

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5203449号  
(P5203449)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 207/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/14 C S P
<b>C O 7 D 401/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/06
<b>C O 7 D 403/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/06
<b>C O 7 D 405/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/06
<b>C O 7 D 471/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/10 1 O 1
	請求項の数 15 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-503460 (P2010-503460)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成20年4月9日(2008.4.9)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2010-524880 (P2010-524880A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成22年7月22日(2010.7.22)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/054261		T
(87) 国際公開番号	W02008/128891		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成20年10月30日(2008.10.30)		グレンツァーヘルストラツセ124
審査請求日	平成21年12月10日(2009.12.10)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	07106666.6		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成19年4月20日(2007.4.20)	(74) 代理人	100113653
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
			最終頁に続く

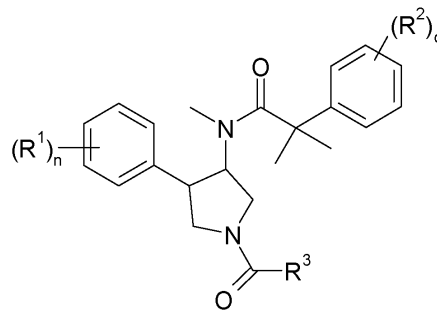
(54) 【発明の名称】 二重NK1/NK3受容体アンタゴニストとしてのピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I:

【化95】



[式中、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；R<sup>3</sup> は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - ヘテロシクリル (場合により低級アルキル、ハロゲン、- S (O)<sub>2</sub> - 低級アルキル、- C (O) - 低級アルキル、- C (O) O - 低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシにより置換されている低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - O - 低級ア

ルキル、-NHCO-低級アルキルにより置換されている)であるか、あるいは

$C_{3-6}$ -シクロアルキル(場合により=O、 $-(CH_2)_p-O$ -低級アルキル又は低級アルキニルにより置換されている)であるか、あるいは、非置換であるか又は置換されているアリール又はヘテロアリール(ここで、該置換基は、低級アルキル、CN、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、ハロゲン、 $-C(O)$ -低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシからなる群より選択される)であるか;あるいは $-(CH_2)_p-NR^4R^5$ であり;

$R^4/R^5$ は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている $-(CRR')$ <sub>p</sub>-低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub>-O-低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub>-S-低級アルキル、ヒドロキシ又は $C_{3-6}$ -シクロアルキルにより置換されている $-(CRR')$ <sub>p</sub>-O-低級アルキルであり;

$R/R'$ は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシルにより置換されている低級アルキルであり;

nは、1又は2であり;

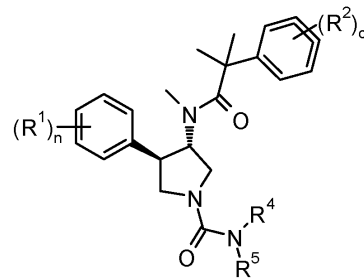
oは、1又は2であり;

pは、0、1、2、3又は4である]で示される化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩。

【請求項2】

式I-A:

【化96】



[式中、

$R^1$ は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり;

$R^2$ は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり;

$R^4/R^5$ は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている $-(CRR')$ <sub>p</sub>-低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub>-O-低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub>-S-低級アルキル、ヒドロキシ又は $C_{3-6}$ -シクロアルキルにより置換されている $-(CRR')$ <sub>p</sub>-O-低級アルキルであり;

$R/R'$ は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルであり;

nは、1又は2であり;

oは、1又は2であり;

pは、0、1、2、3又は4である]で示される請求項1記載の化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩。

【請求項3】

式I-B:

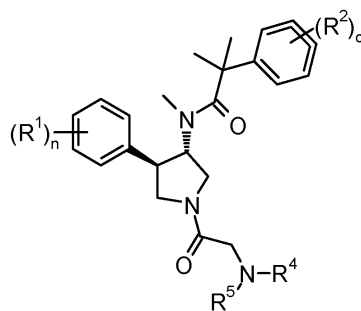
10

20

30

40

## 【化97】



I-B

10

[ 式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

$R^4 / R^5$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている  $-(CRR')$ <sub>p</sub> - 低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub> - O - 低級アルキル、 $-(CRR')$ <sub>p</sub> - S - 低級アルキル、ヒドロキシ又は  $C_3 - 6$  - シクロアルキルにより置換されている  $-(CRR')$ <sub>p</sub> - O - 低級アルキルであり；

$R / R'$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルであり；

20

$n$  は、1又は2であり；

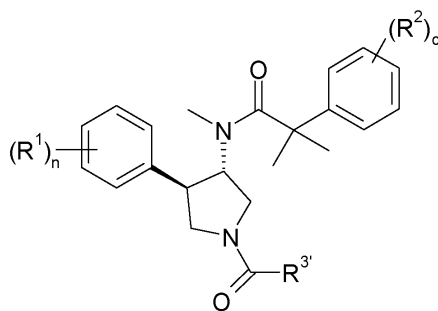
$o$  は、1又は2であり；

$p$  は、0、1、2、3又は4である]で示される請求項1記載の化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩。

## 【請求項4】

式 I - C :

## 【化98】



I-C

30

[ 式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

40

$R^3$  は、 $-(CH_2)$ <sub>p</sub> - ヘテロシクリル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-S(O)_2$  - 低級アルキル、 $-C(O)$  - 低級アルキル、 $-C(O)O$  - 低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシにより置換されている低級アルキル、 $-(CH_2)$ <sub>p</sub> - O - 低級アルキル、又は  $-NHCO$  - 低級アルキルにより置換されている) であり、

$n$  は、1又は2であり；

$o$  は、1又は2であり；

$p$  は、0、1、2、3又は4である]で示される請求項1記載の化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩。

## 【請求項5】

置換基  $(R^2)_o$  が、3,5-ジ- $CF_3$  である、請求項1記載の式 I の化合物。

50

## 【請求項 6】

R<sup>3</sup> が、モルホリニルである、請求項 4 記載の式 I の化合物。

## 【請求項 7】

化合物が、以下：

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R )  
- 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン -  
3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド、

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フル  
オロ - フェニル ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N  
- メチル - イソブチルアミド、又は

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R )  
- 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル )  
- ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミドである、請求項 6 記載の式 I  
の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>3</sup> が、S(O)<sub>2</sub> - 低級アルキル又は C(O) - 低級アルキルにより置換されている  
ピペラジニルである、請求項 4 記載の式 I の化合物。

## 【請求項 9】

化合物が、以下：

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R )  
- 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カ  
ルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド、

rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) -  
4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフ  
ルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド、

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R )  
- 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリ  
ジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド、

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フル  
オロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロ  
リジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド、

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R )  
- 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラ  
ジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド、又は

rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシル  
ホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ジク  
ロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミドである、請求項 8 記載の式 I の化合物  
。

## 【請求項 10】

R<sup>4</sup> / R<sup>5</sup> が、水素、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルである、請求  
項 2 記載の式 I - A の化合物。

## 【請求項 11】

化合物が、以下：

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル )  
- 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル )  
- ピロリジン - 1 - カルボン酸ビス - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド、又は

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル )  
- 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル )  
- ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミドである、請求項 10

10

20

30

40

50

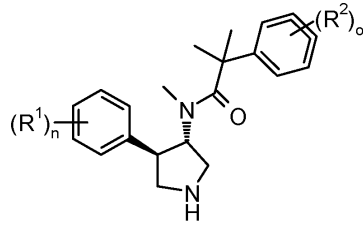
記載の式 I - A の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 定義の式 I の化合物の製造方法であって、

a) 式 II :

【化 9 9】

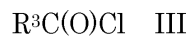


II

10

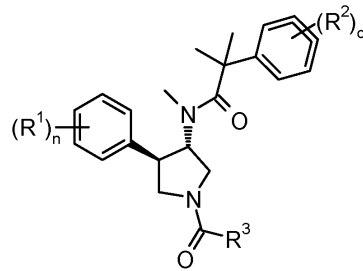
で示される化合物を、式 III :

【化 1 0 0】



の化合物と反応させて、式 I :

【化 1 0 1】



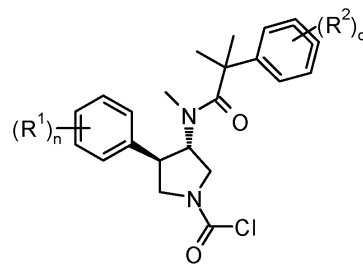
I

20

[ 式中、定義は、請求項 1 記載のとおりである ] で示される化合物とすること、又は

b) 式 X :

【化 1 0 2】



X

30

で示される化合物を、式 :

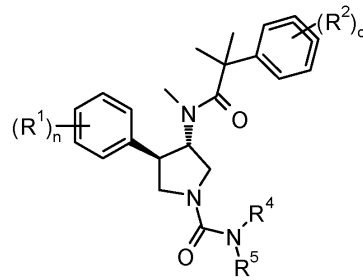
【化 1 0 3】



40

のアミンと反応させて、式 I - A :

## 【化104】



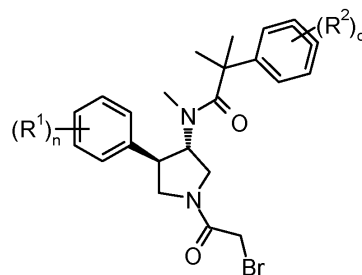
I-A

10

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、請求項 1 に記載の意味を持つ ] で示される化合物とすること、又は

c) 式 XI :

## 【化105】



XI

20

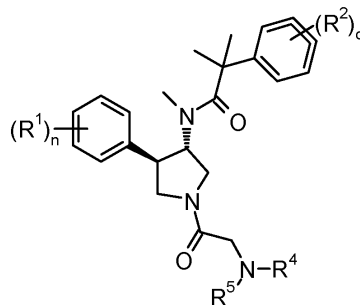
で示される化合物を、式 :

## 【化106】



のアミンと反応させて、式 I - B :

## 【化107】



I-B

30

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、請求項 1 に記載の意味を持つ ] で示される化合物とすること、そして所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に転換することを含む、方法。

40

## 【請求項13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む、医薬。

## 【請求項14】

統合失調症における陽性及び陰性症状の処置のための、請求項 13 記載の医薬。

## 【請求項15】

統合失調症における陽性及び陰性症状の処置用の医薬の調製のための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

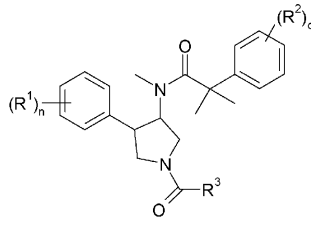
50

【 0 0 0 1 】

本発明は、式 I :

【 0 0 0 2 】

【 化 1 】



I

10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；R<sup>3</sup> は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - ヘテロシクリル (場合により低級アルキル、ハロゲン、- S (O)<sub>2</sub> - 低級アルキル、- C (O) - 低級アルキル、- C (O) O - 低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシにより置換されている低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - O - 低級アルキル、- NHCO - 低級アルキルにより置換されている) であるか、あるいは

20

C<sub>3</sub> - 6 - シクロアルキル (場合により = O、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - O - 低級アルキル又は低級アルキニルにより置換されている) であるか、あるいは、非置換であるか又は置換されているアリール又はヘテロアリール (ここで、該置換基は、低級アルキル、CN、- S (O)<sub>2</sub> - 低級アルキル、ハロゲン、- C (O) - 低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシからなる群より選択される) であるか；あるいは - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり；R<sup>4</sup> / R<sup>5</sup> は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている - (CRR')<sub>p</sub> - 低級アルキル、- (CRR')<sub>p</sub> - O - 低級アルキル、- (CRR')<sub>p</sub> - S - 低級アルキル、ヒドロキシ又は C<sub>3</sub> - 6 - シクロアルキルにより置換されている - (CRR')<sub>p</sub> - O - 低級アルキルであり；

30

R / R' は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシルにより置換されている低級アルキルであり；

n は、1 又は 2 であり；

o は、1 又は 2 であり；

p は、0、1、2、3 又は 4 である] で示されるピロリジン誘導体、又はその薬学的に活性な酸付加塩に関する。

【 0 0 0 3 】

式 I の化合物は、いくつかの不斉炭素原子を含有してもよい。したがって、本発明は、個別の鏡像異性体及びその混合物をそれぞれ含む、式 I の化合物の全ての立体異性形態を含む。

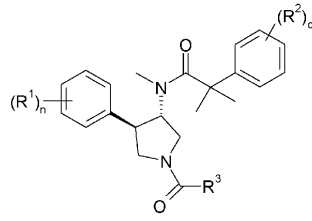
40

【 0 0 0 4 】

好ましいのは、下記 I :

【 0 0 0 5 】

## 【化 2】



で示される両鏡像異性体を含む、トランス - ジアステレオ異性体である。

10

## 【 0 0 0 6】

式 I の化合物及びそれらの塩は、貴重な治療特性により特徴付けられる。驚くべきことに、式 I の化合物は、統合失調症の処置において有用な NK 1 及び NK 3 受容体の両方に同時に高い親和性を示すこと（二重 NK 1 / NK 3 受容体アンタゴニスト）が見出された。

## 【 0 0 0 7】

統合失調症は、重篤かつ慢性の精神的欠陥により特徴付けられる主要な精神神経性障害の一つである。この破滅的な疾患は、世界の人口の約 1 % で発症する。症状は、成人早期から始まり、対人的及び社会的機能不全の期間が続く。統合失調症は、幻聴及び幻視、パラノイア、妄想（陽性症状）、情動鈍麻、抑うつ、無快感、言語能力の貧困さ、記憶及び注意力欠陥、ならびに社会的引きこもり（陰性症状）として現れる。

20

## 【 0 0 0 8】

数十年の間、科学者及び臨床医たちは、統合失調症の薬理的処置のための理想的な薬剤の発見をめざして努力してきた。しかし、多様な症状による疾患の複雑さがこれらの努力の妨げになってきた。統合失調症の診断のための特有の病巣特性がなく、単一の症状が全ての患者に一貫して現れることがない。結果的に、単一の障害として、又は多様な異なる障害として統合失調症を診断することが検討されてきたが、未だに解決されていない。統合失調症のための新たな薬剤の開発における主な困難は、この疾患の原因と性質についての知識が不足していることである。幾つかの神経化学的仮説が、薬理学的研究に基づき、対応する治療の開発を合理化するために提案されてきた：ドーパミン、セロトニン及びグルタミン酸仮説。しかし統合失調症の複雑さを考慮すると、適切なマルチ受容体親和性プロファイルが、陽性及び陰性の徴候及び症状に対する効能のために必要とされる可能性がある。更に、統合失調症に対する理想的な薬剤は、統合失調症患者の低い遵守の理由から、1日1回の投与が可能な低投与量が好ましいであろう。

