

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5133889号
(P5133889)

(45) 発行日 平成25年1月30日 (2013. 1. 30)

(24) 登録日 平成24年11月16日 (2012. 11. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/08 (2006. 01)

C O 7 D 207/08 C S P

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 413/06 (2006. 01)

C O 7 D 413/06

C O 7 D 207/09 (2006. 01)

C O 7 D 207/09

C O 7 D 211/22 (2006. 01)

C O 7 D 211/22

請求項の数 38 (全 186 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532213 (P2008-532213)
(86) (22) 出願日 平成18年6月23日 (2006. 6. 23)
(65) 公表番号 特表2009-508949 (P2009-508949A)
(43) 公表日 平成21年3月5日 (2009. 3. 5)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/024393
(87) 国際公開番号 W02007/040682
(87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
審査請求日 平成21年6月22日 (2009. 6. 22)
(31) 優先権主張番号 60/719, 016
(32) 優先日 平成17年9月21日 (2005. 9. 21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 307047494
デコード ジェネティクス イーエイチエフ
アイスランド国, レイキャビク 101,
ストゥルルガータ 8
(74) 代理人 100090251
弁理士 森田 憲一
(74) 代理人 100139594
弁理士 山口 健次郎
(72) 発明者 シング ジャスバー
アメリカ合衆国, イリノイ州 60517
, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2
501, デコード ケミストリー インコーポレーテッド

最終頁に続く

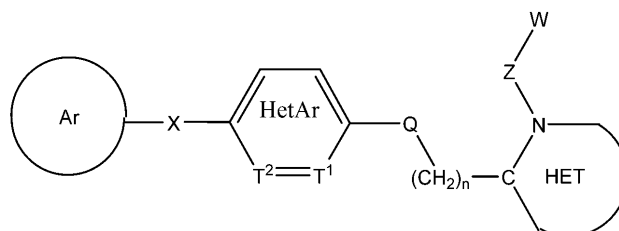
(54) 【発明の名称】 炎症治療のためのピアリアル基置換複素環 L T A 4 H 阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(式中、

A r は、

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C₁～C₄) アルキル基、ホルミル基、ホルミル (C₁～C₄) アルキル基、シアノ基、シアノ (C₁～C₄) アルキル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリルアルキル基、置換されたヘテロアリール基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1～3

個の置換基で置換されるアリール基；並びに

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されるヘテロアリール基；

からなる群から選択され；

Xは、O、SO、S(O₂)、NR¹、CH₂、CF₂、CH₂CH₂、CH₂NR¹、NR¹CH₂、CH=CH、C=O、CH₂C=O、CR^{1a}R^{1b}、OCR^{1a}R^{1b}、CR^{1a}R^{1b}O；C(=O)NR¹及びNR¹C(=O)からなる群から選択され；

R¹は、H及び低級アルキル基からなる群から、各出現ごとに別々に選択され；

R^{1a}は、H、OH及び低級アルキル基からなる群から選択され；

R^{1b}は、H及び低級アルキル基からなる群から選択されるか、又はR^{1a}及びR^{1b}が一緒になって3～6員環を形成することができ、前記環は場合により、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子を含有することができ；

T¹及びT²は炭素原子であり、ベンゼン環を形成するか、あるいは、T¹及びT²のうちの1つは窒素原子であることができ、ピリジン環を形成し；

Qは、—O—、—NR¹—及びS(O)_pから選択され；

pは、0、1又は2であり；

nは、1～5から選択される整数であり；

HETは、

4～7員の飽和含窒素複素環基及び

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、N酸化物基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換される4～7員の飽和含窒素複素環基

からなる群から選択され；及び

ZWが一緒になってHであるか、又は

Zは、(CH₂)_{1～10}であり、式中、1又は2個の(CH₂)は、場合により—O—、—NR¹—、—SO—、—S(O)₂—、—C(=O)—又は—C=O(NH)—により置き換えることができるが、但し、前記—O—、—NR¹—、—SO—、—S(O)₂—、—C(=O)—又は—C=O(NH)—は、HETへの結合点に存在せず、少なくとも1つの—(CH₂)—により分離されるものであり；

Wは、アシル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、—C(O)NHR⁴、アミノアシル基、—COOアルキル、—CHO、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、置換されたヘテロシクリル基、スルホンアミド基、—C(O)フルオロアルキル、—C(O)CH₂C(O)Oアルキル、—C(O)CH₂C(O)Oフルオロアルキル、—SH、—C(O)NH(OH)、—C(O)N(OH)R⁴、—N(OH)C(O)OH、—N(OH)C(O)R⁴からなる群から選択され；並びに

R⁴は、H、(C₁～C₄)アルキル基、及びフェニル(C₁～C₄)アルキル基からなる群から選択されるが；

但し、

(a) Qが—O—であり、HETが(S)—ピロリジン、rac—ピロリジン又はピペリジンであり、Arがフェニル基又はハロ置換フェニル基であり、及びHetArがp-フェニレン基であるときは、Z-Wの組み合わせはHではないものとし；

(b) Qが—O—であり、HETがアゼチジンであり、Arがフェニル基であり、nが1であり、及びHetArが2，5-置換ピリジンであるときは、Z-Wの組み合わせはHではないものとする)

で表される化合物。

【請求項2】

10

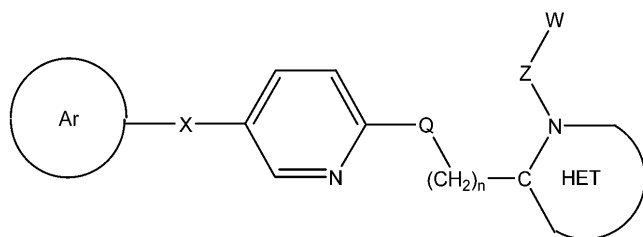
20

30

40

50

T^1 / T^2 環がピリジニル基である、式：
【化 2】

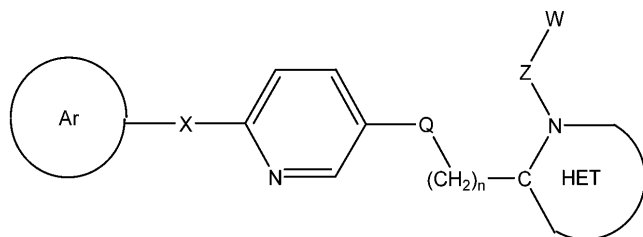


で表される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

T^1 / T^2 環がピリジニル基である、式：
【化 3】

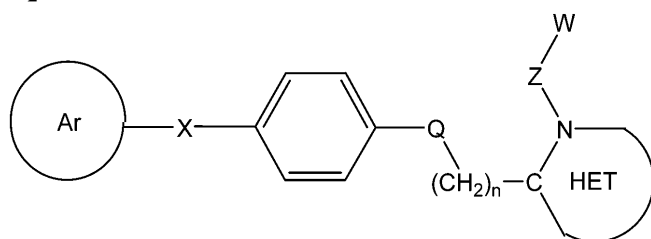


で表される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

T^1 / T^2 環がパラフェニレン基である、式：
【化 4】

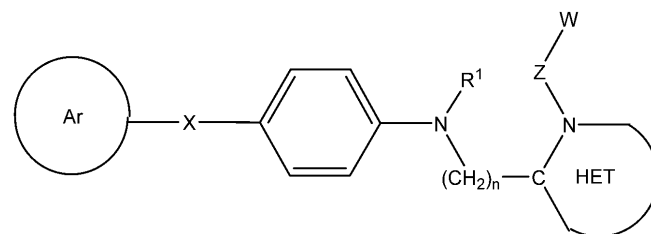


で表される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

Q が $-NR^1-$ である、式：
【化 5】



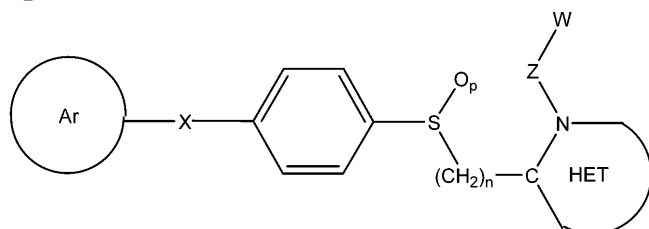
で表される、請求項 4 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

Q が $-S(O)_p-$ である、式：

【化 6】

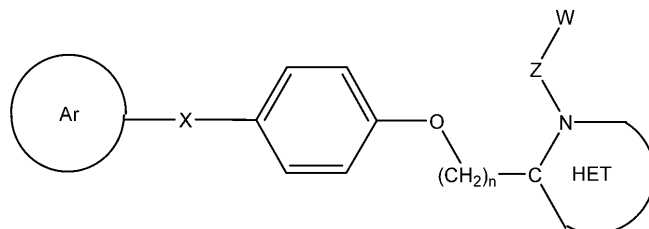


で表される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q が $-O-$ である、式：

【化 7】



(式中、

Ar は、

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されたアリール基；並びに

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されたヘテロアリール基；

からなる群から選択され；

X は、O、SO、S(O₂)、NR¹、CH₂、CF₂、CH₂O、C=O、CH₂C=O からなる群から選択され；

R¹ は、H 及び低級アルキル基からなる群から、各出現ごとに独立して選択され；

n は、1 ～ 5 から選択される整数であり；

HET は、

4 ～ 7 員の飽和含窒素複素環基及び

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換された 4 ～ 7 員の飽和含窒素複素環基

からなる群から選択され；

Z は、(CH₂)_{1 ~ 10} であり、式中、1 又は 2 個の (CH₂) は、場合により $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ により置き換えることができるが、但し、前記 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ は、HET への結合点に存在せず、少なくとも 2 つの $-(CH_2)-$ により分離されるものであり；

W は、アシル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、カルボキサミド基、アミノアシル基、 $-COO$ アルキル、 $-CHO$ 、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、及び置換されたヘテロシクリル基から選択される)

で表される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

X が、 CH_2 、O 及び NR^1 から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

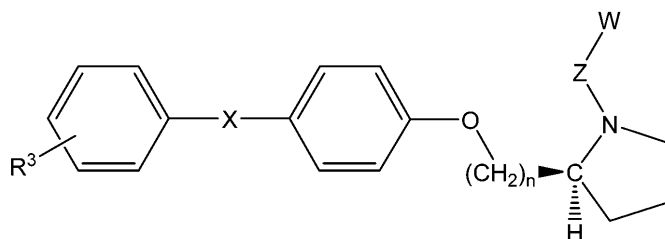
HET が、ピロリジノン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジノン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、チアゾリジノン、オキサゾリジン及びオキサゾリジノン並びに置換されたピロリジノン、置換されたピロリジン、置換されたピペリジン、置換されたピペリジノン、置換されたピペラジン、置換されたモルホリン、置換されたチオモルホリン、置換されたチアゾリジン、置換されたチアゾリジノン、置換されたオキサゾリジン及び置換されたオキサゾリジノンからなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

HET が (S) ピロリジンである、式：

【化 8】



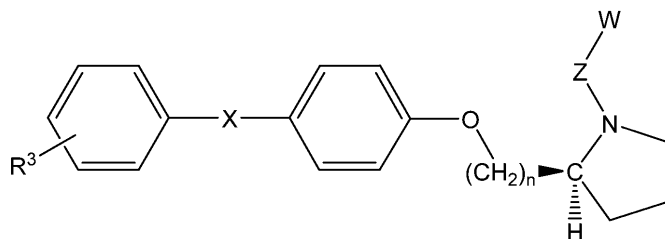
20

(式中、
 R^3 は、ハロゲン原子、 CF_3 、メチル基、メトキシ基及び CF_3O から選択される)
 で表される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

HET が (S) ピロリジンである、式：

【化 9】



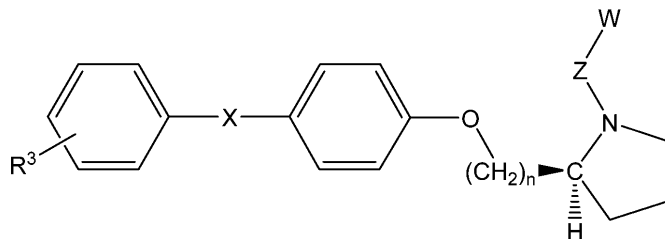
30

(式中、X は、O 又は CH_2 である)
 で表される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

HET が (S) ピロリジンである、式：

【化 10】



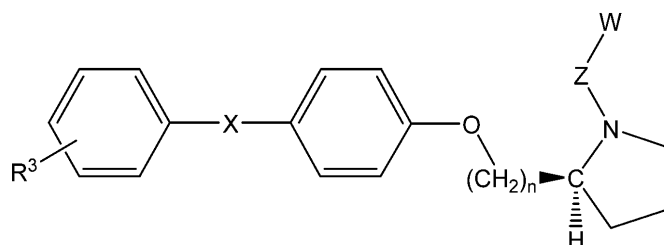
40

(式中、n は、1 又は 2 である)
 で表される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

HET が (S) ピロリジンである、式：

【化 1 1】



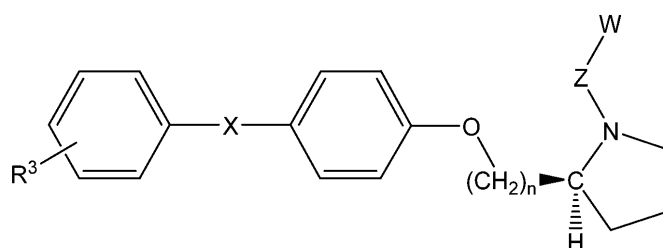
(式中、Zは、C₁～C₄アルキレン基である)
で表される、請求項7に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

HETが(S)ピロリジンである、式：

【化 1 2】



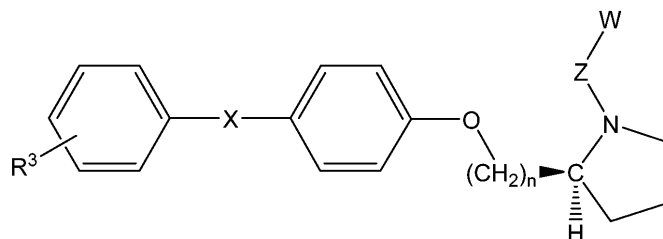
20

(式中、Wは、COOHである)
で表される、請求項7に記載の化合物。

【請求項 1 5】

HETが(S)ピロリジンである、式：

【化 1 3】



30

(式中、
R³は、ハロゲン原子、CF₃、メチル基、メトキシ基、CF₃Oから選択され；
Xは、O又はCH₂であり；
nは、1又は2であり；
Zは、C₁～C₄アルキレン基であり；及び
Wは、COOHである)
で表される、請求項7に記載の化合物。

【請求項 1 6】

40

HETがピロリジンであり、Z-Wの組み合わせがHではない請求項9に記載の化合物。

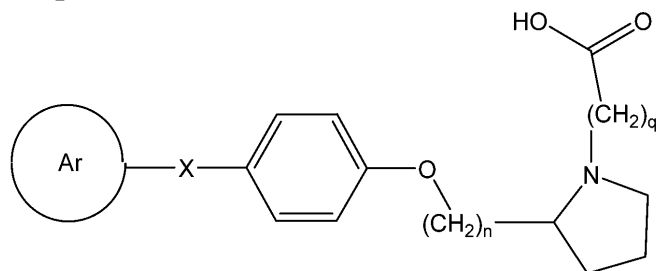
【請求項 1 7】

HET-Z-Wが、ピリジニルメチルピロリジン、オキサジアゾリルメチルピロリジン、カルボキシアルキルピロリジン、及びアルコキシカルボニルアルキルピロリジンからなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項 1 8】

HET-Z-Wがカルボキシアルキルピロリジンである、式：

【化 1 4】



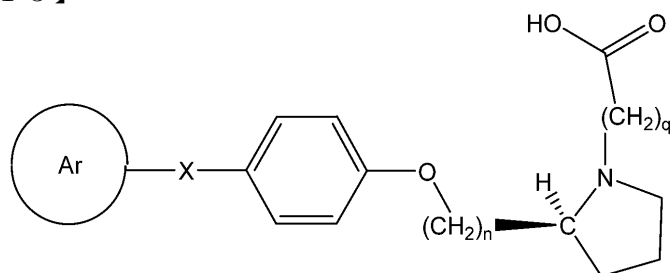
(式中、q は、2～6 から選択される整数である)
で表される、請求項 17 に記載の化合物。

10

【請求項 19】

H E T - Z - W がカルボキシアルキル (S) ピロリジンである、式：

【化 1 5】



(式中、q は、2～6 から選択される整数である)
で表される、請求項 17 に記載の化合物。

20

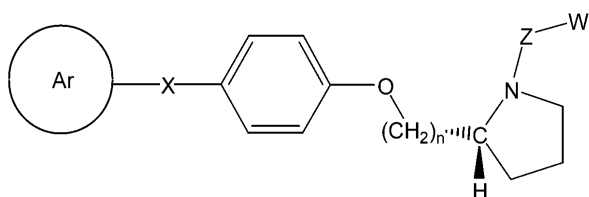
【請求項 20】

H E T が、ピロリジン、ピロリジノン、ピペリジン及びピペリジノンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 21】

H E T が (R) ピロリジンである、式：

【化 1 6】



(式中、

A r は、

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C₁～C₄) アルキル基、ホルミル基、ホルミル (C₁～C₄) アルキル基、シアノ基、シアノ (C₁～C₄) アルキル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリルアルキル基、置換されたヘテロアリール基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されたアリール基；並びに

40

ハロゲン原子、(C₁～C₄) アルキル基、(C₁～C₄) アルコキシ基、

ベンジル基、ベンジルオキシ基からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されたヘテロアリール基；

からなる群から選択され；

X は、O、SO、S (O₂)、NR¹、CH₂、CF₂、CH₂CH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH=CH、C=O 及び CH₂C=O からなる群から選択され；

ZW が一緒になって H であるか、又は

50

Zは、 $(CH_2)_{1 \sim 10}$ であり、式中、1又は2個の (CH_2) は、場合により $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ により置き換えることができるが、但し、前記 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ は、HETへの結合点に存在せず、少なくとも1つの $-(CH_2)-$ により分離されるものであり；

Wは、アシル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、カルボキサミド基、アミノアシル基、 $-COO$ アルキル、 $-CHO$ 、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択される)

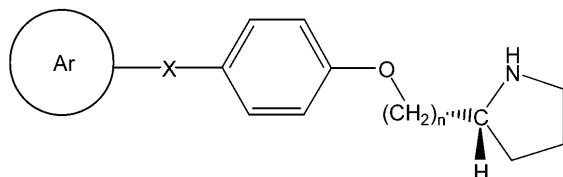
で表される、請求項7に記載の化合物。

【請求項22】

10

ZWがHである、式：

【化17】



で表される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

Xが、 CH_2 、O及び NR^1 から選択される請求項22に記載の化合物。

20

【請求項24】

Xが CH_2 又はOであり、nが1であり、及びArがパラ置換フェニル基である請求項23に記載の化合物。

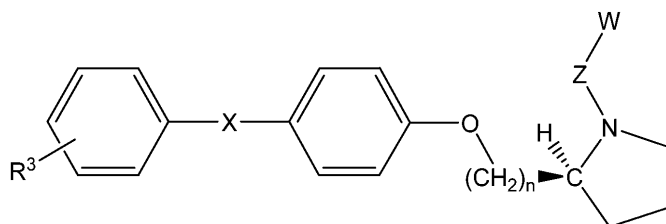
【請求項25】

Arがヘテロアリールフェニル基である請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

HETが(S)ピロリジンである、式：

【化18】



30

(式中、

R^3 は、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、及びハロゲン原子、メチル基、メトキシ基又はトリフルオロメトキシ基で置換されたヘテロアリール基からなる群から独立して選択される1～3個の残基を表す)

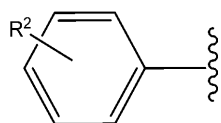
で表される、請求項7に記載の化合物。

【請求項27】

40

Arが：

【化19】



(式中、波線は、Xへの結合点を示し、そして、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基、チエニル基、フラニル基、及びハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基若しくはメトキシ基で置換されたチエニル基又はフラニル基から選択される)

50

である請求項 1～9 又は 16～25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

薬学的に許容可能な担体、及び請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物少なくとも 1 つの治療的有效量を含む医薬組成物。

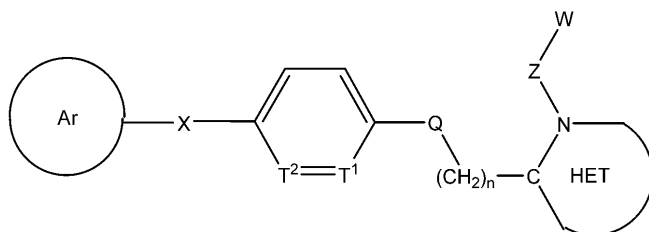
【請求項 29】

薬学的に許容可能な担体、及び請求項 27 に記載の化合物すくなくとも 1 つの治療的有效量を含む医薬組成物。

【請求項 30】

式：

【化 20】



(式中、

Ar は、

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁～C₄)アルキル基、ホルミル基、ホルミル(C₁～C₄)アルキル基、シアノ基、シアノ(C₁～C₄)アルキル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリルアルキル基、置換されたヘテロアリール基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されたアリール基；並びに

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されたヘテロアリール基；

からなる群から選択され；

X は、O、SO、S(O₂)、NR¹、CH₂、CF₂、CH₂CH₂、CH₂NR¹、NR¹CH₂、CH=CH、C=O、CH₂C=O、CR^{1a}R^{1b}、OCR^{1a}R^{1b}、CR^{1a}R^{1b}O；C(=O)NR¹ 及び NR¹C(=O) からなる群から選択され；

R¹ は、H 及び低級アルキル基からなる群から、各出現ごとに別々に選択され；

R^{1a} は、H、OH 及び低級アルキル基からなる群から選択され；

R^{1b} は、H 及び低級アルキル基からなる群から選択されるか、又は R^{1a} 及び R^{1b} が一緒になって 3～6 員環を形成することができ、前記環は場合により、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子を含有することができ；

T¹ 及び T² は炭素原子であり、ベンゼン環を形成するか、又は T¹ 及び T² のうちの 1 つは窒素原子であることができ、ピリジン環を形成し；

Q は、-O-、-NR¹- 及び S(O)_p から選択され；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、1～5 から選択される整数であり；

HET は、

4～7 員の飽和含窒素複素環基及び

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、N 酸化物基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換された 4

10

20

30

40

50

～7員の飽和含窒素複素環基

からなる群から選択され；及び

ZWが一緒になってHであるか、又は

Zは、 $(CH_2)_{1 \sim 10}$ であり、式中、1又は2個の (CH_2) は、場合により $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ により置き換えることができるが、但し、前記 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ は、HETへの結合点に存在せず、少なくとも1つの $-(CH_2)-$ により分離されるものであり；

Wは、アシル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、 $-C(O)NHR^4$ 、アミノアシル基、 $-COO$ アルキル、 $-CHO$ 、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、置換されたヘテロシクリル基、スルホンアミド基、 $-C(O)$ フルオロアルキル、 $-C(O)CH_2C(O)O$ アルキル、 $-C(O)CH_2C(O)O$ フルオロアルキル、 $-SH$ 、 $-C(O)NH(OH)$ 、 $-C(O)N(OH)R^4$ 、 $-N(OH)C(O)OH$ 、 $-N(OH)C(O)R^4$ からなる群から選択され；並びに

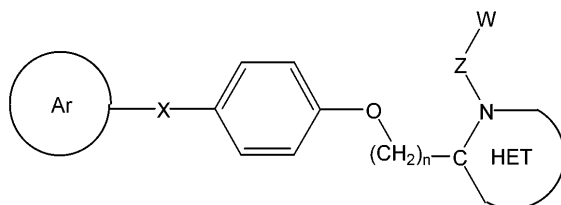
R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基、及びフェニル $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基からなる群から選択される)

で表される化合物の治療的有効量を含む、炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患(IBD)、乾癬、アテローム性動脈硬化症、血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞から選択される疾患の治療用医薬組成物。

【請求項31】

式：

【化21】



(式中、

Arは、

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたアリール基；並びに

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたヘテロアリール基；

からなる群から選択され；

Xは、O、SO、 $S(O)_2$ 、 NR^1 、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2O 、 $C=O$ 及び $CH_2C=O$ からなる群から選択され；

R^1 は、H及び低級アルキル基からなる群から、各出現ごとに独立して選択され；

nは、1～5から選択される整数であり；

HETは、

4～7員の飽和含窒素複素環基及び

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される1又

は2個の置換基で置換された4～7員の飽和含窒素複素環基からなる群から選択され；

ZWが一緒になってHであるか、又は

Zは、 $(CH_2)_{1 \sim 10}$ であり、式中、1又は2個の (CH_2) は、場合により $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ により置き換えることができるが、但し、前記 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C=O(NH)-$ は、HETへの結合点に存在せず、少なくとも2つの $(CH_2)-$ により分離されるものであり；並びに

Wは、アシル基、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基、アミノ基、カルボキサミド基、アミノアシル基、 $-COO$ アルキル、 $-CHO$ 、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、及び置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択される）

10

で表される化合物の治療的有効量を含む、炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬、アテローム性動脈硬化症、血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞から選択される疾患の治療用医薬組成物。

【請求項32】

治療的有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を含む、炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬、アテローム性動脈硬化症、血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞から選択される疾患の治療用医薬組成物。

20

【請求項33】

前記疾患が炎症である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記疾患が、アレルギー性炎症、急性炎症及び慢性炎症から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）及び乾癬から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項36】

30

前記疾患が、アテローム性動脈硬化症、血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項37】

請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量、及び5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）阻害剤を含む、炎症の治療用医薬組成物。

【請求項38】

請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量、及びロイコトリエンB₄（LTB₄）アンタゴニストを含む、炎症の治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【発明の分野】

【0001】

本発明は、炎症性疾患及び障害の治療並びに予防（prevention）及び予防法（prophylaxis）のために有用なビアリール基置換複素環LT A 4 H（ロイコトリエンA 4 ヒドロラーゼ）阻害剤の化学属に関する。

【発明の背景】

【0002】

ロイコトリエン経路の最終産物は、アラキドン酸に由来する強力な炎症性脂質メディエーターである。このメディエーターは、脂質酸化及び／又は前炎症作用を介して、潜在的に、アテローム性動脈硬化症の発症及びアテローム硬化斑の不安定化に寄与することがで

50

きる。別途記載されているように、染色体13q12上の遺伝子は、心筋梗塞(MI)において主要な役割を演ずることが確認されている[Helgadóttir et al., Nature Genetics doi:10.1038/ng1311, 8 Feb 2004]。この遺伝子(ALOX5AP)(以下、MI疾患遺伝子という)は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)(以下、FLAPという)をコード化する核酸を含む。FLAP遺伝子中のDNA変異体は、心筋梗塞のリスクを1.8倍増加させ、脳卒中のリスクを1.7倍増加させる。ロイコトリエン経路は、FLAPを介して、酵素ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ(LTA4H)によりロイコトリエンB4産生をもたらす。ロイコトリエンB4は、動脈炎の最も強力なケモカインメディエーターの一つである。LTA4Hをコード化する遺伝子中の特定のDNA変異体は、別途記載されているように、MI及び脳卒中のリスクをも高める[Hakonarsson et al., J. Am. Med. Assoc. 293, 2245-2256(2005)]。MIの前歴を有する諸個人は、その単離された好中球がイオノマイシンで刺激されるとき、より多くのロイコトリエンB4を産生する。LTB4産生増加は、FLAP遺伝子中にリスク変異体を所持している、MIの前歴を有する男性患者において特に顕著である[Helgadóttir et al.]。FLAP又はLTA4Hに関連する特定の疾患及び病態(例えば、MI、急性冠症候群(ACS)、脳卒中、アテローム性動脈硬化症)の治療(予防的(prophylactic)及び/又は治療的(therapeutic))は、LTA4Hを阻害することにより達成することができる。LTA4H阻害は、下記の方法に対して好都合である。すなわちMI又はMI感受性の治療方法; ACS(例えば、不安定狭心症、非ST

10

20

【0003】

米国特許出願公開第20050043378号及び第20050043379号明細書は、炎症及び炎症関連障害の治療においてロイコトリエンA4ヒドロラーゼ(LTA4H)阻害剤として有用な、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル及び1H-ベンゾイミダゾール-2-イル化合物並びにその誘導体に関する。これらの開示が有用性に関するもので、これらの開示は参照することにより本明細書に組み込まれる。

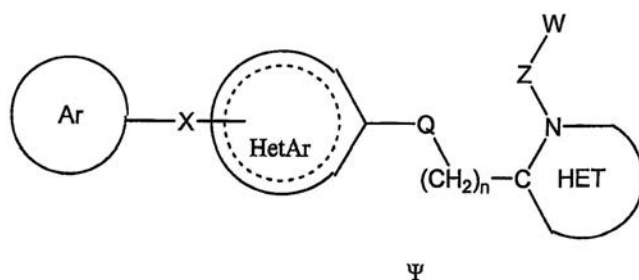
30

【発明の要約】

【0004】

本発明は、一般式Ψ:

【化1】



40

を有するLTA4H酵素阻害を示す化合物に関する。

これらの化合物においては、

Arは、

50

アリール基；

ヘテロアリール基；

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基、ホルミル基、ホルミル（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基、シアノ基、シアノ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、置換されたフェニル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリルアルキル基、置換されたヘテロアリール基、及びニトロ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたアリール基；並びにハロゲン原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリルアルキル基及びニトロ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたヘテロアリール基；

10

からなる群から選択され；

Xは、直接結合、O、 SO 、 $S(O_2)$ 、 NR^1 、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2NR^1 、 NR^1CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C=O$ 、 $CH_2C=O$ 、 $CR^{1a}R^{1b}$ 、 $OCR^{1a}R^{1b}$ 、 $CR^{1a}R^{1b}O$ ； SO_2NR^1 、 NR^1SO_2 、 $C(=O)NR^1$ 及び $NR^1C(=O)$ からなる群から選択され；

R^1 は、H及び低級アルキル基からなる群から、各出現ごとに別々に選択され；

R^{1a} は、H、OH及び低級アルキル基からなる群から選択され；

R^{1b} は、H及び低級アルキル基からなる群から選択されるか、又は R^{1a} 及び R^{1b} が一緒になって3～6員環を形成することができ、前記環は場合により、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子を含有することができ；

20

HetArは、環の炭素原子によりQに結合したアリール又はヘテロアリール環基であり、さらにQ及びXは前記アリール又はヘテロアリール環基の隣接位置上に存在することができないことを特徴とし；

Qは、 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 及び $S(O)_p$ から選択され；

Q及びXは、前記ベンゼン又はピリジン環基の隣接位置上に存在することができず；

pは、0、1又は2であり；

nは、1～5から選択される整数であり；

HETは、

30

4～7員の飽和含窒素複素環基及び

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、N酸化物基、フルオロ低級アルキル基、フルオロ低級アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基及びニトロ基からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換された4～7員の飽和含窒素複素環基

からなる群から選択され；及び

ZWが一緒になってHであるか、又は

Zは、 $(CH_2)_{1 \sim 10}$ であり、式中、1又は2個の (CH_2) は、場合により $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)(NH)-$ により置き換えることができるが、但し、前記 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)(NH)-$ は、HETへの結合点に存在せず、少なくとも1つの $(CH_2)-$ により分離されるものであり；

40

Wは、アシル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、 $-C(O)NHR^4$ 、アミノアシル基、 $-COO$ アルキル、 $-CHO$ 、ヘテロシクリル基、置換されたアリール基、置換されたヘテロシクリル基、スルホンアミド基、 $-C(O)$ フルオロアルキル、 $-C(O)CH_2C(O)O$ アルキル、 $-C(O)CH_2C(O)O$ フルオロアルキル、 $-SH$ 、 $-C(O)NH(OH)$ 、 $-C(O)N(OH)R^4$ 、 $-N(OH)C(O)OH$ 、 $-N(OH)C(O)R^4$ からなる群から選択され；並びに

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基、及びフェニル（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基からな

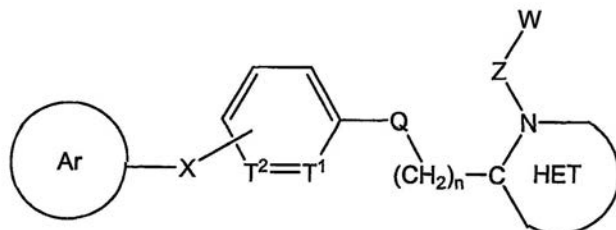
50

る群から選択される。

【0005】

主要な亜属は、

【化2】



10

である。

これらの化合物においては、 T^1 及び T^2 は炭素原子であるか、又は T^1 及び T^2 のうちの1つは窒素原子であることができる。 T^1 及び T^2 が炭素原子であるとき、ベンゼン環が形成される。 T^1 及び T^2 のうちの1つが窒素原子であるとき、ピリジン環が形成され、ピリジンにおいて、Xは、Qに対してパラ位にある。

【0006】

第2の観点において、本発明は、LTA₄H酵素を治療的有效量の式Ψで表される化合物と接触させることを含む、ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼを阻害する方法に関する。

20

【0007】

第3の観点において、本発明は、薬学的に許容可能な担体及び治療的有效量の式Ψで表される化合物を含む医薬組成物に関する。

【0008】

第4の観点において、本発明は、ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼに関連する疾患、病態又は障害の治療及び予防（prevention）又は予防（prophylaxis）のための方法に関する。本方法は、治療的有效量の前記化合物を哺乳動物に投与することを含む。疾患又は病態は、アレルギー性、急性又は慢性の炎症に関係することができる。疾患は、例えば接触性及びアトピー性皮膚炎、関節炎、アレルギー性鼻炎、喘息又は自己免疫疾患、例えばクローン病、乾癬、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、及び強直性脊椎炎などであることができる。同様に、上に定義される化合物は、再発性の炎症性発作の予防（preventing）に使用することができる。本化合物は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、脳卒中、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞の治療及び予防（preventing）にもやはり有用である。

30

【0009】

腫瘍の増殖及び転移を抑制する本発明の化合物は、食道癌、脳腫瘍を含む癌の治療及び予防（prevention）において有用性を見出す。

【発明の詳細な説明】

【0010】

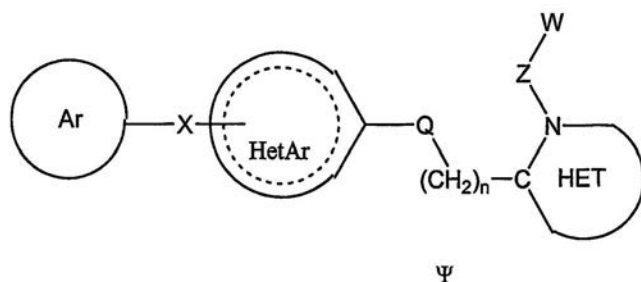
本明細書の全体にわたり、置換基は導入時に定義され、その定義を保持する。

40

【0011】

本発明は、下記一般式Ψ：

【化 3】



10

で表される化合物に関する。

前述の親属及びその亜属の範囲内にある化合物のすべてが、ロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ阻害剤として有用であるが、しかしすべての化合物が新規であるとは限らない。特に、一部の既知の種は、属 Ψ の範囲内に入るが、これらの種に対してこれまで L T A 4 H 阻害の有用性が示唆されたことはない。化合物クレームから除外された化合物が本出願の発明者らに特許可能であることが審査の結果見出されるかもしれないし、また現在除外されていない付加的な種及び属が本出願の発明者らに特許可能ではないことが見出されるかもしれない。いずれの場合においても、出願人の請求項における種及び属の請求項の除外は、特許審査手続の所産と考えるべきであり、発明についての発明者らの概念又は記載を反映するものではない。本発明は、組成物の観点においては、公衆の所有する化合物以外の式 Ψ で表される全化合物である。特に、文献検索では、次の 3 つの亜属はクレームすることのできない化合物を包含することが指摘される：

20

(1) Q が $-O-$ であるとき、H E T は (S) -ピロリジン、r a c -ピロリジン又はピペリジンであり、A r はフェニル基又はハロ置換フェニル基であり、H e t A r は p -フェニレン基であり、及び Z - W の組み合わせは H である；

(2) Q が $N R^1$ であるとき、H E T はチアゾリジンであり、A r はフェニル基又は置換されたフェニル基であり、H e t A r はメタフェニレン基であり、及び Z W の組み合わせは H である；並びに

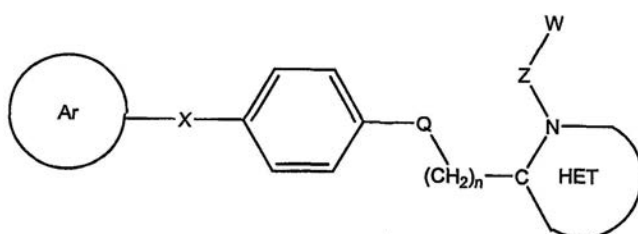
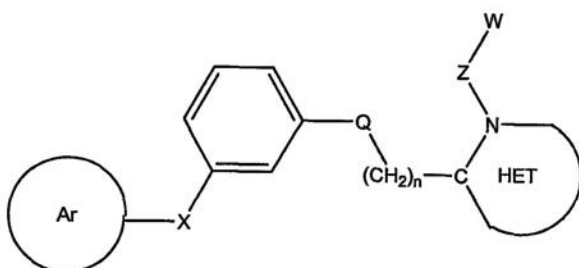
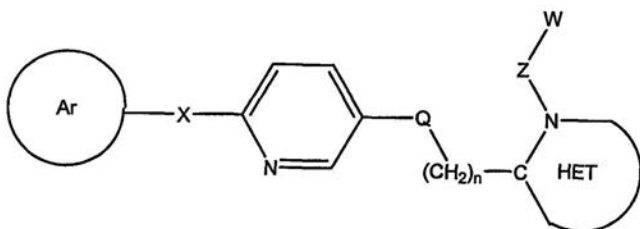
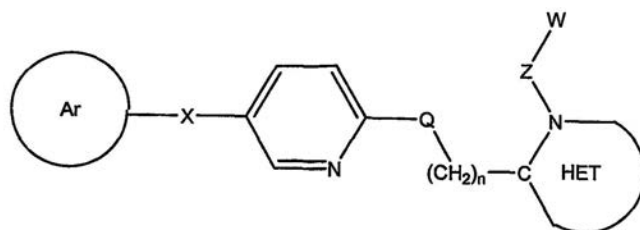
(3) Q が $-O-$ であるとき、H E T はアゼチジンであり、A r はフェニル基であり、n は 1 であり、H e t A r は 2, 5 -置換ピリジンであり、及び Z - W の組み合わせは H である。

30

【0 0 1 2】

属 Ψ は、 T^1 / T^2 環基によって決まる以下の 4 つの亜属、すなわち 2, 5 -ピリジニル基、リバース 2, 5 -ピリジニル基、メタフェニレン基及びパラフェニレン基を包含する。

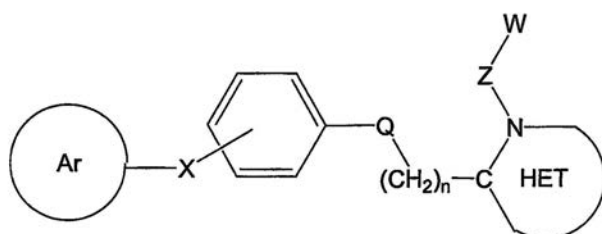
【化 4】



【 0 0 1 3】

或る実施態様においては、本発明は、一般式：

【化 5】



を有する L T A 4 H 酵素阻害剤として有用なビアリール複素環に関する。

【 0 0 1 4】

いくつかの実施態様においては、Q は、O、S (O)_p 及び N R¹ から選択される。

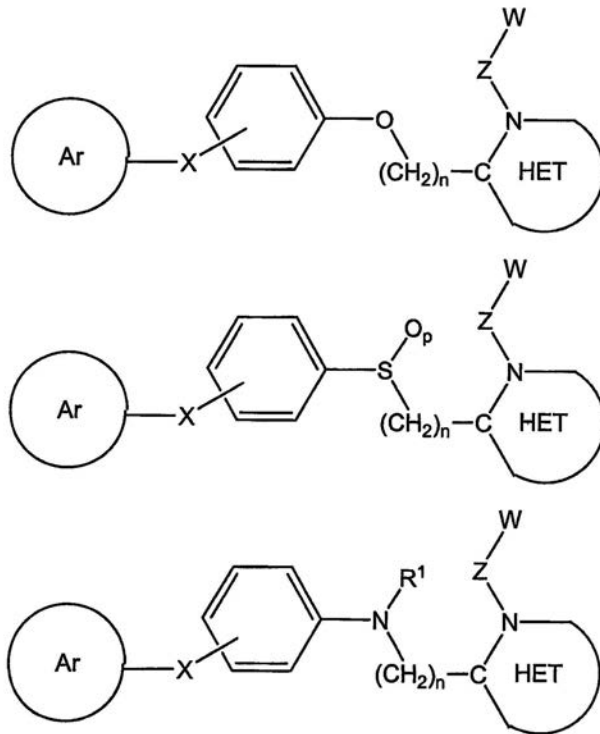
10

20

30

40

【化 6】



10

20

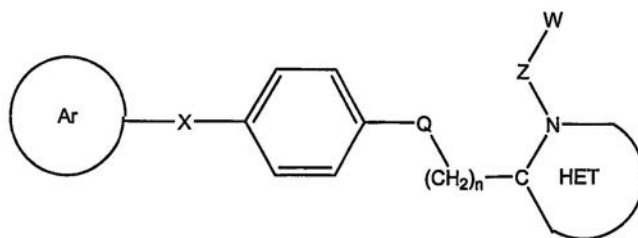
【0015】

いくつかの実施態様においては、Xは、 CH_2 、O及び NR^1 から選択される。

【0016】

いくつかの実施態様においては、 T^1 / T^2 環基は、パラフェニレン基である。

【化 7】



30

【0017】

いくつかの実施態様においては、HETは、ピロリジノン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジノン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、チアゾリジノン、オキサゾリジン及びオキサゾリジノン並びに置換されたピロリジノン、置換されたピロリジン、置換されたピペリジン、置換されたピペリジノン、置換されたピペラジン、置換されたモルホリン、置換されたチオモルホリン、置換されたチアゾリジン、置換されたチアゾリジノン、置換されたオキサゾリジン及び置換されたオキサゾリジノンからなる群から選択される。

40

【0018】

いくつかの実施態様においては、HETはピロリジンであり、及びZ-Wの組合せは水素原子以外のものである。

【0019】

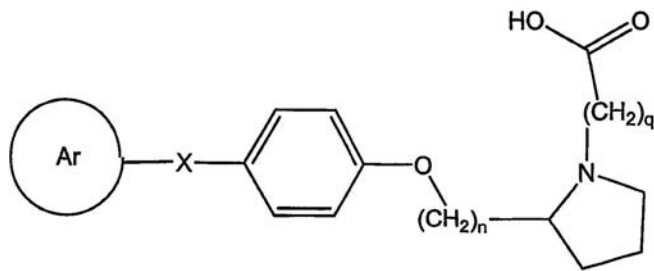
いくつかの実施態様においては、HET-Z-Wは、ピリジニルメチルピロリジン、オキサジアゾリルメチルピロリジン、カルボキシアルキルピロリジン及びアルコキシカルボニルアルキルピロリジンから選択される。

50

【0020】

いくつかの実施態様においては、H E T-Z-Wはカルボキシアシルピロリジンであり、以下に示す化学式：

【化8】



10

(式中、q は、2～6 から選択される整数である)
を有する。

【0021】

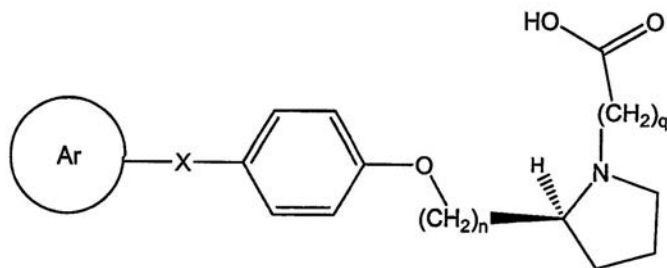
いくつかの実施態様においては、H E Tは、非置換のピロリジン、ピロリジノン、ピペリジン及びピペリジノンからなる群から選択される (すなわち Z-WはHである)。

【0022】

他の実施態様においては、H E T-Z-Wはカルボキシアシル (S) ピロリジンであり、以下に示す化学式：

20

【化9】



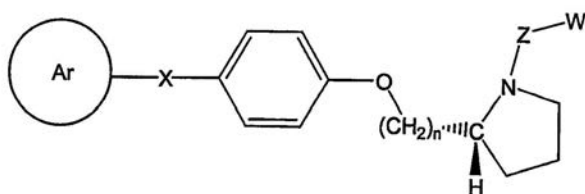
30

(式中、q は、2～6 から選択される整数である)
を有する。

【0023】

特定の実施態様においては、H E Tは (R) ピロリジンであり、以下に示す化学式：

【化10】



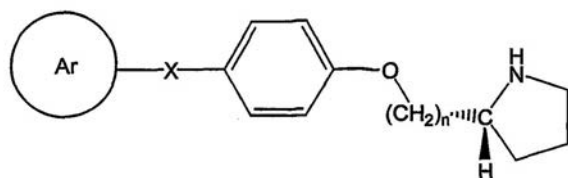
40

を有する。

【0024】

いくつかの実施態様においては、H E Tは (R) ピロリジンであり、及び Z WはHであり、以下に示す化学式：

【化 1 1】



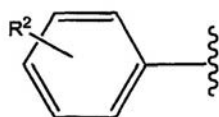
を有する。

【0025】

特定の実施態様においては、HETは(R)ピロリジンであり、XはCH₂、O及びNR¹から選択される。特定の実施態様においては、HETは(R)ピロリジンであり、XはCH₂又はOであり、nは1であり、及びArはフェニル基及び置換されたフェニル基から選択され、並びにXはCH₂、O及びNR¹から選択される。更なる実施態様においては、XはCH₂又はOであり、nは1であり、及びArはパラ置換フェニル基である。他の実施態様においては、Arはヘテロアリールフェニル基である。他の実施態様においては、Arは、

10

【化 1 2】



20

(式中、波線は、Xへの結合点を示し、並びにR²は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基、チエニル基、フラニル基、及びハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基若しくはメトキシ基で置換されたチエニル基又はフラニル基から選択される)

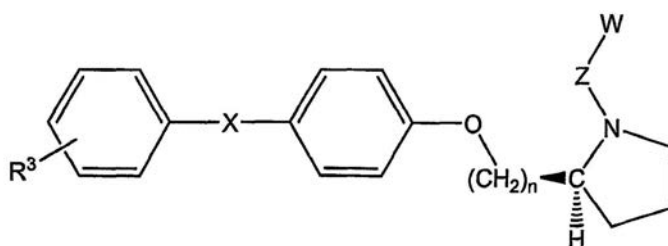
である。

【0026】

いくつかの実施態様においては、HETは(S)ピロリジンであり、以下に示す化学式：

30

【化 1 3】



(式中、R³はハロゲン原子、CF₃、メチル基、メトキシ基、又はCF₃Oを表す。XはO又はCH₂であり、nは1又は2であり、ZはC₁～C₄アルキレン基であり、及びWはCOOHである)

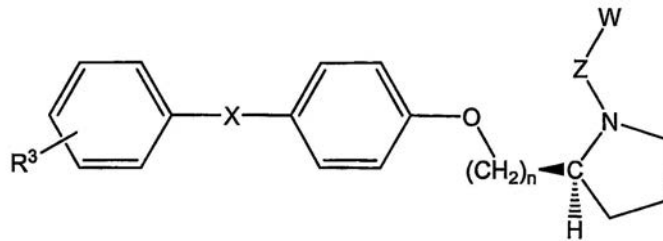
40

を有する。

【0027】

いくつかの実施態様においては、HETは(S)ピロリジンであり、Qは酸素原子であり、及びArは置換されたフェニル基であり、以下に示す化学式：

【化 1 4】



(式中、 R^3 は、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から独立して選択される 1～3 個の残基を表す) 10

を有する。

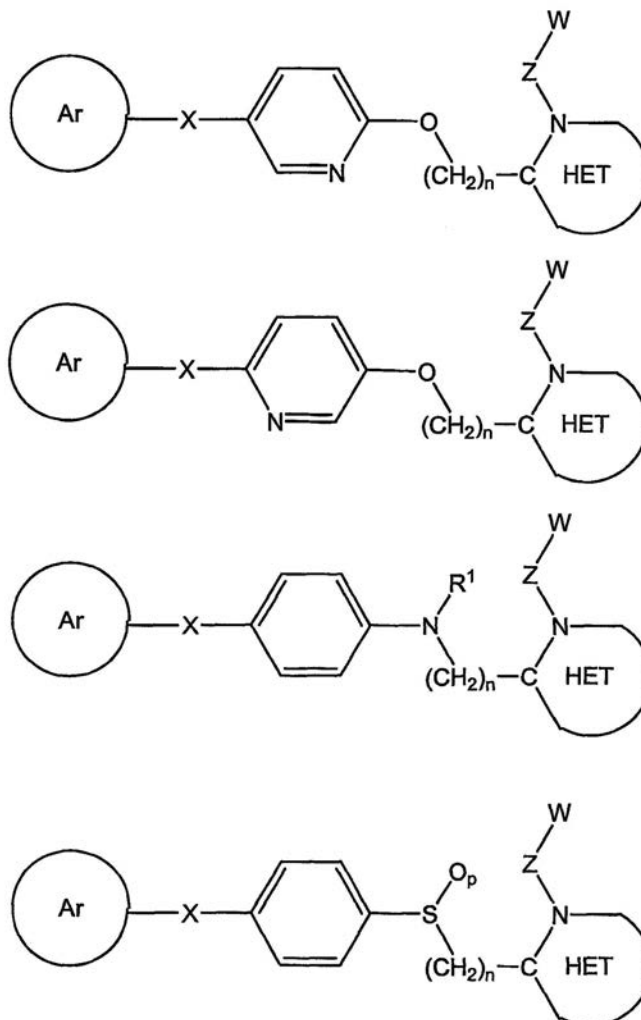
【0028】

いくつかの実施態様においては、Ar は、ヘテロアリール基で置換されたフェニル基又はハロゲン原子、メチル基、メトキシ基及びトリフルオロメトキシ基からなる群から選択される置換基で置換されたヘテロアリール基である。チエニル基及びフラニル基がヘテロアリール基の例である。

【0029】

他の実施態様においては、 T^1 / T^2 環基がピリジンであり、Q が酸素原子であるか、又は T^1 / T^2 環基がパラフェニレン基であり、Q が $-NR^1-$ 若しくは $-S(O)_p-$ であるかのいずれかである。例示的な属の諸式は、 20

【化 1 5】



30

40

50

である。

これらの化合物において、可変構造要素は、Qが—O—であり、且つT¹ / T² 環基がp-フェニレン基である属に対して前記に記載されているものと同様であることができる。

【0030】

もう一つの観点において、本発明は、薬学的に許容可能な担体及び治療の有効量の少なくとも1つの前記の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0031】

本発明の方法は、組成物及び製剤に対応する。本方法は、治療の有効量の本発明の化合物を治療の必要な患者に投与することを含む。

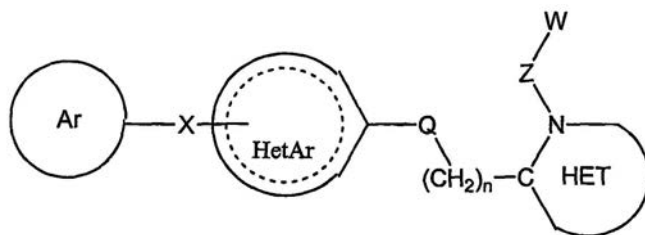
【0032】

本発明は、LTA4H酵素を治療の有効量の式Ψで表される化合物と接触させることを含む、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼを阻害する方法を提供する。

【0033】

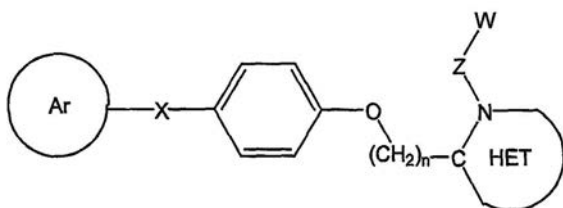
ロイコトリエンA4ヒドロラーゼを阻害する方法は、LTA4H酵素を治療の有効量の式：

【化16】



及び前記の任意のその亜属で表される化合物と接触させることを含む。例えば、本発明は、LTA4H酵素を治療の有効量の式：

【化17】



で表される化合物と接触させることを含む、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼを阻害する方法にも関する。

【0034】

更に、本発明は、哺乳動物に治療の有効量の式Ψで表される化合物又はその塩、水和物若しくはエステルを投与することを含む、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ関連障害を阻害する方法を提供する。いくつかの実施態様においては、障害は炎症に関連する。いくつかの実施態様においては、障害はアレルギー性炎症、急性炎症及び慢性炎症から選択される。

本発明はまた、哺乳動物に治療の有効量の式Ψで表される化合物及び5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 阻害剤 [例えばMK-0591 (Merck)、BAY-X1005 (Bayer)、及びR-(—)-2-[4-キノリン-2-イル-メトキシ)フェニル]-2-シクロペンチル酢酸] 及び/又は治療の有効量の式Ψで表される化合物及びロイコトリエンB4 (LTB4) アンタゴニスト [例えばSC41930 (Searle)、SC53228 (Searle)、アコレート (ザフィルルカスト; Zeneca)、シングレア (モンテルカスト; Merck)、アルテア (Ultair) (プラナルカスト; Ono/Smith-Kline Beecham)、エチル [4-[3-

10

20

30

40

50

[[4- [1- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] フェノキシ] メチル] ベンジル] オキシ] フェニル] - (イミノ) メチル] カルバメート (アメルバント (amelubant) ; Boehringer Ingelheim) 、 2- [3- [3- [(5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシビフェニル-4-イル) オキシ] プロポキシ] -2-プロピルフェノキシ] 安息香酸 (エタロシブ (etalocib) , Lilly) 及び CP-105696 (+) -1- (3S, 4R) - [3- (4-フェニル-ベンジル) -4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル] シクロペンタンカルボン酸, J Pharmacol Exp Ther 273:176-184 (1995)] を投与することを含む、炎症を治療する方法をも提供する。

