

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3762407号  
(P3762407)

(45) 発行日 平成18年4月5日(2006.4.5)

(24) 登録日 平成18年1月20日(2006.1.20)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04
<b>A61K 31/4985 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4985
<b>A61P 1/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/02
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04
<b>A61P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04

請求項の数 18 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-510665 (P2003-510665)	(73) 特許権者	390023526
(86) (22) 出願日	平成14年7月5日(2002.7.5)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(65) 公表番号	特表2004-536115 (P2004-536115A)		MERCK & COMPANY INC OPERATED
(43) 公表日	平成16年12月2日(2004.12.2)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/021349	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開番号	W02003/004498		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開日	平成15年1月16日(2003.1.16)	(74) 代理人	100113332
審査請求日	平成16年2月25日(2004.2.25)		弁理士 一入 章夫
(31) 優先権主張番号	60/303,474	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成13年7月6日(2001.7.6)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

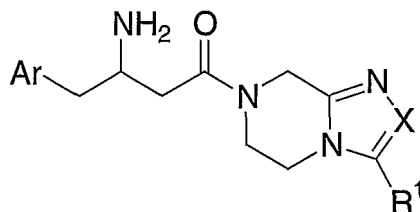
(54) 【発明の名称】 糖尿病を治療又は予防するためのジペプチルペプチダーゼ阻害薬としてのβ-アミノテトラヒドロイミダゾ(1,2-A)ピラジン類及びテトラヒドロトリアゾロ(4,3-A)ピラジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



I

【式中、

Arは、1～5個のR<sup>3</sup>で置換されているフェニルであり、ここで、R<sup>3</sup>は、

(1) ハロゲン、

及び、

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル(ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、1～5個のハロゲンで置換されている)

からなる群から独立して選択され;

X は、

(1) N、

及び、

(2)  $CR^2$

からなる群から選択され；

$R^1$  は、

(1) 水素、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル（ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲン若しくはフェニルで置換されている）、

及び、

(3) 未置換フェニル

からなる群から選択され；

$R^2$  は

(1) 水素、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル（ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている）、

及び、

(3) フェニル（ここで、前記フェニルは、置換されていないか又はハロゲン及び  $OR^4$  から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており、ここで、 $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキル（ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている））

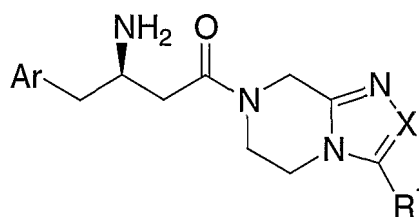
からなる群から選択される]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩若しくは個々のジアステレオマー。

【請求項 2】

式 (I a) :

【化 2】



Ia

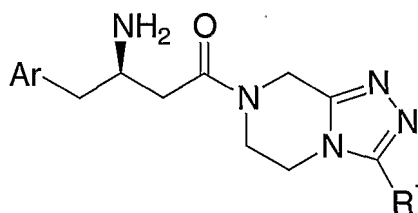
[ 式中、X、Ar 及び  $R^1$  は請求項 1 で定義されている ]

で表される請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは個々のジアステレオマー。

【請求項 3】

式 (I b) :

【化 3】



Ib

10

20

30

40

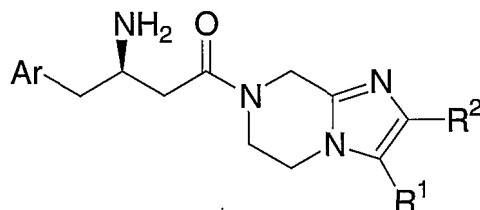
50

[ 式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は請求項 1 で定義されている ]  
 で表される請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは個々のジアステレオマー。

【請求項 4】

式 (Ic) :

【化 4】



10

Ic

[ 式中、Ar、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は請求項 1 で定義されている ]  
 で表される請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは個々のジアステレオマー。

【請求項 5】

Ar が、

(1) フルオロ、

(2) プロモ、

及び、

(3) CF<sub>3</sub>

からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

Ar が、

(1) 2 - フルオロフェニル、

(2) 3, 4 - ジフルオロフェニル、

(3) 2, 5 - ジフルオロフェニル、

(4) 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、

(5) 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、

及び、

(6) 4 - プロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>1</sup> が、

(1) 水素、

及び、

(2) C<sub>1-6</sub> アルキル (ここで、前記 C<sub>1-6</sub> アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又はフェニル若しくは 1 ~ 5 個のフルオロで置換されている)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R<sup>1</sup> が、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4) CF<sub>3</sub>、

(5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、

20

30

40

50

(6)  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、

(7) フェニル、

及び、

(8) ベンジル

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

$\text{R}^1$  が、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4)  $\text{CF}_3$ 、

及び、

(5)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

$\text{R}^1$  が水素又は $\text{CF}_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

$\text{R}^2$  が、

(1) 水素、

(2)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル(ここで、前記 $\text{C}_{1-6}$  アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は1~5個のフルオロで置換されている)、

及び、

(3) フェニル(ここで、前記フェニルは、置換されていないか又はフルオロ、 $\text{OCH}_3$ 及び $\text{OCF}_3$ から独立して選択される1~3個の置換基で置換されている)

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

$\text{R}^2$  が、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4)  $\text{CF}_3$ 、

(5)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

(6)  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、

(7) フェニル、

(8) (4-メトキシ)フェニル、

(9) (4-トリフルオロメトキシ)フェニル、

(10) 4-フルオロフェニル、

及び、

(11) 3,4-ジフルオロフェニル

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

$\text{R}^2$  が $\text{CF}_3$ 又は $\text{CF}_2\text{CF}_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

$\text{R}^3$  がF、Br又は $\text{CF}_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

下記化合物：

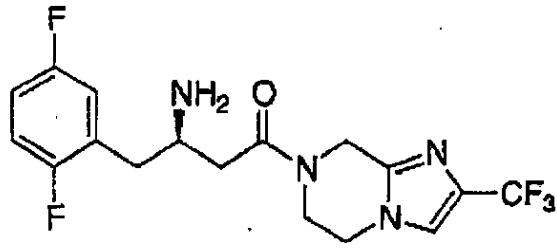
10

20

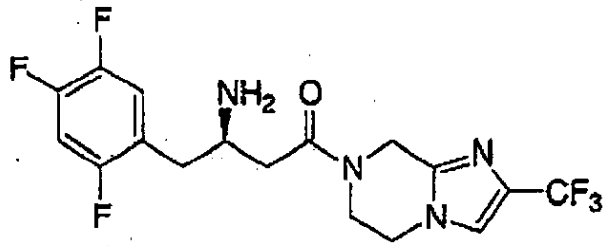
30

40

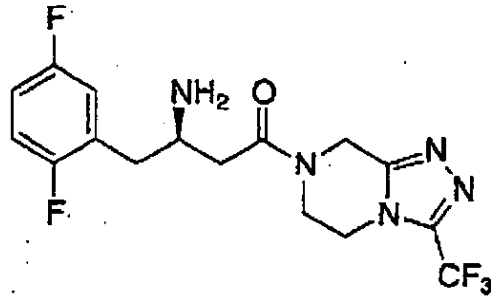
【化5】



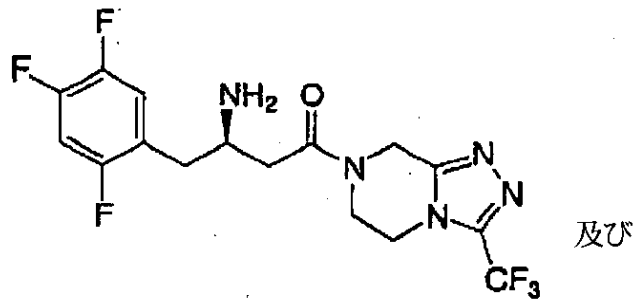
10



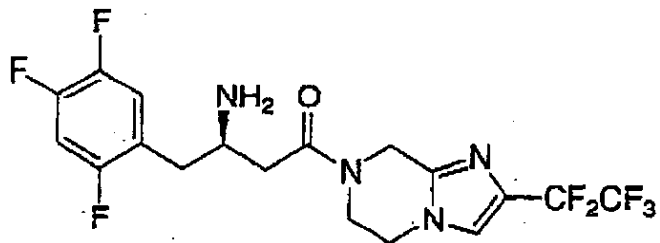
20



30



及び



40

からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項16】

下記化合物：



率が増大することとなる。グルコースホメオスタシスが異常になると、しばしば、直接的又は間接的に、脂質代謝、リポ蛋白質代謝及びアポリポ蛋白質代謝の変質が起こり、別の代謝性血流力学的疾患を伴う。従って、II型糖尿病を患っている患者は、冠状動脈性心疾患、脳卒中、末梢血管障害、高血圧症、腎症、神経障害及び網膜症などの巨大血管性合併症及び微小血管性合併症を患う危険性が特に増大している。従って、糖尿病の臨床管理及び治療において、グルコースホメオスタシスと脂質代謝と高血圧症を治療的に制御することは非常に重要である。

#### 【0003】

糖尿病には一般的に認識されている2つの型がある。I型糖尿病、即ち、インスリン依存性糖尿病(IIDDM)では、患者は、グルコースの利用を調節するホルモンであるインスリンを殆ど生成しないか又は全く生成しない。II型糖尿病、即ち、インスリン非依存性糖尿病(NIIDDM)では、患者の血漿インスリン濃度は、しばしば、糖尿病を患っていない者と比較して同等であるか又は高いことさえある。しかしながら、これらの患者は、インスリンに対して感受性を有する主な組織である筋肉、肝臓及び脂肪組織において、グルコースと脂質の代謝に対するインスリンの刺激作用に対する抵抗性が発達しており、血漿インスリン濃度は高くなっているのに強いインスリン抵抗性に打ち勝つには不十分である。

#### 【0004】

インスリン抵抗性は、主に、インスリン受容体の数が減少したことによるのではなく、まだ理解されていないポスト-インスリン受容体結合欠陥による。インスリン反応性に対するこの抵抗性により、筋におけるグルコースの取り込み、酸化及び貯蔵のインスリンによる活性化が不十分となり、脂肪組織における脂肪分解のインスリンによる抑制が不十分となり、肝臓におけるグルコース生成と分泌のインスリンによる抑制が不十分となる。

#### 【0005】

II型糖尿病に対して使用可能な治療法は長年にわたり実質的に変化していないが、そのような治療法には認識された限界がある。身体運動とカロリー摂取量の低減は糖尿病の状態を劇的に改善するけれども、この治療法のコンプライアンスは極めて不十分である。それは、座ることの多いライフスタイルと、食物、特に飽和脂肪を多く含む食物の過剰消費がかなり確立されているからである。膵臓細胞を刺激してより多くのインスリンを分泌させるスルホニル尿素系薬剤(例えば、トルブタミド及びグリピジドなど)若しくはメグリチニドを投与することにより、及び/又は、スルホニル尿素系薬剤若しくはメグリチニドの効果を得られなかった時にインスリンを注射することにより、インスリン抵抗性の強い組織を刺激するのに十分なほどインスリン濃度を高くすることができる。しかしながら、インスリン又はインスリン分泌促進薬(スルホニル尿素系薬剤又はメグリチニド)を投与することにより血漿グルコース濃度が危険なほど低下し得るし、血漿インスリン濃度がいっそう高くなることによりインスリン抵抗性が増強され得る。ピグアナイド系薬剤はインスリン感受性を増大させ、それにより、高血糖症をある程度改善する。しかしながら、2種類のピグアナイド系薬剤、フェンホルミンとメトホルミンは、乳酸アシドーシスと嘔吐/下痢を引き起こし得る。メトホルミンはフェンホルミンに比較して副作用が少なく、しばしば、II型糖尿病の治療のために処方される。

#### 【0006】

グリタゾン系薬剤(即ち、5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン類)は、II型糖尿病の多くの症状を改善する可能性を有する、つい最近記述された一群の化合物である。これらの薬剤は、II型糖尿病の数種類の動物モデルにおいて、筋、肝臓及び脂肪組織のインスリン感受性を実質的に増大させ、それによって、上昇している血漿グルコース濃度を低血糖症を発症させることなく部分的に又は完全に改善する。現在市場で販売されているグリタゾン系薬剤は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)の作動薬、主として、PPAR-サブタイプの作動薬である。PPAR-の作動作用は、グリタゾン系薬剤で観察されるインスリン感受性の改善の原因であると一般に考えられている。II型糖尿病の治療に関して試験されている最新のPPAR作動薬は、サブタイプ、サブタイプ若しくはサブタイプの作動薬であるか又はそれらを組合せたものの作動薬であり、多くの場合

10

20

30

40

50

、グリタゾン系薬剤とは化学的に異なっている(即ち、それらは、チアゾリジンジオン類ではない)。トログリタゾンのように、グリタゾン系薬剤の中には重篤な副作用(例えば、肝臓毒性)が認められているものもある。

【0007】

上記疾患を治療するためのさらなる別の方法は、まだ、研究段階にある。最近導入されたか又はまだ開発段階にある新しい生化学的なアプローチとしては、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(例えば、アカルボース)及びタンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬を用いた治療などがある。