30

## 【 0 0 0 9】

近年、選択的 NK 1 及び NK 2 受容体アンタゴニストを用いた臨床研究が文献に載り、嘔吐、抑うつ、不安、疼痛及び片頭痛（NK 1）、ならびに喘息（NK 2 及び NK 1）の処置についての結果を示した。最も刺激的なデータは、化学療法誘発性嘔吐、嘔気及び抑うつの NK 1 受容体アンタゴニストを用いた処置、ならびに喘息の NK 2 受容体アンタゴニストを用いた処置においてもたらされた。対照的に、NK 3 受容体アンタゴニストの臨床データは、2000年まで文献に載らなかった。Sanofi-Synthelabo 製のオサネタント（Osanetant）（SR 142,801）は、統合失調症の可能な処置のために NK 3 タキキニン受容体について記載された、最初に同定された強力かつ選択的非ペプチドアンタゴニストであり、これは文献（Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts）において報告された。提唱された薬剤 SR 142,801 は、第 II 相試験において、異常行動、妄想、幻覚、極端な感情、運動活性の興奮及び一貫性のない言語などの統合失調症の陽性症状に活性であるが、抑うつ、無快感、社会的隔離又は記憶及び注意力欠損といった陰性症状の処置に不活性であることが示された。

40

## 【 0 0 1 0】

50

ニューロキニン - 3 受容体アンタゴニストは、疼痛又は炎症、ならびに統合失調症に有用であると記載されている (Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts)。

【 0 0 1 1 】

加えて、E P 1 1 9 2 9 5 2 は、抑うつ及び不安の処置のための、NK 3 受容体アンタゴニストと CNS 透過性 NK 1 受容体アンタゴニストとの併用を含有する医薬組成物を記載している。

【 0 0 1 2 】

NK 1 受容体拮抗作用の抗うつ気分向上特性と、NK 3 受容体拮抗作用の抗神経病状との併用が、統合失調症の陽性及び陰性の両症状を処置する上で適切であることが見出されている。この利点は、統合失調症に対して理想的な薬剤を投与することにより達成される。

【 0 0 1 3 】

これらは、NK 1 受容体において、この受容体に関連する疾患、例えば、片頭痛、関節リウマチ、喘息、及び炎症性腸疾患を含む炎症状態、また催吐反射の媒介及び中枢神経系 (CNS) 障害の調節、例えば、パーキンソン病、不安、疼痛、頭痛、特に片頭痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、モルヒネ禁断症状の減弱、心血管性変化、浮腫、例えば、火傷により引き起こされる浮腫、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、喘息/気管支機能亢進、及びアレルギー性鼻炎を含むその他の呼吸器疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む腸の炎症性疾患、目の損傷、ならびに目の炎症性疾患などの処置に活性であると記載されている。

【 0 0 1 4 】

ニューロキニン - 1 受容体アンタゴニストは、更に、乗物酔いの処置、治療誘発性嘔吐又は精神免疫学的もしくは心身障害の処置に有用である (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214, Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621, Science, 1998, 281, 1640-1645, Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993, WO 95/16679, WO 95/18124 and WO 95/23798, The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999, US 5,972,938 を参照)。

【 0 0 1 5 】

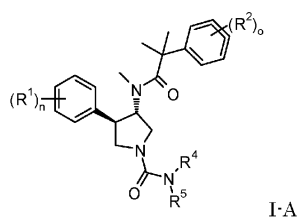
本発明の目的は、式 I の化合物及びその薬学的に許容しうる塩、統合失調症の陽性及び陰性症状の処置、個別の鏡像異性体及びその混合物をそれぞれ含む式 I の化合物の全ての立体異性形態、上記の新規化合物の調製、それらを含有する医薬及びそれらの製造、ならびに疾病、特に前記で言及した種類の疾病及び障害の抑制もしくは予防における、又は対応する医薬の製造における、上記化合物の使用である。

【 0 0 1 6 】

本発明の一つの実施態様は、式 I - A :

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

10

20

30

40

50

$R^4 / R^5$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている  $-(CR'R'')_p$ -低級アルキル、 $-(CR'R'')_p-O$ -低級アルキル、 $-(CR'R'')_p-S$ -低級アルキル、ヒドロキシ又は  $C_3-6$ -シクロアルキルにより置換されている  $-(CR'R'')_p-O$ -低級アルキルであり；

$R / R'$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルであり；

$n$  は、1又は2であり；

$o$  は、1又は2であり；

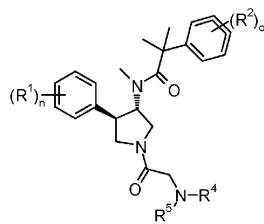
$p$  は、0、1、2、3又は4である]で示される化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩である。

【0018】

本発明の別の実施態様は、式 I - B :

【0019】

【化4】



I-B

[ 式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

$R^4 / R^5$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシにより置換されている  $-(CR'R'')_p$ -低級アルキル、 $-(CR'R'')_p-O$ -低級アルキル、 $-(CR'R'')_p-S$ -低級アルキル、ヒドロキシ又は  $C_3-6$ -シクロアルキルにより置換されている  $-(CR'R'')_p-O$ -低級アルキルであり；

$R / R'$  は、互いに独立して、水素、低級アルキル、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルであり；

$n$  は、1又は2であり；

$o$  は、1又は2であり；

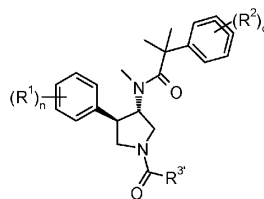
$p$  は、0、1、2、3又は4である]で示される化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩である。

【0020】

本発明の別の実施態様は、式 I - C :

【0021】

【化5】



I-C

[ 式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンにより置換されている低級ア

10

20

30

40

50

ルキルであり；

$R^3$  は、 $-(CH_2)_p-$ ヘテロシクリル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-S(O)_2-$ 低級アルキル、 $-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)O-$ 低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシにより置換されている低級アルキル、 $-(CH_2)_p-O-$ 低級アルキル、又は $-NHCO-$ 低級アルキルにより置換されている）であり、

$n$  は、1又は2であり；

$o$  は、1又は2であり；

$p$  は、0、1、2、3又は4である]で示される化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩である。

【0022】

式Iの化合物の好ましい群は、置換基( $R^2$ )<sub>o</sub>が、3,5-ジ-CF<sub>3</sub>である化合物である。

【0023】

この群のうち好ましい化合物は、 $R^3$ が、モルホリニルである化合物、例えば、

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-フェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

rac-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、又は

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミドである。

【0024】

更に好ましいのは、 $R^3$ が、 $S(O)_2-$ 低級アルキル又は $C(O)-$ 低級アルキルにより置換されているピペラジニルである化合物、例えば、

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-1-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

rac-N-[(3S,4R)-1-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-イソブチルアミド、

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-1-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-4-フェニル-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

rac-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-1-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、又は

rac-N-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-フェニル)-1-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-N-メチル-イソブチルアミドである。

【0025】

好ましい化合物は、 $R^3$ が、 $NR^4R^5$ （ここで、 $R^4/R^5$ は、水素、又はヒドロキシにより置換されている低級アルキルである）である更なる化合物、例えば、

rac-(3S,4R)-3-{[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニル]-メチル-アミノ}-4-(4-フルオロ-フェニル)

10

20

30

40

50

- ピロリジン - 1 - カルボン酸ビス - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド、又は  
 rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル )  
 - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル )  
 - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミドである。

【 0 0 2 6 】

本発明の記載で使用される一般的用語の以下の定義は、該当の用語が単独で、又は組み合わされて現れるかにかかわらず、適用される。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用されるように、用語「低級アルキル」は、1～4個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル等を意味する。用語「アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。

【 0 0 2 8 】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【 0 0 2 9 】

用語「シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を含む飽和炭素環基を意味する。

【 0 0 3 0 】

用語「ヘテロシクリル」は、炭素原子に加えて、N、O又はSより選択される1個以上のヘテロ原子を含む飽和又は部分飽和の炭素環又は環系、例えば、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリニル、ピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、アゼチジン - 1 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、2' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [ ピペリジン - 4, 4' - キノリン ] - 1 - イル又は1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [ イソキノリン - 4, 4' - ピペリジン ] - 1' - イルを意味する。

【 0 0 3 1 】

用語「アリール」は、少なくとも1個の環が芳香族の性質である1個以上の縮合環からなる一価環状芳香族炭化水素基、例えば、フェニル又はナフチルを意味する。

【 0 0 3 2 】

用語「ヘテロアリール」は、一価芳香族炭素環基、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル又はイソオキサゾリルを意味し、好ましいのはピリジル及びピリミジニル基である。

【 0 0 3 3 】

用語「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、無機および有機酸、たとえば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンサルホン酸、p - トルエンサルホン酸などとの塩を含む。

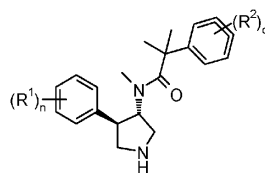
【 0 0 3 4 】

式 I の本化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、一般スキーム 1 及び 2 ならびに特定の実施例 1 ~ 6 2 に記載の当該技術で既知の方法、例えば、下記の方法：

a) 式 II :

【 0 0 3 5 】

【 化 6 】



II

10

20

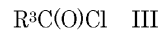
30

40

で示される化合物を、式III：

【0036】

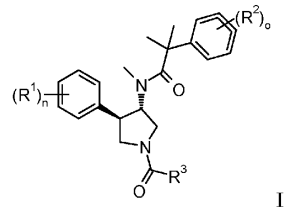
【化7】



の化合物と反応させて、式I：

【0037】

【化8】



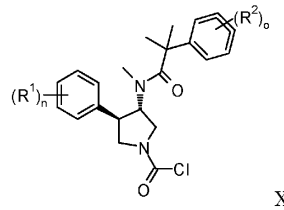
10

[ 式中、定義は、上記のとおりである ] で示される化合物とすること、又は

b) 式X：

【0038】

【化9】



20

で示される化合物を、式：

【0039】

【化10】

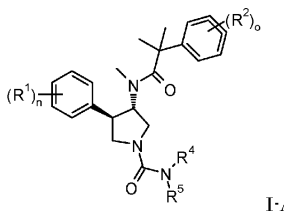


30

のアミンと反応させて、式I-A：

【0040】

【化11】



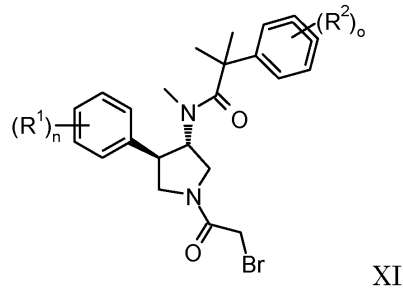
40

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、上記の意味を持つ ] で示される化合物とすること、又は

c) 式XI：

【0041】

【化 1 2】



10

で示される化合物を、式：

【 0 0 4 2】

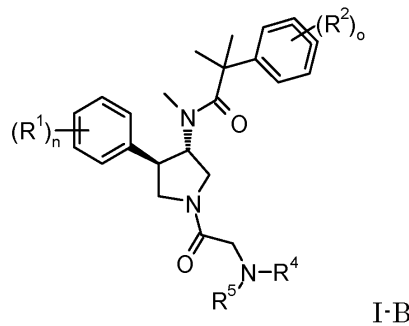
【化 1 3】



のアミンと反応させて、式 I - B :

【 0 0 4 3】

【化 1 4】



20

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、上記の意味を持つ] で示される化合物とすること、そして所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に転換することを含む方法により調製することができる。

