

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3909056号  
(P3909056)

(45) 発行日 平成19年4月25日(2007.4.25)

(24) 登録日 平成19年1月26日(2007.1.26)

(51) Int.C1.

F 1

<b>C07D 207/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 207/16
<b>A61K 31/40</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/40
<b>A61K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 45/00
<b>A61P 1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 1/00
<b>A61P 1/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 1/12

請求項の数 17 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-508714 (P2003-508714)
(86) (22) 出願日	平成14年6月26日 (2002.6.26)
(65) 公表番号	特表2004-535445 (P2004-535445A)
(43) 公表日	平成16年11月25日 (2004.11.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/020471
(87) 國際公開番号	W02003/002531
(87) 國際公開日	平成15年1月9日 (2003.1.9)
審査請求日	平成17年4月5日 (2005.4.5)
(31) 優先権主張番号	60/301,333
(32) 優先日	平成13年6月27日 (2001.6.27)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/376,015
(32) 優先日	平成14年4月26日 (2002.4.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤としてのフルオロピロリジン類

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

## 【化 1】



10

上記の式で表される化合物又はその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩。

## 【請求項 3】

20

請求項 1 に記載の化合物を含む、医薬製剤。

【請求項 4】

さらに薬学的に許容される担体を含む、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼの阻害のための医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6】

該ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼがセリンプロテアーゼである請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

該セリンプロテアーゼがジペプチジルペプチダーゼである請求項 6 に記載の使用。 10

【請求項 8】

該ジペプチジルペプチダーゼがDPP-IIである請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

該ジペプチジルペプチダーゼがDPP-IVである請求項 7 に記載の使用。

【請求項 10】

代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己免疫疾患、脳脊髄炎、HIV感染、炎症、関節炎、移植拒絶、及び腫瘍の治療又は予防のための医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。 20

【請求項 11】

糖尿病の治療又は予防のための、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物および1種以上の追加の抗糖尿病薬を含んでなる、医薬製剤。

【請求項 13】

該抗糖尿病薬が、インスリン、-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド、インスリン分泌促進物質、インスリン感作物質、またはその組み合わせから選択される、請求項 12 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

該抗糖尿病薬が、インスリントホルミン、PPAR-アゴニスト、またはその組み合わせから選択される、請求項 13 に記載の医薬製剤。 30

【請求項 15】

請求項 1 に記載の化合物およびメトホルミンを含んでなる、医薬製剤。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物およびAvandia(商標)を含んでなる、医薬製剤。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物、メトホルミン、およびAvandia(商標)を含んでなる、医薬製剤

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、II (DPP-II) 及び IV (DPP-IV) 等のジペプチジルペプチダーゼを阻害する化合物、それらの製造方法、及びそれらの治療用途に関する。 40

【背景技術】

【0002】

ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) は、腎臓、肝臓及び腸を含む種々の体組織で見出されるポスト-プロリン/アラニン開裂(post-proline/alanine cleaving)セリンプロテイナーゼである。 DPP-IV は、これに限定されないが、GLP1、GIP、GLP2、GRP、血管作用性小腸ペプチド、ペプチド ヒスチジン メチオニン、PYY、サブスタンスP、ベータ-カゾモルフィン、NPY、PACAP38、プロラクチン、緜毛性ゴナドトロピン(chorionic gonadotropin) 50

n)、アプロチニン、コルチコトロピン様中葉ペプチド(corticotropin-like intermediate lobe peptide)、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド、(Tyr)<sub>1</sub>メラノスタチン、LD78ベータ(3-70)、ランテス、エオタキシン プロコリパーゼ(eotaxin procolipase)、エンテロスタチン(enterostatin)、バソスタチン(vasostatin)1、エンドモルフィン、モルフィセプチン(morphiceptin)、間質細胞由来因子、マクロファージ-由来ケモカイン、顆粒球走化タンパク質(chemotactic protein)-2、及びGHRH/GRFを含む多様な生理学的に重要なペプチドの活性を調節すると考えられている。DPP-IVの治療上の有用性の例としては、DPP-IVは、代謝性の、胃腸管系の、ウイルス性の、及び炎症性の疾患（これに限定されないが、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚又は粘膜の疾患、乾癬、腸疾患、便秘、脳脊髄炎等の自己免疫疾患、糸球体腎炎等の補体介在疾患、脂肪異常症、及び組織損傷(tissue damage)、不安、うつ病、不眠、統合失調症、癲癇、痙攣、及び慢性痛等の心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全(stress-induced abortions : 例えば、サイトカイン-介在マウス発育不全(murine abortions)が挙げられる)の多くに関与すると信じられている。例えば、DPP-IV(CD26としても知られる)は、T-細胞活性化及びHIV感染(Ohtsuki等, 2000)を媒介する。DPP-IV/CD26を発現するT-細胞が優先的に感染し、そしてHIV-感染個体において枯渇させられる(Ohtsuki等, 2000)。DPP-IV阻害剤は、関節炎の動物モデルにおいて抗炎症効果を示した(Tanaka等, 1997)。さらに、DPP-IV阻害は心臓移植生存性を延ばすことが示された(Korom等, 1997)。in vitro研究では、DPP-IV/CD26発現は皮膚の悪性黒色腫の腫瘍の進行と互いに関係があることが示唆された(Van den Oord, 1998)。さらには、DPP-IVは、グルカゴン様ペプチド(GLP)及び神経ペプチド(NPY)等のポリペプチドのアミノ末端側の最後から二番目(penultimate)のプロリン/アラニンを開裂することにより代謝を調節すると考えられている(Mentlein, 1999)。

#### 【0003】

より詳しくは、GLP類はグルコースの代謝を手助けし、従って、GLP類の調節は糖尿病等の代謝性疾患の治療において有益であろう。糖尿病、例えば、2型(インシュリン非依存性糖尿病(NIDDM)又は成人発症型とも呼ばれる)糖尿病は、絶対的な又は相対的なインスリン不足により高い血糖濃度となる。2型糖尿病は、事例の90%、又はアメリカ人の約1600万人を占めるより一般的な形態の糖尿病である。多くの2型糖尿病患者は、変わりやすい(時には通常の)量のインスリンを生産するが、彼らは肝臓及び筋肉細胞に異常がありその作用に影響されない。インスリンは細胞の受容体に結合するが、グルコースは内部に取り込まれない。インスリン抵抗性として知られる状態である。多くの2型糖尿病患者はインスリン抵抗性を克服するのに十分なインスリンを分泌できないようである。GLP-1はインスリン分泌を強化する。従って、GLP-1の調節はインスリン分泌の調節と互いに関係がある。さらに、GLP-1は、肝臓のグルコース生産、胃排出(gastric emptying)及び食物取りこみを減少させる(Deacon等, 1995)。さらに、GLP-2は、胃運動、栄養吸収、陰窩細胞増殖及びアポトーシス、並びに腸管透過性への効果を通して腸粘膜上皮の統合性を維持する(Drucker, 2001)。

#### 【0004】

DPP-IV阻害剤は、GLP-1機能をより長い時間保存する(Balda, 1999)。従って、DPP-IV阻害剤はGLP-1の満腹、体重減少、及び抗糖尿病性効果を促進するかもしれない(Deacon等, 1995; Holst及びDeacon, 1998)。例えば、公知の化合物NVP-DPP728によるDPP-IVの阻害は血漿GLP-1(2-36アミド)濃度を減少させ、そして肥満Zuckerラットにおける経口糖耐性を改善する。Diabetologia 42: 1324-1331を参照のこと。2型糖尿病患者及び健常者では皮下及び静脈内で投与されたGLP-1はともに急速にNH<sub>2</sub>末端から分解する。Diabetes 44:1126, 1995を参照のこと。

#### 【0005】

さらに、DPP-IV阻害剤はGLP-2を長期間保存し、従って、腸機能不全及び粘膜疾患の治療に有用であるかもしれない(Hartmann B等, 2000)。

#### 【0006】

10

20

30

40

50

DPP-IVはGLPターンオーバーを調節する支配的なプロテアーゼであるが、類似の基質又は阻害剤の特異性が関連するプロテアーゼについて観察される。関連するセリンプロテアーゼとしては、これに限定されないが、ジペプチジルペプチダーゼ-II (DPP-II)、ジペプチジルペプチダーゼ IV beta、ジペプチジルペプチダーゼ 8、ジペプチジルペプチダーゼ 9、アミノペプチダーゼP、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ(fibroblast activating protein alpha (seprase))、プロリルトリペプチジルペプチダーゼ、プロリルオリゴペプチダーゼ(エンドプロティナーゼ Pro-C)、アトラクチン(attractin (可溶性ジペプチジル-アミノペプチダーゼ))、アシルアミノアシル-ペプチダーゼ (N-アシルペプチドヒドロラーゼ; fMet アミノペプチダーゼ)及びリソソーム Pro-X カルボキシペプチダーゼ (アンジオテンシナーゼ C、プロリルカルボキシペプチダーゼ)が挙げられる。DPP-IVに対して類似の基質又は阻害剤特異性を共有するプロリン-開裂メタロペプチダーゼとしては、メンプラン Pro-X カルボキシペプチダーゼ(カルボキシペプチダーゼ P)、アンジオテンシン変換酵素(ペプチジル-ジペプチダーゼ A マルチペプチダーゼ]、コラゲナーゼ1(間質性コラゲナーゼ(interstitial collagenase); マトリックスメタロプロティナーゼ 1; MMP-1; MCOL-A)、ADAM 10 (アルファ-セクレターゼ、ミエリン関連ディスインテグリン(disintegrin)メタロプロティナーゼ)、ネブリライシン(neprilysin)(アトリフォペプチダーゼ(atriopeptidase)ペプチダーゼ); CALLA; CD10; エンドペプチダーゼ 24.11; エンケファリナーゼ)、マクロファージエラスター(メタロエラスター; マトリックスメタロプロティナーゼ 12; MMP-12]、マトリライシン(Matrilysin)(マトリックスメタロプロティナーゼ 7; MMP-7)、及びニューロリシン(neurolysin)(エンドペプチダーゼ 24.16; ミクロソームエンドペプチダーゼ; ミトコンドリアオリゴペプチダーゼ)が挙げられる。<http://merops.iapc.bbsrc.ac.uk/>を参照のこと。

#### 【0007】

さらに、哺乳類のセリンペプチダーゼ及びプロリン-開裂メタロペプチダーゼの他に、その他の非哺乳類プロテアーゼがDPP-IVに対して類似の基質又は阻害剤特異性を共有する場合がある。そのような非哺乳類セリンプロテアーゼの非限定的な例としては、プロリルアミノペプチダーゼ(プロリルイミノペプチダーゼ)、IgA1-特異的セリンタイププロリルエンドペプチダーゼ(IgAプロティナーゼ、ナイセリア属(Neisseria)、ヘモフィルス属(Haemophilus))、ジペプチジルアミノペプチダーゼA(STE13)(酵母: *Saccharomyces cerevisiae*)、ジペプチジルアミノペプチダーゼB(真菌類)、プロリルオリゴペプチダーゼ相同体(*Yarrowia lipolytica* sp.)、オリゴペプチダーゼB(大腸菌アルカリ性プロティナーゼ(*Escherichia coli* alkaline proteinase)II; プロティナーゼII)、ジペプチジルアミノペプチダーゼB1(ショウジョウモナス sp.)、ジペプチジル-ペプチダーゼIV(バクテリア)、ジペプチジルアミノペプチダーゼ (*Aureobacterium*)、ジペプチジル-ペプチダーゼIV(昆虫)、ジペプチジル-ペプチダーゼV、アレルゲン Tri t 4 (*Trichophyton tonsurans*)、分泌アラニル(secreted alanyl DPP (*Aspergillus oryzae*))、ペプチダーゼ II-mes (*Prosopis velutina*)、及び竹セリンプロティナーゼ(*Pleioblastus hindsii*)が挙げられる。そのような非哺乳類のプロリン-開裂メタロペプチダーゼの非限定的な例としては、ペニシロリシン(penicillolysin(真菌酸メタロエンドペプチダーゼ)、プロリン-特異的ペプチジル-ジペプチダーゼ (*Streptomyces*)、ココリシン(coccolysins(ゼラチナーゼ、*Enterococcus faecalis*))、アミノペプチダーゼEy、(雌鳥卵黄) (apdE g.p.; *Gallus gallus domesticus*)、ガメトリシン(gametolysin(コナミドリムシ細胞壁分解プロティナーゼ))、及びヘビ毒プロリン-開裂メタロプロティナーゼが同様に挙げられる。さらなる参考のために<http://merops.iapc.bbsrc.ac.uk/>を参照のこと。

#### 【0008】

ジペプチジルペプチダーゼII(DPP-II)は、細胞内のリソソームに局在化したセリンプロテアーゼであり、リソソーム分解及びターンオーバーに関与していると信じられている。DPP-IIの発現順序は、腎臓>>精巣>又は=心臓>脳>又は=肺>脾臓>骨格筋>又は=肝臓(Araki H等, *J Biochem (Tokyo)* 2001, 129:279-88)である。この発現は腎臓又はリソソーム関連疾患への有用性を示唆している。基質特異性の研究により、精製DPP-IIは酸性pH(4.5-5.5

10

20

30

40

50

)においてアラニン又はプロリン残基を特異的に加水分解することが示された。DPP-IIは静止状態の細胞プロリンジペプチダーゼ及びプロリルカルボキシペプチダーゼに対してかなりの配列の相同性及び基質特異性を有しており、このことはこれらのプロテアーゼ間で機能の重複の可能性を示唆している。(Araki H等, J Biochem (Tokyo) 2001, 129:279-88)。

#### 【0009】

本発明は、新規なDPP-II及び/又はDPP-IV阻害剤とともに、それらの治療用途及びそれらの製造方法を包含する。それらに限定されないが、本発明の化合物は、種々の代謝性の、胃腸管系の、ウイルス性の、及び炎症性の疾患（これに限定されないが、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚又は粘膜の疾患、乾癬、腸疾患、便秘、脳脊髄炎等の自己免疫疾患、糸球体腎炎等の補体介在疾患、脂肪異常症、及び組織損傷、不安、うつ病、不眠、統合失調症、癲癇、痙攣、及び慢性痛等の心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全（例えば、サイトカイン介在マウス発育不全）を含む）の治療に有用である。10

#### 【0010】

他のジペプチジルペプチダーゼ阻害剤と比較して、本発明の化合物は向上した安定性、効能、作用の持続性、及び/又は安全性/毒性プロフィールを示す。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

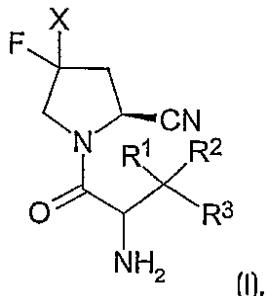
20

#### 【0011】

#### 発明の概要

本発明は、式(I):

#### 【化1】



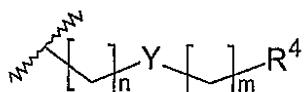
30

#### [式中、

Xは、F又はHであり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、Hか；アルキルか；任意に置換されていてよいアリール若しくはヘテロアリールか；又は、結合して、任意に1個以上のヘテロ原子を含んでいてよい、また任意に1以上の不飽和度を有していてよい3~14員環系を形成しているかのいずれかである。]

の化合物又はその塩、溶媒和物、もしくは薬学的に機能する誘導体(pharmaceutically functional derivatives)を包含する。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、任意に置換されていてよいアリール若しくはヘテロアリールのときは、R<sup>3</sup>はH又はアルキルである。そうでなければ、R<sup>3</sup>は：

#### 【化2】



#### [式中、

nは0~5であり；mは0~12であり；Yは、S(O)<sub>p</sub>、O、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、又は結合であり；pは0~2であり；YがS、O、アルキレン、アルケニレン、アルキニ

40

50

レン、又は結合のときは、R<sup>4</sup>はR<sup>5</sup>であり（ここで、R<sup>5</sup>は任意に置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；そして、YがS(0)又はS(0)<sub>2</sub>のときは、R<sup>4</sup>はR<sup>6</sup>である（ここで、R<sup>6</sup>は任意に置換されてもよいアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ又はヒドロキシである）。】

である。

#### 【0012】

限定されないが、好ましい任意の置換基としては、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、又はアリールの1個以上が挙げられる。より好ましくは、任意の置換基としては、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェノキシ、ベンゾキシ、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、フェニル、又はベンジルの1個以上が挙げられる。10

#### 【0013】

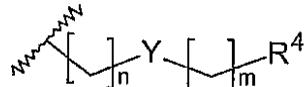
ある形態では、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれアリールであり、そしてR<sup>3</sup>はHである。好ましくは、各アリールはフェニルである。より好ましくは、各フェニルはハロゲンで置換されている。より好ましくは、各ハロゲンはフッ素であり、より好ましくは4-フルオロである。

#### 【0014】

別の形態では、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれアルキルであり、そしてR<sup>3</sup>は：

#### 【化3】

20



である。

#### 【0015】

好ましくは、アルキルのそれぞれは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。より好ましくは各アルキルはメチルである。好ましくは、nは0であり、mは1であり、そしてYはS(0)<sub>p</sub>である。ある好ましい形態では、pは0であり、R<sup>4</sup>はR<sup>5</sup>であり、そしてR<sup>5</sup>は任意に置換されてもよいアリールである。好ましくは、R<sup>5</sup>はアルコキシで置換されたフェニルである。より好ましくは、該アルコキシはメトキシである。別の好ましい形態では、pは1又は2であり、R<sup>4</sup>はR<sup>6</sup>であり、そしてR<sup>6</sup>は任意に置換されてもよいアリールである。好ましくは、R<sup>6</sup>はアルコキシで置換されたフェニルである。より好ましくは、該アルコキシはメトキシである。より好ましくは、pは2である。30

#### 【0016】

ある形態では、好ましくは示されたNH<sub>2</sub>基は示されたニトリルに対してシス(cis)である。別の形態では、好ましくは示されたNH<sub>2</sub>基は示されたニトリルに対してトランス(trans)である。

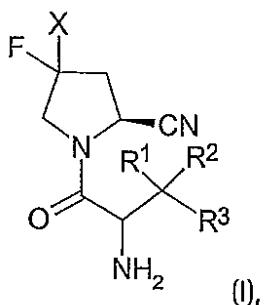
#### 【0017】

好ましくは、AはHである。好ましくは、示されたFは示されたニトリルに対してシスである。40

#### 【0018】

本発明の特に好ましい化合物としては、式(I)：

## 【化4】



10

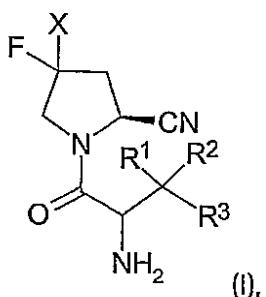
[式中、

Xは、F又はHであり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、任意に置換されていてもよいアリール若しくはヘテロアリールであり；そしてR<sup>3</sup>はH又はアルキルである。]の化合物及びその塩、溶媒和物、薬学的に機能的な誘導体が包含される。

## 【0019】

本発明の特に好ましい化合物としては、式(I)：

## 【化5】



20

[式中、

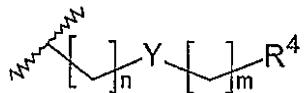
Xは、F又はHであり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、

(i)アルキル；か、又は、

(ii)結合して、任意に1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、また任意に1以上の不飽和度を有していてもよい3～14員環系を形成している；かのいずれかであり、

R<sup>3</sup>は：

## 【化6】



30

(式中、

nは0～5であり；mは0～12であり；YがS(0)<sub>p</sub>、0、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンであり；pは0～2であり；YがS、0、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンのときは、R<sup>4</sup>はR<sup>5</sup>であり（ここで、R<sup>5</sup>は任意に置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；そして、YがS(0)又はS(0)<sub>2</sub>のときは、R<sup>4</sup>はR<sup>6</sup>である（ここで、R<sup>6</sup>は任意に置換されていてもよいアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ又はヒドロキシである）。]である。]

40

の化合物又はその塩、溶媒和物、もしくは薬学的に機能する誘導体が包含される。

## 【0020】

好ましくは、pは1又は2である。より好ましくは、pは2である。好ましくは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれはアルキルである。より好ましくは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであ

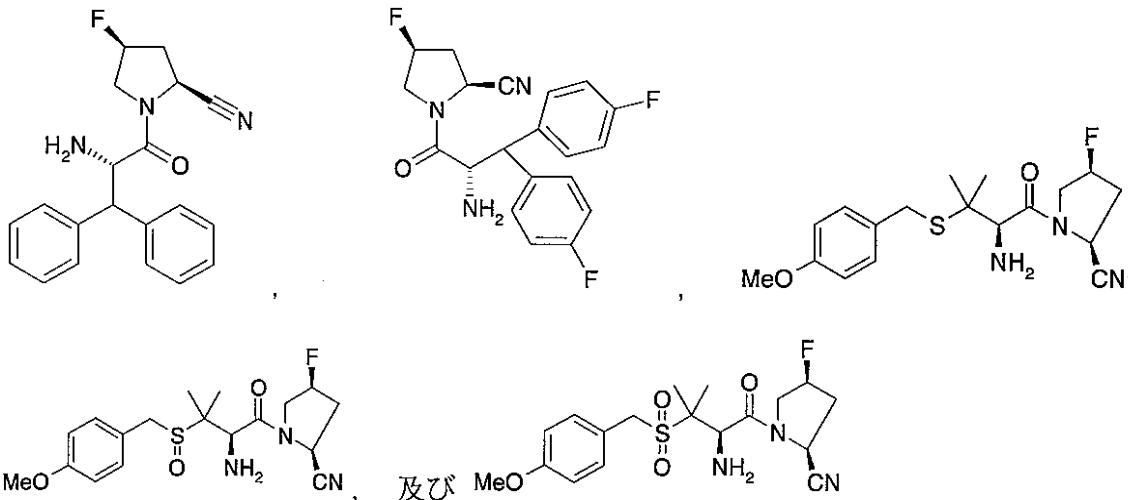
50

る。より好ましくは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれメチルである。

【0021】

本発明の特に好ましい化合物としては：

【化7】



が挙げられる。

【0022】

特に好ましい化合物は以下より選択される：

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジフェニルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル]-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4R)-1-[(2S)-2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]チオ-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]チオブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-(1-ビニルシクロペンチル)エタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)スルホニル]ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

(2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(4-メチルベンジル)スルホニル]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル;  
 (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]スルホニル-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-シアノベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル;  
 (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]スルホニルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル;  
 (2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]エタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩; 10  
 (2S,4S)-1-((2S)-2-アミノ-2-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチルエタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロビル]エタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-(ベンジルスルホニル)-3-メチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(3-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩; 20  
 (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(2-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-2-イルメチル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩; 30  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)スルホニル]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)チオ]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[(5-クロロ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]スルホニル-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イルメチル)チオ]-3-メチルブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-4-イルメチル)スルホニル]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩; 40  
 (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-4-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-4-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 二塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 二塩酸塩;  
 (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-2-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 二塩酸塩; 50

(2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;

(2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;

(2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;

(2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-(1-ベンゾチエン-3-イル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩;

(2S,4S)-1-(2S)-2-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタノイル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩; 及び、

(3R)-3-アミノ-4-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-スルホン酸。

#### 【0023】

本発明の別の態様では、本発明の化合物を含む医薬製剤が包含される。好ましくは、医薬製剤にはさらに薬学的に許容される担体が含まれる。

#### 【0024】

本発明の別の態様では、本発明の化合物を投与することによる、ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼを阻害する方法が包含される。好ましくは、該ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼはセリンプロテアーゼである。より好ましくは、該セリンプロテアーゼはジペプチジルペプチダーゼである。より好ましくは、該ジペプチジルペプチダーゼはDPP-II又はDPP-IVである。

#### 【0025】

本発明の別の態様では、本発明の化合物を投与することによる、代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在性疾患(complement mediated disorders), 細球体腎炎、脂肪異常症、組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患(psychosomatic, depressive, and neuropsychiatric disorders)、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うつ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全の治療又は予防方法が包含される。好ましくは、その投与は糖尿病の治療又は予防のためである。

#### 【0026】

本発明の別の態様では、ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼの阻害のための医薬の製造における、本発明の化合物の使用が包含される。好ましくは、該ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼはセリンプロテアーゼである。より好ましくは、該セリンプロテアーゼはジペプチジルペプチダーゼである。より好ましくは、該ジペプチジルペプチダーゼはDPP-II又はDPP-IVである。

#### 【0027】

本発明の別の態様では、代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在性疾患、細球体腎炎、脂肪異常症、組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うつ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全の治療又は予防のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が包含される。

#### 【0028】

本発明の別の態様では、活性治療物質としての使用のための本発明の化合物が包含される。さらに、本発明の化合物はセリンプロテアーゼの阻害のための医薬の製造において使用される。好ましくは、そのような使用は、代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己

10

20

30

40

50

免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在性疾患、糸球体腎炎、脂肪異常症、組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うつ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全の治療又は予防のための医薬の製造のためである。

## 【0029】

好ましい形態の詳細な説明

用語“アルキル”は、直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素のことを言い、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい。“アルキル”的例としては、これに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソブチル等が挙げられる。

10

## 【0030】

本明細書全体を通して使用されるように、好ましい炭素原子数は、例えば、句“ $C_x.C_y$ アルキル”により表され、これはここで定義するように特定の炭素原子数を含有するアルキル基をいう。同様の用語法が他の好ましい範囲にも同じく適用される。

## 【0031】

用語“アルキレン”は、2価の直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基のことを言い、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい。“アルキレン”的例としては、限定されることなく、メチレン、即ち- $CH_2-$ が挙げられる。

## 【0032】

用語“アルケニル”は、直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基のことを言い、1個以上の炭素-炭素二重結合を含み、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい。例としては、これに限定されないが、ビニル等が挙げられる。

20

## 【0033】

本明細書で使用されるように、用語“アルケニレン”は2価の直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基のことを言い、1個以上の炭素-炭素二重結合を含み、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい。“アルケニレン”的例としては、これに限定されることなく、ビニレン、即ち- $CH=CH-$ が挙げられる。

## 【0034】

本明細書で使用されるように、用語“アルキニル”は、直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基のことを言い、1個以上の三重結合を含み、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい。本明細書で用いられる“アルキニル”的例としては、これに限定されないが、エチニル等が挙げられる。

30

## 【0035】

本明細書で使用されるように、用語“アルキニレン”は2価の直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基のことを言い、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、さらに置換されてもよく、複数置換されてもよい。“アルキニレン”的例としては、これに限定されないが、エチニレン、即ち- $C=C-$ が挙げられる。

## 【0036】

用語“アリール”は、任意に置換されてもよいベンゼン環系(フェニル等)等の芳香族環系のことを言う。この用語は縮合系を包含し、ここでは1個以上の任意に置換されてもよいベンゼン環が、例えば、アントラセン、フェナントレン、又はナフタレン環系を形成する。この用語は、任意に置換されてもよく、複数置換されてもよい環(群)を包含し、そして $C_1-C_6$ アルキレン等の任意のアルキレンリンカー(これを通してアリール基が結合される)も含む。“アリール”的例としては、これに限定されないが、フェニル、ベンジル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニルとともに、それらの置換誘導体が挙げられる。

40

## 【0037】

用語“ヘテロアリール”は、単環式芳香族環系、又は2個以上の芳香族環を含有する縮合二環式芳香族環系に関する。これらのヘテロアリール環は1個以上の窒素、硫黄、及び/又は酸素原子を含み、ここでN-オキシド、硫黄オキシド(sulfur oxides)、及びジオキ

50

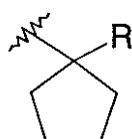
シドは許容されるヘテロ原子置換であり、その環は、任意に置換されていてもよく、複数置換されていてもよい。その用語は、任意に置換されていてもよく、複数置換されていてもよい環(群)を包含し、そしてC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン等の任意のアルキレンリンカー(これを通してヘテロアリール基が結合される)も含む。本明細書で使用される“ヘテロアリール”基の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、及びそれらの置換された変形体が挙げられる。

## 【0038】

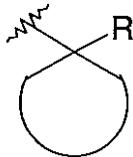
10

本明細書で使用されるように、用語“シクロアルキル”は単環式-又は二環式-炭化水素環系のことを言い、さらに置換されていてもよく、複数置換されていてもよく、そして任意にアルキレンリンカーを含んでいてもよく、それを通してそのシクロアルキルが結合される。“シクロアルキル”基の例としては、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、及びシクロヘプチルが挙げられる。置換された場合は、本発明のシクロアルキル基のための1つの好ましい置換位置は“1-位”である。説明のために、これに限定されないが、置換基の好ましい位置を以下に表す。置換基を“R”として示す：

## 【化8】



又は、より一般的には、



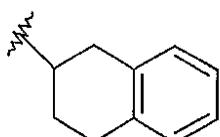
20

## 【0039】

用語“シクロアルキル”はヒドリンダン、デカリン、又はアダマンチル等と同様に架橋又は縮合環系を包含する。関連の簡素化のために、この用語には、シクロアルキル/アリール縮合環系(ここでは、例えば、シクロアルキル(シクロヘキシリル等)が芳香族環(ベンゼン環等)と縮合して：

30

## 【化9】



等の基を形成する。)も包含される。

## 【0040】

本明細書で用いられるように、用語“ヘテロ環式”又は用語“ヘテロシクリル”はヘテロ環式環(好ましくは、3~12員)を言い、飽和か、又は1以上の不飽和度を有するかのいずれかである。これらのヘテロ環式環は1個以上のヘテロ原子(窒素、硫黄、及び/又は酸素原子)を含み、ここでN-オキシド、硫黄オキシド(sulfur oxides)、及びジオキシドは許容されるヘテロ原子置換である。本明細書で用いられるように、ヘテロ環式基は任意に置換されていてもよく、複数置換されていてもよく、またC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン等の任意のアルキレンリンカー(これを通してヘテロ環式基が結合される)も含む。そのような環は任意に1個以上の別の“ヘテロ環式”環(群)、アリール環(群)、又はシクロアルキル環(群)に縮合していてもよい。“ヘテロ環式”的例としては、これに限定されないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルフォリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェン等が挙げられる。