【0035】

10

上の式Ⅱで表される属の化合物は、LTA₄H酵素阻害剤である。そういうものとして本化合物は、前記のように炎症性疾患及び障害の治療及び予防 (preventing) に有用性を有し、特に下記のような病態に対して有用性を有する。すなわち、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アテローム性動脈硬化症、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患 (IBD; クロウン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、又は乾癬のような病態であり、これらはそれぞれ疾患のある段階で過度の又は長期の炎症により特徴付けられる病態である。

【0036】

最近の研究では、本化合物はまた、アテローム性動脈硬化症、血栓症、脳卒中、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞の治療及び予防 (preventing) に対しても有用であることが示されている。

20

【0037】

本化合物は塩として提供することができる。用語「薬学的に許容可能な塩」は、その対イオンが薬学的に許容可能な非毒性の酸及び塩基に由来する塩を指す。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られる金属塩、又はリシン、N, N-ジアルキルアミノ酸誘導体 (例えばN, N-ジメチルグリシン、ピペリジン-1-酢酸及びモルホリン-4-酢酸)、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン) 及びプロカインから作られる有機塩が挙げられるがこれに限定されるものではない。本化合物が塩基性残基を含有する場合、本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、無機酸及び有機酸が挙げられる。例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩 (ベシレート)、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化物、塩化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

30

【0038】

便宜上及び明確化のために、本明細書、実施例及び特許請求の範囲に用いる特定の用語を以下に記載する。

40

【0039】

アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。低級アルキル基は、炭素原子1~6個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、並びにs-及びt-ブチル基などが挙げられる。好ましいアルキル基は、C₂₀又はそれ未満のアルキル基である。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、シクロアルキル基としては炭素原子3~8個の環状炭化水素基が挙げられる。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、及びノルボルニル基などが挙げられる。

【0040】

50

C₁～C₂₀炭化水素基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基及びその組合せが挙げられる。例としては、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基、アダマンチル基、及びナフチルエチル基が挙げられる。

【0041】

アルコキシ基又はアルコキシル基は、酸素原子を介して親構造に結合した炭素原子1～8個の直鎖状、分岐状、環状構造及びその組み合わせの基を指す。例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。低級アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含有する基を指す。

10

【0042】

アルコシアルキル基は、アルキル基を介して親構造に結合した3～8原子の直鎖状、分岐状、環状構造及びその組合せのエーテル基を指す。例としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基、及びエトキシプロピルなどが挙げられる。

【0043】

アルコシアリール基は、アリール基が親構造に結合している、アリール基に結合したアルコキシ置換基を指す。アリールアルコキシ基は、酸素原子が親構造に結合している、酸素原子に結合したアリール置換基を指す。置換されたアリールアルコキシ基は、酸素原子が親構造に結合している、酸素原子に結合した置換されたアリール置換基を指す。

【0044】

アシル基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合した炭素原子1～8個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族並びにその組合せの基を指す。アシル残基の1個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例としては、アセチル基、ベンゾイル基、プロピオニル基、イソブチリル基、*t*-ブトキシカルボニル基、及びベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。低級アシル基は、1～4個の炭素原子を含有する基を指す。

20

【0045】

アリール基及びヘテロアリール基は、5若しくは6員の芳香環基、又はO、N、若しくはSから選択されるヘテロ原子を0～3個含有する5若しくは6員の複素芳香環基；二環式9若しくは10員の芳香環系基、又はO、N、若しくはSから選択されるヘテロ原子を0～3個含有する二環式9若しくは10員の複素芳香環系基；又は三環式13若しくは14員の芳香環系基、又はO、N、若しくはSから選択されるヘテロ原子を0～3個含有する三環式13若しくは14員の複素芳香環系基を意味する。芳香族6～14員の炭素環式環としては、例えば、ベンゼン及びナフタレン、並びに本発明によればベンゾオキサラン (benzoxalane) 及び1以上の環が芳香族であるがすべてが芳香族である必要があるわけではない残基が挙げられる。5～10員の芳香族複素環式環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールが挙げられる。

30

40

【0046】

アリールアルキル基は、アリール残基がアルキル基を介して親構造に結合している置換基を指す。例としては、ベンジル基、及びフェネチル基などがあげられる。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール残基がアルキル基を介して親構造に結合している置換基を指す。例としては、例えばピリジニルメチル基、及びピリジニルエチル基などが挙げられる。ヘテロシクリルアルキル基は、ヘテロシクリル残基がアルキル基を介して親構造に結合している置換基を指す。例としては、モルホリノエチル基及びピロリジニルメチル基が挙げられる。

【0047】

複素環基は、1～3個の炭素原子がN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子

50

により置き換えられているシクロアルキル又はアリール残基を意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化され得、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化され得る。複素環の例としては、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール（置換基として存在するときは、一般にメチレンジオキシフェニル基という）、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、ジオキサン、及びテトラヒドロフランなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、複素環が芳香族である複素環基の下位集合であることが注意されるべきである。ヘテロシクリル残基の例としては更に、ピペラジニル基、2-オキソピペラジニル基、2-オキソピペリジジニル基、2-オキソピロリジニル基、2-オキソアゼピニル基、アゼピニル基、4-ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリル基、キヌクリジニル基、イソチアゾリジニル基、ベンゾイミダゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、チアモルホリニル基、チアモルホリニルスルホキシド基、チアモルホリニルスルホン基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基及びテトラヒドロキノリニル基が挙げられる。

10

【0048】

酸素複素環基は、環に少なくとも1つの酸素原子を含有する複素環基である；それは更なる酸素原子、及び他のヘテロ原子を含有することができる。硫黄複素環基は、環に少なくとも1つの硫黄原子を含有する複素環基である；それは更なる硫黄原子、及び他のヘテロ原子を含有することができる。窒素複素環基は、環に少なくとも1つの窒素原子を含有する複素環基である；それは更なる窒素原子、及び他のヘテロ原子を含有することができる。

20

【0049】

酸素ヘテロアリール基は、酸素複素環基の下位集合である；例としては、フラン及びオキサゾールが挙げられる。硫黄ヘテロアリール基は、硫黄複素環基の下位集合である；例としては、チオフェン及びチアジンが挙げられる。窒素ヘテロアリール基は、窒素複素環基の下位集合である；例としては、ピロール、ピリジン及びピラジンが挙げられる。

30

【0050】

飽和含窒素複素環基は、窒素複素環基の下位集合である。飽和含窒素複素環基は、少なくとも1つの窒素原子を含有し、並びに更なる窒素原子、及び他のヘテロ原子を含有することができる。例としては、ピロリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、モルホリン、及びチオモルホリンが挙げられる。

【0051】

置換されたアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、及びヘテロシクリル基などは、各残基中の3個までのH原子が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基（アルコキシカルボニル基ともいう）、カルボキサミド基（アルキルアミノカルボニル基ともいう）、シアノ基、カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基で置き換えられているアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。

40

【0052】

用語「ハロゲン原子」及び「ハロ基」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を指す。

【0053】

本発明の化合物が放射能標識された形で存在し得ること、すなわち本化合物が、通常自

50

然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含有する1以上の原子を含有し得ることは容認されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、及び塩素の放射性同位体としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げられる。前記放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は、本発明の範囲内にある。トリチウム化された、すなわち ^3H 放射性同位体、及び炭素14、すなわち ^{14}C 放射性同位体は、その調製容易性と検出能とのために特に好ましい。放射能標識された本発明の式Ⅱで表される化合物及びそのプロドラッグは一般に、当業者によく知られた方法により調製することができる。好都合には、そのような放射能標識された化合物は、放射能標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な放射能標識された試薬を使用して、実施例及び反応工程式に開示された方法を実施することにより調製することができる。

10

【0054】

本明細書に使用されるように、そして当業者なら理解するように、「化合物」の詳述は、その化合物の塩、溶媒和物、共結晶及び包摂錯体を含むことを意味する。それはまた、結晶形態にある本化合物のすべての多形相をも含む。

【0055】

用語「溶媒和物」は、固体状態にある式Ⅱで表される化合物であって、そこでは適当な溶媒分子が結晶格子に組み込まれている化合物を指す。治療的投与に適した溶媒は、投与用量において生理学的に許容可能なものである。治療的投与に適した溶媒の例は、エタノール及び水である。水が溶媒であるとき、溶媒和物は水和物と言われる。一般に、溶媒和物は化合物を適当な溶媒に溶解し、冷却して又は反溶媒 (antisolvent) を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲条件下に乾燥されるか又は共沸される。共結晶は、独特な結晶形を生じるように構成された2以上の別個の分子の組合せであり、その物理的特性がその純粋な構成物質の特性と異なるものである。医薬的共結晶は、最近、イトラコナゾール [Remenar et al. J. Am. Chem. Soc. 125, 8456-8457 (2003)] を参照のこと] 及びフルオキセチンのような薬物の溶解性、製剤及び生体利用率を改善するために、重要な興味の対象になってきた。包摂錯体は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176-177に記載されている。最も一般的に用いられる包摂錯体は、シクロデキストリンとの包摂錯体であり、そして米国特許第5,324,718号及び第5,472,954号明細書に記載されているように、追加された添加剤及びポリマー (単数又は複数) を含む状態で又は含まない状態で、天然及び合成のすべてのシクロデキストリン錯体が、特に特許請求の範囲内に包含される。Remington並びに'718及び'954特許の開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

30

【0056】

本明細書に記載する化合物は、不斉中心を含有することができ、それにより、鏡像体、ジアステレオマー、及びその他の立体異性体を生じ得る。各キラル中心は、絶対立体化学の用語で、(R) - 又は (S) - として定義し得る。本発明は、全てのそのような可能な異性体並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(R) - 及び (S) - 異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて製造することができるし、又は従来技術を用いて光学分割することができる。接頭辞「rac」は、ラセミ化合物を指す。本明細書に記載する化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含むときで他に特に指定されない場合は、化合物は、E及びZ幾何異性体を両方とも含むことを意味する。本明細書に現れる任意の炭素-炭素二重結合の立体配置の表示は、便宜上のみ選択され、明示的に述べない場合は、特定の立体配置を示すことを意味しない。従って、Eとして勝手に描かれた炭素-炭素二重結合は、Z、E、又は両者の任意の割合の混合物であり得る。同様に、すべての互変異性体が含まれることも意味する。

40

【0057】

50

本明細書で使用するラセミ体化合物、アンビスケールミック (ambiscalemic) 化合物及びスケールミック (scalemic) 化合物又は鏡像体的に純粋な化合物の図式的表示は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985) を引用している：楔形の実線及び破線は、キラルな要素の絶対配置を示すために使用され；波線及び単一の細線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；並びに楔形の輪郭線及び点線又は破線は不定の絶対配置の鏡像体的に純粋な化合物を示す。

【0058】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願中至る所に出てくる。そのような用語は当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含むプロセスの文脈において使用される。その文脈において、保護基は、保護しなければ官能基が反応するであろうがその反応が望ましくないようなプロセスの工程の間中、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程での反応を妨害するが、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去、すなわち「脱保護」は、官能基が妨害する反応（単数）又は反応（複数）の完結後に行なわれる。従って、本発明のプロセスにおいて指定されるように、一連の試薬が指定されるとき、当業者は、「保護基」として適しているような基を容易に想定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的教科書、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991] において論じられている。前記教科書は

【0059】

有機化学者により使用される略語の包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に出ている。「Standard List of Abbreviations」という表題の表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0060】

一般に、本発明の化合物は、例えば、下記のような一般的反応工程式に例示される方法により、又はその修正方法により、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手法を用いて、製造することができる。これらの反応においては、それ自体知られているがしかし本明細書に記述しない変形形態を使用することも可能である。例えば適切に置換されたベンゾイミダゾール環の場合には、出発物質は、市販品として入手可能であるか、実施例に記載されているようにして合成されるか、又は当業者によく知られている方法により得ることができる。

【0061】

LTA4H阻害剤は、前臨床試験において有効な抗炎症剤であることが示されている。例えば、LTA4H阻害剤SC57461の齧歯動物への経口投与により、生体外マウス血中及び生体内ラット腹膜におけるイオノホア誘導のLTB4産生を阻害する結果が得られた (Kachur et al., 2002, J. Pharm. Exp. Ther. 300 (2), 583-587)。更に、同じ阻害剤化合物による8週間の治療では、霊長類モデル動物の大腸炎症状が著しく改善された (Pennings, 2001, Curr. Pharm. Des. 7 (3): 163-179)。霊長類動物に発症する自然発生的大腸炎は、ヒトIBDに非常によく似ている。従って、当業者は、LTA4Hモデルにおける肯定的な結果がヒトIBD及び他のヒト炎症性疾患における治療的有用性の予測となることを受け入れる。

【0062】

炎症反応は、痛み、温度上昇、発赤、腫脹、若しくは機能低下、又はこれらの症状の2以上の組合せにより特徴付けられる。炎症、炎症性疾患又は炎症媒介疾患若しくは病態という諸用語は、急性炎症、アレルギー性炎症、及び慢性炎症を含むがこれに限定されるものではない。

【0063】

自己免疫疾患は、慢性炎症と関連する。約75の異なる自己免疫疾患が知られており、これらは2つの型、すなわち器官特異性（主として1つの器官に向けられる）及び非器官特異性（多器官に影響する）に分類することができる。

【0064】

器官特異性自己免疫疾患の例は、膵臓に影響するインスリン依存性糖尿病（I型）、甲状腺に影響する橋本甲状腺炎及びグレーブス病、胃に影響する悪性貧血、副腎に影響するクッシング病及びアジソン病、肝臓に影響する慢性活動性肝炎；多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、セリアック病、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）並びに強直性脊椎炎である。

【0065】

非器官特異性自己免疫疾患の例は、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、全身性狼瘡及び重症筋無力症である。

【0066】

更に、本発明の化合物、組成物及び方法は、癌治療に有用である。ロイコトリエン合成は、食道癌、脳腫瘍、膵臓癌、結腸癌を含む様々な型の癌と関連することが示されている。

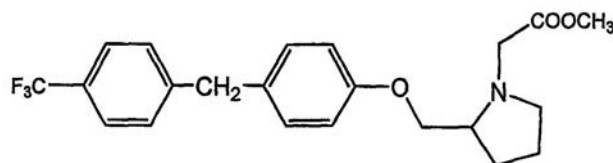
【0067】

用語「治療又は予防（preventing）する方法」は、脂質障害に関連する症状及び／又は影響からの改善、予防又は軽減を意味する。本明細書で使用される用語「予防（preventing）」は、急性のエピソードを未然に防ぐか又は緩和するために、事前に薬物を投与することを指す。医術の当業者（そのために本方法クレームが向けられている）は、「予防する（prevent）」という用語が絶対的用語ではないことを認識している。医術において、その病態の可能性又は重症度を実質的に少なくするための薬物の予防的（prophylactic）投与を指すことは理解されるし、このことが出願人の特許請求の範囲において意図する意味である。本明細書で使用されるように、患者の「治療」に対する言及は、予防（prophylaxis）を含むことを意味している。本出願全体に渡って、様々な参考文献を引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0068】

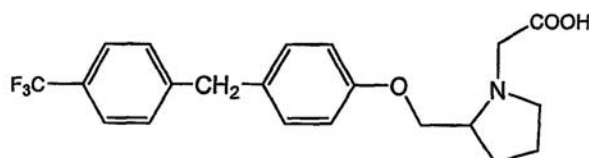
本発明の化合物を「投与すること」は、対象において化合物の有効レベルを与えるように、プロドラッグ形態（例えばエステル）を投与することを含む。用語「プロドラッグ」は、生体内でより活性となる化合物を指す。生体内での活性化は、化学的作用により又は酵素の媒介により起こり得る。胃腸管内の微生物叢も生体内での活性化に寄与し得る。プロドラッグとして使用される一般的エステルは、メチル、エチル及びオキサアルキルエステルである。例えば、適当な状況下では、

【化18】



は、

【化19】



10

20

30

40

50

のプロドラッグと見なすことができる。

【0069】

様々な投与経路が可能であり、投与経路としては、治療される疾患又は病態に応じて、非経口（例えば静脈内、動脈内、筋肉内、皮下注射）、経口（例えば食事又は吸入による）、局所、鼻、直腸、又は持続放出ミクロ担体経路が挙げられるが必ずしもこれに限定されるものではない。経口、非経口及び静脈内投与が好ましい投与方法である。

【0070】

用語「哺乳動物」は、その辞書的意味で使用される。ヒトは哺乳動物の群に含まれ、ヒトが好ましい対象であろう。

【0071】

式Ⅱで表される化合物をそのままの化学物質として投与することは可能であるが、化合物を医薬組成物として与えるのが好ましい。更なる観点によれば、本発明は、式Ⅱで表される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物を、1以上の薬学的担体及び場合により1以上の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。担体（単数又は複数）は、他の製剤成分と適合性がよく医薬組成物の受容者（recipient）に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。

【0072】

製剤には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び関節内を含む）、直腸及び局所（皮膚、頬内、舌下及び眼内を含む）投与に適した製剤が含まれる。もっとも適した経路は、受容者の病態と障害によって決めることができる。製剤は、好都合には、単位投与形態で提供することができ、薬学の技術においてよく知られている任意の方法で調製することができる。すべての方法は、式Ⅱで表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物（「活性成分」）を、1以上の補助的な成分を構成する担体とともに配合する工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、均等に十分に配合し、次いで、必要なら、その生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。

【0073】

経口投与に適した本発明の製剤は、各々所定の量の活性成分を含むカプセル剤、カシエ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤（微粒化及びナノ粒子散剤を含む）若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型液体乳剤若しくは油中水型液体乳剤として提供することができる。活性成分はまた、巨丸剤、舐剤又はパスタ剤として提供することができる。

【0074】

錠剤は、場合により1以上の補助的な成分とともに、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒のような流動性の形態にある活性成分を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造することができる。錠剤は場合によりコーティングしたり刻み目をつけたりすることができ、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。

【0075】

医薬組成物は、「薬学的に許容可能な不活性担体」を含むことができ、この表現は、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤などを含む1以上の不活性賦形剤を含むことを意味する。必要に応じて、開示される組成物の投薬錠剤は標準的な水性又は非水性手法によりコーティングすることができる。「薬学的に許容可能な担体」は、制御放出手段をも包含する。

【0076】

本発明の組成物は更に、場合により、他の治療成分、アンチケーキング剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤、乾燥剤、可塑剤、及び染料などを含むことができる。しかしなが

10

20

30

40

50

ら、任意のそのような選択的成分は当然、製剤の安定性を保証するために、本発明の化合物と適合性がよいものでなければならない。成人に対する投与量範囲は、一般に、経口で $0.1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ / 日である。錠剤、又は個別単位で提供される他の投与形態は、便利には、そのような投与量で、又は例えば、 $0.1 \text{mg} \sim 500 \text{mg}$ 、通常約 $5 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ を含む複数の同じ単位として、有効な量の本発明の化合物を含有することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。しかしながら、用いる投与量は、患者の年齢及び性別、治療されるまさにその障害、及びその重症度を含む多数の因子に依存するものである。投与頻度は、個々の化合物の薬力学及び投与形態の製剤に依存するものであり、当該技術分野でよく知られている方法により最適化され得る（例えば制御又は持続放出錠剤、腸溶コーティングなど）。

10

【0077】

併用療法は、各々別々に製剤化して投与する2以上の薬剤を投与することにより、又は2以上の薬剤を単一製剤にして投与することにより達成することができる。他の組み合わせもまた、併用療法に包含される。例えば、2つの薬剤を一緒に製剤化して、第3の薬剤を含有する別の製剤と併せて投与することができる。併用療法において2以上の薬剤を同時に投与することができるが、一方で2以上の薬剤を同時に投与する必要はない。例えば、第1の薬剤（又は複数薬剤の組み合わせ）の投与は、第2の薬剤（又は複数薬剤の組み合わせ）の投与より数分前、数時間前、数日前、又は数週前に行なうことができる。従って、2以上の薬剤を、相互に数分以内に、又は相互に任意の時間数以内に、又は相互に任意の日数若しくは週数以内に投与することができる。ある場合には、更にもっと長い間隔でさえも可能である。

20

【0078】

多くの場合、併用療法で使用する2以上の薬剤は同じ時に患者の体内にあることが望ましいのであるが、一方で2以上の薬剤が同じ時に患者の体内にある必要はない。併用療法はまた、併用して使用する1以上の薬剤の投与を2回以上含むこともできる。例えば、もし薬剤Xと薬剤Yを併用して使用する場合、それらを順次に1回以上任意の組み合わせで、例えば、順序 $X-Y-X$ 、 $X-X-Y$ 、 $Y-X-Y$ 、 $Y-Y-X$ 、 $X-X-Y-Y$ などで投与することができる。

【0079】

LTA4H阻害剤として、式Ⅱで表される化合物は、とりわけ、炎症の治療及び予防（preventing）において有用性を有する。前記化合物及び組成物は、有利には、炎症性病態の治療及び予防（preventing）に有用な他の薬剤、及びアテローム性動脈硬化症、血栓症、脳卒中、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性跛行、腹部大動脈瘤及び心筋梗塞の治療及び予防（preventing）のために有用な他の薬剤との併用で使用するすることができる。そのような薬剤としては、FLAP阻害剤及びLTB4アンタゴニストが挙げられる。

30

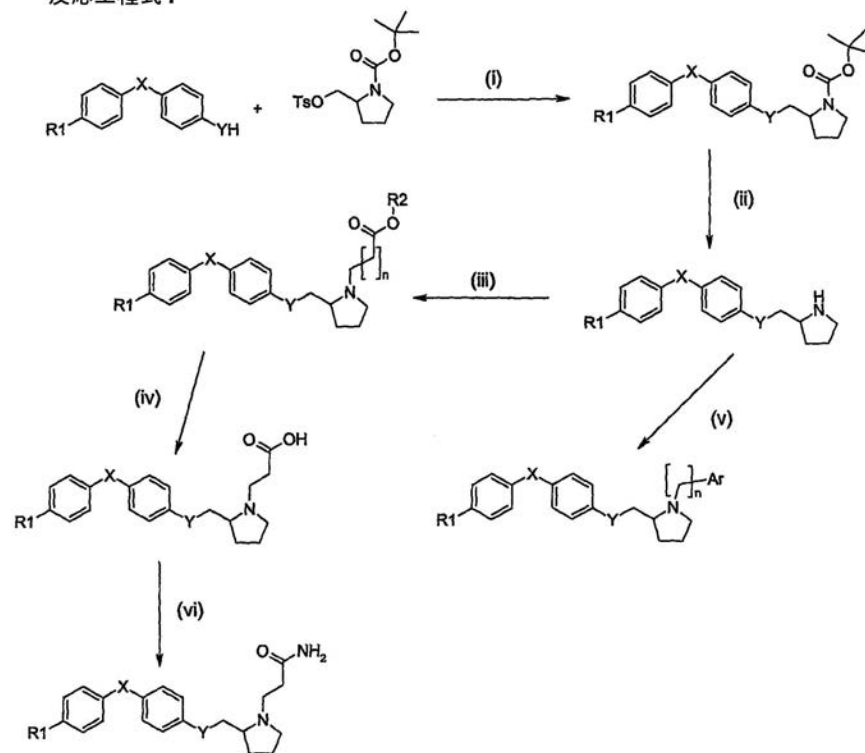
【0080】

一般に、本発明の化合物は、例えば下記のような一般的な諸反応工程式で説明される方法により、又はその修正形態により、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手法を使用して、製造することができる。

40

【化 20】

反応工程式 I



R1 = H, OCF₃, Ph, Cl, Me, CF₃, F
 X = C, O, CH₂NH, CH₃CO, CO, NH
 Y = O, N, S
 R2 = H, Me, Et
 Ar = ピリジル基, オキサジアゾール基
 n = 0, 1, 2

反応工程式 1: (i) NaH/DMF or K₂CO₃/DMF, (ii) HCl, エーテル又はジオキサン, (iii) Br(CH₂)_nCO₂R₂, Et₃N, (iv) 2N NaOH or 2M HCl, (v) ArCH₂Cl, Et₃N, (vi) SOCl₂, NH₃/MeOH

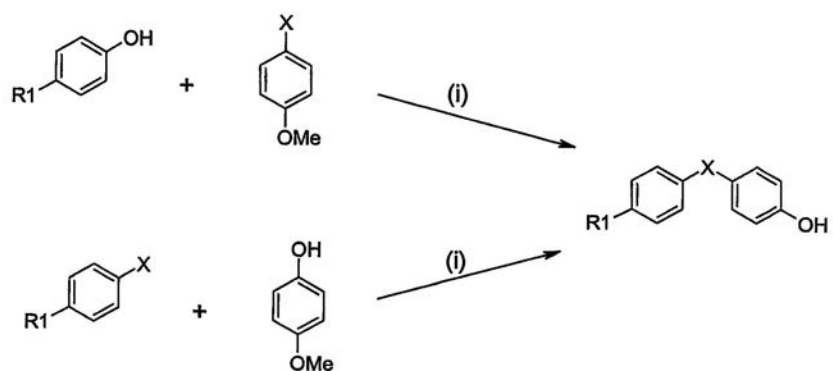
10

20

30

【化 2 1】

反応工程式 II



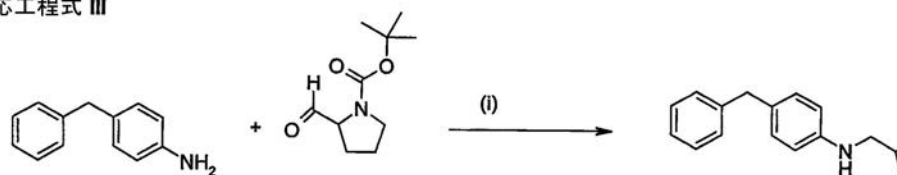
10

X = Br, I; R1 = 反応工程式 I の定義と同じ

反応工程式 II: (i) (a) CuI, Cs₂CO₃, N,N-ジメチルグリシン, (b) BBr₃, CH₂Cl₂

20

反応工程式 III

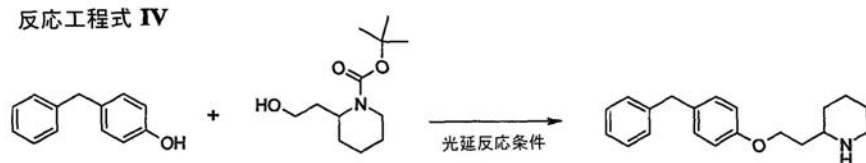


反応工程式 III : (i) (a) Na(OAc)₃, (b) 2M HCl

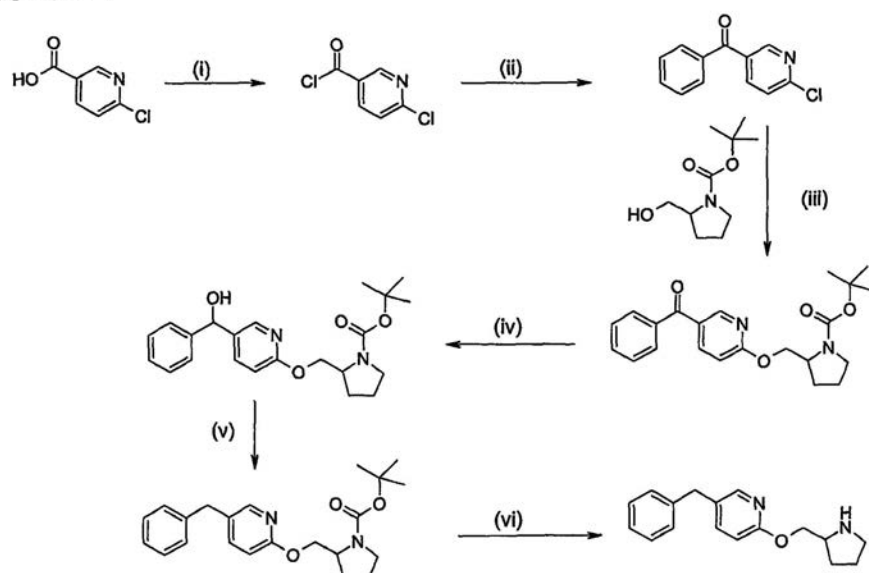
30

【化 2 2】

反応工程式 IV



反応工程式 V



反応工程式 V: (i) SOCl_2 (ii) benzene, AlCl_3 (iii) 60% NaH, (iv) $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$, (v) H_2 , Pd/C, (vi) 2M HCl エーテル

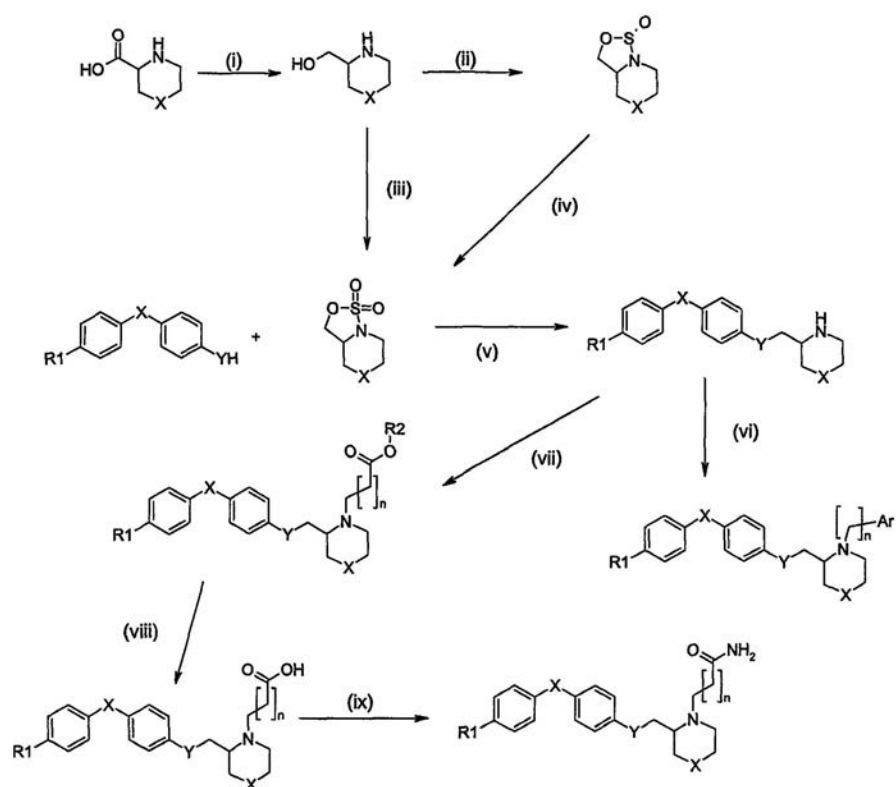
10

20

30

【化 2 3】

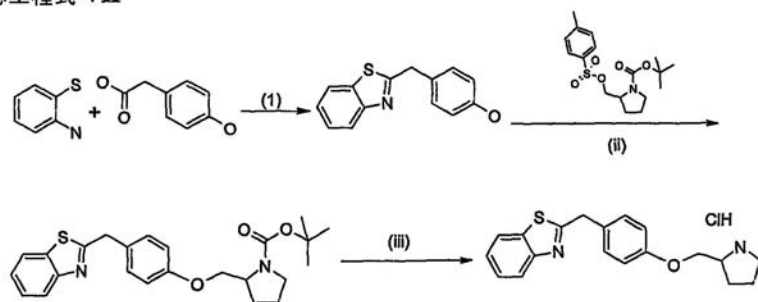
反応工程式 VI



反応工程式 VI: (i) (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, (b) 4M HCl , ジオキサン; (ii) SOCl_2 , CH_2Cl_2 ; (iii) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 ; (iv) NaIO_4 , RuCl_3 ; (v) K_2CO_3 , DMF ; (vi) ArCH_2Cl , Et_3N ; (vii) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_2$; (viii) 2N NaOH 又は 2M HCl ; (ix) (a) SOCl_2 , (b) NH_3/MeOH

【化 2 4】

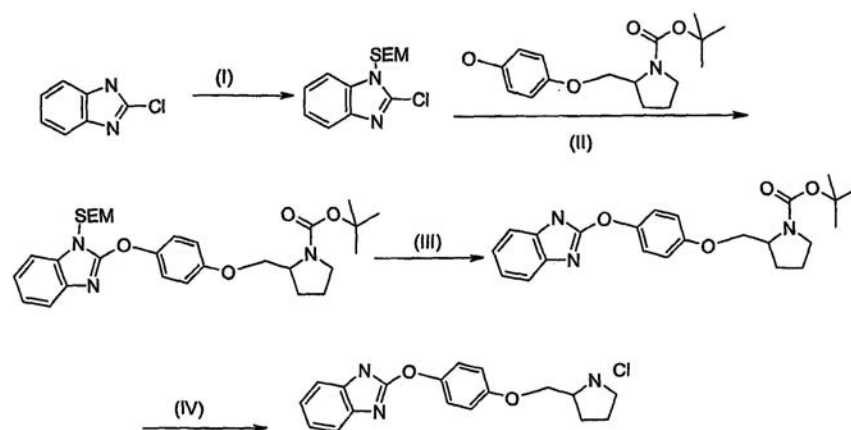
反応工程式 VII



10

反応工程式 VII: (i) 150 °C, (ii) NaH, DMF, (iii) HCl, ジオキサン

反応工程式 VIII



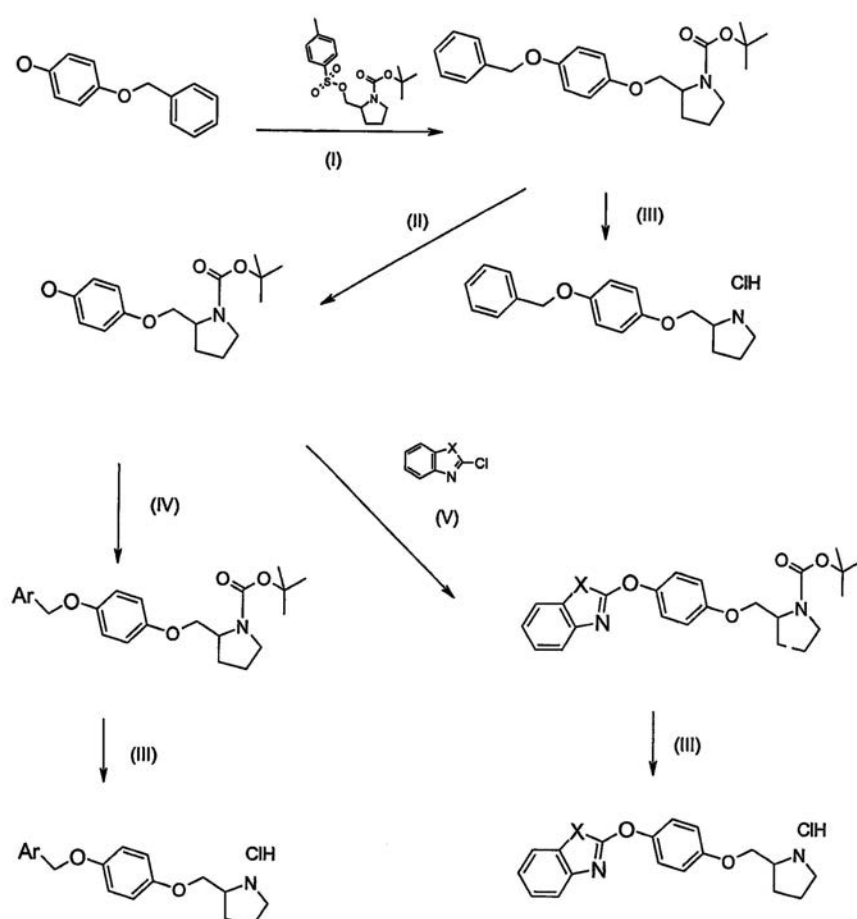
20

反応工程式 VIII: (i) NaH, SEMCl, DMF, (ii) CsCO₃, DMF, (iii) TBAF, THF, (iv) HCl, ジオキサン

30

【化 2 5】

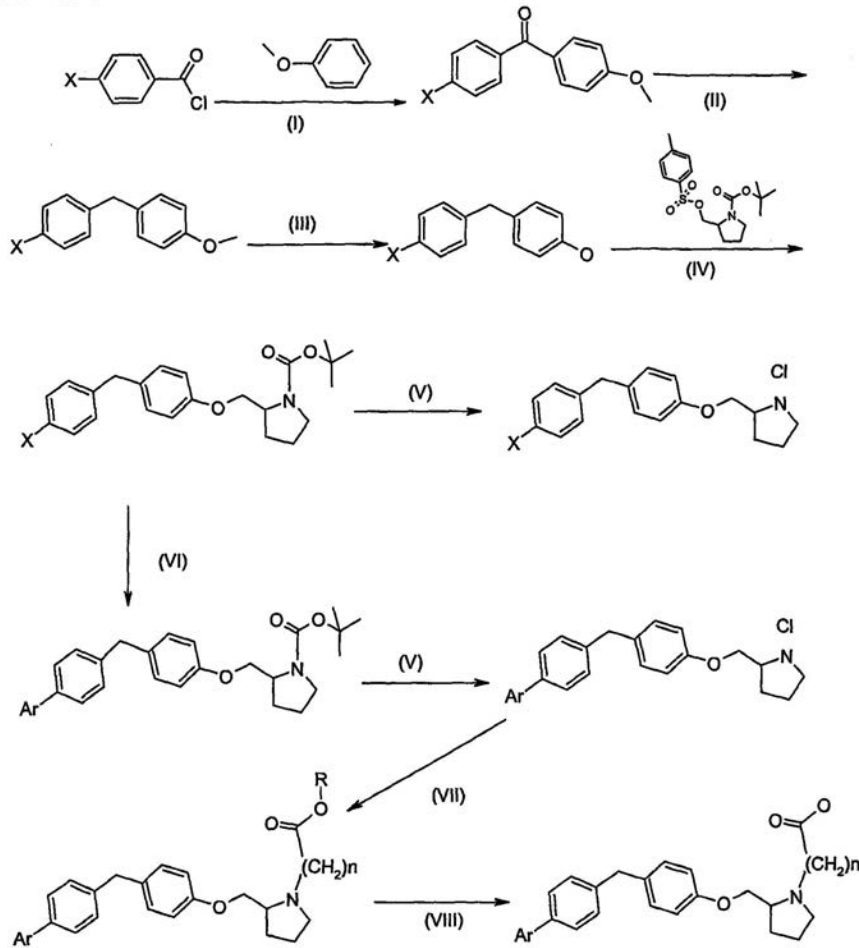
反応工程式 IX



反応工程式 IX: (I) NaH, DMF, (II) H₂, Pd/C, EtOH/THF, (III) HCl, ジオキサン, (IV) Cs₂CO₃, DMF, (V) Cs₂CO₃, アセトン, MeCN

【化 2 6】

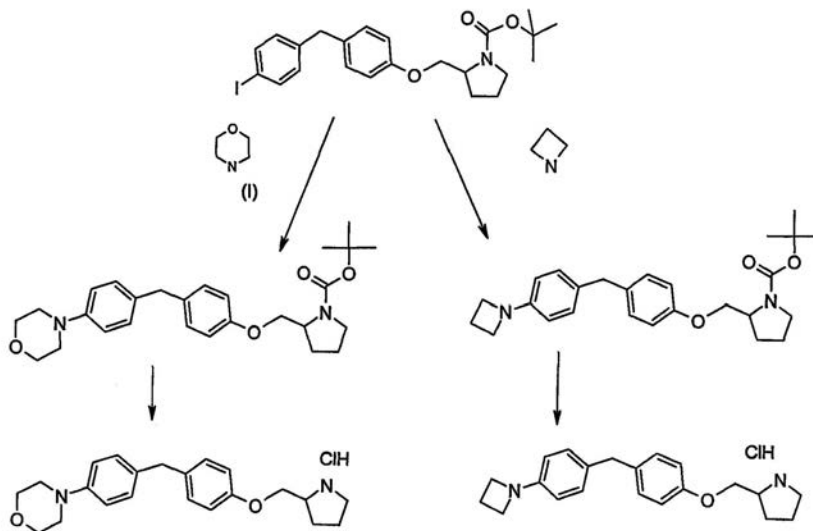
反応工程式 X



反応工程式X: (I) AlCl_3 , ニトベンゼン, (II) Et_3SiH , TFA, (III) BBr_3 , CH_2Cl_2 , (IV) NaH , DMF, (V) HCl , ジオキサン, (VI) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{CsCO}_3$, DME/EtOH/ H_2O , (VII) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, 塩基, (VIII) NaOH 又は HCl .

【化 2 7】

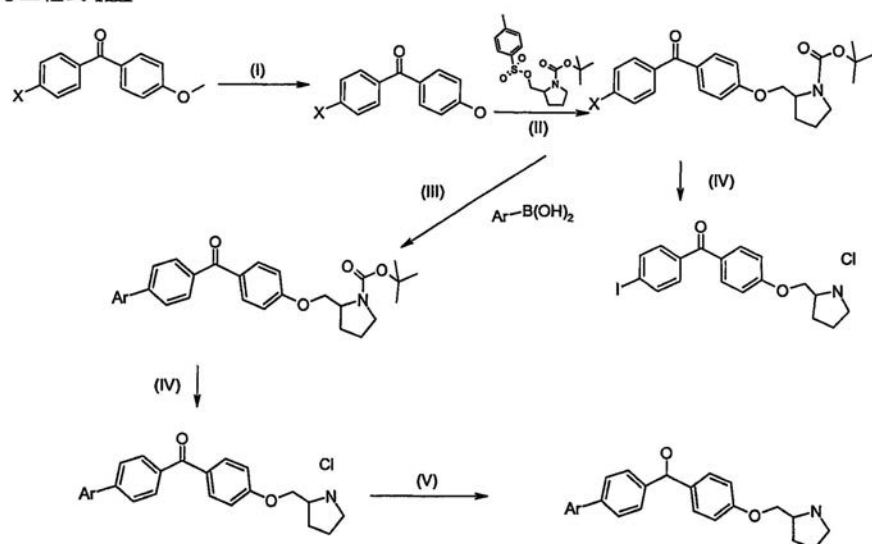
反応工程式 XI



反応工程式 XI: (I) $\text{Pd}(\text{dba})_3/\text{t-Bu}_3\text{P}$, NaOtBu /トルエン, (II) HCl , ジオキサン

【化 2 8】

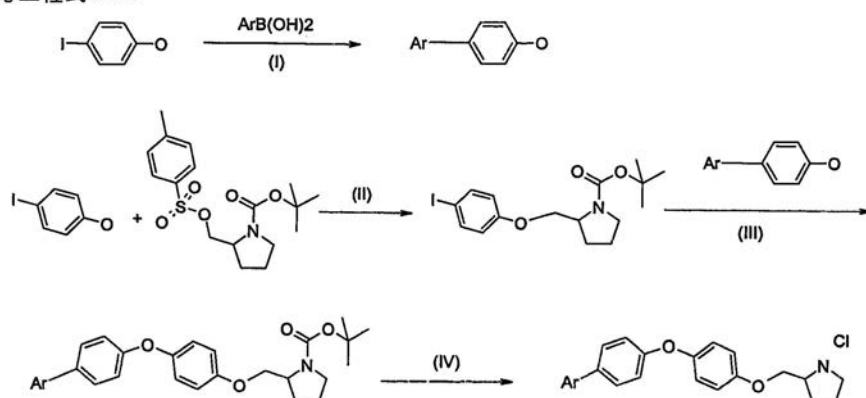
反応工程式 XII



反応工程式 XII: (I) BBr₃, CH₂Cl₂, (II) NaH, DMF, (III) Pd(OAc)₂/PPh₃/CsCO₃, DME/EtOH/H₂O, (IV) HCl, ジオキサン, (V) NaBH₄, EtOH

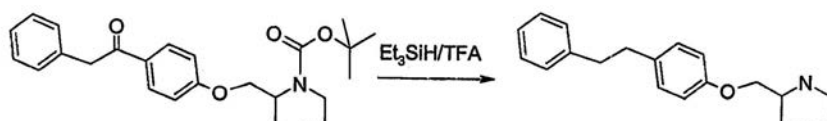
【化 2 9】

反応工程式 XIII



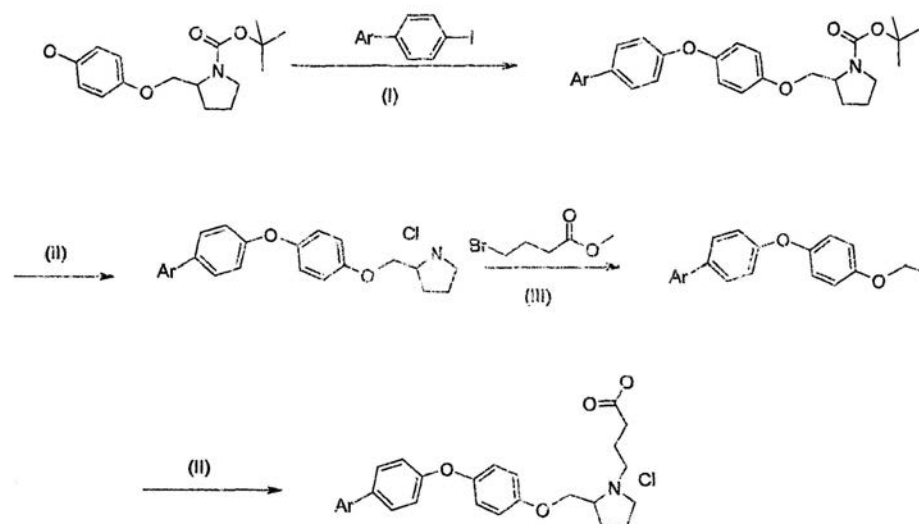
反応工程式 XIII: (I) Pd(OAc)₂/PPh₃/K₂CO₃, DME/EtOH/H₂O, (II) NaH, DMF, (III) CS₂CO₃/(CH₃)₂NCH₂Cl, Cul/ジオキサン/98 oC, (IV) HCl, ジオキサン

反応工程式 XIV



【化 3 0】

反応工程式 XV



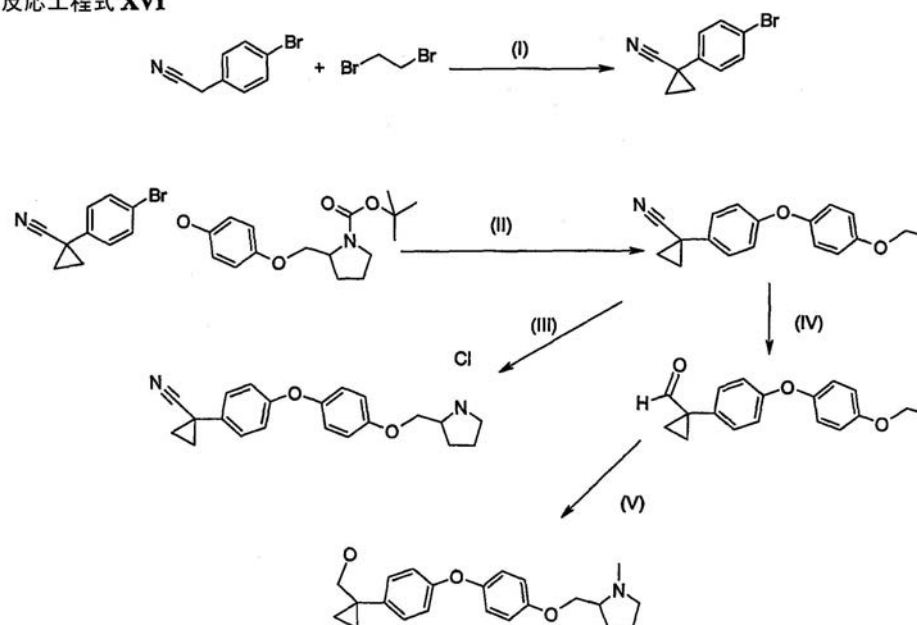
反応工程式 XV: (I) Cs₂CO₃/(CH₃)₂NCH₂CO₂H, CuI/ジオキサン/88 °C, (II) HCl, ジオキサン, (III) K₂CO₃, DMF

10

20

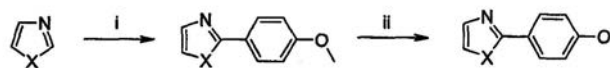
【化 3 1】

反応工程式 XVI



反応工程式 XVI: (I) TBAB/NaOH(50%), トルエン, (II) CS₂CO₃/(CH₃)₂NCH₂CO₂H, CuI/ジオキサン/98 °C, (III) HCl, ジオキサン
(IV) DIBAL, トルエン, (V) NaBH₄/EtOH

反応工程式 XVII



X = O, S

反応工程式 XVII: (i) n-BuLi, THF, -78°C; (b) ZnCl₂, -78 -65°C (c) ArBr, (Ph₃P)₄Pd, rt-65°C; ii) BBr₃, CH₂Cl₂, -78-rt, 16h;

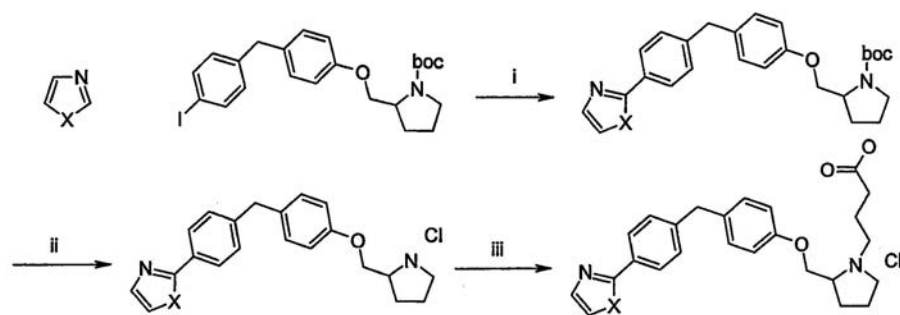
10

20

30

【化 3 2】

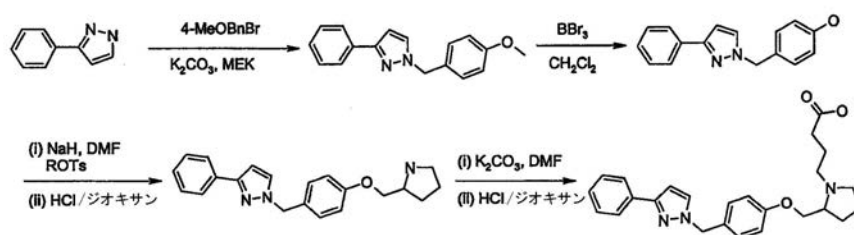
反応工程式 XVIII



i) (a) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C ; (b) ZnCl_2 , $-78 - 65^\circ\text{C}$; (c) ArBr , $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, rt- 65°C ; ii) HCl, ジオキサン,
iii) プロモエステル, K_2CO_3 , DMF; (b) $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; (c) HCl

10

反応工程式 XIX

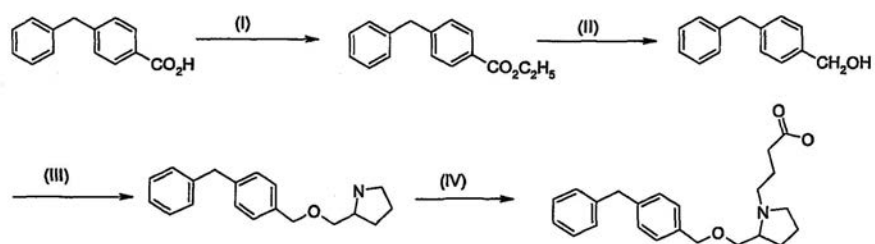


反応工程式 XIX: (i) 4-MeOBnBr, K_2CO_3 , MEK, (ii) BBr_3 , CH_2Cl_2 , (iii) (a) NaH , DMF/HCl / ジオキサン, ピロリジントシレート
(b) HCl / ジオキサン, (iv) (a) K_2CO_3 , DMF, HCl, dioxane

20

【化 3 3】

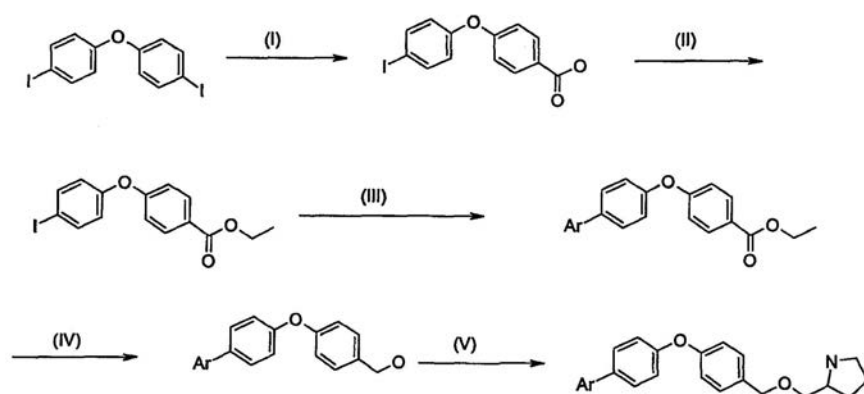
反応工程式 XX



10

反応工程式 XX: (I) (a) (COCl)₂, EtOH, Et₃N, (II) LiAlH₄, THF, (III) NaH, ピロリジントシレート, DMF, (IV) K₂CO₃, プロモブチル酸

反応工程式 XXI



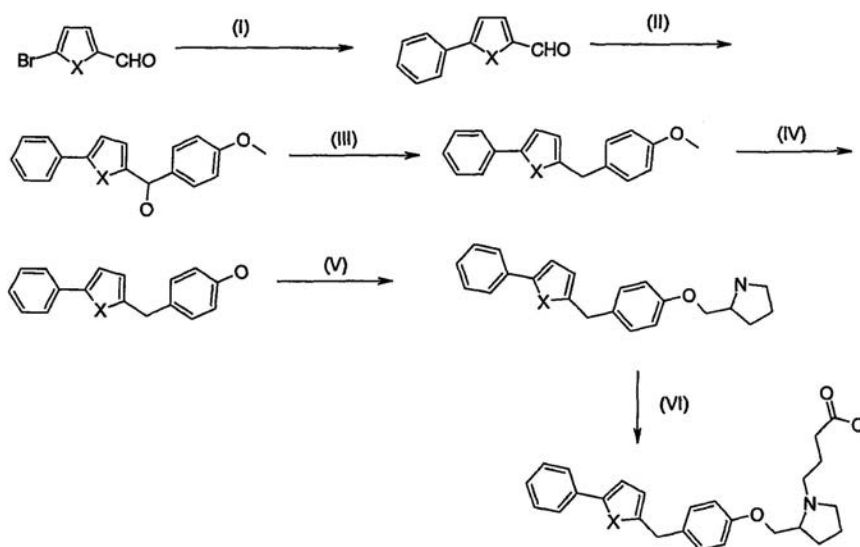
20

反応工程式 XXI: (I) n-BuLi, -78 °C, CO₂, (II) (COCl)₂, EtOH, TEA, (III) ArB(OH)₂, (Ph)(IV) LiAlH₄xane, (V) NaH, ピロリジントシレート, DMF

30

【化 3 4】

反応工程式XXII



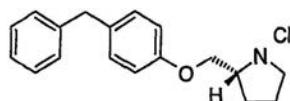
反応工程式XXII: (I) ArB(OH)_2 , Pd/C, $\text{i-PrOH/H}_2\text{O}$, reflux, (II) ArBr , $n\text{-BuLi}$, -78°C , THF, (III) Et_3SiH , TFA, (IV) BBr_3 , CH_2Cl_2 , (V) NaH , pyrrolidine tosylate, DMF, (VI) alkyl halide, K_2CO_3 , DMF

以下の具体的非限定的な実施例は、本発明についての例示的なものである。

【0081】

実施例 1

【化 3 5】



【0082】

工程 1

(R)-2-(4-ベンジルフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

(R)-Boc-プロリノール (500 mg, 2.48 mmol) / ピリジン (1.5 mL) 溶液に、 0°C でトシルクロリド (565 mg, 2.96 mmol) / ピリジン (1 mL) を添加し、得られた混合物を 0°C で 20 分間攪拌し、そのあと放置して室温まで温めた。混合物をその温度で 8 時間攪拌した。得られた懸濁液から溶媒を除去し、粗生成物に 1 N HCl 水溶液を添加して、 EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、そのあと水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、表題生成物 (800 mg, 91%) を濃厚油状物として得た。
 MS; m/z 378 ($M+\text{Na}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.38 (m, 9H), 1.79 (mm, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.26–3.32 (m, 3H), 3.88–3.97 (m, 2H), 4.07–4.14 (m, 2H), 7.34 (br s, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$); HPLC (ELSD); 99%.