30

【 0 0 4 4】

スキーム及び実施例の記載において、以下の略語を使用した。

T F A = トリフルオロ酢酸

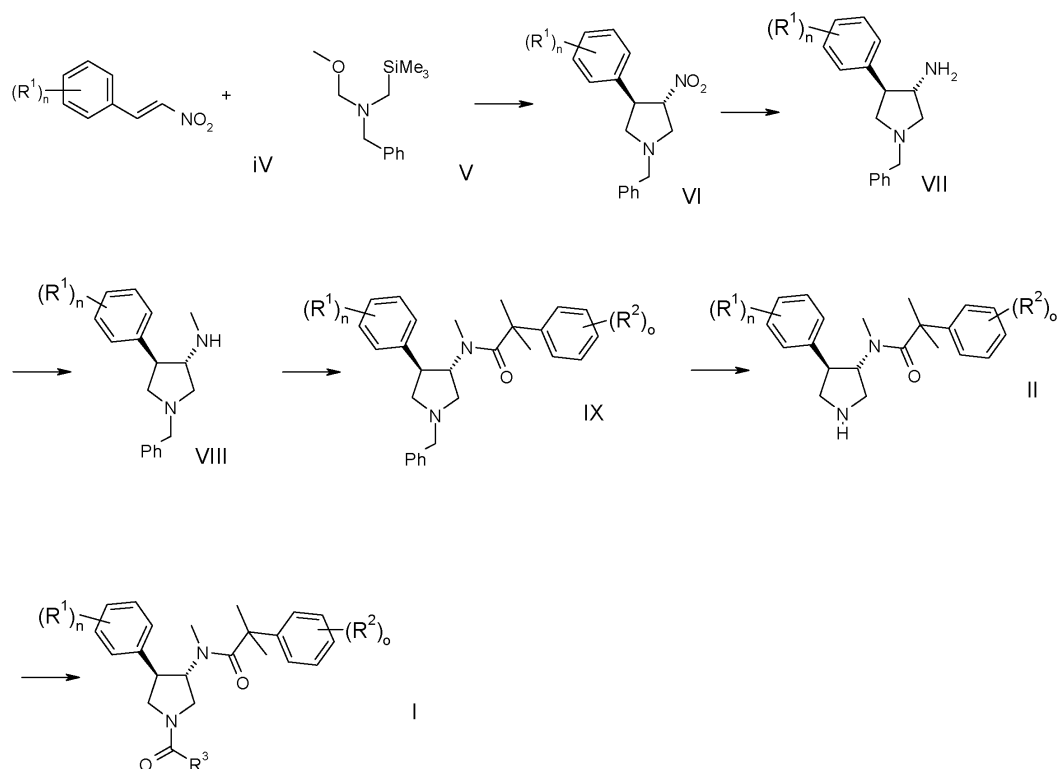
T H F = テトラヒドロフラン

R T = 室温

【 0 0 4 5】

## 【化 1 5】

## 一般スキーム 1



10

20

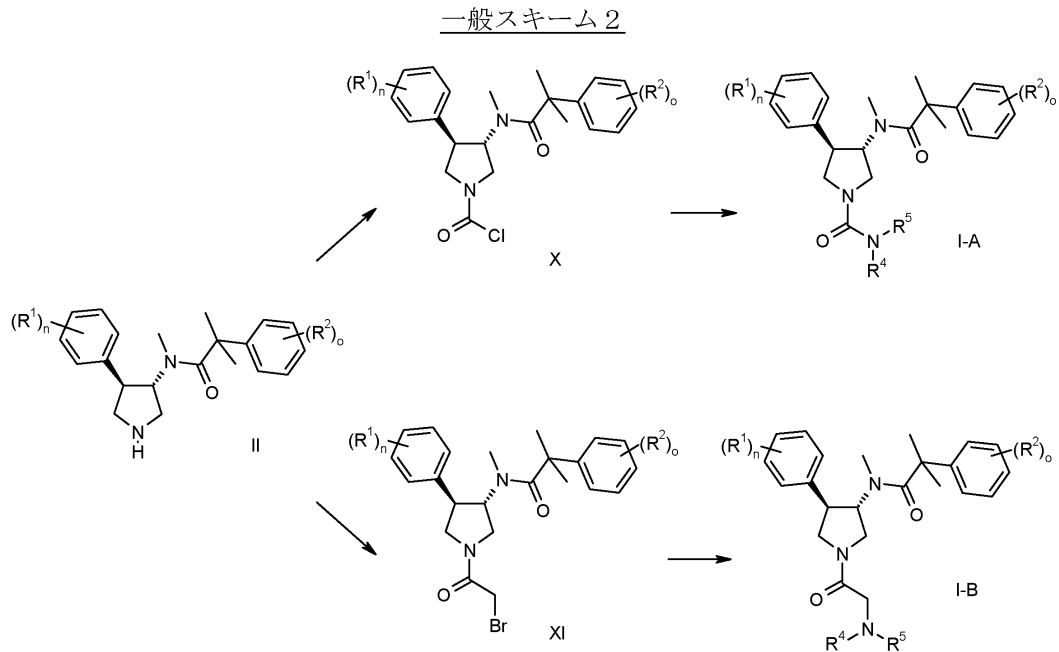
## 【 0 0 4 6】

ピロリジンVIを、TFAなど触媒量の酸の存在下、2-ニトロスチレン誘導体IVと、N-(メトキシメチル)-N-(フェニルメチル)-N-(トリメチルシリル)メチルアミンVからインサイチュで生成したアゾメチンイリドとの間の立体特異的な1,3-双極性環状付加を介して調製した。標準的な条件、例えば、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を使用してニトロ部分を還元して、VIIを得た。その後、連続した2工程でアミノ部分をメチル化した：最初に、カルバミン酸エチルを調製し；続いて、ボランを用いてそれを還元してVIIIを生成した。VIIIを、塩基、通常 $\text{Et}_3\text{N}$ の存在下、酸塩化物と反応させて、IXを得た。次に、選択的N-脱ベンジル化を、芳香族環の置換パターンと適合する幾つかの公知の手順を使用して実施して、IIを得た。最終的に、誘導体Iを、適切なカルバモイルクロリド、酸塩化物又はカルボン酸とのカップリングにより調製した。

30

## 【 0 0 4 7】

## 【化16】



## 【0048】

代替的には、中間体IIを、連続した2工程で最終化合物I-A又はI-Bに転換することができた。例えば、誘導体IIを、塩基、好ましくはピリジンの存在下、低温にて、トリホスゲンを用いて処理して、ピロリジン-1-カルボニルクロリド誘導体Xを得た。化合物Xと第1級もしくは第2級アミンとの間のカップリングにより、式I-Aの尿素を入手した。塩基の存在下、プロモアセチルクロリドを用いて誘導体IIを処理して、中間体XIを得た。XIと第1級もしくは第2級アミンとの間の求核置換反応により、式I-Bのアミドを入手した。

20

## 【0049】

前述のように、式Iの化合物およびそれらの薬学的に使用しうる付加塩は有用な薬理学的特性を有する。本発明の化合物は、ニューロキニン1及び3受容体の二重アンタゴニストであることが見出された。

30

## 【0050】

下記に示す試験に従って、化合物を調査した。

## 【0051】

NK<sub>1</sub>

NK<sub>1</sub>受容体に対する試験化合物の親和性は、ヒトNK<sub>1</sub>受容体で感染され(Semlikiウイルス発現系を使用)、[<sup>3</sup>H]サブスタンスP(最終濃度0.6nM)で放射標識されたCHO細胞中のヒトNK<sub>1</sub>受容体にて評価した。結合アッセイを、BSA(0.04%)、ロイペプチン(16.8μg/ml)、MnCl<sub>2</sub>(3mM)及びホスホラミドン(2μM)を含有するHEPES緩衝液(50mM、pH7.4)中で実施した。結合アッセイは、膜懸濁液(96ウェルプレート中約1.5μg/ウェル)250μl、置換剤緩衝液0.125μl及び[<sup>3</sup>H]サブスタンスP125μlから構成された。置換曲線を、化合物の少なくとも7種類の濃度により決定した。アッセイ管を室温で60分間インキュベートし、その後、PEI(0.3%)で60分間予浸し、HEPES緩衝液(50mM、pH7.4)3×1mlで洗浄したGF/Cフィルタを通して、管の内容物を減圧下で急速に濾過した。フィルタ上に保持された放射能を、シンチレーションカウントにより測定した。全てのアッセイは、少なくとも2つの別個の実験において二重に実施した。

40

## 【0052】

NK<sub>3</sub>

組換えヒトNK<sub>3</sub>(hNK<sub>3</sub>)受容体の親和性は、10種類の濃度の競合化合物又は緩

50

衝液の存在下で、hNK<sub>3</sub>受容体を放射標識するように[<sup>3</sup>H]SR142801(最終濃度0.3nM)を使用して、96ウェルプレートアッセイにおいて決定した。非特異的結合を、SB222200 10 μMを使用して決定した。アッセイ緩衝液は、トリス-HCl(50mM、pH7.4)、BAS(0.1%)、MnCl<sub>2</sub>(4mM)及びホスホラミドン(1 μM)から構成された。hNK<sub>3</sub>受容体の膜調製物(96ウェルプレート中約2.5 μg/ウェル)を使用して、室温で90分間のインキュベーションを開始した。PEI(0.3%)で90分間予浸し、0.1% BSAを含有する氷冷トリス緩衝液(50mM、pH7.4)3×0.5mlで洗浄したGF/Cフィルタを通して、減圧下で急速に濾過して、アッセイを終了させた。フィルタ上に保持された放射能を、シンチレーションカウンタにより測定した。全てのアッセイは、少なくとも2つの別個の実験において二重に実施した。

10

## 【0053】

本化合物の活性を、以下の表に記載する。

## 【0054】

## 【表1】

実施例番号	Ki NK1 (μM)	Ki NK3 (μM)
2	0.002348	0.4568
15	0.002057	0.155
16	0.001407	0.3091
21	0.001077	0.2038
22	0.000875	0.2034
23	0.001118	0.0924
24	0.001921	0.1998
26	0.000634	0.2116
27	0.000341	0.2756
28	0.000689	0.1373
55	0.003157	0.03

20

30

40

## 【0055】

式Iの化合物及び薬学的に使用されうるその酸付加塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することがで

50

きる。しかし投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内に、又は例えば注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【 0 0 5 6 】

式 I の化合物及び薬学的に使用されうるその酸付加塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内に、又は例えば注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【 0 0 5 7 】

軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。

10

【 0 0 5 8 】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖等である。

【 0 0 5 9 】

注射液に適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油等である。

【 0 0 6 0 】

坐剤に適切な賦形剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオール等である。

20

【 0 0 6 1 】

更に、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらは、その他の治療上有用な物質も更に含有することができる。

【 0 0 6 2 】

投与量は、広い限度内で変更することができ、当然、それぞれの特定の症例ごとに個々の要件に適合されるであろう。一般的に、経口投与の場合、一般式 I の化合物の、1人当たり約 10 ~ 1000 mg の 1 日投与量が適切であるが、必要であれば上記の上限を超えることもできる。

【 0 0 6 3 】

下記の実施例は、本発明を限定することなく説明する。全ての温度は摂氏で示される。

30

【 0 0 6 4 】

実施例 A

以下の組成の錠剤を、通常の方法で製造する：

	mg / 錠剤
活性物質	5
乳糖	45
トウモロコシデンプン	15
微晶質セルロース	34
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	100

40

【 0 0 6 5 】

実施例 B

以下の組成のカプセル剤を製造する：

	mg / カプセル
活性物質	10
乳糖	155
トウモロコシデンプン	30
タルク	5
カプセル充填重量	200

50

## 【 0 0 6 6 】

活性物質、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に、微粉碎機で混合する。混合物をミキサーに戻し、タルクを加えて、十分に混合する。混合物を機械により硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 【 0 0 6 7 】

## 実施例 C

以下の組成の坐剤を製造する：

	mg / 坐剤	
活性物質	1 5	
坐剤用練剤	1 2 8 5	10
合計	1 3 0 0	

## 【 0 0 6 8 】

坐薬用練剤をガラス又はスチール容器で溶解し、十分に混合し、4 5 に冷却する。その後、微粉碎した活性物質を加え、それが完全に分散するまで攪拌する。混合物を適切な大きさの坐剤成型型に注ぎ、放置して冷却し、次に坐剤を成型型から取り外し、パラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

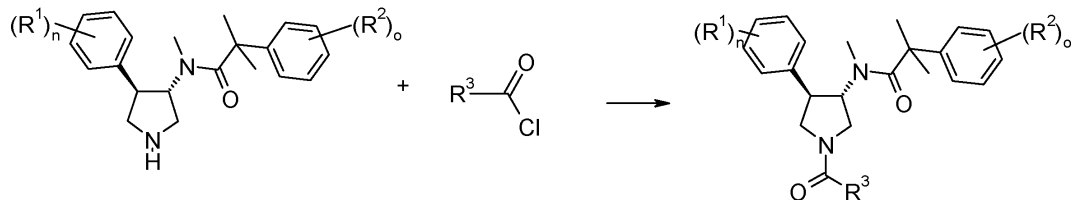
## 【 0 0 6 9 】

## 実験の部

## 一般手順 I

## 【 0 0 7 0 】

## 【 化 1 7 】



## 【 0 0 7 1 】

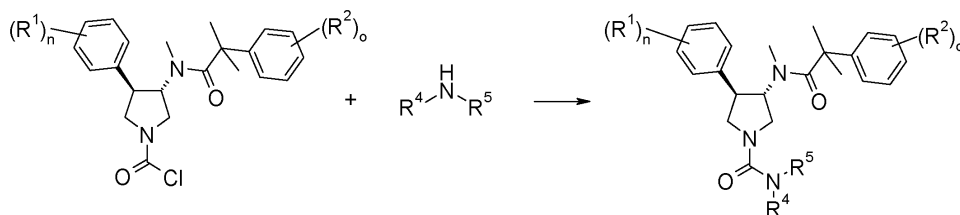
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml) 中のピロリジン中間体 (1 mmol) の攪拌した溶液に、エチル - ジイソプロピル - アミン (2 mmol) 及びカルバモイルクロリド又は式：R<sup>3</sup>COCl の酸塩化物 (1.1 mmol) を室温で加えた。攪拌を、反応が完了するまで続けた。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、SiO<sub>2</sub> 又は分取 HPLC のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

## 【 0 0 7 2 】

## 一般手順 II

## 【 0 0 7 3 】

## 【 化 1 8 】



## 【 0 0 7 4 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml) 中のピロリジンカルボニルクロリド中間体 (1 mmol) の攪拌した溶液に、エチル - ジイソプロピル - アミン (1.2 mmol) 及びアミン (1.1 mmol) を室温で加えた。攪拌を、反応が完了するまで続けた。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、SiO<sub>2</sub> 又は分取 HPLC のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

30

40

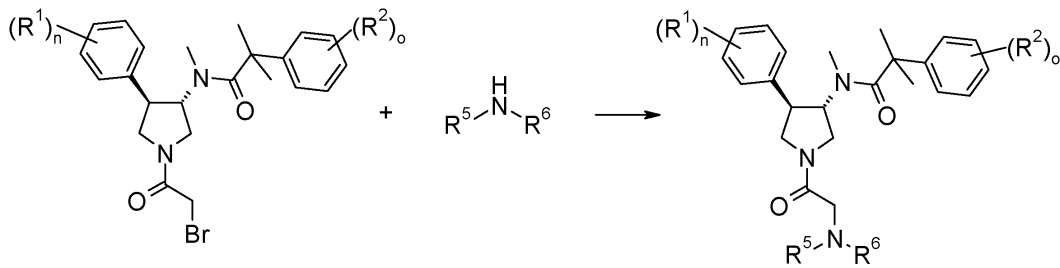
50

【 0 0 7 5 】

一般手順 III

【 0 0 7 6 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 7 7 】

THF (15 ml) 中のピロリジンアセチルブロミド中間体 (1 mmol) の攪拌した溶液に、エチル - ジイソプロピル - アミン (1.2 mmol) 及びアミン (4 mmol) を室温で加えた。攪拌を、反応が完了するまで続けた。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、SiO<sub>2</sub> 又は分取 HPLC のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 0 7 8 】

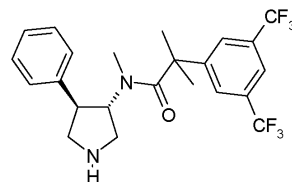
式 II のピロリジン中間体の調製に関する方法

ピロリジン II-1

rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド

【 0 0 7 9 】

【 化 2 0 】



30

【 0 0 8 0 】

a) rac - (3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ニトロ - 4 - フェニル - ピロリジン (I II-1)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) 中の N - (メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル) メチルアミン (0.50 g, 2.02 mmol) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の ((E) - 2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (0.30 g, 2.02 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.17 ml, 0.2 mmol) の攪拌した溶液に、0 で 30 分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、溶液を 25 でさらに 48 時間攪拌した。次にそれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / H<sub>2</sub>O 1 : 6) により精製して、標記化合物 0.38 g (68%) を無色の油状物として得た。ES - MS m / e : 283 (M + H<sup>+</sup>)。