40

## 【0041】

50

用語“ハロゲン”はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を言う。

【0042】

用語“ハロアルキル”、少なくとも1個のハロゲンで置換された本明細書で定義されるようなアルキル基をいう。“ハロアルキル”基の非限定的な例としては、1個以上のハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びノ又はヨード）で独立に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、及びt-ブチルが挙げられる。用語“ハロアルキル”はペルフルオロアルキル、例えば、トリフルオロメチル、 $CF_3$ 等の置換基を包含すると解釈されなければならない。

【0043】

本明細書で使用される、用語“ハロアルコキシ”は基- $OR_a$ に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなハロアルキルである。 10

【0044】

本明細書で使用される、用語“アルコキシ”は基- $OR_a$ に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなアルキルである。

【0045】

本明細書で使用される、用語“アリールオキシ”は基- $OR_b$ に関し、ここで $R_b$ は本明細書で定義したようなアリールである。

【0046】

例として、そして本明細書を通して適用されるが、用語“アリール”は任意に置換されてもよいアリール基を包含するので、用語“アリールオキシ”は任意に置換されてもよいアリールオキシ基を包含する。その任意の置換基には、本明細書で定義した全ての適用可能な用語を適用する。さらに、上記定義のように、用語“アリール”はアルキレン結合アリール基を包含する。従って、“アリールオキシ”等の用語はアルキレン結合アリール基を包含すると理解されるべきである。限定するのではなく例として、あるアリールオキシ基は- $OR_b$ （ここで、 $R_b$ はベンジルである）であってもよい。 20

【0047】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールオキシ”は基- $OR_b$ に関し、ここで $R_b$ は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

【0048】

本明細書で使用される、用語“アルコキシカルボニル”は基-C(=O)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなアルキルである。 30

【0049】

本明細書で使用される、用語“アリールオキシカルボニル”は基-C(=O)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなアリールである。

【0050】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールオキシカルボニル”は基-C(=O)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

【0051】

本明細書で使用される、用語“アルコキシチオカルボニル”は基-C(=S)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなアルキルである。 40

【0052】

本明細書で使用される、用語“アリールオキシチオカルボニル”は基-C(=S)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなアリールである。

【0053】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールオキシチオカルボニル”は基-C(=S)OR<sub>a</sub>に関し、ここで $R_a$ は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

【0054】

本明細書で使用される、用語“オキソ”は基=Oに関する。

【0055】

本明細書で使用される、用語“メルカプト”は基-SHに関する。 50

## 【0056】

本明細書で使用される、用語“チオ”は基-S-に関する。

## 【0057】

本明細書で使用される、用語“スルフィニル”は基-S(0)-に関する。

## 【0058】

本明細書で使用される、用語“スルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>-に関する。

## 【0059】

本明細書で使用される、用語“アルキルチオ”は基-SR<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書で定義したようなアルキルである。

## 【0060】

本明細書で使用される、用語“アリールチオ”は基-SR<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなアリールである。

## 【0061】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールチオ”は基-SR<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

## 【0062】

本明細書で使用される、用語“アルキルスルフィニル”は基-S(0)R<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書で定義したようなアルキルである。

## 【0063】

本明細書で使用される、用語“アリールスルフィニル”は基-S(0)R<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなアリールである。

## 【0064】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールスルフィニル”は基-S(0)R<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

## 【0065】

本明細書で使用される、用語“アルキルスルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書で定義したようなアルキルである。

## 【0066】

本明細書で使用される、用語“シクロアルキルスルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書で定義したようなシクロアルキルである。

## 【0067】

本明細書で使用される、用語“アリールスルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなアリールである。

## 【0068】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールスルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>に関し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書で定義したようなヘテロアリールである。

## 【0069】

本明細書で使用される、用語“アミノスルホニル”は基-S(0)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>に関する。

## 【0070】

本明細書で使用される、用語“シアノ”は基-CNに関する。

## 【0071】

本明細書で使用される、用語“シアノアルキル”は基-R<sub>a</sub>CNに関し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書で定義したようなアルキレンである。

## 【0072】

本明細書で使用される、用語“カルボキシ”は基-COOHに関する。

## 【0073】

本明細書で使用される、用語“カルバモイル”は基-C(0)NH<sub>2</sub>に関する。

## 【0074】

本明細書で使用される、用語“アルキルカルバモイル”は基-C(0)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアルキルであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアルキルである。

10

20

30

40

50

## 【0075】

本明細書で使用される、用語“アリールカルバモイル”は基-C(0)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアリールである(本明細書で定義したような)。

## 【0076】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールカルバモイル”は基-C(0)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はヘテロアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はヘテロアリールである(本明細書で定義したような)。

## 【0077】

本明細書で使用される、用語“チオカルバモイル”は基-C(S)NH<sub>2</sub>に関する。 10

## 【0078】

本明細書で使用される、用語“アルキルチオカルバモイル”は基-C(S)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアルキルであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアルキルである。

## 【0079】

本明細書で使用される、用語“アリールチオカルバモイル”は基-C(S)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアリールである(本明細書で定義したような)。

## 【0080】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールチオカルバモイル”は基-C(S)N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はヘテロアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はヘテロアリールである(本明細書で定義したような)。 20

## 【0081】

本明細書で使用される、用語“アミノ”は基-NH<sub>2</sub>に関する。

## 【0082】

本明細書で使用される、用語“アルキルアミノ”は基-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアルキルであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアルキル(本明細書で定義したような)。

## 【0083】

本明細書で使用される、用語“シクロアルキルアミノ”は基-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はシクロアルキルであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はシクロアルキルである(本明細書で定義したような)。 30

## 【0084】

本明細書で使用される、用語“アリールアミノ”は基-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はアリールである(本明細書で定義したような)。

## 【0085】

本明細書で使用される、用語“ヘテロアリールアミノ”は基-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>に関し、ここで一方のR<sub>a</sub>はヘテロアリールであり、他方のR<sub>a</sub>は独立してH又はヘテロアリールである(本明細書で定義したような)。

## 【0086】

本明細書で使用される、用語“アシリル”は基-C(0)R<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、それぞれ本明細書で定義したようなものである。 40

## 【0087】

本明細書で使用される、用語“チオアシリル”は基-C(S)R<sub>a</sub>に関し、ここでR<sub>a</sub>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、それぞれ本明細書で定義したようなものである。

## 【0088】

本明細書で使用される、用語“ヒドロキシ”は基-OHに関する。

## 【0089】

本明細書で使用される、用語“ヒドロキシアルキル”は基-R<sub>a</sub>OHに関し、ここでR<sub>a</sub>は本 50

明細書で定義したようなアルキレンである。

【0090】

また、本願明細書を通して使用される句“任意に置換されていてもよい”とは、1回以上本明細書において定義された用語のような以下のものによる任意の置換を意味する：アシル；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；シアノ；ハロゲン；ハロアルキル；ヒドロキシ；ニトロ；アリール(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；ヘテロアリール(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；アリールスルホニル(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；ヘテロアリールスルホニル(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；アリールオキシ(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；ヘテロアリールオキシ(アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)；-R'OR'R<sup>4</sup>；又は-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；ここで、出現した各R'はアルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンであり、そしてR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又はヘテロアリールスルホニルより選択され、ここで、出現したそれぞれのアリール又はヘテロアリールは1個以上のアシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロで置換されていてもよいか、或はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は結合して環を形成してもよい(任意に、追加のヘテロ原子を有してもよく、任意に1以上の不飽和度を有してもよく、そして任意にアシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、又はニトロでさらに置換されていてもよい)。 10

【0091】

本発明の化合物は1つ以上の形体で結晶可能であり多形性(polyorphism)として知られる特徴を有する。全ての多形体(polymorphic forms("polymorphs"))は本発明に含まれる。多形性は一般に温度若しくは圧力又はその両方の変化への反応として生じ、また結晶化工程での変化に起因する。多形体は、X線回折パターン、溶解性、及び融点等の当技術分野で公知の種々の物性により区別できる。 30

【0092】

本明細書に記載のいくつかの化合物は、1つ以上のキラル中心を含むか、又は複数の立体異性体として存在し存在し得るかもしれない。本発明の範囲には、精製されたエナンチオマー/ジアステレオマー又は鏡像異性的に/ジアステレオ異性的に富んだ混合物等の純粋な立体異性体とともに立体異性体の混合物が含まれる。また、その完全に又は部分的に平衡化した任意の混合物と同様にその化合物自体の個々の異性体も本発明の範囲内である。本発明は1つ以上のキラル中心が反転した異性体との混合物のような上記式により表される化合物の個々の異性体を包含する。 40

【0093】

上述のように、本発明は本発明の化合物の塩、溶媒和物、及び薬学的に機能的な誘導体を含む。塩としては、付加塩、金属塩、又は任意にアルキル化されたアンモニウム塩が挙げられる。そのような塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、マンデル酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ピクリン酸等の塩が挙げられる。さらなる塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩 50

、カリウム塩マグネシウム塩等が挙げられる。またさらなる塩として、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カルシン酸塩(camsylate)、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシリ酸塩(edisylate)、エストール酸塩(es toluate)、エシリ酸塩(esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycolylarsanilate)、ヘキシリレゾルシン酸塩(hexylresorcinate)、ヒドラバミン(hydrabamine)、ヒドロキシナフト酸、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩(lactobionate)、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸モノカリウム塩、粘液酸塩(mucate)、ナプシリ酸塩(napsylate)、硝酸塩、N-メチルグルカミン酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩: embonate)、バルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、サブアセテート(subacetate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(teoclinate)、トリル酸塩、トリエチオジド(triethiodide)、トリメチルアンモニウム塩、及び吉草酸塩。塩に関する、Journal of Pharmaceutical Science, 1997, 66, 2(参考により本明細書に組み込まれる)も参照されたい。

## 【0094】

本明細書で使用される、用語“溶媒和物”は、溶質又はそれらの塩若しくは薬学的に機能的な誘導体と溶媒とにより形成される可変性の化学量論複合体に関する。本発明の目的のためのそのような溶媒和物は、溶質の生物学的活性を妨害すべきではない。溶媒の例としては、これに限定されないが、水、メタノール、エタノール、及び酢酸が挙げられる。好ましくは、使用される溶媒は薬学的に許容される溶媒である。薬学的に許容される溶媒の例としては水、エタノール、及び酢酸が挙げられる。

## 【0095】

用語“薬学的に機能的な誘導体(pharmaceutically functional derivative)”は本発明の化合物の任意の薬学的に許容される誘導体に関し、例えば、哺乳類への投与により本発明の化合物又はその活性な代謝産物を(直接的に又は間接的に)提供することができるエステル又はアミドである。そのような誘導体は過度の実験を行なわなくても当業者には理解されるものである。それでも「Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practice」(これは薬学的に機能的な誘導体の教示範囲への参照により本明細書に組み込まれる)の教示を参照されたい。

## 【0096】

本発明の化合物はそのままの化学物質として投与されてもよいが、好ましくは本発明の化合物は当技術分野で公知の医薬製剤内で活性成分として存在する。従って、さらに本発明は、1つ以上の薬学的に許容される担体とともに、本発明の化合物、又はその塩、溶媒和物、若しくは薬学的に機能的な誘導体を含む医薬製剤を包含する。任意に、他の治療薬及び/又は予防薬(“活性な”)成分も同様にその医薬製剤に含まれていてもよい。例えば、本発明の化合物は他の抗糖尿病薬(以下の1つ以上の薬剤等:インスリン、-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド、インスリン分泌促進物質、又はインスリン感作物質(sen sitizers))と組み合わせてもよい。-グルコシダーゼ阻害剤の非限定的な例として、アカルボース、エミグリタート(emiglitate)、ミグリトール(miglitol)、及びボグリボースが挙げられる。ビグアナイドの非限定的な例として、メトホルミン、ブホルミン、及びフェンホルミンが挙げられる。インスリン分泌促進物質の非限定的な例として、スルホニル尿素(sulphonylureas)が挙げられる。インスリン感作物質の非限定的な例として、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)リガンド(PPAR-アゴニスト等、例えば、Actos(商標)及びAvandia(商標))が挙げられる。

## 【0097】

本発明の製剤としては、経口、頸側、非経口、経皮、吸引、鼻腔内、経粘膜、インプラント、又は直腸投与のために特に製剤化されたものが挙げられる。種々の投与形態のうち、典型的には経口投与が好ましい。経口投与のためには、錠剤、カプセル及びカプレット

10

20

30

40

50

(caplets)は慣用の賦形剤(結合剤、充填剤(filler)、潤滑剤、崩壊剤及び/又は湿潤剤等)を含んでいてもよい。結合剤の非限定的な例として、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン糊、又はポリビニルピロリドン(PVP)が挙げられる。充填剤の非限定的な例として、例えば、ラクトース、糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムソルビトールが挙げられる。潤滑剤の非限定的な例として、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカが挙げられる。崩壊剤の非限定的な例として、例えば、ジャガイモデンプン又はデンブングリコール酸ナトリウム(sodium starch glycollate)が挙げられる。湿潤剤の非限定的な例として、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。さらに錠剤は当技術分野で公知の方法により被覆されていてもよい。

10

#### 【0098】

あるいは、本発明の化合物は水性又は油性懸濁液、溶液、乳剤、シロップ、又はエリキシル剤等の経口液体製剤に組み込まれてもよい。さらには、これらの化合物を含む製剤は、使用前に水又は他の好適な溶媒と構成するための乾燥製品として存在してもよい。液体製剤は、慣用の添加剤を含んでいてもよい。そのような添加剤の非限定的な例として、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/シュガーシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂肪等の懸濁剤が挙げられる。さらに、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン又はアカシア等の乳化剤；アーモンド油、分画ココナッツ油、油性エステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール等の非水性溶媒(食用油を含んでいてもよい)が含まれていてもよい。さらに、メチル若しくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸等の保存剤が製剤に含まれていてもよい。そのような製剤は坐剤として製剤化されてもよく、例えば、ココアバター又は他のグリセリド等の慣用の坐剤基材を含む。

20

#### 【0099】

さらに、本発明の製剤は注射又は持続注入による非経口投与のために製剤化されてもよい。注射製剤は懸濁液、溶液、又は油若しくは水性溶媒中の乳剤の形体等であってもよく、そして懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤等の製剤化剤を含んでいてもよい。あるいは、活性成分は、使用前に好適な溶媒(例えば、滅菌、無菌水等)との構成のための粉末形体であってもよい。

#### 【0100】

30

本発明による製剤は、デポ(depot)製剤として製剤化されてもよい。そのような長期作用製剤は、インプラント(例えば、皮下又は筋肉内に)により、又は筋肉内注射により投与されてもよい。従って、本発明の化合物は好適な高分子の又は疎水性の物質(許容される油中の乳剤、イオン交換樹脂等)とで製剤化されてもよいし、又は微溶性塩等の微溶性誘導体として製剤化されてもよい。

#### 【0101】

医薬製剤は、単位投与あたり予め決められた量の活性成分を含有する単位投与量形態で存在してもよい。そのような単位は、治療すべき症状、投与経路、並びに患者の年齢、体重及び状態に応じて、ある量の本発明の化合物を含んでもよい。そのような量の例としては、約0.1~約99.9%の活性成分を含む製剤が挙げられる。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の1日量又はその適当な分画量等の予め決められた投与量を含むものである。そのような医薬製剤は、薬学分野で周知の任意の方法により製造できる。

40

#### 【0102】

本明細書で使用される、用語“有効な量”は、例えば研究者又は臨床家により検索求められている、組織、系、動物若しくは人間の生物学的又は医学的反応を引き起こすであろう薬剤又は薬物の量を意味する。さらには、用語“治療上有効な量(therapeutically effective amount)”は、病気、障害又は副作用の向上した治療、治癒、予防、若しくは回復、或は病気又は障害の進行速度の減少(そのような量を受けていない相当する患者と比較して)をもたらす任意の量を意味する。この用語は、正常な生理学的機能を強化するのに有効な量もその範囲内に包含する。

50

## 【0103】

本発明の化合物の治療上有効な量は、例えば、動物の年齢及び体重、治療を必要とする正確な症状及びその重症度、製剤の性質、並びに投与経路に依存する。治療上の有効性は究極的には付き添いの医師又は獣医の自由裁量によるであろう。その塩若しくは溶媒和物、又は薬学的に機能的な誘導体の有効な量は、本発明の化合物それ自体の有効な量のある割合として決定される。DPP-IV 代謝性の、胃腸管系の、ウイルス性の、及び炎症性の種々の疾患(これに限定されないが、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚又は粘膜の疾患、乾癬、腸疾患、便秘、脳脊髄炎等の自己免疫疾患、糸球体腎炎等の補体介在疾患、脂肪異常症、及び組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全(例えば、サイトカイン-介在マウス発育不全))の治療又は予防の目的のためのDPP-IVの適切な阻害に応じて投与量は変化してもよい。10

## 【0104】

本発明の化合物を上述の投与量範囲内で投与した場合には、毒性は示されない/予想されない。

## 【0105】

以下の例は、本発明の態様を説明するものであり、限定するものと解釈されるべきではない。本明細書で使用されるように、これらの方法、スキーム及び例で使用される記号及び約束事は、現代の科学文献(例えば、「Journal of the American Chemical Society」又は「Journal of Biological Chemistry」)で使用されるものと一致する。他に注釈しない限り、全ての出発物質は市販の供給業者から入手し、さらに精製することなく使用した。20

## 【0106】

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400機器、又はGeneral Electric QE-300で記録した。化学シフトは百万分の一単位で表した(ppm, 単位)。カップリング定数はヘルツ(Hz)単位である。分裂パターンは明白な多重度を記載し、s(シングレット:singlet)、d(ダブルット:doublet)、t(トリプレット:triplet)、q(カルテット:quartet)、m(マルチプレット:multiplet)、br(ブロード:broad)として示した。

## 【0107】

低分解能マススペクトル(MS)はJOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、又はSCIEX-APIiiスペクトロメーターで記録し; 高分解能MSはJOEL SX-102Aスペクトロメーターを用いて得た。全てのマススペクトルは、エレクトロスプレーイオン化法(ESI)、化学イオン化法(CI)、電子衝撃法(EI)により、又は高速原子衝撃(FAB)法により行なった。赤外(IR)スペクトルは、1-mm NaClセルを用いるNicolet 510 FT-IRスペクトロメーターにより得た。全ての反応は0.25 mm E. Merck シリカゲルプレート(60F-254)の薄層クロマトグラフィでモニターリし、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸又はp-アニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィはシリカゲル(230-400 mesh, Merck)で行なった。旋光度はPerkin Elmer Model 241旋光計を用いて得た。融点はMel-Temp II機器を用いて測定し、補正はしていない。30

## 【0108】

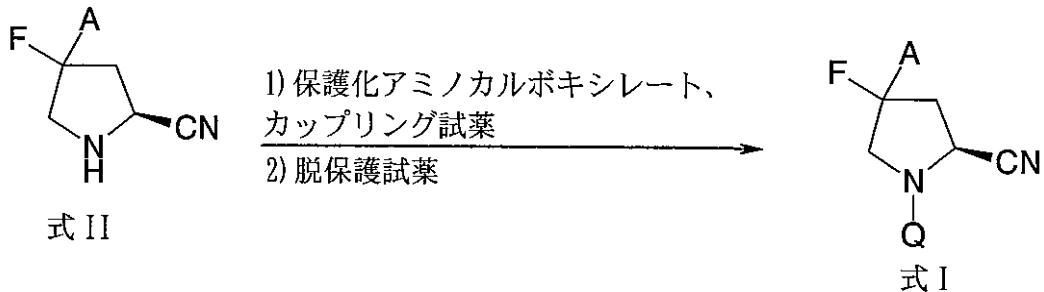
IUPAC名が本発明の個々の化合物をさらに見分けるために包含される。本明細書で述べられるIUPAC名は本発明の範囲を如何様にも限定するものではない。

## 【0109】

実験

本発明に従って、そして下記のようにして、本発明の化合物の1つの実施形態が、標準的なカップリング条件下(例えば、HATU、DMF、Hunigs塩基と一緒に)で、式IIの化合物と、-若しくは-Aミノカルボキシレートとの又は-若しくは-Aミノ活性化カルボキシレートとの(両方とも、本明細書では一般的にアミノカルボキシレートと呼ぶ)反応により製造できる。40

【化 1 0 】



10

[ 0 1 1 0 ]

より具体的には、式IIの化合物はアミノカルボキシレート（ここで、該アミノカルボキシレートは好適に保護（例えば、-窒素が適切な保護基、例えば、t-ブチルカルボキシ保護基等により）されている。）と反応させられる。

[ 0 1 1 1 ]

別の形態では、式IIの化合物は、例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル又は酸塩化物等のアミノ活性化カルボキシレート（ここで、該アミノ活性化カルボキシレートは好適に保護（例えば、-窒素が適切な保護基、例えば、t-ブチルカルボキシ保護基等により）されている。）と反応させられる。例えば、トリフルオロ酢酸によるt-ブチルカルボキシの除去等の好適な条件下での保護基の除去により、式(I)の化合物が生成する。

20

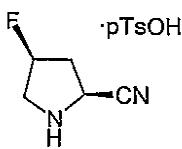
[ 0 1 1 2 ]

本発明の化合物の製造に使用するためのアミノカルボキシレートの製造に関するさらなる詳細については、W095/15309及びW098/19998を参照し、ともに、そのような反応物の製造に関連するものとして参照により本明細書に組み込まれる。

[ 0 1 1 3 ]

中間体例1

【化 1 1】



30

(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート

#### A. メチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシレート塩酸塩

L-ヒドロキシプロリン (62.67 g, 478 mmol) を含む氷水浴冷却 MeOH 溶液 (420 mL) に塩化チオニル (58.6 g, 492.3 mmol) を滴下添加した。添加終了後、その懸濁液を室温で2時間攪拌した。次いで、その混合物を6時間加熱還流し、室温に冷却し、溶媒を減圧留去した。残った固体を高真空中で吸引して、86.03 g (474 mmol, 99% 収率) の化合物Aを白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( $d_4$ -MeOH) 400 MHz 4.62-4.57 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H,  $J$  = 12.2, 3.7 Hz), 3.30 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 7.6 Hz), 2.19 (m, 1H) ppm.

【 0 1 1 4 】

B. 1-Tert-ブチル-2-メチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1,2-ピロリジンジカルボキシレート  
化合物A(88.67 g, 0.49 mol)及びジ-t-ブチルジカーボネート(109.8 g, 0.50 mol)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(1.4 L)に、0 °Cでトリエチルアミン(123.6 g, 1.22 mol)を1.5時間かけて滴下添加した。次いで生じた溶液を徐々に温めて終夜室温にした。次いで溶媒を減圧留去し、Et<sub>2</sub>Oを残った固体に添加した。その固体を吸引ろ過で集め、そしてEt<sub>2</sub>Oで完全に洗浄した。次いで、濾液の溶媒を減圧留去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した。有機層を飽和NaCl及び飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過及び溶媒の減圧留去により淡黄色油状物を得て

50

、15分間高真空中で吸引後、固化した。生じた固体に500mLのヘキサンを添加し、次いで終夜攪拌した。その固体を吸引ろ過で集め、高真空中で吸引して104.5g (0.43 mol, 87% 収率)の化合物Bを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $d_4$ -MeOH) 400 MHz 4.37-4.32 (m, 2H), 3.72-3.71 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.42 (m, 9H) ppm.

#### 【0115】

C. 1-Tert-ブチル 2-メチル (2S, 4S)-4-フルオロ-1,2-ピロリジンジカルボキシレート.

化合物B(124.25 g, 0.51 mol)を含む-30℃に冷却した1.25Lの1,2-ジクロロエタンが入った2 Lのフラスコに、DASTニート(neat)(125 g, 0.78 mol)を添加した。反応をゆっくりと1時間かけて-10℃に昇温し、そのときに氷浴を除去した。攪拌を室温で24時間続け、暗溶液を碎いた氷と固体のNaHCO<sub>3</sub>を含む2Lのフラスコに投入した。フラスコを定期的に攪拌し、CO<sub>2</sub>の発生が見られなくなるまで攪拌した(注意:さらに固体のNaHCO<sub>3</sub>を定期的に添加した)。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残った暗油状物を200 mLのEtOAcに溶解し、次いで800 mLのヘキサンを添加した。この溶液に、100 gのSiO<sub>2</sub>を添加した。30分攪拌後、その溶液をSiO<sub>2</sub>でろ過し、ヘキサン/EtOAc(4:1, 500 mL)で洗浄した。溶媒の減圧留去及び終夜での高真空中での吸引により化合物Cを暗油状物として121.81 g (0.40 mol, 97% 収率)得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 5.18 (d(br), 1H, J = 53 Hz), 4.53 (d, 1/2H, J = 9.7 Hz), 4.40 (d, 1/2H, J = 9.4 Hz), 3.87-3.59 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.51-2.28 (m, 2H), 1.46 (s, 3H, 回転異性体), 1.41 (s, 6H, 回転異性体) ppm.

#### 【0116】

D. (2S, 4S)-1-(Tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボン酸

化合物C (121.8 g, 0.49 mol)を含む1.1 Lのジオキサンが入った2Lのフラスコに380 mLのH<sub>2</sub>O、次いで水酸化リチウム水和物(103.6 g, 2.46 mol)を室温で添加した。生じた溶液を23時間攪拌し(注意:TLCにより反応は5時間後に完了するようである)、その再にジオキサンを減圧留去した。残った物質を追加のH<sub>2</sub>Oに溶解し、次いで活性炭を添加した。15分攪拌後、溶液をセライトを通してろ過した。濾液に固体のNaClをもうさらに溶解しなくなるまで添加した。次いで、氷水浴中で冷却し、溶液の温度を5-10℃に維持しながら濃HClでpH3まで酸性化した。生成物がpH4で沈殿し始め、pH3に達してから黄褐色固体を吸引ろ過して集めた。終夜高真空中で吸引後固体をCH<sub>3</sub>CN(1.5 L)に溶解し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒の減圧留去及び高真空中での乾燥により、92.7 g (0.40 mol, 81% 収率)の化合物を黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) 400 MHz 12.5 (s(br), 1H), 5.22 (d(br), 1H, J = 54 Hz), 4.25 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.33 (m, 9H) ppm.

#### 【0117】

E. Tert-ブチル (2S, 4S)-2-(アミノカルボニル)-4-フルオロ-1-ピロリジンカルボキシレート

空気駆動攪拌機を備えた2Lの3つ口フラスコに、化合物D (92.7 g, 0.40 mol)、CH<sub>3</sub>CN (1.1 L)、ジ-t-ブチルジカーボネート(130 g, 0.60 mol)、及びピリジン(32.4 g, 0.41 mol)を室温で添加した。20分攪拌後、炭酸水素アンモニウム(47.2 g, 0.60 mol)を添加した。反応を23時間攪拌し、その際にCH<sub>3</sub>CNを減圧留去した。次いで残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、1:1の1M HCl/飽和NaCl溶液で洗浄した。次いで水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧留去した。黄褐色固体をヘキサン(0.5 L)で粉碎し、吸引ろ過で集めた。高真空中で吸引後、68.75 g (0.30 mol, 74% 収率)の化合物Eを明るい黄褐色固体として得た。濾液の溶媒の減圧留去後に暗油状物が得られ、<sup>1</sup>H NMRにより追加の生成物を含むと思われる。

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) 400 MHz 7.21 (s(br), 1/2H), 7.14 (s(br), 1/2H), 6.94 (s(br), 1H), 5.19 (d(br), 1H, J = 54 Hz), 4.11 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.39 (s, 3H, 回転異性体), 1.34 (s, 6H, 回転異性体) ppm.

#### 【0118】

10

20

30

40

50

## F. Tert-ブチル (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-ピロリジンカルボキシレート.

イミダゾール(2.93 g, 43.1 mmol)を含むフラスコに、ピリジン(75 g, 0.9 mol, そのアミドに対して15重量部)を添加した。次いで、その溶液を0℃に冷却し、10分間攪拌後、BOC-4-フルオロプロリンカルボキサミド(5.0 g, 21.6 mmol)を一度に添加した。その溶液を次いで-30℃に冷却し(注意:この温度以下で進行すると不均一溶液になるかもしれない)、POCl<sub>3</sub>(13.2 g, 86.4 mmol)を5分かけて滴下添加した。添加完了後、ドライアイス-アセトン浴を氷水浴に代え、0℃で1時間攪拌を続け、このときに粉碎した氷、固体のNaCl及びEtOAc混合物に投入した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2X)で抽出した。溶媒を減圧留去し(注意:回転浴を35℃未満に維持する)、残渣をEtOAcに溶解した。有機層を飽和NaCl及び1 M HCl(2X)で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去して4.0 g (18.6 mmol, 86% 収率)の化合物Fを明るい黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 5.32 (d(br), 1H, J = 52 Hz), 4.78 (m, 1H), 3.74-3.48 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 9H) ppm.

## 【0119】

## G. (2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート.

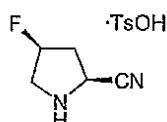
化合物F(56.62 g, 0.26 mol)を含むCH<sub>3</sub>CN溶液(1 L)にp-トルエンスルホン酸水和物(75.4 g, 0.40 mol)を室温で添加した。24時間後、CH<sub>3</sub>CNを減圧留去し、次いで残った茶色油状物を500mLのEtOAcに溶解した。1分以内に固体が析出し、溶液を氷水浴中で冷却し、1時間攪拌後、その固体を吸引ろ過した。集めた固体を冷(-20℃)EtOAc(500 mL)ですすぎ、次いで高真空中で終夜吸引して60.94g(0.21mol, 82% 収率)の化合物Gを明るい黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 7.69 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.52 (dd, 1H, J = 51, 3.4 Hz), 4.96 (dd, 1H, J = 9.8, 3.6 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.