【0083】

工程 2

(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-ベンジルーフェノール (103 mg, 0.56 mmol) / DMF (1 mL) 溶液に、

0℃で95% NaH (19 mg, 0.75 mmol) を添加し、得られた混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物に、工程1からのトシレート (200 mg, 0.56 mmol) / DMF (2 mL) 溶液を5分間にわたり滴下し、反応を95℃で10時間加熱した。混合物を濃縮し、水を添加して、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、そのあと水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (150 mg, 73%) を固体として得た。MS; m/z 368 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.46 (m, 9 H), 1.84–2.03 (m, 4 H), 3.39 (m, 2 H), 3.73–3.93 (m, 3 H), 4.10 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.26 (m, 3 H); HPLC (UV), 99.8%.

10

【0084】

工程3

(R)-2-(4-ベンジルフェノキシメチル)ピロリジン:

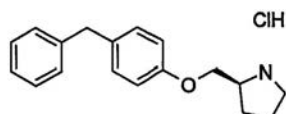
工程2からの生成物 (4.5 g, 2.48 mmol) / ジオキサン (2 mL) 溶液に、室温で4M HCl / ジオキサン (8 mL) を添加し、得られた混合物をその温度で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、濃厚油状物を得た。油状物をエーテルと共に摩砕して、白色固体 (2.5 g) を得た。固体をトルエン (20 mL) で再結晶して、表題生成物 (1.8 g, 53%) を結晶性固体として得た。MS; m/z 268 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.73 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 4.13 (dd, 1 H, J₁=7.2 Hz, J₂=6.4 Hz), 4.19 (dd, 1 H, J₁=8.8, J₂=3.2 Hz), 6.91 (d, 2 H, J=6.8 Hz), 7.15–7.20 (m, 5 H), 7.27 (m, 2 H); HPLC (UV); 97.4%.

20

【0085】

実施例2

【化36】



30

【0086】

工程1

(S)-2-(4-(4-スルホニルオキシメチル)ベンジル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

S-(+)-1-Boc-2-ピロリジンメタノール (22 g, 110 mmol) / ピリジン (56 mL) 溶液 (0℃) に、p-トルエンスルホンクロリド (22.9 g, 120 mmol) / ピリジン (56 mL) 溶液を5分間にわたり少しずつ添加した。その結果生じた淡黄色反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。ピリジンを真空中で除去した。粗製油状物を酢酸エチル (400 mL) 中に抽出し、それから順次に0.5M HCl (100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (39 g, >100%) を黄色油状物として得た。

40

【0087】

工程2

(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-ヒドロキシジフェニルメタン (0.77 g, 4.18 mmol) / 無水DMF (22.5 mL) 溶液 (0℃) に、60% NaH / 鉱油分散液 (0.23 g, 5.75 mmol)

50

を5分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを0℃で45分間攪拌し、そのあと工程1からのトシレート(1.50g, 4.22mmol)/DMF(11mL)溶液を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出し、それから順次に水、飽和NaHCO₃水溶液、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(1.8g, >100%)を黄褐色油状物として得た。

【0088】

工程3

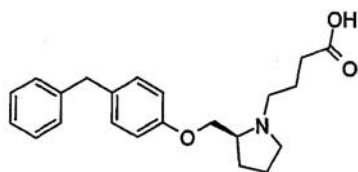
(S)-2-(4-ベンジルフェノキシメチル)ピロリジン:

工程2からの生成物(2.9g, 7.89mmol)の溶液に、周囲温度で4M HCl/ジオキサン(15mL)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、灰色がかった白色固体を得た。固体をエーテルと共に摩砕して、実施例2(2.0g, 74%)を白色固体として得た。MS; m/z 268 (M+H): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.13 (dd, 1H, J₁=7.2Hz, J₂=6.4Hz), 4.19 (dd, 1H, J₁=8.8, J₂=3.2Hz), 6.91 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.15-7.20 (m, 5H), 7.27 (m, 2H).

【0089】

実施例3

【化37】



【0090】

工程1

4-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル:

実施例2(1.5g, 4.94mmol)/DMF(23mL)溶液に、炭酸カリウム(1.4g, 10.1mmol)及び4-ブロモ酪酸メチル(0.72mL, 6.26mmol)を添加した。得られたスラリーを周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮して、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機部分を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物をヘキサン/EtOAc(勾配方式)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.73g, 40%)を黄色油状物として得た。

【0091】

工程2

4-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酪酸:

工程1からの生成物(0.13g, 0.35mmol)の溶液に、2N NaOH(0.29mL, 0.58mmol)及び80%MeOH/H₂O(4mL)を添加した。得られたスラリーを50℃で67時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、残渣に水を添加した。1N HCl溶液を用いてpHを4に調整した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.09g, 77%)を黄色半固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.96-2.26 (m, 6H), 2.41 (t, J=6

10

20

30

40

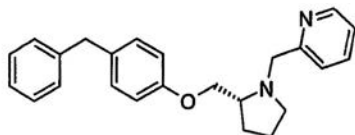
50

. 6 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09–7.19 (m, 5H), 7.25–7.28 (m, 2H); MS (m/z) 352.4 ($M-1$); LC (97.6%); HPLC (96.6%).

【0092】

実施例4

【化38】



10

2-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イルメチル]ーピリジン:

実施例1 (0.20 g, 0.66 mmol) / DMF (5 mL) 溶液に、2-ピコリルクロリド塩酸塩 (0.10 g, 0.61 mmol) 及びトリエチルアミン (0.24 mL, 1.72 mmol) を添加した。その結果生じた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル (25 mL) 中に抽出し、水 (25 mL) で洗浄し、そのあとブライン (25 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.07 g, 36%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.73–1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.02–3.08 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15–7.20 (m, 4H), 7.25–7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.53 (m, 1H); MS (m/z) 359.2 ($M+1$); LC (100.0%).

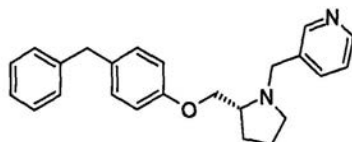
20

30

【0093】

実施例5

【化39】



3-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イルメチル]ーピリジン:

40

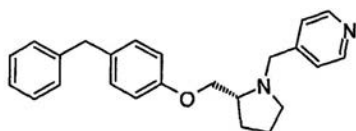
実施例4のための一般手順に従い、実施例1 (0.20 g, 0.66 mmol) / DMF (5 mL) を、3-ピコリルクロリド塩酸塩 (0.10 g, 0.61 mmol) 及びトリエチルアミン (0.24 mL, 1.72 mmol) で処理して、表題化合物 (0.09 g, 46%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.71–1.78 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.94–3.03 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.67 (m, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H); MS (m/z) 359.2 ($M+1$); LC (100.0%).

50

【0094】

実施例6

【化40】



4-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イルメチル]ーピリジン:

10

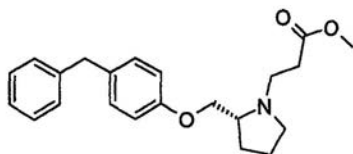
実施例1 (0.25 g, 0.82 mmol) / ジクロロメタン (2 mL) 溶液に、4-ピコリルクロリド塩酸塩 (0.13 g, 0.79 mmol) 及びトリエチルアミン (0.29 mL, 2.08 mmol) を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。粗生成物をジクロロメタン中に抽出して、水で洗浄し、そのあとブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.11 g, 45%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.70–1.81 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.94–3.03 (m, 2H), 3.49 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.19 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.26–7.29 (m, 4H), 8.51 (m, 2H); MS (m/z) 359.5 ($M+1$); LC (99.7%); HPLC (91.6%)

20

【0095】

実施例7

【化41】



30

3-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イル]ープロピオン酸メチルエステル:

実施例1 (0.2 g, 0.66 mmol) / DMF (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.16 mL, 1.14 mmol) 及び3-ブロモプロピオン酸メチル (0.07 mL, 0.64 mmol) を添加した。得られたスラリーを周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製残渣を酢酸エチル中に抽出した。有機部分を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.03 g, 13%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.68–1.80 (m, 3H), 1.93–2.04 (m, 1H), 2.29 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.53 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16–7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H); MS (m/z) 354.2 ($M+1$); LC (100.0%).

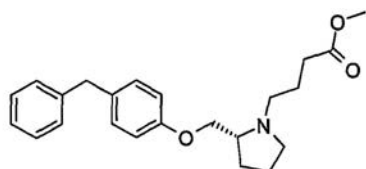
40

【0096】

実施例8

50

【化 4 2】



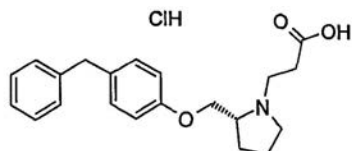
4-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イル]ー酪酸メチルエステル：

実施例 1 (0.5 g, 1.65 mmol) / ジクロロメタン (4.8 mL) 溶液に、トリ
エチルアミン (0.46 mL, 3.30 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (0.24
mL, 1.90 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。反
応混合物に水 (25 mL) 及びジクロロメタン (25 mL) を添加して、粗製残渣をジク
ロロメタン中に抽出した。有機部分を水 (25 mL) で洗浄し、ブライン (25 mL) で
洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサ
ン/EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精
製して、表題化合物 (0.15 g, 24%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.66–1.86 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 2.20–2.4
5 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H)
, 3.74 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.82 (d
, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.16–7.2
0 (m, 3H), 7.27 (m, 2H) ; MS (m/z) 368.4 ($M+1$) ; LC (90.6%) .

【0097】

実施例 9

【化 4 3】



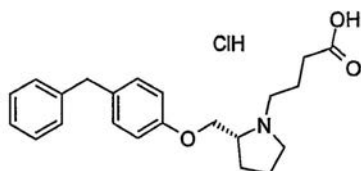
3-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1-イル]ープロピオン酸塩塩：

実施例 7 (0.02 g, 0.05 mmol) の溶液に、2N NaOH (0.04 mL, 0.08 mmol) 及び 80% MeOH/ H_2O (0.5 mL) を添加した。得られたス
ラリーを 50℃ で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、残渣に水を添加した。1
N HCl 溶液を用いて pH を 4 に調整した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせ
た有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮し
て、表題化合物 (12 mg, 67%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
; δ 1.41–1.63 (m, 2H), 1.92–2.22 (m, 2H), 2.75 (m
, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.
09 (dd, $J_1=4.0\text{ Hz}$, $J_2=10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.25 (m, 1H),
6.82 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.08–7.20 (m, 5H), 7.25–
7.29 (m, 2H) ; MS (m/z) 340.7 ($M+1$) ; LC (100.0%) .

【0098】

実施例 10

【化 4 4】



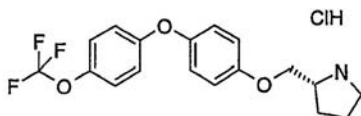
4-[(R)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)ーピロリジンー1ーイル]ー酪酸塩酸塩：

実施例 9 のための一般手順に従い、実施例 8 (11 mg, 0.03 mmol) / 80% MeOH / H₂O (0.4 mL) 溶液を、2 N NaOH (0.03 mL, 0.06 mmol) で処理して、表題化合物 (9 mg, 86%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.95–2.28 (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.42–3.65 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.14 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H) ; MS (m/z) 354.7 (M+1) ; LC (99.7%) .

【0099】

実施例 11

【化 4 5】



【0100】

工程 1

ジオキサン (10 mL) 中の 4-(トリフルオロメトキシ) ヨードベンゼン (0.54 mL, 3.45 mmol)、4-メトキシフェノール (0.28 g, 2.26 mmol) 及び炭酸セシウム (1.54 g, 4.73 mmol) の溶液に、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩 (0.03 g, 0.22 mmol) を添加した。容器を窒素でパージし、そのあとヨウ化銅 (I) (0.02 g, 0.08 mmol) を添加した。茶色がかった緑色反応混合物を 90 °C まで一晩加熱した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機部分をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.8 g, 100%) を褐色油状物として得た。

【0101】

工程 2

4-(4-トリフルオロメトキシーフェノキシ)ーフェノール：

工程 1 からの生成物 (0.5 g, 1.76 mmol) / ジクロロメタン (10 mL) 溶液 (−78 °C) に、三臭化ホウ素 (1.0 M 溶液 / ジクロロメタン, 5.28 mL, 5.28 mmol) を 5 分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を、−78 °C で 30 分間攪拌し、そのあと周囲温度で 90 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却後、これを冷水 / ジクロロメタン (50 mL / 50 mL) にゆっくり添加した。有機部分を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.35 g, 74%) を暗色油状物として得た。

【0102】

工程 3

(R)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシーフェノキシ)ーフェノキシメチル]ーピロリジンー1ーカルボン酸 tert-ブチルエステル：

10

20

30

40

50

して、表題化合物（0.24 g, 47%）を灰色がかった白色固体として得た。

【0107】

工程3

(R)-2-[4-(ビフェニル-4-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：

工程2からの生成物（0.24 g, 0.91 mmol）／無水DMF（4 mL）溶液（0℃）に、60% NaH／鉱油分散液（0.05 g, 1.20 mmol）を5分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを0℃で45分間攪拌し、周囲温度まで加温し、次いで35℃まで15分間加熱した後、トシル中間体（0.4 g, 1.13 mmol）／DMF（2 mL）溶液を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を75℃で60時間攪拌した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン／EtOAc（勾配方式）を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（0.40 g, 98%）を黄色油状物として得た。

10

【0108】

工程4

(R)-2-[4-(ビフェニル-4-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩：

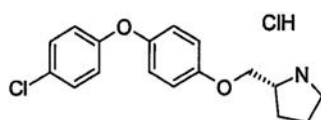
実施例11（工程4）のための一般手順に従い、工程3からの生成物（0.2 g, 0.45 mmol）を4M HCl／ジオキサン（5 mL）で処理して、表題生成物（0.11 g, 62%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）1.75（m, 1H）, 1.88-2.02（m, 2H）, 2.12（m, 1H）, 3.23（m, 2H）, 3.91（m, 1H）, 4.14（m, 1H）, 4.26（dd, J₁=3.8 Hz, J₂=10.4 Hz, 1H）, 7.00（d, J=8.8 Hz, 2H）, 7.04-7.11（m, 4H）, 7.34（m, 1H）, 7.45（m, 2H）, 7.61-7.66（m, 4H）；MS（m/z）346.7（M+1）；LC（98.9%）；元素分析（計算値）：C 72.34, H 6.33, N 3.67；（実測値）：C 71.72, H 6.29, N 3.66。

20

【0109】

実施例13

【化47】



30

【0110】

工程1

1-メトキシ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼン：

実施例12（工程1）のための一般手順に従い、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩（0.04 g, 0.26 mmol）、炭酸セシウム（1.85 g, 5.68 mmol）、及びヨウ化銅（I）（0.02 g, 0.11 mmol）を、ジオキサン（10 mL）中の4-ブロモクロロベンゼン（0.82 g, 4.28 mmol）及び4-メトキシフェノール（0.35 g, 2.82 mmol）の溶液に添加して、表題化合物（0.76 g, 100%）を褐色油状物として得た。

40

【0111】

工程2

4-(4-クロロフェノキシ)フェノール：

実施例12（工程2）のための一般手順に従い、三臭化ホウ素（1.0 M溶液／ジクロロメタン, 9.66 mL, 9.66 mmol）を、工程1からの生成物（0.76 g, 3.22 mmol）／ジクロロメタン（15 mL）に添加して、表題化合物（0.37 g, 5

50

2%)を薄緑色固体として得た。

【0112】

工程3

(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

工程2からの生成物(0.25g, 1.13mmol)/無水DMF(6mL)溶液(0℃)に、60%NaH/鉱油分散液(0.06g, 1.50mmol)を5分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを0℃で45分間攪拌し、周囲温度まで加温し、次いで35℃まで15分間加熱した後、トシル中間体(0.49g, 1.38mmol)/DMF(4mL)溶液を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を75℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc(勾配方式)を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.37g, 81%)を黄色油状物として得た。

10

【0113】

工程4

(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩:

【0114】

工程3からの生成物(0.36g, 0.89mmol)に、4M HCl/ジオキサン(5mL)を添加した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物をエーテルと共に摩砕し、減圧下に乾燥して、表題化合物(0.19g, 70%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.75(m, 1H), 1.87-2.01(m, 2H), 2.12(m, 1H), 3.21(m, 2H), 3.89(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.24(dd, J₁=4.0Hz, J₂=10.8Hz, 1H), 6.94(d, J=9.2Hz, 2H), 7.05(s, 4H), 7.40(d, J=8.8Hz, 2H); MS(m/z) 304.2(M+1); LC(97.1%); HPLC(99.1%); 元素分析(計算値): C 60.01, H 5.63, N 4.12(実測値): C 59.81, H 5.63, N 4.11.

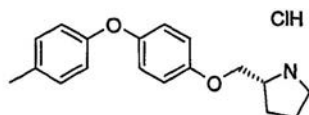
20

30

【0115】

実施例14

【化48】



【0116】

工程1

1-メトキシ-4-(4-メチルフェノキシ)ベンゼン:

実施例11(工程1)のための一般手順に従い、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(0.03g, 0.22mmol)、炭酸セシウム(1.59g, 4.88mmol)及びヨウ化銅(I)(0.02g, 0.09mmol)を、ジオキサン(10mL)中の4-ヨードトルエン(0.8g, 3.67mmol)及び4-メトキシフェノール(0.3g, 2.42mmol)の溶液に添加して、表題化合物(0.92g, 100%)を褐色油状物として得た。

40

【0117】

工程2

4-ポートリルオキシフェノール:

50

実施例 12 (工程 2) のための一般手順に従い、三臭化ホウ素 (1.0 M 溶液 / ジクロロメタン, 7.75 mL, 7.75 mmol) を、工程 1 からの生成物 (0.75 g, 3.50 mmol) / ジクロロメタン (10 mL) に添加して、表題化合物 (0.26 g, 36%) を黄色固体として得た。

【0118】

工程 3

(R)-2-(4-*p*-トリルオキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:

工程 2 からの生成物 (0.25 g, 1.25 mmol) / 無水 DMF (6 mL) 溶液 (0 °C) に、60% NaH / 鉱油分散液 (0.06 g, 1.43 mmol) を 5 分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを 0 °C で 45 分間攪拌し、周囲温度まで加温し、次いで 35 °C まで 15 分間加熱した後、トシル中間体 (0.47 g, 1.32 mmol) / DMF (4 mL) 溶液を 5 分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を 75 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.42 g, 88%) を黄色固体として得た。

【0119】

工程 4

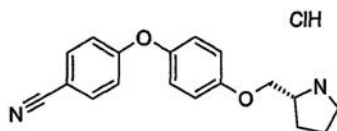
(R)-2-(4-*p*-トリルオキシフェノキシメチル)-ピロリジン塩酸塩:

実施例 13 (工程 4) のための一般手順に従い、工程 3 からの生成物 (0.39 g, 1.02 mmol) を 4 M HCl / ジオキサン (6 mL) で処理して、表題化合物 (0.12 g, 67%) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.74 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 10.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.11 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H); MS (m/z) 284.4 (M+1); LC (98.8%); HPLC (99.3%).

【0120】

実施例 15

【化 49】



【0121】

工程 1

4-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゾニトリル:

ジオキサン (4 mL) 中の 4-ヨードベンゾニトリル (0.458 g, 2 mmol)、4-メトキシフェノール (0.372 g, 3 mmol) 及び炭酸セシウム (1.30 g, 4 mmol) の溶液に、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩 (0.025 g, 0.18 mmol) を添加した。容器を窒素でパージし、そのあとヨウ化銅 (I) (0.014 g, 0.07 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C まで一晩加熱した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機部分をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.51 g, 100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 3.83 (s, 3H), 6.92–7.02 (m, 6H), 7.56–7.58 (m, 2H).

【0122】

工程2

4-〔4-ヒドロキシフェノキシ〕-ベンゾニトリル：

実施例11（工程2）のための一般手順に従い、三臭化ホウ素（1.0M溶液／ジクロロメタン，5.73mL，5.73mmol）を、工程1からの生成物（0.43g，1.91mmol）／ジクロロメタン（10mL）に添加して、表題化合物（0.30g，74%）を灰色がかった白色固体として得た。

【0123】

工程3

2-〔4-〔4-シアノフェノキシ〕-フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル： 10

実施例12（工程3）のための一般手順に従い、60%NaH／鉱油分散液（0.05g，1.25mmol）及びトシル中間体（0.41g，1.15mmol）を、工程2からの生成物（0.2g，0.95mmol）／無水DMF（10mL）溶液に添加して、表題化合物（0.30g，81%）を黄色油状物として得た。

【0124】

工程4

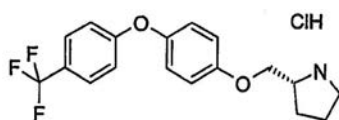
4-〔4-〔（R）-1-ピロリジン-2-イルメトキシ〕-フェノキシ〕-ベンゾニトリル塩酸塩：

実施例11（工程4）のための一般手順に従い、工程3からの生成物（0.3g，0.76mmol）を、4M HCl／ジオキサン（5mL）で処理して、表題化合物（0.21g，85%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）1.75（m，1H），1.88-2.02（m，2H），2.12（m，1H），3.22（m，2H），3.90（m，1H），4.17（m，1H），4.27（dd，J₁=3.8Hz，J₂=10.8Hz，1H），7.03（d，J=9.2Hz，2H），7.09（m，2H），7.15（m，2H），7.82（d，J=8.8Hz，2H），9.10（br s，1H），9.65（br s，1H）；MS（m/z）295.5（M+1）；LC（95.1%）。 20

【0125】

実施例16

【化50】



【0126】

工程1

（R）-2-〔4-〔4-トリフルオロメチルフェノキシ〕-フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：

実施例12（工程3）のための一般手順に従い、60%NaH／鉱油分散液（0.06g，1.58mmol）及びトシル中間体（0.51g，1.43mmol）を、4-〔（4-トリフルオロメチル）フェノキシ〕フェノール（0.3g，1.18mmol）／無水DMF（10mL）溶液に添加して、表題化合物（0.41g，79%）を黄色油状物として得た。MS，m/z 437（M+1）。 40

【0127】

工程2

（R）-2-〔4-〔4-トリフルオロメチルフェノキシ〕-フェノキシメチル〕-ピロリジン塩酸塩：

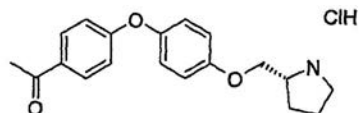
実施例11（工程4）のための一般手順に従い、工程1からの生成物（0.41g，0.94mmol）を、4M HCl／ジオキサン（5mL）で処理して、表題化合物（0. 50

2.2 g, 70%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.76 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.26 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 1H), 7.05–7.16 (m, 6H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H); MS (m/z) 338.5 (M+1); LC (99.1%); HPLC (99.4%)。

【0128】

実施例 17

【化 51】



10

【0129】

工程 1

1- [4- (4-ヒドロキシフェノキシ) -フェニル] -エタノン:

4-アセチル-4-メトキシジフェニルエーテル (0.5 g, 2.1 mmol) / ジクロロメタン (10 mL) 溶液 (-78 °C) に、三臭化ホウ素 (1.0 M 溶液 / ジクロロメタン, 6.2 mL, 6.2 mmol) を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を、-78 °Cで1時間攪拌し、そのあと周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を0 °Cまで冷却後、これを冷水 / ジクロロメタン (50 mL / 50 mL) にゆっくり添加した。有機部分を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物をヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (210 mg, 45%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 2.57 (s, 3H), 6.86–6.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.93–6.98 (m, 4H), 7.91–7.93 (d, 2H, J = 8.0 Hz),

20

【0130】

工程 2

(R) - 2 - [4 - (4-アセチルフェノキシ) -フェノキシメチル] -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

工程 2 からの生成物 (0.11 g, 0.48 mmol) / 無水 DMF (3 mL) 溶液 (0 °C) に、60% NaH / 鉱油分散液 (0.03 g, 0.65 mmol) を5分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを0 °Cで45分間攪拌し、周囲温度まで加温し、45分間攪拌した後、トシル中間体 (0.21 g, 0.59 mmol) / DMF (2 mL) 溶液を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を80 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.13 g, 67%) を黄色油状物として得た。

30

40

【0131】

工程 3

1- {4- [4- ((R) - 1-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -エタノン塩酸塩:

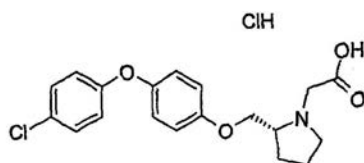
実施例 13 (工程 4) のための一般手順に従い、工程 3 からの生成物 (0.13 g, 0.30 mmol) を 4M HCl / ジオキサン (5 mL) で処理して、表題化合物 (0.08 g, 80%) を黄褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.93 (m, 1H), 2.09–2.19 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.37 (m, 2H),

50

【 0 1 3 2 】

【化 5 2】



工程 1

10

【 0 1 3 4 】

工程 2

20

【 0 1 3 5 】

工程 3

30

【 0 1 3 6 】

工程 4

40

実施例 1 1 (工程 4) のための一般手順に従い、工程 3 からの生成物 (3. 60 g, 8.

91 mmol) を 4M HCl / ジオキサン (6 mL) で処理して、表題化合物 (2.56 g, 84%) を白色固体として得た。

【0137】

工程 5

{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酢酸 tert-ブチルエステル:

工程 4 からの生成物 (0.8 g, 2.63 mmol) / ジクロロメタン (7.6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.60 mmol) 及び ブロモ酢酸 tert-ブチル (0.45 mL, 3.05 mmol) を添加した。得られた溶液を 30 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水 / ジクロロメタン (50 mL / 50 mL) に注ぎ入れた。粗製残渣をジクロロメタン中に抽出した。有機部分を水 (50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で洗浄して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.83 g, 75%) を得た。

【0138】

工程 6

{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酢酸塩酸塩:

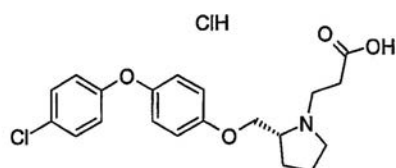
工程 5 からの生成物 (0.60 g, 1.42 mmol) に、濃 HCl / ジオキサン (28 mL) の 1 : 1 混合物を添加した。得られた溶液を 60 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物をエーテルと共に摩砕し、減圧下に乾燥して、表題化合物 (0.49 g, 52%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.83 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 4H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 2H); MS (m/z) 360.4 (M-1); LC (98.8%).

【0139】

実施例 19

【化 53】



【0140】

工程 1

3-{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピオン酸メチルエステル:

実施例 18 (工程 4) (0.8 g, 2.63 mmol) / ジクロロメタン (7.6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.60 mmol) 及び 3-ブロモプロピオン酸メチル (0.32 mL, 2.93 mmol) を添加した。得られた溶液を 30 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水 / ジクロロメタン (50 mL / 50 mL) に注ぎ入れた。粗製残渣をジクロロメタン中に抽出した。有機部分を水 (50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.79 g, 77%) を得た。

【0141】

工程 2

3-[(R)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]pyrrolidin-1-yl]propanoate hydrochloride:

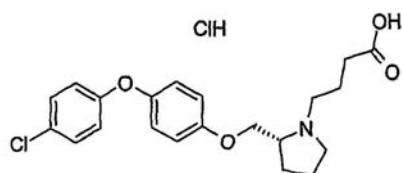
実施例18のための一般手順に従い、工程1からの生成物(0.62 g, 1.59 mmol)を、濃HCl/ジオキサン(28 mL)の1:1混合物で処理して、表題化合物(0.40 g, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.83 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.28–4.37 (m, 2H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.06 (s, 4H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); MS (m/z) 374.5 ($M-1$); LC (98.0%).

【0142】

実施例20

【化54】



【0143】

工程1

4-[(R)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]pyrrolidin-1-yl]butanoate methyl ester:

実施例18(工程4)(0.8 g, 2.63 mmol)/ジクロロメタン(7.6 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.78 mL, 5.60 mmol)及び4-ブロモ酪酸メチル(0.35 mL, 3.04 mmol)を添加した。得られた溶液を30℃で一晩攪拌した。反応混合物を水/ジクロロメタン(50 mL/50 mL)に注ぎ入れた。粗製残渣をジクロロメタン中に抽出した。有機部分を水(50 mL)で洗浄し、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc(勾配方式)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.60 g, 57%)を得た。

【0144】

工程2

4-[(R)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]pyrrolidin-1-yl]butanoate hydrochloride:

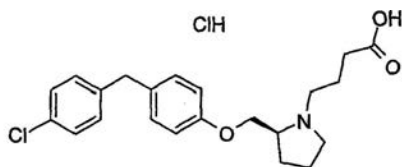
実施例18のための一般手順に従い、工程1からの生成物(0.80 g, 1.99 mmol)を、濃HCl/ジオキサン(36 mL)の1:1混合物で処理して、表題化合物(0.21 g, 26%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.82–2.03 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.28–4.34 (m, 2H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.06 (s, 4H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); MS (m/z) 388.5 ($M-1$); LC (96.2%); HPLC (94.1%).

【0145】

実施例21

【化 5 5】



【0146】

工程 1

(S)-2-[4-(4-クロロベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル： 10

4-(4-クロロベンジル)-フェノール (2.20 g, 10.1 mmol) / 無水 DMF (30 mL) 溶液 (0℃) に、60% NaH / 鉱油分散液 (0.75 g, 18.8 mmol) を 10 分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを 0℃ で 45 分間攪拌し、周囲温度まで加温し、90 分間攪拌した後、トシル中間体 (3.94 g, 11.1 mmol) / DMF (9.4 mL) 溶液を 5 分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を 90℃ で一晩攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (3.55 g, 88 %) を得た。 20

【0147】

工程 2

(S)-2-[4-(4-クロロベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩：
工程 1 からの生成物 (3.55 g, 8.83 mmol) に、4M HCl / ジオキサン (35 mL) を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物をエーテルと共に摩砕し、減圧下に乾燥して、表題生成物 (2.00 g, 67 %) を白色固体として得た。

【0148】

工程 3

4-{(S)-2-[4-(4-クロロベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステル：
工程 2 からの生成物 (1.50 g, 4.43 mmol) / DMF (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.23 g, 8.90 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (0.64 mL, 5.56 mmol) を添加した。得られた懸濁液を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出した。有機部分を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.22 g, 69 %) を黄色油状物として得た。 40

【0149】

工程 4

4-{(S)-2-[4-(4-クロロベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸塩酸塩：
工程 3 からの生成物 (1.00 g, 2.49 mmol) / MeOH (10 mL) 溶液に、2N NaOH (3.30 mL, 6.60 mmol) を添加した。得られたピンク色溶液を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗製油状物を水 (20 mL) に溶解してから、2N HCl 溶液で pH を 7 に調整した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、真空 50

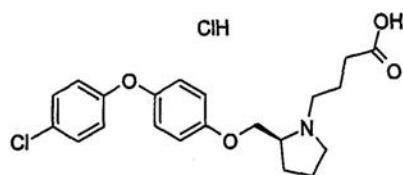
中で濃縮した。粗生成物を、MeOH／ジクロロメタン（勾配方式）を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物の遊離塩基を黄色がかった褐色油状物として得た。その結果生じた油状物に、2M HCl／ジエチルエーテル（20 mL）を添加した。得られた混合物を周囲温度で6時間攪拌した。溶媒をデカントした。残った灰色がかった白色固体をジエチルエーテル（30 mL）中一晩摩砕した。スラリーを濾過し、ジエチルエーテル（10 mL×3）で洗浄し、真空中で45℃で一晩乾燥して、表題化合物を白色固体（0.61 g, 58%）として得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）；δ 1.72–2.02（m, 5H）, 2.22（m, 1H）, 2.37（m, 2H）, 3.13（m, 2H）, 3.46（m, 1H）, 3.61（m, 1H）, 3.85（m, 1H）, 3.88（s, 2H）, 4.27（m, 2H）, 6.92（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.17（d, J=8.8 Hz, 2H）, 7.22（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.33（d, J=8.8 Hz, 2H）, 10.47（br s, 1H）, 12.33（br s, 1H）；MS（m/z）388.4（M+1）；LC（100.0%）；HPLC（99.5%）；元素分析（計算値）C 62.27, H 6.41, N 3.30（実測値）C 62.46, H 6.47, N 3.26。

【0150】

実施例 22

【化 56】



【0151】

工程 1

（4-クロロフェノキシ）メトキシベンゼン：

実施例 11（工程 1）のための一般手順に従い、N, N-ジメチルグリシン塩酸塩（0.51 g, 3.65 mmol）、炭酸セシウム（26 g, 79.8 mmol）及びヨウ化銅（I）（0.29 g, 1.52 mmol）を、ジオキサン（10 mL）中の4-クロロヨードベンゼン（6.4 g, 26.8 mmol）及び4-メトキシフェノール（5.00 g, 40.3 mmol）の溶液に添加して、表題化合物（8.2 g, 100%）を褐色油状物として得た。

【0152】

工程 2

4-（4-クロロフェノキシ）フェノール：

工程 1 からの生成物（6.3 g, 26.8 mmol）／ジクロロメタン（72 mL）溶液（-78℃）に、三臭化ホウ素（7.6 mL, 80.3 mmol）を5分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を、-78℃で1時間攪拌し、周囲温度まで加温して、1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却後、これを冷水／ジクロロメタンにゆっくり添加した。有機部分を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物をEtOAc／ヘキサン（勾配方式）を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（4.50 g, 76%）を得た。

【0153】

工程 3

（S）-2-〔4-（4-クロロフェノキシ）フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-（4-クロロフェノキシ）フェノール（4.00 g, 18.1 mmol）／無水DMF（65 mL）溶液（0℃）に、60% NaH／鉱油分散液（0.96 g, 24.0 mmol）を添加して、室温で1時間攪拌した。その後、4-（4-クロロフェノキシ）フェノール（4.00 g, 18.1 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却後、これを冷水／ジクロロメタンにゆっくり添加した。有機部分を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物をEtOAc／ヘキサン（勾配方式）を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（4.50 g, 76%）を得た。

mol) を 10 分間にわたり少しずつ添加した。得られたスラリーを 0℃で 45 分間攪拌し、周囲温度まで加温し、90 分間攪拌した後、トシル中間体 (7.20 g, 20.3 mmol) / DMF (11 mL) 溶液を 5 分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を 90℃で一晩攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機部分を無水 Na₂SO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (勾配方式) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (6.30 g, 86%) を灰色がかった白色固体として得た。

【0154】

工程 4

(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩:

工程 3 からの生成物 (6.30 g, 15.6 mmol) に、4M HCl / ジオキサン (62 mL) を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物をエーテルと共に摩砕し、減圧下に乾燥して、表題生成物 (3.47 g, 65%) を灰色がかった白色固体として得た。

【0155】

工程 5

4-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステル:

工程 4 からの生成物 (3.47 g, 10.2 mmol) / DMF (46.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.85 g, 20.6 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (1.48 mL, 12.9 mmol) を添加した。得られた懸濁液を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出した。有機部分を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (2.30 g, 63%) を黄色油状物として得た。

【0156】

工程 6

4-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸塩酸塩:

工程 5 からの生成物 (2.20 g, 5.45 mmol) / MeOH (22 mL) 溶液に、2N NaOH (7.23 mL, 14.5 mmol) を添加した。得られた紫色がかったピンク色溶液を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗製油状物を水 (45 mL) に溶解して、2N HCl 溶液で pH を 7 に調整した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を、MeOH / ジクロロメタン (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。その結果生じた油状物に、2M HCl / ジエチルエーテル (35 mL) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。溶媒をデカントした。残った白色固体をジエチルエーテル (50 mL) 中で 1 時間摩砕した。スラリーを濾過し、ジエチルエーテル (25 mL × 3) で洗浄し、真空中で 45℃で 48 時間乾燥して、表題化合物を白色固体 (0.84 g, 36%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.82-2.03 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.38 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 4H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2H), 10.55 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H);

10

20

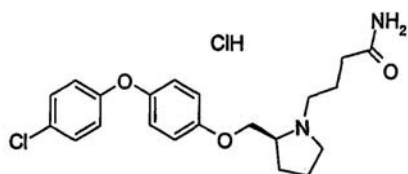
30

40

50

【 0 1 5 7 】

【化 5 7】



10

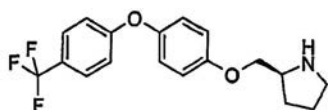
工程 1

周囲温度で60時間攪拌後、TLCにより、出発物質及び所望化合物が示された。反応混合物をパル反応器に注ぎ入れて、100℃で16時間加熱した(95~100 psiの大圧力形成が観察された)。アンモニアを除去するために、反応混合物を通して窒素をバブリングした。溶媒を真空中で除去した。粗製残渣を、MeOH/ジクロロメタン(勾配方式)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物の遊離塩基を粘着性黄色固体として得た。この固体に2N HCl/エーテル(14 mL)を添加した。得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得た。残渣をエーテルと共に摩砕して、表題化合物(0.58 g)を黄褐色粉末として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ; 1.78-2.05 (m, 5H), 2.23 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 3H), 7.06 (s, 4H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.45 (br s, 1H) 10.6 (br s, 1H) ; MS (m/z) 391.4 (M+1) ; LC (94.3%) ; HPLC (93.8%) .

20

30

【化 5 8】



4-((4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノール (1.25 g, 5.0 mmol) / DMF (13 mL) 溶液に、0℃で60% NaH (5.0 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。このあと上の反応物に (S)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.78 g, 5.0 mmol) を一度に添加して、反応物を60℃で16時間加熱した。混合物を水とジエチルエーテルに分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、(S)-N-Boc-2-[4-((4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル)]-ピロリジンとして油状物を得、これを20 mLのDCMに溶解して、トリフルオロ酢酸 (5 mL) と室温で1時間処理した。反応物を真空中で蒸発させて、黄褐色油状物を得た。水を添加して、飽和Na₂CO₃水溶液でpHを10に調整した。水相をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、油状物を得、これを、2~5%ヘキサン/Et

40

50

OAcで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（1.45 g, 86%）を淡黄褐色固体として得た。MS; m/z 338 ($M+1$)。

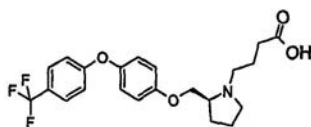
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.92–3.07 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.85 (dd, $J_1=6.8\text{ Hz}$, $J_2=8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J=4.8, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.91–6.99 (m, 6H), 7.53 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)。

【0160】

実施例 25

【化59】

10



【0161】

工程 1.

(S)-2-[4-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester:

(S)-2-[4-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl]pyrrolidine (340 mg, 1 mmol) を DMF (4 mL) 中に取り入れ、4-ブロモ酪酸エチルエステル (195 mg, 1.0 mmol) を添加し、そのあと炭酸カリウム (138 mg, 1.0 mmol) を添加した。混合物を 60 °C で一晩加熱し、次いで水で希釈して、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、真空中で濃縮乾固した。次いで化合物を、1%メタノール/ジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物 (210 mg, 収率 46%) を LCMS により確認した。 m/z 452 ($M+1$)。

20

【0162】

工程 2:

(S)-2-[4-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid:

(S)-2-[4-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester (210 mg, 0.46 mmol) / メタノール (4 mL) 溶液に、1N NaOH (0.46 mL, 0.46 mmol) を添加して、混合物を 60 °C で 3 時間撹拌した。水を添加して、1N HCl を用いて pH を 5 に調整した。所望生成物を EtOAc で抽出した。有機部分をブラインで洗浄し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) し、真空中で濃縮して、表題化合物 (60 mg, 30%) を白色固体として得た。MS; m/z 424 ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52–1.72 (m, 5H), 1.77–1.94 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.72 (dd, $J_1=7.2\text{ Hz}$, $J_2=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J_1=4.8\text{ Hz}$, $J_2=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.08 (m, 6H), 7.69 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H)。

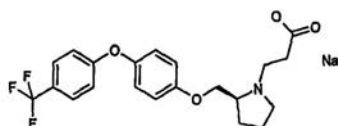
30

40

【0163】

実施例 26

【化60】



50

【0164】

工程1.

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸メチルエステル.

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸エチルエステルの合成について記載した手順と同様の手順により、1-(4-フェノキシフェニル)-ピペラジン (337 mg, 1 mmol) から、表題化合物 (129 mg, 29%) を製造した。MS; m/z 424 (M+1).

【0165】

工程2.

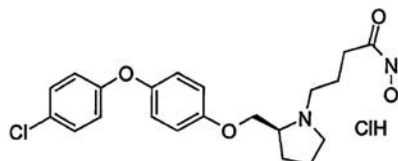
(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸ナトリウム塩:

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸メチルエステル (129 mg, 0.29 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、そのあと 1 N NaOH 水溶液 (0.29, 0.29 mmol) を添加した。反応溶液を 60℃ で 3 時間攪拌し、次いで真空中で蒸発乾固した。残渣をジエチルエチル及びヘキサンと共に攪拌した。上澄み液を除去して、表題化合物 (80 mg, 63%) として白色固体を得た。MS; m/z 408 (M-1)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60-1.70 (m, 3H), 1.88-2.11 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.72 (dd, J₁=7.2 Hz, J₂=9.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J₁=4.0 Hz, J₂=9.2 Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 6H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H).

【0166】

実施例27

【化61】



【0167】

工程1:

4-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-N-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ブチルアミド: 無水N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中の実施例22 (0.500 g, 1.58 mmol)、ヒドロキシーベンゾトリアゾール水和物 (0.191 g, 1.41 mmol)、及びN-メチルモルホリン (0.42 mL, 3.85 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下、室温) に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.295 g, 1.54 mmol) を添加して、得られた混合物を室温で約 30 分間攪拌した。30 分後、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ヒドロキシルアミン (0.225 g, 1.92 mmol) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下に 18 時間攪拌した。混合物を水溶液 30 mL に注ぎ入れて、酢酸エチル (EtOAc) (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を真空中で濃縮して、粗製混合物を得、これを、メタノール/ジクロロメタン (DCM) (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.260 g, 24%) を得た。

【0168】

10

20

30

40

50

工程 2 :

4-({(S)-1-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-プロピル}-エチル-アミノ)-N-ヒドロキシ-ブチルアミド塩酸塩:

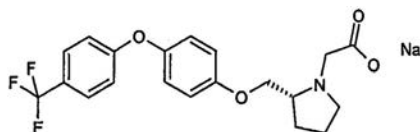
工程2の生成物(0.260g, 0.532mmol)/4N HCl/ジオキサン(0.203mL, 10.6mmol)溶液を周囲温度で約2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルと共に摩砕して、所望生成物を赤色固体(0.100g, 43%)として得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 2.01-2.406(m, 7H), 3.24-3.28(m, 3H), 3.56-3.79(m, 2H), 3.97-3.98(m, 1H), 4.20-4.25(m, 1H), 4.36-4.39(m, 1H), 6.90(d, 2H, J=8.8Hz), 7.03(dd, 4H, J=9Hz, J=27.6Hz), 7.30(d, 2H, J=8.8Hz); MS:m/z 403(MH)⁺; LCMS(UV) 90%.

10

【0169】

実施例 28

【化62】



20

【0170】

工程 1.

(R)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} 酢酸メチルエステル:

(R)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩(372mg, 1.0mmol)をDMF(5mL)中に取り入れ、2-ブロモ酢酸メチルエステル(153mg, 1.0mmol)及び炭酸カリウム(260mg, 2.0mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮乾固した。次いで化合物を、1~3%メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物(276mg, 収率67%)をLCMSにより確認した。m/z 410(M+1).

30

【0171】

工程 2.

(R)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} 酢酸ナトリウム塩:

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸ナトリウム塩の合成について記載した手順と同様の手順により、(R)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} 酢酸メチルエステル(276mg, 0.67mmol)から、表題化合物(250mg, 89%)を製造した。MS;m/z 394(M-1)⁻.

40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.59-1.68(m, 3H), 1.93(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.91(d, J=15.6Hz, 1H), 3.02-3.11(m, 2H), 3.15(d, J=15.6Hz, 1H), 3.71(dd, J1=7.2Hz, J2=9.2Hz, 1H), 3.99(dd, J1=3.6Hz, J2=9.2, 1H), 4.33(m, 2H), 7.99-7.08(m, 6H)

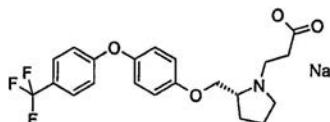
50

, 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【0172】

実施例29

【化63】



【0173】

10

工程1.

(R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 20

(S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 20
 The synthesis of (S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate was carried out according to the same procedure as described for the synthesis of (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate. (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (373 mg, 1 mmol) was used to synthesize the target compound (251 mg, 59%). MS; m/z 424 ($M+1$).

【0174】

工程2.

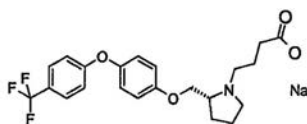
(R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 20

(S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 20
 The synthesis of (S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate was carried out according to the same procedure as described for the synthesis of (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate. (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (251 mg, 0.51 mmol) was used to synthesize the target compound (200 mg, 90%). MS; m/z 408 ($M-1$).
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60–1.70 (m, 3H), 1.88–2.11 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.72 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 6.99–7.08 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). 30

【0175】

実施例30

【化64】



【0176】

40

工程1.

(R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 40

(S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 40
 The synthesis of (S)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate was carried out according to the same procedure as described for the synthesis of (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate. (R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (373 mg, 1 mmol) was used to synthesize the target compound (268 mg, 59%). MS; m/z 452 ($M+1$).

【0177】

工程2.

(R)-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylate: 50

ロリジン-1-イル} 酪酸ナトリウム塩：

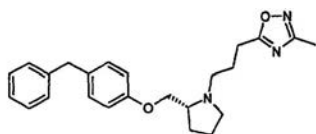
(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} プロピオン酸ナトリウム塩の合成について記載した手順と同様の手順により、(R)-2-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル} 酪酸エチルエステル (268mg, 0.59mmol) から、表題化合物 (240mg, 91%) を製造した。MS; m/z 422 ($M-1$)⁻; ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.52-1.72 (m, 5H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.72 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 6H), 7.69 (d, $J=9.2$ Hz, 2H).

10

【0178】

実施例 31

【化65】



5-{3-[(R)-2-(4-ベンジル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-プロピル}-3-メチル-[1,2,3]オキサジアゾール：

20

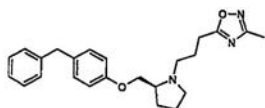
アセトアミドオキシム (0.40g, 5.4mmol) / THF (30mL) 懸濁液に、NaH (油中60%懸濁液0.24g, 6.0mmol) を、室温で4Aモレキュラーシーブス (0.6g) 存在下に添加して、混合物を50℃で20分間加熱した。4-[(R)-2-(4-ベンジル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステルを添加して、反応物を60℃で2時間攪拌した。冷却後、反応物を濾過して、水とジクロロメタンに分配した。抽出液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮乾固した。次いで粗製化合物を、1~5%メタノール/ジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物 (310mg, 収率58%) をLCMSにより確認した。 m/z 392 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.79 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.81-2.99 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.73 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.81 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H).

30

【0179】

実施例 32

【化66】



40

5-{3-[(S)-2-(4-ベンジル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-プロピル}-3-メチル-[1,2,3]オキサジアゾール：5-{3-[(R)-2-(4-ベンジル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-プロピル}-3-メチル-[1,2,3]オキサジアゾールの合成について記載した手順と同様の手順により、4-[(S)-2-(4-ベンジル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル (337mg, 1mmol) から、表題化合物 (0.210mg, 40%) を製造した。MS; m/z 392 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

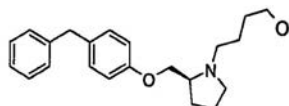
50

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62–1.79 (m, 3H), 1.92–2.03 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.81–2.99 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.73 (dd, $J_1=6.4\text{ Hz}$, $J_2=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J_1=4.8\text{ Hz}$, $J_2=9.6\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.81 (dd, $J_1=2.0\text{ Hz}$, $J_2=6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.16–7.29 (m, 5H).

【0180】

実施例 33

【化 67】



10

4-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)−ピロリジン−1−イル]−ブタン−1−オール：

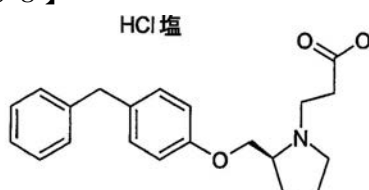
4-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)−ピロリジン−1−イル]−酪酸メチルエステル (0.37 g, 1 mmol) / トルエン (2 mL) 溶液に、−60℃で 1.5 M 水素化ジイソブチルアルミニウム / トルエン (2 mL, 3 mmol) を添加し、次いで反応物を −30 ~ −20℃ で 2 時間攪拌し、そのあと 15% AcOH を滴下した。反応物を室温で 30 分間攪拌し、形成された白色固体を濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体 (0.22 g, 79%) として得た。MS ; m/z 340.8 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61–2.26 (m, 8H), 2.79 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.82 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.09–7.21 (m, 5H), 7.28 (m, 2H).

20

【0181】

実施例 34

【化 68】



30

【0182】

工程 1：

3-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)−ピロリジン−1−イル]−プロピオン酸メチルエステル：

(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)−ピロリジン (200 mg, 0.658 mmol) を DMF (2 mL) 中に取り入れ、3-ブロモプロピオン酸メチル (121 mg, 0.724 mmol) を添加し、そのあと炭酸カリウム (182 mg, 1.317 mmol) を添加した。混合物を 60℃ まで加熱し、放置して一晩反応させた。混合物を水で希釈して、酢酸エチル (3X) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。次いで化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (30 : 1 シリカ比を用い 1% メタノール / ジクロロメタンで溶離した) により精製して、表題生成物 (32.6 mg, 0.092 mmol, 収率 14%) を得た。LCMS ; m/z 353.47, 実測値 354.3 (M+1) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.76–1.78 (m, 1H), 1.93–2.00 (m, 1H), 2.28–2.30 (m, 1H), 2

40

50

. 52–2. 55 (m, 2H), 2. 67–2. 74 (m, 1H), 2. 84–2. 91 (m, 1H), 3. 11–3. 15 (m, 1H), 3. 20–3. 27 (m, 1H), 3. 66 (s, 3H), 3. 73–3. 77 (m, 1H), 3. 91–3. 92 (m, 2H), 6. 81–6. 84 (m, 2H), 7. 07–7. 09 (m, 2H), 7. 16–7. 29 (m, 5H).

【0183】

工程2:

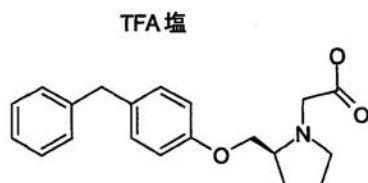
3-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-プロピオン酸HCl塩:

3-[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル (32. 6mg, 0. 092mmol) を、濃HCl/ジオキサン (1: 3, 2mL) 溶液に添加した。反応を60℃で4時間行なった。混合物を濃縮乾固して、真空オーブン中50℃で乾燥した。残渣をジエチルエーテルと共に摩砕し、乾燥して、表題生成物 (19mg, 0. 056mmol, 収率60%) を得た。LCMS: m/z 339. 44 (遊離アミン), 実測値d 340 (M+1); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1. 771. 837 (m, 1H), 1. 93–1. 96 (m, 1H), 1. 99–2. 04 (m, 1H), 2. 20–2. 25 (m, 1H), 2. 80–2. 85 (m, 1H), 3. 16–3. 18 (m, 1H), 3. 31–3. 41 (m, 1H), 3. 56–3. 88 (m, 6H), 4. 25–4. 32 (m, 2H), 6. 90–6. 92 (d, J=8. 4, 2H), 7. 16–7. 21 (m, 5H), 7. 26–7. 29 (m, 2H), 10. 34 (s, 1H).