40

【 0 0 8 1 】

b) rac - (3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イルアミン (IV-1)

EtOAc (50 ml) 中の rac - (3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ニトロ - 4 - フェニル - ピロリジン (1.0 g, 3.54 mmol) の攪拌した溶液に、SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (3.99 g, 17.70 mmol) を一度に加えた。次に反応混合物を 2 時間加熱還流し、室温に冷まして、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (100 ml) を加えた。塩を濾別し、生成物を EtOAc で抽出した。次に有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、rac - (3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イルアミン 0.7

50

2 g (80%) を明黄色の油状物として得た。次に生成物をさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0082】

c) rac - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - メチル - アミン (V-1)

THF (5 ml) 中の rac - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) アミン (0.25 g, 1.0 mmol) の溶液に、H<sub>2</sub>O (2 ml) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 g, 1.8 mmol) の溶液を加えた。10分後、クロロギ酸エチル (0.119 g, 1.1 mmol) を加え、攪拌を室温でさらに4時間続けた。次に中間体カルバマートを Et<sub>2</sub>O で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粘性の油状物を得た。油状物を THF (5 ml) に取り、THF (1 M) 中のボラン溶液 (3.5 ml) を加えた。次に反応混合物を 65 °C で一晩加熱し、室温に冷まして、濃 HCl (0.5 ml) で注意深くクエンチした。次に混合物を 80 °C で2時間加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O (20 ml) で希釈して、NaHCO<sub>3</sub> の水溶液で中和した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1) により精製して、rac - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - メチル - アミン 0.21 g (82%) を無色の油状物として得た。

10

【0083】

d) rac - N - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (VI-1)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中の 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル (この調製は、WO 2002079134 に記載されている) (0.88 g, 2.76 mmol) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の rac - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - メチル - アミン (0.72 g, 2.70 mmol) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン (0.64 ml, 3.76 mmol) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / H<sub>2</sub>O, 1 : 4) により精製して、標記生成物 1.05 g (74%) を無色の泡状物として得た。

20

30

【0084】

e) rac - 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (VII-1)

MeOH (30 ml) 中の rac - N - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (1.0 g, 1.82 mmol) の溶液に、ギ酸アンモニウム (0.59 g, 9.3 mmol) 及び Pd/C 10% (0.25 g) を加えた。攪拌を室温で1時間続け、次に反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 8 : 2) により精製して、rac - 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド 0.87 g (84%) を無色の油状物として得た。ES - MS m/e : 459.4 (M + H<sup>+</sup>) 。

40

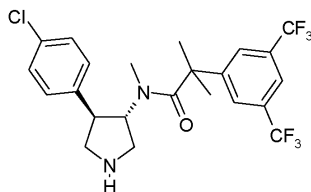
【0085】

ピロリジン II-2

rac - 2 - ((3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 4 - ((4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル)] - N - メチル - イソブチルアミド

【0086】

## 【化 2 1】



## 【 0 0 8 7 】

a) rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン ( III-2 )

10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 0 ml ) 中の N - ( メトキシメチル ) - N - ( フェニルメチル ) - N - ( トリメチルシリル ) メチルアミン ( 6 . 7 0 g , 2 8 . 2 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 5 0 ml ) 中の 1 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - ニトロ - ビニル ) - ベンゼン ( 4 . 9 7 g , 2 7 . 1 mmol ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 0 . 3 1 g , 2 . 7 mmol ) の攪拌した溶液に 0 ° で 3 0 分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 ° でさらに 4 8 時間攪拌した。次にそれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H<sub>2</sub>O 1 : 4 ) により精製して、標記化合物 6 . 7 5 g ( 7 9 % ) を無色の油状物として得た。

## 【 0 0 8 8 】

b) rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン ( IV-2 )

20

塩化チタン ( IV ) ( 0 . 3 6 g , 1 . 8 9 mmol ) を、THF ( 3 ml ) 中の亜鉛粉末 ( 0 . 2 5 g , 3 . 7 8 mmol ) の懸濁液に滴下した。この溶液を 6 8 ° で 1 時間加熱し、次に室温に冷ました後、THF ( 2 ml ) 中の rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン ( 0 . 2 0 g , 0 . 6 3 mmol ) を加えた。次に反応混合物を還流下で一晩攪拌した。反応物を室温に冷まし、Et<sub>2</sub>O 3 0 0 ml で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄して、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、9 : 1 ) により、rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン 0 . 1 0 g ( 5 7 % ) を明黄色の油状物として得た。

30

## 【 0 0 8 9 】

c) rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン ( V-2 )

THF ( 2 0 ml ) 中の rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン ( 1 . 8 6 g , 6 . 5 1 mmol ) の溶液に、H<sub>2</sub>O ( 1 5 ml ) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 8 0 g , 1 3 . 0 2 mmol ) の溶液を加えた。1 0 分後、クロロギ酸エチル ( 0 . 6 8 ml , 7 . 1 6 mmol ) を加え、攪拌を室温でさらに 4 時間続けた。次に中間体カルバマートを Et<sub>2</sub>O で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粘性の油状物を得た。油状物を THF ( 2 0 ml ) に取り、THF ( 1 M ) 中のボラン溶液 ( 2 6 ml ) を加えた。次に反応混合物を 6 5 ° で一晩加熱し、室温に冷まして、濃 HCl ( 5 ml ) で注意深くクエンチした。次に混合物を 8 0 ° で 2 時間加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O ( 1 0 0 ml ) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 ) により精製して、rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン 1 . 5 1 g ( 7 7 % ) を無色の油状物として得た。

40

## 【 0 0 9 0 】

d) rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( VI-2 )

50

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル (この調製は、WO 2 0 0 2 0 7 9 1 3 4 に記載されている) (1.05 g, 3.30 mmol) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の rac - [(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - アミン (0.90 g, 3.00 mmol) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン (0.77 ml, 4.50 mmol) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / H, 1 : 4) により精製して、標記生成物 1.53 g (87%) を明褐色の油状物として得た。

【0091】

e) rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-2)

10

トルエン (15 ml) 中の rac - N - [(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (1.46 g, 2.50 mmol) の溶液に、クロロギ酸クロロエチル (0.70 g, 5.00 mmol) を加えた。攪拌を 110 で 18 時間続け、室温に冷まして、MeOH (15 ml) を加えた。溶液を 80 で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、EtOAc に取り、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95 : 5) により精製して、rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド 0.52 g (42%) を明褐色の油状物として得た。ES - MS m/e : 493.7 (M + H<sup>+</sup>)。

20

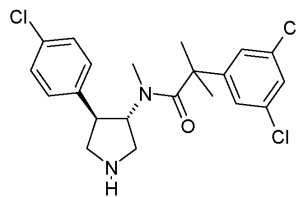
【0092】

ピロリジン II-3

rac - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド

【0093】

【化22】



30

【0094】

a) rac - N - [(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (VI-3)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル (この調製は、WO 2 0 0 5 0 0 2 5 7 7 に記載されている) (0.40 g, 1.59 mmol) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の rac - [(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - アミン (この調製は、本明細書に上記されている) (0.57 g, 1.90 mmol) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン (0.41 ml, 2.38 mmol) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / H, 1 : 4) により精製して、標記生成物 0.25 g (31%) を明褐色の油状物として得た。

40

【0095】

b) rac - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 -

50

イル] - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( VII-3 )

MeOH ( 20ml ) 及び H<sub>2</sub>O ( 10ml ) 中の rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビストリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( 0 . 21 g、0 . 41 mmol ) の溶液に、次亜リン酸ナトリウム一水和物 ( NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O、87 mg、0 . 82 mmol )、塩化ナトリウム ( 5 ml、15 重量% ) 及びパラジウム担持炭 ( 30 mg ) の溶液を加えた。攪拌を 65 で 4 時間、次に室温で一晩続けた。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90 : 10 ) により精製して、rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド 85 mg ( 48% ) を明褐色の油状物として得た。ES - MS m/e : 427 . 2 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

10

【 0096 】

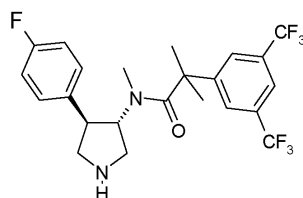
ピロリジン II-4

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビストリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0097 】

【 化 23 】

20



【 0098 】

a ) rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン ( III-4 )

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 140ml ) 中の N - ( メトキシメチル ) - N - ( フェニルメチル ) - N - ( トリメチルシリル ) メチルアミン ( 8 . 00 g、33 . 6 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 200ml ) 中の 1 - フルオロ - 4 - ( ( E ) - 2 - ニトロ - ビニル ) - ベンゼン ( 5 . 12 g、30 . 6 mmol ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 0 . 23 ml、3 . 1 mmol ) の攪拌した溶液に、0 で 30 分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、溶液を 25 でさらに 48 時間攪拌した。次にそれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H<sub>2</sub>O 1 : 4 ) により精製して、標記化合物 6 . 60 g ( 72% ) を明黄色の油状物として得た。

30

【 0099 】

b ) rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン ( IV-4 )

40

塩化チタン ( IV ) ( 179 . 4 g、0 . 94 mol ) を、THF ( 1200ml ) 中の亜鉛粉末 ( 123 . 6 g、1 . 89 mol ) の懸濁液に滴下した。この溶液を 68 で 1 時間加熱し、次に室温に冷ました後、THF ( 400ml ) 中の rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン ( 94 g、0 . 31 mol ) を加えた。次に反応混合物を還流下で一晩攪拌した。反応物を室温に冷まし、Et<sub>2</sub>O 3000ml で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄して、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、9 : 1 ) により、rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン 18 . 9 g ( 22% ) を褐色の油状物として得た。

【 0100 】

50

c) rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン ( V-4 )

THF ( 25 ml ) 中の rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン ( 2.30 g、8.50 mmol ) の溶液に、H<sub>2</sub>O ( 17 ml ) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2.35 g、17.00 mmol ) の溶液を加えた。10分後、クロロギ酸エチル ( 0.89 ml、9.36 mmol ) を加え、攪拌を室温でさらに2時間続けた。次に中間体カルバマートを Et<sub>2</sub>O で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粘性の油状物を得た。油状物を THF ( 25 ml ) に取り、THF ( 1M ) 中のボラン溶液 ( 34 ml ) を加えた。次に反応混合物を 65 ° で一晩加熱し、室温に冷まし、濃 HCl ( 5 ml ) で注意深くクエンチした。次に混合物を 80 ° で2時間加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O ( 100 ml ) で希釈して、NaHCO<sub>3</sub> の水溶液で中和した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 ) により精製して、rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン 0.69 g ( 29% ) を無色の油状物として得た。ES - MS m/e : 285.1 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 0 1 】

d) rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( VI-4 )

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル ( この調製は、WO2002079134 に記載されている ) ( 0.88 g、2.76 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン ( 0.72 g、2.53 mmol ) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン ( 0.64 ml、3.78 mmol ) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H<sub>2</sub>O、1 : 4 ) により精製して、標記生成物 1.06 g ( 74% ) を無色の泡状物として得た。ES - MS m/e : 567.3 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 0 2 】

e) rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII-4 )

MeOH ( 30 ml ) 中の rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( 1.06 g、1.87 mmol ) の溶液に、ギ酸アンモニウム ( 0.59 g、9.3 mmol ) 及び Pd / C 10% ( 0.25 g ) を加えた。攪拌を室温で1時間続け、次に反応混合物をセライトを通して濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 8 : 2 ) により精製して、rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド 0.85 g ( 82% ) を無色の油状物として得た。ES - MS m/e : 477.1 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 0 3 】

ピロリジン II-5

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 0 4 】

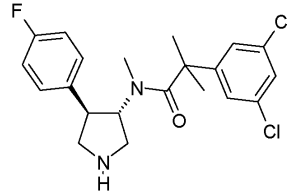
10

20

30

40

## 【化24】



## 【0105】

a) rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド (VI-5)

10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル (この調製は、WO 2 0 0 5 0 0 2 5 7 7 に記載されている) ( 0 . 1 4 6 g、0 . 5 8 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン (この調製は、本明細書に上記されている) ( 0 . 1 5 g、0 . 5 2 mmol ) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン ( 0 . 1 3 ml、0 . 7 9 mmol ) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( Si O<sub>2</sub>、EtOAc / H、1 : 4 ) により精製して、標記生成物 0 . 1 8 g ( 6 8 % ) を明褐色の油状物として得た。

20

## 【0106】

b) rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド (VII-5)

トルエン ( 2 ml ) 中の rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( 0 . 1 8 g、0 . 3 6 mmol ) の溶液に、クロロギ酸クロロエチル ( 7 7 mg、0 . 5 4 mmol ) を加えた。攪拌を 1 1 0 で 1 8 時間続け、室温に冷まして、MeOH ( 4 ml ) を加えた。溶液を 8 0 で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、EtOAc に取り、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄して、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( Si O<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 0 : 1 0 ) により精製して、2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド 9 0 mg ( 6 1 % ) を明褐色の油状物として得た。ES - MS m / e : 4 0 9 . 2 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

30

## 【0107】

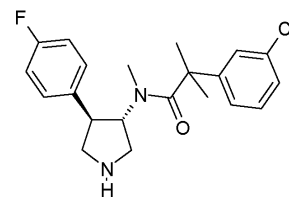
ピロリジン II-6

rac - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0108】

## 【化25】

40



## 【0109】

a) N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド (VI-6)

50

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) 中の 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - メチル - 塩化プロピオンル (この調製は、DE 2 6 5 9 4 0 4 に記載されている) ( 0 . 1 0 g、0 . 4 6 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の rac - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン (この調製は、本明細書に上記されている) ( 0 . 1 1 g、0 . 3 8 mmol ) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン ( 0 . 1 0 ml、0 . 5 8 mmol ) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H、1 : 3 ) により精製して、標記生成物 0 . 1 4 g ( 8 0 % ) を明黄色の油状物として得た。ES - MS m / e : 4 6 5 . 2 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 1 0 】

b) rac - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-6)