## 【0120】

中間体例1についての代替経路

## 【化12】



(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート  
Tert-ブチル (2S,4R)-2-(アミノカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

BOC-L-ヒドロキシプロリン(30.0 g, 129 mmol)及びトリエチルアミン(14.4 g, 141.9 mmol)を含む-15℃に冷却したTHF溶液(420 mL)に、クロロギ酸エチル(15.4 g, 141.9 mmol)を滴下添加した。80mLの28%NH<sub>4</sub>OHを添加して生じた溶液を10分間攪拌した。反応をゆっくりと2時間かけて5℃に昇温し、全部の白色固体が溶解するまで飽和NH<sub>4</sub>Clを添加した。THFを分離し、水層をTHFで抽出した。合わせた有機層を(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥し、溶媒を減圧留去了した。残った油状物をEt<sub>2</sub>O、及び少量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びMeOHで処理した。フリーザーで1時間保存後、生じた白色固体を吸引ろ過で集めて22.0 g (95.6 mmol, 74% 収率)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 400 MHz 7.33-7.29 (d(br), 1H, 回転異性体), 6.88-6.80 (d(br), 1H, 回転異性体), 4.94 (s(br), 1H), 4.18 (s(br), 1H), 4.04 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.36-1.31 (d, 9H, 回転異性体) ppm.

## 【0121】

## B. Tert-ブチル (2S,4R)-2-シアノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

化合物A(17.89 g, 77.8 mmol)を含む-20℃に冷却したピリジン(180 mL)に、トリフルオロ酢酸無水物(40.8 g, 194.4 mmol)を滴下添加した。添加完了後、反応を室温に昇温さ

せた。6時間後、反応をH<sub>2</sub>Oで停止させ、次いでEtOAc(約500 mL)に注いだ。有機層を飽和NaCl、1.0 M HCl及び2.0 M NaOHで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濾液に活性炭を添加し、10分間攪拌後に溶液をセライトのベッドを通してろ過した。溶媒を減圧留去し(回転浴温は34 °Cである)、13.21 g (62.3 mmol, 80% 収率)の化合物Bを橙色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 4.60 (m, 1H), 4.40 (s(br), 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 9H, 回転異性体)。

### 【0122】

#### C. Tert-ブチル (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-ピロリジンカルボキシレート

化合物B(13.21 g, 62.3 mmol)を含む-30 °Cに冷却した1,2-ジクロロエタン溶液(300 mL)にDAST(15.1 g, 93.4 mmol)を添加した。30分後、冷浴をはずして24時間攪拌を続け、反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>で注意深く停止させた。次いで溶液を碎いた氷に注ぎ、有機物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X)で抽出した。飽和NaHSO<sub>4</sub>で最終洗浄後、有機層を(MgSO<sub>4</sub>)乾燥し、溶媒を減圧留去して10.86 g(50.7 mmol, 81% 収率)の化合物Cを茶色の半固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 5.32 (d(br), 1H, J = 52 Hz), 4.78 (m, 1H), 3.74-3.48 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 9H) ppm。

### 【0123】

#### D. (2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート

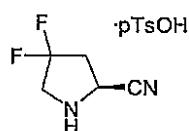
化合物C (10.86 g, 50.7 mmol)を含むCH<sub>3</sub>CN溶液(200 mL)にp-トルエンスルホン酸(14.8 g, 78 mmol)を室温で添加した。生じた溶液を24時間攪拌し、そしてCH<sub>3</sub>CNを減圧留去した。残った茶色油状物をEtOAc(300 mL)に溶解し、1分以内に固体が沈殿した。その溶液を冰浴で2時間冷却し、次いで固体を吸引ろ過した。次いで、300 mLの冷(-20 °C)EtOAcで洗浄して10.07 g(35.2 mmol, 69% 収率)の化合物Dを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 7.69 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.52 (dd, 1H, J = 51, 3.4 Hz), 4.96 (dd, 1H, J = 9.8, 3.6 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm。

### 【0124】

#### 中間体例2

### 【化13】



### 【0125】

#### (2S)-4,4-ジフルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート。

#### A. Tert-ブチル (2S, 4S)-2-(アミノカルボニル)-4-ヒドロキシ-1-ピロリジンカルボキシレート

BOC-L-ヒドロキシプロリン(30.0 g, 129 mmol)及びEt<sub>3</sub>N (14.4 g, 141.9 mmol)を含む-15 °Cに冷却したTHF溶液(420 mL)に、クロロギ酸エチル(15.4 g, 141.9 mmol)を滴下添加した。生じた白色溶液を-15 °Cで30分攪拌し、80 mLの28% NH<sub>4</sub>OH溶液をシリンジで添加した。添加完了後、冷浴を外して、攪拌を19時間続けた。その均一溶液を飽和NH<sub>4</sub>Clに注ぎ、有機層を分離した。水層をTHFで抽出し、次いで合わせた有機層を乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧留去し、その半固体を高真空中で2時間吸引した。生じた白色固体をEt<sub>2</sub>Oにより吸引ろ過で集めて15.86 g(68.9 mmol, 53% 収率)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 400 MHz 7.34 (s(br), 1H, 回転異性体), 7.31 (s(br), 1H, 回転異性体), 6.90 (s(br), 1H, 回転異性体), 6.82 (s(br), 1H, 回転異性体), 4.95 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.37 (s, 3H, 回転異性体), 1.32 (s, 6H, 回転異性体) ppm。

### 【0126】

10

20

30

40

50

**B. Tert-ブチル (2S)-2-(アミノカルボニル)-4-オキソ-1-ピロリジンカルボキシレート**

塩化オキサリル(607 mg, 4.78 mmol)を含む-78 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(12 mL)に、DMSOを含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(3 mL)を添加した。5分後、tert-ブチル (2S, 4S)-2-(アミノカルボニル)-4-ヒドロキシ-1-ピロリジンカルボキシレート(1.0 g, 4.35 mmol、上記の工程Eに記載のような)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF溶液(20 mL/15 mL)を滴下添加した。添加完了後、反応を20分攪拌し、Et<sub>3</sub>N (2.20 g, 21.7 mmol)を添加した。10分後、冷浴を除去し、1時間攪拌を続けた。溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、有機物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残った黄色油状物をカラムクロマトグラフィ(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15:1))で精製して560mg(2.45mmol, 56%収率)の化合物Bを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 400 MHz 7.58 (s(br), 1H), 7.15 (s(br), 1H, 回転異性体), 7.09 (s(br), 1H, 回転異性体), 4.51 (d, 1H, J = 9.7 Hz, 回転異性体), 4.46 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 回転異性体), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.39 (s, 3H, 回転異性体), 1.37 (s, 6H, 回転異性体) ppm. 10

【0127】

**C. Tert-ブチル (2S)-2-(アミノカルボニル)-4,4-ジフルオロ-1-ピロリジンカルボキシレート**

化合物B (423 mg, 1.85 mmol)を含む-70 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(10 mL)にDAST (889 mg, 5.50 mmol)を添加した。生じた溶液を-70 で30分、次いで室温で2時間攪拌した。反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、残った黄色固体をカラムクロマトグラフィ(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15:1))で精製して211mg(0.84mmol, 46%収率)の化合物Cを得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 4.38 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.44 (s(br), 9H) ppm.

【0128】

**D. Tert-ブチル (2S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロ-1-ピロリジンカルボキシレート**

化合物C (658 mg, 2.63 mmol)及びイミダゾール(358 mg, 5.26 mmol)を含む-35 に冷却したピリジン溶液(20 mL)にPOCl<sub>3</sub>(1.61g, 10.5 mmol)を添加した。生じたスラリーを1.5時間攪拌して10 に昇温した。その溶液をEtOAcで希釈し、それらを1 M HClで3回洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去して610mg(2.63mmol, 100%収率)の化合物Dを得て、以下のEに直接用いた。 30

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 4.88 (s(br), 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm.

【0129】

**E. (2S)-4,4-ジフルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート**

化合物D (512 mg, 2.21 mmol)を含むCH<sub>3</sub>CN溶液(15 mL)にp-トルエンスルホン酸水和物(839 mg, 4.42 mmol)を室温で添加した。生じた溶液を2時間攪拌し、そしてCH<sub>3</sub>CNを減圧留去した。この残った油状物にEtOAc(10 mL)を添加し、次いでこれを減圧留去した。生じた固体をEt<sub>2</sub>Oで粉碎し、次いでEtOAcを添加した。その固体を吸引ろ過で集めて375mg(1.23mmol, 56%収率)の化合物Eを白色固体として得た。

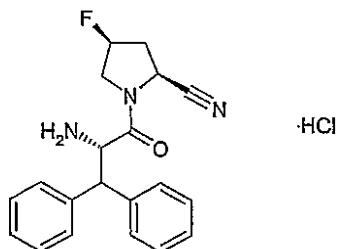
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 7.70 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 5.12 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.36 (s, 9H) ppm. 40

【実施例】

【0130】

(実施例1)

## 【化14】



## 【0131】

10

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジフェニルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジフェニルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

無水DMF(25mL)に(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジフェニルプロパン酸(1.96g, 6.0mmol)、HATU(2.28g, 6.0mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.05mL, 6.0mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.31g, 4.5mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.783mL, 4.5mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。この混合液を酢酸エチル(2 × 100mL)で抽出し、有機層を飽和NaCl(100mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して乾燥状態となるまで濃縮して粗固体を得た。この固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)にかけて固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して1.36g(3.64mmol、収率81%)の化合物Aを白色固体として得た。

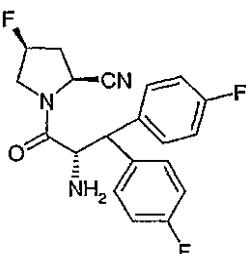
<sup>1</sup>H NMR(d6-DMSO) 400MHz 8.45-8.41(s(br), 3H), 7.70(m, 2H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.29-7.26(m, 3H), 7.24-7.18(m, 3H), 5.39(d, 1H, J=51Hz), 4.89-4.85(m, 2H), 4.38(d, 1H, J=11.3Hz), 3.98(ddd, 1H, J=38.8, 12.4, 3.1Hz), 3.39-3.33(m, 1H), 2.30-2.18(m, 2H) ppm。

## 【0132】

30

## (実施例2)

## 【化15】



## 【0133】

40

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

n-ブチルリチウム(2.5Mの溶液を46mL, 115mmol)の無水THF(80mL)溶液に0℃でジイソプロピルアミン(11.13g, 115mmol)を滴下して加え、その溶液を10分間攪拌した。その溶液を0℃に保持し、酢酸(2.64g, 44mmol)を滴下して加え、その混合液を10分間攪拌し、次いで50℃に加熱した。30分後に重い沈殿物が形成され、その溶液を冷却した。THF(50mL、無水)中に4,4-ジフルオロベンゾフェノン(9.6g, 0.044mmol)を含む溶液を0℃で添加し、その溶液を室温で一晩攪拌した。水(100mL)とジエチルエーテル(100mL)を添加し、その水層

50

を分離し1M HClを加えて酸性化してpHを3とした。有機物を酢酸エチル(3 x 200mL)で抽出した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過および真空中で溶媒を除去して粗白色固体を得て、それに含まれる痕跡量のベンゾフェノンを冷CHCl<sub>3</sub>で洗って除去した。その固体を高真空中で乾燥して5.63g(20.2mmol、収率46%)の化合物Aを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 12.4(s(br), 1H), 7.48-7.39(m, 4H), 7.19-7.02(m, 4H), 5.91(s(br), 1H), 3.25(s, 2H) ppm.

【0134】

B. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)アクリル酸

酢酸中に硫酸を20%含む溶液(50mL, v/v)に化合物A(5.6g, 20.2mmol)を添加し、その混合液を室温で30分間攪拌した。この溶液に水(500mL)を添加し、酢酸エチル(3 x 150mL)で有機物を抽出した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過および真空中で溶媒を除去して白色固体を得た。その固体を高真空中で乾燥して4.97g(19.1mmol、収率95%)の化合物Bを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 7.27-7.21(m, 2H), 7.19-7.13(m, 2H), 7.10-6.95(m, 4H), 6.26(s, 1H) ppm.

【0135】

C. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

酢酸エチル(250mL)中に化合物B(2.5g, 9.61mmol)を含む溶液に、炭素上にのせたパラジウム(50%，w/w)を10%添加し、1気圧の水素で12時間かけて水素化した。その不均一な溶液をセライトを通過させてろ過し、真空中で濃縮して黄色の油を得た。この油を高真空中で乾燥して2.40g(9.16mmol、収率95%)の化合物Cを黄色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 12.08(brs, 1H), 7.40-7.30(m, 4H), 7.15-7.05(m, 4H), 4.45(t, 1H, J=8.1 Hz), 3.05(d, 2H, J=8.1 Hz) ppm.

【0136】

D. (4S,5R)-3-[3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-メチル-5-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

化合物C(2.0g, 7.63mmol)を含有するTHF(50mL, 無水)中にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.18g, 9.16mmol)を添加し、次いでその溶液を -78°C に冷却した。この溶液にトリメチルアセチルクロリド(0.97g, 8.01mmol)を添加し、その溶液を1時間かけて0°C に加温した。この混濁した混合液をろ過し、n-ブチルリチウム(2.5Mのものを3.0mL, 7.63mmol)を(4S,5R)-(-)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジン(1.35g, 7.63mmol)に -78°C で滴下して添加し10分間攪拌して得たリチウム化(4S,5R)-(-)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジンに、ろ液を10分間かけて緩徐に添加した。この黄色混合物を0°C まで加温しH<sub>2</sub>O(50mL)でその反応を停止し、ジエチルエーテル(3 x 250mL)で抽出した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過および真空中での溶媒の除去により固体が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン)で化合物Dが得られた。この白色固体を高真空中で乾燥して2.31g(5.49mmol、収率72%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 7.40-7.25(m, 9H), 7.18-7.02(m, 4H), 5.76(d, 1H, J=7.6Hz), 4.65(m, 1H), 4.58(t, 1H, J=7.6 Hz), 3.72(dd, 1H, J=16.8, 7.0Hz), 3.57(dd, 1H, J=16.8, 7.0 Hz), 0.58(d, 3H, J=6.7 Hz) ppm.

【0137】

E. (4S,5R)-3-[(2S)-2-アジド-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-メチル-5-[(1E,3Z)-1-メチルヘキサ-1,3,5-トリエニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

化合物D(2.0g, 4.75mmol)を含有するTHF(50mL, 無水)中に -78°C でビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(0.5Mトルエン溶液の10.0mL, 4.98mmol)を滴下して加えた。10分間攪拌後、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド(トリジルアジド)(1.84g, 5.94mmol)を含有するTHF(10mL, 無水)を1部添加した。3分後、酢酸(1.31g, 21.8mmol)を -78°C で添加し、次いでその反応液を急速に30°C まで加温し、その温度で1時間攪拌して淡黄色の溶液を作成した。この溶液にH<sub>2</sub>O(100mL)を添加し、有機物を酢酸エチル(500mL)で抽出した。飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)で洗浄した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して黄

10

20

20

30

40

50

色の油を得た。カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:9)で化合物Eを白色の固体として得た。HPLCでは単一のジアステレオマーを示した。この白色の固体を高真空中で乾燥させて1.71g(3.70mmol、収率78%)の白色固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 7.42-7.35(m, H), 7.25-7.18(m, H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.05-6.92(m, 2H), 5.95(d, 1H, J=10.8 Hz), 5.05(d, 1H, J=7.1 Hz), 4.60(d, 1H, J=10.8 Hz), 4.38(m, 1H), 0.95(d, 3H, J=6.8 Hz) ppm.

#### 【0138】

##### F. (2S)-2-アジド-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

化合物E(1.5g, 3.25mmol)のTHF/H<sub>2</sub>O (4:1, 50mL)溶液に0℃で過酸化水素(H<sub>2</sub>O中に30%含有溶液の1.50mL, 48.75mmol)中に水酸化リチウム(0.272g, 6.49mmol)を含有する溶液を添加した。その混合液を0℃で1時間攪拌し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6.3g, H<sub>2</sub>O中に1.0M含有の溶液の50mL)で反応を停止した。THFを真空中で除去し、その溶液を0℃で6.0M HClを用いてpH1まで酸性化した。酢酸エチル(2 x 200mL)で有機物を抽出した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し真空中で溶媒を除去して透明な油を得た。カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン/酢酸 50:50:1)で化合物Fを白色の固体として得た。その固体を高真空中で乾燥して0.78g(2.60mmol、収率80%)を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 9.60(s(br), 7H), 7.25-7.10(m, 4H), 7.10-6.95(m, 4H), 4.50(d, 2H, J=8.6 Hz) ppm.

#### 【0139】

##### G. (2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

化合物F(1.5g, 4.95mmol)の酢酸エチル(250mL)溶液に、炭素上にのせたパラジウム(10% w/w)を添加し、1気圧の水素で12時間かけて水素化した。その不均一な溶液をセライト(1g)を通過させたろ過し、ろ液を真空中で濃縮して透明な油を得た。この油を高真空中で乾燥して1.30g(4.70mmol、収率95%)の化合物Gを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 10.2(s(br), 1H), 7.38-7.27(m, 4H), 7.08-6.98(m, 4H), 4.25(d, 1H, J=8.3 Hz), 3.95(d, 1H, J=8.3 Hz) ppm.

#### 【0140】

##### H. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

化合物G(1.30g, 4.69mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150mL)溶液に、トリエチルアミン(2.37g, 23.4mmol)およびジ-tert-ブチルジカルボネート(1.23g, 5.63mmol)を添加した。12時間攪拌後、H<sub>2</sub>O (50mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300mL)を添加し、その溶液を1.0M HClでpH3に酸性化した。酢酸エチル層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して透明な油を得た。その油を高真空中で乾燥して1.68g(4.4mmol、収率95%)の化合物Hを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 12.4(s(br), 1H), 7.35-7.22(m, 4H), 7.15-6.95(m, 4H), 4.78(t, 1H, J=8.9 Hz), 4.25(d, 1H, J=8.9 Hz), 3.05(m, 1H), 1.20(s, 3H), 1.15(s, 6H) ppm.

#### 【0141】

##### I. (2S,4S)-1-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

DMF溶液(25mL、無水)に、化合物H(1.0g, 2.65mmol)およびHATU(1.0g, 2.65mmol)を添加した。この溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.462mL, 2.65mmol)を添加し、30分後に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(0.619g, 2.12mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.37mL, 2.12mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を添加した。得られたゴム状の混合物を酢酸エチル(3 x 100mL)で抽出し、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗浄した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し、真空中で溶媒を除去して透明な油を得た。その油をシリカゲル上でクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 4:1)して白色の固体を得た。その固体を高真空中で乾燥して815mg(1.72mmol、収率65%)の化合物Iを白色の固体と

10

20

40

50

して得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 7.38-7.32(m, 2H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.12-6.98(m, 4H), 5.15(d, 1H, J=51 Hz), 5.03(d, 1H, J=8.9 Hz), 4.89(d, 1H, J=11.2 Hz), 4.86(d, 1H, J=8.9 Hz), 4.40(d, 1H, J=11.2 Hz), 3.83(ddd, 1H, J=36.8, 12.1, 3.7 Hz), 3.05(d, 1H, J=12.2 Hz), 2.62(t, 1H, J=15.3 Hz), 2.25(m, 1H), 1.38(s, 9H) ppm.

#### 【0142】

J. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

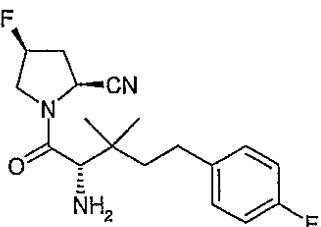
化合物I(0.5g, 1.05mmol)に4.0N HClを含む1,4-ジオキサン(10mL, 40mmol)を添加し、3時間後にジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集めた後、高真空中で乾燥して0.41g(1.0mmol、収率95%)の化合物Aを白色の固体として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400MHz 8.42(s(br), 3H), 7.72-7.66(m, 2H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.25-7.19(m, 2H), 7.06-7.0(m, 2H), 5.38(d, 1H, J=51 Hz), 4.91(d, 2H, J=8.8 Hz), 4.82(d, 1H, J=11.3 Hz), 4.41(d, 1H, J=11.3 Hz), 3.86(ddd, 1H, J=39.2, 12.4, 3.1 Hz), 3.45(q, 1H, J=12.4 Hz), 2.38-2.20(m, 2H) ppm.

#### 【0143】

(実施例3)

#### 【化16】



20

#### 【0144】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル]-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル塩酸塩

A. 4-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルブタナール

30

-78まで冷却した300mLのトルエン中に4-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルブタンニトリル(この化合物の調製についてはKnochel, P.ら, Org. Lett. 2000, 2, 3285を参照せよ)(13.4g, 70.2mmol)を入れたフラスコに、CIBAL(105.3mmol)の1.5Mトルエン溶液の70.2mLを添加した。2.5時間後、17.9gの酢酸ナトリウムと17.9mLの酢酸を含有するH<sub>2</sub>O/THF(250mL/50mL)溶液を徐々に添加した。添加完了後セライトおよびEt<sub>2</sub>Oを添加し、そのフラスコを室温まで加温した。1時間攪拌した後、その不均一な溶液をセライトのベッドを通過させてろ過した。そのセライトをEt<sub>2</sub>Oで洗浄した後、ろ液を水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し残存する油をカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/ヘキサン)で精製して11.3g(58.2mmol、収率83%)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 9.47(s, 1H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.09-6.93(m, 2H), 2.51-2.47(m, 2H), 1.77-1.72(m, 2H), 1.12(s, 6H) ppm.

#### 【0145】

B. 5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-((1R)-1-フェニル-2-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル)アミノ)ペンタンニトリル

化合物A(9.07g, 46.8mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(250mL)に、(R)-フェニルグリシノール(6.41g, 46.8mmol)を室温で添加した。得られた溶液を1.5時間攪拌し、その時点で溶液を0℃に冷却し、シアノ化トリメチルシリル(9.28g, 93.5mmol)を添加した。その黄色の溶液を一晩かけて室温まで徐々に加温した。次いで飽和NaHSO<sub>4</sub>で反応を停止し、有機層を分離した。その有機物をH<sub>2</sub>Oで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し活性炭で脱色した。セライトを通過させてろ過した後、その黄色の油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc(9:1))で精製

40

50

して11.9g(28.9mmol、収率62%)の化合物Bを6:1のジアステレオマーの混合物として得た。

主要なジアステレオマー：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 7.38-7.29(m, 5H), 7.11-7.07(m, 2H), 6.98-6.93(m, 2H), 4.03(dd, 1H, J=9.95, 3.8 Hz), 3.68(m, 1H), 3.52(t, 1H, J=10.2 Hz), 3.06(d, 1H, J=13.4 Hz), 2.44-2.34(m, 3H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.11(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.14(s, 9H) ppm。

#### 【0146】

C. 5-(4-フルオロフェニル)-2-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}-3,3-ジメチルペンタンニトリル

化合物B(11.85g, 28.8mmol)を含有するMeOH溶液(300mL)に、フッ化カリウム(16.7g, 28.76mmol)を室温で添加した。その溶液を1.5時間攪拌し、その時点で真空中でMeOHの大部分を除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびH<sub>2</sub>Oを添加し、有機層を分離した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、得られた油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc(4:1))で精製して8.86g(26.1mmol、収率90%)の化合物Cをジアステレオマーの6:1の混合物を得た。

主要なジアステレオマー：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 7.38-7.30(m, 5H), 7.10-7.06(m, 2H), 6.97-6.92(m, 2H), 4.06(dd, 1H, J=9.5, 4.0 Hz), 3.79(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.07(d, 1H, J=12.5 Hz), 2.43-2.30(m, 3H), 1.95(dd, 1H, J=7.8, 4.1 Hz), 1.74-1.64(m, 2H), 1.11(s, 3H), 1.09(s, 3H) ppm。

#### 【0147】

D. 5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-{[(E)-フェニルメチリデン]アミノ}ペンタンニトリル

0まで冷却した化合物C(494mg, 1.45mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)/MeOH(4mL)溶液に、四酢酸鉛(838mg, 1.89mmol)を添加した。得られた溶液を一晩攪拌し、その時点でその溶液を常温まで加温した。この溶液に20mLのリン酸バッファー-pH7.2を添加した。30分後、その混濁した溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で十分に洗浄したセライトのベッドを通過させてろ過した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した後、有機層を併せたものを乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。真空中で溶媒を除去し、得られた油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc (9:1))で精製して270mg(0.88mmol、収率60%)の化合物Dを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.50(d, 1H, J=1.4 Hz), 7.81-7.80(d, 2H, J=6.6 Hz), 7.54-7.43(m, 3H), 7.17-7.13(m, 3H), 6.99-6.94(m, 2H), 4.48(s, 1H), 2.68-2.64(m, 2H), 1.81-1.74(m, 2H), 1.19(s, 3H), 1.15(s, 3H) ppm。

#### 【0148】

E. 5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルノルバリン塩酸塩

化合物D(268g, 0.87mmol)を入れたフラスコに7mLの濃塩酸を添加した。その溶液を還流しつつ18時間加熱し、その後冷却しEt<sub>2</sub>Oで抽出した。真空中で水層から溶媒を除去し、残存する油性の固体をEt<sub>2</sub>O/MeOH中に溶解し、活性炭で脱色した。ろ過と真空中での溶媒の除去後、残渣をEt<sub>2</sub>Oで破碎し、真空中で溶媒を除去して180mg(0.65mmol、収率75%)の化合物Eを油性の粗固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.25-7.20(m, 2H), 7.01-6.95(m, 2H), 4.45(s(br), 1H), 2.67-2.63(m, 2H), 1.76-1.72(m, 2H), 1.22-1.13(m, 6H)。

#### 【0149】

F.N.tert-ブトキシカルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルノルバリン

化合物E(180g, 0.65mmol)を含有するジオキサン溶液(5mL)に、室温で2.5mLの2M NaOHを添加した。得られた溶液にジ-t-ブチルジカルボネート(284g, 1.34mmol)を添加した。一晩攪拌した後、その溶液を1.0M HClで酸性化した。有機物をEtOAc(2x)で抽出し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去した。残存する油をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して76mg(0.22mmol、収率34%)の化合物Fを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.18-7.15(m, 2H), 6.96-6.92(m, 2H), 6.62(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.18(d, 1H, J=9.5 Hz), 2.65-2.58(m, 2H), 1.62-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.05(s, 3H), 1.01(s, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

G. *tert*-ブチル(1*S*)-1-{[(2*S*,4*S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジニル]カルボニル}-4-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルブチルカルバメート

化合物F(172g, 0.51mmol)を含有するDMF溶液(4mL)に、ジイソプロピルエチルアミン(98mg, 0.76mmol)を添加した後、HATU(213mg, 0.56mmol)を室温で添加した。15分後、DMF2mL中に(2*S*,4*S*)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル-4-メチルベンゼンスルホネート(153mg, 0.53mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(68mg, 0.53mmol)を含む液を添加した。この反応液を一晩攪拌し、その時点では反応液をEtOAc中に注いだ。有機物をH<sub>2</sub>O(2x)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaHSO<sub>4</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空中で溶媒を除去し、残存する黄色の油をカラムクロマトグラフィー(2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して147mgの化合物Gを得て、それをさらにセミ分取(半調製用: semi-prep) HPLCで精製して80mgの化合物Gを得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.15-7.12(m, 2H), 6.96-6.92(m, 2H), 5.40(d(br), 1H, J=52.0 Hz), 5.18(d, 1H, J=9.7 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.31(d, 1H, J=9.9 Hz), 4.11(s, 1H), 4.03(m, 1H), 2.70-2.52(m, 3H), 2.33(m, 1H), 1.64-1.60(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.11(s, 3H), 1.09(s, 3H) ppm.

### 【0150】

H. (2*S*,4*S*)-1-{(2*S*)-2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル}-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル塩酸塩

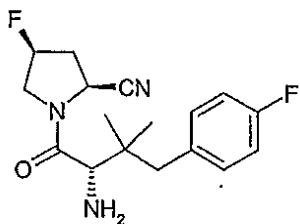
化合物G(80mg, 0.18mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(4mL)に、71 μLのTFA(5eq)を添加した。30分後に再度5eqのTFAを添加した後、さらに1時間後に10eqを添加した。合計3.5時間攪拌した後、真空中で溶媒を除去し、残渣をEtOAc中に溶解した。有機物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗い、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去した。残存している油に1.5mLのジオキサンを添加した後、4.0MジオキサンのHCl溶液を2.0mL添加した。真空中で溶媒を除去し、Et<sub>2</sub>Oを添加した。沈殿した固体を吸引ろ過で集めて40mg(0.11mmol、収率60%)の化合物Hを得た。  
20

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.25-7.22(m, 2H), 7.00-6.95(m, 2H), 5.46(d(br), 1H, J=51.1 Hz), 5.09(d, 1H, J=9.4 Hz), 4.12(m, 1H), 4.03(s, 1H), 3.90(ddd, 1H, J=37.6, 12.7, 3.0 Hz), 2.68-2.44(m, 4H), 1.78-1.73(m, 2H), 1.21(s, 6H) ppm.

### 【0151】

(実施例4)

### 【化17】



### 【0152】

(2*S*,4*R*)-1-{(2*S*)-2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. 3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルブロパンニトリル

0まで冷却したイソブチロニトリル(5.0g, 72.3mmol)を含有するトルエン溶液(60mL)にトルエン中に0.5MのKHMDS(76.0mmol)を含む溶液152mLを添加した。15分後、4-フルオロベンジルブロミド(14.4g, 76.0mmol)を添加した。その溶液を一晩かけて徐々に常温まで加温し、その時点でH<sub>2</sub>Oで反応を止めた。有機物をEtOAcで抽出し飽和NaHSO<sub>4</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残存する黄色の油をカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/ヘキサン)で精製して10.05g(56.8mmol、収率79%)の化合物Aを得た。  
40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.25-7.22(m, 2H), 7.05-7.00(m, 2H), 2.78(s, 2H), 1.350

4(s, 6H) ppm.

【0153】

B. 3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパノール

-78に冷却した化合物A(10.0g, 56.5mmol)を含有するトルエン溶液(100mL)に、トルエン中に1.5MのDIBAL(84.7mmol)を含む溶液56.5mLを添加した。2.5時間後に酢酸ナトリウム(14.3g)含有のH<sub>2</sub>O/THF溶液(160mL/40mL)および酢酸(14.3mL)を添加した後、セライトを添加した。その溶液を1時間攪拌した後、Et<sub>2</sub>Oを添加した。Et<sub>2</sub>Oで十分に洗浄したセライトにその溶液を通過させてろ過した。そのろ液をH<sub>2</sub>O(2x)で洗い、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残存する油をカラムクロマトグラ

フィー(5% EtOAc/ヘキサン)で精製して9.23g(51.3mmol、収率91%)の化合物Bを得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 9.56(s, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 6.97-6.93(m, 2H), 2.75(s, 2H), 1.04(s, 6H) ppm.