【0008】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV(「DP-IV」又は「DPP-IV」)酵素の阻害薬である化合物も、糖尿病、特にII型糖尿病の治療において有効であり得る薬剤として研究段階にある。例えば、国際公開第97/40832号、国際公開第98/19998号、米国特許第5939560号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(10), 1163-1166(1996)、及び、Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(22), 2745-2748(1996)などを参照されたい。II型糖尿病の治療におけるDP-IV阻害薬の有用性は、DP-IVが生体内においてグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)及び胃抑制性ペプチド(GIP)を直ちに不活性化するという事実に基づいている。GLP-1及びGIPはインクレチンであり、食物が消費されたときに産生される。前記インクレチンはインスリンの産生を刺激する。DP-IVを阻害すると前記インクレチンの不活性化が低減され、その結果、膵臓によるインスリンの産生を刺激することにおける前記インクレチンの有効性が増大する。従って、DP-IVを阻害すると、血清インスリン濃度が上昇する結果となる。有利なことには、前記インクレチンは食物が消費されたときのみ体内で産生されるので、DP-IVを阻害しても、食間などの不適切な時期にインスリンの濃度を上昇させることはないと期待される。食間などの不適切な時期におけるインスリン濃度の上昇は、過度の血糖低下(低血糖)を引き起こす可能性がある。従って、DP-IVを阻害すると、インスリン分泌促進薬の使用に伴う危険な副作用である低血糖のリスクを増大させることなくインスリンを増加させることが期待される。

【0009】

DP-IV阻害薬には、さらに、本明細書で討議されているように、別の治療上の有用性もある。DP-IV阻害薬は、これまで、広範囲にわたる研究、特に、糖尿病以外の有用性についての研究はなされていない。糖尿病を治療するための、及び、可能性として別の疾患及び状態を治療するための、改善されたDP-IV阻害薬を見いだすことができるように、新しい化合物が必要とされている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素の阻害薬(「DP-IV阻害薬」)である化合物に関し、当該化合物は、糖尿病、特にII型糖尿病などのジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素が関与している疾患を治療又は予防するのに有効である。本発明は、さらに、前記化合物を含有する医薬組成物、並びに、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素が関与している上記のような疾患の予防又は治療における前記化合物及び組成物の使用にも関する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式(I)：

【0012】

10

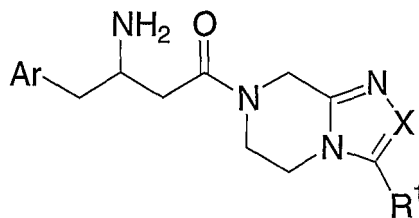
20

30

40



## 【化1】



I

10

[式中、

Arは、置換されていないか又は1～5個のR<sup>3</sup>で置換されているフェニルであり、ここで、R<sup>3</sup>は、

(1) ハロゲン、

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル(ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている)、

(3) OC<sub>1-6</sub>アルキル(ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている)、

及び、

(4) CN

20

からなる群から独立して選択され；

Xは、

(1) N、

及び、

(2) CR<sup>2</sup>

からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、

(1) 水素、

(2) CN、

(3) C<sub>1-10</sub>アルキル(ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は1～5個のハロゲン若しくはフェニルで置換されており、ここで、前記フェニルは置換されていないか又はハロゲン、CN、OH、R<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>H及びCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択される1～5個の置換基で置換されており、ここで、前記CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖又は分枝鎖である)

30

(4) フェニル(ここで、前記フェニルは、置換されていないか又はハロゲン、CN、OH、R<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>H及びCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択される1～5個の置換基で置換されており、ここで、前記CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖又は分枝鎖である)、

及び、

40

(6) 5員又は6員のヘテロ環(ここで、前記ヘテロ環は、飽和又は不飽和であってよく、N、S及びOから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含み、置換されていないか又はオキソ、OH、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル及びOC<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで、前記C<sub>1-6</sub>アルキル及びOC<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖又は分枝鎖であって、場合により1～5個のハロゲンで置換されている)

からなる群から独立して選択され；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル(ここで、前記アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又はハロゲン、CO<sub>2</sub>H及びCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択される1～5個の置換基で置換されており、ここで、前記CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖又は分

50

枝鎖である)である]

で表される化合物並びにその製薬上許容される塩及び個々のジアステレオマーに関する。

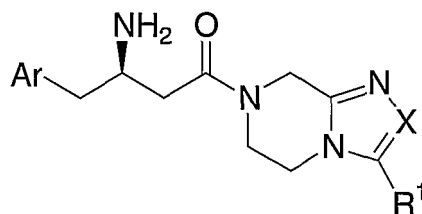
【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の実施形態には、式(1a)：

【0014】

【化2】



Ia

10

[式中、X、Ar及びR<sup>1</sup>は上記で定義されている]

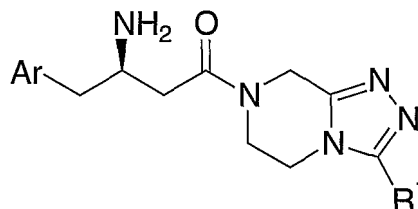
で表される化合物並びにその製薬上許容される塩及び個々のジアステレオマーが包含される。

【0015】

本発明の別の実施形態には、式(1b)：

【0016】

【化3】



Ib

30

[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は上記で定義されている]

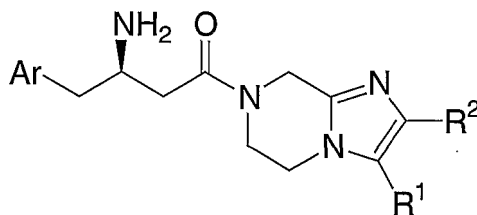
で表される化合物並びにその製薬上許容される塩及び個々のジアステレオマーが包含される。

【0017】

本発明の別の実施形態には、式(1c)：

【0018】

【化4】



Ic

40

[式中、Ar、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は上記で定義されている]

で表される化合物並びにその製薬上許容される塩及び個々のジアステレオマーが包含され

50

る。

【0019】

本発明において、Arは、置換されていないフェニルであるか、又は、

(1) フルオロ、

(2) プロモ、

及び、

(3)  $CF_3$

からなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されているフェニルであるのが好ましい。

【0020】

本発明において、Arは、

(1) フェニル、

(2) 2-フルオロフェニル、

(3) 3,4-ジフルオロフェニル、

(4) 2,5-ジフルオロフェニル、

(5) 2,4,5-トリフルオロフェニル、

(6) 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、

及び、

(7) 4-プロモ-2,5-ジフルオロフェニル

からなる群から選択されるのがさらに好ましい。

【0021】

本発明において、 $R^1$  は、

(1) 水素、

及び、

(2)  $C_{1-6}$  アルキル(ここで、前記 $C_{1-6}$  アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又はフェニル若しくは1～5個のフルオロで置換されている)

からなる群から選択されるのが好ましい。

【0022】

本発明において、 $R^1$  は、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4)  $CF_3$ 、

(5)  $CH_2CF_3$ 、

(5)  $CF_2CF_3$ 、

(6) フェニル、

及び、

(7) ベンジル

からなる群から選択されるのがさらに好ましい。

【0023】

本発明において、 $R^1$  は、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4)  $CF_3$ 、

及び、

(5)  $CH_2CF_3$

からなる群から選択されるのがさらに好ましい。

【0024】

本発明において、 $R^1$  は、水素又は $CF_3$ であるのがさらに好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0025】

本発明において、 $R^2$  は、

- (1) 水素、
- (2)  $C_{1-6}$  アルキル(ここで、前記  $C_{1-6}$  アルキルは、直鎖又は分枝鎖であって、置換されていないか又は1~5個のフルオロで置換されている)、及び、
- (3) フェニル(ここで、前記フェニルは、置換されていないか又はフルオロ、 $OCH_3$  及び  $OCF_3$  から独立して選択される1~3個の置換基で置換されている)から選択されるのが好ましい。

## 【0026】

本発明において、 $R^2$  は、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4)  $CF_3$ 、
- (5)  $CH_2CF_3$ 、
- (5)  $CF_2CF_3$ 、
- (6) フェニル、
- (7) (4-メトキシ)フェニル、
- (8) (4-トリフルオロメトキシ)フェニル、
- (9) 4-フルオロフェニル、

及び、

- (10) 3,4-ジフルオロフェニル

からなる群から選択されるのがさらに好ましい。

## 【0027】

本発明において、 $R^2$  は、 $CF_3$  又は  $CF_2F_3$  であるのがさらに好ましい。

## 【0028】

本発明において、 $R^3$  は、F、Br又は  $CF_3$  であるのが好ましい。

## 【0029】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含む場合があり、従って、ラセミ化合物、ラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。本発明化合物は、炭素原子に1つの不斉中心を有する。分子上にある種々の置換基の種類に応じて、さらなる不斉中心が存在し得る。そのような不斉中心の各々は、独立して、2つの光学異性体を生じさせる。混合物状態にある可能な全ての光学異性体及びジアステレオマー並びに純粋又は部分的に純粋な化合物としての可能な全ての光学異性体及びジアステレオマーは、本発明の範囲内に含まれるものである。本発明は、上記化合物のそのような異性体形態の全てを包含するものである。

## 【0030】

本明細書に記載されている化合物の中にはオレフィン性二重結合を含んでいるものがあるが、そのような化合物は、別段の規定がなされていない限り、E幾何異性体及びZ幾何異性体のいずれも包含するものである。

## 【0031】

本明細書に記載されている化合物の中には互変異性体として存在し得るものがあり、そのような互変異性体では、1以上の二重結合のシフトが伴い、水素が結合点が異なっている。例えば、ケトンとそのエノール形態はケト-エノール互変異性体である。個々の互変異性体のみではなくそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

## 【0032】

式(1)は、本発明の化合物を表しているが、好ましい立体化学は示していない。式(1a)は、本発明化合物を調製する出発物質である アミノ酸のアミン基に結合している炭素原子における好ましい立体化学を示している。

10

20

30

40

50

## 【0033】

上記ジアステレオマーの独立した合成又はそれらのクロマトグラフィーによる分離は、本明細書に開示されている方法を適切に改変することにより、当技術分野で知られているようにして行うことができる。それらの絶対立体化学は、必要な場合には絶対配置が知られている不斉中心を含む試薬で誘導体化してある、結晶質生成物又は結晶質中間体のX線結晶構造解析により決定し得る。

## 【0034】

所望により、個々のエナンチオマーが単離されるように、本発明化合物のラセミ混合物を分離し得る。そのような分離は、例えば、化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物とカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成させた後、分別結晶又はクロマトグラフィーなどの標準的な方法で個々のジアステレオマーを分離するような、当技術分野でよく知られている方法で行うことができる。前記カップリング反応は、しばしば、エナンチオマー的に純粋な酸又は塩基を用いた塩の形成である。得られたジアステレオマー誘導体を、次いで、付加されたキラル残基を切断することにより純粋なエナンチオマーに変換し得る。本発明化合物のラセミ混合物は、さらに、キラル固定相を用いるクロマトグラフ法により直接分離することもできる。そのようなクロマトグラフ法は当技術分野ではよく知られている。

## 【0035】

あるいは、ある化合物のいずれのエナンチオマーも、立体配置が知られている光学的に純粋な出発物質又は試薬を用いて、当技術分野でよく知られている方法で立体選択的に合成することにより得ることができる。

## 【0036】

用語「製薬上許容される塩」は、無機又は有機の塩基及び無機又は有機の酸を包含する製薬上許容される非毒性の塩基又は酸から調製された塩を表す。無機塩基から得られる塩としては、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄(III)塩、鉄(II)塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン(III)塩、マンガン(II)塩、カリウム塩、ナトリウム塩及び亜鉛塩などがある。特に好ましい塩は、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩である。固体形態にある塩は、2以上の結晶構造で存在し得るし、水和物の形態でも存在し得る。製薬上許容される非毒性の有機塩基から得られる塩としては、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、天然置換アミンを包含する置換アミン、環状アミン、及び、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトロメタミンなどの塩がある。

## 【0037】

本発明化合物が塩基性である場合は、無機酸及び有機酸を包含する製薬上許容される非毒性の酸から塩を調製し得る。そのような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸及びp-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸及び酒石酸である。

## 【0038】

本明細書において使用する場合、式(1)の化合物について言及するときは製薬上許容される塩も包含することは理解される。

## 【0039】

10

20

30

40

50

当業者には理解されるように、本明細書で使用する場合、ハロ及びハロゲンフルオロ、クロロ、ブromo及びヨードを包含することが意図されている。同様に、 $C_{1-8}$ アルキルにおける $C_{1-8}$ は、当該基が、直鎖又は分枝鎖の配置で、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素を有するというを明らかにするものであると定義され、 $C_{1-8}$ アルキルとしては、特に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルなどがある。同様に、 $C_0$ アルキルにおける $C_0$ は、直接共有結合(direct covalent bond)が存在していることを明らかにするものであると定義される。複数の置換基で独立して置換されていると示されている基は、そのような置換基により複合して独立に置換されていてもよい。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ環」は、以下に列挙してあるものの中の5員環又は6員環を包含することが意図されている：ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリニル、及び、テトラヒドロチエニル。

【0040】

本発明の例は、以下の実施例及び本明細書に開示されている化合物の使用である。

【0041】

本発明の範囲内に含まれる特定の化合物としては、以下の実施例において開示されている化合物からなる群から選択される化合物及びその製薬上許容される塩及び個々のジアステレオマーなどがある。