トルエン ( 2 ml ) 中の N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド ( 0 . 1 4 g、0 . 3 1 mmol ) の溶液に、クロロギ酸クロロエチル ( 6 6 mg、0 . 4 6 mmol ) を加えた。攪拌を 1 1 0 で 1 8 時間続け、室温に冷まして、MeOH ( 4 ml ) を加えた。溶液を 8 0 で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、EtOAc に取り、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄して、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 0 : 1 0 ) により精製して、標記化合物 3 3 mg ( 2 8 % ) を明褐色の油状物として得た。ES - MS m / e : 3 7 5 . 3 ( M + H<sup>+</sup> )。

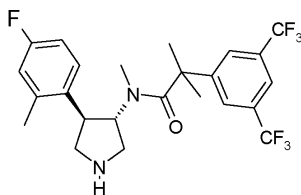
【 0 1 1 1 】

ピロリジン II-7

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 1 2 】

【 化 2 6 】



【 0 1 1 3 】

a) rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン (III-7)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 ml ) 中の N - (メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル)メチルアミン ( 1 . 9 5 g、8 . 2 1 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 ml ) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ( ( E ) - 2 - ニトロ - ビニル ) - ベンゼン ( 1 . 4 9 g、8 . 2 2 mmol ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 0 . 6 0 ml、0 . 8 2 mmol ) の攪拌した溶液に、0 で 3 0 分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 でさらに 4 8 時間攪拌した。次にそれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H 1 : 6 ) により精製して、標記化合物 0 . 7 7 g ( 3 0 % ) を明黄色の油状物として得た。ES - MS m / e : 3 1 5 . 2 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 1 4 】

b) rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン (IV-7)

EtOAc ( 5 ml ) 中の rac - ( 3 R , 4 S ) - 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ニトロ - ピロリジン ( 5 6 mg、0 . 1 8 mmol ) の攪拌した

10

20

30

40

50

溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (201mg、0.89mmol) を一度に加えた。次に反応混合物を2時間加熱還流し、室温に冷まして、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液(100ml)を加えた。塩を濾別し、生成物を $\text{EtOAc}$ で抽出した。次に有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、*rac*-(3*S*, 4*R*)-1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミン40mg(79%)を明黄色の油状物として得た。次に生成物をさらに精製しないで次の工程で使用した。ES-MS  $m/e$ : 285.3 ( $M+H^+$ )。

【0115】

c) *rac* - [ (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン (V-7)

10

THF(6ml)中の*rac*-(3*S*, 4*R*)-1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミン(130mg、0.46mmol)の溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$ (2ml)中の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (126mg、0.91mmol)の溶液を加えた。10分後、クロロギ酸エチル(0.05ml、0.48mmol)を加え、撹拌を室温でさらに2時間続けた。次に中間体カルバマートを $\text{Et}_2\text{O}$ で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粘性の油状物を得た。油状物をTHF(5ml)に取り、THF(1M)中のボラン溶液(1.9ml)を加えた。次に反応混合物を65℃で一晩加熱し、室温に冷まして、濃HCl(2ml)で注意深くクエンチした。次に混合物を80℃で2時間加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$ (30ml)で希釈して、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で中和した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)により精製して、*rac* - [ (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン77mg(56%)を無色の油状物として得た。ES-MS  $m/e$ : 299.3 ( $M+H^+$ )。

20

【0116】

d) *rac* - N - [ (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (VI-7)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml)中の2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-塩化プロピオン(この調製は、WO2002079134に記載されている)(90mg、0.28mmol)の溶液を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml)中の*rac* - [ (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - メチル - アミン(77mg、0.26mmol)及びエチル-ジイソプロピル-アミン(0.07ml、0.38mmol)の撹拌した溶液に滴下した。反応混合物を1時間撹拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}/\text{H}$ 、1:4)により精製して、標記生成物80mg(54%)を無色の油状物として得た。ES-MS  $m/e$ : 581.2 ( $M+H^+$ )。

30

【0117】

e) *rac* - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ (3*S*, 4*R*) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-7)

40

$\text{MeOH}$ (5ml)中の*rac* - N - [ (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド(0.10g、0.17mmol)の溶液に、ギ酸アンモニウム(43mg、0.68mmol)及びPd/C 10%(20mg)を加えた。撹拌を室温で2.5時間続け、次に反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2)により精製して、標記化合物68mg(80%)を無色の油状物として得た。ES-MS  $m/e$ : 491.1 ( $M+H^+$ )。

【0118】

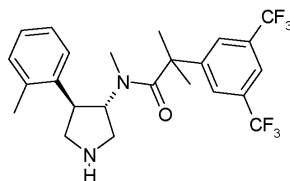
ピロリジン II-8

50

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソブチルアミド

【 0 1 1 9 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 2 0 】

a) rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 3 - ニトロ - 4 - o - トリル - ピロリジン ( III-8 )

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 0 ml ) 中の N - ( メトキシメチル ) - N - ( フェニルメチル ) - N - ( トリメチルシリル ) メチルアミン ( 3 . 9 3 g 、 1 6 . 5 5 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 ml ) 中の 1 - メチル - 2 - ( ( E ) - 2 - ニトロ - ビニル ) - ベンゼン ( 2 . 7 0 g 、 1 6 . 5 5 mmol ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 0 . 1 3 ml 、 1 . 6 5 mmol ) の攪拌した溶液に、0 で 3 0 分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 でさらに 4 8 時間攪拌した。次にそれを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H<sub>2</sub>O 1 : 6 ) により精製して、標記化合物 1 . 0 1 g ( 2 1 % ) を明黄色の油状物として得た。ES - MS m / e : 2 9 7 . 4 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

20

【 0 1 2 1 】

b) rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イルアミン ( IV-8 )

EtOAc ( 5 0 ml ) 中の rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 3 - ニトロ - 4 - o - トリル - ピロリジン ( 1 . 0 1 g 、 3 . 4 0 mmol ) の攪拌した溶液に、SnCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O ( 3 . 8 5 g 、 1 7 . 0 4 mmol ) を一度に加えた。次に反応混合物を 2 時間加熱還流し、室温に冷まして、NaHCO<sub>3</sub> ( 1 0 0 ml ) 飽和水溶液を加えた。塩を濾別し、生成物を EtOAc で抽出した。次に有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イルアミン 0 . 7 3 g ( 8 1 % ) を明黄色の油状物として得た。次に生成物をさらに精製しないで次の工程で使用した。ES - MS m / e : 2 6 7 . 4 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

30

【 0 1 2 2 】

c) rac - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミン ( V-8 )

THF ( 1 5 ml ) 中の rac - ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イルアミン ( 0 . 7 3 g 、 2 . 7 4 mmol ) の溶液に、H<sub>2</sub>O ( 5 ml ) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 7 5 mg 、 5 . 4 8 mmol ) の溶液を加えた。1 0 分後、クロロギ酸エチル ( 0 . 2 7 ml 、 2 . 8 7 mmol ) を加え、攪拌を室温でさらに 2 時間続けた。次に中間体カルバマートを Et<sub>2</sub>O で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粘性の油状物を得た。油状物を THF ( 1 0 ml ) に取り、THF ( 1 M ) 中のボランの溶液 ( 1 1 ml ) を加えた。次に反応混合物を 6 5 で一晩加熱し、室温に冷まし、濃 HCl ( 5 ml ) で注意深くクエンチした。次に混合物を 8 0 で 2 時間加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O ( 6 0 ml ) で希釈して、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 ) により精製して、rac - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミン 0 . 2 7 g ( 3 5 % ) を無色の油状物として得た。ES - MS m / e : 2 8 1 . 3 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

40

【 0 1 2 3 】

d) rac - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 -

50

イル) - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソプチルアミド (VI-8)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル ( この調製は、WO 2 0 0 2 0 7 9 1 3 4 に記載されている ) ( 1 7 0 mg、0 . 5 3 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の rac - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミン ( 1 3 5 mg、0 . 4 8 mmol ) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン ( 0 . 1 2 ml、0 . 7 2 mmol ) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H、1 : 3 ) により精製して、標記生成物 1 8 0 mg ( 6 6 % ) を無色の油状物として得た。ES - MS m / e : 5 6 3 . 7 ( M + H<sup>+</sup> )。

10

【 0 1 2 4 】

e) rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソプチルアミド (VII-8)

MeOH ( 5 ml ) 中の rac - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソプチルアミド ( 0 . 1 0 g、0 . 1 7 mmol ) の溶液に、ギ酸アンモニウム ( 4 5 mg、0 . 7 1 mmol ) 及び Pd / C 1 0 % ( 2 0 mg ) を加えた。攪拌を室温で 2 . 5 時間続け、次に反応混合物をセライトを通して濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 8 : 2 ) により精製して、標記化合物 7 5 mg ( 8 9 % ) を無色の油状物として得た。ES - MS m / e : 4 7 3 . 3 ( M + H<sup>+</sup> )。

20

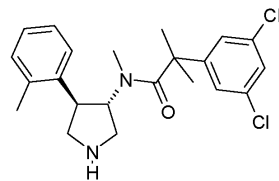
【 0 1 2 5 】

ピロリジン II-9

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソプチルアミド

【 0 1 2 6 】

【 化 2 8 】



30

【 0 1 2 7 】

a) rac - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソプチルアミド (VI-9)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - 2 - メチル - 塩化プロピオニル ( この調製は、WO 2 0 0 5 0 0 2 5 7 7 に記載されている ) ( 1 2 7 mg、0 . 5 0 mmol ) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミン ( この調製は、本明細書に上記されている ) ( 1 3 5 mg、0 . 4 8 mmol ) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン ( 0 . 1 2 ml、0 . 7 2 mmol ) の攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / H、1 : 3 ) により精製して、標記生成物 0 . 1 8 g ( 7 5 % ) を無色の油状物として得た。

40

【 0 1 2 8 】

b) rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソプチルアミド (VII-9)

トルエン ( 2 ml ) 中の rac - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 1 - ベンジル - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - イソプチル

50

ルアミド (0.18 g, 0.36 mmol) の溶液に、クロロギ酸クロロエチル (78 mg, 0.54 mmol) を加えた。攪拌を 110 で 18 時間続け、室温に冷まして、MeOH (4 ml) を加えた。溶液を 80 で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、EtOAc に取り、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄して、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90 : 10) により精製して、rac-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-N-メチル-N-((3S,4R)-4-o-トリル-ピロリジン-3-イル)-イソブチルアミド 35 mg (24%) を明黄色の油状物として得た。ES-MS m/e : 405.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0129】

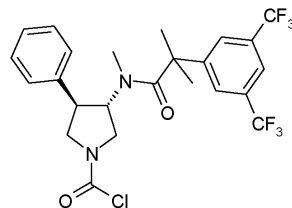
式 X のピロリジン中間体

ピロリジン X-1

rac-(3S,4R)-3-{[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニル]-メチル-アミノ}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボニルクロリド

【0130】

【化29】



10

20

【0131】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) 中の炭酸ジトリクロロメチルエステル (トリホスゲン) (106 mg, 0.36 mmol) の攪拌した溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-((3S,4R)-4-フェニル-ピロリジン-3-イル)-イソブチルアミド (中間体 VII-1)、(410 mg, 0.89 mmol) 及びピリジン (0.16 ml, 1.97 mmol) の溶液を、-78 で 30 分間かけて加えた。温度を室温に上昇させ、攪拌を 2 時間続けた。有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、EtOAc / Hx 1 : 1) により精製して、標記化合物 428 mg (92%) を無色の油状物として得た。

30

ES-MS m/e : 521.2 (M+H<sup>+</sup>)。

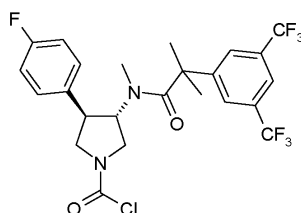
【0132】

ピロリジン X-4

rac-((3S,4R)-3-{[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニル]-メチル-アミノ}-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボニルクロリド

【0133】

【化30】



40

【0134】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の炭酸ジトリクロロメチルエステル (トリホスゲン) (31 mg

50

、0.10 mmol) の攪拌した溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中の rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド (中間体VII-4)、(100 mg、0.21 mmol) 及びピリジン (0.02 ml、0.22 mmol) の溶液を、0 で30分間かけて加えた。温度を室温に上昇させ、攪拌を2時間続けた。有機相を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  1:1) により精製して、標記化合物 25 mg (22%) を無色の油状物として得た。

ES-MS m/e : 539.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )。

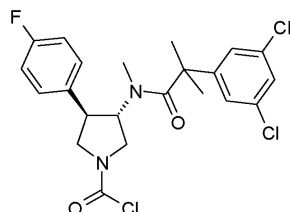
【0135】

ピロリジン X-5

rac-(3S,4R)-3-{[2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-2-メチル-プロピオニル]-メチル-アミノ}-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボニルクロリド

【0136】

【化31】



【0137】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 中の炭酸ジトリクロロメチルエステル (トリホスゲン) (12 mg、0.040 mmol) の攪拌した溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中の rac-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド (中間体VII-5)、(41 mg、0.10 mmol) 及びピリジン (0.02 ml、0.22 mmol) の溶液を、-78 で30分間かけて加えた。温度を室温に上昇させ、攪拌を2時間続けた。有機相を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  1:1) により精製して、標記化合物 37 mg (79%) を無色の油状物として得た。

ES-MS m/e : 473.0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )。

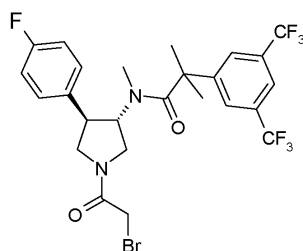
【0138】

式XIのピロリジン中間体

ピロリジン XI-4 rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-1-(2-ブロモ-アセチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

【0139】

【化32】



【0140】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中のブロモ-アセチルクロリド (0.80 g、4 mmol) の攪拌し

10

20

30

40

50

た溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド (本明細書に上記のピロリジン中間体VII-4、0.94 g、1.97 mmol) 及びエチル-ジイソプロピル-アミン (0.37 mL、2.17 mmol) の溶液を、0 で1時間かけて加えた。反応物を一晩攪拌し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液の添加によりクエンチし、生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  1:1) により精製して、rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-1-(2-プロモアセチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド 0.83 g (70%) を白色の泡状物として得た。ES-MS  $m/e$  : 598.4 ( $M+H^+$ )。 10