【0154】

C. 2-アミノ-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルブタンニトリル

化合物B(5.0g, 27.8mmol)を含有するMeOH溶液(32mL)に3.8mLの30% NH<sub>4</sub>OH、シアノ化カリウム(1.9g, 29.2mmol)、および15mLのH<sub>2</sub>Oを添加した。この溶液に室温で塩化アンモニウム(1.9g, 30.6mmol)を添加した。得られた溶液を一晩攪拌し、その時点でその溶液を70

に加熱した。5時間後、その溶液を冷却し、EtOAcで希釈した後、H<sub>2</sub>O(2x)で洗い、その後飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残存する黄色の油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc(1:1))で精製して3.69g(17.9mmol、収率 20 64%)の化合物Cを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.17-7.13(m, 2H), 7.00-6.95(m, 2H), 3.33(t, 1H, J=8.5 Hz), 2.80(d, 1H, J=13.4 Hz), 2.61(d, 1H, J=13.4 Hz), 1.58-1.57(m, 2H), 1.03(s, 3H), 1.02(s, 3H) ppm.

【0155】

D. 2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル酪酸

化合物C(3.69g, 17.9mmol)を入れたフラスコに80mLの濃塩酸を添加した。その溶液を還流しつつ24時間加温した。その不均一溶液を氷浴中で冷却し、吸引ろ過で白色の固体を集めた。ポンプを作動させ高真空中で4.06gの白色粉末が得られた。この物質を粗生成物のまま用いた。 30

E. 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル酪酸

化合物D(2.0g, 7.66mmol)含有のジオキサン溶液(20mL)に、5mLのH<sub>2</sub>Oと9.6mLのNaOHの2.0M水溶液を添加した。この溶液にジ-*t*-ブチルジカルボネート(2.34g, 10.7mmol)を室温で添加した。一晩攪拌した後、この不均一溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗浄した。そのEt<sub>2</sub>O層を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗い、次いで水層を併せ1.0M HClで酸性化し、EtOAc(2X)で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去して928mg(2.86mmol、収率37%)の化合物Eを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.21-7.18(m, 2H), 7.00-6.95(m, 2H) 6.74(d, 1H, J=9.0 Hz), 3.98(d, 1H, J=9.0 Hz), 2.68(d, 1H, J=13.4 Hz), 2.62(d, 1H, J=13.3 Hz), 1.45(s(br), 9H), 0.93(s, 3H), 0.92(s, 3H) ppm. 40

【0156】

F. tert-ブチル (1S)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバメート

化合物E(928mg, 2.86mmol)を含有するDMF溶液(20mL)に、ジイソプロピルエチルアミン(406mg, 3.14mmol)を添加した後、室温でHATU(1.14g, 3.00mmol)を添加した。30分後に13mLのDMF中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(857mg, 3.00mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(388mg, 3.00mmol)を含む液を添加した。一晩攪拌した後、その溶液をEtOAc中に注ぎ、H<sub>2</sub>O(2X)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および1.0M HClで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去した。残存する油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:4:1))で精製して、振動円偏光二色性で 50

測定するとき 273mg(0.65mmol、低Rf物質)の(S)-ジアステレオマーと226mgの(R)-ジアステレオマー+不明の不純物を得た。(S)-ジアステレオマーを用いた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.15-7.11(m, 2H), 7.01-6.96(m, 2H), 5.32(dt, 1H, J=5.1.3, 3.3 Hz), 5.20(d, 1H, J=9.7 Hz), 5.01(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.16(d, 1H, J=10.1 Hz), 3.91(m, 1H), 3.68(dd, 1H, J=23.6, 12.1 Hz), 2.72-2.56(m, 2H), 2.30(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.08(s, 3H), 0.95(s, 3H) ppm.

### 【0157】

G. (2S,4R)-1-[(2S)-2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

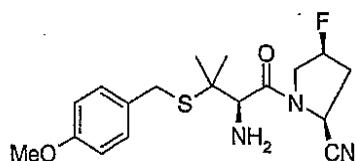
化合物F(242mg, 0.58mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(7mL)に、443 μL(10eq)のTFAを室温で添加した。30分後、さらに10eqのTFAを添加し、合計3時間経過後、その反応混液を飽和NaHCO<sub>3</sub>中に注いだ。有機物をEtOAcで抽出し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去した。残存する油をジオキサン(4mL)中に溶解し、次いでジオキサン中に4.0M HClを含む液4.0mLを添加した。真空中で溶媒を除去し、残渣をEt<sub>2</sub>Oで破碎した。得られた固体を吸引ろ過して集め175mg(0.46mmol、収率79%)の塩Gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.22-7.19(m, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 5.43(d(br), 1H, J=51.1 Hz), 5.09(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.05(s, 1H), 3.97-3.74(m, 2H), 2.82(d, 1H, J=13.4 Hz), 2.72(d, 1H, J=13.2 Hz), 2.64-2.39(m, 2H), 1.07(s, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

### 【0158】

(実施例5)

### 【化18】



### 【0159】

(2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオール]-3-メチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. *tert*-ブチル (1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-メトキシベンジル)チオール]-2-メチルプロピルカルバメート

(2R)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(4-メトキシベンジル)チオール]-3-メチル酪酸(2.0g, 5.41mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(35mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.06mL, 6.09mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(2.9g, 7.67mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(12mL)中に(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.29g, 4.51mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(864 μL, 4.96mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約50mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約100mL)中に注ぎ、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。1.96g(4.23mmol、収率78%)の化合物Aが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.29(d, 2H, J=8.8 Hz), 6.83(d, 2H, J=8.6 Hz), 5.48(d, 1H, J=51.4 Hz), 5.43(d, 1H, J=9.2 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.38(d, 1H, J=8.9 Hz), 4.27(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.72(t, 1H, 15.5 Hz), 2.37(m, 1H), 1.47-1.41(m, 14H) ppm.

### 【0160】

10

20

30

40

50

B. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオール]-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

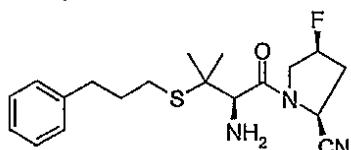
トリフルオロ酢酸(8mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(60mL)に、化合物A(1.2g, 2.58mmol, 1.0 eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して897mg(2.45mmol、収率95%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.31(d, 2H, J=8.6 Hz), 6.88(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.49(d, 1H, J=50.5 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.8 Hz), 4.02-3.52(m, 8H), 2.65(t, 1H, J=15.7 Hz), 2.40(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.31(s, 3H) ppm.

#### 【0161】

(実施例6)

#### 【化19】



10

20

#### 【0162】

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)チオ]ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. メチル(2R)-2-アミノ-3-メルカプト-3-メチル酪酸

L-ペニシラミン(3.0g, 20.11mmol, 1.0eq)を含有するメタノール溶液(18mL, 1.14M)に、塩化チオニル(1.5mL, 20.7mmol, 1.03eq)を添加した。得られた混合物を還流しつつ18時間加温し、真空中で溶媒を除去した。得られた澄明な半固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。3.28g(20.1mmol、収率100%)を単離した。

30

B. メチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸

化合物A(3.28g, 20.1mmol, 1.0eq)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60mL)に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(4.48g, 20.5mmol, 1.02eq)およびトリエチルアミン(7.0mL, 50.3mmol, 2.5eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をEt<sub>2</sub>O中に取った。不溶性の白色固体をろ過し、そのろ液を塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色の固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。5.01g(19.02mmol、収率95%)を単離した。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 400 MHz 4.26(m, 1H), 3.72(s, 3H), 1.44-1.42(m, 15H) ppm.

40

#### 【0163】

C. メチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)チオ]酪酸

化合物B(346mg, 1.31mmol, 1.0eq)を含有するCH<sub>3</sub>CN溶液(20mL)に、tert-ブトキシドナトリウム(138mg, 1.44mmol, 1.1eq)を添加した。得られた淡黄色の混合物を室温で10分間攪拌し、その時点で1-ブロモ-3-フェニルプロパン(219μL, 1.44mmol, 1.1eq)を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。次いで反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で止め、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出した(2X)。抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。2:1 ヘキサン/EtOAcを移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。376mg(0.988mmol、収率76%)を単離した。

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.30-7.16(m, 5H), 5.38(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.29(d, 1H, J=9.0 Hz), 3.71(s, 3H), 2.72(t, 2H, J=7.4 Hz), 2.58-2.51(m, 2H), 1.89-1.82(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.36(d, 6H, J=8.8 Hz) ppm.

## 【0164】

D. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)チオ]酪酸

化合物C(376mg, 0.988mmol, 1.0eq)を含有するジオキサン(7.5mL)/H<sub>2</sub>O(2.5mL)溶液に水酸化リチウム1水和物(207mg, 4.94mmol, 5.0eq)を添加した。得られた不均一な混合物を室温で18時間攪拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で停止させ、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。移動相として1:1ヘキサン/EtOAc(0.1% AcOHを含む)を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。230mg(0.626mmol、収率64%)が単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.31-7.16(m, 5H), 5.51(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.33(d, 1H, J=9.5 Hz), 3.41(t, 2H, J=6.8 Hz), 2.79(t, 2H, J=7.3 Hz), 2.20-2.13(m, 2H), 1.47-1.44(m, 15H) ppm.

## 【0165】

E. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェニルプロピル)チオ]プロピルカルバメート

化合物D(230mg, 0.626mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(5mL)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(123μL, 0.705mmol, 1.35eq)を添加した後、HATU(337mg, 0.887mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌した溶液に、DMF(2mL)中に(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチル(149mg, 0.522mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(100μL, 0.574mmol, 1.1eq)を含む液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。次いでその混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)に注ぎ、EtOAc(3 X 10mL)で抽出した。有機の抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、移動相として1:1ヘキサン/EtOAcを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。190mg(0.411mmol、収率79%)の化合物が白色の泡状のものとして単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.28-7.17(m, 5H), 5.46(d, 1H, J=51.4 Hz), 5.37(d, 1H, J=9.0 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.38-4.29(m, 2H), 4.01(m, 1H), 2.77-2.58(m, 5H), 2.35(m, 1H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.44-1.34(m, 15H) ppm.

## 【0166】

F. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

トリフルオロ酢酸(1mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に化合物E(190mg, 0.411mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点まで真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加して遊離塩基に転換し、EtOAcで水層を抽出(2X)した。有機抽出物を併せ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、134mg(0.389mmol、収率94%)の白色の泡状のものを得た。HCl塩を作るために、この遊離塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶解するまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を沈殿がそれ以上形成されなくなるまで滴下して添加した。その沈殿をろ過し、Et<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.23-7.11(m, 5H), 5.46(d, 1H, J=50.4 Hz), 4.98(d, 1H, J=9.1 Hz), 4.04-3.96(m, 2H), 3.68(m, 1H), 2.62-2.30(m, 6H), 1.78-1.71(m, 2H), 1.29(d, 6H, J=9.7 Hz) ppm.

## 【0167】

(実施例7)

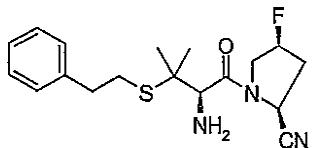
10

20

40

50

## 【化20】



## 【0168】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]カルボニル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

10

A. メチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]酪酸

メチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(1.26g, 4.78mmol, 1.0eq)を含有するCH<sub>3</sub>CN(50mL)溶液にtert-ブトキシドナトリウム(597mg, 6.21mmol, 1.3eq)を添加した。得られた淡黄色混合物を室温で10分間攪拌し、その時点で(2-プロモエチル)ベンゼン(718μL, 5.26mmol, 1.1eq)を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。この反応液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で停止させ、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せてMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。5:1ヘキサン/EtOAcを移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。761mg(2.07mmol、収率45%)が単離された。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.31-7.19(m, 5H), 5.36(d, 1H, J=9.0 Hz), 4.33(d, 1H, J=9.1 Hz), 3.71(s, 3H), 2.83-2.78(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.36(d, 6H, J=7.5 Hz) ppm。

## 【0169】

B. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]酪酸

化合物A(761mg, 2.07mmol, 1.0eq)を含有するジオキサン(20mL)/H<sub>2</sub>O(7mL)溶液に、水酸化リチウム1水和物(434mg, 10.35mmol, 5.0eq)を添加した。得られた不均一な混合物を室温で18時間攪拌した。この反応液を飽和NH<sub>4</sub>Clで停止させ、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せてMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。1:1ヘキサン/EtOAc(0.1%AcOHを含む)を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。502mg(1.42mmol、収率69%)が単離された。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.31-7.18(m, 5H), 5.42(d, 1H, J=8.3 Hz), 4.32(s(br), 1H), 2.87-2.81(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.40(s, 3H), 1.36(s, 3H) ppm。

## 【0170】

C. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(2-フェニルエチル)チオ]プロピルカルバメート

化合物B(502mg, 1.42mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(10mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(278μL, 1.59mmol, 1.35eq)を添加した後、HATU(764mg, 2.01mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(5mL)中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(338mg, 1.18mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(226μL, 1.3mmol, 1.1eq)を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を停止した。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAcで抽出(3 X 10mL)した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を1:1ヘキサン/EtOAcを移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。361mg(0.803mmol、収率80%)の化合物Cが白色の泡状のものとして単離された。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.30-7.20(m, 5H), 5.46(d, 1H, J=51.0 Hz), 5.38(d, 1H, J=9.2 Hz), 5.01(d, 1H, J=9.4 Hz), 4.36-4.25(m, 2H), 4.06(m, 1H), 2.87-2.84(m,

50

4H), 2.70(t, 1H, J=15.0 Hz), 2.35(m, 1H), 1.41-1.37(m, 1H) ppm.

【0171】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

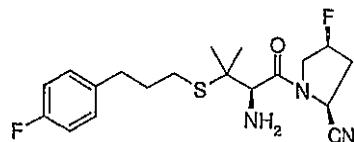
トリフルオロ酢酸(2mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に化合物C(361mg, 0.803mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して223mg(0.638mmol、収率80%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.20-7.09(m, 5H), 5.43(d, 1H, J=50.5 Hz), 4.94(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.13(m, 1H), 3.89(s, 1H), 3.71(m, 1H), 2.84-2.70(m, 4H), 2.59(t, 1H J=15.7 Hz), 2.37(m, 1H), 1.28(s, 3H), 1.22(s, 3H) ppm.

【0172】

(実施例8)

【化21】



【0173】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. 3-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸(33.6g, 0.2mol)を含有するTHF(200mL)に、Et<sub>2</sub>O(200mL, 0.2mol)中にLiAlH<sub>4</sub>を1.0M含む溶液を0.5時間かけて添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応をH<sub>2</sub>Oで徐々に停止させ、水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出(1X)した。有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた油をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。31.4g(0.2mol、収率100%)を単離した。

B. 1-(3-クロロプロピル)-4-フルオロベンゼン

化合物A(31.4g, 0.2mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)溶液に、ジクロロトリフェニルホスホラン(110g, 0.33mol)を添加した。得られた混合物を室温で20分間攪拌し、真空中で濃縮した。その残渣にヘキサン(約200mL)を添加し、得られた不均一な混合物を室温で30分間攪拌した。不溶性の固体をろ過し、ヘキサンで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、得られた油をそれ以上精製せずに次のステップに用いた。33.3g(0.193mol、収率96%)を単離した。

C. メチル (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)チオ]-3-メチル酪酸

メチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(1.51g, 5.73mmol, 1.0eq)を含有するCH<sub>3</sub>CN(60mL)溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(716mg, 7.45mmol, 1.3eq)を添加した。得られた淡黄色混合物を室温で10分間攪拌し、その時点で1-(3-クロロプロピル)-4-フルオロベンゼン(前述)(1.09g, 6.3mmol, 1.1eq)を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。この反応液を飽和NH<sub>4</sub>Clで停止させ、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せてMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮し、次い

10

20

30

40

50

で5:1 ヘキサン/EtOAcを移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。700mg(1.75mmol、収率31%)が単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.14-7.10(m, 2H), 6.98-6.93(m, 2H), 5.36(d, 1H, J=9.1 Hz), 4.29(d, 1H, J=9.2 Hz), 3.71(s, 3H), 2.68(t, 2H, J=7.4 Hz), 2.56-2.49(m, 2H), 1.86-1.79(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.35(d, 6H, J=6.8 Hz) ppm.

#### 【0174】

D. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]チオ}-3-メチル酪酸

化合物A(700mg, 1.75mmol, 1eq)を含有するジオキサン(20mL)/H<sub>2</sub>O(7mL)溶液に水酸化リチウム1水和物(367mg, 8.75mmol, 5.0eq)を添加した。得られた不均一な混合物を室温で18時間攪拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で停止させ、H<sub>2</sub>O中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。移動相として1:1 ヘキサン/EtOAc(0.1% AcOHを含む)を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。512mg(1.33mmol、収率76%)が単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.13-7.10(m, 2H), 6.99-6.93(m, 2H), 5.41(d, 1H, J=8.1 Hz), 4.29(s(br), 1H), 2.68-2.55(m, 4H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.39(s, 3H), 1.36(s, 3H) ppm.

#### 【0175】

E. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]チオ}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(512mg, 1.33mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(15mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(261 μL, 1.5mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(717mg, 1.89mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(10mL)中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(317mg, 1.11mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(213 μL, 1.22mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 X 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。420mg(0.872mmol、収率79%)の化合物Cが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.14-7.11(m, 2H), 6.97-6.92(m, 2H), 5.47(d, 1H, J=50.9 Hz), 5.36(d, 1H, J=8.4 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.42-4.32(m, 2H), 4.01(m, 1H), 2.74-2.57(m, 5H), 2.36(m, 1H), 1.89-1.76(m, 2H), 1.41-1.37(m, 15H) ppm.

#### 【0176】

F. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]チオ}-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

トリフルオロ酢酸(3mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(30mL)に化合物C(420mg, 0.872mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで抽出(2X)した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して275mg(0.721mmol、収率83%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空下で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.15-7.10(m, 2H), 6.96-6.90(m, 2H), 5.48(d, 1H, J=50.9 Hz), 4.99(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.07-3.98(m, 2H), 3.74(m, 1H), 2.64-2.32(m, 6H), 1.80-1.68(m, 2H), 1.30(d, 6H, J=6.6 Hz) ppm.

10

20

20

30

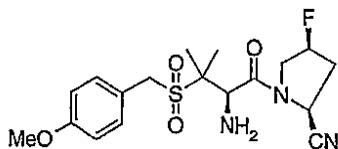
40

50

## 【0177】

(実施例9)

## 【化22】



## 【0178】

10

(2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-methoxybenzyl)sulfonyl]propanoyl)-3-cyano-4-fluorocyclopentanemethylcarbamate

A. *tert*-ブチル (1*R*)-1-{[(2*S*,4*S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバメート

*tert*-ブチル (1*R*)-1-{[(2*S*,4*S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバメート(前述)(473mg, 1.017mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(25mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(1.76g, 10.18mmol, 1.0eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応を1.0N NaOH(約5mL)で停止し、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした(fuzzy)固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。40 200mg(0.805mmol、収率80%)を単離した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.35(d, 2H, J=8.8 Hz), 6.92(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.48(d, 1H, J=51.0 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.1 Hz), 4.99(d, 1H, J=9.4 Hz), 4.34-3.98(m, 4H), 3.81(s, 3H), 2.73(t, 1H, J=15.0 Hz), 2.39(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.42(s, 9H) ppm.

## 【0179】

B. (2*S*,4*S*)-1-((2*R*)-2-amino-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

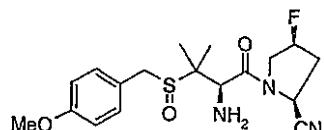
トリフルオロ酢酸(4mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(40mL)に、化合物A(400mg, 0.805mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して296mg(0.745mmol、収率93%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.28(d, 2H, J=8.8 Hz), 6.92(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.47(d, 1H, J=50.6 Hz), 5.00(d, 1H, J=10.0 Hz), 4.66(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.05(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.69(s, 3H), 2.64(t, 1H, J=15.7 Hz), 2.42(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.48(s, 3H) ppm.

## 【0180】

(実施例10)

## 【化23】



50

## 【0181】

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルフィニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. *tert*-ブチル(1*R*)-1-[(2*S,4S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-メトキシベンジル)スルフィニル]-2-メチルプロピルカルバメート

*tert*-ブチル(1*R*)-1-[(2*S,4S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバメート(前述)(660mg, 1.42mmol, 1.0eq)を含有するメタノール溶液(10mL)に、H<sub>2</sub>O(10mL)中にNaIO<sub>4</sub>(334mg, 1.56mmol, 1.0eq)を含む溶液を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。得られた不均一な混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oに分配した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわ(fuzzy)の固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。600mg(1.25mmol、収率87%)がジアステレオマーの混合物として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.27-7.25(m, 2H), 6.90-6.88(m, 2H), 5.87(s(br), 1H), 5.40(m, 1H), 5.03-4.95(m, 2H), 4.19-3.66(m, 7H), 2.65(m, 1H), 2.36(m, 1H), 1.49-1.38(m, 15H) ppm.

## 【0182】

B. (2*S,4S*)-1-((2*R*)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルフィニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

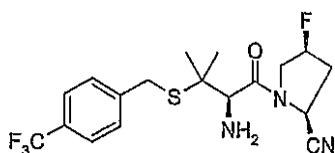
トリフルオロ酢酸(5mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)溶液に化合物A(600mg, 1.25mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで抽出(2X)した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して368mg(0.965mmol、収率77%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空下で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.25-7.21(m, 2H), 6.93-6.90(m, 2H), 5.42(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.24-3.70(m, 7H), 2.68-2.31(m, 2H), 1.52-1.32(m, 6H) ppm.

## 【0183】

(実施例11)

## 【化24】



## 【0184】

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンジル]チオ)ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2*R*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸

L-ペニシラミン(5.0g, 33.51mmol, 1.0eq)を含有するTHF溶液(300mL)に、水酸化カリウム(1.88g, 33.51mmol, 1.0eq)を添加した。その混合物を0まで冷却し、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート(7.31g, 33.51mmol, 1.0eq)を添加した。得られた攪拌溶液を一晩室温まで加温した。この反応液をH<sub>2</sub>O(約300mL)中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。有機抽出物を併せMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色の固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。7.68g(30.80mmol、収率92%)が単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 5.51(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.33(d, 1H, J=9.6 Hz), 1.55(s

10

20

30

40

50

, 3H), 1.45(s, 9H), 1.41(s, 3H) ppm。

【0185】

B. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]チオ}酪酸

化合物A(1.0g, 4.011mmol, 1.0eq)を含有するCH<sub>3</sub>CN(40mL)溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(810mg, 8.42mmol, 2.1eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を10分間攪拌し、その時点での4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド(1.05g, 4.41mmol, 1.1eq)を添加した。得られた混合物を50℃に加熱し、18時間攪拌した。この反応液をH<sub>2</sub>O(約50mL)中に注ぎ、EtOAcで抽出(2X)した。抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。1.45g(3.55mmol、収率89%)が10単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.55(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.44(d, 2H, J=8.1 Hz), 5.39(s(br), 1H), 4.44(s(br), 1H), 3.85(s, 2H), 1.45-1.43(m, 15H) ppm。

【0186】

C. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]チオ}プロピルカルバメート

化合物B(1.45mg, 3.55mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(30mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(698 μL, 4.01mmol, 1.35eq)を添加した後、HATU(1.92g, 5.05mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液に、DMF(25mL)中に(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(849mg, 2.97mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(569 μL, 3.27mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 × 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。682mg(1.35mmol、収率45%)の化合物Cが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.55(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.50(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.49(d, 1H, J=50.8 Hz), 5.42(d, 1H, J=9.9 Hz), 5.03(d, 1H, J=10.0 Hz), 4.40(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.32(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.88(s, 2H), 2.74(t, 1H, J=15.1 Hz), 2.38(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.41(s, 3H) ppm。

【0187】

D. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]チオ}ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

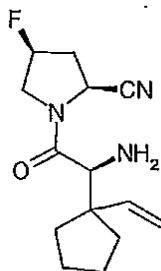
トリフルオロ酢酸(7mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70mL)溶液に化合物A(682mg, 1.35mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで抽出(2X)した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して390mg(0.967mmol、収率72%)の白色の泡状のものを得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.57(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.49(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.46(d, 1H, J=51.4 Hz), 4.98(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.05-3.53(m, 5H), 2.62-2.28(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.31(s, 3H) ppm。

【0188】

(実施例12)

## 【化25】



## 【0189】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-(1-ビニルシクロペンチル)エタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. *tert*-ブチル(1S)-2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(1-ビニルシクロペンチル)エチルカルバメート

ラセミ体の[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ](1-ビニルシクロペンチル)酢酸(Robl, Jeffrey A.; Sulsky, Richard B.; Augeri, David J.; Magnin, David R.; Hamann, Lawrence G.; Betebenner, David A. 「ジペピジルペプチダーゼIVの、融合させたシクロプロピルピロリジンをベースとしたインヒビターの調製」 "Preparation of fused cyclopropylpyrrolidine-based inhibitors of dipeptidyl peptidase IV", WO 200168603A2に報告されている)(1.07g, 3.97mmol)を含有するDMF溶液(25mL)に、Hunigの塩基(0.835mL, 4.37mmol)およびHATU(1.66g, 4.37mmol)を添加した。得られた溶液を室温で15分間攪拌し、次いでDMF 10mL中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.14g, 3.97mmol)およびHunigの塩基(0.835mL, 4.37mmol)を2-3分かけて滴下して添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oで反応を止めた。その溶液をH<sub>2</sub>O中に注ぎ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。飽和NaClおよび1.0 HClで洗浄した後、その有機物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去して暗色の油が得られ、それをBiotage FlashElute Systemを用いて、ヘキサン/EtOAcを3:1から1:1へと勾配をかけて溶出させて2種類の、-アミノの1(C1)にジアステレオ異性のある産物がほぼ1:1の比で得られた(ジアステレオマー1が582mg、ジアステレオマー2が628mg、全体としての収率が83%)より遅く溶出されるジアステレオマーは、最終産物の振動円偏光二色性分析に基づいて(S)絶対配置を有していることが判明した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 5.92(dd, 1H, J=10.8, 17.3 Hz), 5.38(m, 1H), 5.22(dd, 2H, J=10.8, 27.4 Hz), 5.02(d, 1H, J=10.3 Hz), 4.23(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.06(m, 2H), 2.63(t, 1H, J=15.5 Hz), 2.40-2.23(m, 2H), 1.85(m, 1H), 1.75-1.52(m, 6H), 1.43(m, 1H), 1.37(s, 9H) ppm.

## 【0190】

B. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-(1-ビニルシクロペンチル)エタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

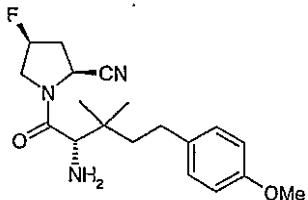
1mLの1,4-ジオキサンに*tert*-ブチル(1S)-2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(1-ビニルシクロペンチル)エチルカルバメート(70mg, 0.19mmol)を含んだ液を入れたフラスコに、1,4-ジオキサン中に4N HClを含む液2mLを添加した後、Et<sub>2</sub>O中に2N HClを含む液1mLを添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、その時点での発材料の消費をTLCで判定した。3mLのEt<sub>2</sub>Oを反応混液に添加した後、3mLのヘキサンを添加した。得られた淡黄褐色の沈殿をろ過し、Et<sub>2</sub>Oで破碎し、吸引ろ過で集め、真空中で乾燥して化合物Bをクリーム色の固体として得た(35mg、収率70%)。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 5.83(dd, 1H, J=10.7, 17.6 Hz), 5.36(dd, 2H, J=10.7, 27.7 Hz), 5.07(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.16(m, 2H), 3.79(m, 1H), 2.63(t, 1H, J=16.2 Hz), 2.45(m, 1H), 1.86-1.58(m, 7H), 1.36(m, 3H) ppm.