【0042】

本発明化合物は、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素を阻害することが必要な哺乳動物などの患者の前記酵素を阻害する方法において有効であり、当該方法は、有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる。本発明は、本明細書で開示されている化合物のジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素活性の阻害薬としての使用に関する。

【0043】

ヒトなどの霊長類以外にも、様々な別の哺乳動物を本発明の方法で治療することができる。例えば、限定するものではないが、雌ウシ(cow)、ヒツジ(sheep)、ヤギ(goat)、ウマ(horse)、イヌ(dog)、ネコ(cat)、モルモット(guinea pig)若しくはラット(rat)、又は、ウシ属(bovine)、ヒツジ(ovine)、ウマ科(equine)、イヌ科(canine)、ネコ科(feline)、齧歯目(rodent)若しくはネズミ科(murine)の別の種などを包含する哺乳動物を治療することができる。しかしながら、本発明の方法は、トリ類の種(例えば、ニワトリ)などの別の種においても実施することができる。

【0044】

本発明は、さらに、ヒト及び動物においてジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素活性を

10

20

30

40

50

阻害するための薬剤を製造する方法にも関し、当該方法は、本発明化合物を製薬用担体又は希釈剤と組合せることを含んでなる。

【 0 0 4 5 】

本発明の方法で治療されるのは、一般に、ジペプチジルペプチダーゼ-I V 酵素活性の阻害が望まれる動物、好ましくはヒトの雄又は雌である。用語「治療有効量」は、組織、系、動物又はヒトにおいて、研究者、獣医、医師又は別の臨床医によって求められる生物学的又は医学的応答を引き出す本発明化合物の量を意味する。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用する場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含むもの、及び、特定の量の特定の成分の組合せから直接又は間接的に得られる任意のものを包含することが意図されている。そのような用語は、医薬組成物に関連して、1種以上の有効成分と担体を構成する1種以上の不活性成分を含むものを包含するのみではなく、任意の2種以上の成分の組合せ、錯化又は凝集から直接的又は間接的に得られる任意のもの、1種以上の成分の解離から直接的又は間接的に得られる任意のもの、又は、1種以上の成分の別のタイプの反応若しくは相互作用から直接的又は間接的に得られる任意のものも包含することが意図されている。従って、本発明の医薬組成物は、本発明化合物と製薬上許容される担体を混合して作製される任意の組成物を包含する。「製薬上許容される」は、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合性を有し且つ該製剤を受けるレシピエントに対して害を有してはならないことを意味する。

【 0 0 4 7 】

用語「投与(administration)」及び/又は化合物を「投与する(administering)」は、治療を必要とする個体に本発明化合物又は本発明化合物のプロドラッグを提供することを意味する。

【 0 0 4 8 】

ジペプチジルペプチダーゼ-I V 酵素活性の阻害薬としての本発明化合物の有用性は、当技術分野で知られている方法で示すことができる。阻害定数は以下のようにして求める。D P - I V によって切断されて蛍光性のA M C 脱離基を遊離させる基質Gly-Pro-A M C を使用する連続蛍光測定アッセイ(continuous fluorometric assay)を用いる。この反応を記述する動力学的パラメーターは以下の通りである。 $K_m = 50 \mu M$ ;  $k_{c a t} = 75 s^{-1}$ ;  $k_{c a t} / K_m = 1.5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ 。典型的な反応は、100  $\mu L$  の総反応容積中に、約50 p M の酵素、50  $\mu M$  のGly-Pro-A M C、及び緩衝液(100 m M のH E P E S, p H 7.5, 0.1 m g / m L のB S A)を含む。A M C の遊離は、励起波長360 n m 及び発光波長460 n m を用いる96ウェルプレート蛍光光度計で連続してモニタリングする。これらの条件下、25 で30分間に約0.8  $\mu M$  のA M C が産生される。これらの研究で用いた酵素は、バキュロウイルス発現系(Bac-To-Bac, Gibco B R L)で産生される可溶性(膜貫通ドメイン及び細胞質エクステンションは含まない)ヒトタンパク質である。Gly-Pro-A M C 及びG L P - 1 の加水分解についての反応速度定数は、天然の酵素について文献に記載されている値と一致することが見いだされた。化合物の解離定数を測定するために、酵素と基質を含んでいる反応物に阻害薬のD M S O 溶液を添加した(最終D M S O 濃度は1%)。全ての実験は、上記の標準的な反応条件を用いて室温で行った。解離定数( $K_i$ )を求めるために、反応速度を非線形回帰によって競合阻害についてのミカエリス・メンテンの式に一致させた。解離定数の再現性における誤差は典型的には2倍未満である。

【 0 0 4 9 】

特に、下記実施例の化合物は、上記アッセイにおいてジペプチジルペプチダーゼ-I V 酵素の阻害活性を示し、それら化合物のI C<sub>50</sub> は、概して、約1  $\mu M$  未満であった。そのような結果は、ジペプチジルペプチダーゼ-I V 酵素活性の阻害薬としての使用における当該化合物の固有活性を示している。

【 0 0 5 0 】

ジペプチジルペプチダーゼ-I V 酵素(D P - I V)は、広範な生物学的な機能に関連して

いる細胞表面タンパク質である。それは、広範囲の組織(腸、腎臓、肝臓、膵臓、胎盤、胸腺、脾臓、上皮細胞、血管内皮、リンパ系及び骨髄細胞、血清)に分布し、異なった組織及び細胞型発現量を示す。D P - I V は T 細胞活性化マーカー C D 2 6 と同一であって、インビトロで、多くの種類の免疫調節性ペプチド、内分泌性ペプチド及び神経性ペプチドを切断することができる。これにより、ヒト又は別の種の様々な疾患過程における上記ペプチダーゼの潜在的な役割が示唆された。

【 0 0 5 1 】

従って、本発明化合物は、以下に示す疾患、障害及び状態を予防又は治療する方法において有用である。

【 0 0 5 2 】

II型糖尿病及び関連疾患： 生体内において、インクレチン G L P - 1 及び G I P が D P - I V によって急速に不活性化されることは、十分に立証されている。D P - I V<sup>( - / - )</sup> 欠失マウスを用いた研究及び予備臨床試験により、D P - I V を阻害することにより G L P - 1 と G I P の定常状態濃度が高くなり、その結果、耐糖能が改善されることが示されている。G L P - 1 と G I P から類推して、グルコースの調節に参与している別のグルカゴンファミリーペプチドも同様に D P - I V によって不活性化されると思われる(例えば、P A C A P , グルカゴン)。これらのペプチドの D P - I V による不活性化は、さらに、グルコースホメオスタシスにも影響を及ぼし得る。

【 0 0 5 3 】

従って、本発明の D P - I V 阻害薬は、II型糖尿病を治療する上で有用であり、また、代謝性 X 症候群、反応性低血糖症及び糖尿病性脂質代謝異常(dyslipidemia)などのII型糖尿病としばしば同時に発症する多くの状態を治療及び予防する上で有用である。肥満については後述するが、この肥満は、多くの場合II型糖尿病と一緒に認められる状態であり、本発明化合物での治療に対して反応し得る。

【 0 0 5 4 】

以下に示す疾患、障害及び状態はII型糖尿病に関連しており、従って、本発明化合物で処置することにより、治療若しくは制御可能であり、場合によっては、予防も可能である。(1)高血糖症、(2)低耐糖能(low glucose tolerance)、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質異常(lipid disorder)、(6)脂質代謝異常(dyslipidemia)、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム性動脈硬化症及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病及び潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(16)別の炎症性状態、(17)膵臓炎、(18)腹部肥満、(19)神経変性疾患、(20)網膜症、(21)腎症、(22)神経障害、(23)X症候群、(24)卵巣アンドロゲン過剰症(多嚢胞性卵巣症候群)、及び、インスリン抵抗性が成因になっている別の疾患。

【 0 0 5 5 】

肥満： D P - I V 阻害薬は、肥満の治療に有効であり得る。このことは、食物摂取量と胃内容排出に対して観察された G L P - 1 と G L P - 2 の阻害効果に基づいている。ヒトに外来的に G L P - 1 を投与すると、食物摂取量が有意に低下し、胃内容排出が有意に遅くなる(Am. J. Physiol. 277, R910-R916 (1999))。ラット及びマウスに G L P - 1 を I C V 投与した場合も、食物摂取量に大きな影響を与える(Nature Medicine 2, 1254-1258 (1996))。この食物摂取の抑制は、G L P - 1 R<sup>( - / - )</sup> マウスでは観察されない。このことは、これらの作用が脳 G L P - 1 受容体を介してなされることを示している。G L P - 1 から類推して、G L P - 2 も同様に D P - I V によって調節されるものとおもわれる。G L P - 2 を I C V 投与した場合も、G L P - 1 で観察されたのと同様に食物摂取量が抑制される(Nature Medicine 6, 802-807 (2000))。

【 0 0 5 6 】

成長ホルモン欠損症： D P - I V の阻害は、成長ホルモン欠損症の治療において有効であり得るが、これは、下垂体前葉からの成長ホルモンの放出を刺激するペプチドである成長ホルモン放出因子(G R F )が生体内で D P - I V 酵素によって切断されるという仮説

10

20

30

40

50



に基づいている(国際公開第00/56297号)。以下に示すデータはG R Fが内因性基質であることの証拠を提供する：(1)インビトロでG R Fは効率的に切断されて不活性な産物G R F [3 - 4 4]を生じる(BBA 1122, 147-153 (1992))；(2)G R Fは血漿中で急速に分解されてG R F [3 - 4 4]となる；これは、D P - I V阻害薬であるジプロチンAにより妨げられる；及び、(3)G R F [3 - 4 4]は、ヒトG R Fトランスジェニックブタの血漿中に見いだされる(J. Clin. Invest. 83, 1533-1540 (1989))。従って、D P - I V阻害薬は、成長ホルモン分泌促進薬について考えられている適応症と同じ範囲の疾患に有用であり得る。

#### 【0057】

腸損傷： おそらくD P - I Vの内因性基質であるグルカゴン様ペプチド-2 (G L P - 2)が、腸上皮に対して栄養作用を示し得るということを示している研究(Regulatory Peptides 90, 27-32 (2000))の結果によって、腸損傷の治療にD P - I V阻害薬を使用し得る可能性が示唆されている。G L P - 2を投与すると、齧歯類において小腸の体積が増大し、大腸炎及び腸炎の齧歯類モデルにおいて腸損傷が軽減される。

#### 【0058】

免疫抑制： D P - I Vの阻害は、免疫応答を調節するのに有効であり得るが、これは、D P - I V酵素をT細胞の活性化及びケモカインプロセシングに関連させる研究及びD P - I V阻害薬の効力を疾患の生体内モデルに関連させる研究に基づいている。D P - I Vは、活性化された免疫細胞に関する細胞表面マーカーであるC D 2 6と同じであることが示されている。C D 2 6の発現は、免疫細胞の分化及び活性化状態によって調節される。C D 2 6がT細胞活性化のインビトロモデルにおいて共刺激分子として機能するという事は一般に受け入れられている。多くのケモカインは、おそらく、非特異的アミノペプチダーゼによって分解されるのを防ぐために、末端前位置にプロリンを含んでいる。これらの多くは、インビトロでD P - I Vによってプロセシングされることが示されている。幾つかの例では(R A N T E S , L D 7 8 - , M D C , イオタキシン(eotaxin) , S D F - 1 )、切断により、走化性及びシグナリングアッセイにおいて活性が変わる。受容体選択性もまた、幾つかの例では改変されているように見える(R A N T E S)。多くのケモカインのN末端が複合的に切り取られた形態が、インビトロ細胞培養系で同定されているが、これは、D P - I V加水分解の予想される産物を包含している。

#### 【0059】

D P - I V阻害薬は、移植と関節炎の動物モデルにおいて、有効な免疫抑制薬であることが示されている。D P - I Vの不可逆的な阻害薬であるプロジピン(Prodipine)(Pro-Pro-ジフェニル-ホスホネート)は、ラットにおいて心臓の同種移植による第7日～第14日の生存数を倍加することが示されている(Transplantation 63, 1495-1500 (1997))。D P - I V阻害薬は、ラットのコラーゲン及びアルキルジアミン-誘発関節炎において試験されており、このモデルで、後ろ脚の腫れを統計学的に有意な程度軽減した(Int. J. Immunopharmacology 19, 15-24 (1997), Immunopharmacology 40, 21-26 (1998))。D P - I Vは、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、グレーブス病及び橋本病などの多くの自己免疫疾患においてアップレギュレートされる(Immunology Today 20, 367-375 (1999))。

#### 【0060】

H I V感染： H I V細胞の侵入を抑制する多くのケモカインがD P - I Vの潜在的な基質であるので(Immunology Today 20, 367-375 (1999))、D P - I Vの阻害は、H I V感染又はA I D Sを治療又は予防するのに有効であり得る。S D F - 1 の場合は、切断により抗ウイルス活性が低下する(PNAS 95, 6331-6 (1998))。従って、D P - I Vの阻害を通してS D F - 1 を安定化させることにより、H I Vの感染力を低下させることが期待される。

#### 【0061】

血液生成(hematopoiesis)： D P - I Vは血液生成に関与し得るので、D P - I Vの阻害は、ヘマトピエシス(hematopiesis)の治療又は予防に有効であり得る。D P - I Vの阻害薬であるVal-Boro-Proは、シクロホスファミド誘発好中球減少症のマウスモデルに