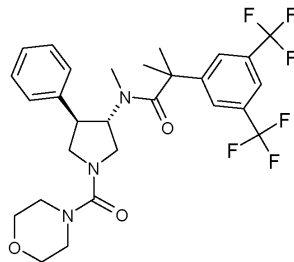
【0141】

実施例 1

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[(3S,4R)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-4-フェニル-ピロリジン-3-イル]-イソブチルアミド

【0142】

【化33】



20

【0143】

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[(3S,4R)-4-フェニル-ピロリジン-3-イル]-イソブチルアミド (VII-1)、
  - カルバモイルクロリド：モルホリン-4-カルボニルクロリド (市販)、
- ES-MS  $m/e$  : 572.1 ( $M+H^+$ )。 30

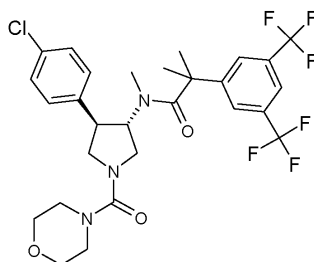
【0144】

実施例 2

rac-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-フェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

【0145】

【化34】



40

【0146】

一般手順 I によるカップリング：

50

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-2)

- カルバモイルクロリド：モルホリン - 4 - カルボニルクロリド (市販)、  
ES - MS m/e : 606 . 0 (M + H<sup>+</sup>)。

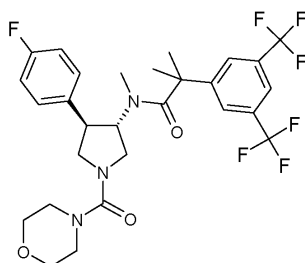
【0147】

#### 実施例 3

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【0148】

【化35】



10

20

【0149】

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-4)

- カルバモイルクロリド：モルホリン - 4 - カルボニルクロリド (市販)、

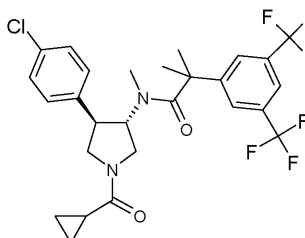
【0150】

#### 実施例 4

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - シクロプロパンカルボニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【0151】

【化36】



40

【0152】

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-2)

- 酸塩化物：シクロプロパンカルボニルクロリド (市販)、

ES - MS m/e : 561 . 3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0153】

#### 実施例 5

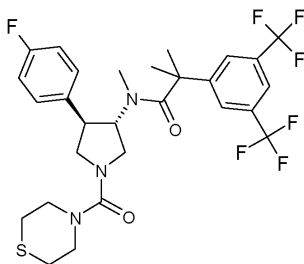
rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) -

50

4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 5 4 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 5 5 】

一般手順 I によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII - 4 )

- カルバモイルクロリド : チオモルホリン - 4 - カルボニルクロリド ( EP 5 2 1 8 2 7 に記載されている )、

ES - MS m / e : 6 0 6 . 0 ( M + H <sup>+</sup> )。

20

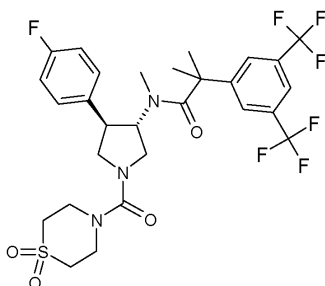
【 0 1 5 6 】

実施例 6

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 5 7 】

【 化 3 8 】



30

【 0 1 5 8 】

MeOH ( 2 ml ) 中の rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( 0 . 2 0 g 、 0 . 3 3 mmol 、 本明細書に上記されている ) の攪拌した溶液に、一過硫酸カリウムトリプル塩 ( 0 . 3 0 g 、 0 . 4 9 mmol ) を室温で加えた。攪拌をさらに 3 時間続け、次に NaHSO<sub>3</sub> ( 4 0 % ) の溶液を加え、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH を 9 に調整して、最後に生成物を Et<sub>2</sub>O で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> 、 EtOAc / Hx 1 : 1 ) により精製して、標記化合物 1 8 5 mg ( 8 8 % ) を白色の泡状物として得た。

40

ES - MS m / e : 6 3 8 . 2 ( M + H <sup>+</sup> )。

【 0 1 5 9 】

実施例 7

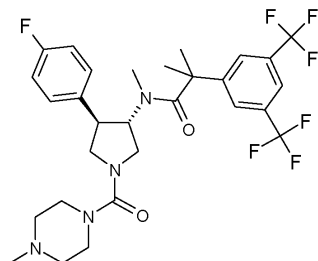
rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) -

50

ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 6 0 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 6 1 】

一般手順 I によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII - 4 )
- カルバモイルクロリド : 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド ( 市販 )

ES - MS m / e : 6 0 3 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 6 2 】

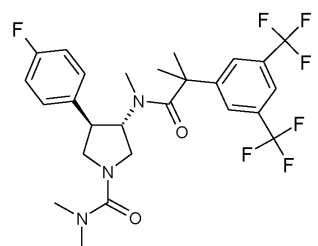
20

実施例 8

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミド

【 0 1 6 3 】

【 化 4 0 】



30

【 0 1 6 4 】

一般手順 I によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII - 4 )
- カルバモイルクロリド : N , N - ジメチルカルバモイルクロリド ( 市販 ) 。

ES - MS m / e : 5 4 8 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

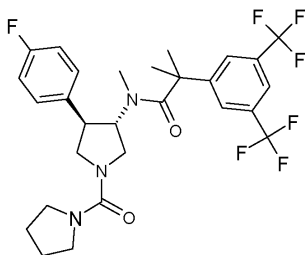
【 0 1 6 5 】

実施例 9

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 1 6 6 】

## 【化41】



## 【0167】

10

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-4)
- カルバモイルクロリド：ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (市販)、  
ES - MS m/e : 574 . 2 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0168】

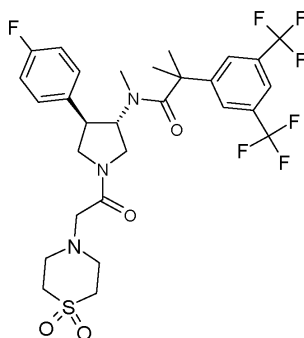
実施例10

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリン - 4 - イル ) - アセチル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0169】

## 【化42】



30

## 【0170】

一般手順3によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - プロモ - アセチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (IX-4)
- アミン：チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (市販)、  
ES - MS m/e : 652 . 1 ( M + H<sup>+</sup> )。

40

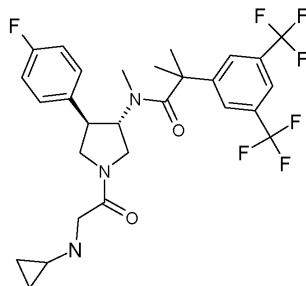
## 【0171】

実施例11

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - シクロプロピルアミノ - アセチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0172】

## 【化43】



## 【0173】

10

一般手順3によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - プロモ - アセチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( IX-4 )
- アミン：シクロプロピルアミン ( 市販 ) 、  
E S - M S m / e : 5 7 4 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【0174】

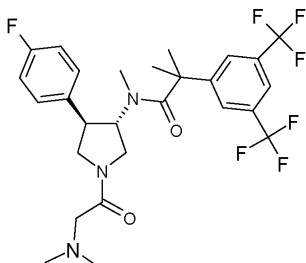
実施例12

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0175】

## 【化44】



30

## 【0176】

一般手順3によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - プロモ - アセチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( IX-4 )
- アミン：ジメチル - アミン ( 市販 ) 、  
E S - M S m / e : 5 6 2 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【0177】

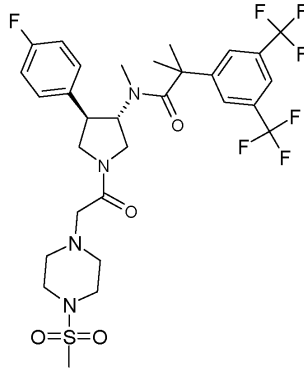
実施例13

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - { ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - [ 2 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - イル ) - アセチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - イソブチルアミド

40

## 【0178】

## 【化45】



10

## 【0179】

一般手順3によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 1 - (2 - ブロモ - アセチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド (IX-4)
- アミン：1 - メタンスルホニル - ピペラジン (市販)、  
ES - MS m/e : 681.3 (M + H<sup>+</sup>)。

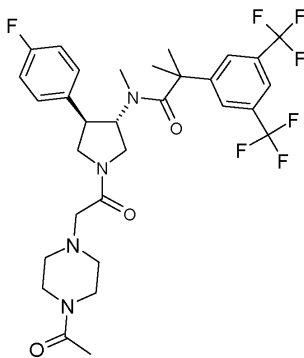
## 【0180】

実施例14

rac - N - [(3S, 4R) - 1 - [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセチル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0181】

## 【化46】



30

## 【0182】

一般手順3によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 1 - (2 - ブロモ - アセチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド (IX-4)
- アミン：1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン (市販)、  
ES - MS m/e : 645.4 (M + H<sup>+</sup>)。

40

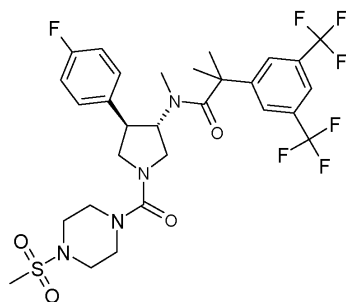
## 【0183】

実施例15

rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0184】

【化47】



10

【0185】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-4)
- カルバモイルクロリド：4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド

ES - MS m / e : 667 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【0186】

4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド：

20

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 30 ml ) 中のジトリクロロ炭酸メチルエステル ( トリホスゲン ) ( 1 . 81 g , 6 . 09 mmol ) の攪拌した溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中の 1 - メタンスルホニル - ピペラジン ( 2 . 0 g , 12 . 2 mmol ) 及びピリジン ( 1 . 08 ml , 13 . 4 mmol ) の溶液を、0 で 30 分間かけて加えた。温度を室温に上昇させ、攪拌を一晩続けた。有機相をH<sub>2</sub>Oで洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc ) により精製して、標記化合物 2 . 20 g ( 79 % ) を白色の固体として得た。

【0187】

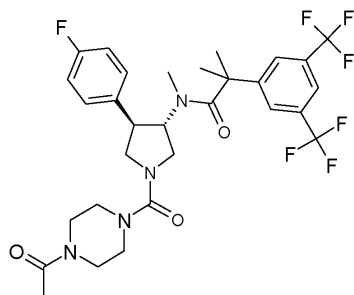
実施例16

rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド

30

【0188】

【化48】



40

【0189】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-4)
- カルバモイルクロリド：4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド

ES - MS m / e : 631 . 5 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

50

## 【0190】

## 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド :

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30ml) 中のジトリクロロ炭酸メチルエステル (トリホスゲン) (2.31g、7.80mmol) の攪拌した溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 中の 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン (2.0g、15.6mmol) 及びピリジン (1.38ml、17.2mmol) の溶液を、0 で30分間かけて加えた。温度を室温に上昇させ、攪拌を一晩続けた。有機相をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、EtOAc) により精製して、標記化合物 1.12g (38%) を白色の固体として得た。

## 【0191】

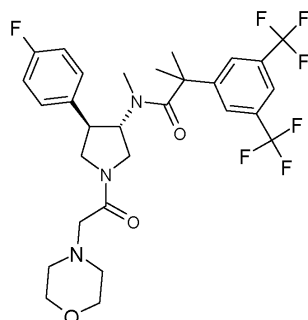
10

## 実施例 17

rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - アセチル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0192】

## 【化49】



20

## 【0193】

一般手順 3 によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 1 - (2 - プロモ - アセチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド (IX-4)

30

- アミン : モルホリン (市販)、

ES - MS m/e : 604.3 (M + H<sup>+</sup>).

## 【0194】

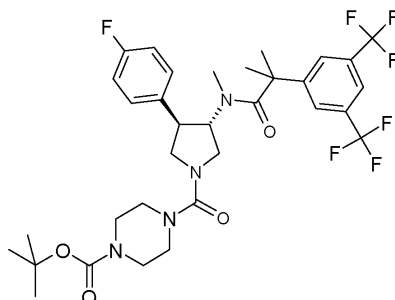
## 実施例 18

rac - 4 - [(3S, 4R) - 3 - {[2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル] - メチル - アミノ} - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【0195】

## 【化50】

40



## 【0196】

50

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII-4 )

- カルバモイルクロリド：4 - クロロカルボニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 市販 )

ES - MS m / e : 689 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

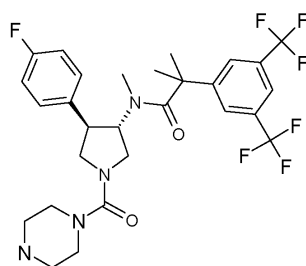
【 0197 】

実施例 19

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0198 】

【 化 5 1 】



10

20

【 0199 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 ml ) 中の rac - 4 - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 21 mg、0 . 30 mmol ) の攪拌した溶液に、TFA ( 1 ml ) を室温で加えた。1 時間後、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の添加により反応混合物を中和した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、標記化合物を白色の固体として得た。

ES - MS m / e : 589 . 5 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

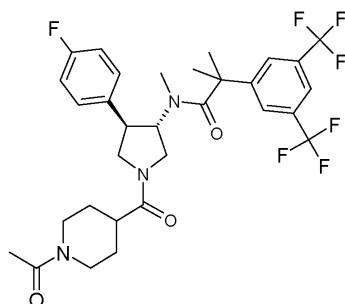
【 0200 】

実施例 20

rac - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド

【 0201 】

【 化 5 2 】



40

【 0202 】

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N

50

- メチル - イソブチルアミド (VII-4)
- 酸塩化物 : 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボニルクロリド (市販)

ES - MS  $m/e$  : 630.5 ( $M+H^+$ )。

【0203】

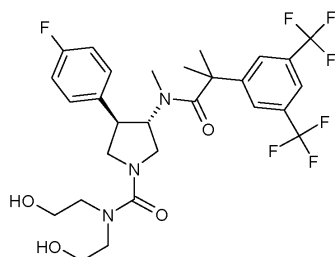
実施例 2 1

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

【0204】

【化53】

10



【0205】

一般手順IIによるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-4)
- アミン : 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エタノール (市販)。

