同様の手法により表題化合物 5 0 8 m g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2. 1 8 - 2. 2 8 (1 H, m), 2. 9 3 - 3. 9 0 (1 6 H, m), 4. 4 6 - 4. 7 5 (3 H, m), 7. 4 1 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 7 2 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7. 9 0 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9. 1 9 (1 H, b r s), 10. 6 3 (1 H, b r s).

#### 実施例 1 7 6

3 - { ( 2 S, 4 S) - 4 - [ 4 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 2 の表題化合物 5 4 0 m g 及び 1 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン 5 0 0 m g を用い、実施例 1 6 2 (1) と同様の手法により 3 - 3 - { ( 2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [ 4 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 5 4 0 m g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 5 4 0 m g を用い、実施例 1 6 2 (2) と同様の手法により表題化合物 5 0 3 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2. 2 2 - 2. 3 2 (1 H, m), 2. 9 7 - 4. 0 6 (1 6 H, m), 4. 4 7 - 4. 7 6 (3 H, m), 7. 0 3 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 2 7 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7. 4 6 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9. 2 0 (1 H, b r s), 10. 7 0 (1 H, b r s).

#### 実施例 1 7 7

3 - { ( 2 S, 4 S) - 4 - [ 4 - ( 3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラ



ジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 481 mg 及び 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン 444 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 523 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 520 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 442 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20 - 2.30 (1H, m), 2.97 - 4.06 (16H, m), 4.47 - 4.75 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (2H, s), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 178

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 400 mg 及び 1 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) ピペラジン 414 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 600 mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 596 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 449 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.29 - 2.39 (1H, m), 3.00 - 3.18 (3H, m), 3.57 - 4.17 (13H, m), 4.48 - 4.78 (3H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H

, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 179

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 426 mg 及び 1-(2-ピリジル) ピペラジン 0.26 mL を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 375 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 374 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 466 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26-2.37 (1H, m), 3.00-3.16 (3H, m), 3.43-4.06 (13H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 6.98 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, td,  $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=6.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

#### 実施例 180

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及び 1-(4-ピリジル) ピペラジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 366 mg を得た。

(2) 上記化合物 366 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表

題化合物 133mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.30 (1H, m), 2.79–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.32 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.34 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 14.00 (1H, brs).

#### 実施例 181

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 494mg 及び 1-(4-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 371mg を用い、実施例 154 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 431mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 424mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 194mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32–2.39 (1H, m), 3.00–3.16 (3H, m), 3.25–4.07 (13H, m), 4.48–4.75 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=5.1, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, brs), 10.91 (1H, brs).

#### 実施例 182

1-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 14 の表題化合物 527mg 及び 1-(4-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 422mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}ピロリジ

ン 502 mg を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 491 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 134 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83–1.96 (4 H, m), 2.25–2.30 (1 H, m), 2.98–3.02 (1 H, m), 3.20–3.56 (10 H, m), 3.70–3.72 (2 H, m), 4.04–4.08 (1 H, m), 4.30–4.54 (2 H, m), 4.50–4.54 (1 H, m), 7.10 (1 H, dd,  $J=5.1, 0.8$  Hz), 7.50 (1 H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.36 (1 H, d,  $J=5.1$  Hz), 9.12 (1 H, brs), 10.73 (1 H, brs).

#### 実施例 183

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 740 mg 及び 1-(5-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 516 mg を用い、実施例 154 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 772 mg を白色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.86–1.98 (1 H, m), 2.45–2.60 (5 H, m), 2.83–3.25 (3 H, m), 3.31–3.39 (1 H, m), 3.60–3.79 (5 H, m), 3.81–3.99 (2 H, m), 4.40–4.85 (3 H, m), 6.58 (1 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.61 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.1$  Hz), 8.40 (1 H, d,  $J=2.1$  Hz)。

(2) 上記化合物 744 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 202 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.28–2.39 (1 H, m), 2.97–

3. 16 (3H, m), 3. 35-4. 10 (13H, m), 4. 47-4. 76 (3H, m), 7. 11 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7. 98 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1$  Hz), 8. 57 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9. 25 (1H, br s), 10. 91 (1H, br s);  $[\alpha]_D^{23} -32$  (c 1. 0, H<sub>2</sub>O).

#### 実施例 184

3- {(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 12. 9 g を N-メチル-2-ピロリドン 130 mL に懸濁させ、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 9. 08 g の N-メチル-2-ピロリドン 30 mL 溶液を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 1-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ピペラジン 11. 5 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 462 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 379 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 368 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 276 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2. 20-2. 48 (1H, m), 2. 87-5. 00 (19H, m), 7. 14 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 92 (1H, dd,  $J=9.3, 2.4$  Hz), 8. 49 (1H, d,  $J=0.6$  Hz).

#### 実施例 185

3- {(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-1-ピペラ

ジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン 7.93 g を用い、実施例 184 (1) と同様の手法により 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン 9.3 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 416 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3 - { (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 754 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 693 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 475 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00 - 2.34 (1H, m), 2.75 - 4.10 (16H, m), 4.40 - 4.80 (3H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 186

1 - { (2S, 4S) - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} ピロリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン [実施例 185 (1) の生成物] 625 mg 及び参考例 14 の表題化合物 565 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1 - { (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} ピロリジン 632 mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 522 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄して表題化合物 395

mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70–2.04 (4H, m), 2.09–2.36 (1H, m), 2.86–3.07 (1H, m), 3.20–5.00 (14H, m), 7.11 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, brs), 10.80 (1H, brs).

#### 実施例187

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物340mg及び1-(5-クロロ-2-ピリジル)ピペラジン268mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン421mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物418mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物262mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.31 (1H, m), 2.97–4.40 (16H, m), 4.47–4.73 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.57 (1H, brs).

#### 実施例188

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物488mg及び1-(2-キノリル)ピペラジン416mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-キノリル)-1-ピ

ペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン724mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物720mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物560mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.30 (1H, m), 2.96–3.17 (3H, m), 3.64–4.40 (13H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.50 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.15–8.20 (1H, m), 8.44 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs), 10.68 (1H, brs)。

#### 実施例189

3－{(2S, 4S)－4－[4－(4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン13.2gを140℃で加熱融解させ、4－クロロキノリン2.5gを加え、140℃で30分間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出して1－(4－キノリル)ピペラジン3.45gを淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物469mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン995mgを得た。

(3) 上記化合物995mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物392mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16–2.40 (1H, m), 2.70–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.37 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.85



(1 H, d,  $J = 6.9$  Hz) .

#### 実施例 190

3- {(2 S, 4 S) - 4 - [4 - (1 - イソキノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 606 mg 及び 1 - (1 - イソキノリル) ピペラジニン 692 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3- {(2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (1 - イソキノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 216 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 215 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 99 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25 - 2.30 (1 H, m), 3.00 - 3.17 (3 H, m), 3.59 - 3.95 (12 H, m), 4.13 - 4.18 (1 H, m), 4.49 - 4.77 (3 H, m), 7.59 (1 H, d,  $J = 6.1$  Hz), 7.71 - 7.74 (1 H, m), 7.86 - 7.89 (1 H, m), 8.02 (1 H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.08 (1 H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.21 (1 H, d,  $J = 8.5$  Hz), 9.25 (1 H, brs), 10.89 (1 H, brs) .

#### 実施例 191

3- {(2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 0.655 g 及び 1 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) ピペラジン 0.735 g を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3- {(2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 1.23 g を淡黄色粉末として

得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33 (4.5 H, s), 1.41 (4.5 H, s), 1.55–1.64 (1 H, m), 2.60–2.78 (5 H, m), 2.90–3.15 (4 H, m), 3.33–3.38 (4 H, m), 3.67–3.85 (3 H, m), 4.04–4.69 (3 H, m), 7.25 (1 H, s), 7.70 (1 H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.81–7.87 (1 H, m), 8.07 (2 H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.23 g を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.28–2.38 (1 H, m), 3.00–3.18 (3 H, m), 3.48–4.15 (13 H, m), 4.48–4.78 (3 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.75 (1 H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.89 (1 H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.11–8.16 (2 H, m), 9.23 (1 H, brs), 10.68 (1 H, brs);  $[\alpha]_D^{24}-32$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

#### 実施例 192

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズオキサゾール 7.68 g 及びピペラジン 12.9 g を用い、実施例 168 (1) と同様の手法により 1-(2-ベンズオキサゾリル)ピペラジン 2.4 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 610 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 526 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 416 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 286 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.25–4.35 (13H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.10 (1H, td,  $J=7.5$ , 1.2 Hz), 7.22 (1H, td,  $J=7.8$ , 1.2 Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=7.8$ , 0.6 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.25 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例 193

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 2-クロロベンゾチアゾール 8.48 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 10.9 g を得た。

(2) 上記化合物 482 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 798 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 606 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 591 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.44 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.35–4.30 (13H, m), 4.42–4.82 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.25 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

#### 実施例 194

3-[(2S, 4S)-4-[4-(ベンズ-2-オキサー-1, 3-ジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-

## チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 5-クロロベンゾフラザン 0.500 g 及びピペラジン 2.79 g を用いて、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)ピペラジン 0.433 g を得た。

(2) 上記化合物 433 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 500 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 438 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 409 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.40 (1H, m), 2.80-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=9.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ).

## 実施例 195

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 454 mg 及び 1-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン 426 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 500 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 496 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.15-2.22 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.07-3.93 (15H, m), 4.46-4.73 (3H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (2H, d

,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ),  $9.15$  (1H, brs),  $10.63$  (1H, brs)

#### 実施例 196

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ホモピペラジン  $15.0 \text{ g}$  を N-メチル-2-ピロリジン  $50 \text{ mL}$  に溶解し、4-フルオロニトロベンゼン  $7.06 \text{ g}$  を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取して N-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン  $10.9 \text{ g}$  を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物  $443 \text{ mg}$  及び参考例 12 の表題化合物  $601 \text{ mg}$  を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン  $429 \text{ mg}$  を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物  $398 \text{ mg}$  を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物  $118 \text{ mg}$  を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $1.80-2.60$  (3H, m),  $2.70-4.20$  (12H, m),  $4.38-4.78$  (3H, m),  $6.89$  (2H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $8.09$  (2H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ).

#### 実施例 197

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン  $5.00 \text{ g}$  及びホモピペラジン  $20.7 \text{ g}$  を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で  $60^\circ\text{C}$  にて反応することにより N-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン  $6.11 \text{ g}$  を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.83 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.703 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.35 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.21 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.19-2.49 (3H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.30-4.28 (13H, m), 4.48-4.76 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.67 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.05-8.10 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.51 (1H, brs)

#### 実施例 198

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 1-ピペラジンエタノール 147 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 354 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 350 mg を用い、実施例 132 (2) と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.0 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.91 (1H, m), 2.78-3.93 (20H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 8.97 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

## 実施例 199

3-[(2S, 4S)-4-(4-ピバロイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 25.0 g を用い、参考例 9 及び参考例 12 と同様の手法により 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 10.9 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.05 g 及び 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.48 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 4.64 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g を実施例 132 (2) と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.10 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 405 mg 及びトリエチルアミン 170  $\mu$ L をクロロホルム 4 mL に溶解し、室温にてピバロイルクロリド 126  $\mu$ L を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ピバロイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 430 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 423 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、チオアニソール 0.6 mL を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、HPLC にて精製した。このものを 4 mol/L 塩酸-酢酸エチルにて塩酸塩とすることにより表題化合物 95 mg を白色粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (9H, s), 2.12–2.33 (1H, m), 2.85–4.05 (16H, m), 4.48–4.73 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs)。

#### 実施例 200

3-[(2S, 4S)-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 199 (3) の生成物] 405 mg 及びクロロ炭酸メチル 79  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 413 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 407 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 43 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.13–2.43 (1H, m), 2.85–4.05 (16H, m), 3.63 (3H, s), 4.47–4.74 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs)。

#### 実施例 201

3-[(2S, 4S)-4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及びクロロ炭酸イソブチル 133  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 421 mg を白色固体として得た。



(2) 上記化合物 416 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 59 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.81–1.97 (1 H, m), 2.19–2.39 (1 H, m), 2.90–4.20 (16 H, m), 3.83 (2 H, d,  $J=6.5$  Hz), 4.47–4.74 (3 H, m), 9.12 (1 H, br s), 11.07 (1 H, br s).

#### 実施例 202

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 217 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 500 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 490 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 399 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10–2.30 (1 H, m), 1.70–4.20 (16 H, m), 4.46–4.73 (3 H, m), 5.11 (2 H, s), 7.31–7.42 (5 H, m), 9.06 (1 H, br s), 10.67 (1 H, br s), 12.50 (1 H, br s).

#### 実施例 203

3-[ (2S, 4S) -4-(4-シクロヘキシルアミノカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及びシクロヘキシルイソシアネート 127  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-シクロヘキシルアミノカルボ

ニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン 296 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 296 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 85 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00-1.29 (5 H, m), 1.53-1.80 (5 H, m), 2.12-2.32 (1 H, m), 2.80-4.20 (17 H, m), 4.47-4.73 (3 H, m), 6.48 (1 H, brs), 9.09 (1 H, brs), 10.65 (1 H, brs), 12.18 (1 H, brs).

#### 実施例 204

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2,6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及び 2,6-ジメチルフェニルイソシアネート 142  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(2,6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 517 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 503 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 166 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15 (6 H, s), 2.09-2.29 (1 H, m), 2.85-4.20 (16 H, m), 4.48-4.73 (3 H, m), 7.04 (3 H, m), 8.16 (1 H, s), 9.07 (1 H, brs), 10.61 (1 H, brs).

#### 実施例 205

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.22 g 及びトリエチルアミン 2.0 mL をジクロロメタン 100 mL に溶解し、8-キノリンスルホニルクロリド 2.71 g を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン 20 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(8-キノリンスルホニル)ピペラジン 0.73 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.725 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.714 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.34 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.34 g を用い、実施例 133 (2) と同様な手法により表題化合物 0.56 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01-2.21 (1H, m), 2.80-3.95 (16H, m), 4.43-4.72 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.3, 4.2$  Hz), 7.79 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 8.35-8.40 (2H, m), 8.58 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 9.00 (1H, brs), 9.06 (1H, dd,  $J=4.2, 1.7$  Hz), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 206

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・4塩酸塩の合成

(1) 1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピペラジン 1.47 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.30 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法によ

り 3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 1.68 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.68 g をジクロロメタン 30 mL に溶解し、室温にてピペリジン 1.5 mL を加えて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 206 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 202 mg 及び 1-エトキシカルボニル-4-ピペリドン 90  $\mu$ L を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 168 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 168 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 113 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.01-2.21 (2H, m), 2.70-4.20 (21H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.47-4.73 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 11.46 (1H, brs) .

#### 実施例 207

3- { (2S, 4R) - 4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3- ( (2S, 4R) - 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン (参考例 15 の表題化合物) 1 g を N-メチル-2-ピロリドン 20 mL に溶解し、N, N-ビス { 2-[ (メチルスルホニル) オキシ] エチル} - 4-ニトロアニリン 1.27 g 及

びN，N-ジイソプロピルエチルアミン1.73 mLを加え、80℃で24時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4R)-1-tert-butyl-4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl} carbonyl}-1, 3-bisazepineを得た。

(2) このものをメタノール20 mL及びクロロホルム10 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル10 mLを加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基161 mgを得た。このものをエタノール5 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル0.21 mLを加え、溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物128 mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22-2.46 (1H, m), 2.75-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-4.30 (13H, m), 4.40-5.07 (3H, m), 7.16 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例208

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-trifluoromethylphenyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl} carbonyl}-1, 3-bisazepine・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450 mg及び1-(4-trifluoromethylphenyl) piperazine 414 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[4-(4-trifluoromethylphenyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl} carbonyl}-1, 3-bisazepine 772 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物766 mgをメタノール5 mLに溶解し、1.1 mol/L塩酸-メタノール14 mLを加え、室温下4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮

し、残渣に酢酸エチル加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27–2.40 (1H, m), 2.96–4.16 (16H, m), 4.46–4.77 (3H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.8$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$ ), 9.22 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例 209

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 125 g を 150°C で加熱融解し、2-クロロ-3-シアノピリジン 20.0 g を加え、110°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 24.2 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.621 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83–1.97 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.72 (4H, m), 2.82–3.22 (3H, m), 3.33 (1H, t,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 3.35–4.14 (7H, m), 4.38–4.79 (3H, m), 6.76 (1H, dd,  $J=7.6, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=7.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=4.7, 1.7\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.42 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾

取することにより表題化合物 1.00 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.40 (1H, m), 2.93–3.18 (3H, m), 3.2–4.8 (1.6H, m), 7.09 (1H, dd,  $J=7.7, 4.8$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=7.7, 1.9$ ), 8.49 (1H, dd,  $J=4.8, 1.9$ ), 9.16 (1H, brs), 11.02 (1H, brs), 12.7 (1H, brs).

#### 実施例 210

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 20.0 g を 140°C で加熱融解し、2, 3-ジクロロピリジン 3.42 g を加え、120°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-クロロ-2-ピリジル)ピペラジン 4.68 g を茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.712 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.41 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.84–1.99 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.73 (4H, m), 2.79–3.18 (3H, m), 3.28–3.45 (5H, m), 3.58–4.12 (3H, m), 4.38–4.78 (3H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=7.7, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.40 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 4 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取す

ることにより表題化合物 1.14 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.43 (1H, m), 2.95–3.18 (3H, m), 3.2–4.2 (13H, m), 4.45–4.80 (3H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=7.8, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.96 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

#### 実施例 211

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチン酸エチル 1.12 g を DMF 30 mL に溶解し、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 1.24 g と炭酸カリウム 1.00 g を加え、80℃にて18時間攪拌した。反応液に水 100 mL を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 50 mL を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)ピペラジン 1.17 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.17 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.47 g を用い、実施例 7.0 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.07 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06 g を白色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.23–2.43 (1H, m), 2.92–4.90 (19H, m), 4.28 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J=9.1, 2.3$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 9.13 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

#### 実施例 212

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩 [実施例 211 (2) の生成物] 1.00 g に 6 mol/L 塩酸を加え、2時間還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を HPLC にて精製した。このものを 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサンにて塩酸塩とすることにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.21–2.41 (1H, m), 2.90–4.90 (19H, m), 7.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.12 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 213

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチンアミド 5.00 g 及びピペラジン 27.6 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃ にて反応することにより 1-(5-

カルバモイル-2-ピリジル) ピペラジン 0.41 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 370 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 350 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 347 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 332 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81-2.01 (1H, m), 2.93-4.10 (14H, m), 4.28-4.75 (5H, m), 7.08 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.91 (1H, brs), 8.10 (1H, dd, J=9.0, 2.3 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.12 (1H, brs), 10.87 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

#### 実施例 214

3- {(2S, 4R)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 1.74 g 及びトリエチルアミン 1.0 mL をジクロロメタン 35 mL に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.49 mL を滴下し、3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.03 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.10 g 及び 1-(5-シアノ-2-ピリジル) ピペラジン 1.12 g を 1-メチル-2-ピロリドン 20 mL に溶解し、90℃にて12時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮

し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 3- { (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 170 mg を得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 2.07-2.20 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.81-4.00 (2H, m), 4.45-4.83 (3H, m), 6.59 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=9.3, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 150 mg をテトラヒドロフラン 40 mL に懸濁させ、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 40 mL を加え、55°C で 5 時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取することにより表題化合物 130 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26-2.45 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.01-3.27 (3H, m), 3.28-3.94 (8H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.38-4.77 (3H, m), 4.84-5.01 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, brs)。

#### 実施例 215

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 40 g を 140°C で加熱融解し、2, 3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 10 g を加え、120°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジン 12.8 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.956 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い

、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.64 g を白色固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.78-3.19 (3H, m), 3.33 (1H, t,  $J=10.1\text{ Hz}$ ), 3.47-4.13 (7H, m), 4.37-4.81 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

(3) 上記化合物 1.64 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 4 mL を加え、室温下 5 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.20 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.47 (1H, m), 2.92-4.2 (16H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.77 (1H, brs), 12.6 (1H, brs)。

#### 実施例 216

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 5, 6-ジクロロニコチン酸 4.90 g をエタノール 40 mL を溶解し、氷冷下塩化チオニル 2.0 mL を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 5, 6-ジクロロニコチン酸エチル 4.85 g を白色固体として得た。

(2) ピペラジン 19.0 g を 140°C で加熱融解させ、上記化合物 4.80 g を加え、120°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1- (3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル) ピペラジン 5.64 g を茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 5.12 g 及び参考例 12 の表題化合物 4.75 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4- (3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 7.53 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.32-4.78 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=1.8 Hz)。