10

20

30

40

50

において、血液生成を刺激した(国際公開第99/56753号)。

【0062】

神経細胞性疾患(neuronal disorder): 様々な神経プロセスに関連している多くのペプチドがインビトロでDP-IVによって切断されるので、DP-IVの阻害は、様々な神経細胞性疾患又は精神障害の治療又は予防に有効であり得る。従って、DP-IV阻害薬は、神経細胞性疾患の治療効果を有し得る。エンドモルフィン-2、 $\beta$ -カソモルフィン及びサブスタンスPは、全て、インビトロにおいて、DP-IVの基質であることが示されている。すべての場合において、インビトロでの切断は極めて効率がよく、 $k_{cat}/K_m$ は約 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ 以上である。ラットの痛覚脱失症の電気ショックジャンプ試験モデルにおいて、DP-IV阻害薬は、外因性エンドモルフィン-2の存在とは関係なく有意な効果を示した(Brain Research 815, 278-286 (1999))。

10

【0063】

腫瘍の浸潤及び転移: 正常細胞が悪性の表現型に形質転換する際に、DP-IVなどの数種類のエクソペプチダーゼ(ectopeptidases)の発現の増減が観察されているので(J. Exp. Med. 190, 301-305 (1999))、DP-IVの阻害は、腫瘍の浸潤及び転移を治療又は予防するのに有効であり得る。これらのタンパク質のアップレギュレーション又はダウンレギュレーションは、組織及び細胞のタイプに特異的であるように見える。例えば、CD26/DP-IVの発現の増加は、T細胞リンパ腫、T細胞急性リンパ芽球性白血病、細胞由来甲状腺癌、基底細胞癌及び乳癌で観察されている。従って、DP-IV阻害薬は、前記のような癌の治療において有用であり得る。

20

【0064】

良性前立腺肥大症: BPHを患っている患者から得た前立腺組織においてDP-IV活性の増強が認められているので(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992))、DP-IVの阻害は良性前立腺肥大症の治療に有効であり得る。

【0065】

精子の運動性/雄性避妊: 精液中で、精子の運動性にとって重要な前立腺由来細胞小器官であるプロスタトソーム(prostatosomes)が極めて高レベルのDP-IV活性を有している(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992))、DP-IVの阻害は、精子の運動性を変えるのに有効であり得、雄性避妊に有効であり得る。

【0066】

歯肉炎: 歯肉溝液(gingival crevicular fluid)中でDP-IV活性が認められており、また、幾つかの研究では、DP-IV活性が歯周疾患の重症度に相関していたので(Arch. Oral Biol. 37, 167-173 (1992))、DP-IVの阻害は、歯肉炎の治療に有効であり得る。

30

【0067】

骨粗鬆症: 骨芽細胞中にGIP受容体が存在しているので、DP-IVの阻害は骨粗鬆症の治療又は予防に有効であり得る。

【0068】

本発明の化合物は、以下に示す状態又は疾患の1種以上の治療又は予防において有用性を有する:(1)高血糖症、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質異常、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム性動脈硬化症及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病及び潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(16)別の炎症性状態、(17)膵臓炎、(18)腹部肥満、(19)神経変性疾患、(20)網膜症、(21)腎症、(22)神経障害、(23)X症候群、(24)卵巣アンドロゲン過剰症(多嚢胞性卵巣症候群)、(25)II型糖尿病、(26)成長ホルモン欠損症、(27)好中球減少症、(28)神経細胞性疾患、(29)腫瘍転移、(30)良性前立腺肥大症、(31)歯肉炎、(32)高血圧症、(33)骨粗鬆症、及び、DP-IVを阻害することによって治療又は予防し得る別の状態。

40

【0069】

50

さらに、本発明化合物は、別の薬剤と組合せて、上記疾患、障害及び状態を予防又は治療する方法において有効である。

【0070】

本発明の化合物は、式(1)の化合物又は別の薬物が有効であり得る疾患又は状態の治療、予防、抑制又は改善において、1種以上の当該別の薬物と併用して用いることができる。その際、そのような薬物の併用は、薬物を単独で用いた場合よりもより安全であり効果も優れている。前記別の1種以上の薬物は、その薬物で通常使用される経路で通常使用される量で、式(1)の化合物と同時に又は逐次的に投与し得る。式(1)の化合物を1種以上の別の薬物と同時に使用する場合、そのような別の薬物と式(1)の化合物を含有する単位投与形態の医薬組成物が好ましい。しかしながら、上記併用療法には、式(1)の化合物と1種以上の別の薬物を異なってはいるが重複しているスケジュールで投与する療法も包含される。1種以上の別の有効成分と併用する場合、本発明化合物と当該別の有効成分をそれぞれ単独で使用するときの投与量よりも少ない投与量で使用し得るということも予期される。従って、本発明の医薬組成物には、式(1)の化合物の他に1種以上の別の有効成分を含有する組成物も包含される。

10

【0071】

式(1)の化合物との組合せで、別々に投与し得るか又は同じ医薬組成物に含めて投与し得る別の有効成分の例としては、限定するものではないが、

- (a) 別のジペプチジルペプチダーゼ I V (D P - I V) 阻害薬；
- (b) インスリン増感薬 (insulin sensitizer)、例えば、(i) P P A R 作動薬、例えば、グリタゾン系薬剤 (例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン (englitazone)、M C C - 5 5 5、ロシグリタゾンなど)、及び、別の P P A R リガンド、例えば、P P A R / 二重作動薬、例えば、K R P - 2 9 7、及び、P P A R 作動薬、例えば、フェノフィブリン酸 (fenofibric acid) 誘導体 (ゲムフィプロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベザフィブレート)、(ii) ビグアナイド系薬剤、例えば、メトホルミン及びフェンホルミン、及び、(iii) タンパク質チロシンホスファターゼ-1 B (P T P - 1 B) 阻害薬；
- (c) インスリン又はインスリンミメティクス；
- (d) スルホニル尿素系薬剤及び別のインスリン分泌促進薬、例えば、トルブタミド及びグリピジド、メグリチニド、並びに関連物質；
- (e) -グルコシダーゼ阻害薬 (例えば、アカルボース)；
- (f) グルカゴン受容体拮抗薬、例えば、国際公開第98/04528号、国際公開第99/01423号、国際公開第00/39088号及び国際公開第00/69810号に開示されているグルカゴン受容体拮抗薬；
- (g) G L P - 1、G L P - 1 ミメティクス、及び、G L P - 1 受容体作動薬、例えば、国際公開第00/42026号及び国際公開第00/59887号に開示されているもの；
- (h) G I P 及び G I P ミメティクス、例えば、国際公開第00/58360号に開示されているもの、及び、G I P 受容体作動薬；
- (i) P A C A P、P A C A P ミメティクス、及び、P A C A P 受容体3作動薬、例えば、国際公開第01/23420号に開示されているもの；
- (j) コレステロール低下薬、例えば、(i) H M G - C o A レダクターゼ阻害薬 (ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、及び別のスタチン系薬剤)、(ii) 金属イオン封鎖剤 (コレステラミン、コレステポール、及び、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩、(iv) P P A R 作動薬、例えば、フェノフィブリン酸誘導体 (ゲムフィプロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート、及び、ベザフィブレート)、(v) P P A R / 二重作動薬、例えば、K R P - 2 9 7、(vi) コレステロール吸収阻害薬、例えば、-シトステロール及びエゼチミブ、(vii) アシル C o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬、例えば、アバシミブ (avasimibe)、及び、(viii) 抗酸化薬、例えば、プロブコール；

20

30

40

50

(k) P P A R 作動薬、例えば、国際公開第97/28149号に開示されているもの；

(l) 抗肥満化合物、例えば、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテラミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY 5 阻害薬、及び、<sub>3</sub> アドレナリン受容体作動薬；

(m) 回腸胆汁酸輸送体阻害薬；

並びに、

(n) 炎症性状態に使用することが意図されている薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド抗炎症剤、グルココルチコイド、アザルフィジン、及び、シクロオキシゲナーゼ2 選択的阻害薬；

などを挙げることができる。

10

#### 【 0 0 7 2 】

上記組合せには、本発明化合物と1種の別の活性化合物との組合せのみではなく、本発明化合物と2種以上の別の活性化合物との組合せも包含される。非限定的な例としては、式(1)の化合物と、ビッグアニド系薬剤、スルホニル尿素系薬剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害薬、P P A R 作動薬、P T P - 1 B 阻害薬、別のD P - I V 阻害薬及び抗肥満化合物から選択される2種以上の活性化合物との組合せなどがある。

#### 【 0 0 7 3 】

同様に、本発明の化合物は、本発明化合物が有効である疾患又は状態の治療/予防/抑制又は改善において使用される別の薬物と併用して用いることができる。そのような別の薬物は、その薬物で通常使用される経路で通常使用される量で、本発明の化合物と同時に又は逐次的に投与し得る。本発明の化合物を1種以上の別の薬物と同時に使用する場合、本発明化合物に加えてそのような別の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物の他に1種以上の別の有効成分を含有する組成物も包含される。

20

#### 【 0 0 7 4 】

第二の有効成分に対する本発明化合物の重量比は変えることができ、各成分の有効な用量に依存する。一般に、各成分の有効な用量を使用する。従って、例えば、本発明化合物を別の薬物と組合せる場合、当該別の薬物に対する本発明化合物の重量比は、一般に、約1000:1~約1:1000の範囲、好ましくは、約200:1~約1:200の範囲である。本発明化合物と別の有効成分の組合せは、一般に、上記範囲内にあるが、いずれの場合も、各有効成分の有効な用量を用いるべきである。

30

#### 【 0 0 7 5 】

上記のような組合せにおいて、本発明化合物と別の有効成分は、別々に投与してもよいし又は一緒に投与してもよい。さらに、一方の成分を、他方の成分に先んじて投与してもよいし、他方の成分と同時に投与してもよいし、又は、他方の成分を投与した後に投与してもよい。

#### 【 0 0 7 6 】

本発明化合物は、経口投与経路、非経口投与経路(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、I C V 若しくは槽内への注射若しくは注入、皮下注射、又はインプラント)、吸入噴霧、鼻内投与経路、腔内投与経路、直腸内投与経路、舌下投与経路又は局所投与経路によって投与することができ、各経路の投与に適した慣習的な非毒性の製薬上許容される担体、アジュバント及びビヒクルを含有する適切な投与単位製剤に単独で又は一緒に製剤することができる。本発明化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加えて、ヒトに対して使用するのも有効である。

40

#### 【 0 0 7 7 】

本発明化合物を投与するための医薬組成物は投与単位形態で供されるのが都合がよく、そのような医薬組成物は、製薬の技術分野でよく知られている任意の方法で調製し得る。全ての調製方法には、1種以上の副成分を構成する担体と有効成分を一緒にするステップが含まれている。一般に、前記医薬組成物は、当該有効成分を、液体担体又は微粉碎固体担体又は液体担体と微粉碎固体担体の両方と均質に且つ緊密に混合し、次いで、必要な場

50

合には、得られた生成物を所望の製剤に成形することにより調製する。前記医薬組成物において、活性を有する対象化合物は、疾患の過程又は状態に対して所望の効果を示すのに十分な量で含有させる。本明細書で使用する場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含むもの、及び、特定の量の特定の成分の組合せから直接又は間接的に得られる任意のものを包含することが意図されている。

**【0078】**

前記有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性懸濁液剤、油性懸濁液剤、分散性散剤、分散性顆粒剤、エマルジョン、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤として、経口用途に適した形態であることができる。経口用途を対象とした組成物は、医薬組成物の製造技術分野で知られている任意の方法で調製することができ、そのような組成物は、製薬的に上品で風味のよい調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1種以上の物質を含有し得る。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適する非毒性の製薬上許容される賦形剤と混合されている状態で含有する。そのような賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなど；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸など；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴムなど；及び、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどであることができる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、又は、公知技術によりコーティングして、胃腸管内での崩壊と吸収を遅延させ、それによって、長期間にわたる持続作用を提供することもできる。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質(time delay material)を用いてもよい。それらは、米国特許第4256108号、米国特許第4166452号及び米国特許第4265874号に開示されている技術によりコーティングして、制御放出のための浸透性の治療用錠剤の形態としてもよい。

10

20

**【0079】**

経口用途用の製剤は、有効成分が例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合されている硬質ゼラチンカプセルとして供されてもよいし、又は、有効成分が水と混合されているか又は例えばラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの油性媒体と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして供されてもよい。

30

**【0080】**

水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤を製造するのに適した賦形剤と混合されている状態で活性物質を含有する。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムなどであり；分散剤又は湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、又は、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又は、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又は、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートなどであり得る。前記水性懸濁液剤は、さらに、1種以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の矯味矯臭剤、及び、1種以上の甘味剤、例えば、蔗糖又はサッカリンなども含有し得る。

40

**【0081】**

油性懸濁液剤は、有効成分を、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油、又は、鉱油、例えば、流動パラフィンなどに懸濁させることにより製剤し得る。油性懸濁液剤は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールなどを含有し得る。上記で記載したような甘味剤、及び、矯味矯臭剤を添加して、風味のよ