【0184】

実施例36

【化69】



【0185】

工程1:

[(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル:

(S)-2-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン (200mg, 0. 658mmol) をDMF (2mL) 中に取り入れ、ブromo酢酸tert-ブチル (141mg, 0. 724mmol) を添加し、そのあと炭酸カリウム (182mg, 1. 317mmol) を添加した。混合物を60℃まで加熱し、放置して一晩反応させた。混合物を水で希釈して、酢酸エチル (3X) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。次いで化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (40: 1シリカ比を用い0. 5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により精製して、表題生成物 (161mg, 0. 423mmol, 収率64%) を得た。LCMS; m/z 381. 52, 実測値381 (M); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 1. 45 (s, 9H), 1. 66–1. 73 (m, 2H), 1. 79–1. 85 (m, 2H), 1. 99–2. 06 (m, 1H), 2. 63–2. 69 (m, 1H), 3. 18–3. 22 (m, 2H), 3. 40 (d, J=17. 2, 1H), 3. 59 (d, J=16. 8, 1H), 3. 79–3. 83 (m, 1H), 3. 91–3. 95 (m, 2H), 6. 82 (d, J=8. 88, 2H), 7. 08 (d, J=8. 8, 2H), 7. 15–7. 27 (m, 5H).

【0186】

工程 2 :

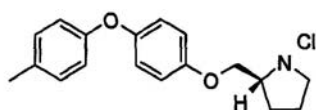
[(S) - 2 - (4 - ベンジルフェノキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 酢酸 TFA 塩 :

[(S) - 2 - (4 - ベンジルフェノキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 酢酸 tert - ブチルエステル (30 mg, 0.079 mmol) を、トリフルオロ酢酸及びジクロロメタン (1 : 3, 4 mL) の溶液に添加した。反応を室温で 4 時間行なった。混合物を濃縮乾固して、真空中で 50 °C で乾燥した。残渣をジエチルエーテルと共に摩砕し、乾燥して、表題生成物 (24.1 mg, 0.074 mmol, 収率 94 %) を得、これを LCMS により確認した。m/z 325.41 (遊離アミン), 実測値 325 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.78 - 1.83 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 4H), 6.88 - 6.90 (d, J = 8.8, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 5H), 7.26 - 7.29 (m, 2H).

【0187】

実施例 37

【化 70】



【0188】

工程 1

1 - メトキシ - 4 - (4 - メチルフェノキシ) ベンゼン :

4 - メトキシフェノール (18 g, 0.145 mol) を無水ジオキサン (250 mL) 中に取り入れた。4 - ヨードトルエン (47.42 g, 0.217 mol)、炭酸セシウム (94.49 g, 0.29 mol)、N, N - ジメチルグリシン HCl (1.97 g, 0.014 mol)、及びヨウ化銅 (0.966 g, 0.005 mol) を溶液に添加した。反応物を、窒素下に機械的に攪拌しながら、90 °C まで 12 時間加熱した。反応物を濃縮乾固して、残渣を水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチル (4 x) で洗浄した。酢酸エチルをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (10 : 1 シリカ比、酢酸エチル / ヘキサンで溶離した) により精製して、表題生成物 (23.50 g, 0.1097 mol es, 収率 76 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 2.26 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.82 (d, J = 8.8, 2H), 6.94 (s, 4H), 7.14 (d, J = 8, 2H).

【0189】

工程 2

4 - p - トリルオキシフェノール :

1 - メトキシ - 4 - (4 - メチルフェノキシ) ベンゼン (23.50 g, 0.110 mol) を無水ジクロロメタン (100 mL) に取り入れた。混合物を、-78 °C まで冷却した。三臭化ホウ素 (82.43 g, 0.329 mol) / 無水ジクロロメタン (100 mL) を、反応物に 10 分間にわたり添加した。反応を、-78 °C で 2 時間保ち、次いで一晩放置して室温まで温めた。次いで反応を 0 °C まで冷却して、メタノールでクエンチした。混合物を濃縮乾固し、残渣をジクロロメタン中に取り入れた。重炭酸ナトリウム水溶液で pH を ~ 8 に調整した。混合物を分配し、水層をジクロロメタン (3 x) で洗浄した。合わせた有機層を水 (2 x)、ブライン (1 x) で洗浄して、濃縮乾固して、表題生成物 (18.29 g, 0.091 mol, 収率 83 %) を得た。LCMS ; m/z 200, 実測値 199 (M-H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 6.74 - 6.85 (m, 6H), 7.10 - 7.13 (m, 2H), 9.28

(s, 1H).

【0190】

工程3

(S)-2-(4-tert-butylphenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester: (S)-2-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester (10 g, 0.05 mol) was dissolved in anhydrous pyridine (51 mL) and p-toluenesulfonyl chloride (10.42 g, 0.055 mol) in anhydrous pyridine (25 mL) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours, then allowed to warm to room temperature. The mixture was concentrated and dried, and the residue was extracted with ethyl acetate (200 mL), washed with 0.5 N HCl (50 mL), and dried. The residue was concentrated and dried, and the product (17.55 g, 0.049 mol, 99% yield) was obtained. MS; m/z 355, measured value 356 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.0, 2H), 7.78 (d, J=8.0, 2H).

10

【0191】

工程4

(S)-2-(4-p-tolylphenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester:

20

4-p-tolylphenoxy (2 g, 9.98 mmol) was dissolved in anhydrous dimethylformamide (40 mL) and hydrogenated sodium (0.52 g, 13 mmol) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 minutes, then at 35 °C for 15 minutes. (S)-2-(4-tert-butylphenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester (4.26 g, 11.9 mmol) was dissolved in anhydrous dimethylformamide (20 mL) and added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes. The reaction mixture was stirred at 75 °C for 12 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3x), washed with water, and dried. The residue was concentrated and dried, and the product (3.02 g, 7.88 mmol, 79% yield) was obtained. MS; m/z 383, measured value 384 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H), 1.80 (s, 1H), 1.89-1.92 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.13-7.15 (m, 2H).

30

【0192】

工程5

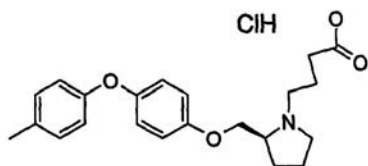
(S)-2-(4-p-tolylphenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester: (S)-2-(4-p-tolylphenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester (3.02 g, 7.88 mmol) was dissolved in 4 M HCl in dioxane (10 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was concentrated and dried, and the product (2.35 g, 7.35 mmol, 93% yield) was obtained. MS; m/z 320, measured value 284 (M-36HCl); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70-1.78 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 6.82-6.84 (d, J=8.0, 2H),

40

50

【 0 1 9 3 】

【化 7 1】



10

工程 1

(S)-2-(4-p-トリルオキシフェノキシメチル)-ピロリジン(S)-2-(4-p-トリルオキシフェノキシメチル)-ピロリジンHCl(400mg, 1.25mmol)を、ジメチルホルムアミド(4mL)中に取り入れた。4-ブロモ酪酸エチル(269mg, 1.38mmol)を添加し、そのあと炭酸カリウム(346mg, 2.5mmol)を添加した。反応を60℃で12時間加熱した。次いで反応を室温まで冷却して、水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチル(3x)で洗浄した。酢酸エチルをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(20:1シリカ比、5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した)により精製して、表題生成物(348mg, 0.875mmol, 収率70%)を得た。MS; m/z 397, 実測値398(M+1); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.16(m, 3H), 1.58-1.71(m, 5H), 1.89-1.94(m, 1H), 2.15-2.36(m, 7H), 2.76-2.85(m, 2H), 3.03-3.04(m, 1H), 3.70-3.74(m, 1H), 3.84-3.88(m, 1H), 3.98-4.03(m, 2H), 6.82(d, J=8.4, 2H), 6.92(s, 4H), 7.14(d, J=8.6, 2H).

20

30

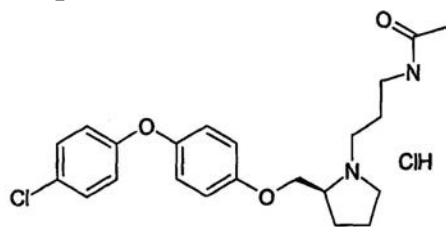
工程 2

4-[(S)-2-(4-p-トリロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-イル]-酪酸エチルエステル(348mg, 0.875mmol)を、濃HCl及びジオキサン(1:1, 3mL)の混合物中に取り入れた。反応を60℃で5時間加熱した。反応物を真空下に濃縮乾固し、次いで真空オーブン中50℃で12時間乾燥した。表題生成物(346mg, 0.853, 収率97%)。MS; m/z 405.92, 実測値370(M-35HCl); ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.78-1.8(m, 2H), 1.90-2.05(m, 3H), 2.21-2.26(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.36-2.40(m, 1H), 3.10-3.16(m, 2H), 3.47-3.49(m, 1H), 3.61-3.70(m, 1H), 3.86-3.10(2H), 4.27-4.37(m, 2H), 6.83-6.49(m, 2H), 6.96-7.04(m, 4H), 7.14-7.17(m, 2H), 10.55(s, 1H)。

40

实施例 38

【化 7 2】



D157511-01

【0197】

10

工程 1

2- (3- { (S)-2- [4- (4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン:

(S)-2- [4- (4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン (200 mg, 0.658 mmol) を、窒素フラッシングした 20 mL バイアル中の無水 DMF (2 mL) 中に取り入れた。N-(3-ブロモプロピル) フタルイミド (194 mg, 0.724 mmol) を、混合物に添加し、そのあと炭酸カリウム (364 mg, 2.43 mmol) を添加した。反応物を密封して、60 °C で 24 時間加熱した。次いで混合物を室温まで冷却して、酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチル (3 x) で洗浄した。次いで合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。次いで得られた残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20:1 シリカ比、40% メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により精製した。精製からの重複部分を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20:1 シリカ比、1% メタノール/ジクロロメタンで溶離し、そのあと 5% メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により再精製して、表題生成物 (198 mg, 403 μmol, 61%) を得た。MS; m/z 491 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-1.67 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.13-2.14 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.72-2.73 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 6H), 7.38 (d, J=9.2, 2H), 7.82-7.85 (m, 4H).

20

30

【0198】

工程 2

3- { (S)-2- [4- (4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピルアミン

2- (3- { (S)-2- [4- (4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン (197 mg, 0.403 mmol) を、メタノール (2 mL) 中に取り入れて、ヒドラジン水和物 (25 mg, 0.504 mmol) を添加した。反応を室温で 24 時間行なった。反応混合物を濾過して、真空下に濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (40:1 シリカ比、20% メタノール/ジクロロメタンで溶離し、20% メタノール、1% 水酸化アンモニウム/ジクロロメタンからなる洗浄液を用いた) により精製して、表題生成物 (104 mg, 0.287 mmol, 71%) を得た。MS; m/z 361 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-1.54 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 3H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 6.98

40

50

− 6. 99 (m, 4H), 7. 37−7. 39 (m, 2H).

【0199】

工程 3

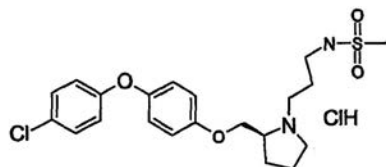
N−(3−{(S)−2−[4−(4−クロロフェノキシ)−フェノキシメチル]−ピロリジン−1−イル}−プロピル)−アセトアミドHCl:

3−{(S)−2−[4−(4−クロロフェノキシ)−フェノキシメチル]−ピロリジン−1−イル}−プロピルアミン (50mg, 0. 139mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (26. 9mg, 0. 208mmol) を、ジクロロメタン (2ml) 中に取り入れた。次いで無水酢酸 (0. 016mL, 0. 166mmol) を、反応混合物に添加した。室温で24時間、反応させておいた。次いで混合物を、重炭酸ナトリウム (水溶液) とジクロロメタンに分配した。水層をジクロロメタンで洗浄した (3x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。粗製化合物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (40:1シリカ比、5%メタノール/ジクロロメタンで溶離し、そのあと、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により精製した。次いで純粋な生成物を4M HCl/ジオキサン中に取り入れて、室温に3時間放置した。混合物を真空下に濃縮乾固して、表題生成物 (22mg, 0. 05mmol, 36%) を得た。LCMS; m/z 404 (遊離アミンのm+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1. 8−2. 05 (m, 7H), 2. 20−2. 27 (m, 1H), 3. 07−3. 18 (m, 3H), 3. 43−3. 52 (m, 1H), 3. 54−3. 57 (m, 1H), 4. 28−4. 38 (m, 2H), 4. 88 (s, 3H), 6. 93−6. 96 (m, 2H), 7. 06 (s, 4H), 7. 39−7. 41 (m, 2H), 8. 06 (m, 1H)

【0200】

実施例 39

【化73】



【0201】

工程 1

2−(3−{(S)−2−[4−(4−クロロフェノキシ)−フェノキシメチル]−ピロリジン−1−イル}−プロピル)−イソインドール−1, 3−ジオン:

(S)−2−[4−(4−クロロフェノキシ)−フェノキシメチル]−ピロリジン (200mg, 0. 658mmol) を、窒素フラッシングした20mLバイアル中の無水DMF (2mL) 中に取り入れた。N−(3−ブロモプロピル) フタルイミド (194mg, 0. 724mmol) を、混合物に添加し、そのあと炭酸カリウム (364mg, 2. 43mmol) を添加した。反応物を密封して、60℃で24時間加熱した。次いで混合物を室温まで冷却して、酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで洗浄した (3x)。次いで合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮乾固した。次いで得られた残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20:1シリカ比、40%メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により精製した。精製からの重複部分を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20:1シリカ比、1%メタノール/ジクロロメタンで溶離し、そのあと5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により再精製して、表題生成物 (198mg, 403mmol, 61%) を得た。MS; m/z 491 (M); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1. 5−1. 67 (m, 3H), 1. 75−1. 82 (m, 2H), 1. 86−1. 91 (m, 1H), 2. 13−2. 14 (m, 1H), 2. 34−2. 37 (m, 1H), 2. 7

2.73 (m, 1H), 2.89–2.94 (m, 1H), 3.02–3.06 (m, 1H), 3.60–3.70 (m, 3H), 3.88–3.91 (m, 1H), 6.89–6.98 (m, 6H), 7.38 (d, J=9.2, 2H), 7.82–7.85 (m, 4H).

【0202】

工程2

3-[(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-プロピルアミン:

2-(3-[(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-プロピル)-イソインドール-1,3-ジオン (197 mg, 0.403 mmol) を、メタノール (2 mL) 中に取り入れて、ヒドラジン水和物 (25 mg, 0.504 mmol) を添加した。反応を室温で24時間行なった。反応混合物を濾過して、真空下に濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (40:1 シリカ比、20% メタノール/ジクロロメタンで溶離し、20% メタノール、1% 水酸化アンモニウム/ジクロロメタンからなる洗浄液を用いた) により精製して、表題生成物 (104 mg, 0.287 mmol, 71%) を得た。MS; m/z 361 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5–1.54 (m, 1H), 1.58–1.72 (m, 3H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.14–2.19 (m, 1H), 2.29–2.36 (m, 1H), 2.50–2.52 (m, 1H), 2.57–2.77 (m, 1H), 2.89–2.91 (m, 1H), 3.03–3.07 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.73–3.76 (m, 1H), 3.91–3.94 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 6.92–6.94 (m, 2H), 6.98–6.99 (m, 4H), 7.37–7.39 (m, 2H).

【0203】

工程3

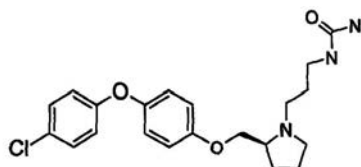
N-(3-[(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-プロピル)-メタンスルホンアミド HCl:

3-[(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-プロピルアミン (50 mg, 0.139 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (26.9 mg, 0.208 mmol) を、ジクロロメタン (2 mL) 中に取り入れた。反応を、-10℃まで冷却して、スルホニルクロリド (0.013 mL, 0.166 mmol) を5分間にわたり滴下した。反応を24時間放置してゆっくり室温まで温めた。次いで混合物を重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。水層をジクロロメタンで洗浄した (3x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。粗製化合物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (40:1 シリカ比、2% メタノール/ジクロロメタン、5% メタノール/ジクロロメタン、及び10% メタノール/ジクロロメタンで溶離した) により精製した。次いで純粋な生成物を4M HCl/ジオキサン中に取り入れて、室温で3時間反応させて置いた。混合物を真空下に濃縮乾固して、表題生成物 (5.2 mg, 0.01 mmol, 7.8%) を得た。LCMS; m/z 439 (遊離アミンのm); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80–1.88 (m, 1H), 1.92–1.97 (m, 3H), 2.02–2.10 (m, 1H), 2.20–2.27 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.05–3.14 (m, 2H), 3.15–3.32 (m, 2H), 3.45–3.51 (m, 2H), 3.64–3.72 (m, 1H), 4.205–4.33 (m, 2H), 6.93–6.95 (m, 2H), 7.07 (s, 4H), 7.39–7.41 (m, 2H).

【0204】

実施例40

【化 7 4】



【0 2 0 5】

工程 1

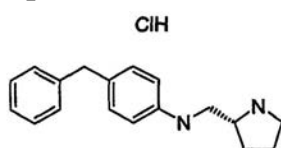
(3-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピル)-尿素 10

3-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピルアミン (196 mg, 0.543 mmol) を、酢酸 (2 mL) 中に取り入れて、シアン酸ナトリウム (49 mg, 0.760 mg) を添加した。反応を室温で 24 時間行なった。混合物を重炭酸ナトリウム溶液でクエンチして、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。次いで得られた残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20:1 シリカ比、1%メタノール/ジクロロメタン~10%メタノール/ジクロロメタンの勾配で溶離した) により精製して、表題生成物 (101 mg, 46%) を得た。LCMS; m/z 405 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51-1.66 (m, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8, 2H), 6.99 (s, 4H), 7.38 (d, J=9.2, 2H), 7.77 (s, 1H). 20

【0 2 0 6】

実施例 4 1

【化 7 5】



【0 2 0 7】

工程 1

(R)-2-[(4-ベンジルフェニルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:
4-ベンジルアニリン (200 mg, 1.1 mmol) / ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液に、0~5℃で N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリナール (239 mg, 1.2 mmol) / ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液を添加した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (393 mg, 1.85 mmol) を、上の溶液に添加した。酢酸 (65 mg, 1.1 mmol) / ジクロロエタン (1 mL) を、0~5℃で 5 分間にわたり滴下した。反応混合物を 0~10℃で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (340 mg, 85%) を得た。 40

【0 2 0 8】

工程 2

(4-ベンジルフェニル)-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチルアミン: 50

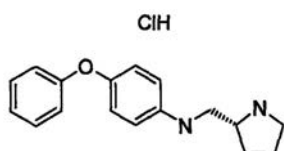
工程 1 からの生成物 (340 mg, 0.927 mmol) に、4M HCl / ジオキサン (6 mL) を添加して、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を白色固体として得た (264 mg, 84%)。固体を真空オーブン下に 50℃ で 15 時間乾燥した。MS; m/z 267 (M+H); LCMS (UV) 99%: HPLC 98.8%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61–1.66 (m, 1H), 1.84–1.94 (m, 2H), 2.04–2.09 (m, 1H), 3.13–3.18 (m, 2H), 3.30–3.37 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.62–3.67 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.0 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.13–7.19 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.4 (s, 1H).

10

【0209】

実施例 42

【化 76】



【0210】

工程 1

20

(R)-2-[(4-フェノキシフェニルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-フェノキシアニリン (100 mg, 0.54 mmol) / ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液に、0~5℃ で N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリナール (118 mg, 0.594 mmol) / ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液を添加した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (194 mg, 0.92 mmol) を、上の溶液に添加した。酢酸 (32 mg, 0.54 mmol) / ジクロロエタン (1 mL) を、0~5℃ 5 分間にわたり滴下した。反応混合物を 0~10℃ で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (155 mg, 78%) を得た。MS; m/z 369 (M+H).

30

【0211】

工程 2

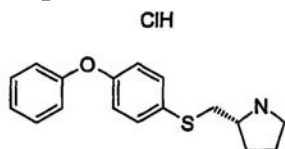
(4-フェノキシフェニル)-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-アミン:
工程 1 からの生成物 (155 mg, 0.42 mmol) に、4M HCl / ジオキサン (6 mL) を添加して、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を固体として得た (135 mg, 94%)。固体を真空オーブン下に 50℃ で 15 時間乾燥した。MS; m/z 269 (M+H): LCMS (UV) 99.6%: 元素分析: 計算値 C 59.83 H 6.50 N 8.21. 実測値 C 59.69 H 6.55 N 7.97. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.64–1.70 (m, 1H), 1.88–1.98 (m, 2H), 2.07–2.12 (m, 1H), 3.16–3.20 (m, 2H), 3.30–3.37 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.66–3.74 (m, 1H), 6.76 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.88 (t, 4H, J = 1.8 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.30–7.34 (m, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.4 (s, 1H).

40

【0212】

実施例 43

【化 77】



【0213】

工程 1

(R)-2-(4-(4-フェノキシフェニルスルファニルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-フェノキシベンゼン (200 mg, 0.988 mmol) / DMF (3 mL) 溶液 (0~5℃) に、0~5℃で60% NaH (73 mg, 1.83 mmol) を添加した。反応混合物を、0~5℃で、室温で15分間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (357 mg, 1 mmol) / DMF (2 mL) 溶液を、0~5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで90℃で15時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (272 mg, 71%) を得た。

【0214】

工程 2

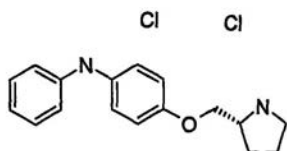
(R)-2-(4-(4-フェノキシフェニルスルファニルメチル)-ピロリジン:

工程1からの生成物 (272 mg, 0.705 mmol) / メタノール (3 mL) に、2 M HCl / ジエチルエーテル (12 mL) を添加して、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を固体として得た (135 mg, 94%)。MS; m/z 286 (M+H); LCMS (UV) 99%. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.73-1.81 (m, 1H), 2.0-2.11 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), , 7.50 (d, 2H, J=11.6 Hz), 7.35-7.39 (m, 2H,), 7.15 (t, 1H, J=16 Hz); 6.96-7.01 (m, 4H)

【0215】

実施例 44

【化 78】



【0216】

工程 1

(R)-2-(4-(4-フェニルアミノフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 4-ヒドロキシジフェニルアミン (200 mg, 1.08 mmol) / DMF (3 mL) 溶液 (0~5℃) に、0~5℃で60% NaH (80 mg, 2 mmol) を添加した。反応混合物を、0~5℃で、室温で15分間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (387 mg, 1.09 mmol) / DMF (2 mL) 溶液を、0~5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで90℃で15時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。

水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（289mg，73%）を得た。

【0217】

工程2

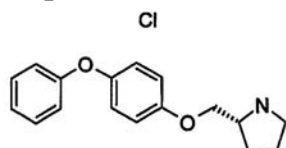
フェニル-〔4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル〕-アミン：

工程1からの生成物（155mg，0.421mmol）に、4M HCl／ジオキサン（6mL）を添加して、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を固体として得た（104mg，72%）。MS；m/z 268（M+H）：LCMS（UV）99%；¹HNMR（400MHz，CD₃OD）δ 1.86-1.96（m，1H），2.06-2.18（m，2H），2.23-2.31（m，1H），3.32-3.39（m，2H），3.99-4.12（m，2H），4.30-4.33（m，1H），6.92-7.01（m，3H），7.07（d，2H，J=7.6Hz），7.16（d，2H，J=8.4Hz）；7.26（t，2H，J=15.2Hz）

【0218】

実施例45

【化79】



【0219】

工程1

(R)-2-(4-フェノキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：

4-フェノキシフェノール（200mg，1.07mmol）／DMF（3mL）溶液（0～5℃）に、0～5℃で60%NaH（75mg，1.875mmol）を添加した。反応混合物を、0～5℃で、室温で15分間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（382mg，1.074mmol）／DMF（2mL）溶液を、0～5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで90℃で15時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（256mg，64%）を得た。MS；m/z 370（M+H）LCMS（UV）>90%。

【0220】

工程2

(R)-2-(4-フェノキシフェノキシメチル)-ピロリジン：

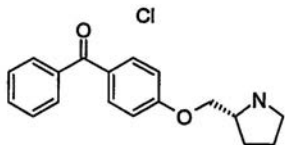
工程1からの生成物（91mg，0.246mmol）に、4M HCl／ジオキサン（6mL）を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を油状物として得た（63mg，95%）。MS；m/z 270（M+H）：LCMS（UV）99%；¹HNMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 1.71-1.78（m，1H），1.89-2.0（m，2H），2.1-2.15（m，1H），3.16-3.24（m，2H），3.88-3.93（m，1H），4.11-4.15（dd，1HJ1=8.4Hz，J2=10.8Hz），4.22-4.26（dd，1HJ1=3.6Hz，J2=10.8Hz），6.91-6.94（m，2H），7.03

(s, 3H), 7.06–7.1 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H)

【0221】

実施例46

【化80】



【0222】

10

工程1

(R)-2-(4-benzoylphenoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

4-hydroxybenzophenone (200 mg, 1 mmol) / DMF (3 mL) solution (0~5°C) to, 0~5°C with 60% NaH (70 mg, 1.75 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. (R)-2-(4-toluenesulfonyloxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (358 mg, 1 mmol) / DMF (2 mL) solution was added to the mixture. The reaction mixture was heated to room temperature and then at 90°C for 15 hours. The mixture was concentrated, and saturated NaHCO₃ aqueous solution was added for extraction. The organic layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried with anhydrous MgSO₄, the solvent was removed under vacuum, and the crude mixture was obtained. This was purified by silica gel flash chromatography to give the title compound (210 mg, 54%).

20

【0223】

工程2

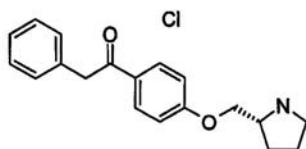
Phenyl [4-((R)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy)phenyl]methanone: The compound from Example 1 (70 mg, 0.183 mmol) was added to 4 M HCl / dioxane (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was removed under vacuum, and the compound was obtained as a brown solid (51 mg, 99%). MS; m/z 282 (M+H): LCMS (UV) 99%: HPLC 98.3%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.72–1.81 (m, 1H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.02–2.19 (m, 1H), 3.19–3.26 (m, 2H), 3.91–3.98 (m, 1H), 4.25–4.30 (dd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 4.36–4.40 (dd, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.65–7.71 (m, 3H); 7.785 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.4 (s, 2H).

30

【0224】

実施例47

【化81】



40

【0225】

工程1

(R)-2-(4-phenylacetylphenoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

4-hydroxyacetophenone (200 mg, 0.94 mmol) / DMF (3 mL) solution (0~5°C) to, 0~5°C with 60% NaH (65 mg, 1.625 mmol)

50

を添加した。反応混合物を、0～5℃で、室温で15分間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(334mg, 1mmol)/DMF(2mL)を、0～5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで90℃で15時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和水溶液NaHCO₃で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(150mg, 40%)を得た。MS;m/z 396 (M+H):LCMS(UV) 94%.

【0226】

10

工程2

2-フェニル-1-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-エタノン:

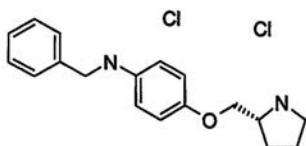
工程1からの生成物(51mg, 0.129mmol)に、4M HCl/ジオキサン(6mL)を添加して、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を黄色固体として得た(43mg, 99%)。MS;m/z 296 (M+H):LCMS(UV) 99%. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.72-1.77 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 1H), 3.21-3.23 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 1H), 4.22-4.27 (dd, 1H J1=8, J2=10.8Hz), 4.33-4.37 (dd, 1H J1=4Hz, J2=10.8Hz), 4.33 (s, 2H), 7.09 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.20-7.33 (m, 4H); 8.05 (d, 2H, J=9.2Hz), 9.1 (s, 1H), 9.6 (s, 1H).

20

【0227】

実施例48

【化82】



30

【0228】

工程1

(R)-2-(4-ベンジルアミノフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

4-(ベンジルアミノ)フェノール(200mg, 1mmol)/DMF(3mL)溶液(0～5℃)に、0～5℃で60%NaH(48mg, 1.2mmol)を添加した。反応混合物を、0～5℃で、室温で15分間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(356mg, 1mmol)/DMF(2mL)溶液を、0～5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで90℃で15時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(169mg, 44%)を得た。

40

【0229】

工程2

ベンジル-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-アミン:

工程1からの生成物(148mg, 0.387mmol)/メタノール(3mL)に、1

50

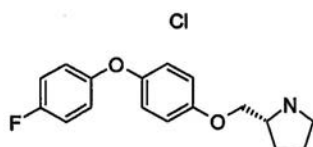
M H C l / ジエチルエーテル (6 m L) を添加して、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を固体として得た (128 mg, 93%)。MS; m/z 283 (M+H): LCMS (UV) 97%: 元素分析 計算値 C 60.85 H 6.81 N 7.88 実測値 C 57.26 H 7.21 N 7.24. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60–1.73 (m, 1H), 1.87–2.12 (m, 3H), 3.17–3.21 (m, 2H), 3.84–3.87 (m, 2H), 4.19–4.23 (dd, 1H J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 4.11–4.16 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 7.0 (d, 2H J = 8.8 Hz), 7.29–7.38 (m, 5H); 7.48–7.49 (m, 2H) 9.1 (s, 1H), 9.8 (s, 1H).

10

【0230】

実施例 49

【化 83】



【0231】

工程 1

20

(R)-2-[4-(4-fluorophenoxy)-2-(4-chlorophenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester]: 4-(4-fluorophenoxy)-2-(4-chlorophenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester (200 mg, 0.979 mmol) / DMF (3 mL) 溶液 (0~5℃) に、0~5℃で 60% NaH (70 mg, 1.76 mmol) を添加した。反応混合物を、0~5℃で、室温で 15 時間攪拌した。(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester (348 mg, 0.979 mmol) / DMF (2 mL) 溶液を、0~5℃で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで 90℃で 15 時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (280 mg, 74%) を得た。

30

【0232】

工程 2

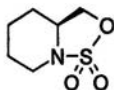
(R)-2-[4-(4-fluorophenoxy)-2-(4-chlorophenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester]: 工程 1 からの生成物 (271 mg, 0.699 mmol) / メタノール (3 mL) に、1 M H C l / ジエチルエーテル (15 mL) を添加して、得られた混合物を室温で 7 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を固体として得た (228 mg, 99%)。MS; m/z 288 (M+H): LCMS (UV) 98%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70–1.76 (m, 1H), 1.89–1.99 (m, 2H), 2.01–2.14 (m, 1H), 3.18–3.23 (m, 2H), 3.87–3.90 (m, 1H), 4.12–4.16 (dd, 1H J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 4.21–4.25 (dd, 1H J₁ = 4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.014–7.016 (m, 4H), 7.17–7.22 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 9.7 (s, 1H)

40

【0233】

実施例 50 (a) (実施例 52 以下の出発物質)

【化 8 4】



【0 2 3 4】

工程 1

(S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル :

(S) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル (5 g, 21.8 mmol) / 無水 THF (32 mL) 溶液 (0 ~ 5 °C) に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 M 溶液 / THF) (3.6 g, 41.84 mmol) を 15 分間にわたり添加した。混合物を 0 ~ 5 °C で 2 時間攪拌し、次いで室温で 2 時間攪拌した。混合物を 10 分間にわたり冷水 (75 mL) に添加して、EtOAc (300 mL) で抽出した。水層を EtOAc (2 x 150 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、表題生成物を無色油状物として得た (4.72 g)。

【0 2 3 5】

工程 2

(S) - 1 - ピペリジン - 2 - イル - メタノール塩酸塩 : 4 M HCl 溶液 / ジオキサン (30 mL) を、(S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5.12 g, 23.78 mmol) に添加した。混合物を、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を塩酸塩として得た (3.43 g, 95%)。

【0 2 3 6】

工程 3

(S) - ヘキサヒドロ - [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4 - a] ピリジン 1 - オキシド :
無水ジクロロメタン (120 mL) 中の (S) - 1 - ピペリジン - 2 - イル - メタノール塩酸塩 (3.43 g, 22.63 mmol)、イミダゾール (6.1 g, 88.72 mmol) 及びトリエチルアミン (7.33 g, 72.42 mmol) の溶液 (0 ~ 5 °C) に、塩化チオニル (3.2 g, 25.86 mmol) / 無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液を 45 分間にわたり添加した。反応混合物を、0 ~ 5 °C で 45 分間攪拌し、H₂O で分配して、水層をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、橙色液体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル, 2 % EtOAc / ジクロロメタン) により、表題生成物を無色透明液体として得た (1.31 g, 36%)。

【0 2 3 7】

工程 4

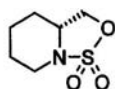
(S) - ヘキサヒドロ - [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4 - a] ピリジン 1, 1 - ジオキシド :

(S) - ヘキサヒドロ - [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4 - a] ピリジン 1 - オキシド (1.31 g, 8.125 mmol) / 無水アセトニトリル (10 mL) 溶液に、(メタ) 過ヨウ素酸ナトリウム (1.91 g, 8.9375 mmol) を添加し、そのあと塩化ルテニウム (III) 水和物 (17 mg, 0.08125 mmol) を添加し、次いで H₂O (10 mL) を添加した。混合物を 0 °C で 10 分間攪拌し、それから室温で 20 分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ (30 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈した。水層を EtOAc (80 mL) 及び DCM (80 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 2 % EtOAc / DCM) により精製して、表題生成物を無色透明油状物として得た (1.1 g, 76%)。

【0238】

実施例50 (b) (実施例50以下の出発物質)

【化85】



【0239】

工程1

(R)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10

(R)-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (5 g, 21.8 mmol) / 無水 THF (32 mL) 溶液 (0~5℃) に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1 M 溶液 / THF) (3.6 g, 41.84 mmol) を15分間にわたり添加した。混合物を0~5℃で2時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。混合物を10分間にわたり冷水 (75 mL) に添加して、EtOAc (300 mL) で抽出した。水層を EtOAc (2 x 150 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、表題生成物を無色油状物として得た (4.65 g, 99%)。

【0240】

工程2

(R)-1-ピペリジン-2-イル-メタノール塩酸塩： 20
4 M HCl 溶液 / ジオキサン (30 mL) を、(R)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.65 g, 21.6 mmol) に添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を塩酸塩として得た。(3.47 g)。

【0241】

工程3

(R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3]オキサチアゾロ[3, 4-a]ピリジン1-オキシド： 30
無水ジクロロメタン (100 mL) 中の (R)-1-ピペリジン-2-イル-メタノール塩酸塩 (3.47 g, 22.89 mmol)、イミダゾール (6.1 g, 89.72 mmol) 及びトリエチルアミン (7.41 g, 73.25 mmol) の溶液 (0~5℃) に、塩化チオニル (3.2 g, 25.86 mmol) / 無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液を45分間にわたり添加した。反応混合物を0~5℃で45分間攪拌し、H₂Oで分配して、水層をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、橙色液体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル, 2% EtOAc / ジクロロメタン) により、オキシドを無色透明液体として得た (1.08 g, 30%)。

【0242】

工程4

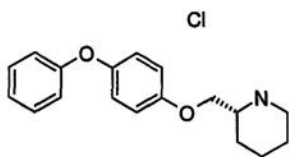
(R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3]オキサチアゾロ[3, 4-a]ピリジン1, 1-ジオキシド： 40
(R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3]オキサチアゾロ[3, 4-a]ピリジン1-オキシド (1.09 g, 6.76 mmol) / 無水アセトニトリル (10 mL) 溶液に、(メタ)過ヨウ素酸ナトリウム (1.6 g, 7.436 mmol) を添加し、そのあと塩化ルテニウム (III) 水和物 (14 mg, 0.0676 mmol) を添加し、次いで H₂O (10 mL) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、それから室温で20分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ (30 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈した。水層を EtOAc (80 mL) 及びジクロロメタン (80 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シ 50

リカゲル、2% EtOAc / ジクロロメタン) により精製して、表題生成物を無色透明油状物として得た (0.890 g, 69%)。

【0243】

実施例 50

【化 86】



10

【0244】

工程 1

(R)-2-(4-(4-フェノキシフェノキシメチル)-ピペリジン塩酸塩:

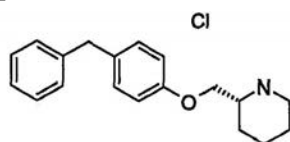
DMF (2 mL) 中の (R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1, 1-ジオキシド (198 mg, 1.12 mmol)、4-フェノキシフェノール (160 mg, 0.859 mmol)、及び炭酸カリウム (237 mg, 1.72 mmol) の混合物 (50°C) を、18 時間加熱し、次いで 65°C で 7 時間加熱した。周囲の混合物の pH を、20% H₂SO₄ 水溶液で 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間撹拌した。反応溶液の pH を、5N NaOH で 12~14 に調整して、EtOAc (20 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (10 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を 2M HCl / エーテルで処理して、表題生成物を固体として得た (123 mg, 45%)。MS; m/z 284 (MH)⁺; LCMS (UV) 99%: 元素分析 計算値 C 67.60 H 6.93 N 4.38 実測値 C 61.20 H 6.67 N 4.71; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60-1.85 (m, 6H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.25 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.09-4.14 (dd, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 10.4 Hz), 4.17-4.21 (dd, 1H, J₁ = 4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 5H); 7.33-7.37 (m, 2H), 9.19 (s, 1H,)

20

【0245】

実施例 51

【化 87】



30

【0246】

工程 1

(R)-2-(4-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピペリジン塩酸塩:

DMF (2 mL) 中の (R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1, 1-ジオキシド (200 mg, 1.13 mmol)、4-ヒドロキシジフェニルメタン (160 mg, 0.868 mmol)、及び炭酸カリウム (240 mg, 1.74 mmol) の混合物 (50°C) を、18 時間加熱し、次いで 65°C で 7 時間加熱した。周囲の混合物の pH を、20% H₂SO₄ 水溶液で 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間撹拌した。反応溶液の pH を、5N NaOH で 12~14 に調整して、EtOAc (20 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (10 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を 2M HCl / エーテルで処理して、表題生成物を固体として得た (50 mg, 18%)。MS; m/z 282 (MH)⁺; LCMS (UV) 86%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

40

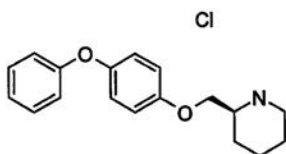
50

δ 1. 54–1. 92 (m, 6H), 2. 83–2. 92 (m, 1H), 3. 24 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 3. 37–3. 43 (m, 1H), 3. 88 (s, 2H), 4. 04–4. 09 (dd, 1H $J_1=6.8$ Hz, $J_2=10.4$ Hz), 4. 12–4. 16 (dd, 1H $J_1=3.6$ Hz, $J_2=10.8$ Hz), 6. 92–6. 94 (m, 2H), 7. 16–7. 29 (m, 7H), 9. 0–9. 15 (m, 1H,)

【0247】

実施例52

【化88】



10

【0248】

工程1

(S)-2-(4-フェノキシフェノキシメチル)-ピペリジン塩酸塩:

DMF (2. 5 mL) 中の (S)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン1, 1-ジオキシド (198 mg, 1. 12 mmol)、4-フェノキシフェノール (160 mg, 0. 86 mmol)、及び炭酸カリウム (237 mg, 1. 72 mmol) の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物のpHを、20% H_2SO_4 溶液で1に調整して、周囲温度で約20時間攪拌した。反応溶液のpHを、5N NaOHで12~14に調整して、EtOAc (2 x 18 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を2M HCl/エーテルで処理して、表題生成物を白色固体として得た (116 mg, 42%)。MS; m/z 284 (MH)⁺; LCMS (UV) 93% HPLC 99. 4%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1. 5–1. 88 (m, 6H), 2. 90–2. 95 (m, 1H), 3. 25 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3. 44–3. 49 (m, 1H), 4. 08–4. 13 (dd, 1H $J_1=7.2$ Hz, $J_2=10.4$ Hz), 4. 17–4. 20 (dd, 1H $J_1=4$ Hz, $J_2=10.8$ Hz), 6. 92–6. 94 (m, 2H), 7. 0–7. 1 (m, 5H); 7. 33–7. 37 (m, 2H,) 9. 13 (s, 1H,)

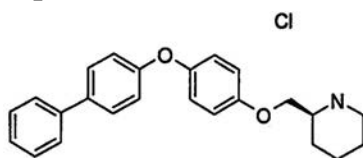
20

30

【0249】

実施例53

【化89】



【0250】

工程1

4-(4-メトキシフェノキシ)-ビフェニル: 無水ジオキサン (40 mL) 中の4-メトキシフェノール (3. 99 g, 32. 17 mmol) 及び4-ブロモビフェニル (5 g, 21. 45 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (13. 98 g, 42. 9 mmol) 及びN, N-ジメチルグリシン・HCl (0. 898 g, 6. 4 mmol) を添加した。反応混合物を窒素でフラッシングした。ヨウ化銅 (I) (0. 408 g, 2. 145 mmol) を添加して、反応混合物を窒素雰囲気下で90℃で18時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈して、EtOAc (250 mL) で抽出した。水層をEtOAc (150 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、表題生成物 7. 84 g を得た。

40

50

【0251】

工程2

4-（ビフェニル-4-イルオキシ）-フェノール：

4-（4-メトキシ-フェノキシ）-ビフェニル（3.2 g, 11.6 mmol）／無水ジクロロメタン（60 mL）溶液（-78℃）に、15分間にわたり三臭化ホウ素（1 M 溶液／ジクロロメタン）（7.52 g, 30 mmol）を添加した。反応混合物を、-78℃で1時間攪拌し、室温まで加温して、室温で1時間攪拌した。混合物を0～5℃まで冷却した。冷水（125 mL）を10分間にわたり添加して、混合物をジクロロメタン（250 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥した。粗製混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（375 mg, 12%）を得た。

10

【0252】

工程3

（S）-2-〔4-（ビフェニル-4-イルオキシ）-フェノキシメチル〕-ピペリジン塩酸塩：

DMF（2.5 mL）中の（S）-ヘキサヒドロ〔1, 2, 3〕オキサチアゾロ〔3, 4-a〕ピリジン1, 1-ジオキシド（125 mg, 0.70 mmol）、4-（ビフェニル-4-イルオキシ）-フェノール（142 mg, 0.54 mmol）、及び炭酸カリウム（150 mg, 1.1 mmol）の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物のpHを、20% H₂SO₄水溶液で1に調整して、周囲温度で約20時間攪拌した。反応溶液のpHを、5 N NaOHで12～14に調整して、EtOAc（2 x 18 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を2 M HCl／エーテルで処理して、表題生成物を固体として得た（57 mg, 20%）。MS；m/z 360（MH）⁺；LCMS（UV）90%；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 1.5-1.9（m, 6H），2.89-2.94（m, 1H），3.27（d, 1H, J=12 Hz），3.46-3.5（m, 1H），4.09-4.13（dd, 1H J1=6.8 Hz, J2=10.4 Hz），4.18-4.22（dd, 1H J1=4 Hz, J2=10.8 Hz），7.0-7.02（m, 2H），7.081（s, 3H）；7.32-7.3（m, 1H, ）7.43-7.47（m, 3H），7.61-7.67（m, 4H），9.0-9.15（m, 2H）

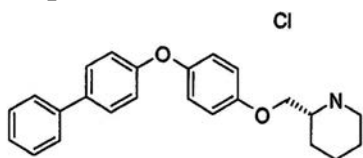
20

30

【0253】

実施例54

【化90】



【0254】

工程1

（R）-2-〔4-（ビフェニル-4-イルオキシ）-フェノキシメチル〕-ピペリジン塩酸塩：

DMF（2.5 mL）中の（R）-ヘキサヒドロ〔1, 2, 3〕オキサチアゾロ〔3, 4-a〕ピリジン1, 1-ジオキシド（125 mg, 0.705 mmol）、4-（ビフェニル-4-イルオキシ）-フェノール（142 mg, 0.543 mmol）、及び炭酸カリウム（150 mg, 1.1 mmol）の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物のpHを、20% H₂SO₄水溶液で1に調整して、周囲温度で約20時間攪拌した。反応溶液のpHを、5 N NaOHで12～14に調整して、EtOAc（2 x 18 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を2 M HCl／エーテルで処理して、所望生成物を固体として得た（97

40

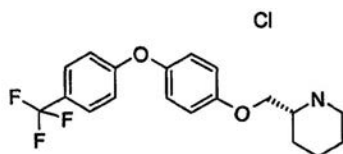
50

mg, 35%)。MS; m/z 360 (MH)⁺; LCMS (UV) 89% HPLC 81.5%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53–1.9 (m, 6H), 2.93–2.98 (m, 1H), 3.27 (d, 1H, J=12.8 Hz), 3.47–3.50 (m, 1H), 4.07–4.11 (dd, 1H J1=7.2 Hz, J2=10.4 Hz), 4.18–4.21 (dd, 1H J1=3.6 Hz, J2=10.8 Hz), 7.0–7.08 (m, 5H), 7.32–7.36 (m, 1H); 7.43–7.47 (m, 2H,), 7.61–7.66 (m, 4H), 8.88–8.95 (m, 1H), 9.01–9.05 (m, 1H)

【0255】

実施例 55

【化91】



【0256】

工程 1

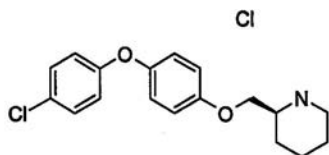
(R)-2-[4-(4-(トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシメチル)]ピペリジン塩酸塩:

DMF (2.5 mL) 中の (R)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3]オキサチアゾロ[3, 4-a]ピリジン 1,1-ジオキシド (125 mg, 0.705 mmol)、4-(4-(トリフルオロメチルフェノキシ)フェノール (138 mg, 0.543 mmol)、及び炭酸カリウム (150 mg, 1.1 mmol) の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物の pH を、20% H₂SO₄ 水溶液で 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間撹拌した。反応溶液の pH を、5N NaOH で 12~14 に調整して、EtOAc (2 x 18 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を 2M HCl/エーテルで処理して、所望生成物を固体として得た (68 mg, 25%)。MS; m/z 352 (MH)⁺; LCMS (UV) 99%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53–1.89 (m, 6H), 2.90–2.96 (m, 1H), 3.25–3.28 (m, 1H,), 3.47–3.50 (m, 1H), 4.11–4.15 (dd, 1H J1=6.8 Hz, J2=10.4 Hz), 4.19–4.23 (dd, 1H J1=4 Hz, J2=10.8 Hz), 7.06–7.15 (m, 6H), 7.71 (d, 2H J=8.8 Hz); 9.11 (s, 2H,)

【0257】

実施例 56

【化92】



(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩:

DMF (2.5 mL) 中の (S)-ヘキサヒドロ-[1, 2, 3]オキサチアゾロ[3, 4-a]ピリジン 1,1-ジオキシド (83 mg, 0.47 mmol)、4-(4-クロロフェノキシ)フェノール (80 mg, 0.36 mmol)、及び炭酸カリウム (99 mg, 0.72 mmol) の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物の pH を、20% H₂SO₄ 水溶液で 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間撹拌した。反応溶

10

20

30

40

50

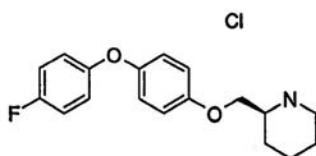
液のpHを、5N NaOHで12～14に調整して、EtOAc (2 x 18 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を2M HCl / エーテルで処理して、所望生成物を白色固体として得た (22 mg, 13%)。MS; m/z 318 (MH)⁺; LCMS (UV) 99% HPLC 99.5%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.50–1.88 (m, 6H), 2.90–2.97 (m, 1H), 3.25 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.42–3.47 (m, 1H), 4.09–4.13 (dd, 1H J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 10.4 Hz), 4.17–4.21 (dd, 1H J₁ = 4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.93–6.96 (m, 2H), 7.06–7.08 (m, 4H); 7.39–7.41 (m, 2H), 9.155 (s, 2H)

10

【0258】

実施例57

【化93】



(S)-2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩:

20

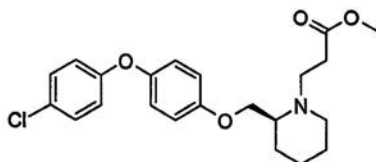
DMF (2.5 mL) 中の (S)-ヘキサヒドロ [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1, 1-ジオキシド (125 mg, 0.7 mmol)、4-(4-フルオロフェノキシ)フェノール (110 mg, 0.54 mmol)、及び炭酸カリウム (150 mg, 1.1 mmol) の混合物を、65℃で18時間加熱した。周囲の混合物のpHを、20% H₂SO₄ 水溶液で1に調整して、周囲温度で約20時間撹拌した。反応溶液のpHを、5N NaOHで12～14に調整して、EtOAc (2 x 18 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物を2M HCl / エーテルで処理して、表題生成物を固体として得た (95 mg, 40%)。MS; m/z 302 (MH)⁺; LCMS (UV) 99%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52–1.85 (m, 6H), 2.90–2.95 (m, 1H), 3.26 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.42–3.47 (m, 1H), 4.08–4.12 (dd, 1H J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 10.4 Hz), 4.16–4.19 (dd, 1H J₁ = 4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.96–7.06 (m, 5H), 7.17–7.22 (m, 2H) 9.15 (s, 2H).

30

【0259】

実施例58

【化94】



40

3-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}プロピオン酸メチルエステル:

ジクロロメタン (2.5 mL) 中の (S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩 (218 mg, 0.615 mmol)、3-ブロモプロピオン酸メチル (128 mg, 0.769 mmol)、及びトリエチルアミン (124 mg, 1.23 mmol) の溶液を、30℃で18時間加熱した。混合物を水 5 mL で希釈して、ジクロロメタン (8 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (8 mL) で再抽

50

出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物(62mg, 25%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 1.48–1.77 (m, 6H), 2.22–2.36 (m, 1H), 2.52–2.57 (m, 2H), 2.68–2.71 (m, 1H), 2.84–2.97 (m, 2H), 3.09–3.16 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.91–3.94 (dd, 1H J 1=4.4Hz, J 2=10.0Hz), 4.02–4.06 (dd, 1H J 1=5.2Hz, J 2=10.0Hz), 6.86–6.96 (m, 5H), 7.23–7.26 (m, 3H)

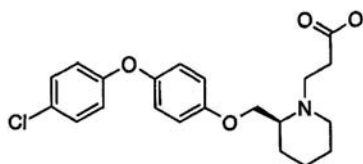
【0260】

10

実施例59

【化95】

Cl



【0261】

20

工程1

3-[(S)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]piperidin-1-yl]-propanoic acid salt:

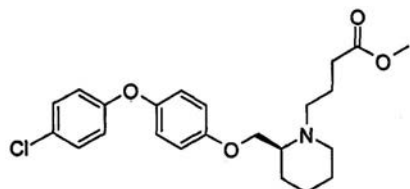
実施例58からの生成物(25mg, 0.0612mmol) / 1, 4-dioxane (1mL) に、12N HCl (0.8mL) を添加して、得られた混合物を55℃で5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を固体として得た。油状物をジエチルエーテル(4mL)と共に摩砕して、表題生成物を白色固体として得た(19mg, 73%)。MS; m/z 390 (M+H): LCMS (UV) 90%; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.5–1.54 (m, 1H), 1.77–1.79 (m, 4H), 1.95–1.98 (m, 1H), 2.79–2.84 (m, 2H), 3.05–3.1 (m, 1H), 3.37–3.47 (m, 3H), 3.64–3.69 (m, 1H), 4.27–4.29 (m, 2H), 6.94 (d, 2H, J =9.2Hz), 7.04–7.06 (m, 4H), 7.4 (d, 2H J =8.8Hz)

30

【0262】

実施例60

【化96】



40

4-[(S)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]piperidin-1-yl]-butanoic acid methyl ester:

ジクロロメタン(2.5mL)中の(S)-2-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]piperidine salt (218mg, 0.615mmol)、4-bromo-4-oxobutanoic acid methyl ester (139mg, 0.769mmol)、及びトリエチルアミン(124mg, 1.23mmol)の溶液を、30℃で18時間加熱した。混合物を水5mLで希釈して、ジクロロメタン(8mL)で抽出した。水層を酢酸エチル(8mL)で再抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得

50

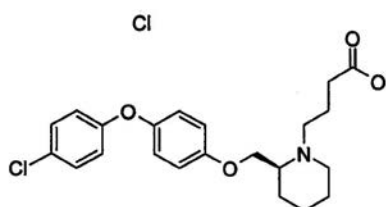
、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（87 mg, 34%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.52–1.86（m, 6H）, 2.11–2.12（m, 1H）, 2.21–2.2（m, 1H）, 2.27–2.33（m, 3H）, 2.49–2.56（m, 1H）, 2.66–2.70（m, 1H）, 2.74–2.81（m, 1H）, 2.86–2.91（m, 1H）3.64（s, 3H）, 3.91–3.94（dd, 1H J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 10 Hz）, 4.0–4.03（dd, 1H J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 10 Hz）6.86–6.89（m, 4H）, 6.94–6.96（m, 2H）, 7.23–7.25（m, 2H）; MS

【0263】

10

実施例61

【化97】



4-[(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル]-酪酸塩酸塩：

20

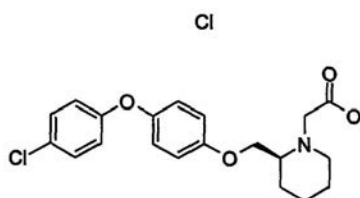
実施例60からの生成物（37 mg, 0.0885 mmol）／1,4-ジオキサン（1.5 mL）に、12 N HCl（1 mL）を添加して、得られた混合物を55℃で5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を固体として得た。油状物をジエチルエーテル（4 mL）と共に摩砕して、生成物をクリーム色がかかった赤色固体として得た（39 mg, 99%）。MS; m/z 404（M+H）: LCMS（UV）94%；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 1.54–1.57（m, 1H）, 1.80–1.96（m, 5H）, 2.32–2.36（m, 2H）, 3.12–3.22（m, 3H）, 3.37–3.41（m, 3H）, 3.60–3.64（m, 1H）, 4.25–4.35（m, 2H）, 6.94（d, 2H, J = 6.8 Hz）, 7.06（s, 4H）, 7.4（d, 2H, J = 6.4 Hz）, 10.15（s, 1H）, 12.3（s, 1H）.

