

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4491346号
(P4491346)

(45) 発行日 平成22年6月30日(2010.6.30)

(24) 登録日 平成22年4月9日(2010.4.9)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 487/04 (2006.01) C O 7 D 487/04 1 4 5

請求項の数 17 (全 65 頁)

(21) 出願番号	特願2004-543095 (P2004-543095)	(73) 特許権者	390023526
(86) (22) 出願日	平成15年10月3日(2003.10.3)		メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー ポレイション
(65) 公表番号	特表2006-504732 (P2006-504732A)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O 7065-0907、ローウエイ、イース ト・リンカーン・アベニュー・126
(43) 公表日	平成18年2月9日(2006.2.9)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/031287		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02004/032836	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成16年4月22日(2004.4.22)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成18年4月7日(2006.4.7)	(74) 代理人	100103920
(31) 優先権主張番号	60/416,558		弁理士 大崎 勝真
(32) 優先日	平成14年10月7日(2002.10.7)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

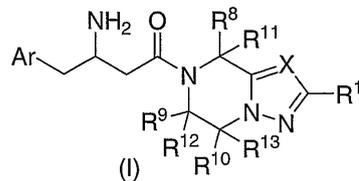
(54) 【発明の名称】 抗糖尿病ペーアミノ複素環ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中、

各 n は独立して 0、1、又は 2 であり；

X は N であり；

Ar は 1 ~ 5 個の R³ 置換基で置換されたフェニルであり；

R¹ は

水素、

ハロゲン、

シアノ、

C₁₋₁₀ アルキル (ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲ

ンで置換されていてもよい)、

C_{1-10} アルコキシ(ここでアルコキシは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシ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てもよい)、

C_{1-10} アルキルチオ(ここでアルキルチオは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシ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てもよい)、

C_{2-10} アルケニル(ここでアルケニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシから選択される1~5個の置換基で置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n COOH$ 、

$(CH_2)_n COOC_{1-6}$ アルキル、

$(CH_2)_n CONR^4 R^5$ {式中、 R^4 及び R^5 は水素、テトラゾリル、チアゾリル、

$(CH_2)_n$ - フェニル、 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1

~5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよく；

又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい}；

$(CH_2)_n - NR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - OCONR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - SO_2 NR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - SO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 SO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 CONR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 COR^7$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 CO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - COR^6$ 、

$(CH_2)_n$ - アリール(ここでアリールは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、CN、ヒドロキシ、 $NR^7 SO_2 R^6$ 、 $SO_2 R^6$ 、 $CO_2 H$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、及び C_{1-6} アルキルオキシカルボニ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いてもよい)、

$(CH_2)_n$ - ヘテロアリール(ここでヘテロアリールは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n$ - ヘテロシクリル(ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n - C_{3-6}$ シクロアルキル(ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)よりなる群から各々独立して選択され；

10

20

30

40

50

R^1 におけるいずれものメチレン (CH_2) 炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^3 は

水素、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、及び

10

置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシよりなる群から独立して選択され；

R^6 はテトラゾリル、チアゾリル、 $(CH_2)_n$ -フェニル、 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく、 R^6 におけるいずれものメチレン (CH_2) 炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく；

20

各 R^7 は水素又は R^6 であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は

水素、

シアノ、

$(CH_2)_n COOH$ 、

$(CH_2)_n COOC_{1-6}$ アルキル (ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン及びフェニ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いてもよい)、

30

C_{1-10} アルキル (ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、及びフェニル- C_{1-3} アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n$ -アリアル (ここでアリアルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

40

$(CH_2)_n$ -ヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル (ここでシクロアルキルは置換されていなくても

50

よいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

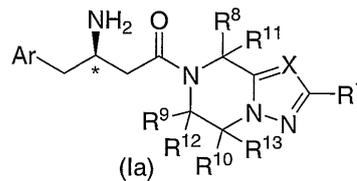
(CH_2)_nCONR⁴R⁵{式中、R⁴及びR⁵は水素、テトラゾリル、チアゾリル、(CH_2)_n-フェニル、(CH_2)_n- C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよく；
又はR⁴及びR⁵はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい}よりなる群から各々独立して選択され；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、又はR¹³におけるいずれものメチレン(CH_2)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される1~2個の基で置換されていてもよい]の化合物又は医薬的に許容可能なその塩

【請求項2】

式Ia:

【化2】

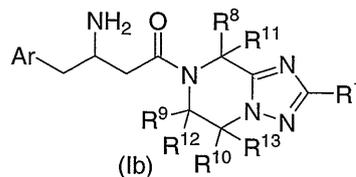


(式中、*を付した炭素原子はR配置であり、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は請求項1に定義した通りである)の請求項1に記載の化合物