## 【0191】

(実施例13)

## 【化26】



## 【0192】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 10

## A. 4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルブタナール

-78 に冷却した、4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルブタンニトリル(3.65g, 18.0mmol; この化合物の調製については、Knochel, P.ら, Org. Lett. 2000, 2, 3285を参照せよ)を含有するトルエン溶液(80mL)に、18.0mLのトルエン中に1.5MのDIBAL(27.0mmol)を含む溶液を添加した。-78 で3時間置いた後、その反応を、-78 の酢酸ナトリウム(4.6g)および酢酸(4.6mL)を含有するH<sub>2</sub>O/THF溶液(75mL/15mL)で停止させた。この溶液にセライトを添加後、Et<sub>2</sub>Oを添加した。その溶液を室温まで加温し、その時点でセライトのベッドを通過させてろ過した。そのセライトをEt<sub>2</sub>Oで十分洗浄した後、そのろ液をH<sub>2</sub>Oで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc (9:1))で精製して3.55g(17.2mmol、収率96%)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 9.47(s, 1H), 7.07(d, 2H, J=8.6 Hz), 6.81(d, 2H, J=8.4 Hz), 3.78(s, 3H), 2.48-2.44(m, 2H), 1.77-1.73(m, 2H), 1.11(s, 6H) ppm。

## 【0193】

## B. 1,1,1-トリクロロ-5-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルペンタン-2-オール

-78 に冷却した化合物A(511mg, 2.48mmol)および無水クロロホルム(311mg, 2.60mmol)を含有するTHF溶液(10mL)に、1.0MのLiHMDS(2.60mmol)含有の THF溶液2.6mLを5分かけて滴下して添加した。得られた溶液を-78 で30分間攪拌しその時点でH<sub>2</sub>Oで反応を停止させた。加温して有機物をEtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去した。残存する黄色の油をカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)で精製して588mg(1.81mmol、収率73%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.10(d, 2H, J=8.7 Hz), 6.82(d, 2H, J=8.4 Hz), 4.05(d, 1H, J=5.7 Hz), 3.78(s, 3H), 2.95(d, 1H, J=5.7 Hz), 2.64-2.59(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.25(s, 3H) ppm。

## 【0194】

## C. 2-アジド-5-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル吉草酸

化合物B(581mg, 1.79mmol)を含有するDMF溶液(4mL)に、アジ化ナトリウム(232mg, 3.58mmol)および水酸化ナトリウム(286mg, 7.15mmol)を含有する水溶液7mLを室温で添加した。一晩攪拌した後、その溶液を2.0M NaOH中に注ぎ、有機物をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。水層を飽和NaHSO<sub>4</sub>で酸性化し、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残存する油をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して186mg(0.67mmol、収率37%)の化合物Cを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.09(d, 2H, J=8.4 Hz), 6.82(d, 2H, J=8.6 Hz), 3.91(s, 1H), 3.78(s, 3H), 2.58-2.52(m, 2H), 1.71-1.61(m, 2H), 1.10(s, 6H) ppm。

## 【0195】

## D. (2S,4S)-1-[2-アジド-5-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルペンタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

化合物C(696mg, 2.52mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(358mg, 2.77mmol)を含有するDMF溶液(15mL)に、室温でHATU(1.05g, 2.77mmol)を添加した。20分後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(755mg, 2.6450

mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(341mg, 2.64mmol)を含有するDMF溶液(8mL)を添加した。その溶液を一晩攪拌し、その時点でEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O(3X)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および2.0M HClで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去した。残存する黄色の油をカラムクロマトグラフィー(最初はヘキサン/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:3:1)、次いでヘキサン/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:3:1))で精製して605mg(1.62mmol、収率64%)の化合物Dが白色の固体として得られ、それは<sup>1</sup>H NMRで分析するとジアステレオマーの3:2の混合物であった。そのジアステレオマーの混合物を用いた。

E. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-3,3ジメチルペンタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

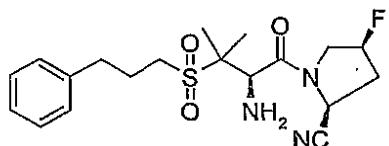
10% Pd/C(200mg)を含有するEtOH溶液(8mL)に、化合物D(593mg, 1.59mmol)を含有する1:1 THF/EtOH溶液(10mL)を添加した。その溶液を4回脱気し、水素のバルーン下に置いた。6.5時間後、その溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で十分に洗浄したセライトのベッドを通過させてろ過した。真空中で溶媒を除去し、残存する固体をカラムクロマトグラフィー(5% メタノール性NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して251mg(0.72mmol)の化合物Eを遊離塩基として得た。次いでこの物質を2mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に溶解しHClの4.0M ジオキサン溶液3.0mLを添加した。溶媒を真空中で直ちに除去し、残存する油をEt<sub>2</sub>Oで破碎した。得られた固体を吸引ろ過で集め、231mg(0.60mmol)の化合物Eを塩酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.13(d, 2H, J=8.6 Hz), 6.81(d, 2H, J=8.7 Hz), 5.31(d(br), 1H, J=51.1 Hz), 5.09(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.10(m, 1H), 4.01(s, 1H), 3.86(m, 1H), 3.74(s, 3H), 2.65-2.42(m, 4H), 1.76-1.72(m, 2H), 1.20(s, 6H) ppm.

【0196】

(実施例14)

【化27】



【0197】

(2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)スルホニル]ブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェニルプロピル)スルホニル]プロピルカルバメート

tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェニルプロピル)チオ]プロピルカルバメート(前述)(830mg, 1.79mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(50mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(3.09g, 17.9mmol, 10eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この反応を1.0N NaOH(約10mL)で停止させ、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした固体をそれ以上精製せずに次のステップに用いた。800mgの化合物A(1.62mmol、収率91%)を単離した。

B. (2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェニルプロピル)スルホニル]ブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

トリフルオロ酢酸(5mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(50mL)に化合物A(800mg, 1.62mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して532mg(1.35mmol、収率83%)の化合物Bを遊離塩基として得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して

10

20

30

40

50

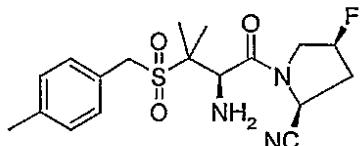
沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.26-7.13(m, 5H), 5.48(d, 1H, J=50.7 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.63(s, 1H), 4.02(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.20-3.15(m, 2H), 2.71(t, 2H, J=7.5 Hz), 2.65-2.33(m, 2H), 2.09-2.01(m, 2H), 1.50(s, 3H), 1.35(s, 3H) ppm。

### 【0198】

(実施例15)

### 【化28】



10

### 【0199】

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(4-メチルベンジル)スルホニル]ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(4-メチルベンジル)チオ]酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(1.0g, 4.01mmol, 1.0eq)を含有する1.0N NaOH溶液(50mL)に、4-メチルベンジルクロリド(584 μL, 4.41mmol, 1.1eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混液を分液漏斗中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗って(1X)、未反応の塩素を除去した。水層に濃HClをpHが2~3となるまで添加した。次いで水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出(2X)した。有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。1.29g(3.65mmol、収率91%)の化合物Aが単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.21(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.11(d, 2H, J=8.3 Hz), 5.46(d (br), 1H, J=8.5 Hz), 4.40(s (br), 1H), 3.83 (q, 2H, J=11.7 Hz), 2.31(s, 3H), 1.48-1.42(m, 15H) ppm。

### 【0200】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(4-メチルベンジル)チオ]プロピルカルバメート

化合物A(1.29g, 3.65mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(25mL)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(715 μL, 4.1mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(1.96g, 5.17mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(15mL)中に(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(86 9mg, 3.04mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(582 μL, 3.34mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 x 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。1.14g(2.54mmol、収率84%)の化合物Bが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.26(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.10(d, 2H, J=7.8 Hz), 5.48(d, 1H, J=51.9 Hz), 5.44(d, 1H, J=9.5 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.37(d, 1H, J=9.0 Hz), 4.25(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.81(s, 2H), 2.72(t, 1H, J=15.2 Hz), 2.45-2.28(m, 4H), 1.47-1.41(m, 15H) ppm。

### 【0201】

C. tert-ブチル (1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(4-メチルベンジル)スルホニル]プロピルカルバメート

30

40

50

化合物B(1.14g, 2.54mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(75mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(3.09g, 17.9mmol, 1.0eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応を1.0N NaOH(約15mL)で停止し、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした(fuzzy)固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。1.03g(2.14mmol、収率84%)の化合物Cを単離した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.32(d, 2H, J=8.0 Hz), 7.19(d, 2H, J=7.9 Hz), 5.51(m, 1H), 5.48(d, 1H, J=50.7 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.99(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.32-3.97(m, 4H), 2.72(t, 1H, J=15.7 Hz), 2.46-2.29(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.41(s, 9H) ppm.

#### 【0202】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(4-メチルベンジル)スルホニル]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

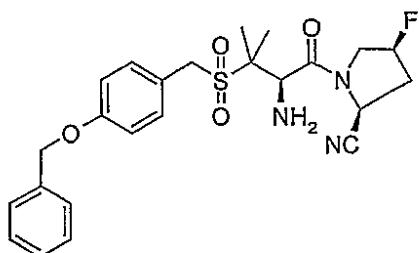
トリフルオロ酢酸(10mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL)に、化合物C(1.03g, 2.14mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して577mg(1.51mmol、収率71%)の化合物Dの遊離塩基を白色の泡状のものとして得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.38(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.24(d, 2H, J=7.7 Hz), 5.56(d, 1H, J=50.7 Hz), 5.12(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.74(s, 1H), 4.64(ABq, 2H, J=19.7, 13.3 Hz), 4.12(m, 1H), 3.94(m, 1H), 2.70-2.43(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.58(s, 3H) ppm.

#### 【0203】

(実施例16)

#### 【化29】



#### 【0204】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. (2R)-3-{[4-(ベンジルオキシオキシ)ベンジル]チオ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(500mg, 2.21mmol, 1.0eq)を含有する1.0N NaOH溶液(25mL)に、4-メチルベンジルオキシベンジルクロリド(515mg, 2.21mmol, 1.1eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混液を分液漏斗中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗って(1X)、未反応の塩素を除去した。水層に濃HClをpHが2~3となるまで添加した。次いで水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出(2X)した。有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。700mg(1.57mmol、収率78%)の化合物Aが単離された。

10

20

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.42-7.31(m, 5H), 7.24(d, 2H, J=8.6 Hz), 6.90(d, 2H, J=8.6 Hz), 5.46(s(br), 1H), 5.03(s, 2H), 4.39(s(br), 1H), 3.81(q, 2H, J=11.5 Hz), 1.47-1.41(m, 15H) ppm.

## 【0205】

B. tert-ブチル(1R)-2-{[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]チオ}-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(700mg, 1.57mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(20mL)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(308μL, 1.77mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(847mg, 2.23mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(10mL)中に(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(375mg, 1.31mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(251μL, 1.44mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 x 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。340mg(0.628mmol、収率48%)の化合物Bが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.42-7.27(m, 7H), 6.91(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.46(d, 1H, J=50.9 Hz), 5.43(d, 1H, J=9.3 Hz), 5.05-5.01(m, 3H), 4.37(d, 1H, J=9.0 Hz), 4.26(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.80(s, 2H), 2.71(t, 1H, J=15.2 Hz), 2.36(m, 1H), 1.47-1.41(m, 15H) ppm.

## 【0206】

C. tert-ブチル(1R)-2-{[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]スルホニル}-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(340mg, 0.628mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(30mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(1.08g, 6.28mmol, 10eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応を1.0N NaOH(約5mL)で停止し、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした(fuzzy)固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。280mg(0.488mmol、収率78%)の化合物Cを単離した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.43-7.32(m, 7H), 7.00(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.51(s(br), 1H), 5.48(d, 1H, J=50.7 Hz), 5.06-4.97(m, 4H), 4.34-3.99(m, 4H), 2.73(t, 1H, J=15.2 Hz), 2.38(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.42(s, 9H) ppm.

## 【0207】

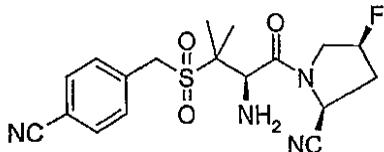
D. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-{[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]スルホニル}-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

トリフルオロ酢酸(3mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(27mL)に化合物C(280mg, 0.488mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色溶液を室温で2時間攪拌し、その時点での沈殿を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して182mg(0.385mmol、収率79%)の化合物Dの遊離塩基を白色の泡状のものとして得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.44-7.29(m, 7H), 7.05(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.56(d, 1H, J=50.0 Hz), 5.11-5.09(m, 3H), 4.72(s, 1H), 4.61(ABq, 2H, J=18.1, 13.5 Hz), 4.13(m, 1H), 3.91(m, 1H), 2.70-2.42(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.58(s, 3H) ppm.

## 【0208】

## 【化30】



## 【0209】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-シアノベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(4-シアノベンジル)チオ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(500mg, 2.01mmol, 1.0eq)を含有する1.0N NaOH溶液(25mL)に、4-シアノベンジルプロミド(433mg, 2.21mmol, 1.1eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混液を分液漏斗中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗って(1X)、未反応の塩素を除去した。水層に濃HClをpHが2~3となるまで添加した。次いで水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出(2X)した。有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。792mg(1.72mmol、収率86%)の化合物Aが単離された。

B. tert-ブチル(1R)-2-[(4-シアノベンジル)チオ]-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(792mg, 1.72mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(25mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(337 μL, 1.93mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(924mg, 2.43mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(10mL)中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(409mg, 1.43mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(274 μL, 1.57mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 x 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行って精製した。572mg(1.24mmol、収率87%)の化合物Bが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.59(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.50(d, 2H, J=8.4 Hz), 5.50(d, 1H, J=50.5 Hz), 5.42(d, 1H, J=9.7 Hz), 5.03(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.41-4.30(m, 2H), 4.04(m, 1H), 3.88(s, 2H), 2.75(t, 1H, J=15.7 Hz), 2.39(m, 1H), 1.46-1.41(m, 1H) ppm.

## 【0210】

C. tert-ブチル(1R)-2-[(4-シアノベンジル)スルホニル]-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(572mg, 1.24mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(50mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(2.14g, 12.4mmol, 10eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応を1.0N NaOH(約5mL)で停止し、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした(fuzzy)固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。487mg(0.989mmol、収率80%)の化合物Cを単離した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.70(d, 2H, J=8.5 Hz), 7.57(d, 2H, J=8.4 Hz), 5.53(s(br), 1H), 5.51(d, 1H, J=50.7 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.9 Hz), 4.99(d, 1H, J=9.8 Hz), 4.43-4.29(m, 3H), 4.04(m, 1H), 2.77(t, 1H, J=15.0 Hz), 2.42(m, 1H), 1.61(d, 6H, J=5.8 Hz), 1.44(s, 9H) ppm.

## 【0211】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-シアノベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}

10

20

30

40

50

#### -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

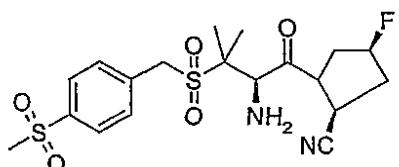
トリフルオロ酢酸(6mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(54mL)に、化合物C(487mg, 0.989mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して285mg(0.726mmol、収率73%)の化合物Dの遊離塩基を白色の泡状のものとして得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.72(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.51(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.49(d, 1H, J=50.6 Hz), 5.02(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.72-4.67(m, 3H), 4.08(m, 1H), 3.85(m, 1H), 2.66-2.35(m, 2H), 1.66(s, 3H), 1.51(s, 3H) ppm.

#### 【0212】

(実施例18)

#### 【化31】



10

20

#### 【0213】

(2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-{[4-(メチルスルホニル)ベンジル]スルホニル}ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-{[4-(メチルスルホニル)ベンジル]チオ}酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(前述)(500mg, 2.01mmol, 1.0eq)を含有する1.0N NaOH溶液(25mL)に、4-メチルスルホニルベンジルクロリド(452mg, 2.21mmol, 1.1eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混液を分液漏斗中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗って(1X)、未反応の塩素を除去した。水層に濃HClをpHが2~3となるまで添加した。次いで水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出(2X)した。有機抽出物を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。768mg(1.84mmol、収率92%)の化合物Aが単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.87(d, 2H, J=8.5 Hz), 7.54(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.39(s(br), 1H), 4.44(s(br), 1H), 3.88(s, 2H), 3.03(s, 3H), 1.46-1.43(m, 15H) ppm.

#### 【0214】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-{[4-(メチルスルホニル)ベンジル]チオ}プロピルカルバメート

化合物A(768mg, 1.84mmol, 1.2eq)を含有するDMF溶液(25mL)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(361 μL, 2.07mmol, 1.35eq)を添加し、その後HATU(989mg, 2.60mmol, 1.7eq)を添加した。得られた黄褐色の溶液を室温で20分間攪拌した。この攪拌溶液にDMF(10mL)中に(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(438 mg, 1.53mmol, 1.0eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(293 μL, 1.68mmol, 1.1eq)を含有する液を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(約5mL)で反応を止めた。この混濁した溶液をH<sub>2</sub>O(約20mL)中に注ぎ、EtOAc(3 × 10mL)で抽出した。有機抽出物を併せ、H<sub>2</sub>O(2X)および塩水(1X)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄褐色の油を、ヘキサン/EtOAc 1:1を移動相として用いてフラッシュ

30

40

50

クロマトグラフィーを行って精製した。683mg(1.33mmol、収率87%)の化合物Bが白色の泡状物質として単離された。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.86(d, 2H, J=8.5 Hz), 7.58(d, 2H, J=8.3 Hz), 5.50(d, 1H, J=50.9 Hz), 5.43(d, 1H, J=9.9 Hz), 4.43-4.30(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.02(s, 3H), 2.74(t, 1H, J=15.6 Hz), 2.39(m, 1H), 1.47-1.41(m, 1H) ppm.

#### 【0215】

C. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-{[4-(メチルスルホニル)ベンジル]スルホニル}プロピルカルバメート

化合物B(683mg, 1.33mmol, 1.0eq)を含有するCHCl<sub>3</sub>(50mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(2.30g, 13.3mmol, 10eq)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その反応を1.0N NaOH(約5mL)で停止し、層を分離させた。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた白色のふわふわした(fuzzy)固体をそれ以上精製することなく次のステップに用いた。581mg(1.06mmol、収率80%)の化合物Cを単離した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.98(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.66(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.53(s, 1H), 5.51(d, 1H, J=50.5 Hz), 5.08(d, 1H, J=10.0 Hz), 4.99(d, 1H, J=9.5 Hz), 4.44-4.32(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.06(s, 3H), 2.77(t, 1H, J=16.0 Hz), 2.41(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.43(s, 9H) ppm.

#### 【0216】

D. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-メチル-3-{[4-(メチルスルホニル)ベンジル]スルホニル}ブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

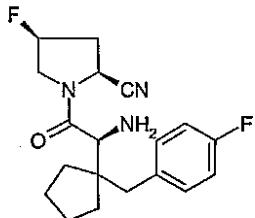
トリフルオロ酢酸(7mL)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(63mL)に化合物C(581mg, 1.06mmol, 1.0eq)を添加した。得られた淡黄色溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で真空中で溶媒を除去した。得られたTFA塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加することによって遊離の塩基に転換し、水層をEtOAcで(2X)抽出した。有機抽出物を併せNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄白色の泡状のものを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>を含む)を含む液を移動相として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して296mg(0.664mmol、収率63%)の化合物Dの遊離塩基を白色の泡状のものとして得た。塩酸塩を作るためにその遊離の塩基をEt<sub>2</sub>O中に取り、固体が全て溶液となるまでアセトンを添加した。エーテル中に2.0M HClを含む液を滴下して沈殿がそれ以上できなくなるまで添加した。その沈殿をろ過しEt<sub>2</sub>Oで数回洗浄した。得られた塩を高真空中で乾燥した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.91(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.63(d, 2H, J=8.2 Hz), 5.49(d, 1H, J=50.3 Hz), 5.02(d, 1H, J=9.7 Hz), 4.77-4.68(m, 3H), 4.09(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.14(s, 3H), 2.66-2.36(m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.53(s, 3H) ppm.

#### 【0217】

(実施例19)

#### 【化32】



#### 【0218】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. 1-(4-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボニトリル

トルエン(100mL)中に4-フルオロベンジルブロミド(10.0g, 52.9mmol)を含む攪拌溶液に、シクロペンタンカルボニトリル(6.1mL, 58.2mmol)を添加した。この混合物を十分に攪拌し、0まで冷却した。トルエン(159mL, 79.35mmol)中に0.5M KHMDSを含む溶液を添加

10

20

30

40

50

漏斗(addition funnel)を通して緩徐に添加し、次いでその反応混液を室温まで加温し、14時間攪拌した。その反応混液のpHを1.0M HClで7未満となるまで下げた。層を分離し、水層をEtOAcで再抽出した。有機層を併せ、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(10:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して8.61g(収率80%)の化合物Aを黄色の液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.28-7.24(m, 2H), 7.01(t, J=8.7 Hz, 2H), 2.84(s, 2H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.89-1.66(m, 6H) ppm.

### 【0219】

B. 1-(4-フルオロベンジル)シクロペンタンカルブアルデヒドシクロペンタンカルブアルデヒド

トルエン(150mL)中に化合物A(8.61g, 42.36mmol)を含む攪拌溶液を0まで冷却した。純粋な水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL, 11.3mL, 63.54mmol)をシリンジを介して滴下して添加し、その反応混液を-78で2時間攪拌した。THF(100mL)、水(30mL)、酢酸(8mL)、および酢酸ナトリウム(7g)からなる溶液を注意深く添加し、その反応混液を室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。Et<sub>2</sub>Oを添加後、その2相性混合物をセライトのパッドを通過させて吸引ろ過し、分液漏斗に注ぎ入れ、水層を取り除いた。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(10:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して6.55g(収率75%)の化合物Bを無色の液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 9.53(s, 1H), 7.07(dd, J=8.4, 5.5 Hz, 2H), 6.93(t, J=8.7 Hz, 2H), 2.88(s, 2H), 1.93-1.87(m, 2H), 1.67-1.48(m, 6H) ppm.

### 【0220】

C. アミノ[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]アセトニトリル

メタノール(30mL)および水(18mL)に化合物B(6.55g, 31.76mmol)を含む攪拌溶液に、NH<sub>4</sub>OH(アンモニア含量~30%, 4.4mL, 33.35mmol)、KCN(2.17g, 33.35mmol)、およびNH<sub>4</sub>Cl(1.87g, 34.94mmol)を添加した。その混濁した反応混液を70で14時間加熱した。室温まで冷却した後、その反応混液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(4:1 ヘキサン:EtOAc)を行って、5.99g(収率81%)の化合物Cを無色の粘稠な油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.23-7.19(m, 2H), 6.98(t, J=8.7 Hz, 2H), 3.54(d, J=3.5 Hz, 1H), 2.97(d, J=13.6 Hz, 1H), 2.63(d, J=13.7 Hz, 1H), 2.08(br s, 2H), 1.75-1.57(m, 8H) ppm.

### 【0221】

D. アミノ[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]酢酸 塩酸塩

氷酢酸(20mL)に化合物C(5.99g, 25.79mmol)を含む攪拌溶液に、濃塩酸(100mL)を添加した。この反応混液を緩徐に還流して16時間加熱(130)した。室温まで冷却後、その反応混液を真空中で濃縮して乾燥状態として白色の固体を得た。この固体をガラスフリット上でEt<sub>2</sub>Oを用いて吸引ろ過で洗い、高真空中で乾燥して6.33g(収率85%)の化合物Dを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD3OD) 400 MHz 7.30(dd, J=8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.04(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.89(s, 1H), 2.85-2.76(m, 2H), 1.79-1.43(m, 8H) ppm.

### 【0222】

E. [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]酢酸

1,4-ジオキサン(100mL)中に化合物D(6.33g, 21.99mmol)を含む攪拌溶液に、水中に1.0M NaOHを含む溶液(76mL, 75.57mmol)を添加した後、水(24mL)を添加した。その反応混液を出発材料の全てが完全に溶解するまで数分間室温で攪拌した。固体のジ-tert-ブチルジカルボネート(BOC<sub>2</sub>O, 8.25g, 37.78mmol)を添加し、その反応混液を室温で14時間攪拌した。次いで濃HClをpHが7未満となるまで緩徐に添加した後、EtOAcで希釈した。水層を分離し、EtOAcを2部用いて再抽出した。有機層を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃

10

30

40

50

縮して7.95g(収率90%)の化合物Eを白色の泡状のものとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.20(dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H), 6.96(t, J=8.7 Hz, 2H), 5.00(d, J=9.1 Hz, 1H), 4.28(d, J=9.0 Hz, 1H), 2.72-2.64(m, 2H), 1.63-1.35(m, 8H), 1.45(s, 9H) ppm.

### 【0223】

F. tert-ブチル(1S)-2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-1-[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]-2-オキソエチルカルバメート

DMF(54mL)中に化合物E(1.90g, 5.41mmol)を含む攪拌溶液に、(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.55g, 5.41mmol)、HATU(2.06g, 5.41mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(2.83mL, 16.23mmol)を添加した。その反応混液を室温で16時間攪拌した。水(50mL)を添加した後、その反応混液をEtOAc 5部を用いて抽出した。抽出物を併せ、水、飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン:EtOAc)で2種類のジアステレオマーが分離され、586mg(所望のジアステレオマーの収率は25%)の化合物Fが無色の油として得られた。化合物Fは2種のジアステレオマーのうちでより極性が強かった(Rfがより低かった)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.20-7.16(m, 2H), 7.00(t, J=8.7, 2H), 5.22(br d, J=5.1 Hz, 1H), 5.15(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.93(d, J=9.3 Hz, 1H), 4.26(d, J=9.7 Hz, 1H), 3.77-3.63(m, 1H), 3.28-3.19(m, 1H), 2.78-2.52(m, 4H), 2.32-2.11(m, 2H), 1.73-1.52(m, 6H), 1.42(s, 9H) ppm.

### 【0224】

G. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13mL)中に化合物F(586mg, 1.31mmol)を含む攪拌溶液に、TFA(1.00mL, 13.1mmol)を添加した。この反応混液を室温で14時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その反応混液をEtOAc中に再溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(2% NH<sub>3</sub>含有)を含む液を用いて)で精製して160mg(収率35%)の化合物Gを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.21-7.17(m, 2H), 6.99(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.24(br d, J=51.1 Hz, 1H), 4.93(d, J=9.3 Hz, 1H), 3.53-3.40(m, 1H), 3.34(s, 1H), 3.29-3.20(m, 1H), 2.92(d, J=13.6 Hz, 1H), 2.66(d, J=13.7 Hz, 1H), 2.63-2.49(m, 2H), 2.31-1.32(m, 8H) ppm.

### 【0225】

H. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロペンチル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

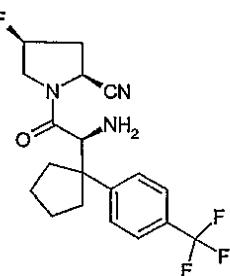
Et<sub>2</sub>O (5mL)中に化合物G(160mg, 0.460mmol)を含む攪拌溶液に、Et<sub>2</sub>O (1.0mL)中に2.0M HClを含む液を添加した。その反応混液を室温で5分間攪拌し、その攪拌の間に白色の固体の沈殿が形成された。その固体を吸引ろ過してガラスフリット上に集め、高真空下で乾燥して139mg(収率79%)の化合物Hが白色の固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 400 MHz 7.31-7.27(m, 2H), 7.13(t, J=8.8 Hz, 2H), 5.30(br d, J=51.1, 1H), 5.01(d, J=9.5 Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.56-3.43(m, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.90(d, J=13.9 Hz, 1H), 2.73(d, J=14.0 Hz, 1H), 2.60-2.30(m, 2H), 2.14-1.37(m, 8H) ppm.

### 【0226】

(実施例20)

## 【化33】



## 【0227】

10

(2S,4S)-1-((2S)-2-アミノ-2-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}エタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. 1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンタンカルボニトリル

トルエン(40mL)中に4-フルオロベンゾトリフルオリド(5.0g, 30.47mmol)を含む攪拌溶液に、シクロペンタンカルボニトリル(10.5mL, 100.55mmol)を添加した後、トルエン中に0.5M KHMDSを含む溶液(92mL, 45.71mmol)を添加した。この反応混液を70℃に加熱し、14時間攪拌した。室温まで冷却した後、この反応混液を1M HClでpHが7未満となるまで下げた。層を分離し有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(6:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して7.53gの化合物Aと残存シクロペンタンカルボニトリルとの混合物を得た。これら2種の化合物をクロマトグラフィーで分離することは容易ではないため、この混合物を次のステップにそのまま用いた。

B. 1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンタンカルブアルデヒド

トルエン(100mL)中に化合物A(7.53g, 前述)を含む攪拌溶液を-78℃に冷却した。トルエン中に1.5M 水素化ジイソブチルアルミニウムを含む溶液(DIBAL, 32.0mL, 47.21mmol)をシリソジを介して緩徐に添加し、その反応混液を-78℃で2時間攪拌した。THF(100mL)、水(20mL)、酢酸(6mL)、および酢酸ナトリウム(6.6g)を含む溶液を注意深く添加し、その反応混液を室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。Et<sub>2</sub>Oを添加した後、2相性の混合物をセライトのパッドを通過させて吸引ろ過し、分液漏斗に注ぎ、水層を棄てた。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(10:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して3.91g(ここまで2ステップを通じての収率は53%)の化合物Bを無色の液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 9.41(s, 1H), 7.61(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38(d, J=8.2 Hz, 2H), 2.58-2.52(m, 2H), 1.93-1.65(m, 6H) ppm.

## 【0228】

C. アミノ{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}アセトニトリル

メタノール(20mL)と水(12mL)中に化合物B(3.91g, 16.14mmol)を含む攪拌溶液に、NH<sub>4</sub>OH(アンモニア含量 ~30%, 2.20mL, 16.95mmol)、KCN(1.11g, 16.95mmol)、およびNH<sub>4</sub>Cl(950mg, 17.76mmol)を添加した。この混濁した反応混液を6時間70℃に加熱した。室温まで冷却した後、その反応混液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(2:1ヘキサン:EtOAc)を行って2.16g(収率50%)の化合物Cを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.74(s, 1H), 2.43-2.36(m, 1H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.15-2.08(m, 1H), 2.01-1.93(m, 1H), 1.85-1.72(m, 4H), 1.54(br s, 2H) ppm.

## 【0229】

D. アミノ{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}酢酸 塩酸塩

氷酢酸(10mL)中に化合物C(2.16g, 8.05mmol)を含む攪拌溶液に、濃HCl(50mL)を添加した。この反応混液を穏やかに還流して16時間加熱(130℃)した。室温まで冷却した後、その反応混液を真空中で濃縮して乾燥状態として白色の固体を得た。その固体を高真空中で

20

30

40

50

乾燥して2.61g(収率100%)の化合物Dを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.69(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.20(d, J=2.4 Hz, 1H), 2.42-2.34(m, 2H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.86-1.79(m, 2H), 1.61-1.51(m, 2H) ppm.

### 【0230】

E. [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}酢酸

1,4-ジオキサン(20mL)および水(20mL)中に化合物D(2.61g, 8.05mmol)を含む攪拌溶液に、固体のNaOH(1.08g, 27.06mmol)を添加した。室温で数分間攪拌した後、固体のジ-tert-ブチルジカルボネート(BOC<sub>2</sub>O, 3.94g, 18.04mmol)を添加し、その反応混液を室温で14時間攪拌した。濃HClをpHが7未満となるまで徐々に添加した後、EtOAcで希釈した。水層を分離し、NaClで飽和させ、2部のEtOAcを用いて再抽出した。有機層を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して3.01g(収率86%)の化合物Eを無色の粘稠な油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.55(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.40(d, J=8.2 Hz, 2H), 4.85(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.55(d, J=8.5 Hz, 1H), 2.43-1.59(m, 8H), 1.42(s, 9H) ppm.