30

【0264】

実施例62

【化98】



40

【0265】

工程1

{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}-酢酸tert-ブチルエステル：

ジクロロメタン（2.5 mL）中の（S）-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピペリジン塩酸塩（218 mg, 0.615 mmol）、ブromo酢酸tert-ブチル（150 mg, 0.769 mmol）、及びトリエチルアミン（124 mg, 1.23 mmol）の溶液を、30℃で18時間加熱した。混合物を水5 mLで希釈して、ジクロロメタン（8 mL）で抽出した。水層を酢酸エチル（8 mL）で再抽出した。

50

合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（125 mg, 47%）を得た。

【0266】

工程2

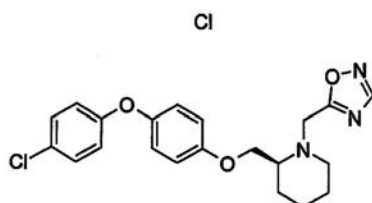
{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピペリジン-1-イル}-酢酸塩酸塩：

工程1からの生成物（55 mg, 0.127 mmol）／1,4-ジオキサン（2 mL）に、12N HCl（1.7 mL）を添加して、得られた混合物を55℃で5時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、生成物を固体として得た。油状物をジエチルエーテル（4 mL）と共に摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（27 mg, 52%）。MS； m/z 374（M-H）：LCMS（UV）94%； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 1.49-1.54（m, 1H），1.74-1.83（m, 4H），1.93-1.96（m, 1H），3.30-3.36（m, 2H），3.44-3.47（m, 1H），3.82-3.84（m, 1H），4.02-4.06（m, 1H），4.17-4.20（m, 2H），4.29-4.33（dd, 1H J = 6.8 Hz, J 2 = 10.8 Hz），6.93-6.95（m, 2H）6.95-6.98（m, 2H），7.00-7.07（m, 2H），7.39-7.41（m, 2H）。

【0267】

実施例63

【化99】



【0268】

工程1

(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-1-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル-ピペリジン：

DMF（2.5 mL）中の（S）-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピペリジン塩酸塩（218 mg, 0.615 mmol）、3-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール（47 mg, 0.393 mmol）、及び炭酸カリウム（87 mg, 0.629 mmol）の混合物を、室温で18時間加熱した。溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（65 mg, 51%）を得た。MS； m/z 400（M+H）：LCMS（UV）93%。

【0269】

工程2

(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-1-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル-ピペリジン塩酸塩：

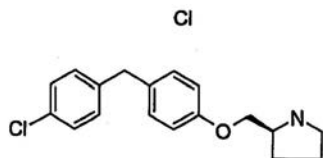
工程1からの生成物（60 mg, 0.15 mmol）に、2M HCl／ジエチルエーテル（6 mL）を添加して、得られた混合物を室温で0.5時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物を固体として得た（56 mg, 82%）。MS； m/z 400（M+H）：LCMS（UV）95%； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 1.5-2.04（m, 6H），3.2-3.25（m, 1H），3.43-3.5（m, 1H），3.63-3.68（m, 1H），4.4（s, 2H），4.73（s, 2H），6.94（d, 2H J = 9.2 Hz），7.06（s, 4H）7.4（d, 2H J = 8

. 8 H z), 9. 91 (s, 1 H)

【0270】

実施例64

【化100】



10

【0271】

工程1

(S)-2-[4-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenoxy)pyrrolidin-1-yl]propanoic acid tert-butyl ester:

4-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenoxy)pyrrolidine (3.08 g, 14 mmol) / DMF (30 mL) solution (0~5 °C) to, 0~5 °C with 60% NaH (1.05 g, 26 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0~5 °C, then at room temperature for 15 minutes. (S)-2-(4-toluenesulfonyloxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5 g, 14 mmol) / DMF (20 mL) solution was added to the mixture at 0~5 °C. The reaction mixture was heated to room temperature, then at 90 °C for 15 minutes. The mixture was concentrated, extracted with saturated NaHCO₃ aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent was removed under vacuum to give the crude mixture. This was purified by silica gel flash chromatography to give the title compound (1.66 g, 30%).

20

【0272】

工程2

(S)-2-[4-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenoxy)pyrrolidin-1-yl]propanoic acid hydrochloride:

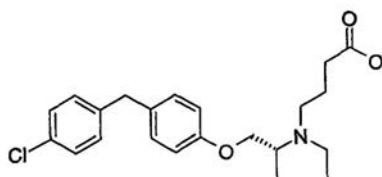
The compound from Example 1 (1.64 g, 4.1 mmol) was added to 4 M HCl / dioxane (45 mL). The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The solvent was removed under vacuum to give the title compound (1.38 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-2.15 (m, 5H), 3.17-3.21 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.07-4.12 (dd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 4.18-4.22 (dd, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.33 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

30

【0273】

実施例65

【化101】



40

【0274】

工程1

(R)-2-[4-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenoxy)pyrrolidin-1-yl]propanoic acid tert-butyl ester:

4-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenoxy)pyrrolidine (1.1 g, 5 mmol) / DMF (15 mL)

50

L) 溶液 (0 ~ 5 °C) に、0 ~ 5 °C で 60 % NaH (0.4 g, 10 mmol) を添加した。反応混合物を、0 ~ 5 °C で、室温で 15 分間攪拌した。(R) - 2 - (トルエン-4-スルホニルオキシメチル) - ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.14 g, 6 mmol) / DMF (5 mL) 溶液を、0 ~ 5 °C で上の混合物に添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで 90 °C で 15 時間加熱した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (1.58 g, 78 %) を得た。

【0275】

10

工程 2

(R) - 2 - [4 - (4-クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン塩酸塩：

工程 4 からの生成物 (1.58 g, 4 mmol) に、4 M HCl / ジオキサン (30 mL) を添加して、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題生成物 (1.37 g, 99 %) を得た。

【0276】

工程 3

4 - { (R) - 2 - [4 - (4-クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 酪酸メチルエステル：

20

DMF (15 mL) 中の (R) - 2 - [4 - (4-クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン塩酸塩 (1.37 g, 4 mmol)、4-ブロモ酪酸メチル (916 mg, 5 mmol)、及び炭酸カリウム (1.12 g, 8 mmol) の混合物を、室温で 60 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得た。混合物を水 30 mL で希釈して、酢酸エチル (130 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で再抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、粗製混合物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (570 mg, 35 %) を得た。

【0277】

工程 4

30

4 - { (R) - 2 - [4 - (4-クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 酪酸：

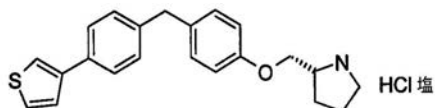
4 : 1 メタノール : 水 (6 mL) 中の 4 - { (R) - 2 - [4 - (4-クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 酪酸メチルエステル (570 mg, 1.42 mmol) のスラリーを、50 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。混合物を水 (25 mL) で希釈し、2 N HCl で pH 7 にして、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (1 x 80 mL) で再抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、表題生成物を白色固体として得た (424 mg, 77 %)。HPLC 99.2 % ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 - 1.70 (m, 5 H), 1.89 - 1.94 (m, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 3 H), 2.33 - 2.38 (m, 1 H), 2.77 - 2.87 (m, 2 H), 3.02 - 3.07 (m, 1 H), 3.70 - 3.74 (dd, 1 H J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 3.84 - 3.88 (m, 1 H), 3.856 (s, 2 H), 6.84 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 8.4 Hz) ; 7.32 (d, 2 H, J = 8.4 Hz)

40

【0278】

実施例 66

【化 1 0 2】



【0 2 7 9】

工程 1：

(4-ヨードフェニル) - (4-メトキシフェニル) - メタノン：

ニトロベンゼン (45 ml) を氷-浴中で冷却し、塩化アルミニウム (13.5 g, 101 mmol, 1.15 当量) で少しずつ処理し、そのあと最高 10℃ で、4-ヨード安息香酸クロリド (25 g, 94 mmol, 1.07 当量) / ニトロベンゼン (25 ml) で処理した。混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、そのあと温度が 10℃ を超えないようにして、アニソール (9.5 g, 88 mmol, 1 当量) を滴下した。次いで溶液を、一晩放置して室温まで温めた。黄色懸濁液を氷-水 (750 ml) に注ぎ入れた。沈殿を濾過により集め、水で洗浄し、次いでジクロロメタン (2 L) に溶解し、これを NaHCO₃ (水溶液) (150 ml × 2) で洗浄して、MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を蒸発させて、表題生成物 (26.7 g, 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H)；

【0 2 8 0】

工程 2：

(4-ヨードフェニル) - (4-メトキシフェニル) - メタン：

(4-ヨードフェニル) - 4 - (メトキシフェニル) - メタノン (26.7 g, 79 mmol) / トリフルオロ酢酸 (90 ml) 懸濁液に、0℃ で注射器によりトリエチルシラン (30 ml, 187 mmol, 2.37 当量) を滴下した。混合物を、一晩攪拌しながら放置して室温まで温めた。反応が完結した後 (TLC 分析によるモニタリング)、ロータリーエバポレーターで揮発性物質を除去した。残渣を EtOAc (100 ml) に溶解し、次いで NaHCO₃ 水溶液 (300 ml × 2) で洗浄した。水層を EtOAc (100 ml) で抽出した。合わせた有機層を 6N HCl (50 ml × 2) で洗浄して、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を除去して、シリル残基を含有する生成物 40 g を得た。このようにして得られた生成物を、任意の更なる精製をせずに次の工程に送った。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0 2 8 1】

工程 3：

4 - (4-ヨードベンジル) - フェノール：

(4-ヨードフェニル) - (4-メトキシフェニル) - メタン (40 g,) / ジクロロメタン (150 ml) 溶液 (-78℃) に、反応混合物の温度を、-65℃ 未満に保ちながら、注射器により BBr₃ (158 ml, 1 M 溶液 / ジクロロメタン) を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を放置して室温まで温めた。その時点で出発物質は消費された。混合物を氷-水 (1 L) に注ぎ入れた。有機層を分離して、水層をジクロロメタン (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ (200 ml × 2) で洗浄し、そのあとブライン (100 ml) で洗浄して、MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を蒸発させて、粗生成物 (33.8 g) を得、これをヘキサンと共に摩砕した。固体を濾過して、ヘキサンで洗浄した。乾燥後、先の 2 工程にわたり、表題生成物を得た (22.3 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz,

2 H) ;

【0282】

工程4:

4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノール:

4-(4-ヨードベンジル)-フェノール (12.4 g, 40 mmol)、ボロン酸 (6.15 g, 48 mmol, 1.2 当量)、10 wt. % パラジウム-炭 (2.12 g, 2 mmol, 0.05 当量)、炭酸カリウム (16.6 g, 120 mmol, 3 当量) の混合物に、イソプロピルアルコール (200 ml) 及び水 (40 ml) を添加した。混合物に10分間アルゴンをバブリングし、そのあとこれを、アルゴン下に85℃で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を、セライト (20 g) のプラグを通して通過させて、EtOAcで十分に洗浄した。有機層を減圧下に蒸発させて、残渣を得、これを水と共に摩砕した。こうして得られた固体を水で十分に洗浄した。風乾後、固体をヘキサン (50 ml × 2) で洗浄して、所望生成物を灰色がかった白色固体として得た (10.6 g, 収率99.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H);

【0283】

工程5:

(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

(R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.43 g, 52 mmol, 1 当量) / ピロリジン (50 ml) 溶液に、0℃でp-トルエンスルホニルクロリド (10.5 g, 55 mmol, 1.06 当量) を一度に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで氷-水 (250 ml) に注ぎ入れた。混合物をEtOAc (50 ml × 3) で抽出した。合わせたEtOAc層を水 (50 ml) で洗浄し、そのあと1N HCl (75 ml × 4) 及びNaHCO₃ 水溶液 (75 ml) で洗浄して、MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を蒸発させて、所望生成物を無色油状物として得た (18 g, 収率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28~1.39 (m, 9H), 1.60~1.90 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H);

【0284】

工程6:

(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]ピロリジン塩酸塩:

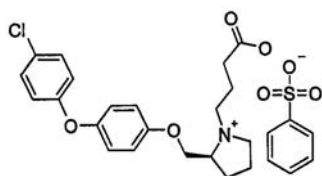
DMF (80 ml) 中の4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノール (9 g, 33.8 mmol, 1 当量) 及び (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (12.6 g, 35.5 mmol, 1.05 当量) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60% / 鉱油, 1.62 g, 40 mmol, 1.2 当量) を一度に添加した。混合物を85℃で一晩攪拌した。約15%の4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノールが残った状態で (TLC及び¹H NMR分析による)、(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルが消費されたので、1.23 gの追加量の(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.46 mmol, 0.1 当量) を添加して、混合物を一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物をNaHCO₃ 水溶液 (500 ml) に注ぎ入れた。混合物をEtOAc (150 ml × 3) で抽出した。合わせたEtOAc層を水 (50 ml × 3) で洗浄して、無水MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を蒸発させて、粗生成物を油状物として得た (15 g)。この¹H NMRは、13%の出発物

質 4- (4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノールの存在を示した。次いでこうして得られた粗生成物を、4 N HCl / ジオキサン (40 ml) で一晩処理して、固体を得、これを THF (3.5 L) に懸濁して、室温で一晩攪拌した。固体を濾別して、エーテルで洗浄した。真空ライン上、65℃で一晩乾燥後、所望生成物 7 g を灰色がかった白色固体として得た。母液 (THF) を 500 ml まで減圧下に蒸発させ、懸濁液を濾過により集め、エーテルで洗浄して、生成物 2.5 g を得た。m. p. 187.6~188.3℃; LC-MS: 純度 99%; HPLC: 純度 99%; ee: 99% (キラル HPLC により測定); 元素分析 (C₂₂H₂₅ClNO₃S): 計算値 (%): C, 68.29; H, 6.51; N, 3.62; S, 8.29. 実測値 (%): C, 67.97; H, 6.36; N, 3.49; S, 8.36. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.08 (dd, J=8.0 Hz, J2=10.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J1=3.6 Hz, J2=10.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.79 (d, J=1.6, 3.2 Hz, 1H).

【0285】

実施例 67

【化103】



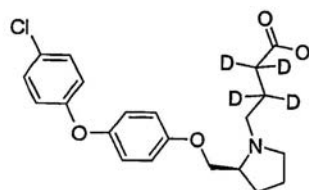
4- { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 酪酸フェニルスルホン酸塩:

4- { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 酪酸 500 mg を、エーテル (120 ml) に溶解した。前記溶液に、ベンゼンスルホン酸 (240 mg, 1.2 当量) / エーテル (4 ml) 溶液を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。エーテルを除去して約 50 ml とした。濾過により白色固体を集め、エーテルで洗浄し、真空ライン上、70℃で週末にわたり乾燥して、表題生成物 (595 mg, 63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80~2.05 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 2.37 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.15 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=3.2, 10.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 4H), 7.31 (m, 3H), 7.41 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H). HPLC 純度: 99%; MS?

【0286】

実施例 68

【化104】



【0287】

工程 1:

無水コハク酸-d₄ :

コハク酸-d₄ (1 g, 8.1 mmol, 1 当量) / THF (200 ml) に、トリエチルアミン (1.2 ml, 8.2 mmol, 1 当量) を添加し、そのあとチオホスゲン (260 mg, 1.2 mmol, 0.15 当量) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次いで沈殿を濾別して、エーテルで洗浄した。合わせた有機溶液を蒸発乾固して、残渣を得た。このようにして得た粗生成物をTHF (30 ml) に溶解して、更に精製することなく次の工程に送った。

【0288】

工程2 :

4- { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 4 - オキソ酪酸 (d₄) : 10

上で製造した無水コハク酸-d₄ / THF 溶液に、0℃で (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシメチル] ピロリジンHCl 塩 (1.2 g, 3.95 mmol, 2.4 当量) / THF (20 ml) 溶液を添加した。添加が完了した後、反応混合物を一晩放置して室温まで温めた。6N HCl (過剰) を添加し、次いで、混合物を1時間攪拌し、そのあと酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥して、蒸発乾固した。粗生成物を溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (100 : 1 ~ 25 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (535 mg, 収率14%) を得た。

【0289】

20

工程3 :

メチル4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 4 - オキソブチレート (d₄) :

メタノール (6 ml) 及びベンゼン (5 ml) の混合物中の4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 4 - オキソ酪酸 (d₄) (500 mg, 1.2 mmol, 1 当量) の溶液に、攪拌しながらTMSCHN₂ (2M / ヘキサン, 3 ml, 6 mmol, 3 当量) を滴下した。出発酸が消費されて黄色の持続を示すまで、混合物を攪拌した。次いで揮発性物質を減圧下に除去した。こうして得られた粗生成物を更に精製することなく次の工程に送った。

【0290】

30

工程4 :

メチル4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - ブチレート (d₄) :

メチル4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 4 - オキソブチレート (d₄) (500 mg, 1 mmol, 1 当量) / THF (14 ml) 溶液に、BH₃ (1M / THF, 2 ml, 2 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を一晩還流下に攪拌した。周囲温度まで冷却後、THFを除去し、粗生成物を、溶離液としてジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (200 mg, 収率49%) を得た。

【0291】

40

工程5 :

4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - 酪酸 (D₄) :

メチル4 - { (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニオキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル} - ブチレート (D₄) (200 mg, 0.49 mmol, 1 当量) / メタノール (4 ml) 溶液に、NaOH (80 mg, 2 mmol, 4 当量) / 水 (1 ml) 溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を除去して、残渣に水を添加し、そのあとpH = 4まで2N HClを添加した。混合物をジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去して残渣 (210 mg) を得、これを溶離液としてジクロロメタン / メタノール (20 : 1 次 50

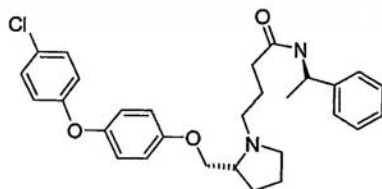
いで15:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、固体として表題生成物を得た(86mg, 収率45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.81~2.20 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.17~4.26 (m, 2H), 6.92~6.95 (m, 2H), 7.06 (s, 4H), 7.39~7.41 (m, 2H); MS (APCI), 394 (M+1, 100), 396 (M+1, 31); LCMS (UV, ESI), m/z 394 (M+1), 396 (M+1), 純度92%.

【0292】

実施例69

【化105】

10



4-{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピロリジン-1-イル}-N-[(R)-1-フェニルエチル]ブチルアミド:

4-{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピロリジン-1-イル}-酪酸HCl塩(220mg, 0.5mmol, 1当量)/ジクロロメタン(5ml)懸濁液に、PyBrop(280mg, 0.6mmol, 1.2当量)、DIPEA(200mg, 1.5mmol, 3当量)及び(R)-1-フェニルエチルアミン(80mg, 0.6mmol, 1.2当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下に除去し、残渣を、移動相としてジクロロメタン/MeOH(15:1)を用いる分取用TLC(2回)により精製し、そのあと溶離液としてジクロロメタン/MeOH(15:1)を用いるカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望生成物(12mg, 5%)を得た。LCMS (UV, ESI), m/z 493 (M); HPLC: 99%.

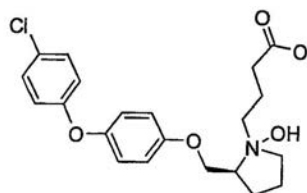
20

【0293】

実施例70

【化106】

30



4-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]-1-ヒドロキシピロリジン-1-イル}-酪酸:

4-{(S)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシメチル]ピロリジン-1-イル}-酪酸(95mg, 0.33mmol, 1当量)/ジクロロメタン(5ml)溶液に、mCPBA(660mg, 2.9mmol, 8.9当量)を添加した。混合物をシェーカーで一晩振盪した。揮発性物質を減圧下に除去し、粗製物質を、溶離液として酢酸エチルを用いてそのあとジクロロメタン/MeOH(15:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(13.5mg, 14%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.81~2.67 (m, 8H), 3.57~3.67 (m, 2H), 3.71~3.75 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.06~4.08 (m, 1H), 4.14~4.17 (m, 1H), 4.53~4.

40

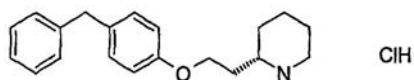
50

5.8 (dd, $J_1 = 8.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.92~6.97 (m, 2H), 7.04 (s, 4H), 7.37~7.40 (m, 2H); LCMS (UV, ESI), 407 ($M+1$), 純度 87%.

【0294】

実施例 71

【化107】



10

【0295】

工程 1

(S)-2-[(4-benzylphenoxy)ethyl]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の (S)-N-Boc-piperidine-2-ethanol (1.00 g, 4.36 mmol)、4-ヒドロキシジフェニルメタン (0.884 g, 4.79 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (1.26 g, 4.80 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下、0℃) に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.92 mL, 4.80 mmol) を添加して、得られた混合物を周囲温度で約 20 時間攪拌した。黄色透明溶液を真空中で濃縮した。粗製液体を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色透明油状物として得た (1.20 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.35 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.79 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.46 (m, 1H), 3.97 (m, 5H), 2.80 (br t, 1H, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.40 (m, 10H). MS; m/z 418 ($M+Na$)⁺.

20

【0296】

工程 2

(S)-2-[(4-benzylphenoxy)ethyl]piperidine hydrochloride:

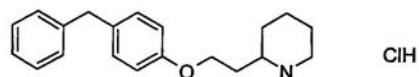
工程 1 からの生成物 (1.18 g, 2.98 mmol) / 4N HCl / ジオキサン (7.45 mL) 溶液を、周囲温度で約 30 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃の真空オーブンで乾燥して、所望生成物を白色固体として得た (0.897 g, 91%)。¹H NMR ((400 MHz; DMSO-d₆): δ 8.98 (br s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (t, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 5H). MS; m/z 296 (MH)⁺.

30

【0297】

実施例 72

【化108】



40

【0298】

工程 1

(+/-)-2-[(4-benzylphenoxy)ethyl]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

無水テトラヒドロフラン (75 mL) 中の (+/-)-N-Boc-piperidine-2-ethanol (1.50 g, 6.54 mmol)、4-ヒドロキシジフェニルメタン (1.33 g, 7.20 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (2.36 g, 8.99 mmol)

50

1) の溶液 (窒素雰囲気下、0℃) に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.74 mL, 8.99 mmol) を添加して、得られた混合物を周囲温度で約 20 時間攪拌した。反応物をヘキサンで希釈して、白色固体を濾過により除去した。濾液を H₂O で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Boc 保護ピペリジンを白色固体として得た (0.965 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.46 (m, 1H), 3.97 (m, 5H), 2.80 (br t, 1H, J = 12.8 Hz), 2.21 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.58 (m, 5H), 1.40 (m, 10H). MS; m/z 418 (M+Na)⁺.

10

【0299】

工程 2

(+/-) - 2 - [(4-ベンジルフェノキシ)エチル] - ピペリジン塩酸塩:

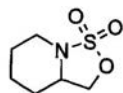
工程 1 の生成物 (0.951 g, 2.40 mmol) / 4N HCl / ジオキサン (6.0 mL) 溶液を、周囲温度で約 40 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃の真空オーブンで乾燥して、表題生成物を白色固体として得た (0.741 g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.86 (br s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 6.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.86 (dt, 1H, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 2.08 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 5H); MS; m/z 296 (MH⁺).

20

【0300】

実施例 9

【化109】



【0301】

《手順 A》

工程 1

ヘキサヒドロ [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1-オキシド: ジクロロメタン (93 mL) 中のラセミ体 2-ピペリジンメタノール (0.900 g, 7.81 mmol)、イミダゾール (2.09 g, 31.2 mmol)、及びトリエチルアミン (2.39 mL, 17.2 mmol) の溶液 (0℃) に、塩化チオニル (0.642 mL, 8.83 mmol) / ジクロロメタン (23 mL) 溶液を 13 分間にわたり添加した。周囲温度で 1.2 時間攪拌後、反応物を H₂O で分配して、水層をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、橙色液体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル, 40% EtOAc / ヘキサン) により、無色透明液体としてジアステレオマーの混合物であるオキシドを得た (1.11 g, 88%)。

40

【0302】

工程 2

ヘキサヒドロ [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1, 1-ジオキシド: 工程 1 の生成物 (0.300, 1.86 mmol) / 無水アセトニトリル (4.6 mL) 溶液 (0℃) に、(メタ) 過ヨウ素酸ナトリウム (0.436 g, 2.04 mmol) を添加し、そのあと塩化ルテニウム (III) 水和物 (3.90 mg, 0.0186 mmol) を添加し、次いで H₂O (4.6 mL) を添加した。混合物を 0℃で 5 分間攪拌し、周囲温度で 10 分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ (20 mL) 及びジクロロメタ

50

ン (20 mL) で希釈した。水層を追加量のジクロロメタン (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 2% EtOAc / ジクロロメタン) により精製して、表題生成物を無色透明油状物として得た (0.165 g, 50%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $J_1 = 8.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 3H), 1.70–1.55 (m, 1H), 1.50–1.29 (m, 2H)。

【0303】

《手順B》

10

工程1

ヘキサヒドロ [1, 2, 3] オキサチアゾロ [3, 4-a] ピリジン 1, 1-ジオキシド:

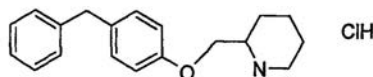
無水ジクロロメタン (30 mL) 中のラセミ体 2-ピペリジンメタノール (0.576 g, 5.00 mmol) 及びトリエチルアミン (1.42 mL, 10.0 mmol) の濁った溶液 (窒素雰囲気下, -78°C) に、塩化スルフリル (0.41 mL, 5.06 mmol) / 無水ジクロロメタン (30 mL) 溶液を添加して、反応物を、 -78°C ~ 周囲温度で約 18 時間攪拌した。黄色透明溶液を 1.0 N HCl (2 x 25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、暗黄色油状物とし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, エーテル) により精製して、表題生成物を黄色透明油状物として得た (0.342 g, 39%)。プロトン NMR は、手順 A, 工程 2 の所望生成物と同じであった。

20

【0304】

実施例 73

【化110】



【0305】

30

工程1

(+/-) - 2 - [(4-ベンジルフェノキシ) メチル] - ピペリジン:

DMF (3.38 mL) 中の 1, 1-ジオキソ-2-オキサ-1-チア-7a-アザペルヒドロノインデン (0.300 g, 1.69 mmol)、4-ヒドロキシジフェニルメタン (0.311 g, 1.69 mmol)、及び炭酸カリウム (0.467 g, 3.38 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下, 40°C) を、18 時間加熱し、次いで 60°C で 3.5 時間加熱した。20% H_2SO_4 水溶液で周囲の混合物の pH を 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間攪拌した。5 N NaOH で反応溶液の pH を 14 に調整した後、白色沈殿を集め、真空オーブン中で乾燥して、白色固体 (1.03 g) を得た。水性濾液を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。固体及び油状物の両方についての TLC 分析では、ニンヒドリンにより呈色する同じ主要スポットが示された。固体及び油状物を合わせ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を無色透明油状物として得た (0.106 g, 22%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.91 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.10 (br d, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.95 (m, 1H), 2.68 (dt, 1H, $J_2 = 11.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.8 \text{ Hz}$), 2.22 (br s, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.25 (m, 1H)。

40

【0306】

50

工程 2

(+/-) - 2 - [(4 - ベンジルフェノキシ) メチル] - ピペリジン塩酸塩：

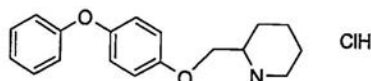
工程 1 の生成物 (0.090 g, 0.320 mmol) / 4 N HCl / ジオキサン混合物を、周囲温度で 5 分間攪拌し、次いでエーテルで希釈した。沈殿を濾過により集め、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して、表題生成物を白色固体として得た (0.084 g, 82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.15 (br s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 6.93 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.23 (br d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.89 (br t, 1H, J = 10.8 Hz), 1.67 (m, 6H). MS; m/z 282 (MH)⁺.

10

【0307】

実施例 74

【化 111】



(+/-) - 2 - [(4 - フェノキシフェノキシ) メチル] - ピペリジン塩酸塩：

DMF (3.38 mL) 中の 1, 1 - ジオキソ - 2 - オキサ - 1 - チア - 7 a - アザペルヒドロインデン (0.400 g, 2.26 mmol)、4 - フェノキシフェノール (0.315 g, 1.69 mmol)、及び炭酸カリウム (0.467 g, 3.38 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下、40℃) を、18 時間加熱し、次いで 66℃ で 3.5 時間加熱した。20% H₂SO₄ 水溶液で周囲の混合物の pH を 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間攪拌した。5 N NaOH で反応溶液の pH を 14 に調整して、H₂O (20 mL) で希釈して、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を H₂O (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、油状物とした。油状物 2 M HCl / エーテルで処理して、表題生成物を白色固体として得た (0.295 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.09 (br s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 6.93 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.15 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.26 (br d, 1H, J = 12.4 Hz), 2.86 (m, 1H), 1.69 (m, 6H). MS; m/z 284 (MH)⁺.

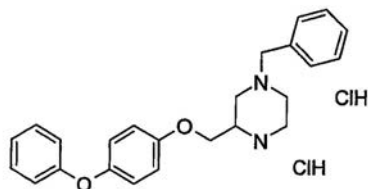
20

30

【0308】

実施例 75

【化 112】



40

【0309】

工程 1

5 - ベンジルーヘキサヒドロ - 2 - オキサ - 1 - チア - 5, 7 a - ジアザーインデン 1 - オキシド：

手順 A, 工程 1 に従い、塩化チオニル (0.80 mL, 11.0 mmol) / ジクロロメタン (29 mL) 溶液を、ジクロロメタン (116 mL) 中のラセミ体 4 - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピペリジン (2.00 g, 9.70 mmol)、イミダゾール (2.59 g, 38.2 mmol)、及びトリエチルアミン (2.99 mL, 21.4 mmol) の溶液に添加することにより、化合物を合成して、粗製黄色油状物を得た。フラッ

50

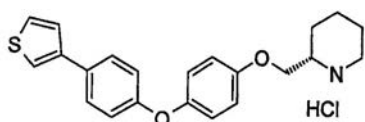
二塩酸塩（0.190, 0.427 mmol）及び水酸化パラジウム付活性炭（19 mg）の混合物を、周囲温度で、60 psiで24時間水素化した。混合物を、セライトベッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄褐色固体とした。固体を2.0 M HCl／エーテルと共に摩砕し、乾燥して、表題生成物を黄褐色固体として得た（70 mg, 46%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 7.31（m, 2H）, 7.07（m, 3H）, 6.99（d, 2H, J=9.6 Hz）, 6.92（d, 2H, J=8.0 Hz）, 4.37（dd, 1H, J=10.8 Hz, J=3.6 Hz）, 4.29（dd, 1H, J=10.8 Hz, J=5.6 Hz）, 4.14（m, 1H）, 3.79（m, 3H）, 3.56（m, 3H）。MS；m/z 285（MH）⁺。

【0313】

10

実施例77

【化114】



【0314】

工程1

(S)-2-[4-(4-(thiophen-3-ylphenoxy)phenyl)-1-piperidinyl]phenyl piperidine-1-carboxylate 20

無水1, 4-ジオキサン（3.6 mL）中の4-(thiophen-3-yl)フェノール（0.176 g, 1.00 mmol）、(S)-2-(4-ヨードフェノキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（0.334 g, 0.800 mmol）、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩（0.0112 g, 0.800 mmol）、炭酸セシウム（0.547 g, 1.68 mmol）、及びヨウ化銅（I）（0.0057 g, 0.030 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下に2日間還流した。周囲の緑色がかった褐色混合物をH₂O（100 mL）で希釈して、EtOAc（3 x 25 mL）で抽出した。合わせたEtOAc層をH₂O（2 x 25 mL）で洗浄し、次いでブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、褐色半固体とした。粗製固体を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル, 15% EtOAc／ヘキサン）により精製して、Bocを黄色透明油状物として得た（0.103 g, 28%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.52（d, 2H, J=8.8 Hz）, 7.32（m, 3H）, 6.96（m, 4H）, 6.90（d, 2H, J=9.2 Hz）, 4.58（m, 1H）, 4.02（m, 3H）, 2.84（t, 1H, J=12.8 Hz）, 1.90（m, 1H）, 1.47（m, 16H）。

30

【0315】

工程2

(S)-2-[4-(4-(thiophen-3-ylphenoxy)phenyl)-1-piperidinyl]phenyl piperidine-1-carboxylate 40

工程2の生成物（0.090 g, 0.193 mmol）／2 N HCl／Et₂O（3 mL, 6.0 mmol）溶液を、密封したバイアル中、周囲温度で2時間攪拌して、白色混合物を得た。混合物を真空中で濃縮し、無水エーテルと共に摩砕し、真空中で濃縮して、所望生成物を黄褐色固体として得た（0.055 g, 71%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 7.61（d, 2H, J=8.4 Hz）, 7.53（m, 1H）, 7.45（m, 1H）, 7.40（dd, 1H, J₁=4.8 Hz, J₂=1.6 Hz）, 7.03（m, 4H）, 6.95（d, 2H, J=9.2 Hz）, 4.23（dd, 1H, J₁=10.8 Hz, J₂=3.6 Hz）, 4.05（dd, 1H, J₁=10.8 Hz, J₂=7.2 Hz）, 3.50（m, 2H）, 3.08（t, 1H, J=12.8 Hz）, 2.02（m, 3H）, 1.70（m, 3H）。MS；m/z 366（M

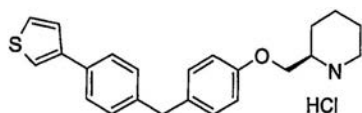
50

H) +.

【0316】

実施例 78

【化115】



【0317】

工程 1

3-(4-(4-(4-メトキシベンジル)-フェニル)-チオフェン)-チオフェン：
トルエン/EtOH (17.6/0.8 mL) 溶液中の1-(4-ヨードベンジル)-4-メトキシベンゼン (0.300 g, 0.925 mmol)、2N NaHCO₃ 水溶液 (1.85 mL, 3.7 mmol)、及び3-チオフェンボロン酸 (0.237 g, 1.85 mmol) の混合物 (窒素雰囲気下、周囲温度) に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.107 g, 0.093 mmol) を添加した。混合物を18時間還流し、周囲温度まで冷却して、H₂O (30 mL) で希釈した。EtOAc (3 x 25 mL) で抽出し、シリカゲルベッドを通してEtOAc層を濾過した後、有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (70% ヘキサン/ジクロロメタン) により精製して、表題生成物を白色固体として得た (0.125 g, 48%)。: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

【0318】

工程 2

4-(4-チオフェン-3-イルベンジル)フェノール：
工程1の生成物 (2.00 g, 7.12 mmol) /ジクロロメタン (64 mL) 溶液 (窒素雰囲気下、-78℃) に、1.0M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン (2.03 mL, 21.5 mmol) /ジクロロメタン (20 mL) 溶液を3分間にわたり添加した。溶液を、-78℃で1時間維持し、次いで周囲温度で2時間攪拌した。溶液を氷水 (300 mL) に注ぎ入れて、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題生成物を白色固体として得た (1.19 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.63 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H).

【0319】

工程 3

(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イルベンジル)-フェノキシメチル]-ピペリジン塩酸塩：
DMF (23 mL) 中の(R)-1,1-ジオキソ-2-オキサー-1-チア-7a-アザペルヒドロノインデン (0.585 g, 3.30 mmol)、工程2の生成物 (0.879 g, 3.30 mmol)、及び炭酸カリウム (0.911 g, 6.59 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下) を、66℃で18時間加熱した。20% H₂SO₄ 水溶液で周囲の混合物のpHを1に調整し、周囲温度で約20時間攪拌した。5N NaOHで反応溶液のpHを12に調整した後、白色沈殿を集め、H₂Oで洗浄し、真空オーブン中で乾燥して

10

20

30

40

50

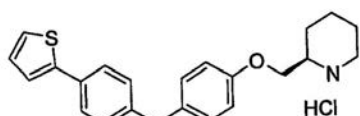
、白色固体 (3.90 g) を得た。固体を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (5~10% MeOH/ジクロロメタン) により精製して、遊離ピペリジンを白色固体として得た (0.368 g, 31%)。固体を、2 M HCl/エーテル (10 mL) 中、周囲温度で3時間攪拌した。白色固体を濾過により集め、エーテルで洗浄し、50℃で真空オーブン中で乾燥して、表題生成物を白色固体として得た (0.299 g, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.55 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.19 (dd, 1H, J₁=10.8 Hz, J₂=3.6 Hz), 4.01 (dd, 1H, J₁=10.8 Hz, J₂=7.2 Hz), 3.92 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.42 (d, 1H, J=12.8 Hz), 3.05 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.69 (m, 3H). MS; m/z 364 (MH)⁺.

10

【0320】

実施例 79

【化116】



【0321】

20

工程 1

3-(4-(4-(4-メトキシベンジル)-フェニル)-チオフェン)-トルエン/EtOH (17.6/0.8 mL) 溶液中の1-(4-ヨードベンジル)-4-メトキシベンゼン (0.300 g, 0.925 mmol)、2 N NaHCO₃ 水溶液 (1.85 mL, 3.7 mmol)、及び2-チオフェンボロン酸 (0.237 g, 1.85 mmol) の混合物 (窒素雰囲気下、周囲温度) に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.107 g, 0.093 mmol) を添加した。実施例 15, 工程 1 の手順に従って、表題生成物を白色固体として得た (2.06 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.8 Hz), 3.93 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

30

【0322】

工程 2

4-(4-チオフェン-2-イル-ベンジル)-フェノール: 工程 1 の生成物 (0.500 g, 1.78 mmol) /ジクロロメタン (16 mL) 溶液 (窒素雰囲気下、-78℃) に、5分間にわたり、三臭化ホウ素 (0.506 g, 5.35 mmol) /ジクロロメタン (5 mL) 溶液を添加した。実施例 15, 工程 2 の手順に従って、表題生成物を白色固体として得た (0.313 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.53 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.25 (m, 3H), 7.17 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.06 (m, 2H), 6.76 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.60 (s, 1H), 3.92 (s, 2H).

40

【0323】

工程 3

(R)-2-[4-(4-チオフェン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピペリジン塩酸塩:

DMF (34 mL) 中の (R)-1,1-ジオキソ-2-オキサ-1-チア-7a-アザペルヒドロノインデン (0.935 g, 5.28 mmol)、工程 2 の生成物 (1.30 g, 4.88 mmol)、及び炭酸カリウム (1.35 g, 9.75 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下) を、66℃で18時間加熱した。実施例 15, 工程 2 の手順に従って、表

50

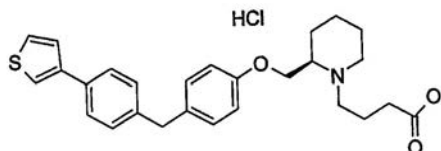
題生成物を白色固体として得た (670 g, 34%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42 (d, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.18 (m, 4H), 6.50 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.19 (dd, 1H, $J_1=10.8\text{ Hz}$, $J_2=3.6\text{ Hz}$), 3.98 (dd, 1H, $J_1=10.8\text{ Hz}$, $J_2=7.6\text{ Hz}$), 3.92 (s, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (br d, 1H, $J=12.8\text{ Hz}$), 3.05 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.69 (m, 3H); MS; m/z 364 (MH) $^+$.

【0324】

実施例 80

10

【化117】



【0325】

工程 1

4-[(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピペリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル: DMF (4 mL) 中の (R)-2-[4-(4-チオフェン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピペリジン塩酸塩 (0.245 g, 0.613 mmol)、4-ブromo酪酸エチル (0.102 mL, 0.705 mmol)、及び炭酸カリウム (0.170 g, 1.23 mmol) の混合物を、密封して周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで H_2O (40 mL) で希釈した。水性混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、有機層を H_2O (2 x 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄して、 N_2SO_4 で乾燥した。濾液を真空中で濃縮して、白色固体とした。粗製固体を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を黄色透明油状物として得た (0.168 g, 57%)。

20

【0326】

30

工程 2

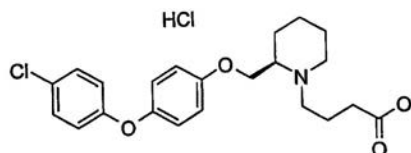
4-[(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピペリジン-1-イル]-酪酸塩酸塩: H_2O (0.30 mL) 及び THF (2.5 mL) 中の工程 1 の生成物 (0.150 g, 0.314 mmol) 及び $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.153 g, 3.65 mmol) の 2 液相溶液を、周囲温度で 48 時間攪拌し、次いで 1N HCl 溶液で pH を約 6~7 に調整した。反応物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した後、有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。濾液を真空中で濃縮して、黄色半固体を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物を得た。油状物を 2N HCl / Et₂O で塩酸塩に変換して、表題生成物を灰色がかった白色固体として得た (0.030 g, 20%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.95 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.42 (dd, 1H, $J_1=11.2\text{ Hz}$, $J_2=2.8\text{ Hz}$), 4.02 (dd, 1H, $J_1=11.2\text{ Hz}$, $J_2=4.0\text{ Hz}$), 3.62 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.93 (m, 7H), 1.67 (m, 1H); MS; m/z 450 (MH) $^+$.

40

【0327】

実施例 81

【化 1 1 8】



【0 3 2 8】

工程 1

(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピペリジン：実施例 16, 工程 3 の手順により、4-(4-クロロフェノキシ)-フェノール (0.951 g, 4.31 mmol)、炭酸カリウム (1.09 g, 7.90 mmol)、(R)-1,1-ジオキソ-2-オキサー-1-チア-7a-アザペルヒドロノインデン (0.700 g, 3.95 mmol)、及び DMF (20 mL) から、所望ピペリジンを黄褐色固体として製造した (0.740 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.24 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.94 (m, 2H), 6.87 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.13 (br d, 1H, J = 11.6 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.70 (dt, 1H, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.39 (m, 3H).

【0 3 2 9】

工程 2

4-{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピペリジン-1-イル}-酪酸 tert-ブチルエステル：アセトニトリル (3, 8 mL) 中の工程 1 の生成物 (0.300 g, 0.944 mmol)、4-ブromo酪酸 tert-ブチル (0.275 g, 1.23 mmol)、及び炭酸ナトリウム (0.201 g, 1.90 mmol) の混合物 (窒素雰囲気下) を、50 °C で約 18 時間加熱した。反応混合物に、追加の 4-ブromo酪酸 tert-ブチル (0.150 g, 0.622 mmol)、及び炭酸ナトリウム (0.201 g, 1.90 mmol) を添加して、50 °C でもう 24 時間加熱した。混合物を H₂O (60 mL) で希釈して、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を H₂O (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。濾液を真空中で濃縮して、黄色透明油状物を得た。油状物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチルエステルを黄褐色透明油状物として得た (0.180 g, 41%)。¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.25 (m, 2H), 6.91 (m, 6H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.91 (dt, 1H, J = 11.6 Hz, J = 4.0 Hz), 2.73 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.21 (dt, 2H, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 1.78 (m, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (m, 1H)...

【0 3 3 0】

工程 3

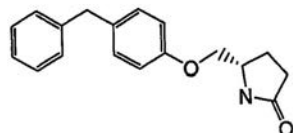
4-{(R)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピペリジン-1-イル}-酪酸塩酸塩：工程 2 の生成物 (0.183 g, 0.398 mmol) / 2 M HCl / Et₂O (3 mL, 6.00 mmol) 溶液を、密封バイアル中、周囲温度で 18 時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮して、固体として、固体を Et₂O と共に摩擦した。固体を 50 °C の真空オーブン中で乾燥して、表題生成物を白色固体として得た (0.121 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.30 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 4.86 (br d, 1H, J = 10 Hz), 4.12 (br d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.60 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 2.47 (br s, 2H), 1.98 (m, 7H), 1

. 70 (m, 1H). MS; m/z 403 (M)⁺.

【0331】

実施例 83

【化119】



【0332】

10

工程 1

(S) トルエン-4-スルホン酸 5-オキソ-ピロリジン-2-イルメチルエステル：(S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジノン (230 mg, 2 mmol) / 乾燥ピリジン (3 mL) 溶液に、トシルクロリド (380 mg, 2 mmol) / ピリジン (2 mL) を、窒素下に 0℃ で、一滴ずつ 15 分間にわたり添加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、それから室温で 16 時間攪拌した。ピリジンを除去して、残渣を水 3 mL に懸濁した。飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH を 9 に調整して、生成物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、表題化合物 (98 mg, 18%) を得た。

【0333】

20

工程 2

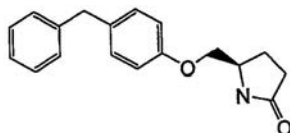
(S) 5-(4-ベンジルーフェノキシメチル)-ピロリジン-2-オン塩酸塩：工程 1 の生成物 (67 mg, 0.25 mmol) / 無水 DMF (0.5 mL) 溶液に、4-ヒドロキシジフェニルメタン (46 mg, 0.25 mmol) / DMF (0.5 mL) 及び粉末 K₂CO₃ (69 mg, 0.5 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下に 80℃ で 16 時間加熱した。DMF を除去し、残渣を EtOAc に溶解して、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1N NaOH、水及びブラインで洗浄した。次いで、これを MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、灰色がかった白色固体を得た。灰色がかった白色固体を MeOH 1 mL に溶解して、白色固体沈殿が析出するまで 2M HCl / エーテルを添加した。沈殿を濾過により集め、エーテルで洗浄し、真空下に乾燥して、表題化合物 (16.5 mg, 23%) を得た。MS; m/z 282.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.79-1.85 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 3H), 3.79-3.91 (m, 5H), 6.85 (dd, 2H, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.12-7.21 (m, 5H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.80 (s, 1H); HPLC (UV); 90%.

30

【0334】

実施例 84

【化120】



40

【0335】

工程 1

(R) トルエン-4-スルホン酸 5-オキソ-ピロリジン-2-イルメチルエステル：R(-)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジノン (690 mg, 6 mmol) / 乾燥ピリジン (8 mL) 溶液に、窒素下に 0℃ で、トシルクロリド (1140 mg, 6 mmol) を一滴ずつ 20 分間にわたり添加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、それから室温で 16 時間攪拌した。ピリジンを除去して、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液と Et

50

OA cに分配した。有機層を取り出し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物（254mg，16%）を得た。

【0336】

工程2

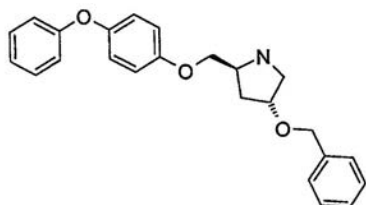
(R)-5-(4-ベンジルフェノキシメチル)-ピロリジン-2-オン：工程1からの生成物（135mg，0.5mmol）／無水DMF（1mL）溶液に、4-ヒドロキシジフェニルメタン（92mg，0.5mmol）／DMF（1mL）及び粉末K₂CO₃（138mg，1mmol）を添加した。反応混合物を、窒素下に80℃で48時間加熱した。DMFを除去し、残渣をEtOAcに溶解して、飽和NaHCO₃水溶液、1N NaOH、水及びブラインで洗浄した。次いで、これをMgSO₄で乾燥し、濃縮して、灰色がかった白色固体を得た。灰色がかった白色固体をMeOH 1mLに溶解して、白色固体沈殿が析出するまで、2M HCl／エーテルを添加した。沈殿を、濾過により集め、エーテルで洗浄し、真空下に乾燥して、表題化合物（28mg，20%）を得た。MS；m/z 282.5（M+H）；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）；δ 1.80-1.84（m，1H），2.09-2.26（m，3H），3.79-3.91（m，5H），6.85（dd，2H，J₁=6.8Hz，J₂=2Hz），7.12-7.20（m，5H），7.25-7.29（m，2H），7.80（s，1H）HPLC（ELSD）；99.7%。

10

【0337】

実施例85

【化121】



20

【0338】

工程1

(2S, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：(2S, 4R)-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル（960mg，3mmol）／THF（5mL）を、氷-水浴を用いて0℃まで冷却した。次いで、1M BH₃（6mL，6mmol）／THF溶液を、窒素下に30分間にわたり添加した。反応物を0℃で2時間攪拌し、それから室温でもう1時間攪拌した。反応混合物を氷水上に注いで、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水、ブライン、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。これを精製することなく次の工程で使用した（900mg，97%）。

30

【0339】

工程2

(2S, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-(4-フェノキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：(2S, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（900mg，2.93mmol）／無水THF（2mL）溶液に、4-フェノキシフェニル（655mg，3.52mmol）／THF（2mL）及びトリフェニルホスフィン（997mg，3.8mmol）／THF（1mL）を添加した。得られた混合物を、氷-水浴を用いて0℃まで冷却して、窒素でパージした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（770mg，3.8mmol）をTHF 3mLに溶解して、窒素下に上の溶液に20分間にわたり滴下した。次いで反応物を70℃で16時間加熱した。THFを真空中で除去し

40

50

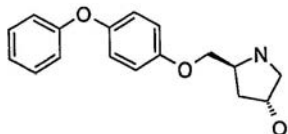
、粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、生成物（１００ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）／ジオキサン（１ｍＬ）溶液に、室温で４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）を添加して、得られた混合物をその温度で２時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、濃厚油状物を得た。油状物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和して、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を合わせ、１Ｎ ＮａＯＨ、水、ブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（２％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）により精製して、表題生成物（４５ｍｇ，５７％）を得た。ＭＳ；ｍ／ｚ ３７６．７（Ｍ＋Ｈ）；¹HNMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）；δ １．５７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．８５（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），６．９０－６．９８（ｍ，６Ｈ），７．０４－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３６（ｍ，７Ｈ），７．６１－７．６６（ｍ，４Ｈ），８．８７（ｓ，３Ｈ）；ＨＰＬＣ（ＥＬＳＤ）；９９％；元素分析：計算値Ｃ ７６．７７ Ｈ ６．７１ Ｎ ３．７３．実測値Ｃ ７６．６６ Ｈ ６．８１ Ｎ ３．９２．

10

【０３４０】

実施例 ８６

【化 １ ２ ２】



20

【０３４１】

工程 １

（２Ｓ，４Ｒ）－４－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ベンジルオキシ－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸 １－*tert*-ブチルエステル（９６０ｍｇ，３ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）を、氷－水浴を用いて０℃まで冷却した。次いで、１Ｍ ＢＨ３（６ｍＬ，６ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ溶液を、窒素下に３０分間にわたり添加した。反応物を０℃で２時間攪拌し、それから室温でもう１時間攪拌した。反応混合物を氷水上に注いで、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を合わせ、水、ブライン、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。これを精製することなく次の工程で使用した（９００ｍｇ，９７％）。ＭＳ；ｍ／ｚ ２８６．２（Ｍ＋Ｈ）；¹HNMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）；δ １．９０（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｍ，１Ｈ），５．４６（*br s*，２Ｈ），６．９２（*d*，*J*＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（*s*，４Ｈ），７．０８（*t*，*J*＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（*m*，２Ｈ），９．０９（*br s*，１Ｈ），９．６２（*br s*，３Ｈ）；

30

40

【０３４２】

工程 ２

（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（４－フェノキシ－フェノキシメチル）－ピロリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（９００ｍｇ，２．９３ｍｍｏｌ）／無水ＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、４－フェノキシフェニル（６５５ｍｇ，３．５２ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（２ｍＬ）及びトリフェニルホスフィン（９９７ｍｇ，３．８ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、氷－水浴を用いて０℃まで冷却して、窒素でパージした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（７７０ｍｇ，３．８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ ３ｍＬに溶解して、窒素下に上の溶液に２０分間にわ

50

たり滴下した。次いで反応物を70℃で16時間加熱した。THFを真空中で除去し、粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（10% EtOAc／ヘキサン）により精製して、生成物を得た。

【0343】

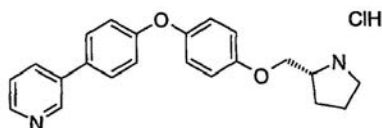
工程3

(3R, 5S) - 5 - (4 - フェノキシ - フェノキシメチル) - ピロリジン - 3 - オール：工程2からの生成物（100mg, 0.21mmol）／EtOH／THF（1mL／2.5mL）を、H₂風船下に室温で3日間にわたり10% Pd - 炭（140mg）で処理した。次いで反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、濃縮した。

【0344】

実施例87

【化123】



【0345】

工程1

3 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリジン：4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸（1.48g, 6.5mmol）／DME（10mL）溶液に、3 - ヨードピリジン（1.03g, 5.0mmol）／DME（8mL）、炭酸カリウム（2.0g, 15mmol）／EtOH：水（3mL）の1：1混合物、酢酸パラジウム（II）（56mg, 0.25mmol）、及びトリフェニルホスフィン（202mg, 1.0mmol）／DME（2mL）を添加した。得られた混合物を90℃まで加温して、その温度で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷 - 水（200mL）に注ぎ入れ、生成物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、セライトパッドを通して濾過し、濃縮して、黄色固体とした。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（20% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（1.2g, 92%）。

【0346】

工程2

4 - ピリジン - 3 - イル - フェノール：3 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリジン（1.15g, 4.4mmol）／EtOH／THF（10mL／25mL）を、H₂風船下に室温で48時間にわたり10% Pd - 炭（1.5g）で処理した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮して、生成物（700mg, 93%）を得た。

【0347】

工程3

(R) - 2 - [4 - (4 - ピリジン - 3 - イル - フェノキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル：工程2からの生成物（114mg, 0.66mmol）／ジオキサン（2mL）溶液に、(R) - 2 - (4 - ヨード - フェノキシメチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（403mg, 1.0mmol）／ジオキサン（1.5mL）及び炭酸セシウム（432mg, 1.33mmol）を添加した。容器を窒素で15分間パージし、そのあとN, N - ジメチルグリシン塩酸塩（9mg, 0.06mmol）／ジオキサン（0.5mL）及びヨウ化銅（I）（4mg, 0.02mmol）を添加した。得られた混合物を90℃で48時間攪拌した。次いでこれをEtOAc及び水で希釈し、有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色油状物とした。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（15% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（142mg, 48%）。

【0348】

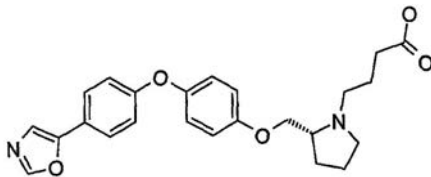
工程4

3- {4- [4- ((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -ピロリジン塩酸塩：工程3からの生成物 (100 mg, 0.22 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液に、室温で 4 M HCl / ジオキサン (5 mL) を添加して、得られた混合物をその温度で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエーテルと共に摩砕し、真空中に乾燥して、表題生成物 (79 mg, 95%) を得た。MS; m/z 347.7 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.72-1.77 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 6H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.94 (dd, 2H, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 8 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.77 (dd, 1H, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz), 9.13 (d, 2H, J = 2 Hz), 9.67 (br, 3H); HPLC (UV); 97%.