(4) 上記化合物 1.00 g をジクロロエタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.25 mL を加え、室温下 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.82 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.26-2.40 (1H, m), 2.93-3.18 (3H, m), 3.25-4.15 (13H, m), 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.4-4.78 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.16 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.5 (1H, brs)。

#### 実施例 217

3- { (2S, 4S) -4-[4- (5-カルボキシー-3-クロロ-2-ピリジル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリ

## ジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例216(3)の生成物] 6.49 gをエタノール30 mLに溶解し、水酸化リチウム0.59 gの水溶液30 mLを加え、室温下19時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、濃縮液を酢酸エチルで洗浄し、1 mol/L塩酸を加えた。析出した固体を濾取することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン2.64 gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.97-2.15 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 2.95-4.25 (15H, m), 4.40-4.76 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.40 (1H, brs)。

(2) 上記化合物500 mgを用い、実施例216(4)と同様の手法により表題化合物437 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1H, m), 2.94-3.18 (3H, m), 3.2-4.8 (16H, m), 8.17 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.16 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.60 (1H, brs)

## 実施例218

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例217(1)の生成物]

〕 2.63 g と塩化アンモニウム 0.54 g を DMF 30 mL に溶解し、N-メチルモルホリン 1.1 mL、HOBt 1.53 g 及び EDC の塩酸塩 1.15 g を順次加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3- { (2S, 4S) - 1-tert-butyl-4-[4-(5-carbamoyl-3-chloro-2-pyridyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinylcarbonyl } - 1, 3-チアゾリジン 2.50 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.84-1.98 (1H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.18 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.38-4.78 (3H, m), 5.87 (1H, brs), 6.17 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz)。

(2) 上記化合物 683 mg をエタノール 2 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 2 mL を加え、室温下 22 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 616 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26-2.42 (1H, m), 2.92-4.3 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.26 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)。

#### 実施例 219

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(3-chloro-5-cyano-2-pyridyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinylcarbonyl } - 1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 3- { (2S, 4S) - 1-tert-butyl-4-[4-(5-carbamoyl-3-chloro-2-pyridyl)-1-piperidinyl]-2-

ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン [実施例 218 (1) の生成物] 1000 mg とイミダゾール 195 mg をピリジン 10 mL に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 0.35 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 628 mg を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.53-4.13 (7H, m), 4.37-4.82 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=1.9 Hz)。

(2) 上記化合物 622 mg を酢酸エチル 1.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して白色固体を得た。そのものを酢酸エチル 6 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.9 mL を加え、室温下 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 388 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.26 (1H, m), 2.90-4.2 (16H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.69 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.13 (1H, brs), 10.81 (1H, brs), 12.57 (1H, brs)。

#### 実施例 220

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・3塩



## 酸塩の合成

(1) ピペラジン 24.0 g を 140 °C で加熱融解し、2, 3, 5-トリクロロピリジン 5.00 g を加え、120 °C で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)ピペラジン 6.43 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.832 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.82-1.98 (1 H, m), 2.38-2.50 (1 H, m), 2.53-2.73 (4 H, m), 2.78-3.22 (3 H, m), 3.28-3.44 (5 H, m), 3.62-4.14 (3 H, m), 4.38-4.80 (3 H, m), 7.59 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.2 Hz)。

(3) 上記化合物 1.34 g をエタノール 3.5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3.5 mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.10 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.38 (1 H, m), 2.90-4.15 (16 H, m), 4.46-4.78 (3 H, m), 8.15 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.13 (1 H, brs), 10.84 (1 H, brs), 12.55 (1 H, brs)。

## 実施例 221

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)ピペラジン 0.766 g 及び参

考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.53 g を白色固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.55-2.72 (4H, m), 2.83-3.21 (3H, m), 3.28-3.45 (5H, m), 3.62-4.14 (3H, m), 4.38-4.81 (3H, m), 8.33 (2H, s)。

(2) 上記化合物 1.53 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.64 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27-2.43 (1H, m), 2.95-4.2 (16H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 8.52 (2H, s), 9.14 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.6 (1H, brs)。

#### 実施例 222

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 5.02 g を DMF 90 mL に溶解し、室温にてジケテン 2.50 mL を加え、1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 6.26 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 6.24 g をエタノール 500 mL に溶解し、室温にてフェニルヒドラジン 2.27 mL とメタンスルホン酸 350  $\mu\text{L}$  を加え、14 時間攪拌

した。反応液にピリジン 6 mL を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン 250 mL に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 5.0 mL を加え、20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加えて pH を 3 とし、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及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン 935 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 935 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加えて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水 50 mL を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で留去することにより 1-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン 584 mg を褐色粉末として得た。

(4) 上記化合物 584 mg 及び参考例 12 の表題化合物 604 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 846 mg を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 844 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 751 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.17 (3H, s), 2.18-2.38 (1H, m), 2.90-4.10 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 5.93 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.79 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

#### 実施例 223

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-

## チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン [実施例222(1)の生成物] 3.92gをエタノール300mLに溶解し、室温にてtert-ブチルヒドラジン塩酸塩1.81gとモレキュラーシーブス3A10gを加え、15時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン200mLに溶解し、室温にてオキシ塩化リン3.0mLを加えて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に希塩酸を加えてpHを3とし、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及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)ピペラジン886mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物880mgを用い、実施例222(3)と同様の手法により1-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)ピペラジン607mgを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物0.607g及び参考例12の表題化合物0.781gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.17gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物1.17gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.902gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.56 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.27-2.47 (1H, m), 2.90-4.20 (16H, m), 4.48-4.78 (3H, m), 6.00 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 11.12 (1H, brs), 12.49 (1H, brs) .

## 実施例224

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 5.00 g をアセトン 50 mL に溶解し、氷冷下イソチオシアン酸フェニル 2.9 mL を加え、室温下で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより 1-(アニリノカルボチオイル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン 5.08 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5.07 g をメタノール 100 mL とジクロロメタン 20 mL に溶解し、ヨウ化メチル 1.4 mL を加え、室温下で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[(メチルチオ)フェニルイミノメチル]ピペラジン 5.71 g を微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 3.00 g 及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 1.8 mL をピリジン 15 mL に溶解し、100℃で 2 日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を 2 mol/L 塩酸 30 mL に溶解し、100℃で 2 時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン 1.16 g を褐色油状物として得た。

(4) 上記化合物 1.16 g をメタノール 30 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 232 mg の存在下、1 気圧の水素下室温にて 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 1-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン 0.742 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 0.740 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い

、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.30 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.75-1.92 (1H, m), 2.36-2.57 (5H, m), 2.74-2.89 (1H, m), 2.93-3.17 (6H, m), 3.25 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.60-4.08 (3H, m), 4.34-4.77 (3H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.34 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.43-7.54 (4H, m)。

(6) 上記化合物 1.30 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.15 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.26 (1H, m), 2.83-4.05 (16H, m), 4.43-4.77 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.54-7.72 (5H, m), 9.07 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)。

## 実施例 225

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[(メチルチオ)フェニルイミノメチル]ピペラジン [実施例 224 (2) の生成物] 2.70 g 及びプロパルギルアミン 2.3 mL を 1-ブタノール 25 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 156 mg を加え、20 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン 1.82 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.16 g を用い、実施例 224 (4) と同様の手法により 1-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン 1.23 g を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.800 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.20 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.28-2.46 (5H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.90-3.16 (6H, m), 3.22 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.57-4.07 (3H, m), 4.32-4.75 (3H, m), 6.57 (1H, s), 7.27-7.53 (5H, m)。

(4) 上記化合物 1.19 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.913 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00-2.18 (1H, m), 2.79-3.93 (16H, m), 4.42-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.58-7.72 (5H, m), 9.02 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 14.01 (1H, brs)。

#### 実施例 226

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) フェナシルブロマイド 4 g をアセトニトリル 30 mL に溶解し、イソチア

ン酸ナトリウム 1.8 g を攪拌下室温で加えた。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより 2-イソシアナトアセトフェノン 3.53 g を白色結晶として得た。

(2) ピペラジン 3.8 g をエタノール 40 mL に溶解し、上記化合物 3.53 g の酢酸エチル 10 mL 溶液を加え、70℃で1時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-フェニル-2-(1-ピペラジニル)チアゾール 2.38 g を黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.810 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.59 g を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.84-1.98 (1 H, m), 2.40-2.72 (5 H, m), 2.80-3.18 (3 H, m), 3.34 (1 H, t, J=9.9 Hz), 3.49-4.15 (7 H, m), 4.38-4.80 (3 H, m), 6.78 (1 H, s), 7.26-7.46 (13 H, m), 7.83 (2 H, d, J=7.1 Hz)。

(4) 上記化合物 1.59 g をエタノール 6 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.41 g を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1 H, m), 2.95-3.18 (3 H, m), 3.37-4.18 (16 H, m), 4.47-4.78 (3 H, m), 7.30 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.37-7.45 (3 H, s), 7.87 (2 H, d, J=7.1 Hz), 9.17 (1 H, br s), 10.93 (1 H, br s)。



## 実施例 2 2 7

3-((2S, 4S)-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アセチルベンゾニトリル 4.35 g をクロロホルム 40 mL に溶解し、臭素 1.7 mL のクロロホルム 10 mL 溶液を滴下し、室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル 40 mL に溶解し、イソチアン酸ナトリウム 2.4 g を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-イソシアナトアセチル)ベンゾニトリル 4.39 g を黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.39 g 及びピペラジン 4.15 g をエタノール 70 mL に溶解し、80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]ピペラジン 1.83 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を褐色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.83-1.98 (1 H, m), 2.38-2.75 (5 H, m), 2.82-3.22 (3 H, m), 3.34 (1 H, t, J=9.9 Hz), 3.48-4.15 (7 H, m), 4.38-4.81 (3 H, m), 6.93 (1 H, s), 7.65 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.34 (2 H, d, J=8.3 Hz)。

(4) 上記化合物 1.39 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-

酢酸エチル 6 mL を加え、室温下 4 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 1.23 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.24–2.38 (1H, m), 2.94–3.18 (3H, m), 3.35–4.14 (16H, m), 4.46–4.78 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.83 (1H, brs).

#### 実施例 228

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール 2.10 g 及びピペラジン 10.0 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100°C にて反応することにより 1-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン 2.67 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.59 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.696 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.19 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.19 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.863 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.02–2.22 (1H, m), 2.80–3.95 (16H, m), 4.45–4.73 (3H, m), 7.57–7.73 (5H, m), 9.04 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

#### 実施例 229

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール

－5－イル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1,3－チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1－ベンジルオキシカルボニルピペラジン 2.07 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、室温にてシクロヘキシルイソシアネート 1.20 mL を加え、1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解し、オキシ塩化リン 8.8 mL を加え、18 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L のトリアゾールのアセトニトリル溶液 100 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール 100 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 6.50 g の水溶液 20 mL を加え、70℃にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1－ベンジルオキシカルボニル－4－(1－シクロヘキシル－1H－テトラゾール－5－イル)ピペラジン 390 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 388 mg をエタノール 10 mL と酢酸エチル 10 mL に溶解し、10%パラジウム／炭素 140 mg の存在下、1 気圧の水素下にて 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 1－(1－シクロヘキシル－1H－テトラゾール－5－イル)ピペラジン 248 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 248 mg 及び参考例 12 の表題化合物 290 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(1－シクロヘキシル－1H－テトラゾール－5－イル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1,3－チアゾリジン 502 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 502 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 302 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $500\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.20–1.34 (1H, m), 1.40–1.50 (2H, m), 1.64–1.88 (5H, m), 1.97–2.03 (2H, m), 2.12–2.32 (1H, m), 2.90–4.05 (16H, m), 4.25 (1H, m), 4.48–4.75 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.67 (1H, brs).

#### 実施例230

3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール0.500g及びピペラジン8.47gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン0.086gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物86mg及び参考例12の表題化合物128mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン203mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物203mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物94mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72–2.16 (1H, m), 2.65–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.18–7.33 (2H, m), 7.36–7.51 (2H, m), 8.95 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 13.71 (2H, brs).

#### 実施例231

3- {(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル 25 g をメタノール 200 mL とテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 3.0 g の存在下、1気圧の水素下にて20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより3,4-ジアミノベンゾニトリル 20 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.60 g をDMF 20 mL とピリジン 2 mL に溶解し、トリホスゲン 2.12 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を氷冷下で滴下し、室温にて18時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取することにより2-ヒドロキシベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 896 mg を紫色固体として得た。

(3) 上記化合物 894 mg をオキシ塩化リン 12 mL に溶解し、3時間加熱還流した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより2-クロロベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 322 mg を白色粉末として得た。

(4) 実施例 199 (3) の生成物 345 mg をN-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、上記化合物 182 mg とN,N-ジイソプロピルエチルアミン 180  $\mu$ L を加え100℃にて17時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をHPLCにて精製することにより3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 250 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 200 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 50 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.89–2.09 (1H, m), 2.78–4.20 (16H, m), 4.47–4.82 (3H, m),

7.51 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 10.28 (1H, brs).

### 実施例 232

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3臭化水素塩の合成

(1) 4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン 25.0 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-トリフルオロメチル-1, 2-フェニレンジアミン 21.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 3.28 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.27 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール 2.48 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 226 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 192 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 190 mg に 30% 臭化水素-酢酸溶液 10 mL を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.76 1.96 (1H, m), 2.75-4.80 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.

5.9 (1H, brs), 13.02 (1H, brs).

### 実施例 233

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3臭化水素塩の合成

(1) 4-フルオロ-2-ニトロアニリン 25.0 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン 20.1 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.0 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 2.14 g を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.13 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロベンズイミダゾール 1.44 g を褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 174 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 66 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 66 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により表題化合物 20 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77-1.97 (1H, m), 2.88-4.20 (16H, m), 4.46-4.76 (3H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.7, 4.5 Hz), 8.97 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 13.16 (1H, brs).

### 実施例 234

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・

### 3 臭化水素塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール 1.05 g を DMF 10 mL に溶解し、N-クロロスクシンイミド 1.01 g を加え、60℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより2,5-ジクロロベンズイミダゾール 0.480 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 191 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン 122 mg を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 110 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により表題化合物 56 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76–1.96 (1H, m), 2.70–4.87 (16H, m), 4.46–4.74 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.96 (1H, brs), 9.59 (1H, brs), 13.15 (1H, brs).

### 実施例 235

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン・

### 3 塩酸塩の合成

(1) 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン 9.12 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより5-ニトロ-2-ヒドロキシキソベンズイミダゾール 5.69 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.69 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により2-クロロ-5-ニトロベンズイミダゾール 2.41 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.00 g およびピペラジン 4.70 g を用い、実施例 196



(1) と同様の手法で 100℃にて反応することにより 1-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル) ピペラジン 0.16 g を橙色固体として得た。

(4) 上記化合物 160 mg 及び参考例 12 の表題化合物 162 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 172 mg を黄色固体として得た。

(5) 上記化合物 172 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 138 mg を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.08-2.24 (1H, m), 2.78-4.03 (16H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (2H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.06 (1H, br s), 10.59 (1H, br s)。

#### 実施例 236

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 水素化ナトリウム (60%含有) 0.288 g を DMF 10 mL に懸濁し、2-クロロベンズイミダゾール 1 g を加えた。室温にて 30 分間攪拌後、ヨウ化メチル 0.61 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 2-クロロ-1-メチルベンズイミダゾール 0.928 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.928 g 及びピペラジン 9.60 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル) ピペラジン 1.18 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 476 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実

施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 947 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 857 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 532 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19-2.38 (1H, m), 2.89-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 3.79 (3H, s), 4.42-4.85 (3H, m), 7.34-7.47 (2H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 9.15 (1H, brs), 11.08 (1H, brs).

#### 実施例 237

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-フルオロ-3-ニトロベンゾトリフロリド 25 g をエタノール 50 mL に溶解し、30%メチルアミン-エタノール溶液 97.9 g を氷冷下ゆっくり滴下し、室温にて 40 分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 4-メチルアミノ-3-ニトロベンゾトリフロリド 25.5 g を黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 25.3 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-トリフルオロメチル-N1-メチル-1, 2-フェニレンジアミン 21.9 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 21.9 g を実施例 231 (2) と同様の手法で反応を行い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール 23.8 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 10.1 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2

ークロロー5-トリフルオロメチルー1-メチルベンズイミダゾール10.5gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物5.07g及びピペラジン18.6gを用い、実施例196(1)と同様の手法で100℃にて反応することにより1-(5-トリフルオロメチルー1-メチルー2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン4.87gを白色固体として得た。

(6) 上記化合物485mg及び参考例12の表題化合物518mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチルー1-メチルー2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン978mgを白色粉末として得た。

(7) 上記化合物978mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物483mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.23-2.43 (1H, m), 2.97-4.15 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.77 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.94 (1H, brs).

#### 実施例238

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチルー2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2, 5-ジフルオロニトロベンゼン25.4gを用い、実施例237(1)と同様の手法により5-フルオロ-2-(メチルアミノ)ニトロベンゼン27.2gを橙色固体として得た。

(2) 上記化合物27.2gを用い、実施例231(1)と同様の手法により4-フルオロ-N1-メチルー1, 2-フェニレンジアミン20.9gを橙色固体として得た。

(3) 上記化合物 18.1 g を用い、実施例 231 (2) と同様の手法により 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール 0.682 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 675 mg を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロ-1-メチルベンズイミダゾール 647 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 0.633 g 及びピペラジン 3.2 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃ にて反応することにより 1-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン 0.77 g を淡黄色固体として得た。

(6) 上記化合物 0.76 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.80 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を白色粉末として得た。

(7) 上記化合物 1.40 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.676 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.40 (1H, m), 2.85-4.14 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 4.3 Hz), 9.13 (1H, brs), 11.03 (1H, brs).

#### 実施例 239

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-アミノ-4-シアノフェノール 6.71 g をピリジン 100 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した。

放冷後、反応液を氷水 200 mL に加え、さらに濃塩酸 40 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 5-シアノ-2-メスカプトベンズオキサゾール 5.62 g を灰色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 20 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより 2-クロロ-5-シアノベンズオキサゾール 5.06 g を得た。

(3) ピペラジン 4.29 g を DMF 40 mL に溶解し、上記化合物 2.96 g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液に 1 mol/L 塩酸を加え、水層を分け取り、水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 1-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペラジン 0.933 g を淡黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 502 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 428 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 424 mg をクロロホルム 10 mL に溶解し、5 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄することにより表題化合物 302 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.94-2.26 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 9.05 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

#### 実施例 240

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1

ーピペラジニル]ー2ーピロリジニルカルボニル}ー1, 3ーチアゾリジン・2  
塩酸塩の合成

(1) 2ーブロモー5ーニトロアニリン 10 g を Nーメチルー2ーピロリドン 50 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 14.8 g を加え、140℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 300 mL 及び濃塩酸 10 mL を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 80 mL に溶解し、クロロホルムで洗浄後、1 mol/L 塩酸を加え、析出した固体を濾取することにより 2ーメルカプトー5ーニトロベンゾチアゾール 8.43 g を橙色粉末として得た。

(2) 水素化ナトリウム (60%含有) 1.05 g を DMF 50 mL に懸濁させ、氷冷下で上記化合物 8.43 g を加えた。30 分間攪拌後、氷冷下でヨウ化メチル 2.72 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下で濃縮することにより 2ーメチルチオー5ーニトロベンゾチアゾール 4.82 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 3.33 g をエタノール 70 mL に溶解し、塩化すず (II) 14.0 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 5ーアミノー2ーメチルチオベンゾチアゾール 2.54 g を赤橙色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.54 g を水 40 mL に懸濁させ、濃塩酸 3.75 mL を加えた。そこに氷冷下で亜硝酸ナトリウム 1.00 g の水 10 mL 溶液を滴下した。反応液を 20 分間攪拌後、5% 炭酸カリウム水溶液 20 mL を氷冷下滴下した。この反応液を、別途調製したシアン化銅 2.35 g とシアン化カリウム 3.44 g の水 40 mL 溶液中に氷冷下滴下した。氷冷下 1 時間攪拌後、50℃で 10 分間加熱攪拌した。反応液を水 50 mL に加え、酢酸エチルで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 5ーシアノー2ーメチルチオベンゾチアゾール 1.96 g を得た。

(5) 上記化合物 0.645 g 及びピペラジン 8.08 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.601 g を褐色固体として得た。

(6) 上記化合物 601 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 649 mg を淡橙色粉末として得た。

(7) 上記化合物 649 mg を用い、実施例 239 (5) と同様の手法により表題化合物 500 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.04-2.28 (1H, m), 2.82-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 実施例 241

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 水素化ナトリウム (60%含有) 6.15 g を DMF 120 mL に懸濁し、氷冷下 2-メルカプト-6-ニトロベンゾチアゾール 20 g を加えた。発泡が終了した後、ヨウ化メチル 26.4 mL を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 800 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 2-メチルチオ-6-ニトロベンゾチアゾール 21.2 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10 g 及び塩化すず (II) 41.9 g を用い、実施例 240 (3) と同様の手法により 6-アミノ-2-メチルチオベンゾチアゾール 7.75 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.59 g、亜硝酸ナトリウム 1.00 g、シアン化銅 2.3

5 g 及びシアン化カリウム 3.44 g を用いて、実施例 240 (4) と同様の手法により 6-シアノ-2-メルカプトベンゾチアゾール 2.22 g を褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.04 g 及びピペラジン 8.82 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 2.02 mg を赤褐色固体として得た。

(5) 上記化合物 538 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 526 mg を橙色粉末として得た。

(6) 上記化合物 526 mg を用い、実施例 239 (5) と同様の手法により表題化合物 394 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.30 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, brs), 10.58 (1H, brs).