### 【0231】

F. tert-ブチル(1S)-2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}エチルカルバメート

DMF(26mL)中に化合物E(1.01g, 2.61mmol)を含む攪拌溶液に、(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(747mg, 2.61mmol)、HATU(993mg, 2.61mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(1.40mL, 7.83mmol)を添加した。その反応混液を室温で16時間攪拌した。水(20mL)を添加した後、その反応混液をEtOAc 5部を用いて抽出した。抽出物を併せ、水、1.0M NaHSO<sub>4</sub>、飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン:EtOAc)で442mg(収率35%)の産物を2種類のジアステレオマーの混合物として得た。さらにシリカゲルクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン:EtOAc)でジアステレオマーを分離し、145mgの化合物Fを白色の泡状のものとして得た。化合物Fは2種のジアステレオマーのうちでより極性が強かった(Rfがより低かった)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.6 Hz, 2H), 5.27(d, J=9.7 Hz, 1H), 5.08(br d, J=50.9 Hz, 1H), 4.84(d, J=9.5 Hz, 1H), 4.49(d, J=9.9 Hz, 1H), 3.63-3.50(m, 1H), 2.77(dd, J=23.6, 12.0 Hz, 1H), 2.48(t, J=15.5 Hz, 1H), 2.25-2.20(m, 2H), 2.10-2.03(m, 2H), 1.77-1.71(m, 2H), 1.52-1.48(m, 2H), 1.41(s, 9H) ppm.

### 【0232】

G. (2S,4S)-1-((2S)-2-アミノ-2-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}エタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL)中に化合物F(145mg, 0.30mmol)を含む攪拌溶液に、TFA(0.116mL, 1.50mmol)を添加した。この反応混液を室温で14時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その反応混液をEtOAc中に再溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に5% MeOH(2% NH<sub>3</sub>含有)を含む液を用いて)で精製して62mg(収率54%)の化合物Gを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.62(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.6 Hz, 2H), 5.12(br d, J=51.1 Hz, 1H), 4.86(d, J=9.5 Hz, 1H), 3.57(s, 1H), 3.55-3.42(m, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.50(t, J=15.2 Hz, 1H), 2.24-2.10(m, 5H), 1.99(br s, 2H), 1.76-1.71(m, 2H), 1.54-1.41(m, 2H) ppm.

### 【0233】

H. (2S,4S)-1-((2S)-2-アミノ-2-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンチル}エタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

化合物G(51mg, 0.133mmol)を入れたフラスコにジエチルエーテル(3mL)を添加した。ア

10

20

40

50

セトンを2~3滴添加し、溶液を均一にした。Et<sub>2</sub>O (1.0mL)中に2.0M HClを含む溶液を添加し、その反応混液を室温で5分間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、得られた固体を高真空中で一晩乾燥し、55mg(収率98%)の化合物Hを白色の固体として得た。

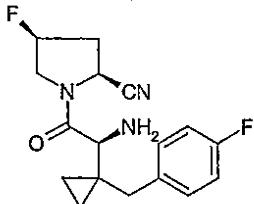
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.62(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.58(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.13(br d, J=51.1 Hz, 1H), 4.86(d, J=9.5 Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 3.54-3.40(m, 1H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.44-2.18(m, 4H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H), 1.33-1.25(m, 2H) ppm。

### 【0234】

(実施例21)

### 【化34】

10



### 【0235】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

20

#### A. 1-(4-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボニトリル

トルエン(100mL)中にシクロプロパンカルボニトリル(4.3mL, 58.2mmol)を含む攪拌溶液を0まで冷却した。トルエン中に0.5M KHMDSを含む溶液(159mL, 79.35mmol)を添加漏斗を介して徐々に添加し、その反応混液を0で30分間攪拌した。トルエン(20mL)中に4-フルオロベンジルブロミド(10.0g, 52.9mmol)を含む溶液を0で滴下して添加した。この反応混液を室温まで加温し、3時間攪拌した。この反応混液を1.0M HClでpHが7未満となるまで下げた。層を分離し、水層をEtOAcで再抽出した。有機層を併せ、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に5% EtOAc含有)で精製して7.76g(収率84%)の化合物Aを黄色の液体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.25-7.22(m, 2H), 7.03(t, J=8.7 Hz, 2H), 2.77(s, 2H), 1.28(dd, J=7.1, 5.1 Hz, 2H), 0.94(dd, J=7.1, 5.1 Hz, 2H) ppm。

### 【0236】

#### B. 1-(4-フルオロベンジル)シクロプロパンカルバムアルデヒド

トルエン(150mL)中に化合物A(7.76g, 44.29mmol)を含む攪拌溶液を-78まで冷却した。純粋な水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL, 11.8mL, 66.43mmol)をシリンジを介して滴下して添加し、その反応混液を-78で2時間攪拌した。THF(100mL)、水(40mL)、酢酸(8mL)、および酢酸ナトリウム(7.5g)からなる溶液を注意深く添加し、その反応混液を室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。Et<sub>2</sub>Oを添加後、その2相性混合物をセライトのパッドを通過させて吸引ろ過し、分液漏斗に注ぎ入れ、水層を取り除いた。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に5% EtOAcを含んだ液)で精製して7.20g(収率91%)の化合物Bを無色の液体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.71(s, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 6.94(t, J=8.8 Hz, 2H), 2.96(s, 2H), 1.20-1.17(m, 2H), 1.00-0.97(m, 2H) ppm。

### 【0237】

#### C. アミノ[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]アセトニトリル

メタノール(40mL)と水(25mL)中に化合物B(7.20g, 40.40mmol)を含む攪拌溶液に、NH<sub>4</sub>OH(アンモニア含量~30%, 5.51mL, 42.42mmol)、KCN(2.76g, 42.42mmol)、およびNH<sub>4</sub>Cl(2.38g, 44.44mmol)を添加した。この混濁した反応混液を14時間70に加熱した。室温ま

50

で冷却した後、その反応混液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中に20% EtOAcを含む液)を行って2.21g(収率27%)の化合物Cを無色の、粘稠な油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.22-7.19(m, 2H), 6.98(t, J=8.6 Hz, 2H), 3.62(d, J=3.3 Hz, 1H), 3.12(d, J=14.3 Hz, 1H), 2.56(d, J=14.3 Hz, 1H), 1.93(br s, 1H), 1.82(br s, 1H), 0.78-0.76(m, 2H), 0.67-0.64(m, 1H), 0.54-0.51(m, 1H) ppm.

### 【0238】

#### D. アミノ[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]酢酸 塩酸塩

氷酢酸(10mL)中に化合物C(2.21g, 10.82mmol)を含む搅拌溶液に、濃HCl(50mL)を添加した。この反応混液を穏やかに還流して16時間加熱(130°C)した。室温まで冷却した後、その反応混液を真空中で濃縮して乾燥状態として白色の固体を得た。その固体をガラスフリット上でEt<sub>2</sub>Oで洗って吸引ろ過し、高真空下で乾燥して2.81g(収率100%)の化合物Dを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.18(dd, J=8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.01(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.54(s, 1H), 2.84(d, J=4.9 Hz, 2H), 0.89-0.84(m, 1H), 0.70-0.59(m, 2H), 0.51-0.47(m, 1H) ppm.

### 【0239】

#### E. [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]酢酸

1,4-ジオキサン(50mL)中に化合物D(2.81g, 10.85mmol)を含む搅拌溶液に、1.0M NaOH水溶液(33mL, 33.03mmol)を添加した後、水(17mL)を添加した。室温で数分間、出発材料全てが完全に溶解するまで搅拌した。固体のジ-tert-ブチルジカルボネート(BOC<sub>2</sub>O, 3.60g, 16.52mmol)を添加し、その反応混液を室温で14時間搅拌した。濃HClをpHが7未満となるまで徐々に添加した後EtOAcで希釈した。水層を分離し、2部のEtOAcを用いて再抽出した。有機層を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して4.06g(収率112%)の化合物Eを粘稠な、淡黄色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.19-7.15(m, 2H), 6.95(t, J=8.7 Hz, 2H), 4.98(d, J=7.0 Hz, 1H), 3.98(d, J=7.5 Hz, 1H), 2.85(d, J=14.5 Hz, 1H), 2.60(d, J=14.2 Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 0.79-0.72(m, 2H), 0.51-0.47(m, 2H) ppm.

### 【0240】

#### F. tert-ブチル(1S)-2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-1-[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]-2-オキソエチルカルバメート

DMF(125mL)中に化合物E(4.06g, 12.56mmol)を含む搅拌溶液に、(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(3.60g, 12.56mmol)、HATU(4.78g, 12.56mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(6.60mL, 37.68mmol)を添加した。その反応混液を室温で16時間搅拌した。水(125mL)を添加した後、その反応混液をEtOAc 4部を用いて抽出した。抽出物を併せ、飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン:EtOAc)で1.29g(収率25%)の産物をジアステレオマーの混合物として得た。さらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン:EtOAc)でジアステレオマーを分離し、853mgの化合物Fを白色の泡状のものとして得た。化合物Fは2種のジアステレオマーのうちでより極性が強かった(R<sub>f</sub>がより低かった)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.29(dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.03(t, J=8.7 Hz, 2H), 5.15(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.14(br d, J=51.1 Hz, 1H), 4.76(d, J=9.3 Hz, 1H), 4.42(d, J=9.3 Hz, 1H), 3.29-3.16(m, 1H), 3.15-3.11(m, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.52(t, J=15.2 Hz, 1H), 2.24-2.17(m, 1H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.86-0.76(m, 2H), 0.56-0.45(m, 2H) ppm.

### 【0241】

#### G. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)中に化合物F(853mg, 2.03mmol)を含む攪拌溶液に、TFA(1.56mL, 20.4mmol)を添加した。この反応混液を室温で18時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その反応混液をEtOAc中に再溶解し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ で洗い、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中に5% MeOH(2%  $\text{NH}_3$ 含有)を含む液を用いて)で精製して401mg(収率62%)の化合物Gを白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz 7.27-7.24(m, 2H), 7.00(t,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.17(br d,  $J=51.3$  Hz, 1H), 4.76(d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 3.48(s, 1H), 3.32-3.01(m, 3H), 2.54(t,  $J=15.0$  Hz, 1H), 2.22-2.05(m, 2H), 1.74(br s, 2H), 0.79-0.71(m, 2H), 0.53-0.39(m, 2H) ppm.

#### 【0242】

H. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-2-[1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル]エタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

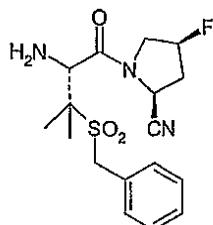
化合物G(401mg, 1.26mmol)を入れたフラスコにジエチルエーテル(8mL)を添加した。アセトンを約1mL添加して、溶液を均一にした。 $\text{Et}_2\text{O}$  (6.0mL)中に2.0M HClを含む溶液を添加し、その反応混液を5分間攪拌した。真空中で溶媒を除去して得られた白色の固体をHCl/ $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液1部で破碎した。その固体をガラスフリット上に吸引ろ過して集め、 $\text{Et}_2\text{O}$ の数部で洗い、高真空下で一晩乾燥して376mg(収率84%)の化合物Hを白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 400 MHz 7.29-7.23(m, 2H), 7.07-7.01(m, 2H), 5.22(br d,  $J=50.6$  Hz, 1H), 4.82(d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 4.10(s, 1H), 3.25-2.92(m, 3H), 2.28(t,  $J=16.0$  Hz, 1H), 2.32-2.21(m, 2H), 1.16-0.43(m, 4H) ppm.

#### 【0243】

(実施例22)

#### 【化35】



#### 【0244】

(2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-(ベンジルスルホニル)-3-メチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、臭化ベンジル(755mg, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5°に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)産物はEtOAc中に抽出させた。有機物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.1g(81%)の化合物Aを純粋な油性の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz 7.32-7.20(m, 5H), 5.44(d(br), 1H,  $J=7.2$  Hz), 4.38(d(br), 1H,  $J=8.0$  Hz), 3.80(m, 2H), 1.45-1.43(m, 15H) ppm.

#### 【0245】

B. tert-ブチル(1R)-2-(ベンジルチオ)-1-{{(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル}カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(1.1g, 0.0032mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.4g, 0.0107mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(1.85g, 0.0049mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.0g, 0.0035mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応を $\text{NaHCO}_3$ で停止させ、有機物

10

30

40

50

をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1ヘキサン/EtOAc)で精製して445mg(収率32%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.36-7.18(m, 5H), 5.37(d(br), 1H), 5.45(d(br), 1H, J=5.1.6 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.35(d, 1H, J=8.8), 4.27-3.92(m, 4H), 2.67-2.59(m, 1H), 2.40-2.23(m, 1H), 1.46-1.36(m, 15H) ppm.

#### 【0246】

C. tert-ブチル(1R)-2-(ベンジルスルホニル)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(445mg, 0.00102mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(75mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(1.8g, 0.0102mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として421mgの粗化合物Cを得た(収率88%)。得られた黄褐色の固体をそれ以上精製することなく用いた。

#### 【0247】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-(ベンジルスルホニル)-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

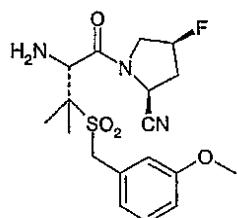
化合物C(421mg, 0.00102mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粹な黄褐色の固体をアセトン/エーテルの混合物(1:1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計96mgの化合物Dが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.49-7.35(m, 5H), 5.47(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.10(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.92-4.59(m, 3H), 4.15-3.91(m, 2H), 2.71-2.43(m, 2H), 1.77(s, 3H), 1.60(s, 3H) ppm.

#### 【0248】

(実施例23)

#### 【化36】



#### 【0249】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[3-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3-メトキシベンジル)チオ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、3-メトキシベンジルクロリド(691mg, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水(50mL)で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はEtOAc中に抽出させた。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.35g(収率91%)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.19(dd, 1H, J=7.8 Hz), 6.90(d, 1H, J=7.2 Hz), 6.86(s, 1H), 6.76(dd, 1H, J=8.4 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=6.4 Hz), 4.39(d(br), 1H, J=6.8

10

20

30

40

50

Hz), 3.82-3.74(m, 5H), 1.45-1.35(m, 15H) ppm.

【0250】

B. *tert*-ブチル(1R)-1-{{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(3-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(1.3g, 0.0035mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.36g, 0.0106mol)を含有するDMF溶液(25mL)に、室温でHATU(2.0g, 0.0053mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.1g, 0.0038mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 617mg(収率38%)の化合物Bを得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.18(dd, 1H, J=7.8 Hz), 6.95(s, 1H), 6.92(d(br), 1H, J=2.8), 6.74(dd, 1H, J=8.2 Hz), 5.41(d(br), 1H, J=8.8 Hz), 5.39(d(br), 1H, J=51.2), 5.00(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.35(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.28-3.78(m, 7H), 2.71-2.52(m, 1H), 2.46-2.27(m, 1H), 1.62-1.39(m, 15H) ppm.

【0251】

C. *tert*-ブチル(1R)-1-{{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(3-メトキシベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(617mg, 0.0013mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(100mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(2.3g, 0.013mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として647mgの粗製の固体を得た(収率98%)。得られた黄白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。  
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.30-7.25(m, 1H), 7.01-6.98(m, 2H), 6.92-6.88(m, 1H), 5.49(d(br), 1H, J=8.4 Hz), 5.39(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.03(d(br), 1H, J=9.2), 4.96(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.32-3.80(m, 4H), 3.79(s, 3H), 2.71-2.54(m, 1H), 2.46-2.24(m, 1H), 1.59-1.39(m, 15H) ppm.

【0252】

D. (2S,4S)-1-{{(2R)-2-アミノ-3-[(3-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

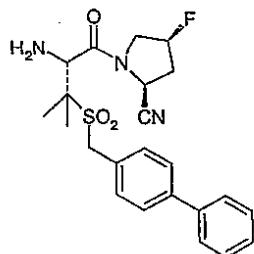
化合物C(647mg, 0.0013mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1:1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計221mgの化合物Dが得られた。  
30

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.31(dd, 1H, J=8.0 Hz), 7.18-7.06(m, 2H), 6.98(d, 1H, J=8.0 Hz), 5.49(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.10(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.72-4.58(m, 3H), 4.15-3.88(m, 2H), 3.81(s, 3H), 2.69-2.44(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.59(s, 3H) ppm.  
40

【0253】

(実施例24)

## 【化37】



## 【0254】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-3-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)チオ]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル酪酸

1,4-ジオキサン(10mL)および(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、4-フェニルベンジルクロリド(894mg, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5°に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はエーテル中に抽出させた。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.4g(収率82%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.59-7.31(m, 9H), 5.49(m, 1H), 4.32(d(br), 1H, J=9.6 Hz), 3.88-3.71(m, 2H), 1.57-1.40(m, 15H) ppm.

## 【0255】

B. tert-ブチル(1R)-2-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)チオ]-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(1.4g, 0.0034mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.3g, 0.0101mol)を含有するDMF溶液(25mL)に、室温でHATU(1.9g, 0.0051mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル-4-メチルベンゼンスルホネート(1.1g, 0.0037mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して828mg(収率48%)のきわめて純粋な産物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.57-7.30(m, 9H), 5.47-5.33(m, 2H), 5.03(d(br), 1H, J=9.6), 4.39(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.31-3.97(m, 2H), 3.89(s, 2H), 2.68(dd, 1H, J=15.6 Hz), 2.44-2.28(m, 1H), 1.58-1.41(m, 15H) ppm.

## 【0256】

C. tert-ブチル(1R)-2-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)スルホニル]-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(828mg, 0.0016mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(100mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(2.8g, 0.0162mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として867mgの化合物C(収率99%)を得た。得られた白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.63-7.33(m, 9H), 5.53(d(br), 1H, J=8.4 Hz), 5.42(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.07(d(br), 1H, J=9.2), 4.99(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.39-4.00(m, 4H), 2.70(dd, 1H, J=15.2 Hz), 2.47-2.34(m, 1H), 1.62-1.40(m, 15H) ppm.

## 【0257】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

化合物C(867mg, 0.0016mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>

10

20

30

40

50

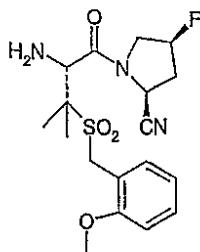
で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1:1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空下で乾燥した後、この反応で合計307mgの化合物Dが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.66-7.32(m, 9H), 5.48(d(br), 1H, J=50.4 Hz), 5.10(d, 1H, J=8.0), 4.86-4.64(m, 3H), 4.19-3.86(m, 2H), 2.70-2.41(m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.63(s, 3H) ppm.

#### 【0258】

(実施例25)

#### 【化38】



#### 【0259】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(2-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(2-メトキシベンジル)チオ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401 mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、4-メトキシベンジルクロリド(691mg, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5°に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.1g(収率74%)の化合物Aを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.25-7.21(m, 2H), 6.90-6.85(m, 2H), 5.63-5.55(m, 1H), 4.31(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 3.88-3.79(m, 5H), 1.58-1.33(m, 15H) ppm.

#### 【0260】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(2-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(1.0g, 0.0027mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.05g, 0.0081mol)を含有するDMF溶液(25mL)に、室温でHATU(1.5g, 0.00405mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(851mg, 0.003mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 668mg(収率53%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.31(dd, 1H, J=7.6Hz), 7.19(dd, 1H, J=8.0 Hz), 6.92-6.83(m, 2H), 5.47-5.31(m, 2H), 5.03(d(br), 1H, J=9.2), 4.34(d, 1H, J=8.4 Hz), 4.26-3.66(m, 7H), 2.68(dd, 1H, J=15.2 Hz), 2.43-2.26(m, 1H), 1.57-1.37(m, 15H) ppm。

#### 【0261】

C. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(2-メトキシベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(668mg, 0.0014mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(75mL)に、3-クロロペルオキシ安息

10

20

30

40

50

香酸(57-86%)(2.5g, 0.0140mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として678mg(収率95%)の化合物Cを得た。得られた白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.44(dd, 1H, J=7.6 Hz), 7.34(m, 1H), 6.99-6.91(m, 2H), 5.61-5.57(m, 1H), 5.40(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.00-4.95(m, 2H), 4.49-3.85(m, 7H), 2.65(dd, 1H, J=15.6 Hz), 2.45-2.28(m, 1H), 1.62-1.37(m, 15H) ppm.

#### 【0262】

D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(2-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

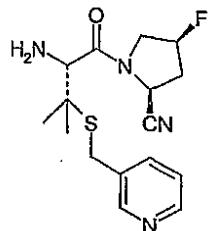
化合物C(678mg, 0.00136mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計313mgの化合物Dが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.45-7.38(m, 2H), 7.06(d, 1H, J=8.4 Hz), 6.99-6.99(dd, 1H, J=7.2 Hz), 5.49(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.09(m, 1H, J=9.2), 4.13-3.84(m, 6H), 2.67-2.44(m, 2H), 1.74(s, 3H), 1.58(s, 3H) ppm.

#### 【0263】

(実施例26)

#### 【化39】



#### 【0264】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(1.1g, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH 4.0)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計403mg(収率30%)の化合物Aを純粋な油性の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.77(s, 1H), 8.56(d, 1H, J=5.6 Hz), 7.80(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.37(dd, 1H, J=8.0 Hz), 5.47(d(br), 1H, J=9.6 Hz), 4.53(d(br), 1H, J=9.6 Hz), 3.95(dd, 2H, J=69.6 Hz), 1.60-1.35(m, 15H) ppm.

#### 【0265】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]プロピルカルバメート

化合物A(400mg, 0.0012mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(456mg, 0.0035mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(670mg, 0.0018mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネー

10

20

30

40

50

ト(370mg, 0.0013mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 314mg(収率61%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.58(s, 1H), 8.46(d, 1H, J=4.8 Hz), 7.71(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21(dd, 1H, J=8.0 Hz), 5.45(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.02(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.41(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.37-3.79(m, 4H), 2.70(dd, 1H, J=15.6 Hz), 2.46-2.29(m, 1H), 1.55-1.39(m, 15H) ppm.

#### 【0266】

C. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 10

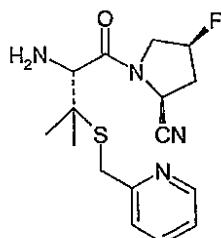
化合物B(314mg, 0.720mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(22mL)に、TFA(3mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空下で乾燥した後、この反応で合計69mgの化合物Cが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.57(s, 1H), 8.46(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.71(d, 1H, J=6.4 Hz), 7.23(dd, 1H, J=8.0 Hz), 5.44(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 4.97(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.20-3.58(m, 5H), 2.66(dd, 1H, J=15.2 Hz), 2.39-2.22(m, 1H), 1.78(s(br), 2H), 1.48(s, 3H), 1.39(s, 3H) ppm. 20

#### 【0267】

(実施例27)

#### 【化40】



30

#### 【0268】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-2-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(ピリジン-2-イルメチル)チオ]酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401 mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(1.1g, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH 4.0)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計557mg(収率41%)の化合物Aを白色の固体として得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.53(d, 1H, J=4.8 Hz), 7.75(dd, 1H, J=7.6 Hz), 7.34-7.30(m, 2H), 5.73(d(br), 1H, J=8.8 Hz), 4.47(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.41-4.01(m, 2H), 1.55(m, 15H) ppm.

#### 【0269】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(ピリジン-2-イルメチル)チオ]プロピルカルバメート

50

化合物A(557mg, 0.0016mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(635mg, 0.0049mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(912mg, 0.0024mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(504mg, 0.00176mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 446mg(収率65%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 アセトン) 400 MHz 8.46(d, 1H, J=4.4 Hz), 7.71(dd, 1H, J=7.6 Hz), 7.48(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21(dd, 1H, J=7.6 Hz), 6.25(d(br), 1H, J=8.4 Hz), 5.60(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.05(m, 1H), 4.61(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.43-3.83(m, 4H), 2.83-2.52(m, 2H), 1.50-1.35(m, 15H) ppm. 10

#### 【0270】

C. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-2-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

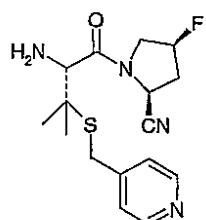
化合物B(314mg, 0.00107mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計127mgの化合物Cが得られた。 20

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 8.54(d, 1H, J=5.6 Hz), 8.34(dd, 1H, J=8.0 Hz), 7.92(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.21(dd, 1H, J=6.4 Hz), 5.44(d(br), 1H, J=50.4 Hz), 5.02(d, 1H, J=10 Hz), 4.60(m, 5H), 2.62(dd, 1H, J=15.6 Hz), 2.54-2.34(m, 1H), 1.40(s, 6H) ppm.

#### 【0271】

(実施例28)

#### 【化41】



30

#### 【0272】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]酪酸 40

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(1.1g, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5°に冷却した。水層を濃HClを用いて酸性化し(pH 4.0)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計482mg(収率35%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.48(d, 2H, J=6.0 Hz), 7.40(d, 2H, J=5.6 Hz), 5.48(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 4.41(d, 1H, J=9.2 Hz), 3.82(s, 2H) 1.52-1.38(m, 15H) ppm.

#### 【0273】

B. tert-ブチル(1R)-1-{{(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル}カルボニル} 50

-2-メチル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]プロピルカルバメート

化合物A(482mg, 0.00142mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(549mg, 0.0042mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(810mg, 0.00213mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(447mg, 0.00156mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して476mg(収率77%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.51(d, 2H, J=4.4 Hz), 7.31(d, 2H, J=6.4 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=9.6 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.01(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.39(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.35-3.96(m, 2H), 3.80(s, 2H), 2.70(dd, 1H, J=15.4), 2.46-2.29(m, 1H), 1.45-1.41(m, 1H) ppm.

【0274】

C. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

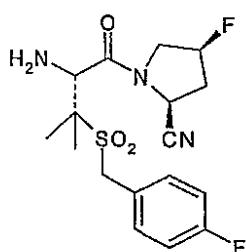
化合物B(476mg, 0.00109mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計107mgの化合物Cが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400MHz 8.81(d, 2H, J=4.8 Hz), 8.08(d, 2H, J=6.4 Hz), 5.51(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.10(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.35-3.96(m, 4H), 2.65-2.43(m, 2H), 1.62-1.42(m, 6H) ppm.

【0275】

(実施例29)

【化42】



【0276】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-フルオロベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(4-フルオロベンジル)チオ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(834mg, 0.00441mol)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、エーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。その水溶液を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.2g(収率86%)の化合物Aを油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.29-7.26(m, 2H), 6.99-6.94(m, 2H), 5.40(d(br), 1H, J=8.0 Hz), 4.40(d(br), 1H, J=8.0 Hz), 3.80-3.74(m, 2H), 1.50-1.40(m, 1H) ppm.

【0277】

10

20

20

30

40

50

B. *tert*-ブチル(1*R*)-1-{[(2*S*,4*S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-フルオロベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(1.2g, 0.0034mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.3g, 0.0101mol)を含有するDMF溶液(25mL)に、室温でHATU(1.9g, 0.0051mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2*S*,4*S*)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.1g, 0.0037mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 929mg(収率61%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.33(dd, 2H, J=8.4 Hz), 6.96(dd, 2H, J=8.8 Hz), 5.42(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=51.6 Hz), 5.02(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.38(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.34-3.97(m, 2H), 3.82(s, 2H), 2.69(dd, 1H, J=15.4 Hz), 2.46-2.28(m, 1H), 1.45-1.41(m, 1H) ppm. 10

【0278】

C. *tert*-ブチル(1*R*)-1-{[(2*S*,4*S*)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-[(4-フルオロベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(929mg, 0.0019mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(100mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(3.3g, 0.0191mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として678mg(収率97%)の化合物Cを得た。得られた黄白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.40(dd, 2H, J=8.8 Hz), 7.07(dd, 2H, J=8.6 Hz), 5.52(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.03(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.97(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.36-3.74(m, 4H), 2.70(dd, 1H, J=15.2 Hz), 2.47-2.28(m, 1H), 1.72-1.35(m, 1H) ppm.

【0279】

D. (2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-アミノ-3-[(4-フルオロベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

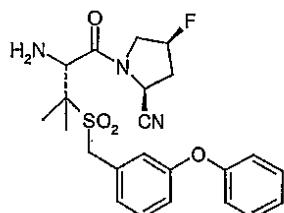
化合物C(678mg, 0.00140mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計254mgの化合物Dを白色の固体として得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.39(dd, 2H, J=8.4 Hz), 7.08(dd, 2H, J=8.6 Hz), 5.41(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 4.94(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.63(d, 1H, J=13.2 Hz), 4.35-3.55(m, 4H), 2.70(dd, 1H, J=15.4 Hz), 2.43-2.26(m, 1H), 1.80-1.39(m, 8H) ppm.

【0280】

(実施例30)

【化43】



【0281】

(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)スルホニル]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

40

50

A. (2R)-2-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)チオ]酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401 mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、1-(クロロメチル)-3-フェノキシベンゼン(964mg, 0.00441mol)および1,4-ジオキサン(15mL)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。その水溶液を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.4g(収率82%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.34-6.98(m, 8H), 6.85(dd, 1H, J=8.0 Hz), 5.44(m, 1H), 4.38(m, 1H), 3.80(m, 2H), 1.50-1.40(m, 15H) ppm. 10

【0282】

B. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]プロピルカルバメート

化合物A(1.4g, 0.0032mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.3g, 0.0100mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(1.8g, 0.0048mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.0g, 0.0035mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 1.1g(収率65%)の化合物Bを得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.34-6.97(m, 8H), 6.84(dd, 1H, J=8.0 Hz), 5.44(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 5.39(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.01(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.36(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.29-3.90(m, 2H), 3.80(s, 2H), 2.66(dd, 1H, J=15.4 Hz), 2.43-2.26(m, 1H), 1.52-1.38(m, 15H) ppm.

【0283】

C. tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェノキシベンジル)スルホニル]プロピルカルバメート

化合物B(600mg, 0.0011 mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(50mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(2.0g, 0.011mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として594mg(収率93%)の化合物Cを得た。得られた黄白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。 30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.34-7.00(m, 9H), 5.40(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.27(d(br), 1H, J=8.8 Hz), 4.93(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.62(d, 1H, J=13.2 Hz), 4.46-3.55(m, 4H), 2.69(dd, 1H, J=15.4 Hz), 2.42-2.25(m, 1H), 1.62-1.43(m, 15H) ppm.