【0349】

実施例88

【化124】



【0350】

工程1

(5- {4- [4- ((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -オキサゾール：5- (4-ブromoフェニル) -1, 3-オキサゾール (224 mg, 1.0 mmol) / ジオキサン (2 mL) 溶液に、(R)-2- (4-ヒドロキシフェノキシメチル) -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (440 mg, 1.5 mmol) / ジオキサン (2 mL) 及び炭酸セシウム (651 mg, 2.0 mmol) を添加した。容器を窒素で15分間バージし、そのあとN, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (12.5 mg, 0.09 mmol) / ジオキサン (1 mL) 及びヨウ化銅 (I) (6 mg, 0.03 mmol) を添加した。得られた混合物を85℃で16時間攪拌した。次いでこれをEtOAc及び水で希釈し、有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色油状物とした。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、そのあとこれを室温で1時間4 M HCl / ジオキサン (5 mL) で処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエーテルと共に摩砕し、真空中に乾燥して、表題生成物を白色固体として得た (280 mg, 75%)。

【0351】

工程2

4- { (R)-2- [4- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) -フェノキシメチル] -ピロリジン-1-イル} -酪酸メチルエステル：(5- {4- [4- ((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -オキサゾール (150 mg, 0.4 mmol) / 無水ジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、メチル-4-ブromoブチレート (80 mg, 0.44 mmol) / ジクロロメタン (0.5 mL) 及びトリエチルアミン (81 mg, 0.8 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素でバージして、室温で16時間攪拌した。ジクロロメタンを真空中で除去して、粗製混合物をEtOAcと水に分配した。EtOAc層を除去し、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して、濃縮した。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (40%

EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（95mg，55％）。

【0352】

工程3

4-〔(R)-2-〔4-(4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ)-フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-イル〕-酪酸：MeOH／水（2mL）の4：1混合物中の工程2からの生成物（90mg，0.21mmol）の溶液に、2M NaOH溶液（124μL，0.25mmol）を添加した。反応混合物を50℃で16時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水に溶解して、1M HCl溶液でpHを4～5に調整した。次いで生成物をEtOAcで抽出し、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物を得た（9.5mg，11％）。MS；m/z 423.8（M+H）；¹HNMR（400MHz，DMSO-d₆）；δ 1.20-1.30（m，2H），1.82-2.25（m，6H），2.73（t，2H，J=7.2Hz），3.17（br，2H），3.75（br，1H），4.21-4.27（m，2H），7.01（dd，2H，J₁=6.8Hz，J₂=2.4Hz），7.07-7.08（m，4H），7.59（s，1H），7.71（dd，2H，J₁=6.8Hz，J₂=2.4Hz），8.41（s，1H）；HPLC（UV）；86％。

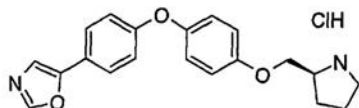
10

【0353】

実施例89

【化125】

20



【0354】

工程1

(S)-2-(4-benzyloxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester：NaH（562mg，8.44mmol，60％分散液／鉱油）／無水DMF（5mL）スラリー（0℃）に、N₂雰囲気下に30分間にわたりp-ベンジルオキシフェノール（1.41g，7.0mmol）／無水DMF（5mL）を滴下した。得られたスラリーを0℃で30分間攪拌し、周囲温度まで加温して、1時間攪拌し、そのあと（S）-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（2.5g，7.0mmol）／DMF（10mL）溶液を、0℃で30分間にわたり滴下した。その結果生じた混合物を85℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷-水上に注ぎ、沈殿した黄色固体を濾過により取り出し、水で洗浄して、減圧下に乾燥した。粗生成物をエーテル／ヘキサンから結晶化して、表題化合物（1.2g，44％）を得た。

30

【0355】

工程2

(S)-2-(4-hydroxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester：工程1からの生成物（1.2g，3.13mmol）／EtOH／THF（10mL／25mL）を、H₂風船下に室温で16時間わたり10％Pd-炭（1.0g）で処理した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、減圧下に濃縮した。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（20％EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題生成物（645mg，70％）を得た。

40

【0356】

工程3

5-〔4-〔4-((S)-1-pyrrolidin-2-ylmetoxy)-フェノキシ〕-フェニル〕-オキサゾール：5-(4-bromophenyl)-1,3-oxazole（224mg，1.0mmol）／ジオキサン（2mL）溶液に、（S）-2-(4-hydroxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester（1.2g，3.13mmol）／EtOH／THF（10mL／25mL）を、H₂風船下に室温で16時間わたり10％Pd-炭（1.0g）で処理した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、減圧下に濃縮した。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（20％EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題生成物（645mg，70％）を得た。

50

フェノキシメチル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (440 mg, 1.5 mmol) / ジオキサン (2 mL) 及び炭酸セシウム (651 mg, 2.0 mmol) を添加した。容器を窒素で15分間バージし、そのあとN, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (12.5 mg, 0.09 mmol) / ジオキサン (1 mL) 及びヨウ化銅 (I) (6 mg, 0.03 mmol) を添加した。得られた混合物を85℃で16時間攪拌した。次いでこれをEtOAc及び水で希釈し、有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、暗褐色がかった油状物を得た。粗製混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、そのあとこれを室温で1時間4M HCl / ジオキサン (5 mL) で処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエーテルと共に摩砕し、真空中に乾燥して、生成物を白色固体として得た (336 mg, 90%)。MS; m/z 337.4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.71–2.15 (m, 4H), 3.18–3.25 (m, 2H), 3.88–3.91 (m, 1H), 4.12–4.17 (m, 1H), 4.23–4.27 (m, 1H), 7.00–7.10 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H, J₁=6.8 Hz, J₂=2.4 Hz), 8.41 (s, 1H), 9.04 (br, 1H), 9.6 (br, 1H); HPLC (UV); 99%.

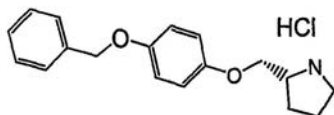
10

【0357】

実施例90

【化126】

20



【0358】

工程1:

(R)-2-(4-benzyloxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid *tert*-butyl ester: NaH (1 g, 24 mmol) / DMF (100 mL) 懸濁液を含有する250 mL 丸底フラスコに、0℃でp-ベンジルオキシフェノール (4 g, 20 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。この反応混合物に、0℃で(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-1-pyrrolidinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (7.1 g, 20 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで95℃まで5時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液500 mLに注ぎ入れ、この溶液を0℃で30分間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、粗製物を得、これを更にエーテル-ヘキサンを用いる再結晶により精製して、表題生成物 (5 g, 65%) を得た。LCMS; 100%, ESI⁺, 計算値: 383.49 m/z; . 実測値: 284.4, (M+1-boc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.47 (s, 9H), 1.79–2.10 (m, 4H), 3.26–3.45 (m, 2H), 3.66–3.91 (m, 1H), 4.01–4.19 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.83–6.91 (m, 4H), 7.28–7.44 (m, 5H):

30

40

【0359】

工程2:

(R)-2-(4-benzyloxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid hydrochloride: 工程1からの生成物 (40 mg, 0.1 mmol) / ジオキサン (0.5 mL) 溶液を含有した20 mL バイアルに、0℃でHCl (4N / ジオキサン 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を除去し、粗製物を、MeOH-エーテルを用いる再結晶により精製して、表題生成物 (27 mg, 90%) を得た。LCMS; 95% ESI⁺, 計算値: 238.4 m/z; . 実測値: 284.4 (M+

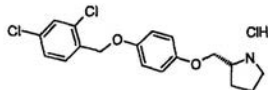
50

1) m/z ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 1.68–1.76 (m, 1H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 1H), 3.20 (br, 2H), 3.87 (br, 1H), 4.05 (dd, $J_1=10.4\text{ Hz}$, $J_2=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J_1=10.4\text{ Hz}$, $J_2=3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.91–6.99 (m, 4H), 7.30–7.44 (m, 5H):

【0360】

実施例 91

【化127】



10

【0361】

工程 1

(R)-2-(4-(2,4-dichlorobenzyl)phenoxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: EtOH (70 mL) 及び THF (30 mL) 中の Pd-C (10% wt, 3 g) の懸濁液を含有する 250 mL 丸底フラスコに、(R)-2-(4-benzylphenoxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.5 g, 9 mmol) を添加した。攪拌した溶液を H_2 風船でフラッシングした。この処理を 3 回繰り返した。得られた溶液を、室温で水素雰囲気下に一晚攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、THF (30 mL)、EtOH (25 mL) で洗浄し、真空中で乾燥して、粗生成物を得、これを更にエーテル-EtOAc-ヘキサンを用いる再結晶により精製して、表題生成物 (2.5, 90%) を得た。MS; APCI^+ , 計算値: 293.5; 実測値 m/z : 294, 2 ($M+1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.47 (s, 9H), 1.80–2.10 (m, 4H), 3.40 (br, 2H), 3.69–3.89 (m, 1H), 4.00–4.18 (m, 2H), 6.71–6.76 (m, 4H).

20

【0362】

工程 2

(R)-2-[4-(2,4-dichlorobenzyl)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 無水 DMF (15 mL) 中の工程 1 からの生成物 (150 mg, 0.5 mmol) 及び 2,4-dichlorobenzyl chloride (180 mg, 0.8 mmol) の溶液を含有する 25 mL バイアルに、室温で乾燥 Cs_2CO_3 (150 mg, 0.75 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温で 7 日間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 50 mL 上に注いで、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (130 mg, 55%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.47 (s, 9H), 1.80–2.10 (m, 4H), 3.26–3.45 (m, 2H), 3.69–3.91 (m, 1H), 4.01–4.18 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.84–6.90 (m, 4H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H),

30

40

【0363】

工程 3

(R)-2-[4-(2,4-dichlorobenzyl)phenoxy]pyrrolidine hydrochloride: 工程 2 からの生成物 (120 mg, 0.26 mmol) / MeOH (2 mL) 溶液を含有する 25 mL バイアルに、0°C で HCl (2 N/エーテル, 4 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 24 時間攪拌しておいた。エーテル

50

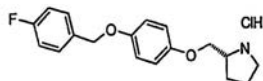
(10 mL) を混合物に添加し、生じた固体を濾別して、粗製物を得、これを更に MeOH-エーテルを用いる再結晶により精製して、表題生成物 (104 mg, 95%) を得た。LCMS; 100% APCI⁺, 計算値: 352.3; 実測値 m/z 352.3 (M); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.75 (m, 1H), 1.84–2.02 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 1H), 3.13–3.26 (m, 2H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.05–4.10 (m, 1H), 4.18 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.94–7.01 (m, 4H), 7.48 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 2.0 Hz):

10

【0364】

実施例 92

【化128】



【0365】

工程 1

(R)-2-[4-(4-(4-fluorobenzyl)oxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester]-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 91 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-(4-(4-fluorobenzyl)oxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester) (150 mg, 0.5 mmol) 及び 4-(4-fluorobenzyl) bromide (150 mg, 0.75 mmol) を用いて、表題生成物 (100 mg, 収率 50%) を得た。LCMS; 100% APCI⁺, 計算値: 401.48; 実測値: 402.34 m/z (M+1); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.80–2.10 (m, 4H), 3.39 (br, 2H), 3.70–3.90 (m, 1H), 4.02–4.19 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.82–6.89 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.35–7.42 (m, 2H).

20

30

【0366】

工程 2

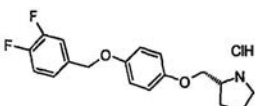
(R)-2-[4-(4-(4-fluorobenzyl)oxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester]-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 91 の工程 3 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(4-(4-fluorobenzyl)oxyphenyl)-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester] (80 mg, 0.2 mmol) を用いて、表題生成物 (55 mg, 収率 75%) を得た。LCMS; 100% APCI⁺, 計算値: 301.36; 実測値 m/z : 301.3 (M); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.75 (m, 1H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 1H), 3.17–3.23 (m, 2H), 3.84–3.87 (m, 1H), 4.03 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.91–6.98 (m, 4H), 7.18–7.23 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 2H):

40

【0367】

実施例 93

【化129】



50

【0368】

工程 1

(R)-2-[4-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：実施例91の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシ-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(150mg, 0.5mmol)及び3,4-ジフルオロベンジルブロミド(145mg, 0.6mmol)を用いて、表題生成物(120mg, 収率55%)を得た。LCMS; 100%APCI⁺, 計算値: 419.5; 実測値m/z: 421.4 (M+2); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.80-2.09 (m, 4H), 3.28-3.46 (m, 2H), 3.69-3.91 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 4H), 7.55-7.28 (m, 3H).

10

【0369】

工程 2

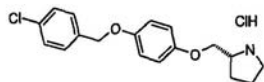
(R)-2-[4-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：実施例91の工程3の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(105mg, 0.25mmol)を用いて、表題生成物(65mg, 収率75%)を得た。LCMS; 98%ESI⁺, 計算値: 319.50; 実測値m/z: 320.5 (M+1); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.68-1.76 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.86 (br, 1H), 4.03 (dd, J1=10.8Hz, J2=8.4Hz, 1H), 4.18 (dd, J1=10.8Hz, J2=3.6Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.92-6.99 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H):

20

【0370】

実施例 94

【化130】



30

【0371】

工程 1

(R)-2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：実施例91の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシ-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(150mg, 0.5mmol)及び4-クロロベンジルブロミド(125mg, 0.6mmol)を用いて、表題生成物(120mg, 収率58%)を得た。LCMS; 100%APCI⁺, 計算値: 417.94; 実測値m/z: 418.23 (M); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.80-2.09 (m, 4H), 3.28-3.43 (m, 2H), 3.69-3.91 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.86 (s, 4H), 7.35 (s, 4H).

40

【0372】

工程 2

(R)-2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：実施例91の工程3の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(105mg, 0.25mmol)を用いて、表題生成物(60mg, 収

50

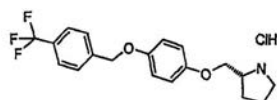
率70%)を得た。LCMS; 99%APCI⁺, 計算値: 317.8; 実測値m/z: 318.2 (M); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.75 (m, 1H), 1.84–2.02 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 1H), 3.20 (br, 2H), 3.86 (br, 1H), 4.05 (dd, J1=10.4Hz, J2=8.0Hz, 1H), 4.17 (dd, J1=10.4Hz, J2=3.6Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.91–6.98 (m, 4H), 7.39–7.4 (s, 4H):

【0373】

実施例95

【化131】

10



【0374】

工程1

(R)-2-[4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenoxy)pyrrolidin-1-yl]carbonic acid tert-butyl ester: 実施例91の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenoxy)pyrrolidin-1-yl)carbonic acid tert-butyl ester (150mg, 0.5mmol) 及び4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenoxy)pyrrolidine (145mg, 0.6mmol) を用いて、表題生成物 (135mg, 収率60%) を得た。LCMS; 100%APCI⁺, 計算値: +451.49; 実測値m/z: 452.3 (M+1); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.80–2.09 (m, 4H), 3.28–3.46 (m, 2H), 3.69–3.91 (m, 1H), 4.02–4.18 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.87 (s, 4H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 2H).

20

【0375】

工程2

(R)-2-[4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenoxy)pyrrolidin-1-yl]carbonic acid tert-butyl ester: 実施例91の工程3の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenoxy)pyrrolidin-1-yl)carbonic acid tert-butyl ester (113mg, 0.25mmol) を用いて、表題生成物 (90mg, 収率90%) を得た。LCMS; 100%APCI⁺, 計算値: 351.37; 実測値m/z: 352.21 (M+1); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.76 (m, 1H), 1.85–2.02 (m, 2H), 2.06–2.14 (m, 1H), 3.14–3.40 (m, 2H), 3.81–3.89 (m, 1H), 4.06 (dd, J1=10.4Hz, J2=8.4Hz, 1H), 4.17 (dd, J1=10.4Hz, J2=3.6Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.93–7.00 (m, 4H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H): 実施例102

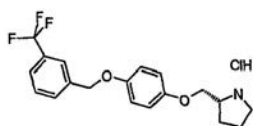
30

40

【0376】

実施例96

【化132】



【0377】

50

工程 1

(R)-2-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-
 -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 91 の工程 2 の手順と
 同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-
 -カルボン酸 tert-ブチルエステル (150 mg, 0.5 mmol) 及び 3-トリフ
 ルオロメチル-ベンジルブロミド (145 mg, 0.6 mmol) を用いて、表題生成物
 (120 mg, 収率 55%) を得た。LCMS; 100% API⁺, 計算値: 451.
 49; 実測値 m/z: 452.27 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
) ; δ 1.47 (s, 9H), 1.80-2.09 (m, 4H), 3.26-3.44 (m, 2H), 3.69-3.91 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.0
 5 (s, 2H), 6.88 (s, 4H), 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.70 (s, 1H).

【0378】

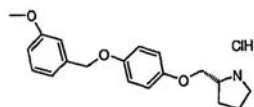
工程 2

(R)-2-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-
 -ピロリジン塩化水素塩：実施例 91 の工程 3 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[
 4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-
 1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (113 mg, 0.25 mmol) を用いて、
 表題生成物 (83 mg, 収率 80%) を得た。LCMS; 100% API⁺, 計算値:
 351.37; 実測値 m/z: 352.22 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, D
 MSO-d₆) ; δ 1.66-1.75 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H)
 , 2.04-2.15 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.81-3.
 89 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J1=10.4 Hz, J2=8.4 Hz),
 4.17 (dd, 1H, J1=10.4 Hz, J2=3.6 Hz), 5.17 (s, 2H)
), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.6
 3 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H):

【0379】

実施例 97

【化 133】



【0380】

工程 1

(R)-2-[4-(3-メトキシーベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジ
 ン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 91 の工程 2 の手順と同じ手順に
 従い、(R)-2-(4-ヒドロキシーフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン
 酸 tert-ブチルエステル (150 mg, 0.5 mmol) 及び 3-メトキシーベンジ
 ルブロミド (120 mg, 0.6 mmol) を用いて、表題生成物 (110 mg, 収率 5
 3%) を得た。LCMS; 100% API⁺, 計算値: 413.56; 実測値 m/z:
 414.29 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.47 (s,
 9H), 1.80-2.09 (m, 4H), 3.28-3.46 (m, 2H), 3.69-
 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.
 99 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 5H), 6.96-7.05 (m, 2H)
 , 7.26-7.30 (m, 1H).

【0381】

工程 2

(R)-2-[4-(3-メトキシーベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジ

10

20

30

40

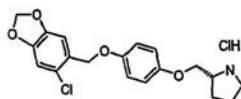
50

ン塩化水素塩：実施例 91 の工程 3 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (103 mg, 0.25 mmol) を用いて、表題生成物 (60 mg, 収率 80%) を得た。LCMS; 91% APCI⁺, 計算値: 313.4; 実測値 m/z: 314.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.65-1.75 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.98-4.19 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.69-7.00 (m, 7H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H):

【0382】

実施例 98

【化134】



【0383】

工程 1

(R)-2-[4-(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメトキシ)フェノキシメチル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 91 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (150 mg, 0.5 mmol) 及び 5-クロロ-6-クロロメチルベンゾ[1,3]ジオキサール (125 mg, 0.6 mmol) を用いて、表題生成物 (80 mg, 収率 40%) を得た。

【0384】

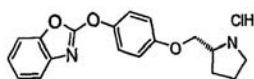
工程 2

(R)-2-[4-(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメトキシ)フェノキシメチル]ピロリジン塩化水素塩：実施例 91 の工程 3 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメトキシ)フェノキシメチル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (70 mg, 0.15 mmol) を用いて、表題生成物 (20 mg, 収率 35%) を得た。LCMS; 72% APCI⁺, 計算値: 361.83; 実測値 m/z: 362.09 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.65-1.78 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.78-3.91 (m, 3H), 3.98-4.19 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.07-6.10 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H):

【0385】

実施例 99

【化135】



【0386】

工程 1

(R)-2-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：無水アセトン (15 mL) 中の (4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (293 mg, 1 mmol) 及び乾燥 Cs₂CO₃ (400 mg, 1.2 mmol) の懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、室温で 2-クロロベンゾオキサゾール

10

20

30

40

50

(154 mg, 1 mmol) を添加した。生じた反応混合物を、室温で72時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液100 mL上に注いで、この溶液を0℃で1時間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、表題生成物(300 mg, 75%)を得た。LCMS; 88% APCI⁺, 計算値: 410.50; 実測値m/z: 411.28 (M+1); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.48 (s, 9H), 1.78-2.01 (m, 4H), 3.28-3.46 (m, 2H), 3.73-3.97 (m, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.2 Hz, 1H)

【0387】

10

工程2

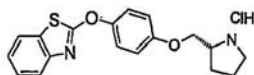
(R)-2-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩: (R)-2-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40 mg, 0.1 mmol)/ジオキサン(0.5 mL)溶液を含有した20 mLバイアルに、0℃でHCl(4 N/ジオキサン2 mL)を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を除去して、表題生成物(28 mg, 80%)を得た。LCMS; 75% ESI⁺, 計算値: 310.4; 実測値m/z: 311.4 (M+1); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68-1.75 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.12 (dd, J₁=10.4 Hz, J₂=3.6 Hz, 1H), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H).

20

【0388】

実施例100

【化136】



30

【0389】

工程1

(R)-2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 実施例99の工程1の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(293 mg, 1 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(169 mg, 1 mmol)を用いて、表題生成物(305 mg, 収率75%)を得た。LCMS; 100% APCI⁺, 計算値: 426.50; 実測値m/z: 427.26 (M+1); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.41 (s, 9H), 1.78-2.13 (m, 4H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.89-4.12 (m, 3H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H).

40

【0390】

工程2

(R)-2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 実施例99の工程2の手順の同じ手順に従い、(R)-2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40 mg, 0.1 mmol)を用いて、表題生成物(3

50

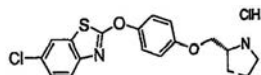
0 mg, 収率 85%) を得た。LCMS; 86%APCI⁺, 計算値: 326.40; 実測値 m/z : 327.2 (M+1); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.70–1.80 (m, 1H), 1.89–2.05 (m, 2H), 2.09–2.19 (m, 1H), 3.15–3.28 (m, 2H), 3.85–3.89 (m, 1H), 4.16–4.20 (m, 1H), 4.31 (dd, J1=10.4 Hz, J2=3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.41–7.45 (m, 3H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H):

【0391】

実施例 101

10

【化 137】



【0392】

工程 1

(R)-2-[4-(6-chloro-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 99 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-hydroxy-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester (147 mg, 0.5 mmol) 及び 2,6-dichloro-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl (102 mg, 0.5 mmol) を用いて、表題生成物 (172 mg, 収率 75%) を得た。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.41 (s, 9H), 1.75–2.04 (m, 4H), 3.24–3.35 (m, 2H), 3.89–4.12 (m, 3H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J1=8.8 Hz, J2=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1H).

20

【0393】

工程 2

(R)-2-[4-(6-chloro-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 99 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(6-chloro-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester (150 mg, 0.32 mmol) を用いて、表題生成物 (115 mg, 収率 90%) を得た。LCMS; 98%ESI⁺, 計算値: 360.87; 実測値 m/z : 361.3 (M+1); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.73–1.80 (m, 1H), 1.89–2.05 (m, 2H), 2.09–2.19 (m, 1H), 3.19–3.27 (m, 2H), 3.89–3.96 (m, 1H), 4.13–4.18 (m, 1H), 4.31 (dd, J1=10.4 Hz, J2=3.6 Hz, 1H), 7.01–7.14 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 3H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.4 Hz, 1H):

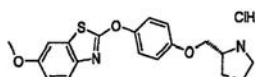
30

40

【0394】

実施例 102

【化 138】



【0395】

工程 1

(R)-2-[4-(6-methoxy-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 99 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(4-hydroxy-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester (147 mg, 0.5 mmol) 及び 2,6-dimethoxy-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)oxy)phenyl (102 mg, 0.5 mmol) を用いて、表題生成物 (172 mg, 収率 75%) を得た。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.41 (s, 9H), 1.75–2.04 (m, 4H), 3.24–3.35 (m, 2H), 3.89–4.12 (m, 3H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J1=8.8 Hz, J2=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1H).

50

メチル]－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル：実施例 99 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R)－2－(4－ヒドロキシフェノキシメチル)－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル (147 mg, 0.5 mmol) 及び 2－クロロ－6－メトキシベンゾチアゾール (100 mg, 0.5 mmol) を用いて、表題生成物 (185 mg, 収率 77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.46 (s, 9H), 1.80–2.10 (m, 4H), 3.28–3.46 (m, 2H), 3.70–3.98 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.01–4.20 (m, 2H), 6.72–6.82 (m, 4H), 6.92–6.99 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0396】

10

工程 2

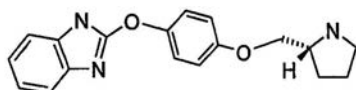
(R)－2－[4－(6－メトキシベンゾチアゾール－2－イルオキシ)－フェノキシメチル]－ピロリジン－塩化水素塩：実施例 99 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)－2－[4－(6－メトキシベンゾチアゾール－2－イルオキシ)－フェノキシメチル]－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル (91 mg, 0.2 mmol) を用いて、表題生成物 (60 mg, 85% 収率) を得た。LCMS ; 92% ESI⁺, 計算値 : 356.5 ; 実測値 *m/z* : 357.7 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ; δ 1.65–1.80 (m, 1H), 1.82–2.04 (m, 2H), 2.05–2.19 (m, 1H), 3.12–3.28 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79–4.32 (m, 3H), 6.68–6.73 (m, 2H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.09–7.12 (m, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H) :

20

【0397】

実施例 103

【化 139】



【0398】

30

工程 1

2－クロロ－1－(2－トリメチルシラニル－エトキシメチル)－1H－ベンゾイミダゾール・NaH (140 mg, 60% / 鉱油, 3.5 mmol) / 無水 DMF (10 mL) 懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、0℃で 2－クロロ－1H－ベンゾイミダゾール (460 mg, 3 mmol) を添加した。生じた反応混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 0℃まで冷却して、この混合物に、0℃で (2－クロロメトキシエチル) トリメチルシランを添加した。室温まで加温後、混合物を室温で 16 時間攪拌しておき、次いで水－水溶液 100 mL 上に注いだ。この溶液を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (660 mg, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 0.03 (s, 9H), 0.89–0.97 (m, 2H), 3.56–3.64 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 2H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 1H).

40

【0399】

工程 2

(R)－2－{4－[1－(2－トリメチルシラニル－エトキシメチル)－1H－ベンゾイミダゾール－2－イルオキシ]－フェノキシメチル}－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル：無水 DMF (15 mL) 中の (R)－2－(4－ヒドロキシ

50

ーフェノキシメチル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (293 mg, 1 mmol) 及び乾燥 Cs_2CO_3 (400 mg, 1.2 mmol) の懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、室温で工程 1 からの生成物 (330 mg, 1.2 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温まで 72 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 100 mL 上に注ぎ、この溶液を 0℃で 1 時間攪拌しておいた。生じた固体をろ過して取り出し、空气中で乾燥して、表題生成物 (275 mg, 50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) ; δ 0.03 (s, 9H), 1.50–1.57 (m, 5H), 1.82–2.14 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 3.44 (br, 2H), 3.70–4.25 (m, 3H), 6.76–6.85 (m, 4H), 6.99–7.03 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 2H).

10

【0400】

工程 3

R)ー2ー[4ー(1H-ベンゾイミダゾールー2-イルオキシ)ーフェノキシメチル]ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル：工程 2 からの生成物 (220 mg, 0.4 mmol) / THF (8 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド (2 mL, 過剰) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 24 時間攪拌しておき、次いで氷-水溶液 20 mL 上に注いだ。この溶液を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (103 mg, 70%) を得た。

20

【0401】

工程 4

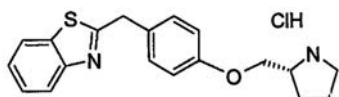
2ー[4ー((R)ー1ーピロリジンー2-イルメトキシ)ーフェノキシ]ー1H-ベンゾイミダゾール塩化水素塩：工程 3 からの生成物 (21 mg, 0.05 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (15 mg, 90%) を得た。LCMS ; 87%, ESI^+ , 計算値. 309.4 ; 実測値 m/z 310.5 ($M+1$) ; ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ 1.66–1.79 (m, 1H), 1.84–2.05 (m, 2H), 2.05–2.18 (m, 1H), 3.17–3.28 (m, 2H), 3.97–4.07 (m, 1H), 4.11–4.18 (m, 1H), 4.29 (dd, $J_1=10.4$ Hz, $J_2=3.2$ Hz, 1H), 6.69–6.73 (m, 1H), 6.80–6.83 (m, 1H), 7.06–7.11 (m, 3H), 7.33–7.38 (m, 3H) :

30

【0402】

実施例 104

【化 140】



40

【0403】

工程 1

4-ベンゾチアゾールー2-イルメチルフェノール：2-アミノベンゼンチオール (1252 mg, 10 mmol) を含有した 50 mL 耐圧バイアルに、室温で 4-(ヒドロキシフェニル)ー酢酸 (1522 mg, 10 mmol) を添加した。管を密封し、混合物を 150℃まで加熱して、150℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を EtOAc 100 mL 上に注ぎ、次いで HCl 水溶液 (2 N, 2 x 30 mL)、水 (2 x 5

50

0 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、アセトン－EtOAc－ヘキサンを用いる再結晶により精製して、表題生成物 (1500 mg, 63%) を得た。LCMS; 100% APCI^+ , 計算値: 241.3; 実測値 m/z : 242.1 ($M+1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 4.36 (s, 2H), 6.78 (d, $J=8.8$, 2H), 7.20 (d, $J=8.8$, 2H), 7.34 (t, $J=8.0$, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$, 1H).

【0404】

工程 2

(R)-2-(4-ベンゾチアゾール-2-イルメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: NaH (60% / 鉱油, 60 mg, 1.5 mmol) / DMF (10 mL) 懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、0℃で工程 1 からの生成物 (241 mg, 1 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 0℃まで冷却した。この反応混合物に、0℃で (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (355 mg, 1 mmol) で添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 95℃まで加熱して、95℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 200 mL 上に注ぎ、この溶液を 0℃で 30 分間攪拌しておいて。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、表題生成物 (320 mg, 70%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 1.47 (s, 9H), 1.81-2.11 (m, 4H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.70-4.20 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.84-6.97 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.6$, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$, 1H).

【0405】

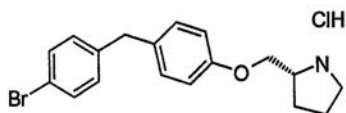
工程 3

2-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル]-ベンゾチアゾール-塩化水素塩: 工程 2 からの生成物 (170 mg, 0.4 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らし、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (120 mg, 80%) を得た。LCMS; 98% ESI^+ , 計算値: 324.5; 実測値 m/z : 326.1 ($M+2$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 1.66-1.79 (m, 1H), 1.84-2.05 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.82-3.97 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.24 (dd, $J_1=10.4\text{ Hz}$, $J_2=3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$, 2H), 7.39 (d, $J=7.6$, 1H), 7.48 (t, $J=7.2$, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$, 1H),

【0406】

実施例 105

【化 141】



【0407】

10

20

30

40

50

工程 1

(4-ブロモフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノン：ニトロベンゼン (20 mL) 中の 4-ブロモベンゾイルクロリド (3.3 g, 15 mmol) 及び AlCl_3 (2.6 g, 20 mmol) の溶液に、0℃でメトキシベンゼン (1.5 g, 14.5 mmol) / ニトロベンゼン (5 mL) 溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 150 mL 上に注いで、 CH_2Cl_2 (5 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シクロヘキサンからの再結晶により精製して、表題生成物 (4.0 g, 91%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ; δ 3.90 (s, 3H), 6.97 (d, $J=8.5$, 2H), 7.63 (d, $J=2.0$, 4H), 7.79 (d, $J=9.0$, 2H).

10

【0408】

工程 2

4-メトキシ(4-ブロモベンジル)-ベンゼン：工程 1 からの生成物 (0.5 g, 1.6 mmol) / TFA (1 mL) 溶液に、0℃でトリエチルシラン (0.5 mL, 25 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 30 mL 上に注ぎ、NaOH 水溶液 (2 N) で pH = 6 ~ 7 まで中和し、次いで EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (0.45 g, 85%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$, 2H), 7.98 (d, $J=8.4$, 2H).

20

【0409】

工程 3

4-(4-ブロモベンジル)-フェノール：工程 2 からの生成物 (0.4 g, 1.4 mmol) / CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液に、-78℃で BBr_3 (5 mL, 40 mmol; 1 M / CH_2Cl_2) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で 6 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 50 mL 上に注いで、 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を白色固体 (270 mg, 65%) として得た。LCMS; 90%, ESI^- , (計算値: 263.1; 実測値 m/z : 263.0, (M)); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 3.85 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$, 2H), 7.02 (d, $J=8.4$, 2H), 7.03 (d, $J=8.8$, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$, 2H).

30

【0410】

工程 4

(R)-2-[4-(4-ブロモベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：NaH (60% / 鉱油, 30 mg, 0.75 mmol) / DMF (5 mL) 懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、0℃で工程 3 からの生成物 (132 mg, 0.5 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 0℃まで冷却した。この反応混合物に、0℃で (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (180 mg, 0.5 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 90℃まで加熱して、90℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 100 mL 上に注いで、この溶液

40

50

を 0℃で 30 分間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、表題生成物 (155 mg, 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.47 (s, 9H), 1.79–2.18 (m, 4H), 3.28–3.44 (m, 2H), 3.70–3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 4.02–4.19 (m, 2H), 6.82–6.88 (m, 2H), 7.05–7.08 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H) :

【0411】

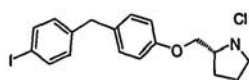
工程 5

(R)-2-[4-(4-ブロモベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：工程 4 からの生成物 (130 mg, 0.3 mmol) / ジオキサン溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物を塩化水素塩として得た (80 mg, 80%)。LCMS ; 99%, ESI⁺, (計算値 : 346.3 ; 実測値 m/z : 347.6, (M+1), 348.1, (M+2)) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.68–1.76 (m, 1H), 1.86–2.02 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 1H), 3.15–3.24 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 1H), 4.02–4.07 (m, 1H), 4.21 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15–7.18 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H) :

【0412】

実施例 106

【化 142】



【0413】

工程 1

(4-ヨードフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノン：ニトロベンゼン (20 mL) 中の 4-ヨードベンゾイルクロリド (5 g, 15 mmol) 及び AlCl₃ (2.6 g, 20 mmol) の溶液に、0℃でメトキシベンゼン (1.5 g, 14.5 mmol) / ニトロベンゼン (5 mL) 溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 150 mL 上に注いで、CH₂Cl₂ (5 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シクロヘキサンからの再結晶により精製して、表題生成物 (4.8 g, 88%) を得た。MS ; APC I⁺ (計算値 : 338.15 ; 実測値 m/z : 339.35, M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.4, 2H), 7.79 (d, J = 9.2, 2H), 7.83 (d, J = 8.4, 2H) .

【0414】

工程 2

4-メトキシ(4-ヨードベンジル)-ベンゼン：工程 1 からの生成物 (4.7 g, 14 mmol) / TFA (15 mL) 溶液に、0℃でトリエチルシラン (4 mL, 25 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 200 mL 上に注ぎ、NaOH 水溶液 (2 N) で pH = 6~7 まで中和し、次いで EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフ

ィーにより精製して、表題生成物 (4.2 g, 93%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.83 (d, $J=8.8$, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$, 2H), 7.06 (d, $J=8.8$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$, 2H) .

【0415】

工程 3

4-(4-ヨードベンジル)-フェノール: 工程2からの生成物 (4.2 g, 13 mmol) / CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液に、 -78°C で BBr_3 (40 mL, 40 mmol; 1M / CH_2Cl_2) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で6時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液 150 mL 上に注いで、 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、アセトン-エトアセ-ヘキサンからの再結晶により精製して、所望生成物 (3.7 g, 92%) を得た。LCMS; 99%, ESI^- , 計算値: 310.2; 実測値 m/z : 309.1, (M-1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 3.84 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.8$, 2H), 6.91 (d, $J=8.4$, 2H), 7.01 (d, $J=8.0$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$, 2H) .

【0416】

工程 4

(R)-2-[4-(4-ヨードベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: NaH (60% / 鉱油, 60 mg, 1.5 mmol) / DMF (10 mL) 懸濁液を含有した 25 mL バイアルに、 0°C で工程3からの生成物 (310 mg, 1 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで 0°C まで冷却した。この反応混合物に、 0°C で (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (355 mg, 1 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで 90°C まで加熱して、 90°C で16時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 200 mL 上に注いで、この溶液を 0°C で30分間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空気中で乾燥して、表題生成物 (290 mg, 59%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.47 (s, 9H), 1.79-2.08 (m, 4H), 3.26-3.46 (m, 2H), 3.70-3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), , 4.02-4.19 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.91 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) :

【0417】

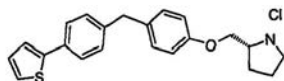
工程 5

(R)-2-[4-(4-ヨードベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩. 5. 工程4からの生成物 (200 mg, 0.4 mmol) / ジオキサン溶液を含有した 20 mL バイアルに、 0°C で HCl (4N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物 (150 mg, 95%) を得た。LCMS; APCI^+ 99%, 計算値: 393.3; 実測値 m/z : 392.3 (M-1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ 1.68-1.77 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.20 (dd, $J_1=10.4$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) :

【0418】

実施例107

【化143】



【0419】

工程1

(R)-2-[4-(2-(4-(2-(thiophen-2-yl)benzyl)phenoxy)pyrrolidin-1-yl)benzoic acid tert-butyl ester] : DME (5 mL) 中の (R)-2-[4-(4-ヨードベンジル)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg, 0.2 mmol)、チオフェン-2-ボロン酸 (52 mg, 0.4 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg, 0.05 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (30 mg, 0.1 mmol) の懸濁液を含有した 20 mL 耐圧バイアルに、室温で炭酸カリウム (100 mg, 0.7 mmol)、エタノール (0.05 mL) 及び水 (0.05 mL) を添加した。管を密封し、混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間撹拌しておき、次いで 98 °C まで加熱して、98 °C で 16 時間撹拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 200 mL 上に注ぎ、次いで EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望生成物 (68 mg, 収率 75%) を得た。LCMS; 100%, APC I⁺, 計算値: 449.6; 実測値 m/z: 449.6, M); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.46 (s, 9H), 1.79-2.08 (m, 4H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.70-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.03-4.18 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H):

【0420】

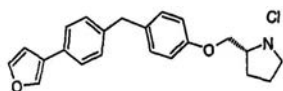
工程2

(R)-2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-塩化水素塩: 工程1からの生成物 (65 mg, 0.15 mmol) / ジオキサン溶液を含有した 20 mL バイアルに、0 °C で HCl (4 N / ジオキサン 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間撹拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物 (40 mg, 収率 85%) を得た。LCMS; 99%, APC I⁺, 計算値: 349.5; 実測値: 349.5, M) m/z; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68-1.75 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.21 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H):

【0421】

実施例108

【化 1 4 4】



【0 4 2 2】

工程 1

(R) - 2 - [4 - (3 - フラン - ベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル：実施例 107 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R) - 2 - [4 - (4 - ヨード - ベンジル) フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 mg, 0.2 mmol) 及びフラン - 3 - ボロン酸 (50 mg, 0.4 mmol) を用いて、表題生成物 (70 mg, 収率 70 %) を得た。LCMS ; 83 %, APC I⁺, 計算値 : 433.6 ; 実測値 m/z : 433.6, (M) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 - 2.08 (m, 4 H), 3.27 - 3.45 (m, 2 H), 3.69 - 3.98 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 4.03 - 4.20 (m, 2 H), 6.66 - 6.67 (m, 1 H), 6.84 - 6.87 (m, 2 H), 7.01 - 7.15 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 7.68 - 7.69 (m, 1 H) :

【0 4 2 3】

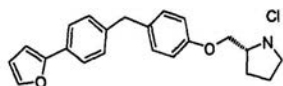
工程 2

(R) - 2 - [4 - (3 - フラン - ベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン塩化水素塩：実施例 107 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R) - 2 - [4 - (3 - フラン - ベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (65 mg, 0.15 mmol) を用いて、表題生成物 (32 mg, 収率 70 %) を得た。LCMS ; 99 %, APC I⁺, 計算値 : 333.4 ; 実測値 m/z : 333.4, (M) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ; δ 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.84 - 2.02 (m, 2 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 4.21 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 4 H), 7.52 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 7.61 - 7.63 (m, 1 H), 7.71 - 7.72 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H) :

【0 4 2 4】

実施例 109

【化 1 4 5】



【0 4 2 5】

工程 1

(R) - 2 - [4 - (2 - フラン - ベンジル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル：実施例 107 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R) - 2 - [4 - (4 - ヨード - ベンジル) フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 mg, 0.2 mmol) 及びフラン - 2 - ボロン酸 (50 mg, 0.4 mmol) を用いて、表題生成物 (80 mg, 収率 85 %) を得た。MS : APC I⁺, 計算値 : 433.6, 実測値 m/z ; 434.6 (M + 1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.46 (s, 9 H), 1.80 - 2.08 (m, 4 H), 3.27 - 3.44 (m, 2 H), 3.70 - 3.95 (m, 1 H),

3.92 (s, 2H), , 4.02–4.19 (m, 2H), 6.44–6.46 (m, 1H), 6.59 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), , 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43–7.45 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H).

【0426】

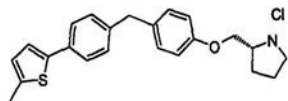
工程2

(R)-2-[4-(2-フラン-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：実施例107の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(2-フラン-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン1-カルボン酸tert-ブチルエステル(65mg, 0.15mmol)を用いて、表題生成物(52mg, 収率90%)を得た。LCMS; 99%, APCI⁺, 計算値: 333.4; . 実測値m/z: 333.4 (M); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.76 (m, 1H), 1.86–2.02 (m, 2H), 2.06–2.15 (m, 1H), 3.16–3.24 (m, 2H), 3.82–3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.05–4.10 (m, 1H), 4.21 (dd, J1=10.4 Hz, J2=3.6 Hz, 1H), 6.57 (q, J=2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H), . 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.71–7.72 (m, 1H).

【0427】

実施例110

【化146】



【0428】

工程1

(R)-2-{4-[4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：実施例107の工程1の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(4-ヨードベンジル)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル4(200mg, 0.4mmol)、5-メチルチオフェン-2-ボロン酸(110mg, 0.8mmol)を用いて、表題生成物(150mg, 収率76%)を得た。MS: ESI⁺, 計算値: 463.5, 実測値m/z: 364.5 (M+1-boc); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.46 (s, 9H), 1.80–2.06 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.27–3.45 (m, 2H), 3.70–3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), , 4.04–4.18 (m, 2H), 6.70 (dd, J1=3.6 Hz, J2=1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), , 7.14 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H).

【0429】

工程2

(R)-2-{4-[4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン塩化水素塩：実施例107の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-{4-[4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(90mg, 0.2mmol)を用いて、表題生成物(70mg, 収率85%)を得た。LCMS; 100%, APCI⁺ (計算値: 363.5; 実測値m/z: 364.5, M+1). ; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.67–1.75 (m, 1H), 1.86

10

20

30

40

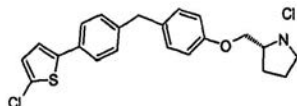
50

− 2.03 (m, 2H), 2.06−2.16 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.15−3.25 (m, 2H), 3.83−3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.04−4.08 (m, 1H), 4.21 (dd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=4.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.18−7.23 (m, 5H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

【0430】

実施例 111

【化 147】



10

【0431】

工程 1

(R)−2−{4−[4−(5−クロロチオフエン−2−イル)−ベンジル]−フェノキシメチル}−ピロリジン−1−カルボン酸 tert−ブチルエステル：実施例 107 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R)−2−[4−(4−ヨードベンジル)フェノキシメチル]−ピロリジン−1−カルボン酸 tert−ブチルエステル (200 mg, 0.4 mmol)、5−クロロチオフエン−2−ボロン酸 (135 mg, 0.8 mmol) を用いて、表題生成物 (150 mg, 収率 70%) を得た。MS:ESI⁺, 計算値: 483.9, 実測値 m/z : 384.3 (M−boc). ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.46 (s, 9H), 1.80−2.00 (m, 4H), 3.28−3.45 (m, 2H), 3.70−3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.03−4.18 (m, 2H), 6.82−6.88 (m, 2H), 6.6 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

20

【0432】

工程 2

(R)−2−{4−[4−(5−クロロチオフエン−2−イル)−ベンジル]−フェノキシメチル}−ピロリジン塩化水素塩：実施例 107 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)−2−{4−[4−(5−クロロチオフエン−2−イル)−ベンジル]−フェノキシメチル}−ピロリジン−1−カルボン酸 tert−ブチルエステル (100 mg, 0.2 mmol) を用いて、表題生成物 (85 mg, 収率 90%) を得た。LCMS; 90%, APCI⁺ 計算値: 383.9; 実測値 m/z : 384.4, (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.67−1.76 (m, 1H), 1.86−2.02 (m, 2H), 2.06−2.16 (m, 1H), 3.15−3.25 (m, 2H), 3.83−3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.03−4.08 (m, 1H), 4.21 (dd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

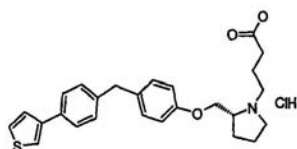
30

40

【0433】

実施例 112

【化 148】



50

【0434】

工程1:

4-[(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル: DMF (10 mL) 中の (R)-2-[4-(3-チオフェン-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩 (200 mg, 0.6 mmol) 及び K_2CO_3 (180 mg, 2 mmol) の懸濁液を含有した 20 mL バイアルに、室温で 4-ブロモ-酪酸メチルエステル (200 mg, 0.9 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 48 時間攪拌しておき、次いで水-水溶液 30 mL 上に注いで、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望生成物 (175 mg, 75%) を得た。MS: $APCI^+$ 計算値: 449.6; 実測値 m/z : 450.6 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 1.62-2.01 (m, 5H), 2.19-2.49 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

10

20

【0435】

工程2:

4-[(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸塩化水素塩: 工程1からの生成物 (155 mg, 0.35 mmol) / HCl (4 N / ジオキサン 4 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0°C で水 (0.5 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 24 時間攪拌しておいた。溶媒を除去して、粗製物を得、これを、THF-エーテルからの再結晶により精製して、表題生成物 (125 mg, 75%) を得た。LCMS: 100%, $APCI^+$, 計算値: 435.6; 実測値 m/z : 436.5, ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$); δ 1.74-2.08 (m, 5H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.27 (dd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.79 (dd, $J=2.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H):

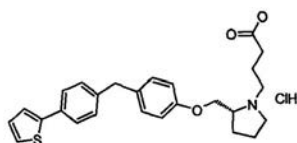
30

【0436】

実施例113

40

【化149】



【0437】

工程1

4-[(R)-2-[4-(4-チオフェン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル: 実施例112の工程1の手順との同

50

じ手順に従い、(R)-2-[4-(2-チオフエン-ベンジル)-フェノキシメチル]-
 -ピロリジン塩化水素塩(200mg, 0.6mmol)及び4-ブロモ-酪酸メチルエ
 ステル(200mg, 0.9mmol)を用いて、表題生成物(150mg, 収率70%)
)を得た。MS:APCI⁺計算値:435.6;実測値m/z:435.6,(M);
¹HNMR(400MHz,CDCl₃);δ1.62-2.01(m,5H),2.2
 0-2.48(m,4H),2.79-2.92(m,2H),3.10-3.18(m
 ,1H),3.64(s,3H),3.72-3.76(m,1H),3.88-3.9
 1(m,2H),3.90(s,2H),6.83(d,J=8.8Hz,2H),7.
 05-7.07(m,1H),7.10(d,J=8.8Hz,2H),7.18(d,
 J=8.4Hz,2H),),7.23-7.27(m,2H),7.52(d,J=8
 .4Hz,2H).

10

【0438】

工程2

4-{(R)-2-[4-(4-チオフエン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]
]-ピロリジン-1-イル}-酪酸塩化水素塩.実施例112の工程2の手順と同じ手順
 に従い、4-{(R)-2-[4-(4-チオフエン-2-イル-ベンジル)-フェノキシ
 メチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステルを用いて、表題生成物(14
 5mg, 収率88%)を得た。LCMS;100%,APCI⁺,計算値:435.6;
 実測値m/z:436.5,M+1);¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆);
 δ1.74-2.09(m,5H),2.16-2.27(m,1H),2.31-2.
 40(m,2H),3.05-3.20(m,2H),3.40-3.50(m,1H)
 ,3.53-3.65(m,1H),3.83-3.95(m,1H),3.90(s,
 2H),4.16-4.20(m,1H),4.27(dd,J1=10.8Hz,J2
 =3.6Hz,1H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),7.10-7.13(
 m,1H),7.20(d,J=8.8Hz,2H),7.23(d,J=8.0Hz,
 2H),.7.43-7.45(m,1H),7.51(dd,J1=5.2Hz,J2
 =1.2Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),

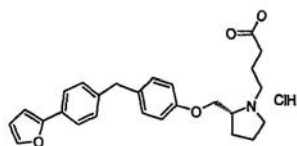
20

【0439】

実施例114

【化150】

30



【0440】

工程1

4-{(R)-2-[4-(4-フラン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-
 -ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステル:実施例112の工程1の手順と同じ手順
 に従い、((R)-2-[4-(2-フラン-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリ
 ジン塩化水素塩(40mg, 0.1mmol)及び4-ブロモ-酪酸メチルエステル(3
 0mg, 0.15mmol)を用いて、表題生成物(35mg, 収率65%)を得た。¹
 HNMR(400MHz,CDCl₃);δ1.65-2.05(m,5H),2.19
 -2.48(m,4H),2.80-2.91(m,2H),3.10-3.18(m,
 1H),3.64(s,3H),3.72-3.75(m,1H),3.86-3.92
 (m,2H),3.92(s,2H),6.82(d,J=8.8Hz,2H),7.0
 9(d,J=8.4Hz,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),7.21(
 d,J=1.2Hz,1H),7.31(d,J=0.8Hz,1H),7.44(J=
 1.2Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,2H).

40

【0441】

50

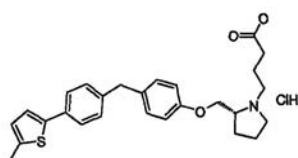
工程 2

4-[(R)-2-[4-(4-フラン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸塩化水素塩：実施例 112 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、4-[(R)-2-[4-(4-フラン-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル (20 mg, 0.04 mmol) を用いて、表題生成物 (18 mg, 収率 90%) を得た。LCMS; 98%, APCI⁺, 計算値: 419.5; 実測値 m/z: 420.4, (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.74-2.27 (m, 6H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.40-3.65 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 3H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.5-7.72 (m, 2H):

【0442】

実施例 115

【化 151】



【0443】

工程 1

(R)-2-{4-[4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル：実施例 112 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-{4-[4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン塩化水素塩 (40 mg, 0.1 mmol) 及び 4-ブromo-酪酸メチルエステル (30 mg, 0.15 mmol) を用いて、表題生成物 (30 mg, 収率 65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.63-2.03 (m, 5H), 2.19-2.48 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.70 (dd, J=7.6 Hz, J2=1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (J=8.4 Hz, 2H).

【0444】

工程 2

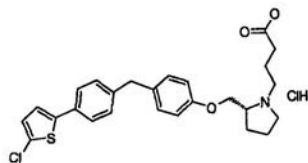
(R)-2-{4-[4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-イル]-酪酸塩化水素塩：実施例 112 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-{4-[4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-ベンジル]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-イル]-酪酸メチルエステル (20 mg, 0.04 mmol) を用いて、表題生成物 (18 mg, 収率 90%) を得た。LCMS; 85%, ESI⁺, 計算値: 449.6; 実測値 m/z: 450.4, (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.74-2.09 (m, 5H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.79 (dd, J1=3.6 Hz, J2=1.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.