#### 実施例 242

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ブロモベンゾトリフロリド 2.40 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 3.52 g を加え、160℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水 300 mL に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより 6-トリフルオロメチル-2-メルカプトベンゾチアゾール 607 mg を橙色粉末として得た。



(2) 上記化合物 607 mg、水素化ナトリウム (60%含有) 155 mg 及びヨウ化メチル 241 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-トリフルオロメチル-2-メチルチオベンゾチアゾール 665 mg を茶色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.665 g 及びピペラジン 11.5 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 560 mg 及び参考例 12 の表題化合物 532 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 477 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 477 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 403 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.33 (1H, m), 2.79–3.00 (1H, m), 3.00–3.29 (2H, m), 3.29–4.30 (13H, m), 4.45–4.80 (3H, m), 7.58–7.70 (2H, m), 8.34 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 243

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾール 1 g 及びピペラジン 8.63 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-メトキシベンゾチアゾリル) ピペラジン 1.22 g を淡褐色粉末として得た。

(5) 上記化合物 549 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブト

キシカルボニル-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 420 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 420 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 393 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.41 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (13H, m), 3.77 (3H, s), 4.42-4.81 (3H, m), 6.96 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.6 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.6$  Hz) .

#### 実施例 244

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-イソプロポキシアニリン 24.2 g を酢酸 300 mL に溶解し、臭素 8.25 mL と酢酸 80 mL の混合液を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-ブromo-4-イソプロポキシアニリン 10.2 g を黒褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を N-メチル-2-ピロリドン 50 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 14.2 g を加え、140°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、クロロホルムで洗浄後、濃塩酸 30 mL を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 6-イソプロポキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール 12.6 g を黒褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 11.6 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-6-イソプロポキシベンゾチアゾール 9.37 g を黒色油状物として得た。

(4) 上記化合物 9.37 g 及びピペラジン 35.4 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 2.8 g を黒色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.25 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 0.993 g を淡褐色粉末として得た。

(6) 上記化合物 933 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 749 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.20-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.28-4.12 (14H, m), 4.39-4.80 (3H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

#### 実施例 245

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-メチルチオ-5-ニトロベンゾチアゾール [実施例 240 (2) の生成物] 1.5 g 及びピペラジン 11.4 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 1.55 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 581 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン507mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物507mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物243mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.22 (1H, m), 2.79-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例246

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンゾチアゾール10gに氷冷下濃硫酸50mLを加え、さらに氷冷下濃硝酸5mLを滴下した。氷冷下1時間攪拌し、反応液を氷水600mLに加え、析出した固体を濾取し、そのものをアセトンから再結晶することにより2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール6.36gを淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物6.36g及びピペラジン25.8gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン1.84gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物581mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により、3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン664mgを黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 588 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 495 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.26 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.01–4.30 (15H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 247

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・

#### 2 塩酸塩の合成

(1) 2-ブromo-4-フルオロアニリン 25 g 及びエチルキサントゲン酸カリウム 42.2 g を用い、実施例 244 (2) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 1.01 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.01 g、水素化ナトリウム (60% 含有) 0.24 g、及びヨウ化メチル 373 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 0.928 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.928 g 及びピペラジン 8.02 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.627 g を淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 627 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 535 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 535 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.38 (1H, m), 2.82–4.30 (16H, m), 4.42–4.80 (3H, m), 7.17 (1H, td,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 248

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 25 g、水素化ナトリウム (60%含有) 5.45 g 及びヨウ化メチル 8.49 mL を用い、実施例 241 (1) と同様の手法により 5-クロロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 26.7 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10.8 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 10.9 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 834 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 834 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 735 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.40 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.23–3.60 (4H, m), 3.60–4.85 (12H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).

## 実施例 249

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2, 6-ジクロロベンゾチアゾール 1 g 及びピペラジン 8.44 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 1.24 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 647 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 603 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.42 (1H, m), 2.90-3.21 (3H, m), 3.30-4.20 (13H, m), 4.43-4.81 (3H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 11.10 (1H, brs).

## 実施例 250

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ピペラジン 0.714 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.37 g を淡黄色固体と

して得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.85–2.00 (1 H, m), 2.42–2.55 (1 H, m), 2.62–2.80 (4 H, m), 2.83–3.22 (3 H, m), 3.35 (1 H, t,  $J=10.1\text{ Hz}$ ), 3.40–3.52 (4 H, m), 3.63–4.14 (6 H, m), 4.39–4.81 (3 H, m), 7.01 (1 H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.23–7.38 (2 H, m), 7.67 (1 H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.36 g をエタノール 3.5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸–エタノール 3.5 mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.985 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.42 (1 H, m), 2.95–3.17 (3 H, m), 3.2–4.2 (16 H, m), 4.46–4.78 (3 H, m), 7.02–7.08 (1 H, m), 7.35–7.42 (1 H, m), 7.51 (1 H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.81 (1 H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.17 (1 H, brs), 10.86 (1 H, brs), 12.40 (1 H, brs)。

#### 実施例 251

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)ピペラジン 0.918 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.23 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5 H, s), 1.47 (4.5 H, s), 1.88–2.04 (1 H, m), 2.45–2.57 (



1 H, m), 2.66–3.18 (7 H, m), 3.38 (1 H, t,  $J=9.9$  Hz), 3.50–4.15 (7 H, m), 4.39–4.80 (3 H, m), 7.11 (1 H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.24–7.32 (1 H, m), 7.40 (1 H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.49 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.66–7.78 (4 H, m)。

(2) 上記化合物 1.22 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸–エタノール 6 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.823 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30–2.46 (1 H, m), 2.96–3.18 (3 H, m), 3.3–4.2 (13 H, m), 4.46–4.79 (3 H, m), 7.17–7.25 (1 H, m), 7.33 (1 H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.46–7.58 (3 H, m), 7.74 (2 H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.81 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.98 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 9.18 (1 H, brs), 10.94 (1 H, brs), 12.50 (1 H, brs)。

#### 実施例 252

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 塩酸ヒドロキシアニモニウム 15 g を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 220 mL に溶解し、サリチル酸エチル 24 g の 1, 4-ジオキサン 70 mL 溶液をゆっくり加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液をおよそ半分の量になるまで濃縮し、濃塩酸を加えて酸性とした。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することによりサリチルヒドロキサム酸 12 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 12 g をテトラヒドロフラン 30 mL に懸濁し、塩化チオニル 13 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサン 30 mL に溶解した。この溶液にトリエチルアミン 33 mL をゆっくり加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、ト

ルエンで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより 3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール 3.7 g を淡茶色粉末として得た。

(3) 上記化合物 2.0 g にピリジン 1.2 mL 及びオキシ塩化リン 2.1 mL を加え、125℃にて5時間攪拌した。反応液に氷を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-クロロベンズ[d]イソキサゾール 1.7 g を茶色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.7 g 及びピペラジン 7.6 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン 0.944 g を灰色粉末として得た。

(5) 参考例 12 の表題化合物 0.900 g および上記化合物 0.734 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.5 g を白色固体として得た。

(6) 上記化合物 1.0 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.978 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19–2.35 (1H, m), 2.90–3.16 (3H, m), 3.25–3.55 (4H, m), 3.60–4.15 (10H, m), 4.47–4.75 (4H, m), 7.06–7.12 (1H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.86 (1H, brs)

### 実施例 253

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) サリチル酸メチル 149 g を酢酸 900 mL に溶解し、臭素 50 mL を加

え、室温にて21時間攪拌した。反応液を水10Lに加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより5-ブロモサリチル酸メチル1.75gを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物30gを用い、実施例252(1)と同様の手法により5-ブロモサリチルヒドロキサム酸24gを白色結晶として得た。

(3) 上記化合物10gを用い、実施例252(2)と同様の手法により5-ブロモ-3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール8.6gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物8.6gを用い、実施例252(3)と同様の手法により5-ブロモ-3-クロロベンズ[d]イソキサゾール7.4gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物7.4g及びピペラジン21gを用い、実施例189(1)と同様の手法により4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン6.5gを灰色粉末として得た。

(6) 上記化合物6.5gをテトラヒドロフラン100mL及び水酸化ナトリウム1.0gの水125mL溶液に溶解し、氷冷下でベンジルクロロホルメート3.9mLをゆっくり加え、室温にて2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン8.3gを淡茶色粉末として得た。

(7) 上記化合物3.0g及びシアン化亜鉛1.1gをDMF15mLに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.633gを加え、窒素雰囲気下85℃にて18時間攪拌した。反応液を2mol/Lアンモニア水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン2.1gを白色固体として得た。

(8) 上記化合物1.5gをメタノール60mLに懸濁し、ギ酸アンモニウム1

． 8 g 及び 5 % パラジウム炭素 0.230 g を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4- (5-シアノ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) ピペラジンを含む混合物 1.1 g を白色固体として得た。

(9) 参考例 12 の表題化合物 904 mg および上記化合物 681 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4- (5-シアノ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 778 mg を白色固体として得た。

(10) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 349 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.15-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (14H, m), 4.47-4.77 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=8.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, brs), 9.11 (1H, brs), 10.65 (1H, brs) .

#### 実施例 254

3- { (2S, 4S) -4-[4- (5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-メトキシサリチル酸 41 g をアセトニトリル 500 mL に溶解し、ヨウ化エチル 20 mL 及び DBU 38 mL を加え、6 時間過熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 塩酸を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 5-メトキシサリチル酸エチルを含む混合物 44 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 44 g を用い、実施例 252 (1) と同様の手法により 5-メ

トキシサリチルヒドロキサム酸 3.3 g を白色結晶として得た。

(3) 上記化合物 3.3 g を用い、実施例 252 (2) と同様の手法により 3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズ [d] イソキサゾール 5.9 g を薄茶色粉末として得た。

(4) 上記化合物 5.9 g を用い、実施例 252 (3) と同様の手法により 3-クロロ-5-ヒドロキシベンズ [d] イソキサゾールを含む混合物 4.2 g を黒色油状物として得た。

(5) ピペラジン 1.9 g を 140℃ で加熱し溶解させ、上記表題化合物 4.2 g を加えた。140℃ で 1 時間攪拌後、氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチルで希釈し、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去することにより 4-(5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) ピペラジン 804 mg を黒色固体として得た。

(6) 参考例 12 の表題化合物 0.900 g および上記化合物 0.804 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.0 g を白色アモルファス状物として得た。

(7) 上記化合物 1.0 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.693 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.40 (1H, m), 2.90–3.19 (3H, m), 3.30–3.60 (4H, m), 3.65–4.15 (13H, m), 4.30–4.76 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.15 (1H, brs), 10.95 (1H, brs) .

実施例 255

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinylcarbonyl]-1,3-bisoxazolin-1,5-diol hydrochloride

#### 5 シュウ酸塩の合成

(1) 1-(3-benz[d]isoxazolyl)piperazine 385 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolyl)-1-piperidinyl]-1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolidinylcarbonyl]-1,3-bisoxazolin-716 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 709 mg をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 10 mL を加え、室温下 19 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、そのものに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL に溶解し、シュウ酸 130 mg を加えた。析出した固体を濾取することにより表題化合物 150 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.81 (1H, m), 2.78-2.85 (4H, m), 2.89-3.24 (4H, m), 3.52-3.99 (7H, m), 4.43-4.74 (4H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 8.01-8.09 (2H, m).

#### 実施例 256

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-oxisazolo[4,5-b]pyridinyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinylcarbonyl]-1,3-bisoxazolin-1,5-diol hydrochloride

#### ・3 塩酸塩の合成

(1) 2-amino-3-hydroxypyridine 5.51 g をピリジン 100 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を氷水 400 mL に加え、そこに濃塩酸 40 mL を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 1,3-oxisazolo[4,5-b]pyridine-2-thiol 5.13 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 20 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより 2-クロロ-1,3-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン 5.08 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 3.09 g 及びピペラジン 5.17 g を用い、実施例 239 (3) と同様の手法により 1-(2-オキサゾロ[4,5-b]ピリジル)ピペラジン 1.15 g を柿色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.15 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.601 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキサゾロ[4,5-b]ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 0.635 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 635 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 293 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.02–2.30 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.48 (4H, m), 3.48–4.30 (9H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=7.8, 5.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 9.09 (1H, brs), 10.59 (1H, brs)

#### 実施例 257

3-((2S,4S)-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸エチル 2.00 g 及びピペラジン 19.7 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100 °C にて反応することにより 1-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル]ピペラジン 2.37 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.37 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.87 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 3.29 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.10 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 1 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.05 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.61 (6H, s), 2.16-2.36 (1H, m), 2.90-4.80 (19H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 10.85 (1H, brs).

#### 実施例 258

3-((2S, 4S)-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン [実施例 257 (2) の生成物] 608 mg をエタノール 2 mL に溶解し、水酸化リチウム-水和物 85 mg の水 1 mL 溶液を加え、60°C にて 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて pH を 6 としクロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}



－2－ピロリジニルカルボニル）－1，3－チアゾリジン580mgを淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物579mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物477mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.59 (6H, s), 2.11–2.31 (1H, m), 2.82–4.20 (16H, m), 4.47–4.74 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 9.07 (1H, brs), 10.68 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

#### 実施例259

3－{(2S, 4S)－4－[4－(2－メチル－4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4－ヒドロキシ－2－メチルキノリン10gをオキシ塩化リン30mLに加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に氷冷下飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより4－クロロ－2－メチルキノリン11.2gを黒色油状物として得た。

(2) 上記化合物5.33g及びピペラジン25.8gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1－(2－メチル－4－キノリル)ピペラジン4.19gを得た。

(3) 上記化合物500mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(2－メチル－4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン1.15gを淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物1.15gを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物0.863gを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.91–3.20 (3H, m), 3.30–4.26 (13H, m), 4.44–4.87 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.73 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

#### 実施例 260

3-[(2S, 4R)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 5.04 g にジエタノールアミン 20 mL を加え、80℃にて19時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより4-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-トリフルオロメチルキノリン 3.40 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.77 g 及びトリエチルアミン 2.63 mL を酢酸エチル 100 mL に溶解し、メタンスルホンクロリド 1.28 mL を氷冷下に加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮することによりジメシレート体を油状物として得た。このものをN-メチル-2-ピロリドン 100 mL に溶解し、参考例 15 の表題化合物 2.02 g 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン 3.10 mL を加え、100℃にて15時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、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及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.248 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 246 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表

題化合物 101mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40–2.50 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.59–3.95 (12H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.47–5.03 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.88–7.91 (1H, m), 8.12–8.14 (2H, m), 9.30 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

#### 実施例 261

3-{(2S, 4S)-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン 2.5g 及びピペラジン 9.30g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 3.04g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 619mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 458mg を淡黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 458mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 282mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20–2.47 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.45–4.85 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=9.0, 1.5\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

#### 実施例 262

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-メトキシカルボニル-4-キノリル)

－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン  
・3塩酸塩の合成

(1) キヌレイン酸25gをオキシ塩化リン100mLに加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1，4－ジオキサン100mLに溶解し、氷冷下アンモニア水400mLに滴下した。水500mLを加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより4－クロロキノリン－2－カルボキサミド27.3gを黒紫色固体として得た。

(2) ピペラジン12.9gをN－メチル－2－ピロリドン170mLに懸濁させ、上記化合物10.3gを加え、80℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1mol/L塩酸150mLを加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1－(2－カルバモイル－4－キノリル)ピペラジン35.18gを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物2.54g及び参考例12の表題化合物1.26gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(2－カルバモイル－4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン2.19gを得た。

(4) 上記化合物2.19g及びイミダゾール0.551gをピリジン20mLに溶解し、反応液に氷冷下オキシ塩化リン1.51mLを滴下し、氷冷下1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(2－シアノ－4－キノリル)－1－ピペラジニル]－2－ピロリジニルカルボニル}－1，3－チアゾリジン0.658gを赤橙色固体として得た。

(5) 上記化合物992mgに5.6mol/L塩酸－メタノール30mLを加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基 670 mg を淡黄色油状物として得た。このものをメタノール 10 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 0.79 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 615 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.56 (1H, m), 2.82–3.20 (3H, m), 3.40–4.30 (13H, m), 4.00 (3H, s), 4.41–4.82 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 11.05 (1H, brs).

#### 実施例 263

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 262 (3) の生成物] 1.05 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 696 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.44–4.83 (3H, m), 7.73 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 264

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-エキシカルボニル-4-キノリル)-

1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・  
3塩酸塩の合成

(1) エトキシメチレンマロン酸ジエチル 115 g をアニリン 50 g に滴下し、1 時間加熱還流した。生成したエタノールを常圧で留去し、残留物を 200℃ に加熱したジフェニルエーテル 750 mL 中に注ぎ、さらに 220-250℃ で 2 時間加熱攪拌した。再び生成したエタノールを常圧で留去し、反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取してヘキサンで洗浄することにより 4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチル 51.0 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 51.0 g をオキシ塩化リン 121 mL に加え、60~70℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を氷水 1 L に加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL 及び炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 4-クロロキノリン-3-カルボン酸エチル 54.2 g を淡褐色固体として得た。

(3) ピペラジン 12.9 g を DMF 100 mL に溶解し、上記化合物 11.8 g の DMF 100 mL 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水 500 mL に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより 1-(2-エトキシカルボニル-4-キノリル)ピペラジン 7.92 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 3.42 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.70 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 4.57 g を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 600 mg をエタノール 20 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 10 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する

ことにより表題化合物の遊離塩基 269 mg を得た。これをエタノール 5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 0.42 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 253 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.22–2.46 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.33–4.82 (5H, m), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.88 (1H, brs)

#### 実施例 265

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 262 (4) の生成物] 658 mg をクロロホルム 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基 435 mg を得た。これをエタノール 20 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 0.75 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 353 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.45 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.30–4.22 (13H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.01–8.19 (2H, m), 9.17 (1H, brs), 10.71 (1H, brs)

## 実施例 266

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-フェニルキノリン 2.50 g 及びピペラジン 8.98 g を用い、実施例 268 (1) と同様の手法により 1-(2-フェニル-4-キノリル)ピペラジン 2.72 g を得た。

(2) 上記化合物 1.01 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.77 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.75 g をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 10 mL を加え室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.970 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20-2.45 (1H, m), 2.90-3.17 (3H, m), 3.28-4.00 (13H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.82 (4H, m), 7.95-8.08 (1H, m), 8.16-8.31 (3H, m), 8.50 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 11.06 (1H, brs).

## 実施例 267

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 臭素 2.32 mL を 5% 水酸化カリウム水溶液 190 mL に溶解し、4-クロロキノリン-2-カルボキサミド [実施例 262 (1) の生成物] 9.80 g のテトラヒドロフラン 190 mL 溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌し、続



いて 80℃で 1 時間加熱攪拌した。反応液を濾過し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-アミノ-4-クロロキノリン 1.98 g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.98 g 及びピペラジン 19.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-アミノ-4-キノリル) ピペラジン 1.85 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 913 mg 及び参考例 12 の表題化合物 901 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 465 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 465 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 439 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.41-4.84 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (2H, brs), 9.14 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 13.79 (1H, brs)

#### 実施例 268

3-{(2S, 4S)-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 65.2 g を 120℃で加熱融解し、4, 7-ジクロロキノリン 15.0 g を加え、120℃で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 1-(7-クロロ-4-キノリル) ピペラジン 7.72 g を得た。

(2) 上記化合物 0.87 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.65 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.64 g をメタノール 10 mL に懸濁し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 8.0 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.04 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.37 (1H, m), 2.84-4.00 (16H, m), 4.41-4.82 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=9.0, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.82 (1H, brs).