50

い経口調製物としてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化薬を添加することにより保存し得る。

【0082】

水を添加することにより水性懸濁液剤を調製するのに適した分散性散剤及び分散性顆粒剤は、有効成分を、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種以上の保存剤と混合された状態で提供する。適する分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、上記で既に例示してある。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、矯味矯臭剤及び着色剤なども存在させてよい。

【0083】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。その油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、又は、鉱油、例えば、流動パラフィン、又は、それらの混合物であることができる。適する乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、及び、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、及び、前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどであり得る。前記エマルションは、甘味剤及び矯味矯臭剤も含有し得る。

10

【0084】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又は蔗糖などを用いて製剤し得る。そのような製剤は、さらに、粘滑薬、保存剤、矯味矯臭剤及び着色剤も含有し得る。

20

【0085】

本発明の医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液の形態であることができる。この懸濁液は、上記で記載した適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知技術により製剤することができる。無菌の注射可能な上記調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液などであってもよい。使用し得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液及び等張食塩溶液がある。さらに、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁用媒体として慣習的に使用されている。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドなどを包含する任意の低刺激性固定油を使用することができる。さらに、注射可能な医薬品の調製にオレイン酸などの脂肪酸を使用することができるが見いだされている。

30

【0086】

本発明の化合物は、薬物を直腸内投与するための座剤の形態で投与することもできる。そのような組成物は、常温では固体であるが直腸内の温度では液体であることで、それによって、直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性の賦形剤と薬物を混合することにより調製することができる。そのような物質は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

【0087】

局所用途のために、本発明化合物を含有しているクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤及び懸濁液剤などを用いる。(本出願の目的のために、局所用途には、口内洗浄剤及びうがい薬も包含されるものである。)

40

【0088】

本発明の医薬組成物及び方法には、さらに、上記で記載した病理学的状態の治療に通常適用される本明細書に記載されている別の治療用活性化合物も含まれ得る。

【0089】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素活性を阻害することが必要とされる状態の治療又は予防において、適切な投与量レベルは、一般に、1日当たり患者の体重1kg当たり、約0.01~500mgであり、これは、単回投与又は複数回投与により投与することができる。好ましくは、前記投与量レベルは、1日当たり約0.1~約250mg/kgであり、さらに好ましくは、1日当たり約0.5~約100mg/kgである。適切な投与量レ

50

ベルは、1日当たり約0.01~250mg/kg、1日当たり約0.05~100mg/kg、又は、1日当たり約0.1~50mg/kgであり得る。この範囲内で、前記投与量は、1日当たり、0.05~0.5mg/kg、0.5~5mg/kg、又は、5~50mg/kgであり得る。経口投与については、本発明の組成物は、好ましくは、1.0mg~1000mgの有効成分を含有する錠剤の形態で提供し、特に、治療しようとする患者に対する投与量を症状に合わせて調節するために、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgの有効成分を含有する錠剤の形態で提供する。本発明の化合物は、1日当たり1回~4回、好ましくは、1日当たり1回又は2回の投与様式で投与し得る。

10

## 【0090】

糖尿病及び/又は高血糖症又は高トリグリセリド血症又は本発明化合物の適応症である別の疾患を治療又は予防する場合、一般に、本発明化合物を、動物の体重1kg当たり約0.1mg~約100mgの1日当たりの投与量で、好ましくは、1回の1日用量として、又は、1日当たり2回~6回に分割した用量で、又は、徐放性形態で投与することにより満足のいく結果が得られる。最も大きな哺乳動物に対しては、1日当たりの総投与量は、約1.0mg~約1000mg、好ましくは、約1mg~約50mgである。70kgのヒト成人の場合、1日当たりの総投与量は、一般に、約7mg~約350mgである。この投与計画を調節して、最適の治療反応を達成することができる。

## 【0091】

20

しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の投与量レベル及び投与の頻度は変えることができ、それらは、用いる特定の化合物の活性、用いる特定の化合物の代謝安定性及び作用する期間の長さ、年齢、体重、身体全体の健康状態、性別、規定食、投与様式及び投与時間、排出速度、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、及び、患者が受けている療法などの様々な要因に依存するということが理解される。

## 【0092】

以下の反応図式及び実施例において、本発明化合物を調製するための幾つかの方法を例示する。出発物質は、当技術分野で知られている方法で調製するか又は本明細書で例示されている方法で調製する。

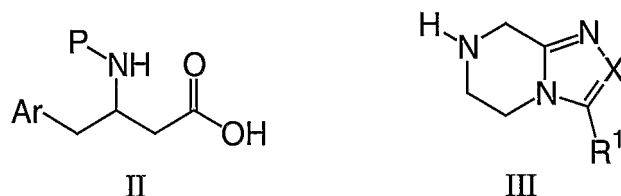
## 【0093】

30

本発明化合物は、式(II)で表されるもののようなアミノ酸中間体及び式(III)で表されるもののような置換ヘテロ環中間体から、標準的なペプチドカップリング条件を使用した後、脱保護することにより調製することができる。これらの中間体の調製に関しては、以下の反応図式に記載してある。

## 【0094】

## 【化5】

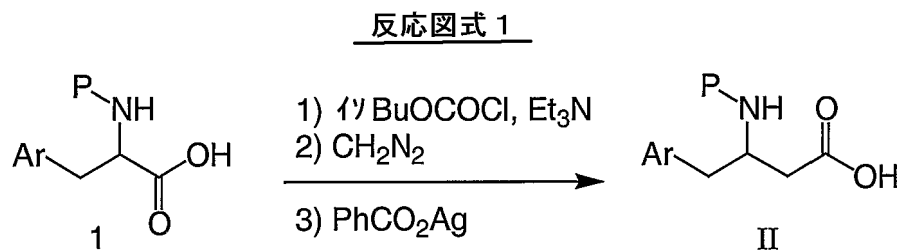


40

上記式中、Ar、X及びR<sup>1</sup>は上記で定義されている通りであり、Pは、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又は9-フルオレニルメトキシカルボニルなどの適切な窒素保護基である。

## 【0095】

## 【化6】



## 【0096】

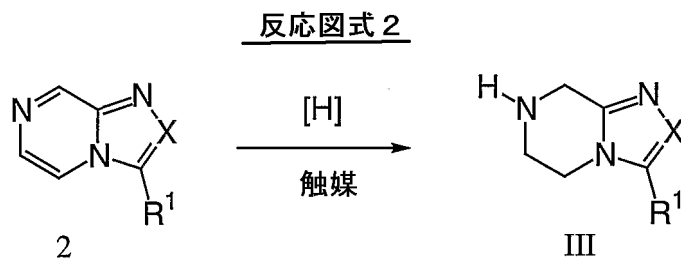
10

式(II)の化合物は、市販されているか、又は、文献により公知であるか、又は、当業者によく知られている様々な方法で都合よく調製し得る。一つの一般的な調製経路が反応図式1に図示されている。酸(1)は、市販されているか、又は、例えば、ジ-*t*-ブチル-ジカルボネート(P = Boc)、塩化カルボベンジルオキシ(P = Cbz)又はN-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(P = Fmoc)を用いて保護することにより、対応するアミノ酸から容易に調製し得るが、この酸(1)を、クロロギ酸イソブチルとトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基で処理した後、ジアゾメタンで処理する。次いで、アミノ酸(II)を得るために、前記で得られたジアゾケトン、Sewaldら(*Synthesis*, 837(1997))の方法に従ってメタノール又は水性ジオキサンなどの溶媒中で安息香酸銀で処理するが、前記ジアゾケトンは超音波処理してもよい。当業者には理解されるように、エナンチオマー的に純粋なアミノ酸(II)を調製するために、エナンチオマー的に純粋なアミノ酸(1)を使用し得る。これらの化合物を得るための別の調製経路は、以下のレビューの中に見いだすことができる：E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi ら, *Aldrichimica Acta*, 27, 3(1994), Cole ら, *Tetrahedron*, 32, 9517(1994)。

20

## 【0097】

## 【化7】



30

## 【0098】

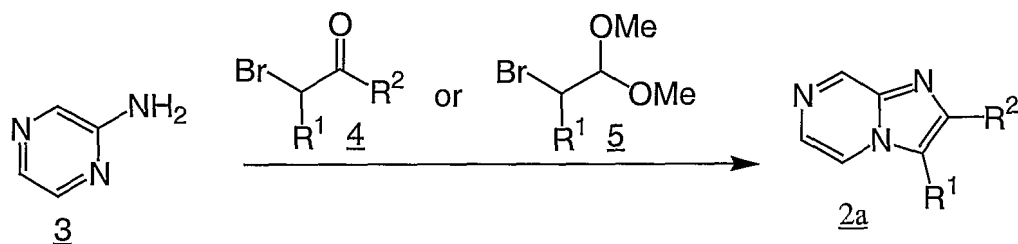
式(III)の化合物は、市販されているか、又は、文献により公知であるか、又は、当業者によく知られている様々な方法で都合よく調製し得る。一つの都合のよい調製方法が反応図式2に示されている。不飽和誘導体(2)を、例えば、メタノール又はエタノールなどの溶媒中で水素ガス及びパラジウム/炭素又は酸化白金などの触媒で処理することにより還元して化合物(III)を得る。

40

## 【0099】



【化8】

反応図式3

10

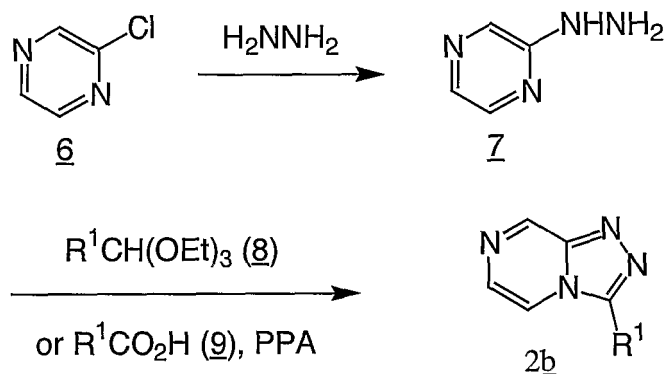
【0100】

反応図式2からの中間体(2)自体は、市販されているか、又は、文献により公知であるか、又は、当業者によく知られている様々な方法で都合よく調製し得る。XがC $R^2$ である場合のそのような方法の一つが反応図式3に図示されている。アミノピラジン(3)を、メタノール又はエタノールなどの溶媒中で、2-ブロモケトン(4)などの2-ハロケトンで処理して中間体(2a)を得る。あるいは、 $R^2$ がHである中間体(2a)を調製するために、中間体(4)の代わりに、2-ブロモジメチルアセタール(5)と触媒量の塩酸などの酸を用いてもよい。

【0101】

【化9】

20

反応図式4

30

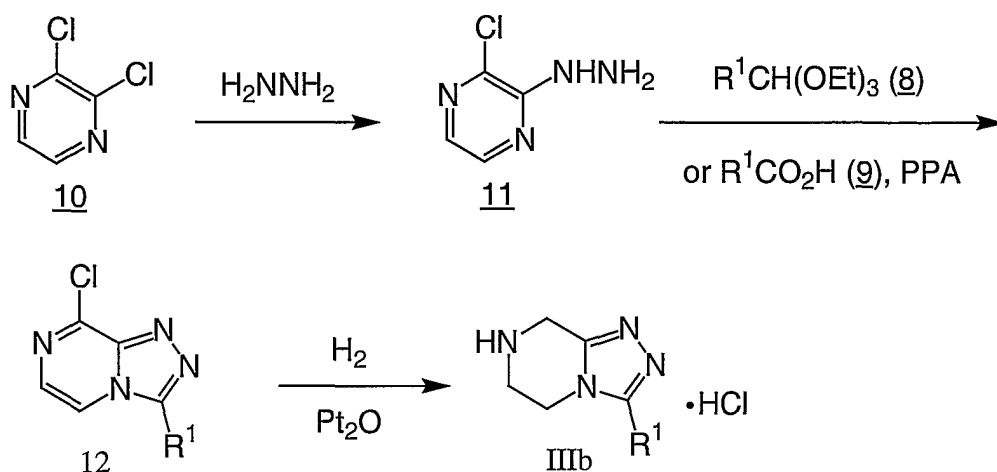
【0102】

XがNである中間体(2b)を調製するための都合のよい方法が反応図式4に図示されている。クロロピラジン(6)をヒドラジンで処理して、ヒドラジノピラジン(7)を得る。化合物(7)は、トリエチルオルトエステル(8)などのオルトエステルと縮合させて(2b)を得ることができるか、又は、昇温条件下、ポリリン酸中でカルボン酸(9)と縮合させて(2b)を得ることができる。