【0284】

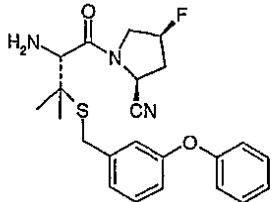
D. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)スルホニル]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

化合物C(678mg, 0.00106mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計268mgの化合物Dを白色の固体として得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 7.42-6.99(m, 9H), 5.54(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.04(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.70(m, 2H), 4.46(m, 1H), 4.16-3.79(m, 2H), 2.55-2.30(m, 2H), 1.55(s, 3H), 1.47(s, 3H) ppm.

【0285】

## 【化44】



## 【0286】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[(3-フェノキシベンジル)チオ]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 10

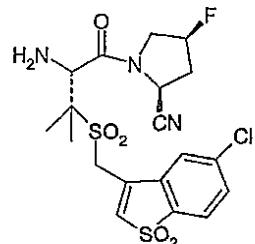
tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(3-フェノキシベンジル)チオ]プロピルカルバメート(500mg, 0.0010 mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% M eOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空下で乾燥した後、この反応で合計132mgの掲題の化合物を得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 7.17-6.71(m, 9H), 5.38(d(br), 1H, J=50.4 Hz), 5.00(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.16-3.60(m, 4H), 2.62-2.30(m, 2H), 1.38-1.29(s, 6H) ppm.

## 【0287】

(実施例32)

## 【化45】



30

## 【0288】

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(5-クロロ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]スルホニル}-3-メチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]チオ}-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401 mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、3-(ブロモメチル)-5-クロロ-1-ベンゾチオフェン(1.2g, 0.00441mol)および1,4-ジオキサン(10mL)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。その水溶液を濃HClを用いて酸性化し(pH3.5)、産物はエーテル中に抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計1.0g(収率59%)の化合物Aを黄褐色の固体として得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.84(s, 1H), 7.72(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.39(s, 1H), 7.30(d, 1H, J=8.4 Hz), 5.44(m, 1H), 4.45(m, 1H, J=7.6 Hz), 4.07-4.00(m, 2H), 1.55-1.40(m, 15H) ppm.

## 【0289】

B. tert-ブチル(1R)-2-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]チオ}-1-[(2S,4S)

50

-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート 化合物A(1.0g, 0.0023mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(902mg, 0.007mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(1.3g, 0.00345mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(725mg, 0.0025mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して 738mg(収率60%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.91(s, 1H), 7.72(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.47(s, 1H), 7.30(d, 1H, J=8.4 Hz), 5.49-5.35(m, 2H), 5.04(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.41(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.35-3.98(m, 4H), 2.69(dd, 1H, J=15.2 Hz), 2.46-2.29(m, 1H), 1.47-1.40(m, 15H) ppm.

【 0 2 9 0 】

C. tert-ブチル(1R)-2-{[(5-クロロ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]スルホニル}-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物B(738mg, 0.0014mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(100mL)に、3-クロロペルオキシ安息香酸(57-86%)(4.8g, 0.028mol)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、2.0N KOHで中和した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として803mg(収率97%)の化合物Cを得た。得られた黄白色の固体をそれ以上精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.05(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.48(m, 3H), 5.45(d(br), 1H J=10 Hz), 5.44(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.02(d, 1H, J=10 Hz), 4.95(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.77-3.96(m, 4H), 2.70(dd, 1H, J=14.8 Hz), 2.46-2.30(m, 1H), 1.70-1.37(m, 15H) ppm.

【 0 2 9 1 】

D. (2S,4S)-1-((2R)-2-アミノ-3-{[(5-クロロ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]スルホニル}-3-メチルブタノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

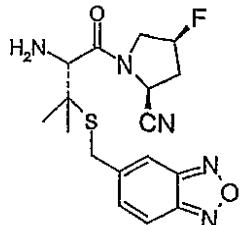
化合物C(500mg, 0.0010mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計132mgの化合物Dを得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ ) 400 MHz 7.99(s, 1H), 7.81-7.56(m, 3H), 5.44(d(br), 1H,  $J=50.4$  Hz), 5.01(d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 4.19-3.80(m, 4H), 2.66-2.22(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.43(s, 3H) ppm.

【 0 2 9 2 】

### ( 实施例 3 3 )

【化 4 6】



[ 0 2 9 3 ]

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-5-イルメチル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2R)-3-[(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-5-イルメチル)チオ]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル酪酸

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプト-3-メチル酪酸(1g, 0.00401 mol)を含有する1.0N KOH溶液(50mL)に、5-(プロモメチル)-2,1,3-ベンゾキサジアゾール(940mg, 0.00441mol)および1,4-ジオキサン(5mL)を室温で添加した。17時間後にその反応混液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機物を棄て、水層を0~5℃に冷却した。その水溶液を濃HClを用いて酸性化し(pH4.0)、産物はEtOAc中に抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として合計622mg(収率41%)の化合物Aを褐色の固体として得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.76(d, 1H, J=9.2 Hz), 7.72(s, 1H), 7.44(d, 1H, J=9.2 Hz), 5.40(d(br), 1H, J=8.0 Hz), 4.46(d(br), 1H, J=8.4 Hz), 3.89(s, 2H), 1.47-1.40(m, 15H) ppm.

【0294】

B. tert-ブチル(1R)-2-[(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-5-イルメチル)チオ]-1-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルカルバメート

化合物A(622mg, 0.00163mol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(632mg, 0.0049mol)を含有するDMF溶液(20mL)に、室温でHATU(930mg, 0.00244mol)を添加した。30分後、その反応混液を(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(514mg, 0.00180mol)と混合した。一晩攪拌した後、その反応をNaHCO<sub>3</sub>で停止させ、有機物をEtOAcで抽出(2X)した。その有機物を飽和NaClで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(1/1 ヘキサン/EtOAc)で精製して444mg(収率45%)の化合物Bを得た。  
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.78(s, 1H), 7.76(d, 1H, J=9.2 Hz), 7.48(d, 1H, J=9.2 Hz), 5.43(d(br), 1H, J=9.6 Hz), 5.45(d(br), 1H, J=50.8 Hz), 5.02(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.44(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.39-3.89(m, 4H), 2.72(dd, 1H, J=15.2), 2.48-2.32(m, 1H), 1.60-1.40(m, 15H) ppm.

【0295】

C. (2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-5-イルメチル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩  
30

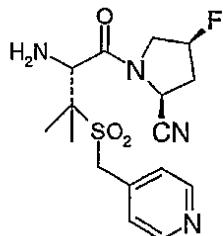
化合物B(444mg, 0.770mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(45mL)に、TFA(5mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空中で乾燥した後、この反応で合計105mgの化合物Cを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.02-7.99(m, 2H), 7.63(d, 1H, J=9.6 Hz), 5.55(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 5.07(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.22-3.98(m, 5H), 2.58-2.32(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.40(s, 3H) ppm.  
40

【0296】

(実施例34)

## 【化47】



## 【0297】

10

(2S,4S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-メチル-3-[ピリジン-4-イルメチル]スルホニル}ブタノイド-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

tert-ブチル(1R)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-[(ピリジン-4-イルメチル)チオ]プロピルカルバメート(500mg, 0.0011mol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(90mL)に、TFA(10mL)を添加した。この反応混液を室温で16時間攪拌した後、3-クロロペルオキシ安息香酸(2.0g, 0.0114mol)を添加した。この反応液を4.0時間攪拌した後、2.0 NaOHで中和した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗製の固体を得た。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% MeOH(2.0 M NH<sub>3</sub>を含む))で精製した。純粋な固体をアセトン/エーテルの混合物(1/1)中に溶解し、エーテル中に2.0N HClを含む液を用いて沈殿させた。得られた固体を吸引ろ過し、エーテルで洗浄した。高真空下で乾燥した後、この反応で合計22mgの掲題の化合物を得た。

20

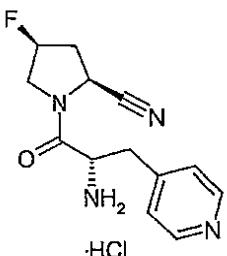
<sup>1</sup>H NMR (d4 CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 8.64(d, 2H, J=5.6 Hz), 7.37(d, 2H, J=5.6 Hz), 5.42(d(br), 1H, J=51.2 Hz), 4.94(d, 1H, J=9.6 Hz), 4.77(d, 1H, J=13.2 Hz), 4.39-3.75(m, 4H), 2.71(dd, 1H, J=15.6 Hz), 2.43-2.29(m, 1H), 2.06-1.86(s(br), 2H), 1.62(s, 3H), 1.46(s, 3H) ppm。

20

## 【0298】

## (実施例35)

## 【化48】



30

## 【0299】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-4-イルプロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

40

## A. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-4-イルプロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

無水DMF(25mL)に、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピリジン-4-イルプロパン酸(705mg, 2.65mmol)、HATU(1.0g, 2.65mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.46mL, 2.65mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル-4-メチルベンゼンスルホネート(581mg, 1.99mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL, 1.99mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(100mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗固体を得た。その固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘ

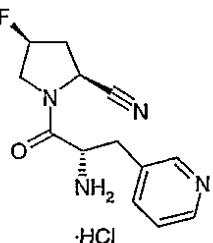
50

キサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをHCl(4.0M, 20mL)を含有するジオキサン溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。沈殿した固体をろ過して集め、高真空中で乾燥して388mg(1.3mmol、収率65%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.92(s(br), 3H), 8.84(d, 2H, J= 6.2 Hz), 7.96(d, 2H, J= 6.2 Hz), 5.45(d, 1H, J=51Hz), 5.00(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.47(m(br), 1H), 4.05-3.78(m, 2H), 3.41-3.36(m, 2H), 2.42-2.25(m, 2H) ppm.

(実施例36)

#### 【化49】



10

#### 【0300】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

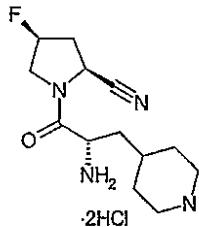
無水DMF(25mL)に、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピリジン-3-イルプロパン酸(534mg, 2.0mmol)、HATU(0.76g, 2.0mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL, 2.0mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(438mg, 1.5mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26mL, 1.5mmol)を添加した。この溶液を室温で合計12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(150mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(3 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(100mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態として粗固体を得た。その固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 25mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(200mL)を添加した。沈殿した固体をろ過して集め、高真空中で乾燥して266mg(0.89mmol、収率59%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.88(s, 1H), 5.51(d, 1H, J= 51 Hz), 5.01(d, 1H, J= 8.8 Hz), 4.45-4.38(m(br), 1H), 4.00-3.86(m, 2H), 3.38-3.27(m, 2H), 2.42-2.30(m, 3H) ppm.

#### 【0301】

(実施例37)

#### 【化50】



40

#### 【0302】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-4-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルジヒドロクロロド

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-4-イルプロパン酸 酢酸

50

塩

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピリジン-4-イルプロパン酸(0.69g, 2.58mmol)の酢酸(氷酢酸、50mL)溶液に、10% Pd/C(50 % w/w, 0.35g)を添加し、水素雰囲気下で60 psiで水素化した。その溶液をセライトを通過させてろ過し、濃縮して白色の固体を得た。次いで高真空中で乾燥して822mg(2.48mmol、収率96%)の化合物Aを酢酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 10.5(s(br), 1H), 6.21-6.19(m(br), 1H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.19-3.06(m, 2H), 2.75-2.65(m, 2H), 1.92(s, 3H), 1.80-1.45(m, 6H), 1.35(s, 9H), 1.21-1.05(m, 1H) ppm.

【0303】

B. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパン酸

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-4-イルプロパン酸 酢酸塩(1.0g, 3.00mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(150mL)に、トリエチルアミン(1.52g, 15mmol)とジ-tert-ブチルジカルボネート(786mg, 3.6mmol)を添加し、12時間攪拌した。次いでH<sub>2</sub>O(50mL)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)を添加し、1.0M HClでpH4に酸性化した。酢酸エチル層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空中で溶媒を除去して澄明な油を得た。その油を高真空中で乾燥して1.06g(2.86mmol、収率95%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.4(s(br), 1H), 7.08(d, 1H, J=8.3 Hz), 3.98-3.81(m(br), 3H), 2.78-2.59(m(br), 2H), 1.68-1.42(m, 6H), 1.39(s, 16H), 1.02-0.89(m, 2H) ppm.

【0304】

C. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-4-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

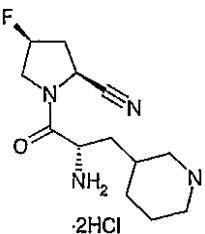
無水DMF(25mL)に、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパン酸(0.85g, 2.28mmol)、HATU(0.87g, 2.28mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40mL, 2.28mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(500mg, 1.71mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL, 1.71mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で蒸発させて粗固体を得て、それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して432mg(1.26mmol、収率74%)の化合物Cを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 9.0-8.83(s(br), 2H), 8.80-8.60(s(br), 3H), 5.52(d, 1H, J=51 Hz), 5.06(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.07-4.01(m(br), 1H), 3.94-3.81(m, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 2.87(s, 1H), 2.74-2.66(m, 3H), 2.46-2.37(m, 2H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.77-1.58(m, 3H), 1.42-1.31(m, 1H) ppm.

【0305】

(実施例38)

【化51】



10

20

30

40

50

## 【0306】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルジヒドロクロロリド

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-3-イルプロパン酸

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-3-イルプロパン酸(0.8g, 3.0mmol)の酢酸(冰酢酸、50mL)溶液に、10% Pd/C(50 % w/w, 0.40g)を添加し、水素雰囲気下で60 psiで水素化した。その溶液をセライトを通過させてろ過し、濃縮し、高真空中で乾燥して946mg(2.85mmol、収率95%)の化合物Aを酢酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 10.2(s(br), 1H), 6.15-6.05(m, 1H), 3.69-2.64(m, 1H), 3.21-3.07(m, 2H), 2.67-2.61(m, 1H), 2.39-2.31(m(br), 1H), 1.95(s, 3H), 1.91-1.41(m, 6H), 1.91(s, 9H), 1.08-1.01(m, 1H) ppm.

## 【0307】

B. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル]プロパン酸

化合物A(1.0g, 3.00mmol)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(150mL)に、トリエチルアミン(1.52g, 15mmol)とジ-tert-ブチルジカルボネート(786mg, 3.6mmol)を添加し、12時間攪拌した。次いでH<sub>2</sub>O(50mL)で反応を停止させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)を添加した。有機層を分離し、水層を1.0M HClでpH4に酸性化した後、EtOAcで抽出した。有機層を併せ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して澄明な油を得た。その油を高真空中で乾燥して1.07g(2.87mmol、収率95%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.15(s(br), 1H), 7.17(d, 1H, J=8.3 Hz), 3.95-3.87(m(br), 3H), 2.61-2.45(m(br), 2H), 1.73-1.40(m, 6H), 1.35(s, 16H), 1.2-0.89(m, 2H) ppm.

C. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-3-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルジヒドロクロロリド

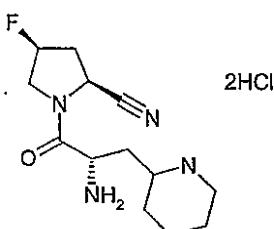
無水DMF(25mL)に、化合物B(0.85g, 2.28mmol)、HATU(0.87g, 2.28mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40mL, 2.28mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(500mg, 1.71mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL, 1.71mmol)を添加した。この溶液を室温で合計12時間攪拌し、その時点で飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去して粗固体を得た。その固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して419mg(1.23mmol、収率72%)の化合物Cを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 9.0-8.83(s(br), 2H), 8.60-8.50(s(br), 3H), 5.52(d, 1H, J =51 Hz), 5.02(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.13-4.08(m(br), 1H), 3.99-3.87(m, 2H), 3.37-3.31(m, 2H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.46-2.37(m, 2H), 1.95-1.91(m, 5H), 1.22-1.11(m, 1H) ppm.

## 【0308】

(実施例39)

## 【化52】



10

20

30

40

50

50

## 【0309】

(2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-2-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルジヒドロクロリド

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-2-イルプロパン酸

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ピペリジン-2-イルプロパン酸(1.6g, 6.0mmol)の酢酸(冰酢酸、50mL)溶液に、10% Pd/C(50 % w/w, 0.80g)を添加し、水素雰囲気下で60 psiで水素化した。その溶液をセライトを通過させてろ過し、濃縮し、高真空中で乾燥して951mg(2.85mmol、収率95%)の化合物Aを酢酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 10.15(s(br), 1H), 6.21-6.19(m, 1H), 3.69-2.64(m, 1H), 3.61-3.56(m, 2H), 3.27-3.12(m, 2H), 2.72-2.65(m, 1H), 1.89(s, 3H), 1.81-1.63(m, 5H), 1.52-2.42(m, 1H), 1.91(s, 9H) ppm. 10

## 【0310】

B. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イル]プロパン酸

化合物A(1.5g, 4.50mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(150mL)に、トリエチルアミン(2.27g, 23mmol)とジ-tert-ブチルジカルボネート(1.18g, 5.4mmol)を添加した。12時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O(50mL)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)を添加し、1.0M HClでpH3に酸性化した。有機層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して澄明な油を得た。その油を高真空中で乾燥して1.68g(4.45mmol、収率95%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.2(s(br), 1H), 7.15(d, 1H, J=8.3 Hz), 4.25-3.99(m(br), 3H), 3.89-3.78(m(br), 2H), 2.68-2.58(m, 1H) 1.79-1.40(m, 5H), 1.35(s, 16H), 1.2-1.14(m, 2H) ppm. 20

## 【0311】

C. (2S,4S)-1-[(2S)-2-アミノ-3-ピペリジン-2-イルプロパノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルジヒドロクロリド

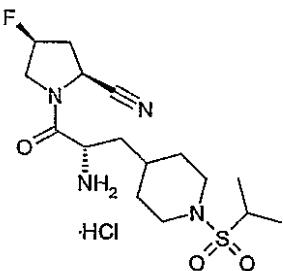
無水DMF(25mL)に、化合物B(850mg, 2.28mmol)、HATU(869mg, 2.28mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40mL, 2.28mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(500mg, 1.71mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL, 1.71mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去して粗固体を得た。その固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過してを集め、高真空中で乾燥して365mg(1.07mmol、収率63%)の化合物Cを白色の固体として得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 9.32-9.10(s(br), 2H), 8.79-8.53(s(br), 3H), 5.51(d, 1H, J =51 Hz), 5.04(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.25-4.21(m(br), 1H), 4.19-3.88(m, 2H), 3.58-3.46(m, 1H), 3.42-3.32(m, 2H), 2.85(s, 1H), 2.71-2.63(m, 2H), 2.27-2.14(m, 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.81-1.40(m, 5H) ppm. 40

## 【0312】

(実施例40)

## 【化53】



## 【0313】

10

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパンイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパン酸

実施例12の化合物A(1.0g, 3.00mmol)のCH<sub>3</sub>CN(150mL)溶液に、トリエチルアミン(1.52g, 15mmol)およびイソプロピルスルホニルクロリド(513mg, 3.6mmol)を添加した。6時間搅拌後、真空中でアセトニトリルを除去し、H<sub>2</sub>O(50mL)と酢酸エチル(300mL)を添加した。酢酸エチル層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して固体を得て、それをエーテルで洗い、高真空中で乾燥して860mg(2.26mmol、収率75%)の化合物Aを白色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.4(s(br), 1H), 7.15(d, 1H, J=8.3 Hz), 4.37-4.29(m, 1H), 3.99-3.95(m(br), 1H), 3.85-3.80(m, 1H), 3.62-3.58(m, 1H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.91-1.89(m, 1H) 1.87-1.46(m, 7H), 1.37(s, 9H), 1.19-0.89(d, 4H) ppm.

## 【0314】

B. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパンイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

無水DMF(25mL)に、化合物A(1.75g, 4.62mmol)、HATU(1.76g, 4.62mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.80mL, 4.62mmol)を添加した。室温で30分間搅拌した後、(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.0g, 3.47mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.60mL, 3.47mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間搅拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去して粗固体を得た。それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間搅拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して969mg(2.35mmol、収率68%)の化合物Bを白色の固体として得た。

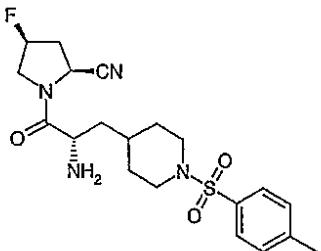
30

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.51-8.44(s(br), 3H), 5.15(d, 1H, J= 51 Hz), 5.06(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.04-4.01(s(br), 1H), 3.96-3.84(m, 2H), 3.72-3.61(m, 2H), 3.51-3.37(m(br), 2H), 3.35-3.27(m, 1H), 2.79-2.76(m, 2H), 1.82-1.69(m, 5H), 1.17(m, 8H) ppm.

40

(実施例41)

## 【化54】



## 【0315】

10

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパン酸

実施例12の化合物A(1.0g, 3.00mmol)のCH<sub>3</sub>CN (150mL)溶液に、トリエチルアミン(1.5 2g, 15mmol)およびトルエンスルホニルクロリド(686mg, 3.6mmol)を添加した。6時間攪拌後、真空中でアセトニトリルを除去し、H<sub>2</sub>O (50mL)と酢酸エチル(300mL)を添加した。酢酸エチル層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して固体を得て、それをエーテルで洗い、高真空中で乾燥して1.09g(2.56mmol、収率85%)の化合物Aを白色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.4(s(br), 1H), 7.61(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.42(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.13(d, 1H, J=8.3 Hz), 4.27-4.21(m, 1H), 3.98-3.95(m, 1H), 3.58-3.52(m, 1H), 2.98-2.91(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.21-2.20(m, 1H), 1.81-1.50(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.21-1.08(m, 1H) ppm.

## 【0316】

B. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

無水DMF(25mL)に、化合物A(2.13g, 5.0mmol)、HATU(1.90g, 5.00mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87mL, 5.0mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.1g, 3.75mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.65mL, 3.75mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去して粗固体を得た。それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過してを集め、高真空中で乾燥して1.10g(2.4mmol、収率64%)の化合物Bを白色の固体として得た。

30

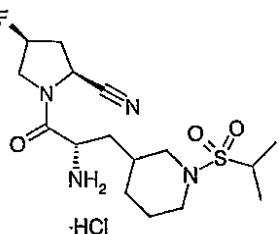
<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.21-8.05(s(br), 3H), 7.60(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.43(d, 2H, J=7.9 Hz), 3.91-3.88(m, 2H), 3.07-2.99(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.94-1.29(m, 8H), 1.12-1.02(m, 1H) ppm.

40

## 【0317】

(実施例42)

## 【化55】



50

## 【0318】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパン酸

実施例13の化合物A(1.0g, 3.00mmol)のCH<sub>3</sub>CN (150mL)溶液に、トリエチルアミン(1.5 10  
2g, 15mmol)およびイソプロピルスルホニルクロリド(513mg, 3.6mmol)を添加した。6時間攪拌後、真空中でアセトニトリルを除去し、H<sub>2</sub>O (50mL)と酢酸エチル(300mL)を添加した。酢酸エチル層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して固体を得て、それをエーテルで洗い、高真空中で乾燥して926mg(2.43mmol、収率81%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.2(s(br), 1H), 7.18(d, 1H, J=8.3 Hz), 3.94-3.89(m, 1H), 3.55-3.49(m(br), 2H), 3.35-3.30(m, 2H), 2.89-2.85(m, 1H), 2.62-2.57(m, 1H), 1.91-1.42(m, 5H), 1.39(s, 9H), 1.19(d, 6H) ppm.

## 【0319】

B. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

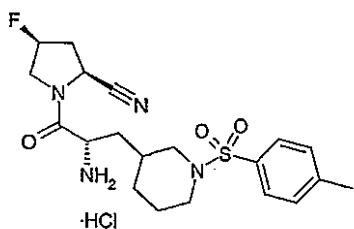
無水DMF(25mL)に、化合物A(1.75g, 4.62mmol)、HATU(1.76g, 4.62mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.80mL, 4.62mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.0g, 3.4 20  
7mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.60mL, 3.47mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で溶媒を除去して粗固体を得た。それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して1.01g(2.46mmol、収率71%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.42-8.39(s(br), 3H), 5.51(d, 1H, J=51 Hz), 5.06(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.07-4.01(s(br), 1H), 3.98-3.84(m, 2H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.41-3.27(m(br), 4H), 3.09-3.02(m, 1H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.65-2.61(m, 1H), 1.77-1.63(m, 6H), 1.18(m, 8H) ppm.

## 【0320】

(実施例43)

## 【化56】



## 【0321】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパン酸

実施例13の化合物A(1.0g, 3.00mmol)のCH<sub>3</sub>CN (150mL)溶液に、トリエチルアミン(1.5 50  
2g, 15mmol)およびトルエンスルホニルクロリド(686mg, 3.6mmol)を添加した。6時間攪拌後、真空中でアセトニトリルを除去し、H<sub>2</sub>O (50mL)と酢酸エチル(300mL)を添加した。酢酸エチル層を分離した後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で溶媒を除去して固体を得て、それ

をエーテルで洗い、高真空中で乾燥して946mg(2.22mmol、収率74%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 12.4(s(br), 1H), 7.61(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.41(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.15(d, 1H, J=8.3 Hz), 3.98-3.91(m, 1H), 3.45-3.41(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.21-2.20(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.87-1.45(m, 6H), 1.42(s, 9H), 1.21-1.08(m, 1H) ppm.

### 【0322】

B. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

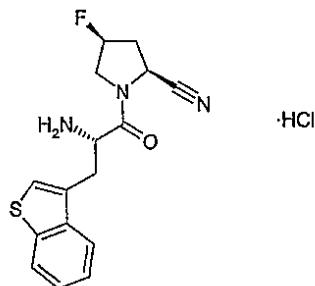
無水DMF(25mL)に、化合物A(2.13g, 5.0mmol)、HATU(1.90g, 5.00mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87mL, 5.0mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.1g, 3.75mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.65mL, 3.75mmol)を添加した。この溶液を室温で合計12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態とし粗固体を得た。それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥して1.17g(2.55mmol、収率51%)の化合物Bを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.50-8.43(s(br), 3H), 7.61(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.43(d, 2H, J=7.9 Hz), 5.51(d, 1H, J= 51 Hz), 5.07(d, 1H, J=8.8 Hz), 4.07-4.01(brm, 1H), 3.91-3.83(m, 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.17-3.05(m, 2H), 2.57-2.51(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.84-1.23(m, 8H), 1.07-1.05(m, 1H) ppm.

### 【0323】

(実施例44)

### 【化57】



### 【0324】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-(1-ベンゾチエン-3-イル)プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

A. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-(1-ベンゾチエン-3-イル)プロパノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

無水DMF(25mL)に、(2S)-3-(1-ベンゾチエン-3-イル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸(1.92g, 6.0mmol)、HATU(2.28g, 6.0mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.05mL, 6.0mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.31g, 4.5mmol)およびさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.78mL, 4.5mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(110mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し(2 X 100mL)、有機物を飽和NaCl(50mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して乾燥状態とし粗固体を得た。それをクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して固体を得て、それをジオキサン-HCl(4.0M, 20mL)溶液中で2時間攪拌した後、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた沈殿をろ過して集め、高真空中で乾燥し

10

20

30

40

50

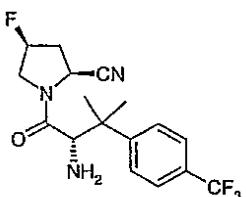
て1.0g(2.84mmol、収率63%)の化合物Aを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.70-8.61(s(br), 3H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.45-7.36(m, 3H), 5.21(d, 1H, J= 51 Hz), 5.01(d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.23-4.20(m, 1H), 3.71(dd, 1H, J = 41.1, 12.3, 3.2 Hz), 3.55-3.51(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.73(q, 1H, J = 12.1 Hz), 2.39-2.14(m, 2H) ppm。

### 【0325】

(実施例45)

### 【化58】



10

### 【0326】

(2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

#### A. 2-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパナール

-78に冷却した2-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンニトリル(この化合物の調製についてはJ. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712, Caron, S.らを参照せよ)(5.54g, 26.0mmol)を含有するトルエン溶液(90mL)に、1.5MのDIBAL(39.0mmol)を含むトルエン溶液26.0mLを添加した。得られた溶液を-78で2.5時間攪拌し、その時点では酢酸ナトリウム(6.6g)および酢酸(6.6mL)を含有するTHF水溶液(105mL/20mL)で反応を停止させた。5分後に氷浴を取り除き、室温で攪拌を20分間継続し、セライトとEt<sub>2</sub>Oを添加した。さらに30分間攪拌し、不均一な溶液をセライトのベッドを通過させてろ過した。そのセライトをEt<sub>2</sub>Oで十分に洗い、水層を分離した。有機物をH<sub>2</sub>Oで洗い、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去した。残存する油をカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/ヘキサン)で精製して4.22g(19.5mmol、収率75%)の化合物Aを澄明な油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 9.52(s, 1H), 7.63(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.39(d, 2H, J=8.2 Hz), 1.49(s, 3H) ppm.

20

### 【0327】

#### B. 2-アミノ-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンニトリル

化合物A(1.87g, 8.66mmol)を含有するMeOH溶液(10mL)に、1.2mLの30% NH<sub>4</sub>OH、H<sub>2</sub>O(6mL)、およびシアノ化カリウム(592mg, 9.09mmol)を添加した。この溶液に塩化アンモニウム(510mg, 9.53mmol)を室温で添加した。1時間後、その溶液を70で6時間加熱した。冷却後、その反応液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>とH<sub>2</sub>Oで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン(3:2))で精製して1.52g(6.27mmol、収率72%)の化合物Bを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.63(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.55(d, 2H, J=8.5 Hz), 3.80(t, 1H, J=7.9 Hz), 1.56(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.40(d(br), 2H, J=6.9 Hz) ppm.