#### 実施例 269

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-メチルアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、105℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、105℃で 5.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に水に加え、析出した固体を濾取することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン 1.84 g を得た。

(2) 上記化合物 1.82 g をオキシ塩化リン 8.00 mL に溶解し、70℃にて 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メチルキノリン 1.66 g を得た。

(3) 上記化合物 1.65 g 及びピペラジン 4.00 g を用いて、実施例 268

(1)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)ピペラジン1.57 gを得た。

(4)上記化合物1.03 g及び参考例12の表題化合物1.00 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.81 gを白色粉末として得た。

(5)上記化合物1.80 gを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物1.30 gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.25 (13H, m), 4.44-4.82 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.3, 6.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

#### 実施例270

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1)4-ヒドロキシー-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.28 gをオキシ塩化リン5.0 mLに溶解し、室温下にて17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムにて抽出し、減圧下で濃縮することにより4-クロロ-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.17 gを得た。

(2)上記化合物1.14 g及びピペラジン3.29 gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ピペラジン870 mgを得た。

(3)上記化合物0.860 g及び参考例12の表題化合物0.86 gを用い、

実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.55 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.54 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により表題化合物 860 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.11-2.46 (1H, m), 2.72-4.20 (16H, m), 4.35-4.89 (3H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, dd,  $J=9.0$ , 1.2 Hz), 8.33 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 9.24 (1H, brs), 10.88 (1H, brs).

#### 実施例 271

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン 0.500 g 及びピペラジン 7.19 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ピペラジン 0.519 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 519 mg 及び参考例 12 の表題化合物 406 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 631 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 547 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 362 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.11-2.45 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.45-4.

8.6 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

## 実施例 272

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-メトシアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、110°C にてトリフルオロアセト酢酸エチル 7.48 g を滴下し、110°C で 4 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 0.450 g を得た。

(2) 上記化合物 450 mg を用い、実施例 270 (1) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-6-メトキシキノリン 410 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.410 g 及びピペラジン 1.32 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン 0.450 g を得た。

(4) 上記化合物 450 mg 及び参考例 12 の表題化合物 430 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン 660 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 660 mg を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により表題化合物 290 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.34-2.54 (1H, m), 2.93-3.21 (3H, m), 3.31-4.30 (13H, m), 3.97 (3H

, s), 4.45–4.85 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=9.3, 2.7 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.18 (1H, brs), 11.84 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).

### 実施例 273

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-メトシアニリン 20.0 g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル 29.9 g を用い、実施例 269 (1) と同様の手法により 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン 860 mg を得た。

(2) 上記化合物 850 mg を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-7-メトキシキノリン 820 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.820 g 及びピペラジン 4.00 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル) ピペラジン 0.840 g を得た。

(4) 上記化合物 0.830 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.800 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.25 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.24 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.900 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.28–2.48 (1H, m), 2.95–3.20 (3H, m), 3.21–3.97 (12H, m), 3.95 (3H, s), 4.03–4.24 (1H, m), 4.44–4.83 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=9.9, 2.6 Hz), 7

． 5 1 (1H, d, J = 2.6 Hz) , 8.04 (1H, d, J = 9.9 Hz) , 9.16 (1H, brs) , 11.69 (1H, brs) .

#### 実施例 274

3- { (2S, 4S) - 4- [4- (2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-メトキシアニリン 10.0 g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル 14.5 g を用い、実施例 269 (1) と同様の手法により 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン 2.03 g を得た。

(2) 上記化合物 2.00 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メトキシキノリン 1.95 g を白色粉末として得た。

上記化合物 1.95 g 及びピペラジン 8.00 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1- (2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル) ピペラジン 2.14 g を得た。

(4) 上記化合物 1.60 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.01 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4- [4- (2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 1.01 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.01 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.640 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15-2.39 (1H, m) , 2.80-3.19 (3H, m) , 3.20-4.18 (13H, m) , 3.99 (3H, s) , 4.40-4.78 (3H, m) , 7.29-7.33 (1H, m) , 7.35 (1H, s) , 7.60-7.69 (2H, m) , 9.14 (1H, brs) , 10.71 (1H, brs) , 12.61 (1H, brs) .

#### 実施例 275

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-フルオロアニリン10.0g、トリフルオロアセト酢酸エチル16.6g及び濃塩酸0.1mLをベンゼン40mLに溶解し、Dean-Stark装置を備えた反応器にて7時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮して75%リン酸40mLを加え、110℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムにて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン1.77gを得た。

(2) 上記化合物1.77gを用い、実施例269(2)と同様の手法により4-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチルキノリン1.70gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.45g、ピペラジン0.5g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.751gをDMF25mLに溶解し、70℃にて6.5時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン0.187gを得た。

(4) 上記化合物186mg及び参考例12の表題化合物187mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン302mgを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物302mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物150mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23-2.48 (1H, m), 2.91-3.20 (3H, m), 3.21-3.89 (11H, m), 3.90-3.



9.9 (1H, m), 4.00–4.22 (1H, m), 4.45–4.85 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.65–7.78 (2H, m), 7.89–8.01 (1H, m), 9.16 (1H, brs), 11.02 (1H, brs).

#### 実施例 276

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、110℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、110℃で4時間、続いて130℃で7時間攪拌した。放冷後、水を加え、析出した固体を濾取することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 0.800 g を得た。

(2) 上記化合物 800 mg 実施例 270 (1) と同様の手法により4, 6-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 540 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.54 g 及びピペラジン 1.50 g を用いて、実施例 189 (1) と同様の手法により1-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 0.490 g を得た。

(4) 上記化合物 480 mg 及び参考例 12 の表題化合物 460 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 730 mg を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により表題化合物 550 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45–2.70 (1H, m), 2.80–4.06 (14H, m), 4.39–4.78 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=2

. 7 Hz), 8.14 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.7 Hz), 9.10 (1H, brs), 10.08 (1H, brs).

#### 実施例 277

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロアニリン 20.0 g を用い、実施例 275 (1) と同様の手法により 8-クロロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン 3.20 g を得た。

(2) 上記化合物 3.17 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 2.30 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 2.30 g を用い、実施例 275 (3) と同様の手法により 1-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 0.950 g を得た。

(4) 上記化合物 0.950 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.20 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.18 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.790 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.22-2.53 (1H, m), 2.90-3.23 (3H, m), 3.24-3.89 (11H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.44-4.85 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.62-7.75 (1H, m), 7.99-8.18 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 11.09 (1H, brs).

## 実施例 278

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ブロモ-1-ヒドロキシイソキノリン 1.56 g を N-メチル-2-ピロリジン 25 mL に溶解し、シアン化銅 1.56 g を加え、180℃で4時間加熱攪拌した。反応液を100℃まで放冷した後、シアン化ナトリウム 31.25 g の水溶液 125 mL に加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-シアノ-1-ヒドロキシイソキノリン 0.62 g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 916 mg をオキシ塩化リン 10 mL に溶解し、70℃で5時間加熱攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-クロロ-4-シアノイソキノリン 704 mg を白色固体として得た。

(3) ピペラジン 4.6 g を 140℃で加熱融解し、上記化合物 0.500 g を加え、140℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(4-シアノ-1-イソキノリル)ピペラジン 0.491 g を茶褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 252 mg 及び参考例 12 の表題化合物 300 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 494 mg を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.87-2.02 (1 H, m), 2.41-2.55 (1 H, m), 2.61-2.80 (4 H, m), 2.84-3.32 (3 H, m), 3.35 (1 H, dt, J=2.7, 10.0 Hz), 3.62-

4.16 (7H, m), 4.40–4.82 (3H, m), 7.59 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.46 (1H, s)。

(5) 上記化合物 490 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールから再結晶することにより表題化合物 202 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.26–2.43 (1H, m), 2.93–4.20 (16H, m), 4.44–4.78 (3H, m), 7.74–7.82 (1H, m), 7.75–8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.69 (1H, s), 9.16 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 12.65 (1H, brs)。

#### 実施例 279

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-クロロ-1-ヒドロキシイソキノリン 3.63 g を用い、実施例 278 (2) と同様の手法により 1, 4-ジクロロイソキノリン 3.95 g を灰色固体として得た。

(2) ピペラジン 12.6 g を 140°C で加熱融解し、上記化合物 2.78 g を加え、110°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(4-クロロ-1-イソキノリル) ピペラジン 3.86 g を茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 446 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 596 mg を白

色固体として得た。

(4) 上記化合物 592 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 10 mL に溶解し、室温下 5 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、エタノール 5 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 318 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.32–2.46 (1H, m), 2.95–4.20 (16H, m), 4.43–4.78 (3H, m), 7.74–7.82 (1H, m), 7.90–7.97 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.53 (1H, brs)。

#### 実施例 280

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブロモ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ブロモ-1-ヒドロキシイソキノリン 3.11 g を用い、実施例 278 (2) と同様の手法により 4-ブロモ-1-クロロイソキノリン 3.00 g を淡褐色固体として得た。

(2) ピペラジン 6.94 g を 140°C で加熱融解し、上記化合物 2.92 g を加え、110°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 1-(4-ブロモ-1-イソキノリル)ピペラジン 2.52 g を茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 488 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブロモ-1-イソキノリル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 753 mg を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 749 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 6 mL に溶解

し、室温下4日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物135mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32–2.46 (1H, m), 2.97–3.19 (3H, m), 3.40–3.97 (12H, m), 4.06–4.20 (1H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 7.89–7.97 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 9.17 (1H, br s), 10.94 (1H, br s), 12.60 (1H, br s) .

#### 実施例281

3- {(2S, 4S)-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ヒドロキシキナゾリン3.76g及びDMF2滴を塩化チオニル12mLに加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を140℃に加熱融解したピペラジン10gに少しずつ加えた。反応液に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分け取り、そこに1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより1-(4-キナゾリニル)ピペラジン1.86gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物471mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン543mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物543mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物40mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.30 (1H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.00–4.85 (18H, m) 7.66–7.8

1 (1H, m), 7.93–8.12 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.95 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例 282

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 2-アミノベンズアミド 13.6 g を 1, 4-ジオキサン 50 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 16.8 mL を氷冷下滴下した。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸 50 mL を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより 4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキナゾリン 11.9 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をピペラジン 6.03 g の DMF 60 mL 溶液に加えた。室温にて 1 時間攪拌後、60℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水及びクロロホルムを加え、不溶物の濾去した。濾液の有機層を分け取り、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 1-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)ピペラジン 3.75 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.13 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.51 g を黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.51 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物の塩酸塩を得た。これに水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム

で抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製することにより表題化合物450mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68–1.76 (1H, m), 2.34–2.49 (1H, m), 2.57–2.80 (4H, m), 2.91–3.23 (5H, m), 3.60–4.07 (7H, m), 4.42–4.74 (2H, m), 7.54 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$ ).

### 実施例283

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン3.22gをDMF30mLに溶解し、4-クロロ-2-フェニルキナゾリン3gを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去した、濾液の有機層を分け取り、1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(2-フェニル4-キナゾリニル)ピペラジン2.27gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物1.16g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.66gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.66gを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.38 (1H, m), 2.85–3.18 (3H, m), 3.30–4.90 (16H, m), 7.56–7.



8.0 (4 H, m), 8.04 (1 H, t,  $J=8.2$  Hz), 8.22 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.33 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.53 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.16 (1 H, br s).

#### 実施例 284

3-[(2S, 4S)-4-{4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソ-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 2.10 g 及び 2-アミノアセトアルデヒドジェチルアセタール 0.984 を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.57 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 3.56 g 及び N-ベンジルオキシカルボニルグリシン 1.54 g を DMF 30 mL に溶解し、HOBt 1.39 g 及び EDC の塩酸塩 1.61 g を順次加え、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-4-{N-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]-N-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-チアゾリジン 2.77 g を淡褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.77 g 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 0.164 g をトルエン 100 mL に溶解し、70℃で 7 時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 50 mL に溶解し、ギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10%パラジウム/炭素 1.93 g を加え、100℃で 2 日間加熱し、さらにギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10%パラジウム/炭素 1.93 g を加え、1

0 0 °Cで1日間加熱攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン0.237 gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物237 mg及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.32 mLをN-メチル-2-ピロリドン5 mLに溶解し、2-クロロ-5-シアノピリジン145 mgを加え、80 °Cで4時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン425 mgを淡褐色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (4.5 H, s), 1.44 (4.5 H, s), 1.93-2.10 (1 H, m), 2.43-2.58 (1 H, m), 2.94-3.22 (2 H, m), 3.43-4.06 (8 H, m), 4.24 (2 H, s), 4.40-4.92 (3 H, m), 5.20-5.38 (1 H, m), 6.52 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.1 Hz)。

(5) 上記化合物422 mgを酢酸エチル1 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル1.2 mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.86-1.96 (1 H, m), 2.14-2.23 (1 H, m), 2.60-2.75 (1 H, m), 3.12 (1 H, t, J=6.2 Hz), 3.25-4.32 (10 H, m), 4.47 (1 H, t, J=10.0 Hz), 4.55-4.77 (2 H, m), 4.95-5.10 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.93 (1 H, d

d,  $J = 9.0, 2.2 \text{ Hz}$ ),  $8.54 (1\text{H}, d, J = 2.2 \text{ Hz})$ ,  $8.79 (1\text{H}, \text{brs})$ ,  $10.29 (1\text{H}, \text{brs})$ .

#### 実施例 285

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン 10.0 g 及びトリエチルアミン 9.5 mL をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解し、氷冷下 2-ブロモ酢酸エチル 6.9 mL を加え、室温下で 21 時間攪拌した。反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル 14.2 mL を加え、さらに室温下で 21 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより N-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-シアノ-2-ピリジル)-N-(エトキシカルボニルメチル)エチレンジアミン 17.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 17.3 g を 1, 4-ジオキサン 220 mL を溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 75 mL を加え、室温下で 13 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させることにより N-tert-ブトキシカルボニル-N-(カルボキシメチル)-N'-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン 11.7 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.20 g 及びトリエチルアミン 2.8 mL をテトラヒドロフラン 60 mL に溶解し、HOBt 1.84 g 及び EDC の塩酸塩 2.30 g を順次加え、室温下 6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-tert-ブトキシカルボニル-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソピペラジン 2.34 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.34 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 25 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソピペラジン 1.02 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 667 mg 及び参考例 12 の表題化合物 901 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 976 mg を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.86-2.02 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.78-4.83 (16H, m), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.1 Hz)。

(6) 上記化合物 972 mg を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 789 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.95-2.10 (1H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.02-3.45 (5H, m), 3.50-4.15 (8H, m), 4.4-4.8 (3H, m), 8.21 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 8.87-9.06 (2H, m), 10.61 (1H, brs)。

#### 実施例 286

3-[(2S, 4S)-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸メチル 0.466 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.89 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-

2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.19 gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 166 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 132 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88-2.13 (4 H, m), 2.15-2.35 (1 H, m), 2.56-2.76 (1 H, m), 2.85-3.20 (5 H, m), 3.43-4.00 (7 H, m), 3.64 (3 H, s), 4.47-4.73 (3 H, m), 9.20 (1 H, brs), 10.70 (1 H, brs), 11.98 (1 H, brs).

#### 実施例 287

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン 625 mg及び参考例 12の表題化合物 606 mgを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 387 mgを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 387 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 240 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.38 (5 H, m), 2.90-3.28 (6 H, m), 3.51-4.08 (7 H, m), 4.48-4.75 (3 H, m), 7.54 (2 H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (2 H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.20 (1 H, brs), 10.60 (1 H, brs), 12.07 (1 H, brs).

#### 実施例 288

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-シアノピリジン 50.0 gをメタノール 50 mLに懸濁し、28%ナ

トリウムメトキシドーメタノール溶液 4.14 mL を加えた。室温にて 15 分間攪拌後、塩化アンモニウム 25.7 g を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にアセトン 200 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 4-アミジノピリジン塩酸塩 62.8 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.00 g 及び 3-ジメチルアミノ-2-プロペナル 3.18 g をメタノール 30 mL に懸濁し、28% ナトリウムメトキシドーメタノール溶液 13.8 mL を加え、12 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニ)ピリジン 3.45 g を微黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.14 g をアセトニトリル 50 mL に溶解し、塩化ベンジル 4.60 mL を加え、16 時間加熱還流した。反応液を 10 mL 程度に濃縮し、ジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩 5.61 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 5.50 g をエタノール 20 mL に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 1.47 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 4.10 g を微黄色固体として得た。

(5) 上記化合物 4.10 g をエタノール 100 mL に溶解し、10% パラジウム炭素 1.10 g の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピペリジン 3.33 g を無色透明油状物として得た。

(6) 上記化合物 3.33 g をジクロロメタン 25 mL に溶解し、氷冷下クロロ

炭酸-1-クロロエチル 1.70 mL のジクロロメタン 5 mL 溶液を加え、30 分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール 25 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 3.40 mL を加え、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニル)ピペリジン 1.43 g を褐色油状物として得た。

(7) 上記化合物 1.43 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.39 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.30 g を白色固体として得た。

(8) 上記化合物 895 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 227 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.46 (5H, m), 2.86–3.50 (4H, m), 3.52–4.07 (7H, m), 4.42–4.79 (3H, m), 7.42 (1H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.82 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, brs), 11.01 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

#### 実施例 289

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸エチル 51.5 g をテトラヒドロフラン 400 mL 及びピリジン 40 mL に溶解し、クロロ炭酸ベンジル 58.7 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を氷冷下滴下した。氷冷下 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸エチル 80.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 42.8 g をイソプロパノール 300 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 43 mL を加え、10 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテル及び水で洗浄することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸ヒドラジド 23.8 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.52 g をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下でプロピオニルクロリド 1.21 mL を加え、4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1,2-ジメトキシエタン 70 mL に懸濁させ、オキシ塩化リン 1.40 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 2.29 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.29 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン臭化水素塩 1.90 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物の遊離塩基 400 mg 及び参考例 12 の表題化合物 553 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 856 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 856 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 307 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.90-2.44 (5H, m), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.89-4.20 (13H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 10.10 (2H, br s), 12.15 (1H, br s).

実施例 290



3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロベンゾイルクロリド 1.40 μL と 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド [実施例 289 (2) の生成物] 3.00 g を用い、実施例 289 (3) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 1.26 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩 1.09 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 556 mg 及び参考例 12 の表題化合物 530 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-クロロフェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 922 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 896 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 739 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.06-2.48 (5H, m), 2.90-4.15 (13H, m), 4.48-4.98 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=7.4 Hz), 9.14 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 12.25 (1H, brs).

#### 実施例 291

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(3-ピリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ニコチン酸クロリド 1.40 g 及び実施例 289 (2) の生成物 2.08

gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.48gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物477mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩435mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基256mg及び参考例12の表題化合物320mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{3-ピリジル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン425mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物425mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物430mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18-2.45 (5H, m), 2.95-4.15 (13H, m), 4.48-4.77 (3H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.2, 5.1\text{Hz}$ ), 8.40-8.47 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 9.12 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 10.88 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

#### 実施例292

3-((2S,4S)-4-{4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) イソニコチン酸クロリド1.36gと実施例289(2)の生成物2.02gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.287gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物287mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリ

ジン臭化水素塩 211 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 124 mg 及び参考例 12 の表題化合物 157 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[(4-(5-{4-pyrrolidinyl}-1, 3, 4-oxasazolin-2-yl) piperidin)-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-1, 3-bisazolin 269 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物を 268 mg 用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.46 (5H, m), 2.92-4.08 (13H, m), 4.48-4.72 (3H, m), 7.97 (2H, brs), 8.85-8.87 (2H, m), 9.13 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

#### 実施例 293

3-[(2S, 4S)-4-[(4-(5-oxo-4, 5-dihydro-1, 3, 4-oxasazolin-2-yl) piperidin)-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-1, 3-bisazolin・2 塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-methyl-4-oxo-4, 5-dihydro-1, 3, 4-oxasazolin-2-yl) piperidin)-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-1, 3-bisazolin [実施例 286 (1) の生成物] 1.01 g をメタノール 10 mL 及び水 10 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム 3.54 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加え pH を 7 とし、析出した固体を濾取することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-(4-carboxypiperidin)-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-1, 3-bisazolin 650 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 650 mg、HOBt 290 mg 及び EDC の塩酸塩 362 mg を DMF 15 mL に懸濁させ、ヒドラジン一水和物 114 μL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。DMF を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下トリホスゲン 190 mg を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 104 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 104 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 80 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-2.32 (5H, m), 2.80-4.10 (13H, m), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.86 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

#### 実施例 294

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 289 (2) の生成物 7.46 g をテトラヒドロフラン 200 mL 及びピリジン 20 mL に懸濁させ、氷冷下トリホスゲン 3.0 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン 5.92 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.02 g を DMF 15 mL に溶解し、炭酸カリウム 0.700 g 及びヨウ化メチル 320  $\mu\text{L}$  を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 0.900 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 894 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法のより生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 352 mg を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 352 mg 及び参考例 12 の表題化合物 550 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 402 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 402 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 375 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.32 (5H, m), 2.85-4.05 (13H, m), 3.29 (3H, s), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.92 (1H, brs).