【0103】

40

【化10】

反応図式5

10

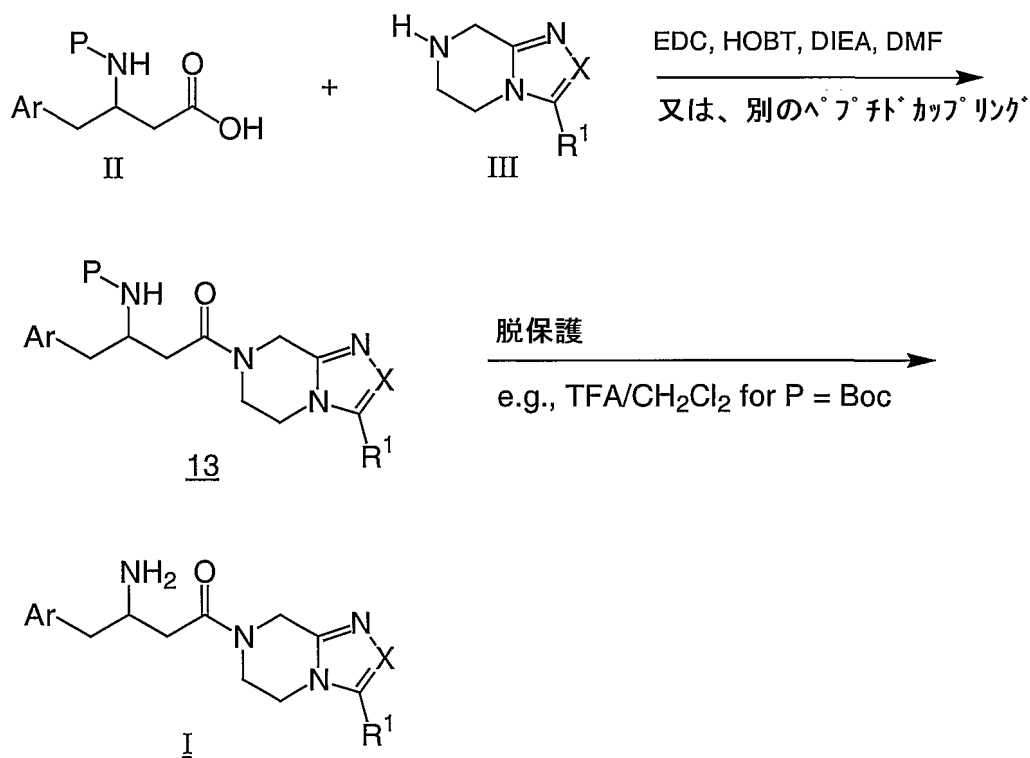
【0104】

XがNである化合物(IIIb)を調製するための別の経路が反応図式5に図示されている。化合物(12)は、上記で略述した方法に従い、クロロピラジン(6)の代わりにジクロロピラジン(10)を用いて調製する。次いで、化合物(12)を酸化白金などの触媒を用いる接触水素

20

【0105】

【化11】

反応図式6

30

40

【0106】

反応図式6に示されているように、中間体(II)と中間体(III)を、標準的なペプチドカップリング条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)又はジクロロメタンなどの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)及び

50

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)及び塩基(一般に、ジイソプロピルエチルアミン)を用いて、周囲温度で3~48時間カップリングさせることにより、中間体(13)を得る。次いで、例えば、トリフルオロ酢酸を用いるか、又は、Bocの場合にはメタノール性塩化水素を用いて、保護基を除去することにより所望のアミン(1)を得る。得られた生成物は、必要に応じて、再結晶、摩砕、分取薄層クロマトグラフィー、W.C. Stillら(J. Org. Chem., 43, 2923 (1978))によって記述されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、又はHPLCによって、望ましくない副生成物から精製する。HPLCで精製した化合物は対応する塩として単離し得る。中間体の精製は同じ方法で行うことができる。

## 【0107】

10

場合により、反応図式6に記載されているカップリング反応から得た中間体(13)は、保護基を除去する前に、例えば、X上の置換基又はR<sup>1</sup>を処理することにより、さらに修飾してもよい。前記処理としては、限定するものではないが、還元反応、酸化反応、アルキル化反応、アシル化反応及び加水分解反応などがあり、これらの反応は、当業者には一般に知られている。

## 【0108】

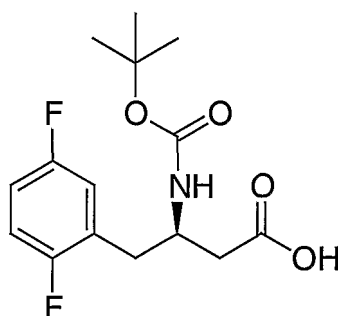
場合により、前記反応図式を行う順番を変えて、反応を促進するか又は望ましくない反応生成物の生成を防ぐことができる。以下の実施例は、本発明のさらに深い理解が得られるように提供されている。以下の実施例は、例証することのみを目的としたものであって、決して、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

20

## 【0109】

## 【化12】

中間体(1)



30

## 【0110】

(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸

ステップA. (R,S)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,5-ジフルオロフェニルアラニン

0.5g(2.49mmol)の2,5-ジフルオロ-DL-フェニルアラニンを5mLのt-ブタノールに溶解させた溶液に、1.5mLの2N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、続いて、543mgの二炭酸ジ-t-ブチルを添加した。得られた反応物を周囲温度で16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を1N塩酸で洗浄した後、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、97:2:1のジクロロメタン:メタノール:酢酸)で精製して、671mgの標題化合物を得た。

40

MS 302(M+1)。

## 【0111】

ステップB. (R,S)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-ジアゾ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オン

2.23g(7.4mmol)の(R,S)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,5-

50

ジフルオロフェニルアラニンを100 mLのジエチルエーテルに溶解させた溶液に、0で、1.37 mL (8.1 mmol)のトリエチルアミン及び0.931 mL (7.5 mmol)のクロロギ酸イソブチルを順次添加し、得られた反応物を前記温度で15分間攪拌した。次いで、ジアゾメタンの冷エーテル溶液を黄色の色が持続するまで添加し、さらに16時間攪拌を続けた。酢酸を滴下して加えることにより余分なジアゾメタンをクエンチした。得られた反応物を酢酸エチルで希釈し、5%塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 4:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、1.5 gのジアゾケトンを得た。

【0112】

【化13】

10

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.43 (bs, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

【0113】

ステップC. (3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸

2.14 g (6.58 mmol)の(R,S)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-アミノ]-1-ジアゾ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オンを100 mLのメタノールに溶解させた溶液に、-30で、3.3 mL (19 mmol)ジイソプロピルエチルアミン及び302 mg (1.32 mmol)の安息香酸銀を順次添加した。得られた反応物を90分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、2N塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し、得られたエナンチオマーを分取キラルHPLC (Chiralpak ADカラム, ヘキサン中の5%エタノール)で分離して、550 mgの所望の(R)-エナンチオマーを得た。前記エナンチオマーは最初に溶離した。この物質を、テトラヒドロフラン:メタノール:1N水性水酸化リチウム(3:1:1)からなる50 mLの混合物に溶解させ、50で4時間攪拌した。反応物を冷却し、5%希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して、360 mgの標題化合物を白色の泡状固体として得た。

20

30

【0114】

【化14】

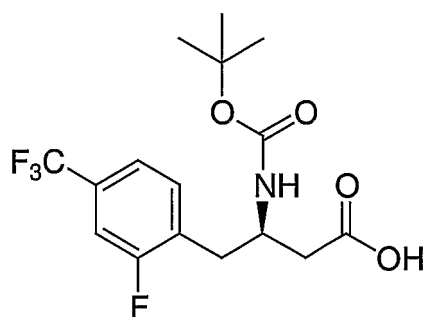
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.10 (bs, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0115】

40

## 【化15】

中間体(2)



10

## 【0116】

(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸

ステップA. (2R,5S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-(2'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-イソプロピルピラジン

3.32 g (18 mmol)の市販されている(2S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピルピラジンを100 mLのテトラヒドロフランに溶解させた溶液に、-70 で、ヘキサン中のブチルリチウムの1.6 M溶液12 mL (19 mmol)を添加した。前記温度で20分間攪拌した後、20 mLのテトラヒドロフラン中の5 g (19.5 mmol)の2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを添加し、攪拌を3時間続けた後、得られた反応物を周囲温度まで昇温させた。水を加えて反応物をクエンチし、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0-5%の酢酸エチル)で精製して、5.5 gの標題化合物を得た。

20

## 【0117】

## 【化16】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-

7.25 (m, 3H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz), 3.33 (dd, 1H,  $J = 4.6, 13.5$  Hz), 3.03 (dd, 1H,  $J = 7, 13.5$  Hz), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.0 (d, 3H,  $J = 7$  Hz), 0.66 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

30

## 【0118】

ステップB. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルアラニン メチルエステル

5.5 g (15 mmol)の(2R,5S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-(2'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-イソプロピルピラジンをアセトニトリル:ジクロロメタン(10:1)からなる50 mLの混合物に溶解させた溶液に、80 mLの1 N水性トリフルオロ酢酸を添加した。得られた反応物を6時間攪拌し、減圧下に有機溶媒を除去した。得られた溶液が塩基性( $> \text{pH } 8$ )になるまで炭酸ナトリウムを添加した。次いで、得られた反応物を100 mLのテトラヒドロフランで希釈し、10 g (46 mmol)の二炭酸ジ-t-ブチルを添加した。得られたスラリーを16時間攪拌し、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20%酢酸エチル)で精製して、5.1 gの標題化合物を得た。

40

## 【0119】

## 【化17】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.28 (m, 3H), 5.10 (bd, 1H), 4.65-3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

## 【0120】

ステップC. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニルアラニン

5.1 g (14 mmol)の(R,S)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニルアラニン メチルエステルをテトラヒドロフラン：メタノール：1N水酸化リチウム(3:1:1)からなる350 mLの混合物に溶解させた溶液を、50℃で4時間攪拌した。得られた反応物を冷却し、5%希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して、4.8 gの標題化合物を得た。

10

## 【0121】

## 【化18】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.45-7.38 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H,  $J = 9.6, 13.5$  Hz), 1.44 (s, 9H).

20

## 【0122】

ステップD. (3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸

3.4 g (9.7 mmol)のステップCの生成物を60 mLのテトラヒドロフランに溶解させた溶液に、0℃で、2.3 mL (13 mmol)のジイソプロピルエチルアミン及び1.7 mL (13 mmol)のクロロギ酸イソブチルを順次添加し、得られた反応物を前記温度で30分間攪拌した。次いで、ジアゾメタンの冷エーテル溶液を黄色の色が持続するまで添加し、さらに16時間攪拌を続けた。酢酸を滴下して加えることにより余分なジアゾメタンをクエンチした。得られた反応物を酢酸エチルで希釈し、5%塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1のヘキサン：酢酸エチル)で精製して、0.5 gのジアゾケトンを得た。0.5 g (1.33 mmol)の前記ジアゾケトンを100 mLのメタノールに溶解させた溶液に、0℃で、0.7 mL (4 mmol)のジイソプロピルエチルアミン及び32 mg (0.13 mmol)の安息香酸銀を順次添加した。得られた反応物を2時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、2N塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し、テトラヒドロフラン：メタノール：1N水性水酸化リチウム(3:1:1)からなる50 mLの混合物に溶解させ、50℃で3時間攪拌した。得られた反応物を冷却し、5%希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して、410 mgの標題化合物を白色の泡状固体として得た。

30

40

## 【0123】

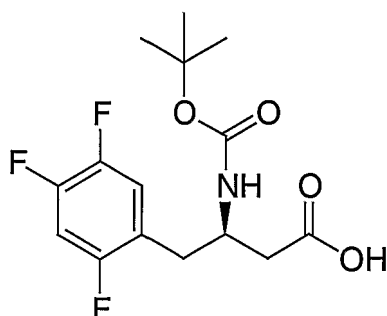
## 【化19】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47-7.33 (m, 3H), 4.88 (bs, 1H), 4.26-3.98 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

## 【0124】

【化20】

中間体(3)



10

【0125】

(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸

ステップA. (2S,5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(2',4',5'-トリフルオロベンジル)ピラジン

中間体(2)のステップAに関して記載されている方法を用いて、3.42 g (18.5 mmol)の(2S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピルピラジンから標題化合物(3.81 g)を調製した。

20

【0126】

【化21】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.99 (d, 3H,  $J = 8$  Hz), 0.62 (d, 3H,  $J = 8$  Hz).