ES - MS  $m/e$  : 608.3 ( $M+H^+$ )。

【0206】

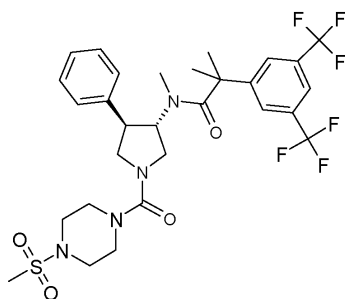
実施例 2 2

rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ (3S, 4R) - 1 - (4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【0207】

【化54】

30



40

【0208】

一般手順Iによるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ (3S, 4R) - 1 - (4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-1)
- カルバモイルクロリド : 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)

ES - MS  $m/e$  : 649.5 ( $M+H^+$ )。

【0209】

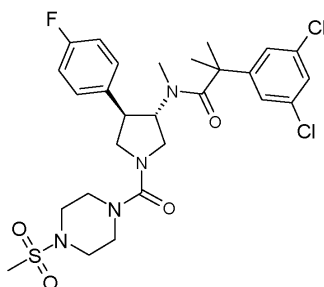
50

## 実施例 2 3

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオ  
ロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリ  
ジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 2 1 0 】

【 化 5 5 】



10

【 0 2 1 1 】

一般手順 I によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオ  
ロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリ  
ジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブ  
チルアミド ( VII-5 )

- カルバモイルクロリド : 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリ  
ド ( 本明細書に上記されている )

20

ES - MS m / e : 599 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

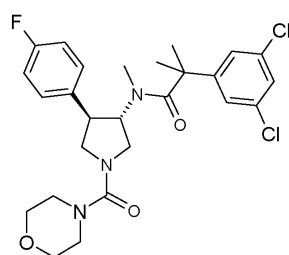
【 0 2 1 2 】

## 実施例 2 4

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオ  
ロ - フェニル ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N -  
メチル - イソブチルアミド

【 0 2 1 3 】

【 化 5 6 】



30

【 0 2 1 4 】

一般手順 I によるカップリング :

- ピロリジン中間体 : rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオ  
ロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリ  
ジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブ  
チルアミド ( VII-5 )

- カルバモイルクロリド : モルホリン - 4 - カルボニルクロリド ( 市販 )

40

ES - MS m / e : 522 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 2 1 5 】

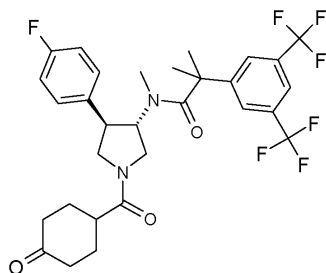
## 実施例 2 5

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオ  
ロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニル ) - ピ  
ロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 2 1 6 】

50

## 【化57】



## 【0217】

10

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド ( VII-4 )
  - 酸塩化物：4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニルクロリド
- ES - MS m / e : 601 . 5 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【0218】

4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニルクロリド：

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) 中の 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 市販 ) ( 115 mg 、 0 . 81 mmol ) の攪拌した溶液に、オキサリルクロリド ( 205 mg 、 1 . 61 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌して、次に減圧下で濃縮した。生成物をさらに精製しないで次の工程で直接使用した。

20

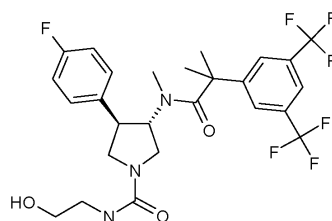
## 【0219】

実施例 26

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド

## 【0220】

## 【化58】



30

## 【0221】

一般手順 II によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド ( VIII-4 )
  - アミン：2 - アミノ - エタノール ( 市販 ) 。
- ES - MS m / e : 564 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

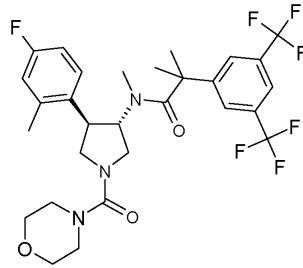
## 【0222】

実施例 27

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0223】

## 【化59】



## 【0224】

10

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-7)
  - カルバモイルクロリド：モルホリン - 4 - カルボニルクロリド (市販)
- ES - MS m/e : 604 . 5 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0225】

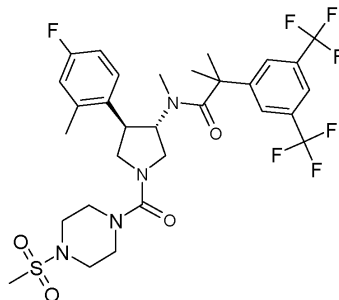
実施例 28

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0226】

## 【化60】



30

## 【0227】

一般手順 I によるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-7)
- カルバモイルクロリド：4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)。

ES - MS m/e : 681 . 5 ( M + H<sup>+</sup> )。

40

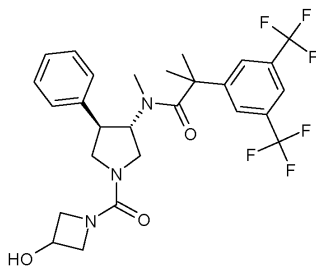
## 【0228】

実施例 29

- rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0229】

## 【化61】



## 【0230】

10

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)
  - アミン：アゼチジン - 3 - オール (市販)。
- ES - MS m/e : 558 . 2 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0231】

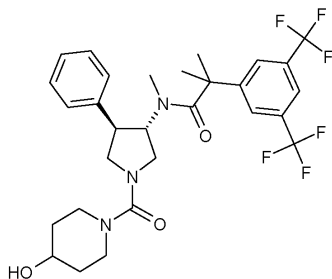
実施例30

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0232】

## 【化62】



30

## 【0233】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)
  - アミン：ピペリジン - 4 - オール (市販)。
- ES - MS m/e : 586 . 5 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0234】

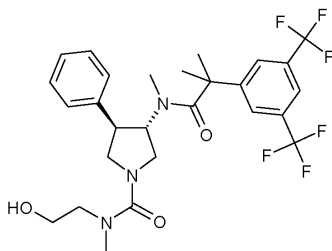
実施例31

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド

40

## 【0235】

## 【化63】



## 【0236】

10

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：2 - メチルアミノ - エタノール (市販)。

ES - MS m/e : 560.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0237】

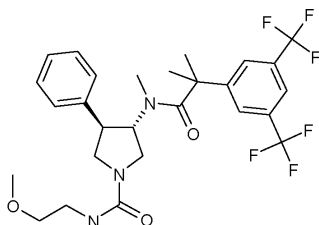
実施例32

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

20

## 【0238】

## 【化64】



30

## 【0239】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：2 - メトキシ - エチルアミン (市販)。

ES - MS m/e : 560.3 (M + H<sup>+</sup>)。

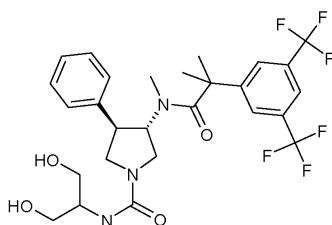
## 【0240】

実施例33

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド

40

## 【化65】



50

## 【0241】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：2 - アミノ - プロパン - 1, 3 - ジオール (市販)。

ES - MS m/e : 576.7 (M + H<sup>+</sup>)。

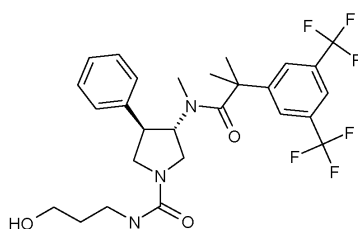
## 【0242】

実施例34

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) -  
2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カ  
ルボン酸 (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

## 【0243】

【化66】



10

20

## 【0244】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：3 - アミノ - プロパン - 1 - オール (市販)。

ES - MS m/e : 560.5 (M + H<sup>+</sup>)。

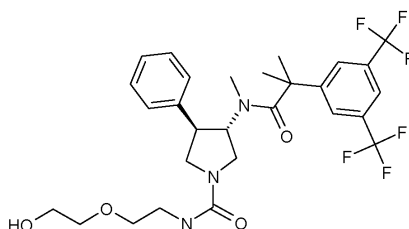
## 【0245】

実施例35

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) -  
2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カ  
ルボン酸 [ 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル ] - アミド

## 【0246】

【化67】



30

40

## 【0247】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エタノール (市販)。

ES - MS m/e : 590.7 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0248】

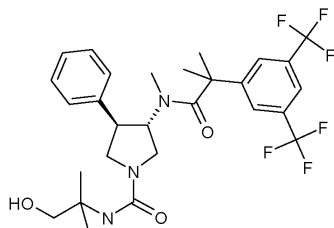
50

実施例 3 6

rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル )  
- 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カ  
ルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド

【 0 2 4 9 】

【 化 6 8 】



10

【 0 2 5 0 】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド ( VIII - 1 )

- アミン：2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ( 市販 ) 。

ES - MS m / e : 5 7 4 . 5 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

20

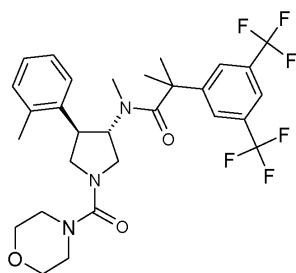
【 0 2 5 1 】

実施例 3 7

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - N - [ ( 3  
S , 4 R ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 -  
イル ] - イソブチルアミド

【 0 2 5 2 】

【 化 6 9 】



30

【 0 2 5 3 】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) -  
N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソブ  
チルアミド ( VII - 8 )

- カルバモイルクロリド：モルホリン - 4 - カルボニルクロリド ( 市販 )

ES - MS m / e : 5 8 6 . 5 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

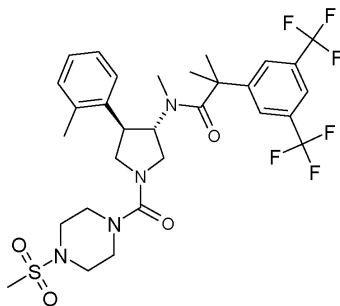
【 0 2 5 4 】

実施例 3 8

rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) -  
1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - o - トリル - ピロリ  
ジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 2 5 5 】

## 【化70】



10

## 【0256】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソブチルアミド (VII-8)

- カルバモイルクロリド：4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)。

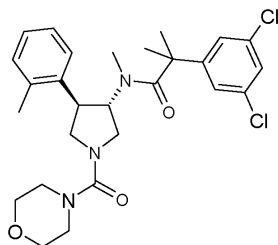
ES - MS m/e : 663 . 3 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0257】

実施例39

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ] - イソブチルアミド

## 【化71】



30

## 【0258】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソブチルアミド (VII-9)

- カルバモイルクロリド：モルホリン - 4 - カルボニルクロリド (市販)

ES - MS m/e : 518 . 5 ( M + H<sup>+</sup> )。

## 【0259】

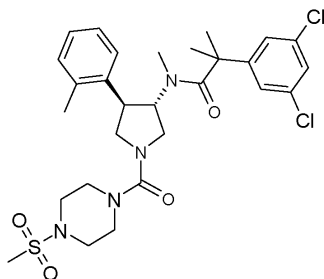
実施例40

rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

40

## 【0260】

## 【化72】



## 【0261】

10

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - N - メチル - N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - o - トリル - ピロリジン - 3 - イル ) - イソブチルアミド (VII-9)

- カルバモイルクロリド：4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)。

ES - MS m/e : 597 . 1 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

## 【0262】

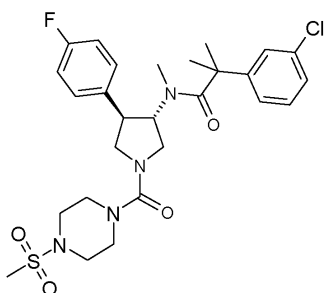
実施例41

rac - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0263】

## 【化73】



30

## 【0264】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド (VII-6)

- カルバモイルクロリド：4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)。

40

ES - MS m/e : 565 . 3 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

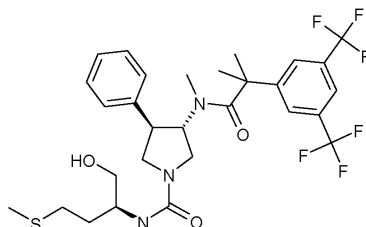
## 【0265】

実施例42

( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルスルファニル - プロピル ) - アミド

## 【0266】

## 【化74】



## 【0267】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタン - 1 - オール (L-Methioninol、市販)。

ES - MS m/e : 620 . 3 (M + H<sup>+</sup>)。

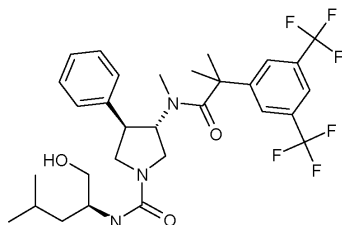
## 【0268】

実施例43

(3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチル) - アミド

## 【0269】

## 【化75】



## 【0270】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オール (L-leucinol、市販)。

ES - MS m/e : 602 . 5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0271】

実施例44

(3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド

## 【0272】

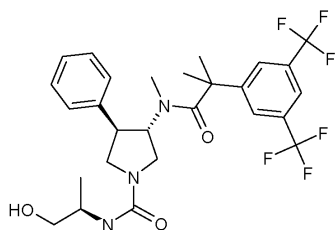
10

20

30

40

## 【化76】



## 【0273】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(R) - 2 - アミノ - プロパン - 1 - オール (D-alaninol、市販)。

ES - MS m/e : 560.5 (M + H<sup>+</sup>)。

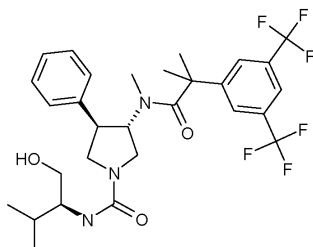
## 【0274】

実施例45

(3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド

## 【0275】

## 【化77】



## 【0276】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ブタン - 1 - オール (L-valinol、市販)。

ES - MS m/e : 588.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0277】

実施例46

(3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

## 【0278】

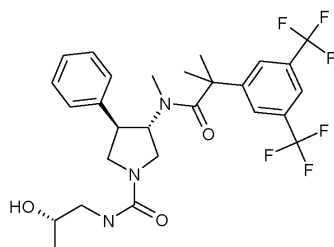
10

20

30

40

## 【化78】



## 【0279】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(S) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (市販)。