#### 実施例 295

3-{(2S,4S)-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン [実施例 294 (1) の生成物] 1.84 g 及びプロモ酢酸メチル 670  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール

ー２－イル) ピペリジン 2. 28 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2. 26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4- (4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン 1. 20 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 1. 20 g 及び参考例 12 の表題化合物 1. 24 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4- (4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1. 41 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 904 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 877 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1. 90-2. 32 (5H, m), 2. 90-4. 10 (13H, m), 3. 57 (3H, s), 4. 47-4. 74 (3H, m), 4. 64 (2H, s), 9. 10 (1H, brs), 10. 73 (1H, brs), 12. 20 (1H, brs).

#### 実施例 296

3- ( (2S, 4S) -4- {4- [4- (2-モルホリノエチル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン} -2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例 294 (1) の生成物 930 mg 及び 4- (2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 685 mg を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4- [4- (2-モルホリノエチル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン 720 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 696 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生

成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 328 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 318 mg 及び参考例 12 の表題化合物 322 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン 606 mg を油状物として得た。

(4) 上記化合物 606 mg を用い、実施例 258 (2) と同様の手法により表題化合物 522 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.36 (5H, m), 2.90-4.15 (25H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.54 (1H, brs), 11.83 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

#### 実施例 297

3-((2S,4S)-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例 294 (1) の生成物 0.932 g 及び 3-ピコリルクロリド塩酸塩 0.605 g を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 1.06 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.01 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル

)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン 0.17 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 170 mg 及び参考例 12 の表題化合物 187 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 236 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 236 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 204 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.98-2.36 (5H, m), 2.93-4.05 (13H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.86-7.89 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.90 (1H, brs), 12.22 (1H, brs) .

#### 実施例 298

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸アミド 19.4 g 及びトリエチルアミン 42 mL をジクロロメタン 500 mL に溶解し、氷冷下ベンジルオキシクロロカーボネート 24 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-カルバモイルピペリジン 33.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 33.3 g 及びイミダゾール 17.3 g をピリジン 350 mL に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 47 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。



抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン 20.6 g を微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 1.42 g を N-メチル-2-ピロリドン 60 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 1.13 g 及びトリエチルアミン塩酸塩 1.24 g を加え、150℃にて6時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を濃塩酸で pH を 1 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 6 mL と tert-ブタノール 0.900 g 及び濃硫酸 0.16 mL を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 2.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC により精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン 140 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 140 mg をエタノール 10 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 100 mg の存在下、1気圧の水素下室温にて4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン 85 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 85 mg 及び参考例 12 の表題化合物 117 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 192 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 192 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 113 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67 (9H, s), 1.95-2.30 (5H, m), 2.92-4.10 (13H, m), 4.40-

4. 73 (3 H, m) .

#### 実施例 299

3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸 19.0 g を水 150 mL 及び 1, 4-ジオキサン 300 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 150 mL 及び二炭酸ジ-tert-ブチル 35.3 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。1, 4-ジオキサンを減圧留去し、残渣に 5% 硫酸水素カリウムを加え、析出した固体を濾取することにより、1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 33.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.63 g、HOBt 2.11 g 及び EDC の塩酸塩 2.64 g を DMF 50 mL に溶解し、p-アニシジン 1.41 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 4-メトキシフェニルアミド 2.84 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g をテトラヒドロフラン 30 mL に溶解し、トリメチルシリルアジド 845  $\mu$ L とトリフェニルホスフィン 1.66 g 及び 40% アゾジカルボン酸ジイソプロピル/トルエン溶液 3.20 g を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC により精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 0.514 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 514 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 3 mL を加え、5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 260 mg を油状物として得た。

(5) 上記化合物 260 mg 及び参考例 12 の表題化合物 295 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 427 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 424 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 301 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.35 (5H, m), 2.87-3.95 (13H, m), 3.87 (3H, s), 4.46-4.73 (3H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

#### 実施例 300

3-((2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジン 380 mg 及び参考例 12 の表題化合物 404 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 697 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 697 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 182 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.14 (13H, m), 4.49-4.74 (3H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.11 (1H, brs).

## 実施例 301

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) エタノール 160 mL とクロロホルム 180 mL の混合溶液に、氷冷下塩化アセチル 180 mL を滴下した。30 分間攪拌後、氷冷下 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン [実施例 298 (2) の生成物] 20.6 g のクロロホルム 180 mL 溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボンイミドイル)ピペリジン塩酸塩 28.7 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.88 g 及び 1, 2-フェニレンジアミン 1.19 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を 0.2 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 2.61 g を淡褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.50 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 500 mg の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 1.50 g を淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 332 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 434 mg を黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (4.5 H, s), 1.40 (4.5 H, s), 1.75-2.32 (7 H, m), 2.43-2.56 (1 H, m), 2.75-4.15 (10 H, m), 4.38-4.82 (3 H, m), 7.17-7.25 (2 H, m), 7.41 (1 H, br s), 7.68 (1 H,

b r s), 10.74 (1H, b r s)。

(5) 上記化合物 430mg をエタノール 4mL に溶解し、4.1mol/L 塩酸-エタノール 2.2mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 318mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.57 (5H, m), 2.95-4.07 (13H, m), 4.47-4.79 (3H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 9.14 (1H, b r s), 10.91 (1H, b r s), 12.18 (1H, b r s)。

### 実施例 302

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボンイミドイル)ピペリジン塩酸塩 [実施例 301 (1) の生成物] 2.87g 及び 3, 4-ジアミノベンゾニトリル [実施例 231 (1) の生成物] 1.46g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 2.11g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.11g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 1.44g を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 498mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 463mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 459mg に 4mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 2.5mL を加え、室温下 10 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 412mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.60 (5H, m), 2.95–4.10 (13H, m), 4.45–4.79 (3H, m), 5.7 (1H, brs), 7.73 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

### 実施例303

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(2) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン[実施例233(1)の生成物]1.38gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.72gを黄色固体として得た。

(2) 上記化合物2.71gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.84gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物488mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン505mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物501mgをエタノール5.5mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3.7mLを加え、室温下3日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物391mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.55 (5H, m), 2.93–4.10 (13H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.30–7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.9, 4.5\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, brs), 10

. 96 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

#### 実施例304

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物1.29g及び3-アミノ-4-メチルアミノベンゾニトリル0.61gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.03gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物1.03gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン0.549gを黄色固体として得た。

(3) 上記化合物396mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン316mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物313mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物298mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.13-2.43 (5H, m), 2.97-3.35 (5H, m), 3.42-4.07 (13H, m), 4.47-4.90 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

#### 実施例305

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

## ジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-N1-メチル-1,2-フェニレンジアミン[実施例238(1)の生成物]1.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.83gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.83gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.65gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物513mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン377mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物373mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.8mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物226mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18-2.43 (5H, m), 2.97-3.37 (5H, m), 3.60-4.09 (13H, m), 4.47-4.80 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=8.7Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.83-7.92 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

## 実施例306

3-{(2S,4S)-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.50g及び2-アミノ-4-メチルフェノール1.60gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジル



オキシカルボニル-4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.01 gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.00 gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.21 gを緑色固体として得た。

(3) 上記化合物0.714 g及び参考例12の表題化合物0.901 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.47 gを淡緑色固体として得た。

(4) 上記化合物1.47 gを4.1 mol/L塩酸-エタノール7 mLに溶解し、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.601 gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-3.03 (7H, m), 3.07 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.58-3.93 (3H, m), 4.38-4.68 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 1.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz)。

#### 実施例307

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96 g及び2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェノール2.30 gを用い、実施例301(2)と同様の手法により

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 2.68 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.68 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 1.74 g を淡緑色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.56 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g を 4.1 mol/L 塩酸-エタノール 7 mL に溶解し、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.034 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.54-1.65 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.71-3.14 (8H, m), 3.58-4.03 (3H, m), 4.41-4.72 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s).

#### 実施例 308

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.92 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4.34 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 5.44 g を微赤色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.02 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 1.40 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.858 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.48 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g をメタノール 2 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 2.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC で精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.080 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.56–1.67 (1H, m), 1.74–1.89 (2H, m), 2.03–2.24 (4H, m), 2.32–2.43 (1H, m), 2.72–3.12 (8H, m), 3.48–3.73 (1H, m), 3.48–3.73 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.96–4.08 (1H, m), 4.42–4.72 (2H, m), 5.3 (1H, brs), 7.82 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ) .

#### 実施例 309

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 25.0 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル 18.8 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサ

ゾリル) ピペリジン 20.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 7.05 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g 及び参考例 12 の表題化合物 4.03 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 7.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 2.24 g をジクロロメタン 4 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 1.18 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.65-2.45 (8H, m), 2.94-3.16 (9H, m), 3.63-3.98 (3H, m), 4.40 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.44-4.68 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 310

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシー-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 309 (3) の生成物] 4.51 g をエタノール 16 mL 及び水 8 mL に溶解し、水酸化リチウム一水和物 678 mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 mo

1/L塩酸を加えpHを7とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン3.45gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物786mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物689mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.45 (5H, m), 2.88-4.12 (13H, m), 4.45-4.81 (3H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.90 (1H, brs), 13.15 (1H, brs)。

#### 実施例311

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例310(1)の生成物] 1.06gをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.279mL及びクロロ炭酸イソブチル0.263mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に7mol/Lアンモニア-メタノール溶液1mLを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン345mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 335 mg をジクロロメタン 0.5 mL 及びトリフルオロ酢酸 0.5 mL に溶解し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 75 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65–1.78 (1H, m), 1.95–2.47 (8H, m), 2.85–3.19 (8H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.77–3.98 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 5.88 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 7.54 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=9.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 312

3-( (2S, 4S) -4- {4- [5- (N-メチルカルバモイル) -2-ベンズオキサゾリル] ピペリジノ} -2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 310 (1) の生成物 1.06 g 及び 30% メチルアミン-エタノール溶液 1 mL を用い、実施例 311 (1) と同様の手法により 3-( (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4- {4- [5- (N-メチルカルバモイル) -2-ベンズオキサゾリル] ピペリジノ} -2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン 0.725 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 669 mg を用い、実施例 311 (2) と同様の手法により表題化合物 386 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62–1.78 (1H, m), 1.92–2.38 (8H, m), 2.87–3.20 (11H, m), 3.63–3.74 (1H, m), 3.75–3.97 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 6.35 (1H, brs), 7.51 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 313

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例310(1)の生成物1.36g及びジメチルアミン塩酸塩0.244gをDMFに溶解し、トリエチルアミン0.42mL、HOBt0.457g及びEDCの塩酸塩0.572gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン0.786gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物760mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物634mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.13-2.46 (5H, m), 2.84-4.10 (19H, m), 4.41-4.79 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.75-7.78 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.63 (1H, brs), 12.05 (1H, brs)。

#### 実施例314

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.88g及び3-アミノ-4-シアノフェノール1.47gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.43gを淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物2.43gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.33gを茶褐色固体

として得た。

(3) 上記化合物 409 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[(4-(5-cyano-2-benzoxazolyl) piperidin-2-yl) carbonyl]-1,3-bisazolin-230 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 226 mg を酢酸エチル 1 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化することにより表題化合物 869 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.53-1.65 (1H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.24 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.68-3.12 (8H, m), 3.60-3.98 (3H, m), 4.40-4.69 (2H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.4 Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=1.4$  Hz) .

#### 実施例 315

3-[(2S, 4S)-4-[(4-(5-methoxy-2-benzoxazolyl) piperidin-2-yl) carbonyl]-1,3-bisazolin-2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.11 g 及び 3-アミノ-4-メトキシフェノール 2.72 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 4.35 g を橙色油状物として得た。

(2) 上記化合物 4.25 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 2.47 g を赤茶褐色



固体として得た。

(3) 上記化合物 0.767 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[(5-methoxy-2-benzoxazolyl) piperidin]-2-pyrrolidinyl carbonyl}-1, 3-bisazolin 1.38 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.37 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6.5 mL を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL から結晶化することにより表題化合物 0.953 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.12-2.43 (5H, m), 2.90-4.07 (16H, m), 4.45-4.77 (3H, m), 6.97 (1H, dd,  $J=8.9, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.03 (1H, brs) .

#### 実施例 316

3-{(2S, 4S)-4-[(2-benzylazolinyl) piperidin]-2-pyrrolidinyl carbonyl}-1, 3-bisazolin・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.74 g 及び 2-アミノチオフェノール 2.3 mL を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 4-(2-benzylazolinyl)-1-benzyl-oxycarbonyl piperidin 3.76 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 986 mg 及びチオアニソール 1.0 mL をトリフルオロ酢酸 10 mL に溶解し、室温下 11 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(2-benzylazolinyl) piperidin 0.299 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 297 mg 及び参考例 12 の表題化合物 409 mg を用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン625mgを白色固体として得た:  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-2.06 (3H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.78-3.21 (6H, m), 3.32 (1H, t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.63-4.12 (3H, m), 4.37-4.79 (3H, m), 7.35 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

(4) 上記化合物621mgを1.1mol/L塩酸-メタノール6mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール6mLから結晶化することにより表題化合物423mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16-2.46 (5H, m), 2.94-3.36 (5H, m), 3.40-4.08 (8H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 7.44 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.82 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

#### 実施例317

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96g、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール塩酸塩2.99g及びトリエチルアミン1.8mLをエタノール60mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.5mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水

で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジン 1.75 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.74 g を 30% 臭化水素-酢酸溶液 8 mL に溶解し、室温下 1 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取した。析出した固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジン 0.943 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.923 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.60 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.60 g を 4.1 mol/L 塩酸-エタノール 7 mL に溶解し、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.848 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.67-3.23 (8H, m), 3.58-3.92 (3H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.5 Hz), 8.31 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 実施例 318

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサ

ゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン  
・2塩酸塩の合成

(1) 4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジン0.54 g及び参考例12の表題化合物0.614 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01 gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物1.00 gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.38 gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05-2.46 (5H, m), 2.92-4.20 (13H, m), 4.49-4.73 (3H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

#### 実施例319

3-{(2S, 4S)-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン0.656 g及び参考例12の表題化合物1.20 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.46 gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物656 mgを酢酸エチル4 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル4 mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物666 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03-2.19 (1H, m), 2.87

− 2.98 (1H, m), 3.06 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.10 − 3.25 (3H, m), 3.45 − 4.10 (7H, m), 4.47 − 4.74 (3H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.03 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 10.64 (1H, brs).

### 実施例 320

3-[ (2S, 4S) − 4 − (N-アセチル-N- {2-[ (5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ) − 2-ピロリジニルカルボニル] − 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3- { (2S, 4S) − 1-tert-ブトキシカルボニル-4- {2-[ (5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ-2-ピロリジニルカルボニル} − 1, 3-チアゾリジン [実施例 319 (1) の生成物] 800mg と トリエチルアミン 0.42mL をジクロロメタン 20mL に溶解し、氷冷下塩化アセチル 0.18mL を加え、室温下で 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) − 4 − (N-アセチル-N- {2-[ (5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ) − 1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] − 1, 3-チアゾリジン 786mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 380mg を酢酸エチル 3mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 1mL を加え、室温下 3 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 314mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.95 − 2.10 (4H, m), 2.62 − 2.80 (1H, m), 3.00 − 3.90 (11H, m), 4.28 − 4.77 (4H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.35 (1H

, b r s ) , 8 . 4 2 ( 1 H , d , J = 2 . 2 H z ) , 9 . 9 6 ( 1 H , b r s ) .

なお、上記実施例で得られた化合物の構造を表 1 ～ 4 0 にまとめて示す。

表 1

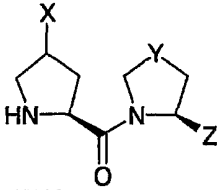
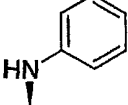
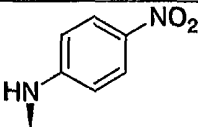
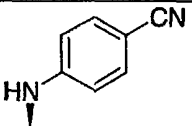
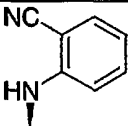
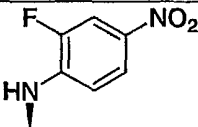
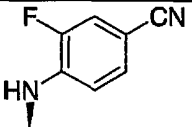
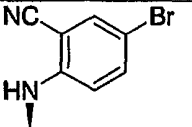
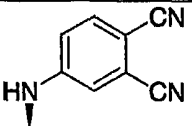
|  |                                                                                     |                 |    |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z  | 塩                                 |
| 1                                                                                 |    | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 2                                                                                 |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 3                                                                                 |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |
| 4                                                                                 |    | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 5                                                                                 |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 6                                                                                 |   | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 7                                                                                 |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 8                                                                                 |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 9                                                                                 |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 10                                                                                |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 11                                                                                |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |

表 2

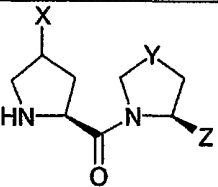
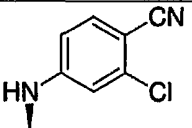
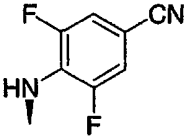
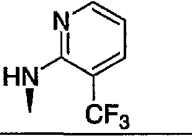
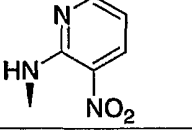
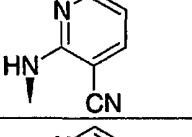
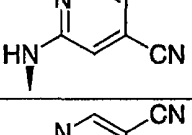
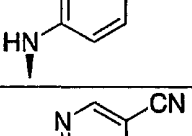
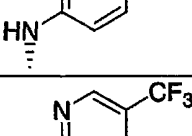
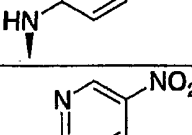
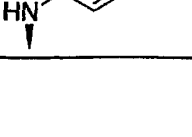
|  |                                                                                     |                 |    |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z  | 塩                                  |
| 1 2                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 1 3                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 1 4                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| 1 5                                                                               |   | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| 1 6                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 1 7                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| 1 8                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 1 9                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 2 0                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 2 1                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |



表 3

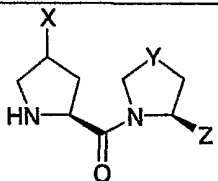
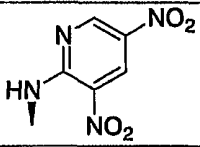
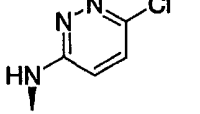
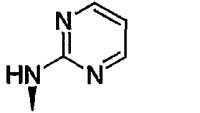
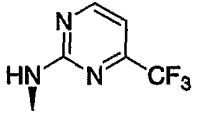
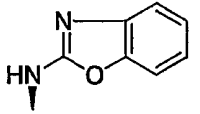
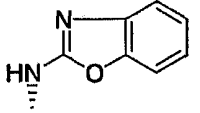
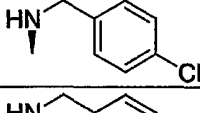
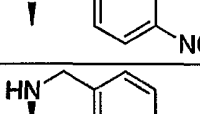
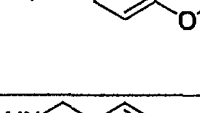
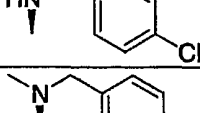
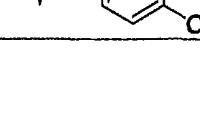
|  |                                                                                     |                 |    |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z  | 塩                                 |
| 2 2                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 2 3                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 2 4                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 2 5                                                                               |   | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 2 6                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 2 7                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                               |
| 2 8                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |
| 2 9                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |
| 3 0                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |
| 3 1                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |
| 3 2                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                              |