【0127】

ステップB. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニン メチルエステル

30

3.81 g (11.6 mmol)の(2S,5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(2',4',5'-トリフルオロ-ベンジル)ピラジンを20 mLのアセトニトリルに溶解させた溶液に、20 mLの2 N塩酸を添加した。得られた反応物を72時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を30 mLのジクロロメタンに溶解させ、10 mL (72 mmol)のトリエチルアミンと9.68 g (44.8 mmol)の二炭酸ジ-t-ブチルを添加した。得られた反応物を16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、2.41 gの標題化合物を得た。

40

【0128】

【化22】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

【0129】

ステップC. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニン

50

中間体(2)のステップCに関して記載されている方法を用いて、2.41 g (7.5 mmol)の(R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニンメチルエステルから標題化合物(2.01 g)を調製した。

MS(M+1)-BOC220.9。

【0130】

ステップD. (3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸

0.37 g (1.16 mmol)の(R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニンを10 mLのジエチルエーテルに溶解させた溶液に、-20 で、0.193 mL (1.3 mmol)のトリエチルアミン及び0.18 mL (1.3 mmol)のクロロギ酸イソブチルを順次添加し、得られた反応物を前記温度で15分間攪拌した。次いで、ジアゾメタンの冷エーテル溶液を黄色の色が持続するまで添加し、さらに1時間攪拌を続けた。酢酸を滴下して加えることにより余分なジアゾメタンをクエンチした。得られた反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 3:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、0.36 gのジアゾケトンを得た。0.35 g (1.15 mmol)の前記ジアゾケトンを12 mLの1,4-ジオキサン:水(5:1)に溶解させた溶液に、26 mg (0.113 mmol)の安息香酸銀を添加した。得られた溶液を2時間超音波処理した後、酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 97:2:1のジクロロメタン:メタノール:酢酸)で精製して、401 mgの標題化合物を得た。

【0131】

【化23】

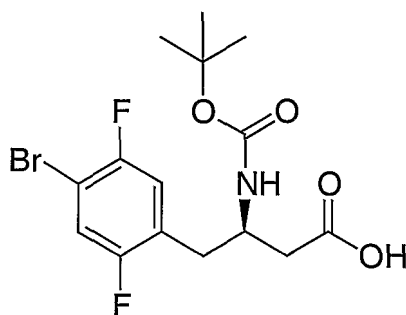
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (m, 1H), 6.95 (m,

1H), 5.06 (bs, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

【0132】

【化24】

中間体(4)



【0133】

(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸

ステップA. 4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジルブロミド

2 g (8.44 mmol)の4-ブromo-2,5-ジフルオロ安息香酸(Ishikawaら(Kogyo Kagaku Zasshi, pg 972-979, 1970)の方法に準じて調製したものを)20 mLのテトラヒドロフランに溶解させた溶液に、40 mLのボラン-テトラヒドロフラン錯体1 M溶液を添加した。得られた溶液を64時間加熱還流し、周囲温度まで冷却し、100 mLのメタノール



ルを添加した。次いで、反応物をさらに2時間加熱し、冷却し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、1.6 gの4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジルアルコールを得た。1.3 g (5.6 mmol)の4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジルアルコールを20 mLのジクロロメタンに溶解させた溶液に、0 で、2.27 g (6.7 mmol)の四臭化炭素及び1.8 g (6.7 mmol)のトリフェニルホスフィンを添加した。得られた反応物を前記温度で2時間攪拌し、減圧下に溶媒を除去した。残留物を100 mLのジエチルエーテルと一緒に攪拌した。得られた溶液を濾過し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、1.5 gの標題化合物を得た。

【0134】

ステップB. (2S,5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(4'-ブromo-2',5'-ジフルオロベンジル)ピラジン

中間体(2)のステップAに関して記載されている方法を用いて、0.865 g (4.7 mmol)の(2S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピルピラジン及び1.5 g (5.2 mmol)の4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジルブロミドから標題化合物(1.61 g)を調製した。

【0135】

【化25】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.01 (d, 3H,  $J = 8$  Hz), 0.65 (d, 3H,  $J = 8$  Hz).

【0136】

ステップC. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニルアラニン メチルエステル

1.61 g (4.14 mmol)の(2S,5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(4'-ブromo-2',5'-ジフルオロベンジル)ピラジンを10 mLのアセトニトリルに溶解させた溶液に、10 mLの2N塩酸を添加した。得られた反応物を16時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を30 mLのジクロロメタンに溶解させ、5.6 mL (40 mmol)のトリエチルアミン及び2.2 g (10 mmol)の二炭酸ジ-t-ブチルを添加した。得られた反応物を16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、1.22 gの標題化合物を得た。

【0137】

【化26】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.15 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

【0138】

ステップD. (R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニルアラニン

中間体(2)のステップCに関して記載されている方法を用いて、1.4 g (3.5 mmol)の(R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニルアラニン メチルエステルから標題化合物(1.34 g)を調製した。

MS ( $M + 1$ ) 380.3及び382.3。

10

20

30

40

50

## 【0139】

ステップE. (3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(4'-プロモ-2',5'-ジフルオロフェニル)ブタン酸

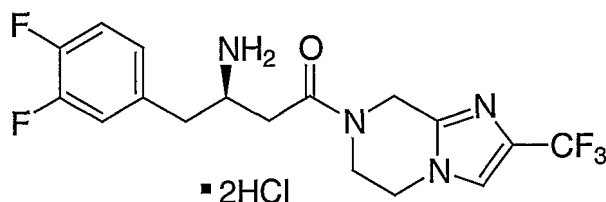
中間体(3)のステップDに関して記載されている方法を用いて、0.6 g (1.57 mmol)の(R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-プロモ-2,5-ジフルオロフェニルアラニンから標題化合物(0.36 g)を調製した。

MS (M+1) 394.1 及び 396.1。

## 【実施例1】

## 【0140】

## 【化27】



## 【0141】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-]ピラジン・二塩酸塩

ステップA. 2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-]ピラジン

2-アミノピラジン(5.25 g, 55.2 mmol)をエタノール(120 mL)に溶解させた溶液に、1-プロモ-3,3,3-トリフルオロアセトン(5.73 mL, 55.2 mmol)を添加した。得られた反応物を還流温度で20時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させた。水相を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 1:1の酢酸エチル:ヘキサンの後, 100%酢酸エチル)で精製して、2.35 gの標題化合物を固体として得た。

## 【0142】

## 【化28】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (m, 2H), 8.13(m, 1H), 9.22 (s, 1H). ESI-MS 188 (M+1).

## 【0143】

ステップB. 2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-]ピラジン

2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-]ピラジン(2.0 g, 10.46 mmol, ステップAから得たもの)をメタノール(100 mL)に溶解させた溶液に、10%パラジウム/炭素(400 mg)を添加した。得られた混合物を、大気水素下、周囲温度で14時間攪拌し、次いで、セライトで濾過し、メタノールで3回洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル中の10%メタノール, 次いで、1%の水性水酸化アンモニウムを含むクロロホルム中の15%メタノール)で精製して、1.33 gの標題化合物を固体として得た。

## 【0144】

## 【化29】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93 (bs, 1H), 3.26 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=5.5 Hz), 4.10 (s, 1H), 7.16 (s, 1H). ESI-MS 192 (M+1).

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 5 】

ステップC. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン

2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(64.3 mg, 0.34 mmol, ステップBから得たもの)及び[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタン酸(105.9 mg, 0.34 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解させた溶液に、0 で、HOBt(54.5 mg, 0.42 mmol)を添加した。得られた反応物を0 で10分間攪拌し、次いで、EDC(96.6 mg, 0.50 mmol)を添加した。氷浴を除去した後、反応物を周囲温度で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、HPLC(Gilson; YMC-Pack Pro C18カラム, 100 x 20 mm I.D.; 溶媒の勾配 10%のアセトニトリル, 90%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸から, 90%のアセトニトリル, 10%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸)で精製して、115 mgの標題化合物を泡状固体として得た。

10

## 【 0 1 4 6 】

【化30】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H), 2.62 (m, 2H), 2.86 (m, 2H) 3.34 (bs, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.05 (m, 4H). 4.85 (m, 1H) 5.30-5.38 (m, 1H) 6.97 (m, 3H), 7.28 (m, 1H). LC/MS 489 (M+1).

20

## 【 0 1 4 7 】

ステップD. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(110.8 mg, 0.226 mmol, ステップCから得たもの)に、塩化水素で飽和している2 mLのメタノールを添加した。得られた反応物を周囲温度で1時間攪拌し、濃縮して、89.5 mgの標題化合物を泡状固体として得た。

30

## 【 0 1 4 8 】

【化31】

 $^1\text{H NMR}$ 

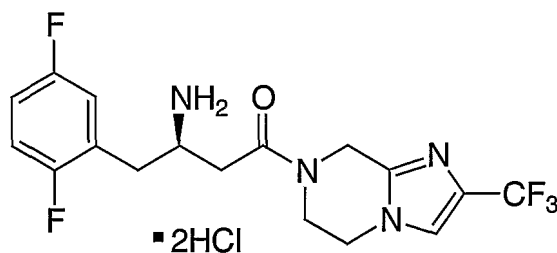
(500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.97-3.10 (m, 4H), 3.91-4.34 (m, 5H), 4.90-5.04 (m, 2H), 7.16-7.33 (m, 2H), 8.01-8.08 (m, 1H). ESI-MS 389 (M+1).

## 【実施例2】

40

## 【 0 1 4 9 】

【化32】



50

## 【 0 1 5 0 】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

ステップA. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン

精製方法以外は実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、DMF(6mL)中の2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(277mg, 1.45mmol, 実施例1のステップBから得たもの)、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(中間体(1), 416mg, 1.32mmol)、DIPEA(226mg, 1.58mol)、HOBT(216mg, 1.98mol)及びHATU(753mg, 1.98mol)から標題化合物を調製した。得られた化合物を分取TLC(シリカゲル, 酢酸エチル中の20%ヘキサンの後, ジクロロメタン中の10%メタノール)で精製して、360mgの標題化合物を泡状固体として得た。

10

## 【 0 1 5 1 】

## 【化33】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 2.62 (m, 2H), 2.88 (m, 2H) 3.88-4.16 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 4.85 (m, 1H) 5.26-5.39 (m, 1H) 6.90 (bs, 1H), 7.06(m, 2H), 7.24(m, 1H). ESI-MS 489 (M+1).

20

## 【 0 1 5 2 】

ステップB. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、塩化水素で飽和している1.5mLのメタノール中の7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(349.8mg, 0.72mol, ステップAから得たもの)から標題化合物を調製した。溶媒を蒸発させて、299mgの標題化合物を泡状固体として得た。

30

## 【 0 1 5 3 】

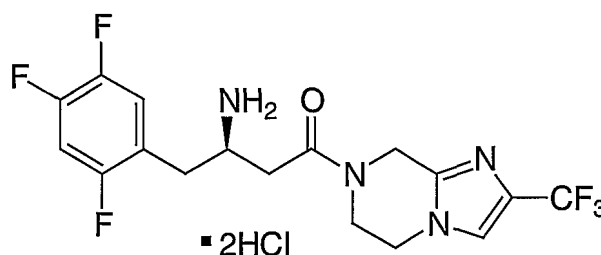
## 【化34】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.10-3.17 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.94-4.22 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 4.91-5.48 (m, 2H), 7.07-7.23 (m, 3H), 8.05 (m, 1H). ESI-MS 389(M+1).

## 【 実施例 3 】

## 【 0 1 5 4 】

## 【化35】



## 【 0 1 5 5 】

50

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

ステップA. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン

実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、4 mLのジクロロメタン中の2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(31.7 mg, 0.166 mmol, 実施例1のステップBから得たもの)、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸(中間体(3), 57 mg, 0.166 mmol)、HOBt(26.9 mg, 0.199 mmol)及びEDC(47.8 mg, 0.249 mmol)から標題化合物を調製した。分取TLC(シリカゲル, 100%酢酸エチルの後, ジクロロメタン中の10%メタノール)で精製して、40 mgの標題化合物を泡状固体として得た。

【0156】

【化36】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.93 (m, 1H) 4.04-4.24 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.35 (m, 1H) 4.97-5.48 (m, 2H) 7.22 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.04 (m, 1H). ESI-MS 507 (M+1).

【0157】

ステップB. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、塩化水素で飽和している1.5 mLのメタノール中の7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(38 mg, 0.075 mmol, ステップAから得たもの)から標題化合物を調製した。溶媒を蒸発させて、34 mgの標題化合物を泡状固体として得た。

【0158】

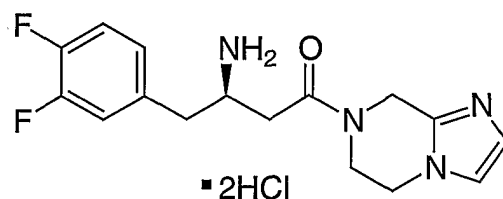
【化37】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.59-2.66 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.89-4.16-4.22 (m, 5H), 4.70-4.84 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.24 (m, 1H). ESI-MS 407(M+1).

【実施例4】

【0159】

【化38】



【0160】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

ステップA. イミダゾ[1,2- ]ピラジン

10

20

30

40

50

2-アミノピラジン(2.0 g, 21.03 mmol)をエタノール(40 mL)に溶解させた溶液に、2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン(2.5 mL, 21.03 mmol)を添加した後、濃塩酸を5滴添加した。14時間還流した後、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させ、水相を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(100%酢酸エチル, 酢酸エチル中の10%メタノール, 次いで、ジクロロメタン中の10%メタノール)で精製して、536 mgの標題化合物を固体として得た。

【0161】

【化39】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70

(bs, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 9.12 (s, 1H).

10

【0162】

ステップB. 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-]ピラジン

実施例1のステップBにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、メタノール(50 mL)中のイミダゾ[1,2-]ピラジン(500 mg, 4.20 mmol, ステップAから得たもの)及び酸化白金(250 mg)から標題化合物を調製した。濃縮することにより、標題化合物(512 mg)を粘性の油状物として得た。

20

【0163】

【化40】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

3.37 (t, 1H,  $J=5.5$  Hz), 4.18 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 4.88 (s, 1H), 7.27 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.33 (d, 1H).