【請求項3】

式Ib:

【化3】



(式中、Ar、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は請求項1に定義した通りである)の請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式Ic:

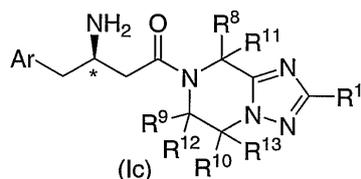
10

20

30

40

【化4】

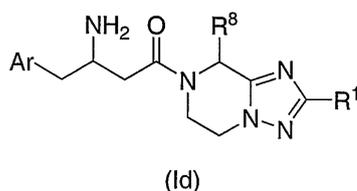


(式中、*を付した炭素原子はR配置であり、Ar、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は請求項1に定義した通りである)の請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式Id:

【化5】



(式中、Ar、R¹、及びR⁸は請求項1に定義した通りである)の請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R³が水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、及びメチルよりなる群から群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R³が水素、フルオロ、及びクロロよりなる群から群から選択される請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R³が水素又はフルオロである請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R¹が

水素、

C₁₋₆アルキル(ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1~5個のフッ素で置換されていてもよい)、

(CH₂)_n-フェニル(ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

C₃₋₆シクロアルキル(ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)よりなる群から選択され;
R¹におけるいずれものメチレン(CH₂)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R¹が

水素、

メチル、

エチル、

10

20

30

40

50

ジフルオロメチル、
 トリフルオロメチル、
 CH_2CF_3 、
 CF_2CF_3 、
 フェニル、及び

シクロプロピルよりなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 が水素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フェニル、及びシクロプロピルよりなる群から選択される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} が各々水素であり、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} が水素、

C_{1-6} アルキル（置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及びフェニル C_{1-3} アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい）、

$(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_{1-6}$ アルキル（ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン及びフェニ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いてもよい）、

$(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$ { 式中、 R^4 及び R^5 は水素、テトラゾリル、チアゾリル、 $(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく；又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい}；

$(\text{CH}_2)_n$ -フェニル（ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい）、

$(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロアリール（ここでヘテロアリールは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい）、

$(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリル（ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい）、

$(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル（ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている）よりなる群から各々独立して選択され

；

10

20

30

40

50

R^8 、 R^9 、又は R^{10} におけるいずれものメチレン(CH_2)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される1~2個の基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R^8 、 R^9 、及び R^{10} が
水素、

C_{1-3} アルキル(置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及びフェニル- C_{1-3} アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_nCOOH、

(CH_2)_nCOOC₁₋₆アルキル(ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、フェニルでもよい)、

(CH_2)_nCONR⁴R⁵{式中、 R^4 及び R^5 は水素及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、前記アルキルは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよく；

又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい}；

(CH_2)_n-フェニル(ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_n-ヘテロアリール(ここでヘテロアリールは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により1~5個のハロゲンで置換されている)、

(CH_2)_n-ヘテロシクリル(ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により1~5個のハロゲンで置換されている)、

(CH_2)_n- C_{3-6} シクロプロピルよりなる群から各々独立して選択され；

R^8 、 R^9 、又は R^{10} におけるいずれものメチレン(CH_2)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される1~2個の基で置換されていてもよい請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R^8 、 R^9 、及び R^{10} が
水素、

CH_3 、

CH_2CH_3 、

CH_2 -シクロプロピル、

CHF -シクロプロピル、

$CH(OH)$ -シクロプロピル、

CH_2OCH_2Ph 、

$CH_2(4-F-Ph)$ 、

10

20

30

40

50

CH_2 (4 - CF_3 - Ph)、
 CH_2 - [1, 2, 4]トリアゾール - 4 - イル、
 CH_2 - (イミダゾール - 1 - イル)、
 CH_2 - (ピラゾール - 1 - イル)、
 CH_2 - COOCH_2Ph 、
 CH_2 - COOH 、
 CH_2 - CONMe_2 、及び
 CH_2OCH_3 よりなる群から各々独立して選択される請求項 1 3 に記載の化合物。

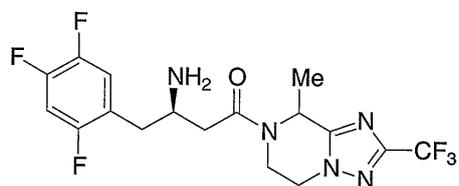
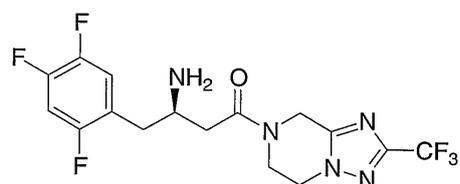
【請求項 1 5】