1.8-7.23 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

【0445】

実施例116

【化152】



10

【0446】

工程1

(R)-2-{{4-[[4-(5-chlorothiophen-2-yl)-benzyl]-phenoxy]methyl}pyrrolidin-1-yl}-acetate: 実施例112の工程1の手順と同じ手順に従い、(R)-2-{{4-[[4-(5-chlorothiophen-2-yl)-benzyl]-phenoxy]methyl}pyrrolidin-1-yl}-acetate (40 mg, 0.1 mmol) 及び 4-bromoacetate (30 mg, 0.15 mmol) を用いて、表題生成物 (30 mg, 収率 65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.63-2.03 (m, 5H), 2.19-2.48 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (J = 8.4 Hz, 2H).

20

【0447】

工程2

(R)-2-{{4-[[4-(5-chlorothiophen-2-yl)-benzyl]-phenoxy]methyl}pyrrolidin-1-yl}-acetate: 実施例112の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-{{4-[[4-(5-chlorothiophen-2-yl)-benzyl]-phenoxy]methyl}pyrrolidin-1-yl}-acetate (20 mg, 0.04 mmol) を用いて、表題生成物 (13 mg, 収率 80%) を得た。LCMS; 85%, APC I⁺, 計算値: 470.0; 実測値 m/z: 470.6 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.74-2.09 (m, 5H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.26 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), . 実施例124

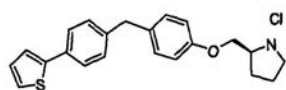
30

40

【0448】

実施例117

【化153】



【0449】

工程1

(S)-2-[[4-(2-thiophenylbenzyl)-phenoxy]methyl]pyrrolidine 1

50

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル：実施例 107 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(4-ヨードベンジル)フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (100 mg, 2 mmol)、チオフェン-2-ボロン酸 (520 mg, 4 mmol) を用いて、表題生成物 (730 mg, 収率 75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.46 (s, 9H), 1.79-2.08 (m, 4H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.70-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.03-4.18 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H) :

10

【0450】

工程 2

(S)-2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：実施例 107 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(2-チオフェンベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (720 mg, 1.6 mmol) を用いて、表題生成物 (515 mg, 収率 90%) を得た。LCMS ; 98%, ESI⁺, 計算値 : 349.5 ; 実測値 *m/z* : 351.3, *M*+2) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ; δ 1.68-1.75 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.21 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H) .

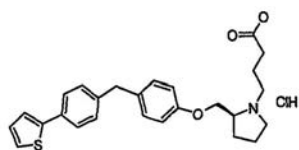
20

【0451】

実施例 118

【化 154】

30



【0452】

工程 1

実施例 112 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(2-チオフェンベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩 (500 mg, 1.3 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチルエステル (360 mg, 2 mmol) を用いて、表題生成物 (520 mg, 収率 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.62-2.01 (m, 5H), 2.20-2.48 (m, 4H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H) .

40

【0453】

工程 2

実施例 112 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、4-{(S)-2-[(Z)-1-プロプ-2-エン-(E)-イリデン-5-(4-チオフェン-2-イル-フェニル)-ペン

50

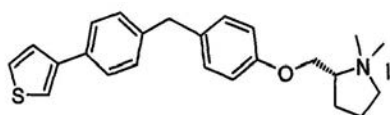
ト-2-エニル1オキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステルを用いて、表題生成物(450mg, 収率80%)を得た。LCMS; 95%, ESI⁺, 計算値: 435.6; 実測値m/z: 436.6, M+1; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.74-2.09 (m, 5H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H, J1=10.8Hz, J2=3.6Hz), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (dd, J1=3.6Hz, J2=1.2Hz, 1H), 7.51 (dd, J1=5.2Hz, J2=1.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H).

10

【0454】

実施例119

【化155】



20

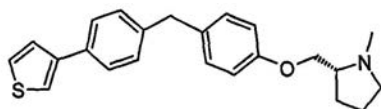
(R)-1,1-ジメチル-2-[4-(4-(チオフエン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル)-ピロリジンヨウ化物塩: 実施例66 (100mg, 0.25mmol) / DMF (2mL) 溶液に、0℃でK₂CO₃ (50mg, 3.5mmol) を添加し、次いでMeI (1mL, 10mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で2時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液50mL上に注いで、30分間攪拌した。生じた固体を濾過し、水(2x30mL)で洗浄し、次いで空気で乾燥して、表題生成物(85mg, 75%)を得た。LCMS; 99%, ESI⁺ 計算値: 378.5.6, 実測値m/z: 379.5 (M+1); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.94-2.12 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (dd, J1=5.2Hz, J2=1.2Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.80 (dd, J1=2.8Hz, J2=1.2Hz, 1H).

30

【0455】

実施例120

【化156】



40

(R)-1-メチル-2-[4-(4-(チオフエン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル)-ピロリジン: MeI 1mLでなくてMeI 50mg (0.3mmol) を用いる以外は、実施例119の工程3の手順と同じ手順に従い、表題生成物(65mg, 70%)を得た。LCMS; 98%, APCI⁺ 計算値: 363.5, 実測値: 364.4m/z (M+1); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.51-1.70 (m, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.55 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.90-3.94

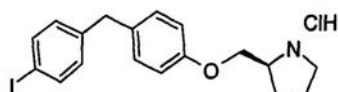
50

(m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, 1H, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.60–7.62 (m, 3H), 7.79 (dd, 1H, $J=2.8$ Hz, 1.2 Hz) :

【0456】

実施例 121

【化157】



10

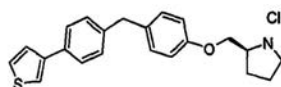
(S)-2-[4-(4-ヨードベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン：(S)-2-(4-ヨードフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg, 0.1 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物 (35 mg, 85%) を得た。LCMS; 95%, ESI⁺ 計算値: 393.3, 実測値: 394.8. m/z (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68–1.77 (m, 1H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.05–2.16 (m, 1H), 3.14–3.23 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83–3.89 (m, 1H), 4.07–4.11 (m, 1H), 4.20 (dd, $J_1=10.4$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) :

20

【0457】

実施例 122

【化158】



30

【0458】

工程 1 :

(S)-2-[4-(3-チオフェンベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 107 の工程 1 の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(4-ヨードベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2000 mg, 4 mmol)、チオフェン-3-ボロン酸 (1200 mg, 8 mmol) を用いて、表題生成物 (1300 mg, 74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.79–2.08 (m, 4H), 3.26–3.44 (m, 2H), 3.70–3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.03–4.18 (m, 2H), 6.82–6.88 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) :

40

【0459】

工程 2

(S)-2-[4-(3-チオフェンベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩化水素塩：実施例 107 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(3-チ

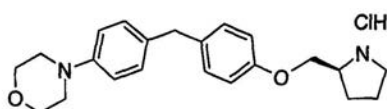
50

オフエンーベンジル)ーフェノキシメチル]ーピロリジン1ーカルボン酸tertーブチルエステル(1300mg, 3mmol)を用いて、表題生成物(980mg, 90%)を得た。LCMS; 98%, ESI⁺, 計算値: 349.5; 実測値m/z: 350.4m/z; (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.66–1.76 (m, 1H), 1.86–2.02 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 1H), 3.15–3.24 (m, 2H), 3.83–3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.04–4.09 (m, 1H), 4.21 (dd, J₁=10.8Hz, J₂=3.6Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.51 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 3H), 7.79 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=1.2Hz, 1H):

【0460】

実施例123

【化159】



【0461】

工程1

(S)ー2ー[4ー(4ーモルホリンー4ーイルーベンジル)ーフェノキシメチル]ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル:トルエン(5mL)中の(S)ー2ー(4ーヨードーフェノキシメチル)ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(250mg, 0.5mmol)、モルホリン(45mg, 0.5mmol)、Pd₂(dba)₃(15mg, 0.5当量)及びトリーtertーブチルーホスフィン(31mg, 1.5当量)の懸濁液を含有した25mLバイアルに、0℃でナトリウムtertーブトキシド(47mg, 0.5mmol)を添加して、アルゴンでフラッシングした。混合物を放置して室温まで温めて、室温で48時間攪拌しておいた。混合物を氷ー水溶液100mL上に注ぎ、次いでEtOAc(3x30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2x30mL)、ブライン(20mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(120mg, 50%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.79–2.08 (m, 4H), 3.08–3.13 (m, 4H), 3.26–3.44 (m, 2H), 3.70–3.95 (m, 7H), 4.03–4.18 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.05–7.11 (m, 4H):

【0462】

工程2

4ー{4ー[4ー((S)ー1ーピロリジンー2ーイルメトキシ)ーベンジル]ーフェニル}ーモルホリン:(S)ー2ー[4ー(4ーモルホリンー4ーイルーベンジル)ーフェノキシメチル]ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(100mg, 0.2mmol)/ジオキサン(1mL)溶液を含有した20mLバイアルに、0℃でHCl(4N/ジオキサン, 2mL)を添加して。混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を1mLまで減らして、エーテル(15mL)をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物(70mg, 80%)を得た。LCMS; 90%, ESI⁺計算値: 352.5, 実測値m/z: 353.7(M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.66–1.76 (m, 1H), 1.84–2.02 (m, 2H), 2.04–2.14 (m, 1H), 3.05–3.24 (m, 4H), 3.73–4.12 (m, 10H), 4.19 (dd, J₁=10.8Hz, J₂=3.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 2

10

20

30

40

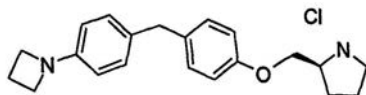
50

H), 7.20 (m, 6H) :

【0463】

実施例124

【化160】



【0464】

工程1

(S)-2-[4-(4-(azepan-1-ylbenzyl)phenoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例123の工程1の手順と同じ手順に従い、(S)-2-(4-ヨードフェノキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (250mg, 0.5mmol) 及びアゼチジン (45mg, 0.5mmol) を用いて、表題生成物 (100mg, 50%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ 1.46 (s, 9H), 1.79-2.08 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 2H), 3.27-3.43 (m, 2H), 3.68-3.93 (m, 7H), 4.04-4.20 (m, 2H), 6.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 2H).

【0465】

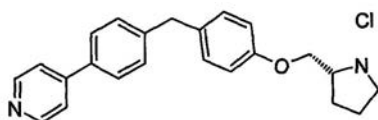
工程2

(S)-2-[4-(4-(azepan-1-ylbenzyl)phenoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例123の工程2の手順と同じ手順に従い、(S)-2-[4-(4-(azepan-1-ylbenzyl)phenoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (85mg, 0.2mmol) を用いて、表題生成物 (60mg, 85%) を得た。LCMS; 93%, APC I⁺, 計算値: 322.5; 実測値 m/z: 323.8, (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.66-1.76 (m, 1H), 1.84-2.14 (m, 4H), 3.15-3.28 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.21 (dd, J₁=10.4Hz, J₂=3.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00-7.25 (m, 4H).

【0466】

実施例125

【化161】



【0467】

工程1:

(R)-2-[4-(4-(pyridin-4-ylbenzyl)phenoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: DME (5mL) 中の (R)-2-[4-(4-ヨードベンジル)フェノキシメチル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200mg, 0.4mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (110mg, 0.8mmol)、酢酸パラジウム (II) (10mg, 0.05mmol) 及びトリフェニルホスフィン (30mg, 0.1mmol) の懸濁液を含有した20mL耐圧バイアルに、室温で炭酸カリウム (100mg, 0.7mmol)、エタノール (0.

10

20

30

40

50

0.5 mL) 及び水 (0.05 mL) を添加した。管を密封し、混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで98℃まで加熱して、98℃で16時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液200 mL上に注ぎ、次いでEtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (100 mg, 60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.47 (s, 9 H), 1.79–2.08 (m, 4 H), 3.27–3.44 (m, 2 H), 3.70–3.96 (m, 1 H), 3.97 (s, 2 H), , 4.04–4.20 (m, 2 H), 6.82–6.86 (m, 2 H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 8.63 (d, J=6.0 Hz, 2 H) :

【0468】

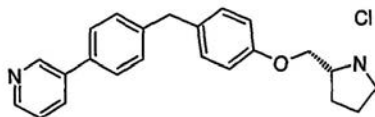
工程2:

4- {4- [4- ((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル]-フェニル}-ピリジン塩化水素塩: (R)-2- [4- (4-ピリジン-4-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (65 mg, 0.15 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した20 mLバイアルに、0℃でHCl (4 N / ジオキサン2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を1 mLまで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (35 mg, 80%) を得た。LCMS; 97%, APC I⁺, 計算値: 344.5; 実測値m/z: 345.8 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1.66–1.76 (m, 1 H), 1.84–2.02 (m, 2 H), 2.06–2.15 (m, 1 H), 3.14–3.26 (m, 2 H), 3.87 (br, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.09–4.19 (m, 1 H), 4.21 (dd, J1=11.0, J2=4.0, 1 H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2 H), . 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.27 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 8.89 (d, J=6.0 Hz, 2 H) :

【0469】

実施例126

【化162】



【0470】

工程1

(R)-2- [4- (4-ピリジン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 実施例125の工程1の手順と同じ手順に従い、ピリジン-4-ボロン酸 (110 mg, 0.8 mmol) を用いて、表題生成物 (100 mg, 60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1.47 (s, 9 H), 1.79–2.08 (m, 4 H), 3.28–3.46 (m, 2 H), 3.70–3.97 (m, 1 H), 3.97 (s, 2 H), , 4.04–4.20 (m, 2 H), 6.82–6.90 (m, 2 H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.33–7.37 (m, 1 H), 7.42–7.59 (m, 2 H), 7.64–7.70 (m, 1 H), 7.84–7.87 (m, 1 H), 8.57 (dd, J1=4.8 Hz, J2=2.0 Hz, 1 H) :

【0471】

工程2

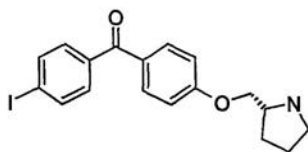
3-〔4-〔4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル〕-フェニル〕-ピリジン：実施例125の工程2の手順と同じ手順に従い、(R)-2-〔4-(4-ピリジン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用いて、表題生成物(35mg, 80%)を得た。LCMS; 90%, ESI⁺, 計算値: 344.5; 実測値m/z: 345.7, (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 1.66-1.76 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.87 (br, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.75-7.83 (m, 1H), 8.42-8.49 (m, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 9.05 (s, 1H):

10

【0472】

実施例127

【化163】



20

【0473】

工程1

(4-ヨードフェニル)-(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン：(4-ヨードフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノン(1.7g, 5mmol/CH₂Cl₂(20mL)溶液に、-78℃でBBr₃(15mL, 15mmol; 1M/CH₂Cl₂)を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で6時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液50mL上に注いで、CH₂Cl₂(3x30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2x30mL)及びブライン(20mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、アセトン-EtOAc-ヘキサンからの再結晶により精製して、表題生成物(1.4g, 85%)を得、これをそのまま次の工程に使用した。

30

【0474】

工程2

(R)-2-〔4-(4-ヨードベンゾイル)-フェノキシメチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：NaH(60%/鉱油, 60mg, 1.5mmol)/DMF(10mL)懸濁液を含有した25mLバイアルに、0℃で工程1からの生成物(324mg, 1mmol)を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。この反応混合物に、0℃で(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(400mg, 1.1mmol)を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で30分間攪拌しておき、次いで95℃まで加熱して、95℃で16時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液100mL上に注いで、この溶液を0℃で30分間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、表題生成物(280mg, 60%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃); δ 1.47 (s, 9H), 1.82-2.11 (m, 4H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 1H), 4.07-4.30 (m, 2H), 6.96-7.25 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.8Hz

40

50

, 2 H), 7. 8 3 (d, J = 8. 4 H z, 2 H) :

【0 4 7 5】

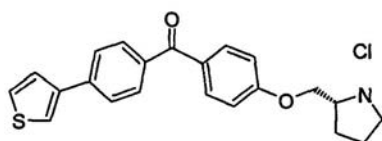
工程 3

(4-ヨードフェニル)-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン: 工程 2 からの生成物 (25 mg, 0. 05 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0 °C で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物 (16 mg, 80 %) を得た。LCMS; 100 % ESI⁺ 計算値: 407. 3, 実測値 m/z: 408. 5 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ; δ 1. 71-1. 80 (m, 1 H), 1. 82-2. 06 (m, 2 H), 2. 10-2. 20 (m, 1 H), 3. 16-3. 30 (m, 2 H), 3. 90-4. 00 (m, 1 H), 4. 23-4. 27 (m, 1 H), 4. 38 (dd, J1 = 10. 0 Hz, J2 = 2. 5 Hz, 1 H), 7. 14 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 46 (d, J = 7. 5 Hz, 2 H), 7. 78 (d, J = 9. 0 Hz, 2 H), 7. 95 (d, J = 8. 0 Hz, 2 H) :

【0 4 7 6】

実施例 128

【化 164】



【0 4 7 7】

工程 1

(R)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンゾイル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: DME (10 mL) 中の (R)-2-[4-(4-ヨードベンゾイル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (250 mg, 0. 5 mmol)、チオフェン-3-ボロン酸 (130 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム (II) (20 mg, 0. 1 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (60 mg, 0. 25 mmol) の懸濁液を含有した 25 mL 耐圧バイアルに、室温で炭酸カリウム (500 mg, 3 mmol)、エタノール (1 mL) 及び水 (1 mL) を添加した。管を密封し、混合物を室温で 30 分間攪拌しておき、次いで 98 °C まで加熱して、98 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 200 mL 上に注ぎ、次いで EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (130 mg, 60 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 1. 48 (s, 9 H), 1. 81-2. 10 (m, 4 H), 3. 30-3. 48 (m, 2 H), 3. 87-4. 10 (m, 1 H), 4. 10-4. 30 (m, 2 H), 6. 98-7. (m, 2 H), 7. 42-7. 48 (m, 2 H), 7. 58-7. 60 (m, 1 H), 7. 70 (d, J = 8. 4 Hz, 2 H), 7. 80-7. 84 (m, 4 H) :

【0 4 7 8】

工程 2 :

[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]- (4-チオフェン-3-イル-フェニル)-メタノン, 塩化水素塩: 工程 1 からの生成物 (50 mg, 0. 1 mmol) / ジオキサン (2 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0 °C で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 1

x 30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (130 mg, 70%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; 4.70 (s, 1H), 6.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.31–7.3 (m, 3H), 7.48 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H) .

【0482】

工程 2

(R)–2–(4–ヨード–フェノキシメチル)–ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチルエステル : NaH (60% / 鉱油, 500 mg, 12 mmol) / DMF (50 mL) 懸濁液を含有した 250 mL フラスコに、0℃で 4–ヨード–フェノール (220 mg, 10 mmol) を添加した。混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌し、次いで 0℃まで冷却した。この反応混合物に、0℃で (R)–2–(トルエン–4–スルホニルオキシメチル)–ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチルエステル (3600 mg, 10 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、室温で 30 分間攪拌し、次いで 95℃まで加熱して、95℃で 16 時間攪拌した、室温まで冷却後、混合物を氷–水溶液 2000 mL 上に注いで、この溶液を 0℃で 30 分間攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、空气中で乾燥して、表題生成物 (2480 mg, 60%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.47 (s, 9H), 1.81–2.07 (m, 4H), 3.27–3.48 (m, 2H), 3.70–3.95 (m, 1H), 4.00–4.19 (m, 2H), 6.66–6.69 (m, 2H), 7.53 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H) :

【0483】

工程 3

(R)–2–[4–(4–チオフェン–3–イル–フェノキシ)–フェノキシメチル]–ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチルエステル : 無水ジオキサン (4 mL) 中の工程 1 からの生成物 (44 mg, 0.25 mmol) 及び工程 2 からの生成物 (130 mg, 0.33 mmol) の溶液を含有した 25 mL 耐圧バイアルに、室温で炭酸セシウム (300 mg, 1.5 mmol) 及び N, N–ジメチルグリシン・HCl (25 mg, 0.66 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングして、ヨウ化銅 (I) (14 mg, 0.06 mmol) を添加した。バイアルを密封して、反応混合物を 98℃で 72 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷–水溶液 50 mL 上に注いで、この溶液を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (80 mg, 70%) を得た。LCMS ; 100%, APC I⁺ 計算値 : 451.6, 実測値 m/z : 451.6 (M) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ 1.48 (s, 9H), 1.81–2.09 (m, 4H), 3.27–3.48 (m, 2H), 3.70–3.97 (m, 1H), 4.02–4.21 (m, 2H), 6.88–7.05 (m, 6H), 7.32–7.38 (m, 3H), 7.52 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H) :

【0484】

工程 4

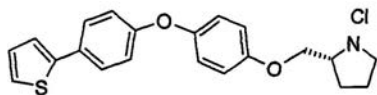
(R)–2–[4–(4–チオフェン–3–イル–フェノキシ)–フェノキシメチル]–ピロリジン–1–塩化水素塩 7a. 工程 3 からの生成物 (25 mg, 0.06 mmol) / ジオキサン (1 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (18 mg, 85%) を得た。LCMS ; 100%, APC I⁺ 計算値 : 351.5, 実測値 m/z : 351.5 (M) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ 1.68–1.77 (m, 1H),

1. 86–2. 04 (m, 2H), 2. 04–2. 18 (m, 1H), 3. 18–3. 26 (m, 2H), 3. 90 (br, 1H), 4. 09–4. 13 (m, 1H), 4. 23–4. 27 (m, 1H), 6. 96 (d, $J=8.4$, 2H), 7. 02–7. 08 (m, 4H), 7. 51 (d, $J=4.4$, 1H), 7. 60–7. 63 (m, 1H), 7. 70 (d, $J=8.4$, 2H), 7. 78 (s, 1H) :

【0485】

実施例 131

【化167】



10

【0486】

工程 1

4-チオフェン-2-イルフェノール：実施例…の工程 1 の手順と同じ手順に従い、4-ヨードフェノール (220mg, 1mmol) 及びチオフェン-2-ボロン酸 (128mg, 1mmol) を用いて、表題生成物 (130mg, 70%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 4. 73 (s, 1H), 6. 85 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7. 05 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7. 18–7. 06 (m, 2H), 7. 49 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

20

【0487】

工程 2

(R)-2-[4-(4-チオフェン-2-イルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：無水ジオキサン (4mL) 中の工程 1 からの生成物 (44mg, 0.25mmol) 及び (R)-2-(4-ヨードフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (130mg, 0.33mmol) の溶液を含有した 25mL 耐圧バイアルに、室温で炭酸セシウム (300mg, 1.5mmol) 及び N, N-ジメチルグリシン・HCl (25mg, 0.66mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングして、ヨウ化銅 (I) (14mg, 0.06mmol) を添加した。バイアルを密封して、反応混合物を 98℃ で 間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を水-水溶液 50mL 上に注いで、この溶液を EtOAc (3x20mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2x20mL)、ブライン (20mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (70mg, 60%) を得た。LCMS ; 100%, APCI^+ 計算値 : 451.6 m/z, 実測値 : 451.6 m/z (M).

30

【0488】

工程 3

(R)-2-[4-(4-チオフェン-2-イルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-塩化水素塩：工程 3 からの生成物 (25mg, 0.06mmol) / ジオキサン (1mL) 溶液を含有した 20mL バイアルに、0℃で HCl (4N/ジオキサン, 2mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1mL まで減らして、エーテル (15mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (20mg, 90%) を得た。LCMS ; 93%, APCI^+ 計算値 : 351.5, 実測値 m/z : 351.5 (M) ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ 1. 68–1. 78 (m, 1H), 1. 84–2. 04 (m, 2H), 2. 05–2. 18 (m, 1H), 3. 15–3. 26 (m, 2H), 3. 90 (br, 1H), 4. 09–4. 15 (m, 1H), 4. 20–4. 27 (m, 1H), 6. 84 (d, $J=8.4$, 1H), 6. 96 (d, $J=8.4$, 2H), 7. 02–7. 12 (m, 4H), 7. 42 (m, 1H), 7. 51 (d, $J=4$

40

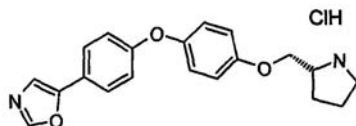
50

. 8, 1H), 7.63 (d, J = 8.4, 2H) :

【0489】

実施例132

【化168】



【0490】

10

工程1

(R)-2-[4-(4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylmethoxy)phenoxy)phenyl]-1H-imidazole: 無水ジオキサン (4 mL) 中の (R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-1H-imidazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (147 mg, 0.5 mmol) 及び 5-(4-bromophenyl)-1H-imidazole (170 mg, 0.75 mmol) の溶液を含有した 25 mL 耐圧バイアルに、室温で炭酸セシウム (300 mg, 1.5 mmol) 及び N,N-ジメチルグリシン・HCl (25 mg, 0.66 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングして、ヨウ化銅 (I) (14 mg, 0.06 mmol) を添加した。バイアルを密封して、反応混合物を 98 °C で 72 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液 50 mL 上に注いで、この溶液を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (145 mg, 65%) を得た。

20

【0491】

工程2

5-{4-[4-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy]phenoxy}phenyl-1H-imidazole, 塩化水素塩: 工程1からの生成物 (75 mg, 0.15 mmol) / ジオキサン (2 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0 °C で HCl (4 N / ジオキサン, 2 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 16 時間攪拌しておいた。溶媒を 1 mL まで減らして、エーテル (15 mL) をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空中で乾燥して、表題生成物 (58 mg, 80% 収率) を得た。LCMS; 99% APC I⁺ 計算値: 336.4, 実測値 m/z: 336.4 (M); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.66-1.79 (m, 1H), 1.84-2.05 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.77-3.97 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.25 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H), 6.69-6.83 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.41 (s, 2H)

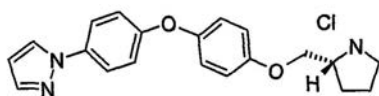
30

【0492】

40

実施例133

【化169】



【0493】

工程1:

(R)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethoxy)phenyl]-1H-imidazole: 実施例133の工程1の手順と

50

同じ手順に従い、(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (147 mg, 0.5 mmol) 及び 1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール (203 mg, 0.75 mmol) を用いて、表題生成物 (140 mg, 収率 60%) を得た。

【0494】

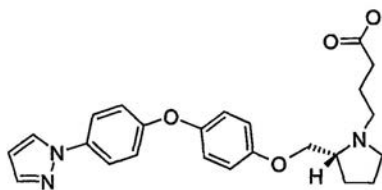
工程 2

1-{4-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェノキシ]}-フェニル}-1H-ピラゾール、塩化水素塩：実施例 133 の工程 2 の手順と同じ手順に従い、(R)-2-[4-(4-ピラゾール-1-イルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (135 mg, 0.26 mmol) を用いて、表題生成物 (100 mg, 収率 70%) を得た。LCMS; 99%, ESI⁺ 計算値: 335.4, 実測値 m/z: 336.5 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.68-1.79 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.25 (dd, J1 = 10.8 Hz, J2 = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 6H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H)

【0495】

実施例 134

【化 170】



【0496】

工程 1:

4-{(R)-2-[4-(4-ピラゾール-1-イルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸メチルエステル: DMF (7 mL) 中の 1-{4-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェノキシ]}-フェニル}-1H-ピラゾール、塩化水素塩 (80 mg, 0.2 mmol) 及び K₂CO₃ (80 mg, 1 mmol) の懸濁液を含有した 20 mL バイアルに、室温で 4-ブロモ酪酸メチルエステル (60 mg, 0.3 mmol) を添加した。混合物を室温で 48 時間攪拌しておき、次いで水-水溶液 20 mL 上に注いで、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (60 mg, 60%) を得た。

【0497】

工程 2:

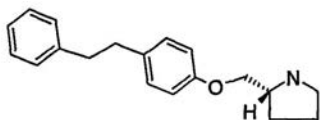
4-{(R)-2-[4-(4-ピラゾール-1-イルフェノキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸: 工程 1 からの生成物 (40 mg, 0.1 mmol) / HCl (4 N / ジオキサン 2 mL) 溶液を含有した 20 mL バイアルに、0℃で水 (0.3 mL) を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で 24 時間攪拌しておいた。溶媒を除去して、粗製物を得、これを、THF-エーテルからの再結晶により精製して、表題生成物 (25 mg, 75%) を得た。LCMS; 94%, ESI⁻, 計算値: 421.5; 実測値 m/z: 420.6 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 1.74-2.09 (m, 5H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2

. 31-2.40 (m, 2H), 3.03 (br, 2H), 3.45-3.80 (m, 3H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 1H), 6.52 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 5H), 7.71 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) :

【0498】

実施例135

【化171】



10

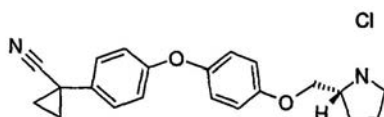
(R)-2-(4-フェネチルーフェノキシメチル)ーピロリジン：(R)-2-(4-フェニルアセチルーフェノキシメチル)ーピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (40 mg, 0.16 mmol) / TFA (1.0 mL) 溶液に、0℃でトリエチルシラン (0.2 mL, 0.9 mmol) を添加した。得られた混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。混合物を氷-水溶液20 mL上に注ぎ、NaOH水溶液 (2 N) でpH=6~7まで中和し、次いでEtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (25 mg, 82%) を得た。LCMS; 99%, ES⁺, 計算値: 281.4; 実測値m/z: 282.6 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.54-1.61 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.84-3.07 (m, 6H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H) - 7.34 (m, 2H) .

20

【0499】

実施例136

【化172】



【0500】

工程1:

1-(4-ブロモフェニル)ーシクロプロパンカルボニトリル：トルエン (20 mL) 中の1, 2-ジブロモエタン (6.6 g, 35 mmol) 及び4-ブロモフェニル-アセトニトリル (4.5 g, 25 mmol) の溶液を含有した100 mL丸底フラスコに、室温でNaOH水溶液 (50%, 20 mL) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (1.6 g, 5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間激しく攪拌し、次いで氷-水溶液450 mL上に注いで、この溶液をEtOAc (3 x 130 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望生成物 (3.5 g, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.36-1.40 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) .

40

50

【0501】

工程2:

(R)-2-{4-[4-(1-シアノシクロプロピル)-フェノキシ]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 無水ジオキサン(8 mL)中の(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル2(293 mg, 1 mmol)及び工程1からの生成物(340 mg, 1.5 mmol)の溶液を含有した25 mL耐圧バイアルに、室温で炭酸セシウム(450 mg, 2.5 mmol)及びN,N-ジメチルグリシン・HCl(40 mg, 0.024 mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングして、ヨウ化銅(I)(20 mg, 0.1 mmol)を添加した。バイアルを密封して、反応混合物を98℃で72時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を氷-水溶液100 mL上に注いで、この溶液をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(260 mg, 75%)を得た。LCMS; 93%, ESI⁺計算値: 434.5, 実測値m/z: 335.6 (M+1-boc); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃); δ 1.33-1.39 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.66-1.68 (m, 2H), 1.81-2.10 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.75-4.21 (m, 3H), 6.90 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H)

10

20

【0502】

工程3

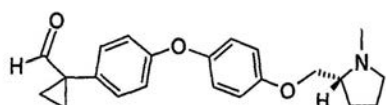
1-{4-[4-(R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ]-フェノキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルボニトリル塩化水素塩: 工程2からの生成物(30 mg, 0.07 mmol)/ジオキサン(1 mL)溶液を含有した20 mLバイアルに、0℃でHCl(4 N/ジオキサン, 1 mL)を添加した。混合物を放置して室温まで温めて、室温で16時間攪拌しておいた。溶媒を0.5 mLまで減らして、エーテル(10 mL)をこのバイアルに添加した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、表題生成物(17 mg, 85%)を得た。LCMS; 90%, ESI⁺計算値: 334.4, 実測値m/z: 335.7 (M+1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.44 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 3H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.05-2.37 (m, 4H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 2H)

30

【0503】

実施例137

【化173】



40

1-{4-[4-(R)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ]-フェノキシ]-フェニル}-シクロプロパンカルバルデヒド: (R)-2-{4-[4-(1-シアノシクロプロピル)-フェノキシ]-フェノキシメチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル3(110 mg, 0.25 mmol)/無水トルエン(2 mL)溶液を含有した25 mLバイアルに、アルゴン雰囲気下に、-78℃でDIBAL(0.5 mL 1 M/ヘキサン))を添加した。反応混合物を放置して室温まで温めて、室温で0.5時間攪拌しておいた。℃まで冷却後、HCl 0.5 mLを混合物に添加し、混合物を10分間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃溶液を添加して中和した。この混合物をE

50

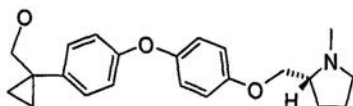
EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (50 mg, 65%) を得た。LCMS; 95%, APC I⁺ 計算値: 351.5, 実測値 m/z : 353.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 1.36–1.39 (m, 2H), 1.54–1.56 (m, 2H), 1.70–2.10 (m, 4H), 2.26–2.33 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.09–3.13 (m, 1H), 3.85–3.99 (m, 2H), 6.88–6.93 (m, 4H), 6.95–6.99 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H) 9.22 (s, 1H),

10

【0504】

実施例 138

【化174】



1- {4- [4- ((R)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -シクロプロピル) メタノール: 生成物 1- {4- [4- ((R)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ) -フェノキシ] -フェニル} -シクロプロパンカルバルデヒド 5 (30 mg, 0.1 mmol) / EtOH (2 mL) 溶液を含有した 25 mL バイアルに、0℃で NaBH_4 (8 mg, 0.2 mL) を添加した。反応混合物を放置して室温まで温め、室温で 16 時間攪拌しておき、次いで氷-水溶液 20 mL 上に注いで、この溶液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 (20 mg, 65%) を得た。LCMS; 85%, ESI⁺ 計算値: 353.5, 実測値 m/z : 354.8 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 0.82–0.84 (m, 4H), 1.25–1.26 (m, 1H), 1.65–2.10 (m, 4H), 2.26–2.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.60–2.67 (m, 1H), 3.09–3.13 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.84–3.99 (m, 2H), 6.86–6.90 (m, 4H), 6.94–6.97 (m, 2H), 7.27–7.30 (m, 2H)

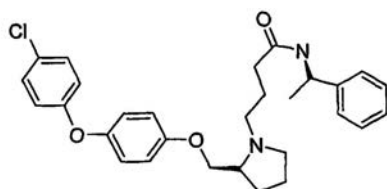
20

30

【0505】

実施例 139

【化175】



40

4- { (S) -2- [4- (4-クロロフェノキシ) -フェノキシメチル] -ピロリジン-1-イル} -N- [(R) -1-フェニルエチル] -ブチルアミド: 4- { (S) -2- [4- (4-クロロフェノキシ) -フェノキシメチル] -ピロリジン-1-イル} -酪酸 HCl 塩 (220 mg, 0.5 mmol, 1 当量) / ジクロロメタン (5 mL) 懸濁液に、PyBrOP (280 mg, 0.6 mmol, 1.2 当量)、DIPEA (200 mg, 1.5 mmol, 3 当量) 及び (R) -1-フェニルエチルアミン (80 mg, 0.6 mmol, 1.2 当量) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を氷-水溶液 30 mL 上に注いで、この溶液を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合

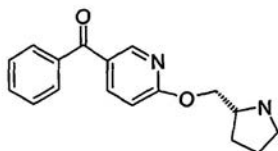
50

わせた有機層を水（2 x 30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（68 mg, 25%）；LCMS；95%；APCI⁺，計算値493.05，実測値m/z 493.2（M）；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）；δ 1.47（d，J = 5.6 Hz，3H），1.52–2.01（m，6H），2.21–2.59（m，4H），2.79–2.98（m，2H），3.12–3.23（m，1H），3.68–3.89（m，2H），5.10–5.17（m，1H），6.81（d，J = 9.2 Hz，2H），6.86（d，J = 9.2 Hz，2H），6.92（d，J = 9.2 Hz，2H），7.22–7.26（m，5H），7.29（d，J = 4.4 Hz，2H）。

【 0 5 0 6 】

实施例 140

【化 1 7 6】



【 0 5 0 7 】

工程 1 :

6-クロロニコチノイルクロリド：6-クロロニコチン酸（1.0 g, 6.34 mmol）を塩化チオニル 10 mL に溶解して、得られた混合物を 3 時間還流した。過剰塩化チオニルを減圧下に除去して、表題化合物（1.0 g, 89%）を得た。

【 0 5 0 8 】

工程 2：

(6-クロロピリジン-3-イル)-フェニルメタノン：工程1からの生成物(320 mg, 1.82 mmol)／無水ベンゼン10 mL溶液に、 AlCl_3 (683 mg, 5.12 mmol)を添加して、反応混合物を1.5時間還流した。混合物を冷却し、EtOAc及び水に注ぎ入れ、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、表題化合物を淡黄色固体として得た(348 mg, 88%)。

【 0 5 0 9 】

工程 3 :

(R)-2-(5-ベンゾイル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: (R) Boc-プロリノール (653 mg, 3.25 mmol) / 無水DMF 5 ml に、NaH (162 mg, 60% 分散液 / 油, 4.05 mmol) を添加した。混合物を室温で40分間攪拌後、工程2からの生成物 (470 mg, 2.16 mmol) / 無水DMF 5 ml を5分間にわたり滴下した。混合物を室温で48時間攪拌した。混合物をEtOAc及び水に注ぎ入れ、有機層を無水MgSO₄で乾燥して、濃縮した。EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物 (343 mg, 41.5%) を得た。

【 0 5 1 0 】

工程 4 :

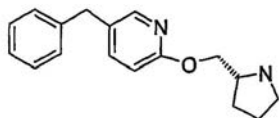
フェニル-〔6-(R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ〕-ピリジン-3-イル〕-メタノン：工程3からの生成物(100mg, 0.26mmol)の溶液を、4N HCl/ジオキサン5mlで処理して、2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、エーテルと共に摩砕して、表題化合物を塩酸塩として得た(35mg, 42%)。MS; m/z 283 (M+H) 99%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.78-2.22 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, m), 7.

6.9–7.76 (3H, m), 8.14 (1H, dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 9.2 (1H, s)

【0511】

実施例 141

【化177】



10

【0512】

工程 1

(R)-2-[(5-(ヒドロキシーフェニルメチル)-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 140, 工程 3 からの生成物 (100 mg, 0.26 mmol) を EtOH 3 ml に溶解し、NaBH₄ (7.5 mg, 0.196 mmol) / H₂O 1 ml を添加して、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで混合物を 3N NaOH (5 mL) でクエンチし、エーテルを添加して、化合物を抽出し、これを無水 MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、黄色油状物 (90.1 mg, 90.1%) を得た。

20

【0513】

工程 2：

(R)-2-(5-ベンジル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：工程 2 からの生成物 (30 mg, 0.078 mmol) に、10 mg の Pd/C (10 重量%)、MeOH / AcOH (1.5 ml, 6:4) を添加して、H₂ (H₂ 風船, 大気圧) 下に 6 時間攪拌した。10% NaOH 5 ml を添加して、反応をクエンチした。EtOAc を添加し、混合物を濾過し、乾燥 (dried down) して、表題化合物 (19 mg, 66%) を得た。

【0514】

工程 3：

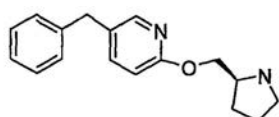
5-ベンジル-2-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-ピリジン塩酸塩塩：工程 2 からの生成物 (10 mg, 0.027 mmol) に、2N HCl / ジエチルエーテル 3 ml を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して、表題化合物 (8 mg, 96%) を得た。MS; m/z 269 (M+H) > 90% ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.59–2.12 (4H, m), 3.21 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.31 (1H, m), 4.46 (1H, dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17–7.31 (5H, m), 7.57 (1H, dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.93 (1NH, s), 9.48 (1NH, s)

40

【0515】

実施例 142

【化178】



【0516】

工程 1

50

(S)-2-(5-benzoyl-pyridin-2-ylmethoxymethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: N-BOC-L-prolinol (500 mg, 3.25 mmol) / anhydrous DMF (7 ml) solution, NaH (124 mg, 60% dispersion/oily substance, 3.1 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. In Example 140, the product (364 mg, 1.68 mmol) / anhydrous DMF (5 ml) solution was added dropwise over 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was added to EtOAc and water, extracted with an organic layer, dried with MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography to give the title compound (185 mg, 29%).

【0517】

工程2:

(S)-2-[5-(hydroxybenzyl)-pyridin-2-ylmethoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: The product from Example 1 (100 mg, 0.26 mmol) was dissolved in EtOH (2 ml), NaBH_4 (7.5 mg, 0.196 mmol) / H_2O (0.5 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then, the mixture was quenched with 3N NaOH, extracted with ether (5 ml), the compound was extracted, and this was dried with MgSO_4 , concentrated, and the yellow oily substance (79 mg, 90.1%) was obtained.

【0518】

工程3:

(S)-2-(5-benzyl-pyridin-2-ylmethoxymethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: The product from Example 2 (50 mg, 0.13 mM) to which Pd/C (10% (40 mg, weight) / MeOH / AcOH (1.5 ml, 6:4) was added, H_2 (H₂ balloon, atmospheric pressure) was added for 6 hours. 10% NaOH (5 mL) was added, the reaction was quenched, EtOAc was added, the mixture was filtered, dried (dried down) to give the title compound (29 mg, 83%).

【0519】

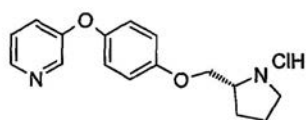
工程4

5-benzyl-2-((S)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxymethyl)-pyridine hydrochloride: The product from Example 3 (25 mg, 0.068 mmol) to which 2N HCl (3 mL) / diethyl ether was added, the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed, and the title compound (20 mg, 97%) was obtained. MS; m/z 269 (M+H) > 90% ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.59–2.12 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.48 (1H, dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 11.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17–7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1NH, s), 9.49 (1NH, s).

【0520】

実施例143

【化179】



【0521】

工程1:

3-(4-benzoyloxyphenyl)-pyridine: Anhydrous dioxane (15 mL) containing p-benzoyloxyphenol (550 mg, 2.754 mmol), Cs_2CO_3 (1.795 g, 5.509 mmol), 3-iodopyridine (850 mg, 4.14 mmol) solution (under N_2) to which diglyme (38.42 mg, 0.275 mmol) was added

10

20

30

40

50

。10分間攪拌後、CuI (19.38mg, 0.102mmol) を添加して、反応混合物をシェーカー中85℃で一晩保った。混合物をEtOAc及び水に注ぎ入れ、有機層をNa₂SO₄で乾燥して、濃縮した。EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物 (200mg, 17%) を得た。

【0522】

工程2:

4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェノール: 工程1からの生成物 (130mg, 0.469mmol) を、THF (1ml)、EtOH (2.5ml)、10% Pd/C (110mg, 0.0469mmol) を含有するバイアルに添加し、H₂を充填して、H₂雰囲気下で一晩攪拌しておいた。セライトを通して反応混合物を濾過することによりPd/Cを除去した。得られた溶液を濃縮して、表題化合物 (97mg, 100%) を得た。

【0523】

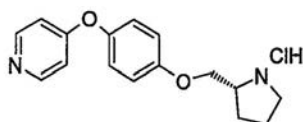
工程3:

3-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェノキシ]-ピリジン: 工程2からの生成物 (97mg, 0.52mmol) を、0℃でNaH (60%分散液/油状物, 41.6mg, 1.04mmol)/無水DMF (2.5ml) 溶液に添加した。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで、-10℃まで冷却して、N-Boc-L-プロリノール (184mg, 0.52mmol)/2.5ml無水DMFを5分間にわたり滴下した。混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物をEtOAc及び水に注ぎ入れ、有機層を無水MgSO₄で乾燥して、濃縮した。EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより、boc保護化合物 (125mg, 65%) を得た。これに、4N HCl/ジオキサン3mlを添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、エーテルと共に摩砕して、表題化合物 (40mg, 43%) を得た。MS; m/z 271.24 (M+H) 99%¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.71-2.15 (4H, m), 3.21 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.11-4.27 (2H, m), 6.96-7.11 (6H, m), 7.83 (1H, dd, J1=2.0Hz, J2=8.4Hz) 8.11 (1H, dd, J1=2.0Hz, J2=5.6Hz), 8.97 (1NH, s), 9.51 (1NH, s)。

【0524】

実施例144

【化180】



【0525】

工程1

4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリジン: p-ベンジルオキシフェノール (500mg, 2.5mmol)、Cs₂CO₃ (1.58g, 4.85mmol)、4-ヨードピリジン (780mg, 3.805mmol)、無水ジオキサン (15ml)、ジグリム (34mg, 0.24mmol)、CuI (17mg, 0.089mmol) を用い、実施例143、工程1と同じ手順に従って、表題化合物 (600mg, 57%) を得た。

【0526】

工程2:

4-(ピリジン-4-イルオキシ)-フェノール: 工程1からの生成物 (306mg, 0.905mmol)、THF (3ml)、EtOH (9ml)、10% Pd/C (300mg, 0.0905mmol) を用い、実施例143、工程2と同じ手順に従って、表題

化合物 (160 mg, 95%) を得た。

【0527】

工程3:

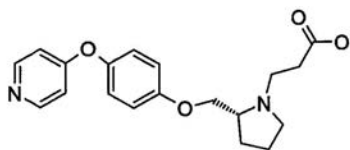
4-[4-(R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ]-フェノキシ]-ピリジン:
工程2からの生成物 (160 mg, 0.855 mmol)、NaH、(60%分散液/油
状物, 64 mg, 1.607 mmol)、無水DMF (2.5 ml)、N-BOC-L-
プロリノール (317 mg, 0.893 mmol) を用い、実施例143、工程3と同じ
手順に従って、Boc保護化合物を得た。これに、4N HCl/エーテル5 ml を添加
した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、エーテルと共に摩砕して
、表題化合物 (80 mg, 35%) を得た。MS; m/z 271.24 (M+H) 99%
; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.72-2.16 (4H, m), 3.
22 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 7.1
7 (2H, d, J=9.6 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (
2H, d, J=6.8 Hz), 8.79 (2H, d, J=6.8 Hz), 9.26 (NH
, s), 9.75 (NH, s).

10

【0528】

実施例145

【化181】



20

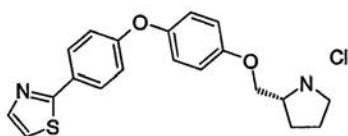
3-{(R)-2-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリ
ジン-1-イル}-プロピオン酸: 実施例144からの生成物 (50 mg, 0.15 mm
ol) を、20% NaOH (5 ml) で処理し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾
燥し、乾燥 (dried down) して、遊離塩基を得た。ジクロロメタン (3 ml) 及びアクリ
ル酸メチル (0.4 ml, 2.8 mmol) を添加して、混合物を室温で一晩攪拌した。
反応混合物を乾燥 (dried down) して、油状物を得た。過剰4.0M HCl/ジオキサ
ンを添加して、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題化合物 (1
5 mg, 23%) を得た。LC/MS; m/z 343 (M+H) 99%; ¹H NMR (D
MSO-d₆, 400 MHz) δ 1.79-2.29 (4H, m), 2.89 (2H, m
, 3.16 (1H, m), 3.56-3.71 (3H, m), 3.97 (1H, m) 4
.34-4.51 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (2
H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.80 (2H,
d, J=7.2 Hz)

30

【0529】

実施例146

【化182】



40

【0530】

工程1

2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール: チアゾール (3.0 g, 16 mmol)
/ THF (75 ml) 溶液に、-78℃でn-BuLi (2.5M/ヘキサン, 11 ml
, 27.3 mmol) を滴下して、-78℃で30分間攪拌した。ZnCl₂ (10.7
g, 78.3 mmol) を、-78℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、-78℃

50

で30分間攪拌して、室温で1.5時間攪拌した。この溶液に、4-ブロモアニソール（1.60g, 8.5mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（0）を添加した。反応混合物を65℃まで16時間加熱した。触媒を濾別した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、25%酢酸エチル／ヘキサンを用いるカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（2g, 67%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.90（d, J=9.2Hz, 2H）, 7.81（d, J=3.2Hz, 1H）, 7.25（d, J=3.2Hz, 1H）, 6.95（d, J=9.2Hz, 2H）, 3.86（s, 3H）; MS（ESI+）192（M+1, 100）。

【0531】

10

工程2

4-チアゾール-2-イル-フェノール：工程1の生成物（1.0g, 5.23mmol）／塩化メチレン（25ml）溶液に、-78℃で三臭化ホウ素（2.00ml, 15.7mmol）をゆっくり添加して、-78℃で1時間攪拌した。これを室温で16時間攪拌した後、反応混合物を氷-水に注ぎ入れた。生成物をフィルター上に集め、エーテルで洗浄して、表題生成物（0.84g, 84%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.85（d, J=3.2Hz, 1H）, 7.79（d, J=8.8Hz, 2H）, 7.67（d, J=3.2Hz, 1H）, 6.88（d, J=8.8Hz, 2H）; MS（ESI-）176（M-1, 100）。

【0532】

20

工程3

（R）-2-[4-（4-チアゾール-2-イル-フェノキシ）-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：ジオキサン（2ml）中の工程2の生成物（0.1g, 0.56mmol）、実施例130、工程2の生成物（0.30g, 0.73mmol）、N,N-ジメチルグリシンHCl塩（0.20g, 1.46mmol）、ヨウ化銅（I）（0.19g, 1.01mmol）及び炭酸セシウム（0.28g, 0.85mmol）の混合物を、窒素下に100℃で60時間加熱した。固体を濾別して、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、25%EtOAc／ヘキサンで溶離するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（130mg, 69%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.88（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.84（d, J=3.2Hz, 1H）, 7.30（d, J=3.2Hz, 1H）, 7.24（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.10（d, J=8Hz, 2H）, 6.86（brd, J=8Hz, 2H）, 4.10（br, 2H）, 3.96（s, 2H）, 3.40（br, 2H）, 2.03-1.80（m, 4H）, 1.46（s, 9H）。

30

【0533】

工程4

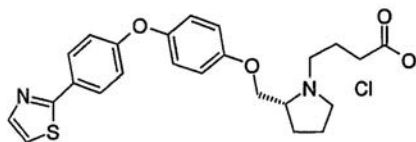
2-{4-[4-（（R）-1-ピロリジン-2-イルメトキシ）-フェノキシ]-フェニル}-チアゾール e 塩酸塩塩：工程3の生成物（90mg, 0.21mmol）／ジオキサン（2ml）溶液に、4M HCl／ジオキサン（0.5ml, 2.1mmol）を添加して、室温で4時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗製物質をエーテルと共に摩砕して、表題生成物（60mg, 83%）を得た。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 7.90（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.82（d, J=3.2Hz, 1H）, 7.55（d, J=3.6Hz, 1H）, 7.07（s, 4H）, 7.00（d, J=8.8Hz, 2H）, 4.22（dd, J=10.4, 3.2, 1H）, 4.14（m, 1H）, 4.04（m, 1H）, 3.38（m, 2H）, 2.28（m, 1H）, 2.14（m, 2H）, 1.92（m, 1H）; LC/MS（ESI+）88%; m/z：353（M+1, 100）。

40

【0534】

実施例147

【化 1 8 3】

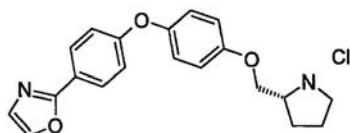


4- { (R) - 2 - [4 - (4 - チアゾール - 2 - イル - フェノキシ) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 酪酸 : DMF (5 mL) 中の実施例 1 4 6 からの生成物 (0. 3 g , 0. 7 7 mmol) 、 4 - ブロモ酪酸メチル (0. 1 7 g , 0. 9 3 mmol) 及び K_2CO_3 (粉末) (0. 2 1 g , 1. 5 4 mmol) の混合物を、室温で 1 8 時間攪拌した。DMF を除去した後、残渣を塩化メチレンと水に分配して、ブラインで洗浄した。合わせた有機相を、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。粗製物質を、1 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エステルを得た。THF / 水 (1 : 1 , 5 mL) 中のこのエステル及び NaOH (6 2 mg , 1. 5 4 mmol) の溶液を、室温で 1 6 時間攪拌した。THF を除去した後、水溶液を 1 0 % HCl で pH = 2 まで酸性化して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。粗製物質を CH_2Cl_2 / エーテルで再結晶して、表題化合物 (1 2 0 mg , 3 3 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , $DMSO-d_6$) δ 7. 9 0 (d , $J = 8. 8$ Hz , 2 H) , 7. 8 2 (d , $J = 3. 2$ Hz , 1 H) , 7. 2 8 (d , $J = 3. 2$ Hz , 1 H) , 7. 0 2 (d , $J = 8. 8$ Hz , 2 H) , 4. 5 5 (m , 1 H) , 4. 2 2 (m , 1 H) , 3. 7 8 - 3. 5 (m , 3 H) , 3. 1 5 (m , 2 H) , 2. 5 3 (m , 2 H) , 2. 3 5 - 2. 0 5 (m , 6 H) ; LC / MS (ESI +) m/z : 9 3 % .

【 0 5 3 5 】

実施例 1 4 8

【化 1 8 4】



【 0 5 3 6 】

工程 1

2 - (4 - メトキシーフェニル) - オキサゾール : 実施例 1 4 6 , 工程 1 の手順を用いて、オキサゾール (0. 7 4 g , 1 0. 7 mmol) 及び 4 - ブロモアニソール (2. 0 g , 1 0. 7 mmol) から、表題化合物 (0. 1 6 g , 3 3 %) を製造した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , $CDCl_3$) δ 8. 0 (d , $J = 9. 2$ Hz , 2 H) , 7. 6 6 (d , $J = 1. 2$ Hz , 1 H) , 7. 1 9 (d , $J = 0. 8$ Hz , 1 H) , 6. 9 7 (d , $J = 8. 8$ Hz , 2 H) , 3. 8 7 (s , 3 H) .