表 4

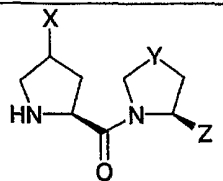
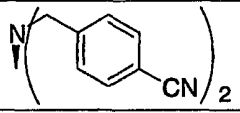
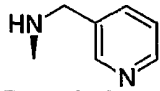
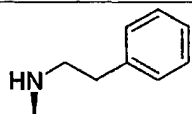
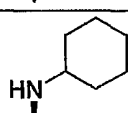
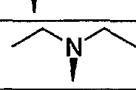
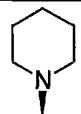
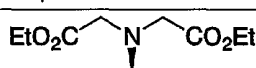
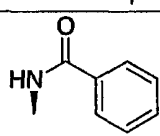
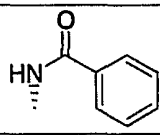
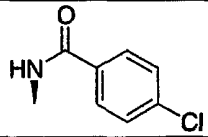
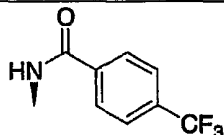
|  |                                                                                     |                 |    |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z  | 塩                                  |
| 3 3                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 3 4                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 3 5                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 3 6                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 3 7                                                                               |   | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 3 8                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 3 9                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 4 0                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 4 1                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 4 2                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 4 3                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |

表 5

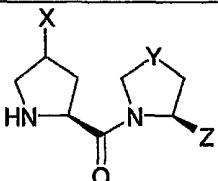
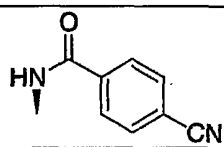
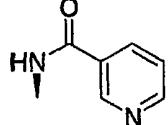
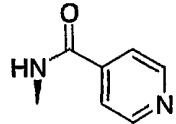
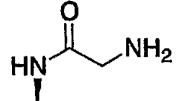
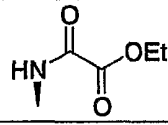
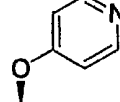
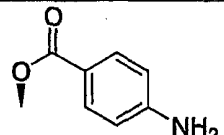
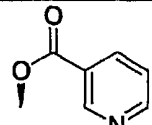
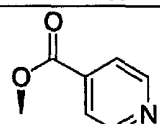
|  |                                                                                     |                 |    |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z  | 塩                                  |
| 4 4                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | HCl                                |
| 4 5                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 4 6                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | CN | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 4 7                                                                               |   | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 4 8                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| 4 9                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 5 0                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 5 1                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 5 2                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | CN | 2HCl                               |
| 5 3                                                                               | NH <sub>2</sub>                                                                     | S               | H  | 2HCl                               |

表 6

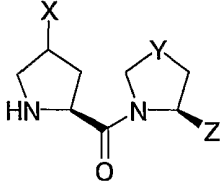
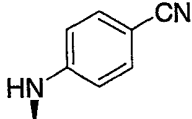
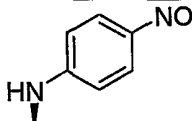
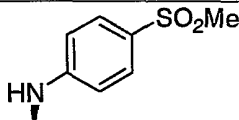
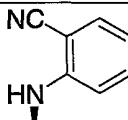
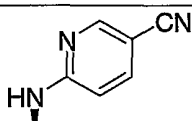
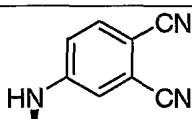
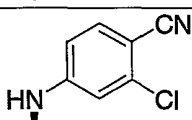
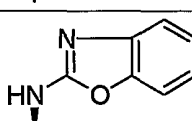
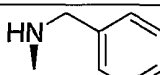
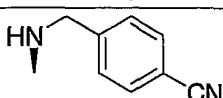
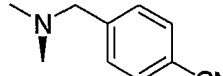
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 5 4                                                                               |    | S | H | HCl  |
| 5 5                                                                               |    | S | H | HCl  |
| 5 6                                                                               |    | S | H | HCl  |
| 5 7                                                                               |   | S | H | HCl  |
| 5 8                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 5 9                                                                               |  | S | H | HCl  |
| 6 0                                                                               |  | S | H | HCl  |
| 6 1                                                                               |  | S | H | HCl  |
| 6 2                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 6 3                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 6 4                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 7

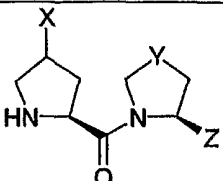
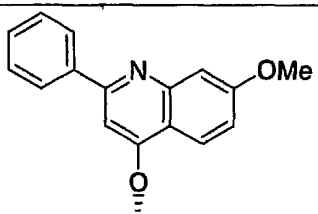
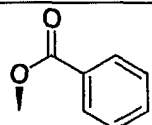
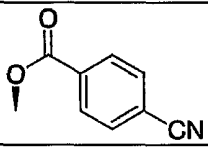
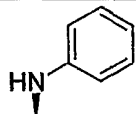
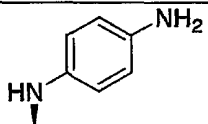
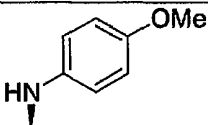
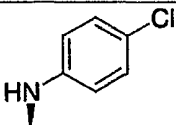
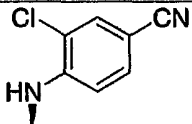
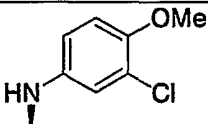
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 65                                                                                |    | S | H | 3HCl |
| 66                                                                                |    | S | H | -    |
| 67                                                                                |   | S | H | -    |
| 68                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 69                                                                                |  | S | H | HCl  |
| 70                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 71                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 72                                                                                |  | S | H | HCl  |
| 73                                                                                |  | S | H | 2HCl |

表 8

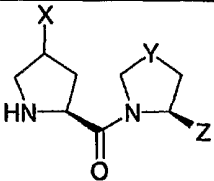
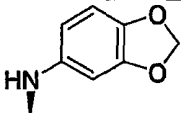
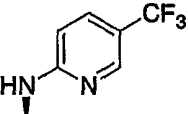
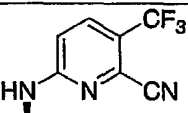
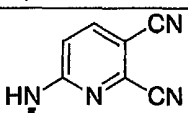
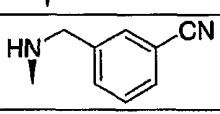
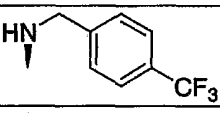
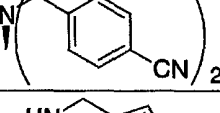
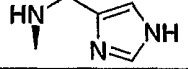
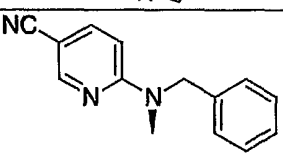
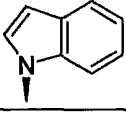
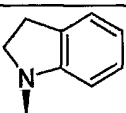
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 74                                                                                |    | S | H | 2HCl |
| 75                                                                                |    | S | H | 2HCl |
| 76                                                                                |    | S | H | HCl  |
| 77                                                                                |   | S | H | HCl  |
| 78                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 79                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 80                                                                                |  | S | H | 2HCl |
| 81                                                                                |  | S | H | 3HCl |
| 82                                                                                |  | S | H | HCl  |
| 83                                                                                |  | S | H | HCl  |
| 84                                                                                |  | S | H | 2HCl |

表 9

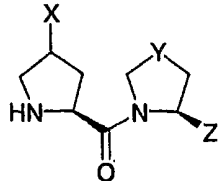
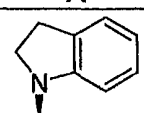
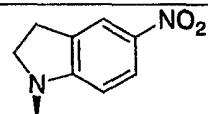
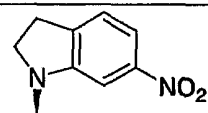
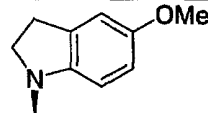
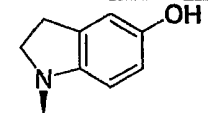
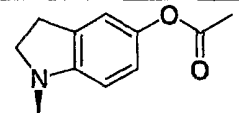
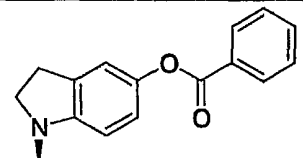
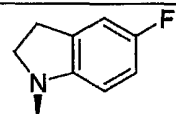
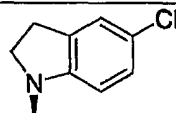
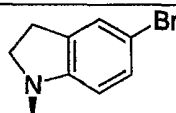
|  |                                                                                     |                 |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z | 塩    |
| 85                                                                                |    | CH <sub>2</sub> | H | 2HCl |
| 86                                                                                |    | S               | H | HCl  |
| 87                                                                                |    | S               | H | 2HCl |
| 88                                                                                |    | S               | H | 2HCl |
| 89                                                                                |  | S               | H | 2HCl |
| 90                                                                                |  | S               | H | 2HCl |
| 91                                                                                |  | S               | H | 2HCl |
| 92                                                                                |  | S               | H | 2HCl |
| 93                                                                                |  | S               | H | HCl  |
| 94                                                                                |  | S               | H | HCl  |

表 1 0

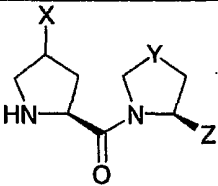
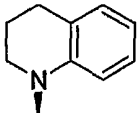
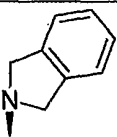
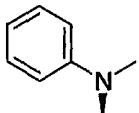
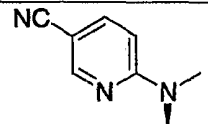
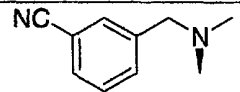
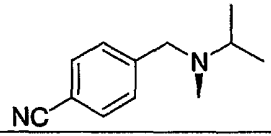
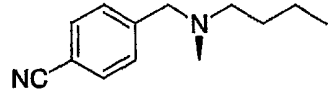
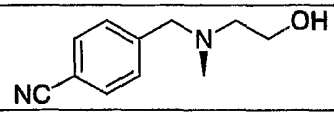
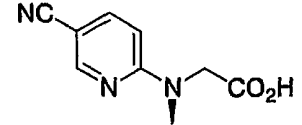
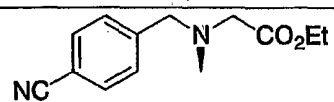
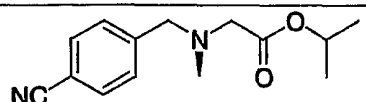
|  |                                                                                     |   |   |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                  |
| 95                                                                                |    | S | H | HCl                                |
| 96                                                                                |    | S | H | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 97                                                                                |    | S | H | 2HCl                               |
| 98                                                                                |   | S | H | HCl                                |
| 99                                                                                |  | S | H | 2HCl                               |
| 100                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 101                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 102                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 103                                                                               |  | S | H | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| 104                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 105                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |



表 1 1

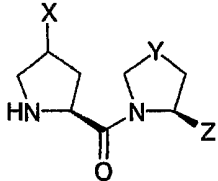
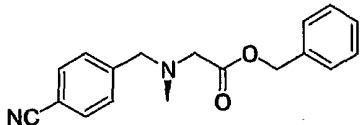
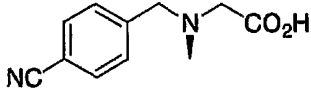
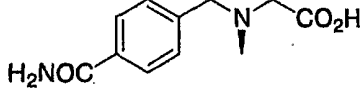
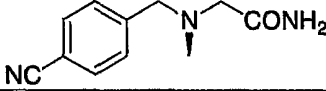
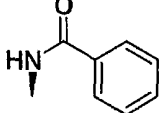
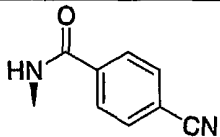
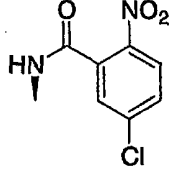
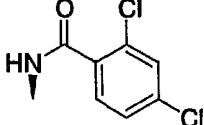
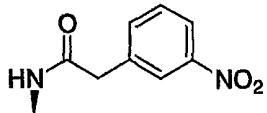
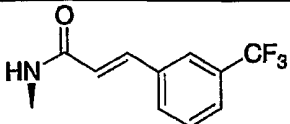
|  |                                                                                     |   |   |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                  |
| 106                                                                               |    | S | H | 2HCl                               |
| 107                                                                               |    | S | H | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 108                                                                               |    | S | H | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 109                                                                               |    | S | H | 2HCl                               |
| 110                                                                               |   | S | H | -                                  |
| 111                                                                               |  | S | H | HCl                                |
| 112                                                                               |  | S | H | HCl                                |
| 113                                                                               |  | S | H | HCl                                |
| 114                                                                               |  | S | H | HCl                                |
| 115                                                                               |  | S | H | HCl                                |

表 1 2

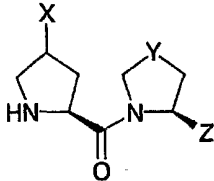
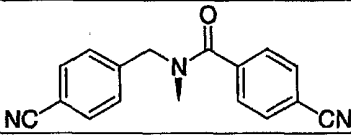
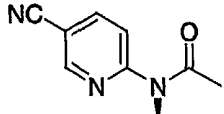
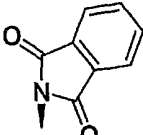
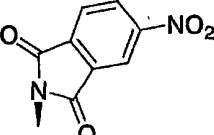
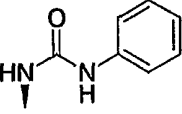
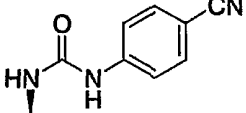
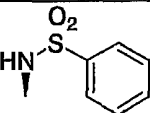
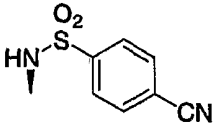
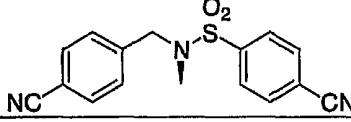
|  |                                                                                     |   |   |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                 |
| 116                                                                               |    | S | H | HCl                               |
| 117                                                                               |    | S | H | HCl                               |
| 118                                                                               |    | S | H | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 119                                                                               |   | S | H | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 120                                                                               |  | S | H | CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 121                                                                               |  | S | H | -                                 |
| 122                                                                               |  | S | H | HCl                               |
| 123                                                                               |  | S | H | HCl                               |
| 124                                                                               |  | S | H | HCl                               |
| 125                                                                               |  | S | H | 2HCl                              |

表 1 3

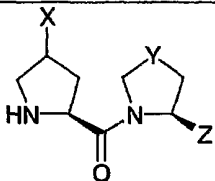
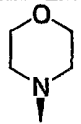
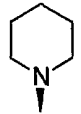
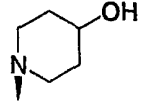
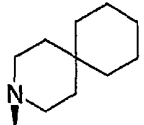
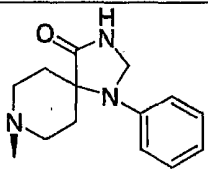
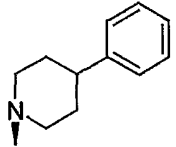
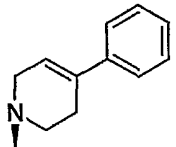
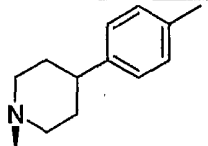
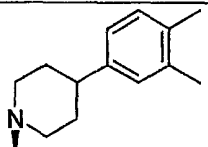
|  |                                                                                     |   |   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                     |
| 126                                                                               |    | S | H | 2HCl                                  |
| 127                                                                               |    | S | H | 2HCl                                  |
| 128                                                                               |    | S | H | 3HCl                                  |
| 129                                                                               |   | S | H | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub><br>H |
| 130                                                                               |  | S | H | 2HCl                                  |
| 131                                                                               |  | S | H | 2HCl                                  |
| 132                                                                               |  | S | H | 2HCl                                  |
| 133                                                                               |  | S | H | 2HCl                                  |
| 134                                                                               |  | S | H | 2HCl                                  |

表 1 4

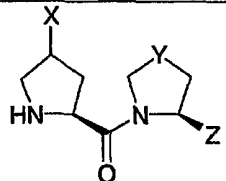
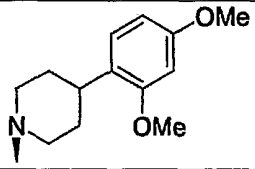
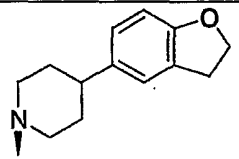
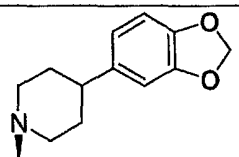
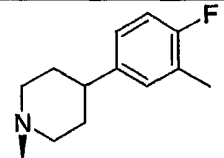
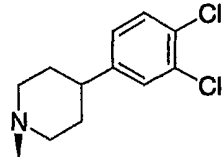
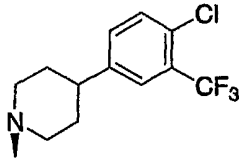
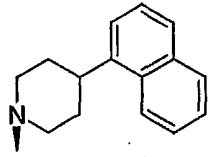
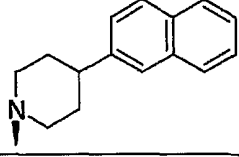
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 135                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 136                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 137                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 138                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 139                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 140                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 141                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 142                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 1 5

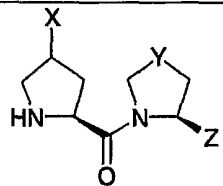
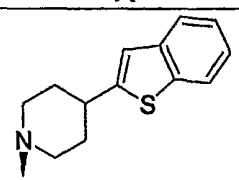
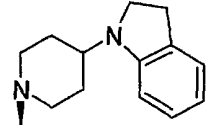
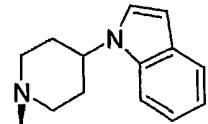
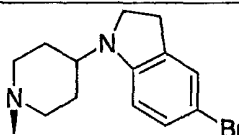
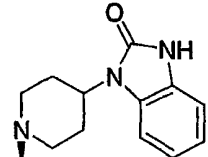
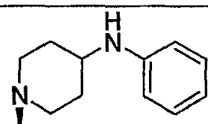
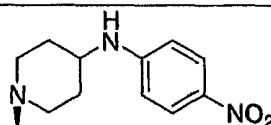
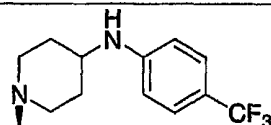
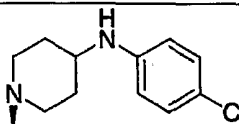
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 143                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 144                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 145                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 146                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 147                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 148                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 149                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 150                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 151                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 1 6

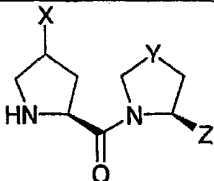
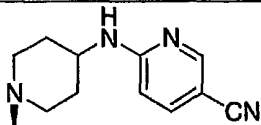
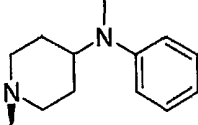
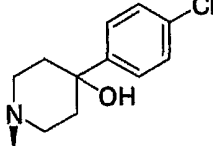
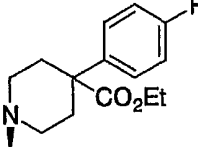
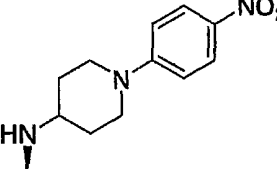
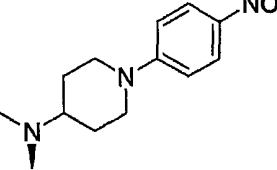
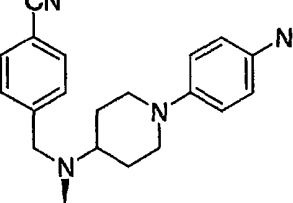
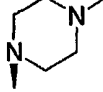
|  |                                                                                     |   |   |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                  |
| 152                                                                               |    | S | H | 3HCl                               |
| 153                                                                               |    | S | H | 3HCl                               |
| 154                                                                               |    | S | H | 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 155                                                                               |   | S | H | 2HCl                               |
| 156                                                                               |  | S | H | 3HCl                               |
| 157                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 158                                                                               |  | S | H | 2HCl                               |
| 159                                                                               |  | S | H | 3HCl                               |

表 1 7

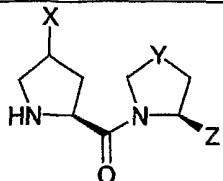
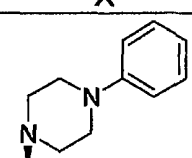
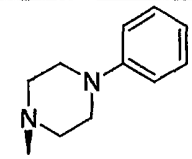
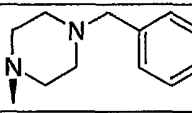
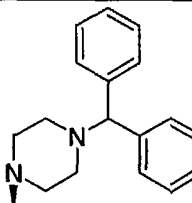
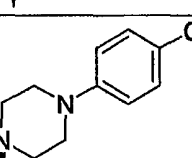
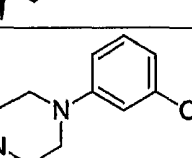
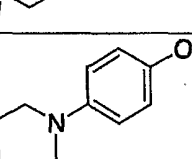
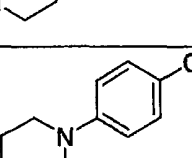
|  |                                                                                     |                 |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z | 塩    |
| 160                                                                               |    | S               | H | 3HCl |
| 161                                                                               |    | CH <sub>2</sub> | H | 3HCl |
| 162                                                                               |    | S               | H | 3HCl |
| 163                                                                               |   | S               | H | 3HCl |
| 164                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 165                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 166                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 167                                                                               |  | S               | H | 3HCl |