【0164】

ステップC. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-]ピラジン

30

実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、5 mLのジクロロメタン中の5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-]ピラジン(31.3 mg, 0.254 mmol, ステップBから得たもの)、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタン酸(80 mg, mmol)、DIPEA(32.8 mg, 0.254 mmol)、HOBT(41.2 mg, 0.305 mmol)及びEDC(73 mg, 0.381 mmol)から標題化合物を調製した。HPLC(Gilson; YMC-Pack Pro C18カラム, 100 x 20 mm I.D.; 溶媒の勾配系 10%のアセトニトリル, 90%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸から, 90%のアセトニトリル, 10%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸)で精製して、75 mgの標題化合物を粘性の油状物として得た。

40

【0165】

【化41】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.38 (s, 9H), 2.05 (bs, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.89 (m, 2H) 3.81-4.04 (m, 5H), 4.64-4.88 (m, 2H). 5.38 (m, 1H) 6.88 (m, 2H), 7.05 (m, 3H). ESI-MS 421 (M+1).

【0166】

ステップD. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,

50

6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン・二塩酸塩

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、塩化水素で飽和している1.5 mLのメタノール中の7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2- ]ピラジン(72 mg, 0.171 mmol, ステップCから得たもの)から標題化合物を調製した。濃縮することにより、66 mgの標題化合物を泡状固体として得た。

【0167】

【化42】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.96-3.13 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.13

(m, 2H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.90-5.04 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 3H),

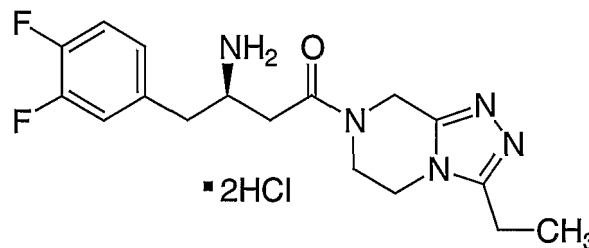
7.58 (m, 1H). ESI-MS 321 (M+1).

10

【実施例5】

【0168】

【化43】



20

【0169】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・二塩酸塩

ステップA. 8-クロロ-3-エチル-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン

文献(Huynh-Dinh ら, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1028)に記載されている方法に類似した方法を用いて2,3-ジクロロピラジンとヒドラジンから調製した3-クロロ-2-ヒドラジノピラジン(3.0 g, 20.75 mmol)に、8 mLのオルトプロピオン酸トリエチルを添加した。10時間還流した後、得られた反応物を周囲温度まで冷却し、沈澱物を濾過した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー(100%酢酸エチルの後、酢酸エチル中の10%メタノール)で精製して、2.73 gの標題化合物を固体として得た。

30

【0170】

【化44】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (t, 3H, J=7.6

Hz), 3.16 (q, 2H, J=7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J=4.5 Hz), 7.83 (d, 1H, J=4.8 Hz).

40

【0171】

ステップB. 3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・塩酸塩

水素(50 psi)下、パール振とう機(paar shaker)内に14時間維持した200 mLのメタノール中の8-クロロ-3-エチル-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(2.70 g, 14.8 mmol, ステップAから得たもの)及び酸化白金(0.4 g)から標題化合物を調製した。セライトで濾過した後、濃縮して、標題化合物を固体として得た。

【0172】

## 【化45】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.36 (t, 3H,  $J=6.0$  Hz), 2.84 (q, 2H,  $J=6.0$  Hz), 3.70 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz), 4.28 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz), 4.06 (s, 2H). ESI-MS 153 (M+1).

## 【0173】

ステップC. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-]ピラジン

実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、20 mL のジクロロメタン中の3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-]ピラジン・塩酸塩(400 mg, 2.12 mmol, ステップBから得たもの)、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタン酸(668 mg, 2.12 mmol)、DIPEA(1.1 mL, 4.24 mmol)、HOBt(343.8 mg, 2.54 mmol)及びEDC(609.6 mg, 3.18 mmol)から標題化合物を調製した。得られた粗生成物をHPLC(Gilson; YMC-Pack Pro C18カラム, 100×20 mm I.D.; 溶媒の勾配 10%のアセトニトリル, 90%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸から, 90%のアセトニトリル, 10%の水及び0.1%のトリフルオロ酢酸)で精製して、366.3 mgの標題化合物を粘性の油状物として得た。

10

20

## 【0174】

## 【化46】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31-1.34 (m, 12H), 2.67-2.92 (m, 6H), 4.03-4.12 (m, 4H), 5.03-5.31 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (m, 2H). ESI-MS 450 (M+1).

## 【0175】

ステップD. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-]ピラジン・二塩酸塩

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、塩化水素で飽和している1.5 mLのメタノール中の7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-]ピラジン(30 mg, 0.067 mmol, ステップCから得たもの)から標題化合物を調製した。溶媒を蒸発させて、28 mgの標題化合物を粘性の油状物として得た。

30

## 【0176】

## 【化47】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.45 (t, 3H), 2.93-3.07 (m, 6H), 3.90-4.31 (m, 5H), 5.08 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.31 (m, 2H). ESI-MS 350 (M+H).

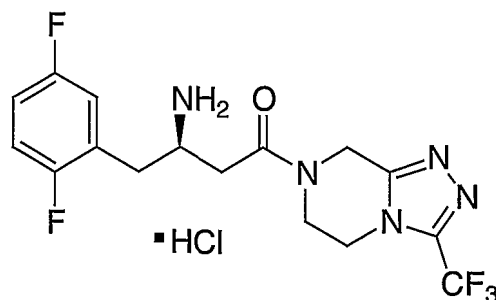
40

## 【実施例6】

## 【0177】



【化48】



【0178】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・塩酸塩

ステップA. 3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン

文献(P.J. Nelson 及び K.T. Potts, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3243; 但し、粗生成物を10%メタノール/ジクロロメタン中に抽出し、濾過し、濾液を濃縮し、次いで、100%酢酸エチルとその後ジクロロメタン中の10%メタノールで溶離させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した)に記載されている方法に類似した方法を用いて2-クロロピラジンとヒドラジンから調製した2-ヒドラジノピラジン(820mg, 7.45mmol)、TFA(2.55g, 22.4mmol)及びポリリン酸(10mL)の混合物を攪拌しながら18時間140℃に加熱した。得られた溶液を氷に添加し、水酸化アンモニウムを添加して中和した。得られた水溶液を酢酸エチルで3回抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 1:1のヘキサン:酢酸エチルの後, 100%の酢酸エチル)にかけて、標題化合物を固体(861mg)として得た。

【0179】

【化49】

 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 

8.17~8.20 (m, 2H), 9.54 (s, 1H). LC/MS (M+1) 189.

【0180】

ステップB. 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン

3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(540mg, 2.87mmol, ステップAから得たもの)を、大気水素下、エタノール(10mL)中で、触媒として10%Pd/C(200mg)を用いて周囲温度で18時間水素化した。セライトで濾過した後、濃縮して、暗色の油状物を得た。前記油状物にジクロロメタンを添加して、不溶性の黒色の沈澱物を濾過して除去した。濾液を濃縮することにより、標題化合物を油状物(495mg)として得た。

【0181】

【化50】

 $^1\text{H NMR}$ 

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (br, 1H), 3.29 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.09 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 4.24 (s, 2H). LC/MS (M+1) 193.

【0182】

ステップC. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン

実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(中間体(1), 50mg, 0.16mmol)及び3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(30mg, 0.16mmol)から標題化合物を調製した。得られた粗生成物を分取TLC(シリカゲル, 100%酢酸エチルの後, 10%メタノール/ジクロロメタン(2x))で精製して、標題化合物(38.1mg)を固体として得た。

【0183】

【化51】

10

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (s, 9H),  
2.57~3.05 (m, 4H), 3.85~4.30 (m, 5H), 4.90 (s, 1H), 4.95~5.15 (m, 1H), 5.22~5.40  
(br, 1H), 6.86~7.24 (m, 3H). LC/MS (M+1-t-Boc) 390.

【0184】

ステップD. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・塩酸塩

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(19.1mg, 0.039mmol, ステップCから得たもの)から標題化合物を調製した。濃縮することにより、標題化合物(16.1mg)を固体として得た。

20

【0185】

【化52】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

2.75~3.16 (m, 4H), 3.86~4.35 (m, 5H), 4.95~5.05 (m, 2H), 7.03~7.20 (m, 3H).

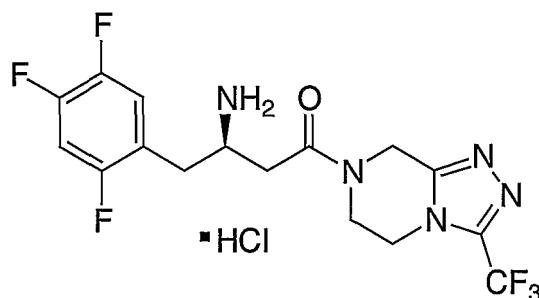
30

LC/MS (M+1) 390.

【実施例7】

【0186】

【化53】



40

【0187】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・塩酸塩

ステップA. 7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テト

50

ラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン

実施例1のステップCにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸(中間体(3), 50.1 mg, 0.15 mmol)及び3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(39.2 mg, 0.20 mmol)から標題化合物を調製した。得られた粗生成物を分取TLC(シリカゲル, 100%酢酸エチル)で精製して、標題化合物(29 mg)を固体として得た。

【0188】

【化54】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.37 (s, 9H), 2.61~3.00 (m, 4H), 3.92~4.30 (m, 5H), 4.93 (s, 1H), 4.95~5.12 (m, 1H), 5.22~5.35 (br, 1H), 6.83~6.95 (m, 1H), 7.02~7.12 (m, 1H). LC/MS (M+1-t-Bu) 452.

10

【0189】

ステップB. 7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン・塩酸塩

20

実施例1のステップDにおいて記載されている方法に類似した方法を用いて、7-[(3R)-3-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3- ]ピラジン(22 mg, 0.039 mmol, ステップAから得たもの)から標題化合物を調製した。濃縮することにより、標題化合物(16.5 mg)を固体として得た。

【0190】

【化55】

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.75~3.15 (m, 4H), 3.82~4.35 (m, 5H), 4.90~5.05 (m, 2H), 7.16~7.25 (m, 1H), 7.30~7.42 (m, 1H). LC/MS (M+1) 408.

30

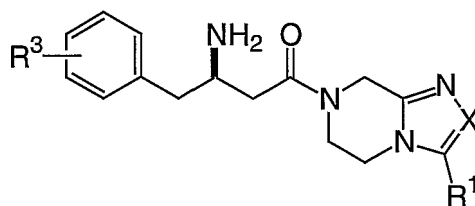
【0191】

実施例1~実施例7に関して略述した方法に本質的に従って、表1に記載してある化合物を調製した。

【0192】

【表 1】

表 1



実施例	R <sup>3</sup>	X	R <sup>1</sup>	MS (M+1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F,4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF <sub>3</sub>	H	371
12	3-F,4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F,4-F	C-Ph	H	397
14	3-F,4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F,4-F	C-(3-F,4-F-Ph)	H	433
16	3-F,4-F	C-(4-OCF <sub>3</sub> -Ph)	H	481
17	3-F,4-F	C-C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F,4-F	N	Et	336
20	2-F	N	Me	318

10

20

30

40

21	2-F,5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304
23	3-F,4-F	N	H	322
24	3-F,4-F	N	CF <sub>3</sub>	390
25	2-F,4-CF <sub>3</sub>	N	CF <sub>3</sub>	440
26	3-F,4-F	N	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	404
27	2-F,5-F	N	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	404
28	2-F	CH	CH <sub>2</sub> Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF <sub>3</sub>	C-CF <sub>3</sub>	H	439
31	2-F,4-F,5-F	C-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	379
32	4-Br,2-F,5-F	C-CF <sub>3</sub>	H	467, 469
33	4-Br,2-F,5-F	N	CF <sub>3</sub>	468, 470

10

20

## 【 0 1 9 3 】

幾つかの特定の実施形態に関して本発明を説明し例示してきたが、当業者は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく方法及びプロトコルに対して様々な応用、変更、修正、置換、削除又は付加を行ってもよいことを理解するであろう。例えば、適応症のいずれかを上記した本発明化合物で治療される哺乳動物の反応性は多様であることから、本明細書中で上記した特定の投与量以外の有効な投与量も適用可能であり得る。観察される特定の薬理学的な反応は、選択した特定の活性化合物又は製薬用担体の有無に応じて若しくは依存して、さらに、製剤のタイプ及び用いた投与方法に応じて若しくは依存して変化し得る。得られる結果におけるそのような期待される変動又は差異は、本発明の目的及び実践に従って予想されるものである。従って、本発明は以下の特許請求の範囲に示された範囲によって定義されるものであり、当該特許請求の範囲は合理的に広く解釈されるものである。

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10
<b>A 6 1 P</b>	<b>5/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 5/06
<b>A 6 1 P</b>	<b>5/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 5/28
<b>A 6 1 P</b>	<b>5/50</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 5/50
<b>A 6 1 P</b>	<b>7/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 7/00
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/08
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10 1 0 1
<b>A 6 1 P</b>	<b>13/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12
<b>A 6 1 P</b>	<b>13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08
<b>A 6 1 P</b>	<b>15/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12
<b>A 6 1 P</b>	<b>19/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 15/16
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28
<b>A 6 1 P</b>	<b>31/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18
<b>A 6 1 P</b>	<b>37/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 エドモンドソン, スコット・デー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 フイツシャー, マイケル・エイチ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 キム, ドウソブ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 マツコス, マルコム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 パーミー, エマ・アール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ウイーバー, アン・イー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シュー, チンヨウ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 關 政立

(56)参考文献 特表2001-500838(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/04

A61K 31/4985