【 0 5 3 7 】

工程 2

4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノール : 実施例 1 4 6 , 工程 2 の手順を用いて、工程 1 の生成物 (0. 6 g , 3. 4 mmol) 及び三臭化ホウ素 (1 M / 塩化メチレン , 1 0. 3 mL , 1 0. 3 mmol) から、表題化合物 (0. 5 2 g , 9 5 %) を製造した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , $DMSO-d_6$) δ 8. 1 (s , 1 H) , 7. 8 1 (d , $J = 8. 8$ Hz , 2 H) , 7. 3 0 (s , 1 H) , 6. 9 2 (d , $J = 9. 2$ Hz , 2 H) , MS (APC I +) 1 6 2 (M + 1 , 1 0 0) ;

【 0 5 3 8 】

工程 3

(R) - 2 - [4 - (4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ) - フェノキシメチル]

ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル：実施例146，工程3の手順を用いて、工程2の生成物（0.1g，0.6mmol）及び（R）-2-（4-ヨードフェノキシメチル）ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル（0.38g，0.9mmol）から、表題化合物（60mg，30%）を製造した。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 7.96（d，J=8.8Hz，2H），7.67（s，1H），7.20（s，1H），6.92（m，6H），4.13（m，2H），3.86（m，1H），3.41（m，2H），2.07-1.78（m，4H），1.48（s，9H）。

【0539】

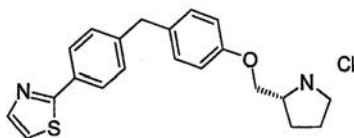
工程4

2-〔4-〔4-（（R）-1-ピロリジン-2-イルメトキシ）ーベンジル〕ーフェニル〕ーオキサゾール塩酸塩：実施例146，工程4の手順を用いて、工程3の生成物（60mg，0.14mmol）及び4M HCl／ジオキサン（0.35ml，1.4mmol）から、表題化合物（30mg，59%）を製造した。¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.04（s，1H），8.00（d，J=8.8Hz，2H），7.40（s，1H），7.08（s，4H），7.03（d，J=8Hz，2H），4.46（m，2H），4.18-4.01（m，2H），3.36（m，2H），2.32（m，1H），2.18（m，2H），1.96（m，1H），LC／MS（ESI+）91%，337（100，M+1）。

【0540】

実施例149

【化185】



【0541】

工程1

（R）-2-〔4-（4-チアゾール-2-イルーベンジル）ーフェノキシメチル〕ーピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル：実施例146，工程1の手順を用いて、チアゾール（0.07g，0.8mmol）及び（R）-2-〔4-（4-ヨードベンジル）ーフェノキシメチル〕ーピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（0.1g，0.2mmol）から、表題化合物（90mg，99%）を製造した。¹H NMR（400Hz，CDCl₃）δ 7.88（d，J=8.4Hz，2H），7.84（d，J=3.2Hz，1H），7.30（d，J=3.2Hz，1H），7.25（d，J=8.4Hz，2H），7.10（d，J=8Hz，2H），6.86（br d，J=7.2Hz，2H），4.10（br，2H），3.96（s，2H），3.9-3.75（br，2H），3.40（br，2H），2.03-1.84（br，4H），1.46（s，9H）；MS？

【0542】

工程2

2-〔4-〔4-（（R）-1-ピロリジン-2-イルメトキシ）ーベンジル〕ーフェニル〕ーチアゾール塩酸塩：実施例146，工程4の手順を用いて、工程1の生成物（0.09g，0.21mmol）及び4M HCl／ジオキサン（0.5ml，2.1mmol）から、表題化合物（60mg，83%）を製造した。¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 9.42（br，1H），8.96（br，1H），7.89（d，J=3.6Hz，1H），7.86（d，J=8.4Hz，2H），7.75（d，J=3.6Hz，1H），7.32（d，J=8.4Hz，2H），7.20（d，J=8.8Hz，2H），6.93（d，J=8.8Hz，2H），4.22（dd，J=10.4，3

10

20

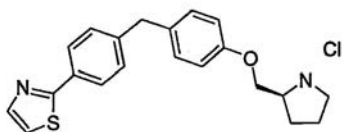
30

40

50

【 0 5 4 3 】

【化 1 8 6】



10

【 0 5 4 4 】

(S)-2-[4-(4-チアゾール-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：実施例 146, 工程 1 の手順を用いて、チアゾール (0.28 g, 3.2 mmol) 及び (S)-2-[4-(4-ヨード-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.8 mmol) から、表題化合物 (200 mg, 86%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.86 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (br, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.9-3.75 (br, 2H), 3.40 (br, 2H), 2.03-1.84 (br, 4H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI+) 451 (M+1, 100).

20

【 0 5 4 5 】

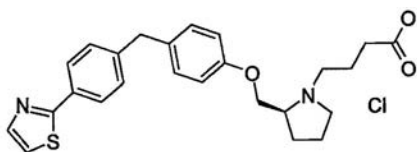
2- $\{4-[4-(S)-1\text{-ピロリジン-2-イルメトキシ}-\text{ベンジル}]\text{-フェニル}\}$ -チアゾール塩酸塩：実施例146、工程4の手順を用いて、工程1の生成物(0.09 g, 0.21 mmol)及び4M HCl/ジオキサン(0.5 ml, 2.1 mmol)から、表題化合物(60 mg, 83%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J=4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H); LC/MS (APCI+) 93%, 351 (M+1, 100); HPLC 94%.

30

【 0 5 4 6 】

40

【化 1 8 7】



4-[(4-[(4-シアゾール-2-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸塩酸塩：実施例147の手順を用いて、実施例150の生成物(0.1g, 0.28mmol)及びブromo酪酸メチル(0.062g, 0.34mmol)から、表題化合物(56mg, 42%)を製造した¹H NMR (400MHz

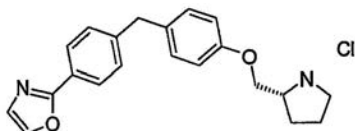
50

z, CD₃OD) δ 8.07 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.50–2.00 (m, 6H); MS . . . ?

【0547】

実施例 152

【化188】



10

【0548】

工程 1

(R)-2-[4-(4-(4-(2-chloropyrrolidin-1-yl)phenoxy)benzyl)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 146, 工程 1 の手順を用いて、オキサゾール (60 mg, 0.81 mmol) 及び (R)-2-[4-(4-(4-(2-chloropyrrolidin-1-yl)phenoxy)benzyl)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.1 g, 0.2 mmol) から、表題化合物 (20 mg, 23%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.86 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (br, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.9–3.75 (br, 2H), 3.40 (br, 2H), 2.03–1.84 (br, 4H), 1.46 (s, 9H).

20

【0549】

工程 2

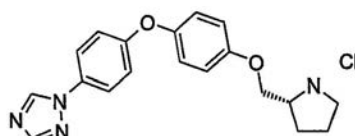
2-{4-[4-(4-(4-(2-chloropyrrolidin-1-yl)phenoxy)benzyl)phenoxy]phenoxy}pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 146, 工程 4 の手順を用いて、工程 1 の生成物 (20 mg, 0.05 mmol) 及び 4M HCl/ジオキサン (0.12 ml, 0.5 mmol) から、表題化合物 (15 mg, 80%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.0 (s, 1H), 7.93 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 7.34 (d, s, J = 8.4 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H); LC/MS (APCI+) 90%, 335 (M+1, 100).

30

【0550】

実施例 153

【化189】



40

【0551】

工程 1

(R)-2-[4-(4-[1,2,4] triazole-1-yl)phenoxy]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: 実施例 146, 工程 1 の手順を用いて、工程 1 の生成物 (20 mg, 0.05 mmol) 及び 4M HCl/ジオキサン (0.12 ml, 0.5 mmol) から、表題化合物 (15 mg, 80%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.0 (s, 1H), 7.93 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 7.34 (d, s, J = 8.4 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H); LC/MS (APCI+) 90%, 335 (M+1, 100).

50

ノキシメチル]ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル：実施例146，工程3の手順を用いて、4ー[1，2，4]トリアゾールー1ーイルフェノール（0.7g，0.43mmol）及び（R）ー2ー（4ーヨードフェノキシメチル）ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル（0.23g，0.56mmol）から、表題化合物（130mg，80%）を製造した。

【0552】

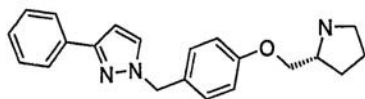
工程2

1ー{4ー[4ー（（R）ー1ーピロリジンー2ーイルメトキシ）ーフェノキシ]ーフェニル}ー1Hー[1，2，4]トリアゾール塩酸塩：実施例146，工程4の手順を用いて、工程1の生成物（130mg，0.30mmol）及び4M HCl／ジオキサン（0.75ml，3mmol）から、表題化合物（80mg，80%）を製造した。¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 10.15（br，1H），9.80（br，1H），7.82（br，2H），7.00（m，8H），4.12（br，2H），4.01（br，1H），3.36（m，2H），2.18ー1.96（m，4H）；LC／MS（ESI⁺）99%，337（100，M⁺）。

【0553】

実施例154

【化190】



【0554】

工程1

1ー（4ーメトキシベンジル）ー3ーフェニルー1Hーピラゾール：メチルエチルケトン中の3ーフェニルー1Hーピラゾール（1.35g，9.36mmol）、4ーメトキシベンジルクロリド（1.5g，9.7mmol）及びK₂CO₃（3.3g，24.2mmol）の混合物を、24時間還流した。塩を濾別して、溶媒を真空中で除去した。残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（2.2g，89%）を得た。

【0555】

工程2

4ー（3ーフェニルピラゾールー1ーイルメチル）ーフェノール：実施例146，工程2の手順を用いて、工程1の生成物（2.0g，7.6mmol）及びBBR₃（1M／CH₂Cl₂，23mL，23mmol）から、表題化合物（1.0g，53%）を製造した。

【0556】

工程3

3ーフェニルー1ー[4ー（（R）ー1ーピロリジンー2ーイルメトキシ）ーベンジル]ー1Hーピラゾール塩酸塩：NaH（60%／鉱油，36mg，1.65mmol）／DMF（3mL）混合物に、0℃で工程2の生成物（0.3g，1.2mmol）／DMF（1mL）溶液を添加した。得られたスラリーを、0℃で30分間攪拌し、室温で30分間攪拌し、そのあと（R）ー2ー（トルエンー4ースルホニルオキシメチル）ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル（0.36g，1.5mmol）／DMF（1mL）溶液を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水、飽和NaHCO₃水溶液、水及びブラインで順次に洗浄した。合わせた有機部分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して、真空中濃縮した。粗生成物を、10%酢酸エチル／ヘキサンで溶離するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Bocー保護化合物を得、これをジオキサンに溶解した。この溶液に、4M HCl／ジオキサン（0.5ml，2.2mmol）

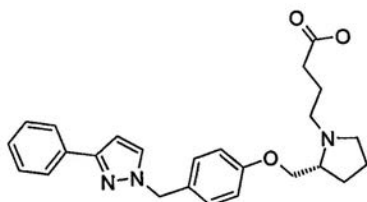
）を添加して、室温で4時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗製物質をエーテルと共に摩砕して、表題化合物（360mg，76%）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 7.88（m，3H），7.65（d，J=8.8Hz，2H），7.42（m，2H），7.35（m，1H），7.08（d，J=8.8Hz，1H），6.72（d，J=3Hz，1H），4.45（m，1H），4.34（m，1H），4.01（m，1H），3.41（m，2H），2.25–1.98（m，4H）；LC/MS（ESI+）m/z：90%；367（M+1，100）。

【0557】

実施例155

【化191】

10



1-[(R)-2-[4-(3-フェニルピラゾール-1-イルメチル)フェノキシメチル]ピロリジン-1-イル]酪酸塩酸塩：実施例147の手順を用いて、実施例154（0.15g，0.41mmol）及び4-ブロモブチレート（0.11g，0.49mmol）から、表題化合物（60mg，30%）を製造した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.85（d，J=2Hz，1H），7.77（d，J=8.4Hz，2H），7.38（t，J=8Hz，2H），7.27（d，J=8Hz，3H），6.98（d，J=8.4Hz，2H），6.72（d，J=2Hz，1H），5.30（s，2H），4.43（m，1H），4.30（m，2H），3.84（m，1H），3.57（m，4H），3.14（m，1H），2.38（m，2H），2.25–1.98（m，4H）；LC/MS（ESI+）m/z：91%；367（M+1，100）。

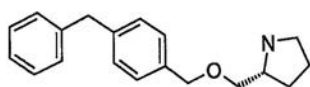
20

【0558】

実施例156

【化192】

30



【0559】

工程1

4-ベンジル-安息香酸エチルエステル：4-ベンジル-安息香酸（4.0g，18.8mmol）／塩化メチレン（11mL）溶液に、室温で塩化オキサリル（3.6g，28.3mmol）を添加して、室温で3時間撹拌した。溶媒を除去した後、酸塩化物をエタノール（20mL）に溶解して、トリエチルアミン（5.7g，56.5mmol）を添加した。得られた反応物を室温で16時間撹拌し、エタノールを除去して、表題9（4.5g，98%）を得た。

40

【0560】

工程2

（4-ベンジルーフェニル）-メタノール：工程1の生成物（1g，4.2mmol）／THF（20mL）溶液に、LiAlH₄（0.32g，8.3mmol）を少しずつ添加して、室温で16時間撹拌した。反応を水でクエンチし、そのあと15%NaOH水溶液でクエンチした。固体を濾別して、濾液を濃縮した。残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（0.6g，75%）を得た。

【0561】

50

工程 3

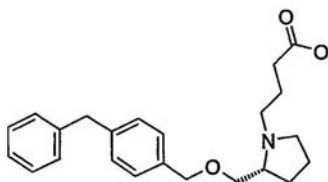
(R) - 2 - (4 - ベンジル - フェノキシメチル) - ピロリジン塩酸塩：実施例 154, 工程 3 の手順を用いて、工程 2 の生成物 (0.3 g, 1.5 mmol) 及び (R) - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.65 g, 1.8 mmol) から、表題化合物 (200 mg, 40%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (m, 9H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z: 98%; 282 (M+1, 100).

【0562】

10

実施例 157

【化193】



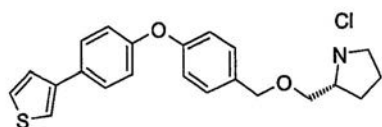
4 - [(R) - 2 - (4 - ベンジル - ベンジルオキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] 酪酸塩酸塩：実施例 147 の手順を用いて、工程 3 の生成物 (0.04 g, 0.12 mmol) 及び 4 - ブロモブチレート (0.03 g, 0.15 mmol) から、表題化合物 (60 mg, 30%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (m, 9H), 4.56 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 5H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 6H); LC/MS (ESI+) m/z: 94%; 368 (M+1, 100).

20

【0563】

実施例 158

【化194】



30

【0564】

工程 1

4 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 安息香酸：4 - ヨードジフェニルエーテル (5 g, 11.8 mmol) の溶液に、-78℃で、n-BuLi (2.5 M/ヘキサン, 4.7 mL, 11.8 mmol) を添加して、-78℃で30分間攪拌した。無水CO₂ガスを反応溶液中に15分間バブリングした。室温まで加温した後、カルボン酸塩をフィルター上に集め、次いで酢酸エチル - 水に懸濁した。これを4N HClでpH ~ 1まで酸性化した後、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物 (3.7 g) (~25%の二塩基酸を含有する) を得た。

40

【0565】

工程 2

4 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 安息香酸エチルエステル：実施例 156, 工程 1 の手順を用いて、工程 1 の生成物 (3.7 g, 10.9 mmol) 及び塩化オキサリル (2.1 g, 16.3 mmol) から、表題化合物 (2.1 g, 53%) を製造した。

【0566】

工程 3

50

4- (4-チオフェン-3-イル-フェノキシ) -安息香酸エチルエステル; EtOH (10 mL) 中の工程2の生成物 (0.5 g, 1.4 mmol)、3-チオフェンボロン酸 (0.2 g, 1.4 mmol)、 K_2CO_3 (1.1 g, 8.1 mmol) 及び $(Ph_3P)_4Pd$ (0.08 g, 0.07 mmol) の混合物を、24時間加熱還流した。固体を濾別した後、濾液を濃縮乾固した。残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.4 g, 91%) を得た。

【0567】

工程4

[4- (4-チオフェン-3-イル-フェノキシ) -フェニル] -メタノール: 実施例156, 工程2の手順を用いて、工程3の生成物 (0.35 g, 1.1 mmol) 及び LiAlH₄ (82 mg, 2.2 mmol) から、表題化合物 (300 mg, 99%) を製造した。

【0568】

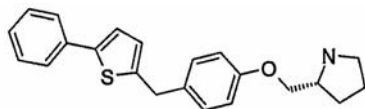
工程5

(R) -2- [4- (4-チオフェン-3-イル-フェノキシ) ベンジルオキシメチル] ピロリジン塩酸塩: 実施例154, 工程3の手順を用いて、工程2の生成物 (0.1 g, 0.35 mmol) 及び (R) -2- (トルエン-4-スルホニルオキシメチル) -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.42 mmol) から、表題化合物 (90 mg, 65%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 20, 12 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z: 90%; 367 (M+1, 100%) .

【0569】

実施例159

【化195】



【0570】

工程1

5-フェニル-チオフェン-2-カルバルデヒド: イソプロパノール/H₂O (1:1, 40 mL) 中の5-ブロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド (2.0 g, 10.5 mmol)、フェニルボロン酸 (1.7 g, 11 mmol)、 K_2CO_3 (8.7 g, 62.8 mmol) 及び 10% Pd/C (0.56 g) の混合物を、5時間還流した。セライトパッドを通して反応混合物を濾過した。イソプロパノールを除去した後、生成物をフィルター上に集め、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥して、表題化合物 (1.9 g, 82%) を得た。

【0571】

工程2

(4-メトキシ-フェニル) - (5-フェニル-チオフェン-2-イル) -メタノール: 4-ブロモアニソール (0.6 g, 3.2 mmol) / THF 溶液に、-78℃で、n-BuLi (2.5 M/ヘキサン, 1.5 mL, 3.5 mmol) を添加して、30分間攪拌を継続した。工程1の生成物 (0.48 g, 2.6 mmol) を添加した。これを、-78℃で30分間攪拌した後、反応を放置して室温まで温めて、更に1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.6 g, 68%) を得た。

【0572】

工程3

2-(4-メトキシベンジル)-5-フェニルチオフェン：工程2の生成物(0.6 g, 2.0 mmol) / TFA (5 mL) 溶液に、0℃でトリエチルシラン(2.4 g, 20.2 mmol)を添加して、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷-水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.55 g, 98%)を得た。

【0573】

工程4

4-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-フェノール：実施例146、工程2の手順を用いて、工程3の生成物(0.50 g, 1.8 mmol)及びBBr₃(1.3 g, 5.3 mmol)から、表題化合物(480 mg, 99%)を製造した。

【0574】

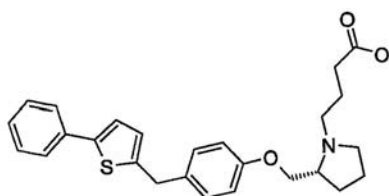
工程5

(R)-2-[4-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩：実施例154、工程3の手順を用いて、工程4の生成物(0.3 g, 1.1 mmol)及び(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.48 g, 1.4 mmol)から、表題化合物(350 mg, 80%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, J=4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 1H); LC/MS (ESI+) m/z: 96%; 351 (M+1, 100).

【0575】

実施例160

【化196】

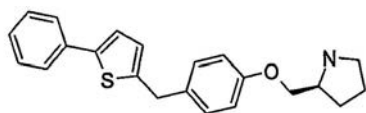


4-{(R)-2-[4-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸：実施例147の手順を用いて、実施例159の生成物(0.15 g, 0.39 mmol)及び4-ブロモ酪酸メチル(84 mg, 0.47 mmol)から、表題化合物(60 mg, 36%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J=6 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.18 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.19-1.98 (m, 4H), LC/MS (ESI+) m/z: 90%; 437 (M+1, 100).

【0576】

実施例161

【化 1 9 7】



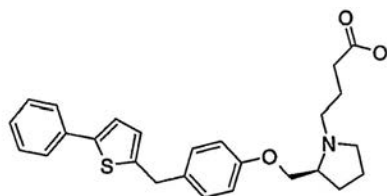
(S)-2-[4-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-ピロリジン塩酸塩：実施例 1 4 0，工程 3 の手順を用いて、実施例 1 5 9，工程 4 の生成物 (0.3 g, 1.1 mmol) 及び (S)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.48 g, 1.4 mmol) から、表題化合物 (150 mg, 52%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J=6 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.17 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 1H); LC/MS (ESI+) m/z: 96%; 351 (M+1, 100).

10

【0 5 7 7】

実施例 1 6 2

【化 1 9 8】



20

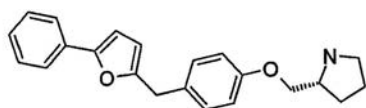
4-{(S)-2-[4-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸：実施例 1 4 7 の手順を用いて、実施例 1 6 1 の生成物 (0.1 g, 0.26 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (56 mg, 0.31 mmol) から、表題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J=6 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.18 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.20 (br, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.71 (br, 1H), 3.05 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.19-1.98 (m, 9H); LC/MS (ESI+) m/z: 95%; 437 (M+1, 100).

30

【0 5 7 8】

実施例 1 6 3

【化 1 9 9】



40

【0 5 7 9】

工程 1

5-フェニルフラン-2-カルバルデヒド；実施例 1 5 9，工程 1 の手順を用いて、5-ブロモ-2-フルアルデヒド (2.0 g, 11.4 mmol) 及びフェニルボロン酸 (1.5 g, 12 mmol) から、表題化合物 (2.0 g, 95%) を製造した。

【0 5 8 0】

工程 2

50

(4-メトキシフェニル) - (5-フェニルフラン-2-イル) - メタノール：実施例 159, 工程 2 の手順を用いて、工程 1 の生成物及び 4-ブロモアニソールから、表題化合物を製造した。

【0581】

工程 3

2 - (4-メトキシベンジル) - 5-フェニルフラン：実施例 159, 工程 3 の手順を用いて、工程 2 の生成物 (1.0 g, 3.6 mmol) 及びトリエチルシラン (2.3 g, 21.4 mmol) から、表題化合物 (940 mg, 99%) を製造した。

【0582】

工程 4

4 - (5-フェニルフラン-2-イルメチル) - フェノール：実施例 159, 工程 4 の手順を用いて、工程 3 の生成物 (0.3 g, 1.1 mmol) 及び BBr_3 (0.85 g, 3.4 mmol) から、表題化合物 (280 mg, 99%) を製造した。

【0583】

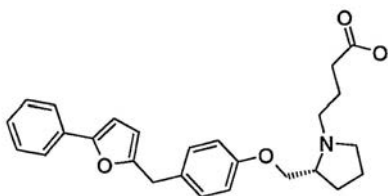
工程 5

(R) - 2 - [4 - (5-フェニルフラン-2-イルメチル) - フェノキシメチル] - ピロリジン：実施例 154, 工程 3 の手順を用いて、工程 4 の生成物 (0.1 g, 0.4 mmol) 及び (R) - 2 - (トルエン-4-スルホニルオキシメチル) - ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.17 g, 0.48 mmol) から、表題化合物 (80 mg, 50%) を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), , 7.17 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (dd, $J=7.2, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.08 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 1H); LC/MS (ESI+) m/z : 91%; 334 ($M+1$, 100).

【0584】

実施例 164

【化200】

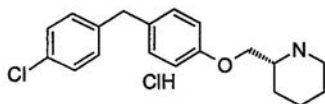


4 - { (S) - 2 - [4 - (5-フェニルチオフェン-2-イルメチル) - フェノキシメチル] - ピロリジン-1-イル } - 酪酸：実施例 147 の手順を用いて、実施例 156 (40 mg, 0.11 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (24 mg, 0.13 mmol) から、表題化合物 (20 mg, 45%) を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), , 7.17 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (dd, $J=7.2, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.08 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.71 (br, 3H), 3.05 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 6H); LC/MS (ESI+) m/z : 80%; 437 ($M+1$, 100).

【0585】

実施例165

【化201】

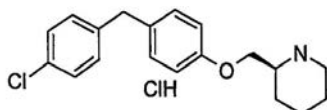


(S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピペリジン塩酸塩 : DMF (60 mL) 中の (R) - 1, 1 - ジオキソ - 2 - オキサ - 1 - チア - 7 a - アザペルヒドロノインデン (0.750 g, 4.23 mmol)、4 - (4 - クロロベンジル) フェノール (0.926 g, 4.23 mmol)、及び炭酸カリウム (1.17 g, 8.46 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下) を、70℃で18時間加熱した。20% H₂SO₄ 水溶液 (30 mL) で、周囲の混合物の pH を 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間攪拌した。5 N NaOH で反応溶液の pH を 12 に調整した後、混合物を H₂O (250 mL) で希釈して、EtOAc (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を H₂O (2 x 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、褐色油状物を得た。生成物 (0.252 g, 0.798 mmol) / 2.0 M HCl / ジエチルエーテル (2 mL) 溶液を、周囲温度で約 30 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃真空オーブン中で1時間乾燥して、所望生成物を白色固体として得た (0.250 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.48 - 1.68 (m, 3H), 1.76 (t, 2H, J = 14.8 Hz), 1.85 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.9 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.43 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.08 (dd, H, J = 6.8 Hz, J = 10.4 Hz), 4.15 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, J = 10.4 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8), 7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz); MS: m/z 316 (MH)⁺; LCMS (UV) 87%.

【0586】

実施例166

【化202】



(R) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) - フェノキシメチル] - ピペリジン塩酸塩 : DMF (60 mL) 中の (S) - 1, 1 - ジオキソ - 2 - オキサ - 1 - チア - 7 a - アザペルヒドロノインデン (0.750 g, 4.23 mmol)、4 - (4 - クロロベンジル) フェノール (0.926 g, 4.23 mmol)、及び炭酸カリウム (1.17 g, 8.46 mmol) の溶液 (窒素雰囲気下) を、70℃で18時間加熱した。20% H₂SO₄ 水溶液 (30 mL) で、周囲の混合物の pH を 1 に調整して、周囲温度で約 20 時間攪拌した。5 N NaOH で、反応溶液の pH を 12 に調整した後、混合物を H₂O (250 mL) で希釈して、EtOAc (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を H₂O (2 x 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / ジクロロメタン) により精製して、遊離アミンを暗黄色油状物として得た (0.263 g)。5% エタノール / ジクロロメタンを用いる、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した、工程1の生成物 (0.500 g, 1.58 mmol) の溶液を、2.0 M HCl / ジエチルエーテル (2 mL) で処理し、周囲温度で約 30 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃真空オーブン中で1時間乾燥して、所望生成物を

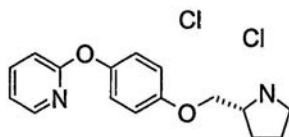
白色固体として得た (0.153 g, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.48–1.66 (m, 3H), 1.77 (t, 2H, J = 13.2 Hz), 1.85 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 2.9 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.44 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, J = 10.4 Hz), 4.15 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, J = 10.8 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz); MS: m/z 316 (MH)⁺; LCMS (UV) 95%; 元素分析: 実測値 (理論値): C 63.82 (64.78), H 6.46 (6.58) N 4.13 (3.98).

10

【0587】

実施例 167

【化203】



【0588】

工程 1

20

(R)-2-(4-トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: (R)-Boc-プロリノール (500 mg, 2.48 mmol) / ピリジン (1.5 mL) 溶液に、0℃でトシルクロリド (565 mg, 2.96 mmol) / ピリジン (1 mL) を添加し、得られた混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、そのあとこれを放置して室温まで温めた。混合物をその温度で 8 時間攪拌した。得られた懸濁液から溶媒を除去し、粗生成物に 1 N HCl 水溶液を添加して、EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、そのあと水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して、表題生成物 (800 mg, 91%) を濃厚油状物として得た。MS; m/z 378 (M+Na); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (m, 9H), 1.79 (mm, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.26–3.32 (m, 3H), 3.88–3.97 (m, 2H), 4.07–4.14 (m, 2H), 7.34 (br s, 2H), 7.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz); HPLC (ELSD); 99%.

30

【0589】

工程 2:

(R)-2-(4-ベンジルオキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: p-ベンジルオキシフェノール (7.05 g, 35.2 mmol) を、0℃で NaH (60% 分散液/油, 1.70 g, 42.2 mmol) / 無水 DMF (70 mL) 溶液に添加した。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、次いで、-10℃まで冷却して、(R)-2-(4-トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (12.5 g, 35.2 mmol) / 無水 DMF (20 mL) を、5 分間にわたり滴下した。混合物を 92℃で 5 時間攪拌し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れて、1 時間攪拌した。その結果生じた混合物を濾過して、有機部分をエーテル中に抽出した。前記部分を無水 MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、生成物 (11.7 g, 86%) を得た。

40

【0590】

工程 3:

(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 工程 2 からの生成物 (12.0 g, 31.3 mmol) を、THF (100 mL)、EtOH (200 mL) 及び 10% Pd/C (10.5 g) を含有し

50

た丸底フラスコに添加した。前記フラスコに H_2 を充填して、 H_2 雰囲気下で一晩攪拌しておいた。セライトを通して反応混合物を濾過することにより、Pd/Cを除去した。得られた溶液を濃縮して、表題化合物（6.00g, 65%）を得た。

【0591】

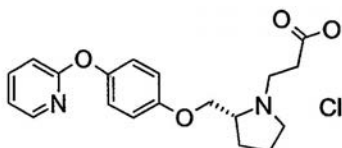
工程4:

2-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェノキシ]-ピリジン塩酸塩: N_2 下にある無水ジオキサン(15mL)中の工程3からの生成物(586mg, 2.00mmol)、 Cs_2CO_3 (1.30g, 4.00mmol)、2-ヨードピリジン(615mg, 3.00mmol)に、ジグリム(27.9mg, 0.20mmol)を添加した。10分間攪拌後、CuI(14mg, 0.07mmol)を添加して、反応混合物をシェーカー中に85℃で一晩保った。混合物をEtOAc及び水に注ぎ入れ、有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物(680mg, 92%)を得た。これに、4N HCl/ジオキサン25mLを添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を除去し、エーテルと共に摩砕して、表題化合物(360mg, 60%)を得た。MS; m/z 271.24 (M+H) 99% ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.71-2.15 (4H, m), 3.21 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.11-4.27 (2H, m), 6.96-7.11 (6H, m), 7.83 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz) 8.11 (1H, dd, J=2.0Hz, 5.6Hz), 8.97 (1NH, s), 9.51 (1NH, s).

【0592】

実施例168

【化204】



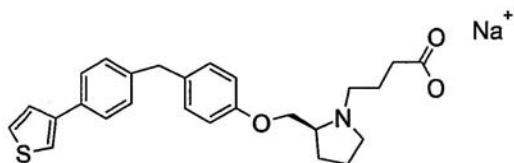
3-{2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-プロピオン酸:

実施例167からの生成物(125mg, 0.37mmol)を、20%NaOH(10mL)で処理し、EtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、乾燥(dried down)して、遊離塩基を得た。ジクロロメタン(3mL)及びアクリル酸メチル(1mL, 7mmol)を添加して、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を乾燥(dried down)して、油状物を得た。4.0M HCl/ジオキサンを添加して、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、表題化合物(61mg, 57%)を得た。LC/MS; m/z 343 (M+H) 99%

【0593】

実施例169

【化205】



【0594】

工程1

4-{(S)-2-[4-(4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)phenoxy)pyrrolidin-2-yl]ethoxy}-酪酸メチルエステル: 実施例122(240mg, 0.6

2 mmol) / 無水DMF (12 mL) に、4-ブロモ酪酸メチルエステル (160 mg, 0.88 mmol) 及び K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol) を添加した。その結果生じた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗製残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (勾配方式) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (128 mg, 45%) を得た。

【0595】

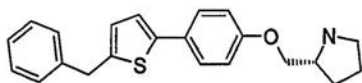
工程2

4-{(S)-2-[4-(4-チオフェン-3-イル-ベンジル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸ナトリウム塩：工程1からの生成物 (128 mg, 0.29 mmol) / メタノール (5 mL) に、1N NaOH (0.30 mL) を添加した。得られた溶液を 58℃ で 5.5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。その結果生じた粉末をエーテルで洗浄して、表題化合物 (85 mg, 68%) を得た。LCMS; m/z: 436.9 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.54-1.68 (m, 5H), 1.82-1.90 (m, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, J1=5.2 Hz, J2=1.2 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.78-7.79 (m, 1H) :

【0596】

実施例170

【化206】



【0597】

工程1

5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルバルデヒド：実施例159, 工程1の手順を用いて、5-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (2.0 g, 10.5 mmol) 及び (4-メトキシフェニル) ボロン酸 (1.6 g, 11 mmol) から、収率82% (1.9 g) で表題化合物を製造した。

【0598】

工程2

[5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-フェニル-メタノール：実施例159, 工程2の手順を用いて、工程1の生成物 (0.56 g, 2.55 mmol) 及びベンジルブロミド (0.5 g, 3.2 mmol) から、収率64% (0.6 g) で表題化合物を製造した。

【0599】

工程3

2-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン：実施例159, 工程3の手順を用いて、工程2の生成物 (0.6 g, 2.0 mmol) 及びトリエチルシラン (2.4 g, 20.2 mmol) から、収率99% (0.55 g) で表題化合物を製造した。

【0600】

工程4

4-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-フェノール：実施例159, 工程4の手順を用いて、工程3の生成物 (0.5 g, 1.8 mmol) 及び BBr_3 (1.34 g, 5.4 mmol) から、収率99% (0.48 g) で表題化合物を製造した。

【0601】

工程5

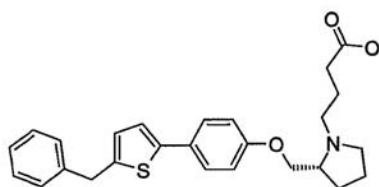
(R)-2-[4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-フェノキシメチル]-ピロリジン：実施例159、工程5の手順を用いて、工程4の生成物(0.3g, 1.1mmol)及び(R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.5g, 1.4mmol)から、収率85%(360mg)で表題化合物を製造した。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.53(d, J=8Hz, 2H), 7.33(t, J=6Hz, 2H), 7.22(m, 3H), 7.18(d, J=3.6Hz, 1H), 6.96(d, J=8.8Hz, 2H), 6.78(d, J=3.6Hz, 1H), 4.33(dd, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 4.01(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.35(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.90(m, 1H), LC/MS(ESI+) m/z: 95%; 351(M+1, 100).

10

【0602】

実施例171

【化207】



20

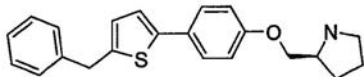
4-{(R)-2-[4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル}-酪酸：実施例147の手順を用いて、実施例170の生成物(150mg, 0.39mmol)及び4-ブロモ酪酸メチル(84mg, 0.47mmol)から、収率25%(40mg)で表題化合物を製造した。¹H NMR(CD₃OD) 7.51(d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.20(m, 5H), 7.08(d, J=3.6Hz, 1H), 7.01(d, J=8.8Hz, 2H), 6.77(d, J=3.6Hz, 1H), 4.38(dd, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 4.12(s, 2H), 4.01(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.36(m, 2H), 2.19-1.98(m, 4H), LC/MS(ESI+) m/z: 90%; 437(M+1, 100).

30

【0603】

実施例172

【化208】



(S)-2-[4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-フェノキシメチル]-ピロリジン：実施例159、工程5の手順を用いて、実施例170、工程4の生成物(0.3g, 1.1mmol)及び(S)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.5g, 1.4mmol)から、収率85%(360mg)で表題化合物を製造した。¹H NMR(CD₃OD) 7.50(d, J=8.8Hz, 2H), 7.39-7.18(d, J=3.6Hz, 5H), 7.08(d, J=3.6Hz, 1H), 7.00(d, J=8.8Hz, 1H), 6.77(d, J=3.6Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.12(s, 2H), 4.03(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.90(m, 1H), LC/MS(ESI+) m/z: 99%; 351(M+1, 100). 元素分析

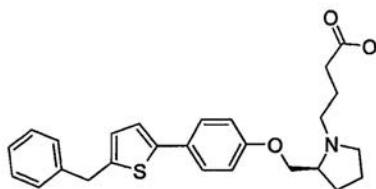
40

【0604】

50

実施例 173

【化 209】

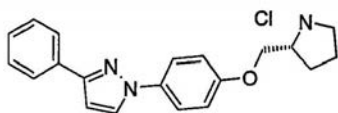


4-[(S)-2-[4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-イル]-酪酸：実施例 147 の手順を用いて、実施例 172 の生成物 (100 mg, 0.22 mmol) 及び 4-ブロモ酪酸メチル (56 mg, 0.31 mmol) から、収率 30% (30 mg) で表題化合物を製造した。¹H NMR (CD₃OD) 7.44 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.32-7.20 (m, 5H), 7.01 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=8 Hz, 2H), 6.73 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 4.70 (br, 1H), 4.20 (br, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (br, 1H), 3.59 (br, 3H), 3.00 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.19-1.98 (br, 4H), LC/MS (ESI+) m/z: 92%; 437 (M+1, 100). 元素分析

【0605】

実施例 174

【化 210】



【0606】

工程 1

1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール：p-トルエンスルホン酸ヒドラジド (0.56 g, 3 mmol) / MeCN (10 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (0.32 g, 3 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、5N NaOH (600 µl, 3 mmol) 溶液を添加して、混合物を更に 20 分間攪拌した。N-ビニルイミダゾール (1.41 g, 15 mmol) を添加して、混合物を 50 °C で 48 時間攪拌した。揮発分を真空中で除去して、残渣を 1:1 混合物水-酢酸エチルに溶解した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗製ピラゾール生成物を得た。

【0607】

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の前記ピラゾール、4-メトキシフェニルボロン酸 (0.91 g, 6 mmol)、TEA (0.61 g, 6 mmol) 及び Cu(OAc)₂ (0.54 g, 3 mmol) の混合物を、室温で 48 時間攪拌した。混合物を水-CH₂Cl₂ (1:1) で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮した。粗生成物を、カラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.60 g, 88%) を得た。

【0608】

工程 2

4-(3-フェニルピラゾール-1-イル)-フェノール：実施例 146, 工程 2 の手順を用いて、工程 1 の生成物 (0.5 g, 2 mmol) 及び BBr₃ (1.5 g, 6 mmol) から、表題化合物を 42% (0.2 g) で製造した。

【0609】

10

20

30

40

50

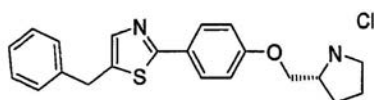
工程 3

3-フェニル-1-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール: NaH (60% / 鉱油, 26 mg, 1.1 mmol) / DMF (2 mL) 混合物に、0℃で、工程2の生成物 (0.2 g, 0.85 mmol) / DMF (1 mL) 溶液を添加した。得られたスラリーを0℃で30分間攪拌し、室温で30分間攪拌し、そのあと (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.32 g, 0.89 mmol) / DMF (1 mL) 溶液を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、次いで減圧下に濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル中に抽出して、水、飽和水溶液 NaHCO₃、水及びブラインで順次洗浄した。合わせた有機部分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Boc-保護化合物を得、これをジオキサンに溶解した。この溶液に、4M HCl / ジオキサン (0.5 mL, 2.2 mmol) を添加して、室温で4時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗製物質をエーテルと共に摩砕して、表題化合物 (185 mg, 69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z: 99%; 320 (M+1, 100).

【0610】

実施例 175

【化211】



【0611】

工程 1

2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール: 実施例 146, 工程1の手順を用いて、チアゾール (2.0 g, 24 mmol) 及び4-ブロモアニソール (3.0 g, 16 mmol) から、収率67% (2.0 g) で表題化合物を製造した。

【0612】

工程 2

5-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール: 実施例 146, 工程1の手順を用いて、工程1の生成物 (1.0 g, 5.2 mmol) 及びベンジルブロミド (1.4 g, 7.8 mmol) から、収率50% (0.74 g) で表題化合物を製造した。

【0613】

工程 3

4-(5-ベンジルチアゾール-2-イル)-フェノール: 実施例 146, 工程2の手順を用いて、工程2の生成物 (0.4 g, 1.4 mmol) 及びBBR₃ (1M / CH₂Cl₂, 4.3 mL, 4.3 mmol) から、収率79% (0.3 g) で表題化合物を製造した。?

【0614】

工程 4

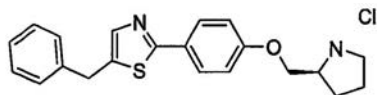
5-ベンジル-2-[4-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-チアゾール: 実施例 146, 工程3の手順を用いて、工程3の生成物 (0.1 g, 0.37 mmol) 及び (R)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.41 mmol) から、

収率 50% (0.065 g) で表題化合物を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.85 (br, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.20 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.76 (dd, $J=10, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.25–1.98 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z : 85%; 351 ($M+1$, 100).

【0615】

実施例 176

【化 212】



10

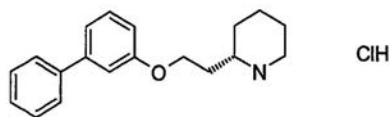
5-ベンジル-2-[4-((S)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-チアゾール：実施例 154, 工程 3 の手順を用いて、実施例 175, 工程 3 の生成物 (0.1 g, 0.37 mmol) 及び (S)-2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.41 mmol) から、収率 50% (0.065 g) で表題化合物を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.87 (br, 3H), 7.35 (m, 5H), 7.20 (br, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.25–1.98 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z : 75%.

20

【0616】

実施例 177

【化 213】



30

【0617】

工程 1

(S)-2-[(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：無水テトラヒドロフラン (12 mL) 中の (S)-N-Boc-ピペリジン-2-エタノール (0.300 g, 1.31 mmol)、3-フェニルフェノール (0.245 g, 1.44 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (0.412 g, 1.57 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で 0℃ で、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.30 mL, 1.57 mmol) を添加して、得られた混合物を周囲温度で約 20 時間攪拌した。黄色透明溶液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。粗製油状物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Boc 保護ピペリジンが無色透明油状物として得た (0.204 g, 41%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 2.83 (br t, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.63 (m, 5H), 1.40 (m, 10H). MS; m/z 404 ($M+\text{Na}^+$).

40

【0618】

工程 2

(S)-2-[(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]-ピペリジン塩酸塩：工程 1 の生成物 (0.190 g, 0.498 mmol) / 4N HCl / ジオキサン (1

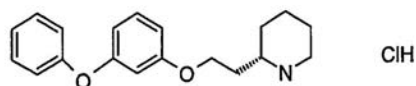
50

. 25 mL) 溶液を、周囲温度で約40分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。
 残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃真空オーブン中で乾燥して、表題生成物を白色固体として得た(0.123 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (br s, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.87 (dt, 1H, J=12.4 Hz, J=3.2 Hz), 2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.61 (m, 5H). MS; m/z 282 (MH⁺).

【0619】

実施例178

【化214】



【0620】

工程1

(S)-2-[(3-phenoxyphenyl)ethyl]piperidine-1-carboxylic tert-butyl ester: 無水テトラヒドロフラン(12 mL)中の(S)-N-Boc-piperidine-2-エタノール(0.300 g, 1.31 mmol)、3-フェノキシフェノール(0.268 g, 1.44 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(0.412 g, 1.57 mmol)の溶液(窒素雰囲気下、0℃)に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.30 mL, 1.57 mmol)を添加して、得られた混合物を周囲温度で約20時間攪拌した。黄色透明溶液を真空中で濃縮して、黄色油状物とした。粗製油状物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Boc保護ピペリジンを黄色透明油状物として得た(0.274 g, 53%)。¹H NMR ((400 MHz; CDCl₃): δ 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.59 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 2.78 (br t, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 1.38 (m, 10H). MS; m/z 397 (MH⁺).

【0621】

工程2

(S)-2-[(3-phenoxyphenyl)ethyl]piperidine hydrochloride: 工程1からの生成物(0.250 g, 0.629 mmol)/4N HCl/ジオキサン(1.57 mL)溶液を、周囲温度で約1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルと共に摩砕し、55℃真空オーブン中で乾燥して、所望生成物を白色固体として得た(0.187 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (br s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.15 (tt, 1H, J1=7.6 Hz, J2=1.2 Hz), 7.02 (m, 2H), 6.73 (ddd, 1H, J1=8.4 Hz, J2=2.4 Hz, J3=0.8 Hz), 6.57 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (td, 1H, J1=12 Hz, J2=2.8 Hz), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.59 (m, 5H). MS; m/z 298 (MH⁺).

【0622】

LTA4ヒドロラーゼ阻害剤の効力を測定するためのアッセイ:

【0623】

(1) 精製した組み換え型ヒトLTA₄ヒドロラーゼに対する阻害活性を試験するインビトロアッセイ。ヒトLTA₄ヒドロラーゼの完全長cDNAクローン(NM_000895)は、OriGene Technologies (Rockville, MD)から購入した。遺伝子をポリメラーゼ連鎖反応により増幅して、組み換え技術を用いて、p

10

20

30

40

50

DONR201により細菌性発現ベクターpDEST17に移入した（両プラスミドともInvitrogen, Carlsbad, CAから入手）。得られたコンストラクトを、大腸菌（*Escherichia coli*）BL21-AI（Invitrogen）中に形質転換して、アラビノースを用いる化学的誘導により発現を誘導した。組み換え酵素は、固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（Ni-NTA Superflow, Qiagen, Hilden, Germany）及びアニオン交換クロマトグラフィー（MonoQ HR10/10, Amersham Biosciences）を使用する、FPLCシステム上のクロマトグラフィー（Amersham Biosciences, Uppsala, Sweden）により精製した。

【0624】

本発明の化合物は、LTA₄ヒドロラーゼと阻害剤の結合を可能とするために、アッセイ緩衝液（100mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 5mg/mlの脂肪酸を含まないBSA, 10%DMSO, pH8.0）中で200nMの組み換え酵素を用いて、一連の希釈列において、室温で10分間インキュベートした。LTA₄は、LTA₄メチルエステル（Biomol, Plymouth Meeting, PA, 又はCayman Chemicals, Ann Arbor, MI）のアルカリ加水分解により調製した。エステル10μgの溶液を、窒素流下に乾燥して、80%のアセトン及び20%の0.25M NaOHの溶液60μl中に再溶解した。室温で40分間インキュベートした後、得られた約500μMトック（tock）のLTA₄は、使用の前にわずか数日間だけ、-80℃で保存した。

【0625】

アッセイの直前に、LTA₄を、アッセイ緩衝液（DMSOなし）中10μMの濃度まで希釈し、酵素反応を開始するために、反応混合物に添加して、最終濃度2μMとした。室温で120秒間インキュベートした後、2容積の冷却したクエンチ緩衝液（1%酢酸を有するアセトニトリル及び225nMLTB₄-d₄（Biomol）を含有する）を添加することにより反応を停止した。次いで試料を、一晚4℃に保って、タンパク質の沈殿を完了させて、1800gで15分間遠心分離した。生じたLTB₄は、内部標準としてLTB₄-d₄及び基準として外部LTB₄標準（Biomol）を用いて、LC-MS/MSにより測定した。各阻害剤濃度において見いだされたLTB₄の量に基づいて、用量反応曲線をデータに適合させて、IC₅₀値を計算した。

【0626】

（2）カルシウムイオノホアで刺激した後のヒト全血において阻害活性を試験する生体外アッセイ。

【0627】

ヒト血液を、ヘパリン含有バキューターチューブ中に採取した。各試料について、血液200μlを予熱したプレート中に分注して、20μg/mlのインドメタシン（Sigma, St. Louis, MO）を含有するRPMI-1640培地（Invitrogen）188μlを添加した。次いで一連の化合物希釈列（DMSO中）4μlを添加し、そのあと緩やかに振盪しながら37℃で15分間インキュベートした。その後、20μMの最終濃度までイオノマイシン（Calbiochem）を添加することにより、血液試料を刺激した。37℃で30分間もう1度インキュベートした後、試料を、1800g及び4℃で5分間遠心分離した。上澄み液を取り出し、LTB₄濃度を、市販の酵素結合免疫吸着検定法（R&D Systems, Minneapolis, MN）を用い、製造業者の説明書に従って測定した。次いで、異なる濃度のヒドロラーゼ阻害剤について得られた結果を使用して、用量反応曲線に適合させ、IC₅₀値を計算した。

【0628】

代表的化学種の試験結果を以下に示す。

【表 1】

実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50	実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50
1	A	A	90	A	A
2	A	ND	91	B	ND
3	A	A	92	A	ND
4	A	A	93	A	ND
5	A	A	94	A	ND
6	A	ND	95	A	ND
7	A	ND	96	B	ND
8	A	A	97	C	ND
9	A	A	98	C	ND
10	A	A	99	A	ND
11	A	ND	100	A	A
12	A	ND	101	A	ND
13	A	A	102	A	ND
14	A	ND	103	A	ND
15	A	ND	104	A	A
16	A	A	105	A	A
17	A	ND	106	A	A
18	A	ND	107	A	A
19	A	A	108	A	A
20	A	A	109	A	A
21	A	A	110	A	B
22	A	A	111	A	A
23	A	A	112	A	A
24	A	ND	113	A	A
25	A	ND	114	A	ND
26	A	ND	115	A	ND
27	ND	A	116	A	ND
28	A	ND	117	A	A
29	A	ND	118	A	ND
30	A	A	121	A	ND
31	A	ND	122	A	A
32	A	ND	123	Q	ND
33	A	ND	124	B	ND
34	B	ND	125	B	ND
35	B	ND	126	B	ND
36	A	ND	127	B	ND
37	A	ND	128	B	B
38	A	ND	129	B	ND
39	A	A	130	B	A

10

20

30

40

実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50	実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50
40	ND	A	131	B	ND
41	A	ND	132	B	ND
42	A	A	133	B	A
43	A	ND	134	B	A
44	A	ND	135	B	B
45	A	ND	136	A	ND
46	B	ND	137	ND	ND
47	B	ND	138	ND	ND
48	A	A	139	A	ND
49	A	A	140	Q	ND
50	A	A	141	A	ND
51	A	A	142	A	ND
52	A	A	143	A	ND
53	A	A	144	A	ND
54	A	A	145	A	ND
55	A	A	146	A	A
56	A	A	147	ND	A
57	A	A	148	A	ND
58	A	ND	149	A	ND
59	A	ND	150	A	ND
60	A	A	151	A	ND
61	A	A	152	A	ND
62	A	ND	153	A	ND
63	A	ND	154	ND	ND
64	A	A	155	Q	ND
65	A	ND	156	A	ND
66	A	A	157	A	ND
68	A	ND	158	ND	ND
69	ND	ND	159	A	A
70	A	B	160	A	ND
71	A	ND	161	A	ND
72	A	ND	162	A	ND
73	A	A	163	A	ND
74	A	A	164	B	ND
75	A	ND	165	A	ND
76	A	ND	166	A	ND
77	A	A	167	ND	ND
78	A	ND	168	A	ND
79	A	ND	169	A	A

10

20

30

40

実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50	実施例番号	平均 IC50	ヒト全血 IC50
80	A	A	170	A	ND
81	A	ND	171	A	ND
83	A	ND	172	A	ND
84	A	ND	173	ND	ND
85	B	ND	175	ND	ND
86	A	ND	176	ND	ND
87	A	A			
88	A	A			
89	A	ND			
A = <5 μ M; B = 5~20 μ M; C = 20~100 μ M; ND = 未測定; Q =化合物を試験し、 阻害剤であることが見出されたが、IC50 を測定しなかった。					

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 207/46	(2006.01)	C 0 7 D 207/46	
C 0 7 D 241/04	(2006.01)	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 207/26	(2006.01)	C 0 7 D 207/26	
C 0 7 D 207/12	(2006.01)	C 0 7 D 207/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4458	(2006.01)	A 6 1 K 31/4458	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/4015	(2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
		A 6 1 P 9/10	
		A 6 1 P 9/04	

(72)発明者 サンダナヤカ ヴィンセント

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 5 1 7, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2 5 0 1, デコ
ード ケミストリー インコーポレーテッド

(72)発明者 ガーネイ マーク

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 5 1 7, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2 5 0 1, デコ
ード ジェネティクス インコーポレーテッド

(72)発明者 ユ ペン

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 5 1 7, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2 5 0 1, デコ
ード ケミストリー インコーポレーテッド

(72)発明者 ベデル ルイス

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 5 1 7, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2 5 0 1, デコ

- ード ケミストリー インコーポレーテッド
- (72)発明者 ママット ビヨルン
アイスランド国, レイキャビク 101, ストゥルルガータ 8, デコード ジェネティクス イーエイチエフ
- (72)発明者 ツァオ ライ
アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコード ケミストリー インコーポレーテッド
- (72)発明者 ミシュラ ラマ ケー.
アメリカ合衆国, イリノイ州 60607, シカゴ, #1, ダブリュー フィルモア ストリート 1308

審査官 熊谷 祥平

- (56)参考文献 特表平08-504419 (JP, A)
国際公開第03/092678 (WO, A1)
特表平10-500698 (JP, A)
国際公開第06/038594 (WO, A1)
特表2001-513501 (JP, A)
特表2005-525378 (JP, A)
国際公開第04/016609 (WO, A1)
米国特許出願公開第2005/0043379 (US, A1)
特表2001-514654 (JP, A)
Tetrahedron, 2003年, vol.59, p.6473-6480
Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2003年, vol.13, p.1137-1139
Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1998年, vol.8, p.2797-2802

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/08
A61K 31/40
A61K 31/4015
A61K 31/4025
A61K 31/4184
A61K 31/422
A61K 31/423
A61K 31/4245
A61K 31/428
A61K 31/4439
A61K 31/4458
A61K 31/454
A61K 31/495
A61K 31/5377
A61P 1/04
A61P 7/02
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 19/02
A61P 25/00
A61P 29/00

A61P 37/08
C07D 207/09
C07D 207/12
C07D 207/26
C07D 207/46
C07D 211/22
C07D 241/04
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 413/06
C07D 413/12
C07D 417/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)