表 1 8

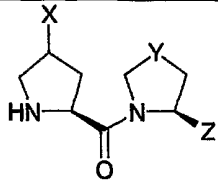
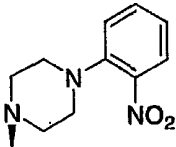
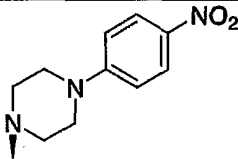
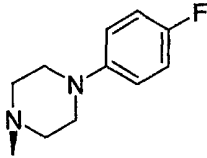
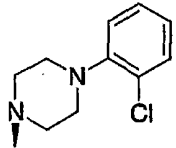
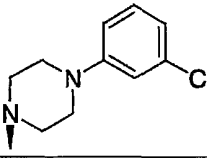
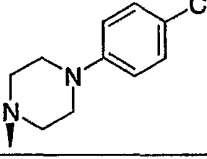
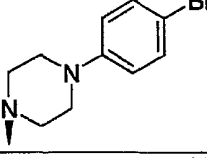
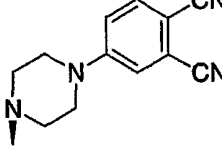
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 168                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 169                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 170                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 171                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 172                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 173                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 174                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 175                                                                               |  | S | H | 3HCl |



表 1 9

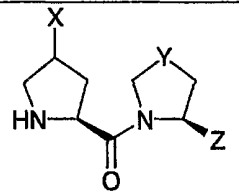
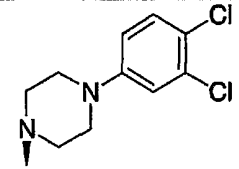
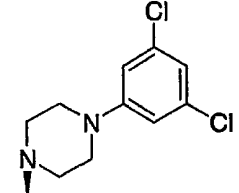
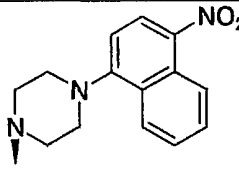
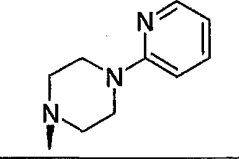
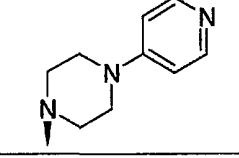
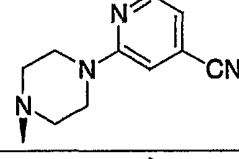
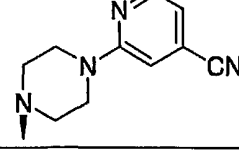
|  |                                                                                     |                 |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z | 塩    |
| 176                                                                               |    | S               | H | 3HCl |
| 177                                                                               |    | S               | H | 3HCl |
| 178                                                                               |   | S               | H | 2HCl |
| 179                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 180                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 181                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 182                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | H | 3HCl |

表 2 0

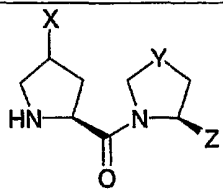
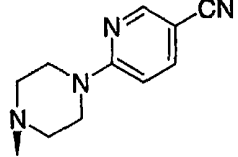
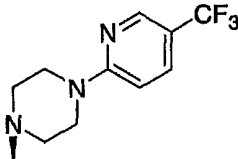
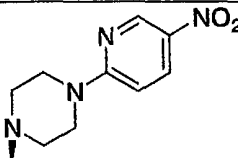
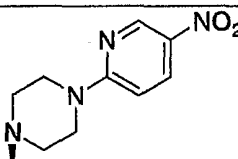
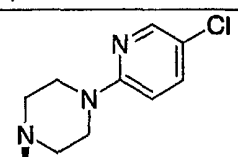
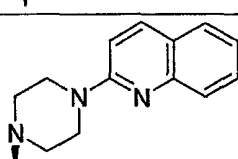
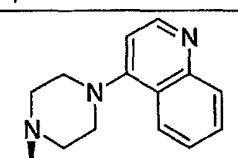
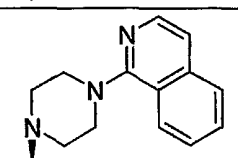
|  |                                                                                     |                 |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y               | Z | 塩    |
| 183                                                                               |    | S               | H | 3HCl |
| 184                                                                               |    | S               | H | 2HCl |
| 185                                                                               |   | S               | H | 2HCl |
| 186                                                                               |  | CH <sub>2</sub> | H | 3HCl |
| 187                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 188                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 189                                                                               |  | S               | H | 3HCl |
| 190                                                                               |  | S               | H | 3HCl |

表 2 1

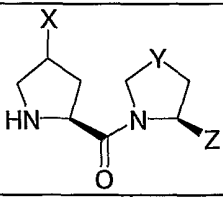
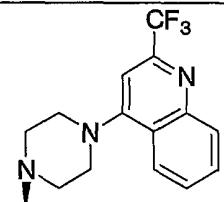
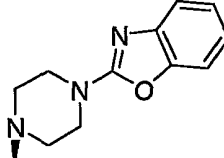
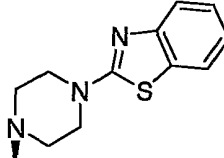
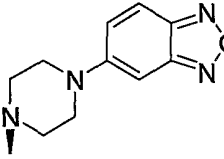
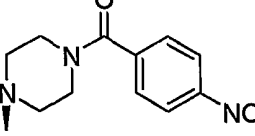
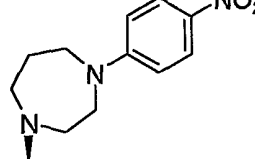
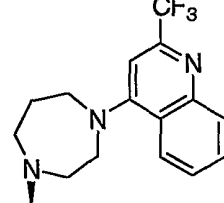
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 191                                                                               |    | S | H | 2HC  |
| 192                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 193                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 194                                                                               |  | S | H | 2HC  |
| 195                                                                               |  | S | H | 2HC  |
| 196                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 197                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 2 2

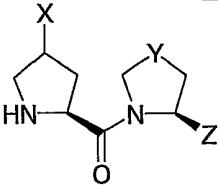
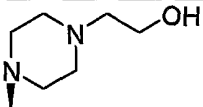
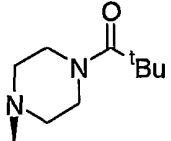
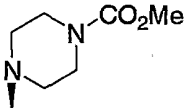
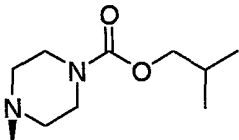
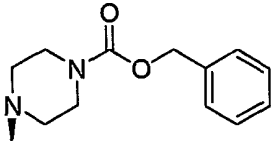
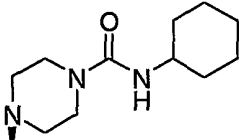
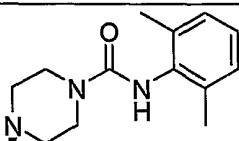
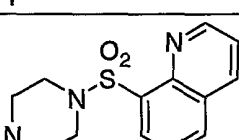
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 198                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 199                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 200                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 201                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 202                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 203                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 204                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 205                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 2 3

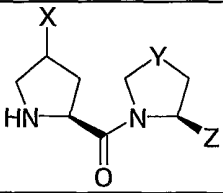
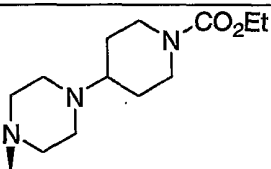
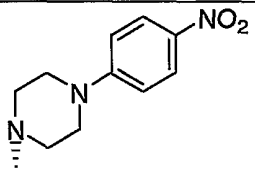
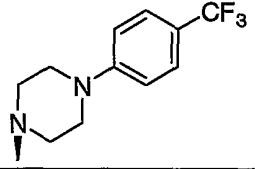
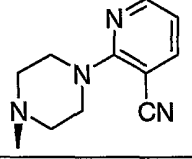
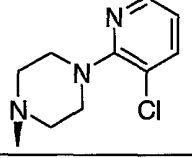
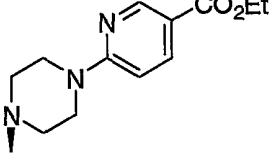
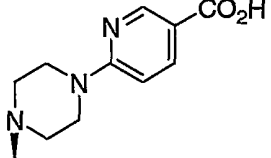
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 206                                                                               |    | S | H | 4HCl |
| 207                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 208                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 209                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 210                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 211                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 212                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 2 4

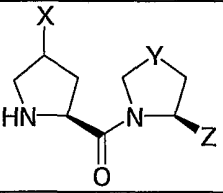
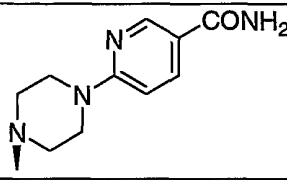
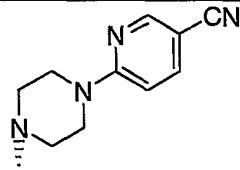
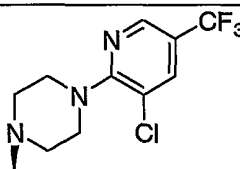
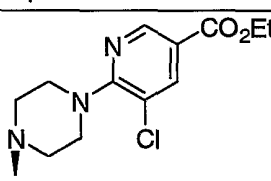
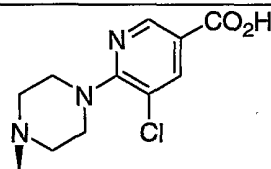
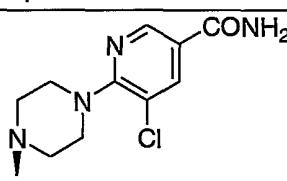
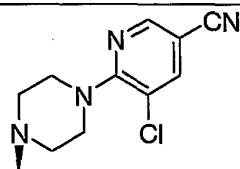
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 213                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 214                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 215                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 216                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 217                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 218                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 219                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 2 5

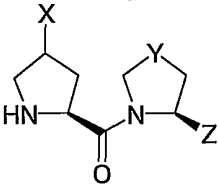
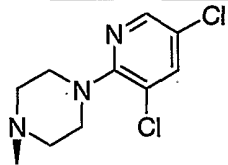
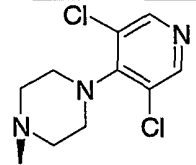
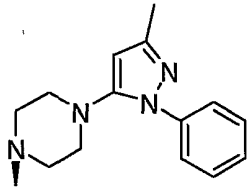
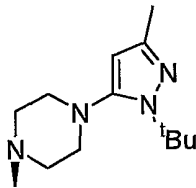
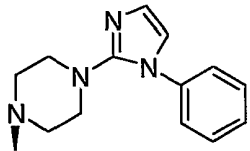
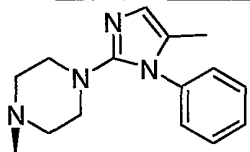
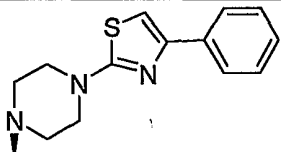
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 220                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 221                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 222                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 223                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 224                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 225                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 226                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 2 6

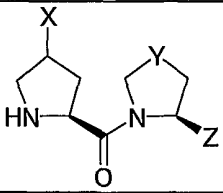
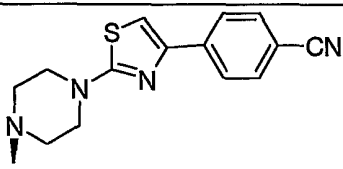
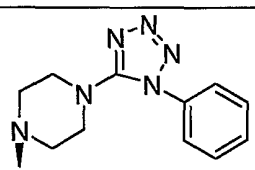
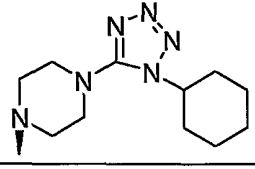
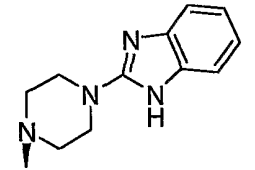
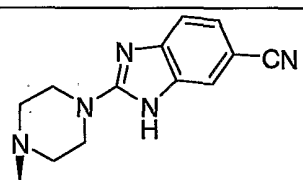
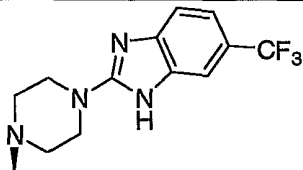
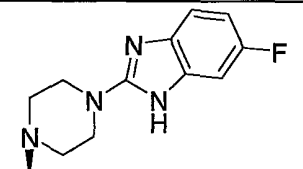
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 227                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 228                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 229                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 230                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 231                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 232                                                                               |  | S | H | 3HBr |
| 233                                                                               |  | S | H | 3HBr |



表 2 7

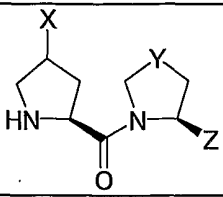
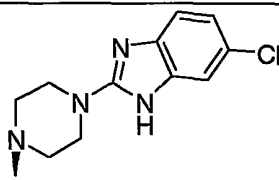
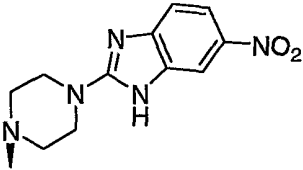
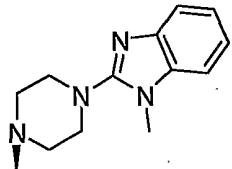
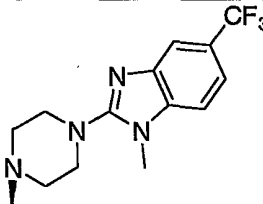
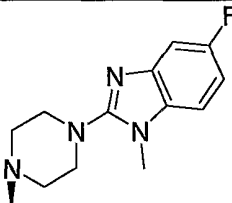
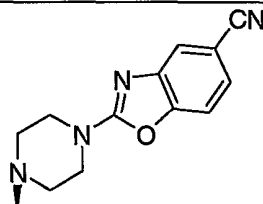
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 234                                                                               |    | S | H | 3HBr |
| 235                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 236                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 237                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 238                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 239                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 2 8

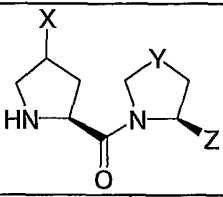
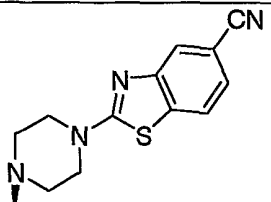
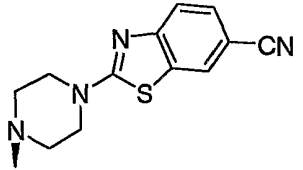
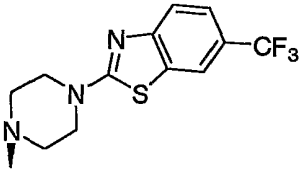
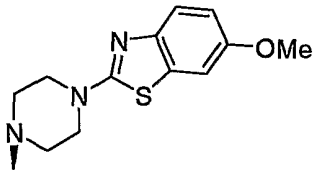
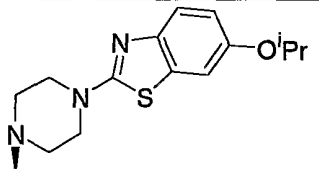
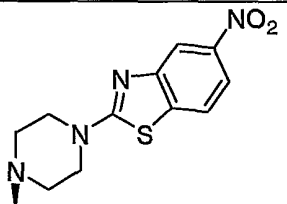
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 240                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 241                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 242                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 243                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 244                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 245                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 2 9

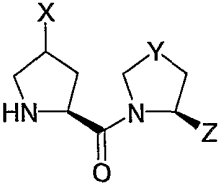
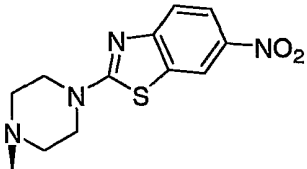
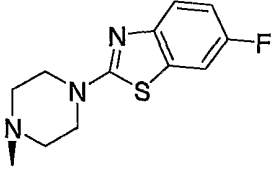
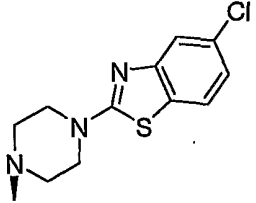
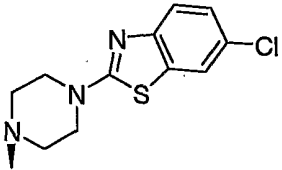
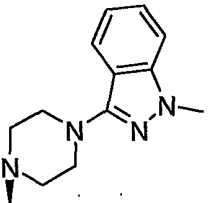
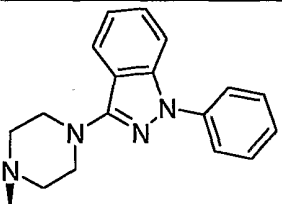
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 246                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 247                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 248                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 249                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 250                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 251                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 3-0

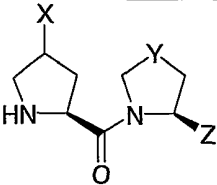
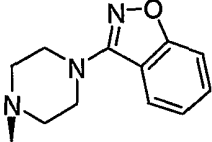
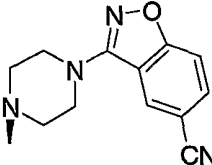
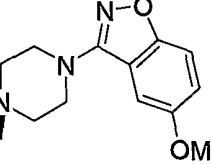
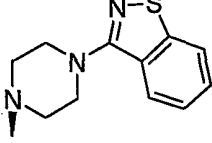
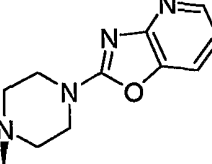
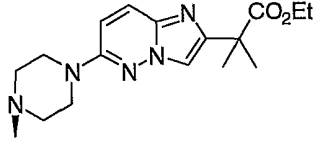
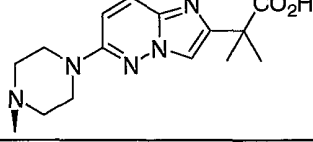
|  |                                                                                     |   |   |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩                                   |
| 252                                                                               |    | S | H | 3HCl                                |
| 253                                                                               |    | S | H | 3HCl                                |
| 254                                                                               |   | S | H | 3HCl                                |
| 255                                                                               |  | S | H | 1.5(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> |
| 256                                                                               |  | S | H | 3HCl                                |
| 257                                                                               |  | S | H | 3HCl                                |
| 258                                                                               |  | S | H | 3HCl                                |

表 3 1

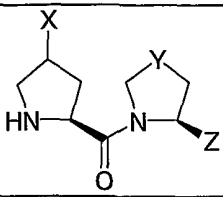
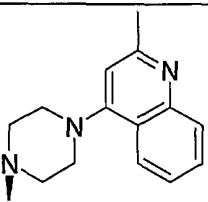
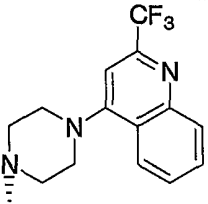
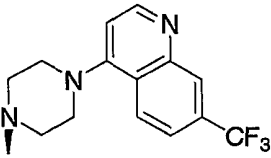
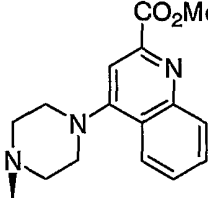
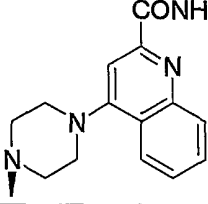
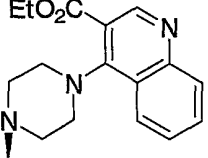
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 259                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 260                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 261                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 262                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 263                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 264                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 3 2

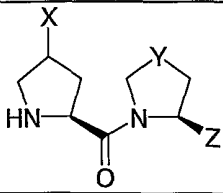
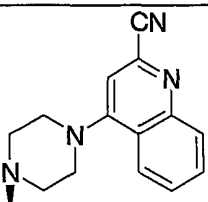
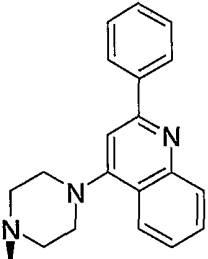
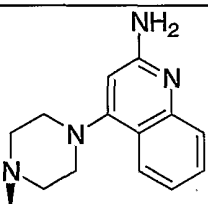
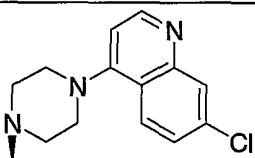
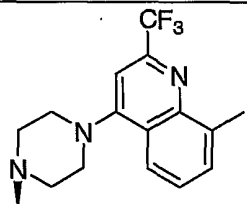
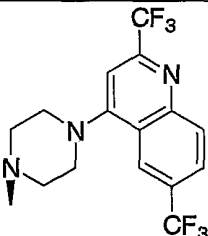
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 265                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 266                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 267                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 268                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 269                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 270                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 3 3