30

### 【0328】

#### C. 2-アミノ-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]酪酸 塩酸塩

化合物B(2.96g, 12.2mmol)を入れたフラスコに10mLの酢酸を添加した後、60mLの濃塩酸を添加した。その溶液を還流しつつ一晩加熱し、冷却後真空中で溶媒の大部分を除去した。得られた白色の固体をEt<sub>2</sub>O/ヘキサン(2:1)で破碎し、吸引ろ過で集めた。ポンプを作動させ高真空中で3.13g(10.5mmol、収率86%)の化合物Cが白色の固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.69-7.68(m, 4H), 4.33(s, 1H), 1.57(s, 3H), 1.53(s, 3H) ppm.

40

### 【0329】

#### D. 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニ

50

## ル]酪酸

化合物C(3.05g, 10.2mmol)含有のジオキサン(30mL)/H<sub>2</sub>O(7mL)溶液に、12.8mLの2.0M NaOH溶液(25.6mmol)を添加した後、ジ-t-ブチルジカルボネート(3.13g, 14.4mmol)を室温で添加した。その溶液を一晩攪拌した後、その時点で飽和NaHCO<sub>3</sub>中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで洗浄した。そのEt<sub>2</sub>O層を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗い、次いで水層を併せた。1.0M HClで酸性化した後、有機物をEtOAc(2X)で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去して3.58g(9.92mmol、収率97%)の化合物Dを白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.57(d, 2H, J=8.2 Hz), 7.49(d, 2H, J=8.3 Hz), 4.99(d(br), 1H, J=9.2 Hz), 4.63(d(br), 1H, J=9.3 Hz), 1.45(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 9H) ppm.

## 【0330】

E. tert-ブチル(1S)-1-{[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチル-2-{4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート

化合物D(2.0g, 5.54mmol)を含有するDMF溶液(45mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(788mg, 6.09mmol)を添加した後、HATU(2.0g, 5.82mmol)を室温で添加した。得られた溶液を30分間攪拌し、その時点で(2S,4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.66g, 5.82mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(752mg, 5.82mmol)を含有するDMF溶液(27mL)を添加した。その溶液を一晩攪拌後、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O(3X)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および1.0M HClで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、真空中で溶媒を除去し、残存する暗色の油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:4:1))で精製した。低Rf物質(610mg, 1.37mmol)が得られ、それは<sup>1</sup>H NMRで単一の立体異性体でLC+であり、高Rf物質には所望の産物が含まれていたが、別の1種の化合物が混入していた。その低Rf物質をin vitroで試験した結果、(S)-ジアステレオマーであった。

## 低Rfのジアステレオマー

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 7.65-7.60(m, 2H), 7.59-7.55(m, 2H), 5.29(d, 1H, J=9.9 Hz), 5.06(dt, 1H, J=51.1, 3.3 Hz), 4.85(d, 1H, J=9.4 Hz), 4.34(d, 1H, J=9.9 Hz), 3.55(ddd, 1H, J=3.4, 12.1, 36.2 Hz), 2.70(dd, 1H, J=12.3, 17.8 Hz), 2.48(t, 1H, J=15.4 Hz), 2.15(m, 1H), 1.53(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.40(s, 9H) ppm.

## 【0331】

F. (2S,4S)-1-{(2S)-2-アミノ-3-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタノイル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

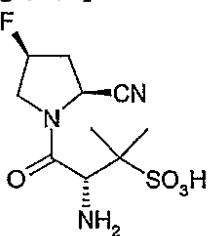
化合物E(643mg, 1.44mmol, 低Rfアイソマー)を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(10mL)に、TFA(1.65g, 14.4mmol)を室温で添加した。1時間後、さらに5eqのTFAを添加し、合計2時間経過後、真空中で溶媒を除去し、残存する油を5mLのジオキサン中に溶解した。この溶液に、ジオキサン中に4.0M HClを含む液を添加した。真空中で溶媒を除去した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とEt<sub>2</sub>Oを添加した。このプロセスを均一な固体が形成されるまで3回反復した。この固体を吸引ろ過で集めて406mg(1.03mmol、収率72%)の化合物Fを得た。

<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) 400 MHz 7.74-7.66(m, 4H), 5.13(d(br), 1H, J=51.3 Hz), 4.97(d, 1H, J=9.3 Hz), 4.25(s, 1H), 3.52(m, 1H), 2.74(dd, 1H, J=22.0, 11.9 Hz), 2.47-2.22(m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.60(s, 3H) ppm.

## 【0332】

(実施例46)

## 【化59】



## 【0333】

(3R)-3-アミノ-4-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-スルホン酸 10

A. (4R)-2,2,5,5-テトラメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸

メタノール(2mL)中にL-ペニシラミン(0.300g, 2.01mmol)を含む懸濁液に、アセトン(4mL, 54.5mmol)を添加した。その溶液は澄明となり、それを約3時間攪拌し、その後、その液は再度混濁した。その液を濃縮して0.377gの化合物Aを白色の固体として得た(収率99%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 3.74(s, 1H), 2.48(m, 2H), 1.54(m, 6H), 1.43(s, 3H), 1.18(s, 3H) ppm.

## 【0334】

B. (2S,4S)-4-フルオロ-1-{(4R)-2,2,5,5-テトラメチル-1,3-チアゾリジン-4-イル}カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリル 20

化合物A(0.256g, 1.35mmol)、(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルトシリ酸塩(0.387g, 1.35mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.182g, 1.35mmol)、およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.279g, 1.35mmol)、ならびにテトラヒドロフラン(13mL)中にN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.280mL, 1.63mmol)を含む溶液を約48時間攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで取り、ろ過した。そのろ液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮した。その粗混合物をシリカゲル上でクロマトグラフィー(5% MeOH/95% CHCl<sub>3</sub>)を行って0.171gの化合物Bを白色の固体として得た(収率44%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 5.48(d, J=50Hz, 1H), 5.02(m, 1H), 4.05-3.85(m, 3H), 3.48(m, 1H), 2.42(m, 1H), 1.54(m, 5H), 1.47(s, 3H), 1.22(s, 3H) ppm.

## 【0335】

C. (2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-3-メルカプト-3-メチルブタノイル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

水/メタノール(50% v/v)中に化合物B(0.143g, 0.501mmol)を含む溶液(20mL)に、1.0N HCl(0.550mL, 0.550mmol)を添加した。その溶液を約500mbar、約35°で約1時間混合した。その溶液を濃縮し、テトラヒドロフランで取り、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し再度濃縮して0.163gの化合物Cを黄白色の固体として得た(収率100%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.61(s, 1H), 5.54(d, J=52Hz, 1H), 5.05(d, J=9Hz, 1H), 4.28-3.89(m, 4H), 2.47(m, DMSO overlap, 1H), 1.74(m, 3H), 1.43(m, 6H), 1.33(s, 3H) ppm.

## 【0336】

D. tert-ブチル-(1R)-1-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メルカプト-2-メチルプロピルカルバメート

ジクロロメタン(3mL)中に化合物C(0.141g, 0.501mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.090mL, 0.526mmol)を含む溶液に、ジ-(tert-ブチル)-ジカルボネート(0.120g, 0.551mmol)を添加した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.100mL, 0.584mmol)を添加した。その溶液を約2時間攪拌した後、濃縮した。その粗混合物をシリカゲル上でクロマトグラフィー(2% MeOH/98% CHCl<sub>3</sub>)を行って0.088gの化合物Dを油として得て、その油を結晶化して白色の固体を得た(収率51%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 6.99(d, J=9Hz, 1H), 5.53(d, J=51Hz, 1H), 4.97(d, J=7Hz, 1H), 4.37-3.74(m, 3H), 2.95(s, 1H), 2.40(m, 1H), 1.35(m, 15H) ppm.

### 【0337】

E. (3R)-3-アミノ-4-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-スルホン酸

メタノール(18mL)中に化合物D(4.412g, 12.8mmol)を含んでいる溶液に、30% 過酸化水素水(5.9mL)を添加した。その溶液を約30時間攪拌し、濃縮し、凍結乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上で約40度少なくとも12時間乾燥した。その粗混合物を20% メタノール/80% クロロホルム/酢酸溶液で取り、固体を沈殿させた。その懸濁液をろ過して0.607gの化合物Eをピンク色の固体として得た(収率16%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 400 MHz 8.12(s, 3H), 5.50(d, J=50Hz, 1H), 5.07(d, J=9Hz, 1H), 4.27-3.30(m, 6H), 2.30(m, DMSO overlap, 1H), 1.26(s, 3H), 1.15(s, 3H) ppm.

### 【0338】

#### 生物学的データ

##### 材料

H-Ala-Pro-pNA・HClはBACHEM Bioscience Inc.(製品No.L-1115)から購入した。ジメチルスルホキシドを用いて500mMのストック溶液を調製し、-20度で保存した。Gly-Pro-AMCはEnzyme System Products(製品No.AMC-39)から購入し、ジメチルスルホキシド中に10mMのストック溶液として-20度で保存した。供試化合物をジメチルスルホキシド中に10mMの濃度に溶解し、これをDPP-IV滴定アッセイ用のストック溶液として用いた。ヒトDPP-IVはAthens Research and Technology, Inc.が調製した。このDPP-IVはヒトprostasomeからDe Meesterら, J. Immunol. Methods 189, 99-105 (1996)の方法を用いて単離したものである。

### 【0339】

#### DPP-IV アッセイ

100%ジメチルスルホキシド中の供試化合物の2倍段階希釈を、96ウエルのポリスチレン製平底プレート(Costar, #9017)で行った。ジメチルスルホキシドを含有するが供試化合物を含んでいないウエルから得た酵素活性の平均値を、パーセント阻害率の計算のための対照値として用いた。DPP-IV(20ng/mL)をマイクロタイタープレート中で供試化合物、基質、およびアッセイバッファーと混合して、25mM Tris, pH7.5, 10mM KCl, 140mM NaCl中に100μMのH-Ala-Pro-pNA・HClを得た。天然のペプチドはp-ニトロフェニルアニリドを含んでおり、それはDPP-IVで加水分解されると吸光体であるp-ニトロフェニルアニリンを放出する。その吸光度は20分間隔で387nmの波長でMolecular Devices SpectraMax 250吸光度プレートリーダーでモニターした。酵素活性はデータに対してベストリニアフィットを推定することによって求めた。酵素活性の値は、プレートリーダーに備えられたソフトウェアで求めたリニアフィットから直接的に読みとった。

### 【0340】

#### データ分析

酵素活性は得られたデータに対してのベストリニアフィットを推定することによって求めた。データ整理はMicrosoft Excel RoboSageを用いて行った。

### 【0341】

IC<sub>50</sub> 値の決定：酵素活性を供試化合物の濃度に対してプロットし、それには[1]=0が含まれ、IC<sub>50</sub> 値はそのデータに対して等式2に適合する値とした。

### 【0342】

$$\text{RATE} = V_{\max} / (1 + ([1] / IC_{50})) \quad (2)$$

V<sub>max</sub>は酵素活性の最大値のベストフィット推測値である。

### 【0343】

Ki値の決定：Ki値はIC<sub>50</sub> 値から、競合モデルを仮定して等式3を用いて計算した。

### 【0344】

$$Ki = IC_{50} * [1 - (S / (S + Km))] \quad (3)$$

見かけのpKi値は各実施例で>5.0であった。

**【0345】**

DPP-IIアッセイ

中間プレートの全ウエルに供試化合物の2倍階段希釈したものを $5.3\mu\text{L}$ 入れた。その中間プレートの各ウエルに基質(H-Lys-Ala-pNA・2HCl；製品No.L-2085；BACHEM Bioscience Inc.)を含有するバッファー(100mM 酢酸ナトリウム、pH5.5)を $209\mu\text{L}$ 添加し、混合した。反応は基質/供試化合物溶液の $180\mu\text{L}$ を、 $20\mu\text{L}$ の酵素を含んでいるアッセイプレートに移すことによって開始した。アッセイの最終濃度は最終液量 $200\mu\text{L}$ 中に、酵素が $100\text{nM}$ 、および $100\text{mM NaOAc}$ 、pH5.5、2.5% DMSO中に基質が $100\mu\text{M}$ であった。吸光度は、Molecular Devices SpectraMax 250 吸光度プレートリーダーを用いて、 $387\text{nm}$ で20分ごとに5時間モニターした。  
10

**【0346】**

データ分析

酵素活性は得られたデータに対してのベストリニアフィットを推定することによって求めた。データ整理はMicrosoft Excel RoboSageを用いて行った。

**【0347】**

$\text{IC}_{50}$ 値の決定：酵素活性を供試化合物の濃度に対してプロットし、それには $[I]=0$ が含まれ、 $\text{IC}_{50}$ 値はそのデータに対して等式2に適合する値とした。

**【0348】**

$$\text{RATE} = V_{\max} / (1 + ([I] / \text{IC}_{50})) \quad (2)$$

$V_{\max}$ は酵素活性の最大値のベストフィット推測値である。

**【0349】**

$K_i$ 値の決定： $K_i$ 値は $\text{IC}_{50}$ 値から、競合モデルを仮定して等式3を用いて計算した。

**【0350】**

$$K_i = \text{IC}_{50} * [1 - (S / (S + K_m))] \quad (3)$$

本発明のいくつかの化合物はDPP-IIに対する活性を示し、それは例えばpKi値>6.0で示されるが、一方その他の化合物は上述のとおりDPP-IVに対する選択性を示した。

**【0351】**

in vivo研究

年齢と体重をマッチさせた雄のCD1マウスを $72^{\circ}\text{F}$ 、相対湿度50%の個別のケージに入れ、明/暗のサイクルを12時間とした。マウスには経口胃腸挿管で $10\text{mL/kg}$ のヴィークル(0.1% Tween 80に0.5% メチルセルロース(HPMC)を含む)またはヴィークル中に $1\text{mg/kg}$ 供試化合物を含むものを投与した。特定の時点(0-6時間)での血液採取のために、マウスをイソフルオランで麻酔した。血漿中のDPP-IV活性は蛍光発光性の基質であるGly-Pro-AMC( $50\mu\text{M}$ )を基質の製造者(Enzyme System Products, Livermore, CA)の規格に従って用いて測定した。その基質を $50\text{mM Tris}$ , pH7.8および20% 血漿と混合した。そのサンプルを $30^{\circ}\text{C}$ で20分間インキュベートし、蛍光度をcytofluor分光光度計にフィルターをセットして $360\text{nm}$ の励起、 $460\text{nm}$ の放射で測定した。  
30

**【0352】**

比較例

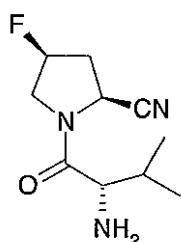
本発明の化合物は多くの好ましい特性を示す。限定はされないが、本発明の化合物の好ましい特性は式(I)の化合物の置換パターンを操作することによって得られた予期しない利点によるものと考えられる。比較試験の結果から、いくつかの驚くべき、予期せぬ利点が示されている。より特定して述べるならば、比較試験で本発明の化合物が：(i)血漿中のDPP-IV阻害活性で特徴付けられるような、効力の増大；(ii)選択性の向上；(iii)作用持続時間の延長；および/または(iv)安全性プロフィールの改善、を示した。  
40

**【0353】**

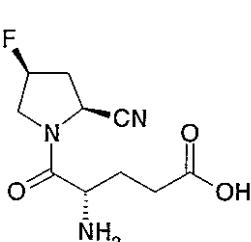
比較例

## 【化60】

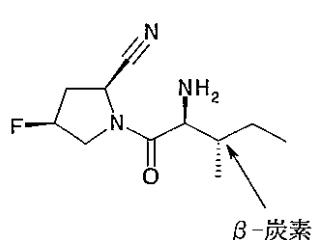
比較例1



比較例2

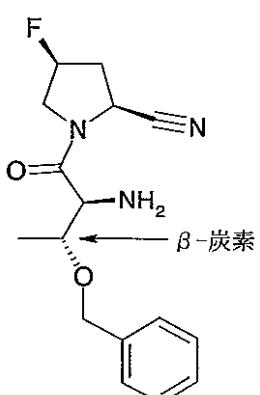


比較例3



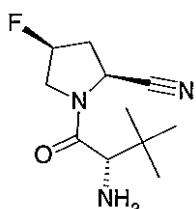
10

比較例4

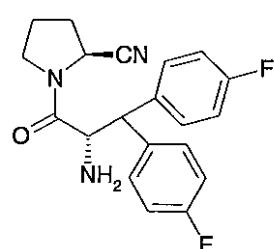


20

比較例5



比較例6



30

## 【0354】

40

比較1 - 効力 / 持続期間

驚くべきことに、ジペプチジルペプチダーゼ、特にDPP-IVの阻害に関して、その酵素に対して高いアフィニティーを示す(すなわち効力の強い)化合物が、治療上の有効性にとって望ましい作用の持続時間を必ずしも有するとは限らない。本明細書で用いている作用持続時間とは、その化合物が、有効性、好ましくは治療上の有効性を、ある持続的な時間、維持することのできる能力が含まれる。好ましいレベルの作用持続時間を示す化合物は1日1回投与で治療上の有効性をもたらす。1日1回投与は、製薬業界で好ましいものとされているとおり、1日に複数回投与を要するものよりも、患者のコンプライアンスおよび至便性などの点から有利であろう。従って、好ましい化合物とは、単に十分強力なだけでなく、望ましいレベルの作用の持続時間を示すものであるべきである。

50

## 【0355】

不運にも、当業者には理解されているとおり、効力の強さと作用持続時間との間には必ずしも相関性はない。言い替えると、ある化合物がDPP-IV酵素に対して高いアフィニティーを示しても、その化合物が、好ましいと考えられる1日1回投与に適切な作用持続時間の特性を有しているとは限らない。下記は効力と作用持続時間に相関性がないことを示すものである。下記のデータは本発明を説明するものであるが、それらのデータが本発明を限定するものと解釈すべきではない。

## 【0356】

年齢と体重をマッチさせた雄のCDラットを72°F、相対湿度50%の個別のケージに入れ、明/暗のサイクルを12時間とした。ラットには経口胃腸管挿管でヴィークル(10mM 酢酸)またはヴィークル中に1mg/kg供試化合物を含むものを投与した。化合物の投与の6時間後に、心臓からの血液採取のため、ラットをイソフルオランで麻酔した。血清中のDPP-IV活性は蛍光発生性の基質であるGly-Pro-AMC(50mM)を基質の製造者(Enzyme System Products, Livermore, CA)の規格に従って用いて測定した。その基質を血漿(20% 最終v/v)中で50mM Tris, pH7.8と混合した。そのサンプルを30°Cで5~20分間インキュベートした。蛍光度をcytofluor分光光度計にフィルターをセットして360nmの励起、460nmの放射で測定して、各群(n=3)の平均値および標準偏差をstudentのt検定を用いて計算し、ヴィークルで処置したラットと比較してパーセント阻害率を求め、それは表1に示している。

【表1】

	IC <sub>50</sub> (nM) ヒトDPP-IV	パーセントDPP-IV阻害	
		6時間後、ラット	
比較例1	1.3	32±3	
比較例2	3	32±3	
比較例4	5.6	2.8±0.1	
比較例5	3	71±13	
実施例2	22	68±4	
実施例9	72	64±12	

10

20

## 【0357】

ここに示すとおり、比較例1、2、および4の化合物は非常に強力であり、それらの各々は<5.6 nMのIC<sub>50</sub>値を有している。本発明で示した化合物である、実施例2および9の化合物は十分な効力、すなわちそれぞれ22および72のIC<sub>50</sub>値を示した。しかし、比較例1、2、および4の化合物を作用の持続時間について調べると、それらの全てで持続時間は低いレベルであった。本発明の化合物は、効力としてはそれより下回るが、治療効果を全体としてみた場合に好ましい作用の持続時間を示している。

## 【0358】

比較例5の化合物は効力と作用時間の関連の予言不可能であることをさらに示すためにここに含めた。より特定して述べれば、比較例5の化合物は高い結合アフィニティーと長い作用持続時間の双方を有する1化合物を示すものである。従って、効力と作用持続時間との関連性は並行するもの、または逆の関連のものいずれかであると厳格に特徴付けることはできない。むしろその関係は予言できないものである。

40

## 【0359】

効力と作用持続時間との相関性の欠如が、ジペプチジルペプチダーゼ、特にDPP-IVのインヒビター間の予言可能性の欠如を引き起こしている。この予言不可能性はこれまででは認識されていなかった。上記のとおり、結合についてのデータはそれ単独ではその化合物の治療上の有用性を確かめるには十分かもしれないが、そうでないかもしれない。本発明の化合物は本明細書中で論じた他の性質に加え、効力と作用持続時間の双方で望ましいレベルにあることを示している。

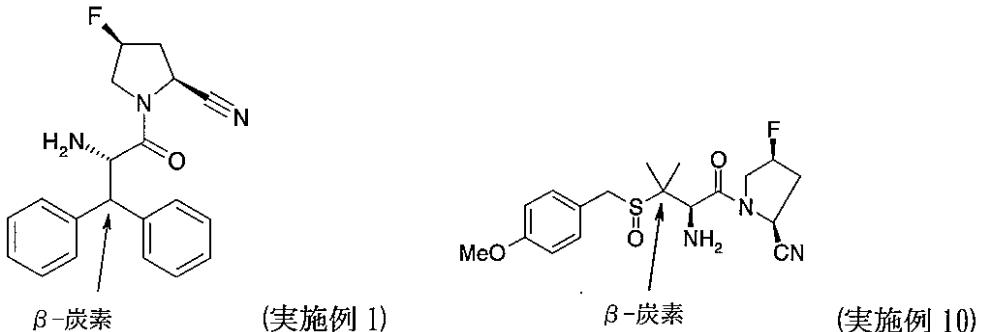
50

## 【0360】

比較II - 置換と環状化

本明細書で述べてきたとおり、本発明の化合物は少なくとも2種の同等な -置換、すなわちR1とR2が同一のものである -置換を有している。本明細書中に参照したとおり、本発明の化合物は、実施例1および10にそれぞれ示したとおり、ジ- -置換体である：

## 【化61】



10

## 【0361】

従って、実施例10の化合物を1例として用いて、好ましい1実施形態は、R1およびR2が各々アルキル、より好ましくはC1-C6アルキル、さらにより好ましくはメチルである。別の好ましい1実施形態は実施例1の化合物に示されており、それはすなわち、R1およびR2が各々アリール、より好ましくはフェニルであり、さらに実施例2の化合物に示すとおり、より好ましくは、ハロゲン、好ましくはフッ素で置換されたフェニルである。通常は、本発明のものなどのジ- -置換化合物はニトリルで環状アミジンを形成する傾向はなく、従って安定である。

20

## 【0362】

他方、モノ- -置換化合物、例えば、上述の比較例3および4の化合物では、 -炭素は2つの同一の置換基を持っていない場合は、環状化する傾向があるので、 $t_{1/2}$ で測定するとき比較的半減期が短いことが示されている。

## 【0363】

30

さらに、通常、 -炭素上にgem-置換パターンを有する化合物は選択性の向上をも示す。

## 【0364】

## DPP-IV化合物の安定性の研究

典型的には化合物の0.2-0.5mgをHPLCサンプルバイアル中に入れた1mLのリン酸緩衝食塩液(PBS)中に溶解し、37°を維持するように調節されたオートサンプラー中に置いた。開始時にHPLCクロマトグラムを得た後、24、48、72、... 時間目の時点でHPLCクロマトグラムを得た。

## 【0365】

## HPLCの方法

40

カラム：Phenomenex Luna C18(2), 3μ, 100 x 4.6mm, 40°を維持するように調節

移動相A：95:5:0.2% 水：アセトニトリル：トリフルオロ酢酸

移動相B：5:95:0.2% 水：アセトニトリル：トリフルオロ酢酸

流速：1mL/分

勾配：15分間で0 - 100% B

UV検出波長：215nm

薬剤物質のピーク下面積を各クロマトグラムの開始時のエリアと比較し、開始時(t0)からの残存パーセントとしてプロットした。

## 【0366】

環化/崩壊反応の比較では化合物の半減期( $t_{1/2}$ )はジ- -置換化合物、例えば実施例2

50

および9の化合物などの安定性の向上が示されている。 $t_{1/2}$ の延長はその化合物の安定性の向上と直接的に関係している。

【表2】

化合物	37°Cでの $t_{1/2}$
実施例9	1733 時間
実施例2	266 時間
比較例4	33.5 時間
比較例3	23 時間(計算値)*
	47 時間、23°C

10

【0367】

\* 比較例3についてはオートサンプラーを温度が一定となるように調節しておらず、室温の変動のままとした。典型的には10 の上昇は反応速度を2倍とし、それによって $t_{1/2}$ は2分の1に短縮される。当業者であれば理解しうるとおり、比較例3について理論的に計算した $t_{1/2}$ は、室温(23 )で測定された値の2分の1(またはそれ未満)となろう。

【0368】

このように、効力と作用持続時間に加えて、本発明の化合物は望ましい安定性をも示すものである。

【0369】

20

比較III - 安全性プロフィール

イヌは非げっ歯類の動物として安全性に関する薬事規制事項を満たすために日常的に用いられている。本発明の化合物の安全性を調べるためにビーグル犬を選択したが、それはこの系統の一般的な病態および広範な薬剤に対する応答性がよく知られているためである。9から12ヶ月(5から12kg)齢のイヌ(Marshall Farms Inc., North Rose, Ny, USA)に経口胃腸管挿管によって、ヴィークル(10mM 酢酸, pH3.3)またはヴィークル中に供試化合物を含む液を10mL/kg/day投与した。各投与後に約10mLの水を1日1回与え、その後の投与の間隔は24~48時間とした。投与の制限を必要とするような胃腸管毒性が観察されなければ、それに先立つ投与後約24時間以降に投与量を3倍に増加させた。投与の制限を必要とする胃腸管毒性としては、下痢、軟便もしくは粘液様便、便潜血、および/または腸内皮の脱落が含まれる。臨床観察は治療期間中少なくとも1日に3回行った(投与前に1回、投与の約1時間後、およびpm viabilityと共に1回)。血清中のDPP-IV活性は蛍光発生性の基質であるGly-Pro-AMC(50mM)を基質の製造者(Enzyme System Products, Livermore, CA)の規格に従って用いて測定した。その基質を血清中で50mM Tris, pH7.8と混合し(20% 最終濃度 v/v)、そのサンプルを30 で5~20分間インキュベートした。DPP-IV活性は蛍光度をcytofluor分光光度計にフィルターをセットして360nmの励起、460nmの放射で測定して求めた。

30

【0370】

比較例5の化合物として上記で説明した化合物は、分子量で調べると比較的小さなP2部分を有している。従って比較例5および本発明の化合物、これは本明細書で大きなP2部分を有すると説明しているもの、すなわち説明のための実施例2および9であるが、それらの各々を、投与量增加研究で試験した。

40

【0371】

投与量增加研究に基づけば、0.3mg/kgの比較例5の化合物は痕跡量の血液を含んだ軟便/粘液様便を生じさせたが、本発明の化合物である実施例9では1mg/kgで副作用は生じなかった。しかし3mg/kgに增量させると、実施例9の化合物は痕跡量の血液を含む軟便/粘液様便を生じさせた。

【0372】

これに対して、比較例5の化合物を0.2mg/kg経口投与した12時間後に、比較例5の化合物はDPP-IVを2%阻害した。驚くべきことに、実施例9の化合物の0.2mg/kgはDPP-IVを76 %阻害し、このことは実施例9の化合物が血清中でDPP-IV活性を有意に阻害することを示

50

している。

【0373】

同様に、本発明のその他の化合物では、実施例2の化合物の10mg/kgでは胃腸管に対して副作用を起こさず、実施例2の化合物の0.5mg/kgは、経口投与の12時間後にDPP-IVを45%阻害した。

【0374】

イヌでの投与量増加研究に基づけば、本発明の化合物は実施例2および9で説明されるおり、P2部分の分子量がより大きい方が好ましいことが示された。

【0375】

比較IV - フッ素化したもの対フッ素化していないもの

10

本発明の化合物を0時間から10時間の範囲でin vivoで試験したところ、本発明のフッ素化した化合物はそれらと同一の化合物でフッ素化していないものに比べDPP-IV阻害の有意な増加を示した。このように、本発明の化合物は、これまでには知られていなかった、予期せぬ効力を提供する。例えば、実施例2の化合物およびそのフッ素化していないもの、比較例6の化合物を比較して4-フルオロ置換の有益性を調べた。驚くべきことに、4-フルオロ置換は、酵素インヒビター複合体の持続時間を劇的に延長させると共に抗力の有意な増大をもたらす。これらの有益な性質はこれまでに知られていなかったものである。

【表3】

	IC <sub>50</sub> (nM) ヒト DPP-IV	% DPP-IV 阻害, ラット, 6時間後
実施例2の化合物	22	68±4
比較例6の化合物	151	15±1

20

【0376】

研究は全て、実験動物のケアに関する原則 "principles of laboratory animal care" (NIH publication No.85-23, 1985改訂)、およびGlaxoSmithKline社の動物の使用に関するポリシーを遵守して行った。

【0377】

本発明の特別な実施形態を詳細に説明してきたが、本発明はそれらに限定されるものではない。好ましい実施形態に関する上述の詳細な説明は例示としてのみ提供したのであって本発明に対するいかなる限定とも見なすべきではない。当業者であれば改変については明白なものとなろうし、本発明の精神から外れることのない改変は全て付属の特許請求の範囲の範囲内に含まれることを意図している。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12

(72)発明者 ハフナー , カート , デイル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク , ピー .  
 オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 マクドウガルド , ダリル , リン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク , ピー .  
 オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 ランドハウ , アマージット , サブ

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク , ピー .  
 オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 レイスター , スティーブン , マイケル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク , ピー .  
 オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 レンハード , ジェイムス , マーティン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク , ピー .  
 オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(56)参考文献 特表平09-509921(JP,A)

国際公開第02/038541(WO,A1)

特表2005-518337(JP,A)

Augustyns K., The unique properties of dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV / CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors, Current medicinal chemistry, 1999年, Vol.6, No.4, p.311-327

AUGUSTYN S K.J.L., Pyrrolidides: synthesis and structure-activity relationship as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, European Journal of Medicinal Chemistry, 1997年, Vol.32, No.4, p.301-309

ASHWORTH D. M., 4-Cyanothiazolidides as very potent, stable inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996年, Vol.6, No.22, p.2745-2748

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D207/00-207/50

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAOLD(STN)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)