R^9 及び R^{10} が各々独立して水素又はメチルである請求項 1 4 に記載の化合物。

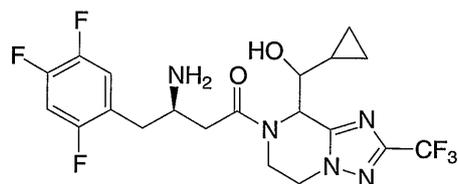
10

【請求項 1 6】

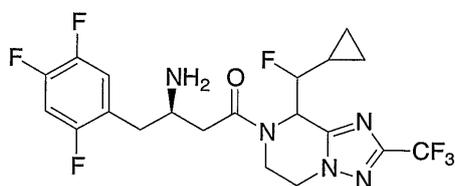
【化 6】

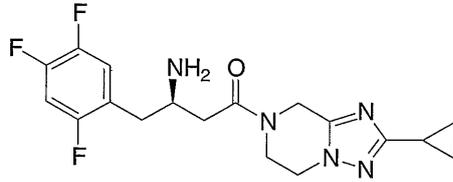
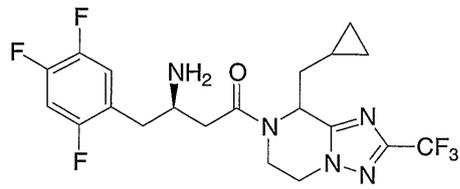


20

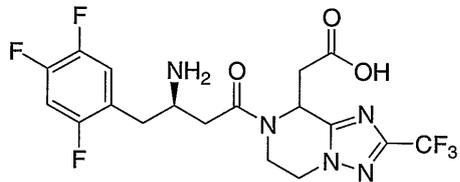
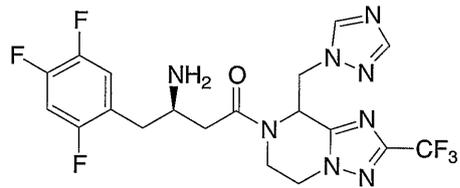


30

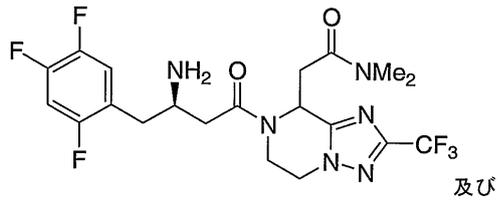




10

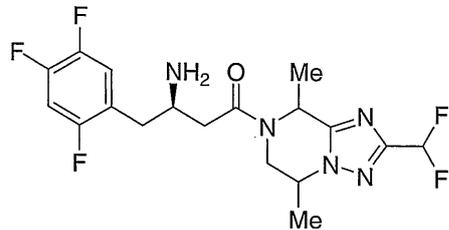


20



及び

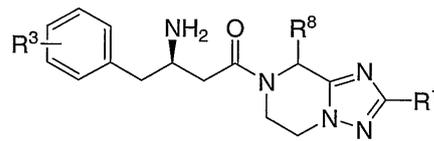
30



よりなる群から選択される請求項4に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩。

【請求項17】

【表 1】



R^3	R^8	R^1
2-F,5-F	H	CF ₃
2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-CF ₃ -Ph)	CF ₃
2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃
3-F,4-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃
3-F,4-F	CHOH(cPr)	CF ₃
2-F,4-F,5-F	H	CF ₃
2-F,4-F,5-F	CH ₂ OCH ₂ Ph	CF ₃
3-F,4-F	CH ₂ (1,2,4- トリフルオロフェニル)	CF ₃
2-F,4-F,5-F	CH ₂ (イミダゾール-1-イル)	CF ₃

10

20

2-F,4-F,5-F	CH ₂ (ピリジン-1-イル)	CF ₃
2-F,5-F	Me	CF ₃
2-F,4-F,5-F	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CF ₃
2-F,4-F,5-F	H	CHF ₂
2-F,4-F,5-F	Me	CHF ₂
2-F,4-F,5-F	CH ₂ OMe	CF ₃

30

よりなる群から選択される構造式の請求項 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

40

【背景技術】

【0001】

糖尿病とは複数の原因因子に起因し、絶食状態又は経口グルコース負荷試験時のグルコース投与後の血漿グルコース値の上昇又は高血糖症を特徴とする疾患プロセスのことである。持続性又は無制御な高血糖症は罹患率と死亡率の増加と早発に結び付けられる。多くの場合にグルコース恒常性異常は脂質、リポ蛋白質及びアポリポ蛋白質代謝の変化や他の代謝及び血流疾患に直接及び間接的に結び付けられる。従って、2型糖尿病患者は冠状動脈性心臓病、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経症、及び網膜症等の大血管及び微小血管合併症の危険が特に高い。従って、糖尿病の臨床管理及び治療にはグルコース恒常性、脂質代謝及び高血圧の治療抑制が極めて重要である。