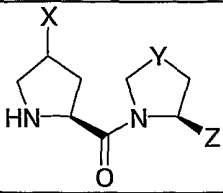
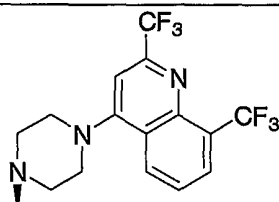
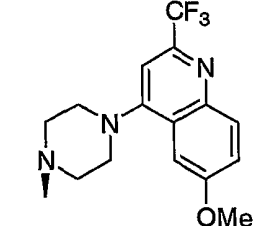
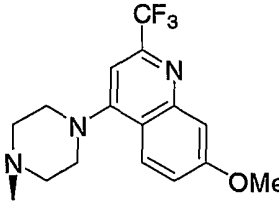
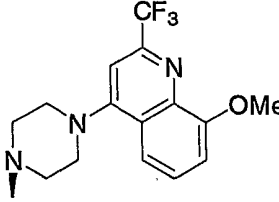
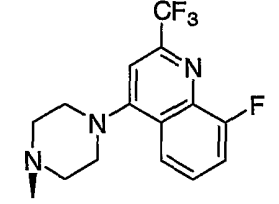
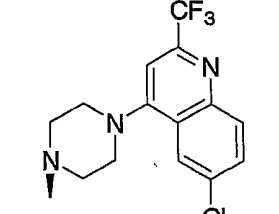
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 271                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 272                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 273                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 274                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 275                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 276                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 3 4

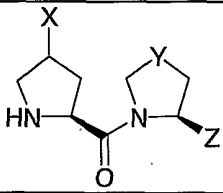
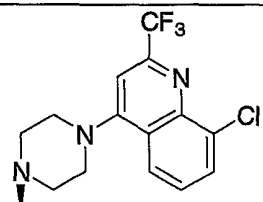
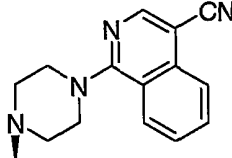
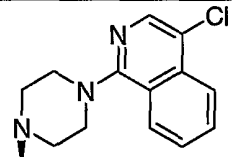
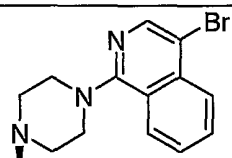
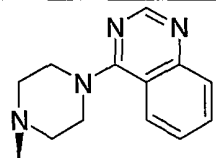
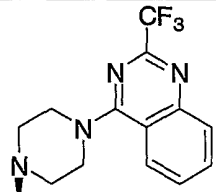
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 277                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 278                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 279                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 280                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 281                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 282                                                                               |  | S | H | -    |



表 3 5

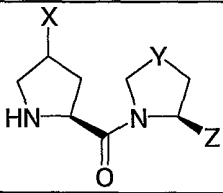
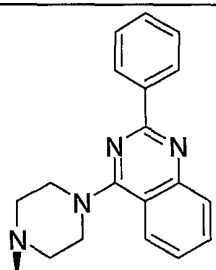
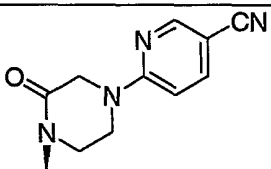
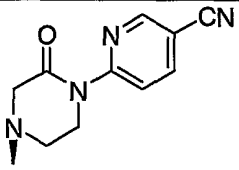
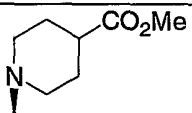
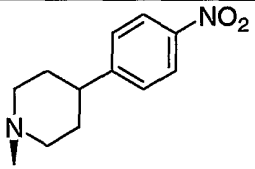
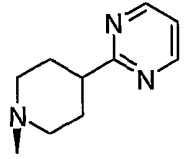
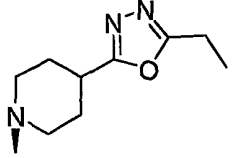
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 283                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 284                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 285                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 286                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 287                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 288                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 289                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 3 6

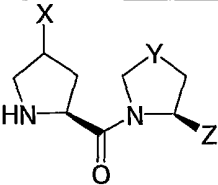
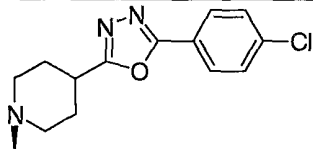
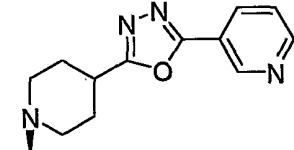
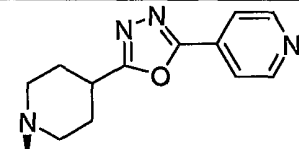
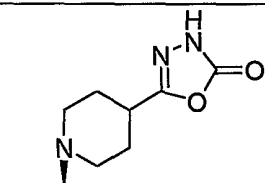
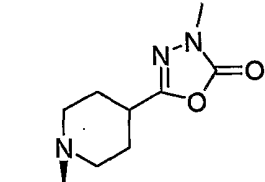
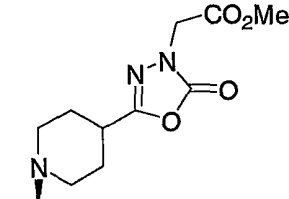
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 290                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 291                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 292                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 293                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 294                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 295                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 3 7

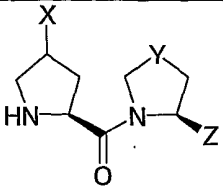
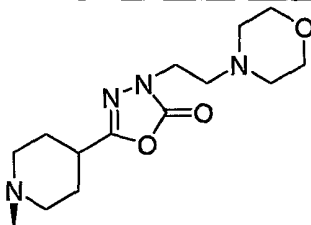
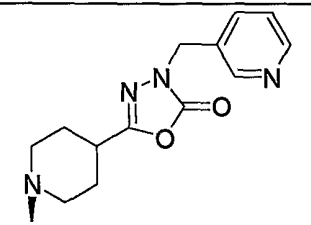
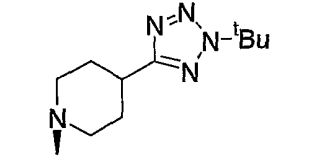
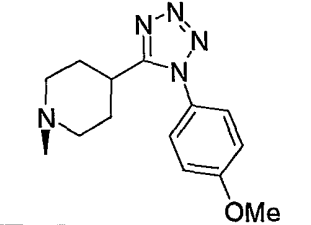
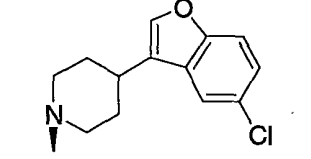
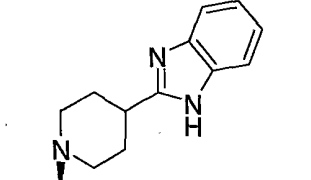
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 296                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 297                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 298                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 299                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 300                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 301                                                                               |  | S | H | 3HCl |

表 3 8

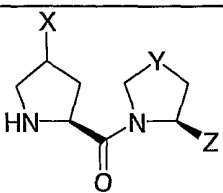
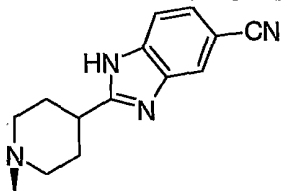
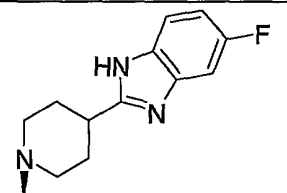
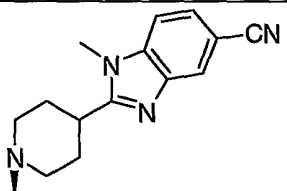
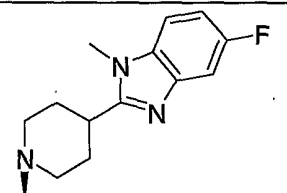
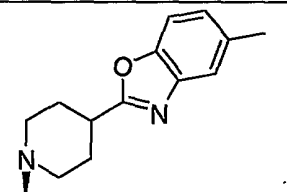
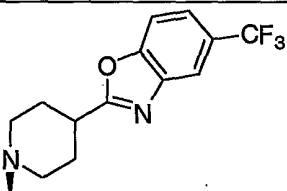
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 302                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 303                                                                               |    | S | H | 3HCl |
| 304                                                                               |   | S | H | 3HCl |
| 305                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 306                                                                               |  | S | H | -    |
| 307                                                                               |  | S | H | -    |

表 3 9

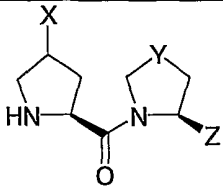
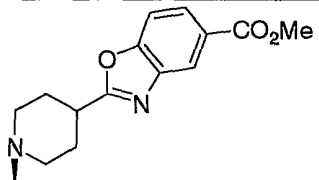
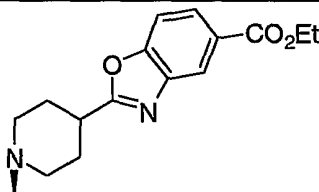
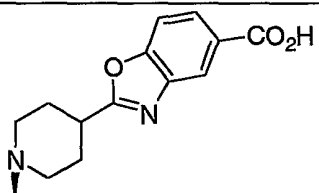
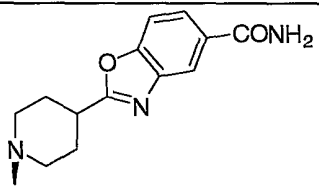
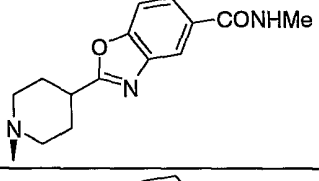
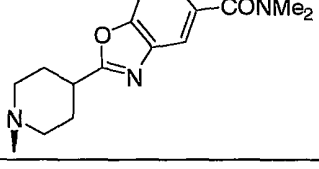
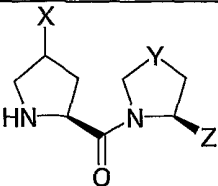
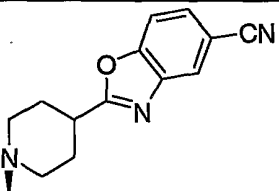
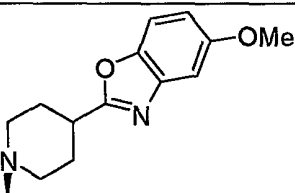
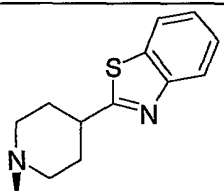
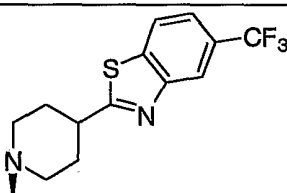
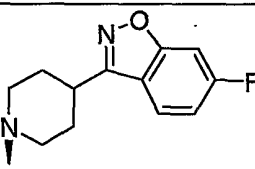
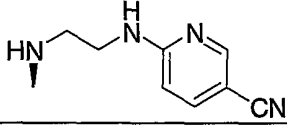
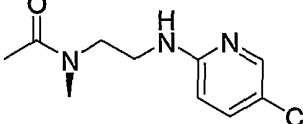
|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 308                                                                               |    | S | H | -    |
| 309                                                                               |    | S | H | -    |
| 310                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 311                                                                               |  | S | H | -    |
| 312                                                                               |  | S | H | -    |
| 313                                                                               |  | S | H | 2HCl |

表 4 0

|  |                                                                                     |   |   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------|
| 実施例番号                                                                             | X                                                                                   | Y | Z | 塩    |
| 314                                                                               |    | S | H | -    |
| 315                                                                               |    | S | H | 2HCl |
| 316                                                                               |   | S | H | 2HCl |
| 317                                                                               |  | S | H | -    |
| 318                                                                               |  | S | H | 2HCl |
| 319                                                                               |  | S | H | 3HCl |
| 320                                                                               |  | S | H | 2HCl |

本発明の化合物は以下に示す実験例 1 により、強力な DPP-IV 阻害活性を示した。

#### 実験例 1 (血漿 DPP-IV 阻害活性)

蛍光アッセイ法により、ヒト及びラットの血漿 DPP-IV 阻害活性を測定した。DPP-IV 特異的な蛍光基質として Gly-Pro-MCA (ペプチド研) を用い、種々濃度の被験物質を含む下記組成の反応液を室温で 60 分間インキュベーションし、計測 (SPECTRA FLUOR、TECAN 社) される蛍光強度 (Excitation 360 nm/Emission 465 nm) を DPP-IV 活性とした。

|                             |                 |
|-----------------------------|-----------------|
| ラットあるいはヒト血漿 (10 倍希釈液)       | 20 $\mu$ L/ウェル  |
| 蛍光基質 (100 $\mu$ mol/L)      | 20 $\mu$ L/ウェル  |
| 被験物質                        | 20 $\mu$ L/ウェル  |
| 緩衝液 (0.003% Brij-35 含有 PBS) | 140 $\mu$ L/ウェル |
| 全量                          | 200 $\mu$ L/ウェル |

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、 $IC_{50}$  値をロジスティック解析により求めた。

以上の方法により求めた本発明の血漿 DPP-IV 阻害活性の  $IC_{50}$  値を下表に示す。

| 実施例化合物番号 | ヒト血漿 DPP-IV<br>阻害活性 $IC_{50}$ (nM) | ラット血漿 DPP-IV<br>阻害活性 $IC_{50}$ (nM) |
|----------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 5        | 0.18                               | 0.17                                |
| 12       | 0.13                               | 0.15                                |
| 20       | 0.54                               | 0.41                                |
| 24       | 0.51                               | 0.64                                |
| 29       | 0.30                               | 0.22                                |
| 39       | 1.1                                | 0.55                                |

|       |         |         |
|-------|---------|---------|
| 8 8   | 4 . 8   | 6 . 1   |
| 9 9   | 6 . 8   | 9 . 4   |
| 1 4 3 | 1 . 5   | 2 . 1   |
| 1 8 6 | 3 . 7   | 4 . 2   |
| 1 8 9 | 0 . 9 5 | 1 . 0   |
| 2 1 2 | 0 . 4 5 | 0 . 7 5 |
| 2 4 2 | 0 . 3 3 | 0 . 3 4 |
| 2 7 9 | 0 . 7 3 | 0 . 7 9 |
| 2 9 6 | 1 . 1   | 1 . 9   |
| 3 0 3 | 0 . 6 1 | 1 . 1   |

なお、以下に示すように、特表平 9-509921 号公報の化合物及び WO 99/61431 公報の化合物の血漿 DPP-IV 阻害活性は十分ではない。

| 公知化合物                           | ヒト血漿 DPP-IV<br>阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| (S)-2-シアノ-1-L-プロリルピロリジン<br>・塩酸塩 | 2 . 9                                     |
| 3-L-プロリル-1, 3-チアゾリジン            | 538                                       |

#### 産業上の利用可能性

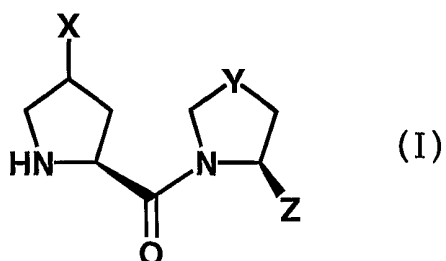
以上の実験例及び各種の薬理実験から、本発明化合物は、強力な DPP-IV 阻害活性を示し、糖尿病の予防、治療、又は、肥満の予防、治療に有用であるほか、HIV 感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防、治療等に有用である。

本発明は、日本で出願された特願 2000-243217 及び特願 2000-400296 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このスピロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8SO_2R^9$  ( $R^8$ 、 $R^9$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-OR^{10}$ 又は $-OCOR^{11}$  ( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロア

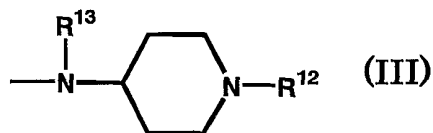
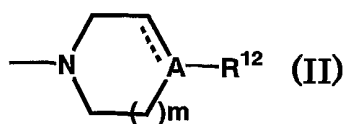
ルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Yは $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、

Zは水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

———  
-----

は単結合又は二重結合を示し、

$\text{R}^{12}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 及び $\text{R}^{21}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{19}$ と $\text{R}^{20}$ はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

$\text{R}^{13}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

mは1又は2を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

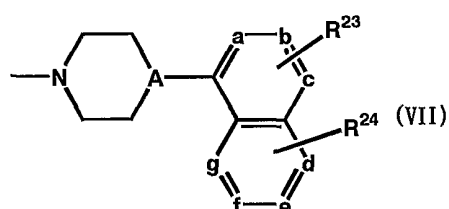
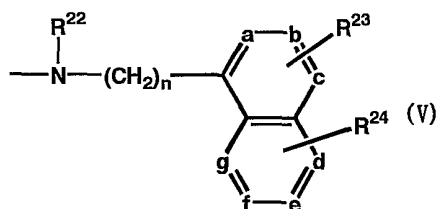
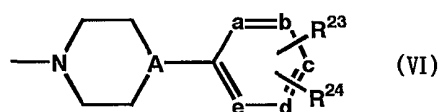
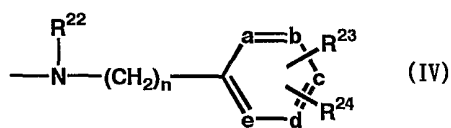
ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、



は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。] から選ばれる置換基である請求項1に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 一般式(I)のXが下式



〔式中、 $R^{22}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-NH-SO_2R^{27}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-COOR^{29}$ 、 $-CONH-SO_2R^{30}$ 、 $-SO_2OR^{31}$ 、 $-SO_2R^{32}$ 又は $-CONR^{33}R^{34}$  ( $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 及び $R^{34}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は  $R^{25}$  と  $R^{26}$ 、 $R^{33}$  と  $R^{34}$  はそれぞれ互いに結合して 1～2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、g は全て炭素原子であるか、又は、いずれか 1 つ又は 2 つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

n は 0、1、2 又は 3 を示し、

A は炭素原子又は窒素原子を示す。

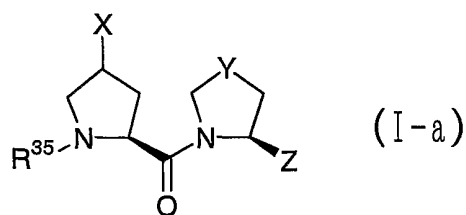
ただし、A が炭素原子を示す場合、A は水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕から選ばれる置換基で示される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) において X の結合している不斉炭素が S 配置で表され、X が式 (VI) 又は (VII) の基であり、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Y が硫黄原子であり、Z が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 一般式 (I) において X が水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい 3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリミジニルアミノであり、X の結合している不斉炭素が S 配置で表される請求項 1 に記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (I-a)

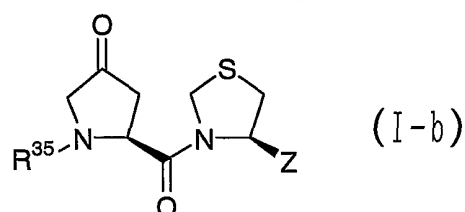


〔式中、Xは $-\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-\text{NR}^3\text{COR}^4$  ( $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ または $-\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  ( $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$  ( $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示し、Yは $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 $\text{R}^{35}$ は $-\text{COR}^{41}$  ( $\text{R}^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $\text{R}^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

7. 一般式 (I-b)



[式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 $R^{35}$ は $-COR^{41}$  ( $R^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-COOR^{42}$  ( $R^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]で表される化合物。

8. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

9. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

10. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

11. 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである請求項10に記載の治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06906

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,  
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,  
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

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)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,  
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,  
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 99/61431 A (Probiodrug Gesellschaft für<br>Arzneimittelforschung mbH),<br>02 December, 1999 (02.12.99),<br>the whole document<br>& EP 1082314 A | 1-11                  |

☐ 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 document 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 September, 2001 (03.09.01)Date of mailing of the international search report  
18 September, 2001 (18.09.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

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

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | WO 99/61431 A (プロバイオドラッグ ケゼルツァフト) 2. 12 月. 1999 (02. 12. 99) 文献全体 & EP 108 2314 A | 1-11             |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 09. 01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492