ES - MS m/e : 560 . 3 (M + H<sup>+</sup>)。

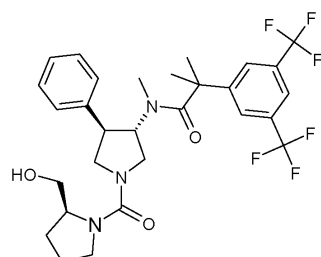
## 【0280】

実施例47

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ ( (3S, 4R) - 1 - ( (S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0281】

## 【化79】



## 【0282】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(S) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノール (市販)。

ES - MS m/e : 586 . 5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0283】

実施例48

(3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( (R) - 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミド

## 【0284】

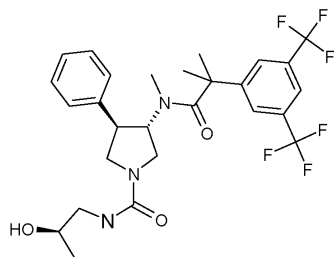
10

20

30

40

## 【化80】



## 【0285】

10

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(R) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (市販)。

ES - MS m/e : 560.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0286】

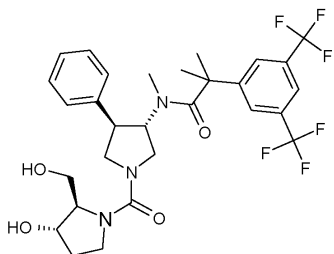
実施例49

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ (3S, 4R) - 1 - ( (2R, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

## 【0287】

## 【化81】



30

## 【0288】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(2R, 3S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 3 - オール (J. Org. Chem. 1989, 54(20), 4812に記載されている)。

ES - MS m/e : 602.3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0289】

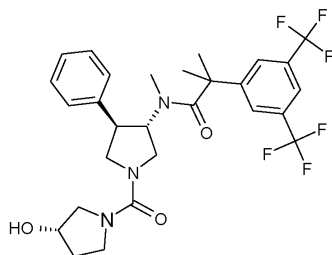
40

実施例50

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [ (3S, 4R) - 1 - ( (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0290】

【化 8 2】



【 0 2 9 1】

10

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)
- アミン：( S ) - ピロリジン - 3 - オール (WO 2 0 0 7 0 1 1 1 6 2 に記載されている)。

ES - MS m / e : 5 7 2 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 2 9 2】

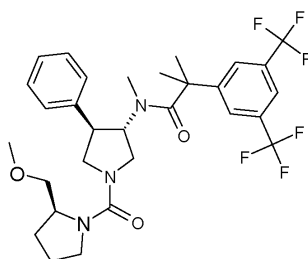
実施例 5 1

2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( ( S ) - 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - イソブチルアミド

20

【 0 2 9 3】

【化 8 3】



30

【 0 2 9 4】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)
- アミン：( S ) - 2 - メトキシメチル - ピロリジン (市販)。

ES - MS m / e : 6 0 0 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 2 9 5】

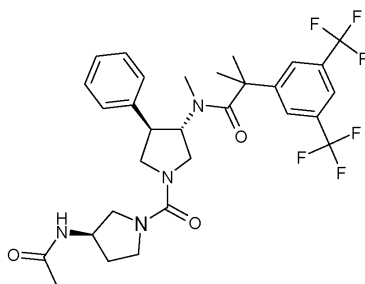
40

実施例 5 2

N - [ ( 3 S , 4 R ) - 1 - ( ( R ) - 3 - アセチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N - メチル - イソブチルアミド

【 0 2 9 6】

## 【化84】



## 【0297】

10

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：(R) - N - ピロリジン - 3 - イル - アセトアミド (市販)。

ES - MS m/e : 613.3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0298】

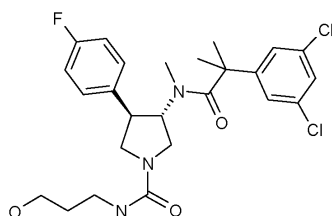
実施例53

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - プ  
ロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 -  
カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

20

## 【0299】

## 【化85】



30

## 【0300】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェ  
ニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニ  
ル) - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-5)

- アミン：3 - アミノ - プロパン - 1 - オール (市販)。

ES - MS m/e : 510.3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0301】

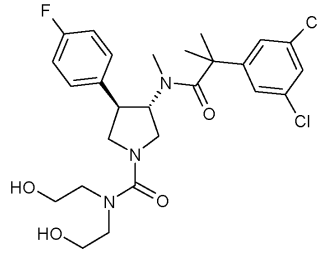
実施例54

rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - プ  
ロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 -  
カルボン酸 ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

40

## 【0302】

## 【化86】



## 【0303】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - { [ 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-5)
- アミン：2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エタノール (市販)。

ES - MS m/e : 540 . 3 (M + H<sup>+</sup>)。

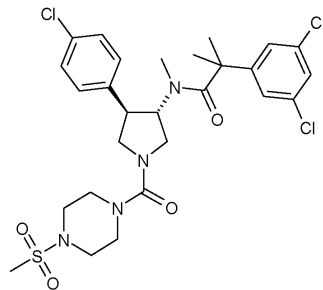
## 【0304】

実施例55

rac - N - [ (3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0305】

## 【化87】



## 【0306】

一般手順Iによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - N - [ (3S, 4R) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド (VII-3)
- カルバモイルクロリド：4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (本明細書に上記されている)

ES - MS m/e : 617 . 3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0307】

実施例56

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - [ (3S, 4R) - 4 - フェニル - 1 - ((R) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル ] - イソブチルアミド

## 【0308】

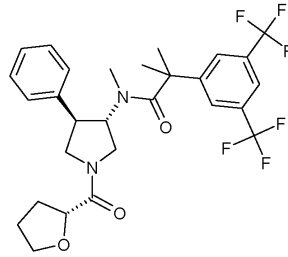
10

20

30

40

## 【化88】



## 【0309】

10

THF (2 ml) 中の (R) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (Tetrahedron Asymmetry, 2003, 14(10), 1385) に記載されている) (5.0 mg、0.043 mmol) の攪拌した溶液に、Et<sub>3</sub>N (12 μl、0.086 mmol)、BOP (25 mg、0.057 mmol) 及び rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (中間体 VII-1) (20 mg、0.043 mmol) を室温で加えた。攪拌を 40 で 48 時間続けた。濃縮し、分取 HPLC により精製して、標記化合物 5.8 mg (28%) を得た。

ES - MS m/e : 557.2 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0310】

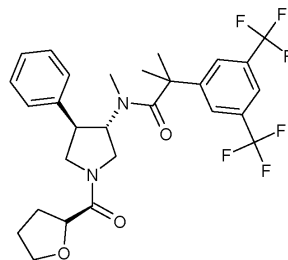
20

## 実施例 57

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - [(3S, 4R) - 4 - フェニル - 1 - ((S) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - イソブチルアミド

## 【0311】

## 【化89】



30

## 【0312】

THF (2 ml) 中の (S) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (J. Med. Chem, 1995, 38(15), 2830) に記載) (5.0 mg、0.043 mmol) の攪拌した溶液に、Et<sub>3</sub>N (12 μl、0.086 mmol)、BOP (25 mg、0.057 mmol) 及び rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (中間体 VII-1) (20 mg、0.043 mmol) を室温で加えた。攪拌を 40 で 48 時間続けた。濃縮し、分取 HPLC により精製して、標記化合物 5.1 mg (25%) を得た。

40

ES - MS m/e : 557.2 (M + H<sup>+</sup>)。

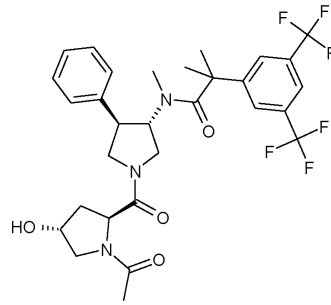
## 【0313】

## 実施例 58

N - [(3S, 4R) - 1 - ((2S, 4R) - 1 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボニル) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0314】

## 【化90】



10

## 【0315】

THF (2 ml) 中の (2S, 4R) - 1 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (市販) (7.5 mg, 0.043 mmol) の攪拌した溶液に、Et<sub>3</sub>N (12 μl, 0.086 mmol)、BOP (25 mg, 0.057 mmol) 及び rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (中間体VII-1) (20 mg, 0.043 mmol) を室温で加えた。攪拌を 40 で 48 時間続けた。によるカップリング：分取 HPLC により精製して、標記化合物 7.6 mg (29%) を得た。

ES - MS m/e : 614.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0316】

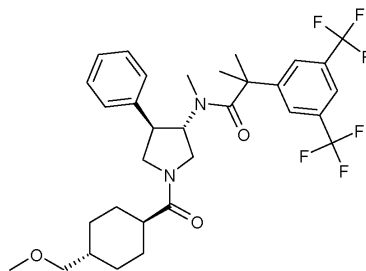
20

## 実施例 59

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 1 - (4 - メトキシメチル - シクロヘキサンカルボニル) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0317】

## 【化91】



30

## 【0318】

THF (2 ml) 中の 4 - メトキシメチル - シクロヘキサンカルボン酸 (JP 60258141 に記載) (7.4 mg, 0.043 mmol) の攪拌した溶液に、Et<sub>3</sub>N (12 μl, 0.086 mmol)、BOP (25 mg, 0.057 mmol) 及び rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (中間体VII-1) (20 mg, 0.043 mmol) を室温で加えた。攪拌を 40 で 48 時間続けた。濃縮し、分取 HPLC により精製して、標記化合物 12.7 mg (48%) を得た。

40

ES - MS m/e : 613.3 (M + H<sup>+</sup>)。

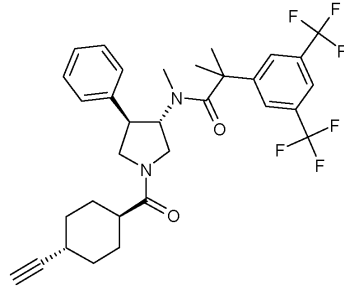
## 【0319】

## 実施例 60

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [(3S, 4R) - 1 - (4 - エチニル - シクロヘキサンカルボニル) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル - イソブチルアミド

## 【0320】

## 【化92】



## 【0321】

10

THF (2 ml) 中の 4 - エチニル - シクロヘキサンカルボン酸 (市販) (6.5 mg、0.043 mmol) の撹拌した溶液に、Et<sub>3</sub>N (12 μl、0.086 mmol)、BOP (25 mg、0.057 mmol) 及び rac - 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - ((3S, 4R) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド (中間体VII-1) (20 mg、0.043 mmol) を室温で加えた。撹拌を 40 で 48 時間続けた。濃縮し、分取 HPLC により精製して、標記化合物 13.7 mg (54%) を得た。

ES - MS m/e : 593.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0322】

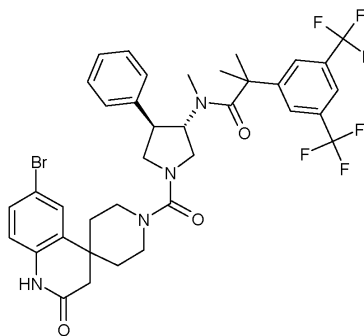
実施例 61

20

rac - 2 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - N - {(3R, 4S) - 1 - [(6' - ブロモ - 2' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1H, 1' H - スピロ[ピペリジン - 4, 4' - キノリン] - 1 - イル)カルボニル] - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル} - N, 2 - ジメチルプロパンアミド

## 【0323】

## 【化93】



30

## 【0324】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - (3S, 4R) - 3 - {[2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニル] - メチル - アミノ} - 4 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

40

- アミン：6' - ブロモ - 1' H - スピロ[ピペリジン - 4, 4' - キノリン] - 2' (3' H) - オン

ES - MS m/e : 779.5 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0325】

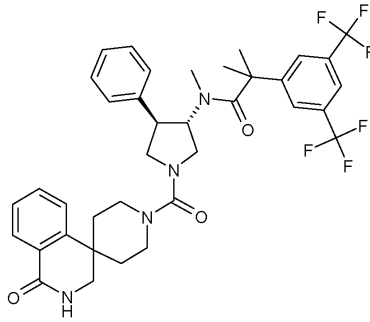
実施例 62

rac - 2 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - N, 2 - ジメチル - N - {(3R, 4S) - 1 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H, 1' H - スピロ[イソキノリン - 4, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)カルボニル] - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル}プロパンアミド

50

【 0 3 2 6 】

【 化 9 4 】



10

【 0 3 2 7 】

一般手順IIによるカップリング：

- ピロリジン中間体：rac - ( 3 S , 4 R ) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ビス - トリフル  
オロメチル - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオニル ] - メチル - アミノ } - 4 - フェニ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (VIII-1)

- アミン：2,3 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [ イソキノリン - 4 , 4 ' - ピペリジン ]  
- 1 - オン

ES - MS m/e : 701.5 ( M + H<sup>+</sup> )。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4747	(2006.01)	A 6 1 K 31/4747
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ビサンツ, カテリーナ  
フランス国、エフ - 6 8 1 2 8 ヴィラージュ - ヌフ、リュ・デュ・パルムラン 3
- (72)発明者 ホフマン, トルシュテン  
ドイツ国、7 9 5 7 6 ヴァイル・アム・ライン、クラインヒューニンガーシュトラッセ 1 5
- (72)発明者 ヤブロンスキー, フィリップ  
フランス国、エフ - 6 8 4 4 0 シュタインブルン - ル - オ、リュ・ドゥ・リュエンシュヴィラー  
2
- (72)発明者 クヌスト, ヘンナー  
ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、イム・オルトゼッター 2 6 アー
- (72)発明者 ネットコフエン, マティアス  
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、リュッテヴェーク 3
- (72)発明者 ラトニ, アサヌ  
フランス国、エフ - 6 8 4 4 0 アブシェイム、ルイ・パストゥール 4
- (72)発明者 ウー, シーハン  
中華人民共和国、シャンハイ 2 0 1 2 0 4、ブードン、ジン・アン・イースト・ロード 5 6 7  
、アパートメント 8 - 9 0 2

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 3 0 5 0 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 7 - 0 0 8 9 1 3 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 5 8 2 7 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 207/14  
C07D 401/06  
C07D 403/06  
C07D 405/06  
C07D 471/10  
A61K 31/33-33/44  
CAplus/REGISTRY(STN)