50

【 0 0 0 2 】

糖尿病には2種類の型が一般に認められている。1型糖尿病ないしインスリン依存性糖尿病（I D D M）では、患者はグルコース利用を調節するホルモンであるインスリンを殆ど又は全く産生しない。2型糖尿病ないし非インスリン依存性糖尿病（N I D D M）では、患者の血漿インスリン値は非糖尿病患者に比較して同等以上のことが多いが、これらの患者は筋肉、肝臓及び脂肪組織である主要インスリン感受性組織でグルコース及び脂質代謝に対するインスリン刺激効果に抵抗性を生じており、血漿インスリン値は高いが、著しく高いインスリン抵抗性を抑えるためには不十分である。

【 0 0 0 3 】

インスリン抵抗性は主にインスリン受容体数の減少に起因するのではなく、まだ解明されていないインスリン受容体結合後の欠陥に起因する。このインスリン応答に対する抵抗性の結果、筋肉におけるグルコース取込み、酸化及び貯蔵のインスリン活性化が不十分になり、脂肪組織における脂肪分解と肝臓におけるグルコース産生及び分泌のインスリン抑制が不十分になる。

【 0 0 0 4 】

2型糖尿病に利用可能な治療は多年来実質的に変わらず、限界が認められている。運動と食物摂取カロリーの低下は糖尿病症状を劇的に改善するが、座りがちな生活習慣と特に飽和脂肪含量の高い食物の過剰な消費が定着していることからこの治療のコンプライアンスは非常に低い。インスリン分泌を増すように膵臓細胞を刺激するスルホニル尿素（例えばトルブタミドやグリピジド）やメグリチニドの投与、及び/又はスルホニル尿素やメグリチニドが無効な場合にはインスリン注射により血漿インスリン値を上昇させると、インスリン抵抗性組織自体を刺激するに十分に高いインスリン濃度に行うことができる。しかし、インスリン又はインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素やメグリチニド）の投与の結果として血漿グルコース値が危険なほど低レベルになったり、血漿インスリン値がもっと上昇することによりインスリン抵抗性レベルが増加する恐れがある。ピグアニドはインスリン感受性を増加することにより高血糖症をある程度改善する。しかし、2種のピグアニドであるフェンホルミンとメトホルミンは乳酸アシドーシスや悪心/下痢を誘発する恐れがある。メトホルミンはフェンホルミンよりも副作用が少なく、2型糖尿病の治療に処方されることが多い。

【 0 0 0 5 】

グリタゾン（即ち5 - ベンジルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン）は2型糖尿病の多くの症状を緩和する可能性があるとして最近報告されている類の化合物である。これらの薬剤は数種の2型糖尿病動物モデルで筋肉、肝臓及び脂肪組織におけるインスリン感受性を実質的に増加し、低血糖症を生じずに高血漿グルコース値を部分的又は完全に矯正している。現在市販されているグリタゾンはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（P P A R）、主にP P A R サブタイプのアゴニストである。P P A R 活性化作用は一般にグリタゾンで観察されるインスリン増感の改善に関与すると考えられている。、もしくはサブタイプのアゴニスト又はその組み合わせとして新規P P A RアゴニストがI I型糖尿病の治療中であり、これらは多くの場合にグリタゾンとは化学的に相違する（即ちチアゾリジンジオンではない）。トログリタゾン等の所定グリタゾンでは重大な副作用（例えば肝臓毒性）を生じている。

【 0 0 0 6 】

まだ研究段階の他の治療方法もある。最近紹介された新規生化学アプローチやまだ開発中のものとしては グルコシダーゼ阻害剤（例えばアカルボース）や蛋白質チロシンホスファターゼ - 1 B（P T P - 1 B）阻害剤による治療がある。

【 0 0 0 7 】

ジペプチジルペプチダーゼ - I V（「D P - I V」又は「D P P - I V」）酵素の阻害剤である化合物も糖尿病、特に2型糖尿病の治療に有用な薬剤として研究中である。例えばW O 9 7 / 4 0 8 3 2、W O 9 8 / 1 9 9 9 8、米国特許第5, 9 3 9, 5 6 0号、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 6 : 1 1 6 3 - 1 1 6 6（1996）；及

10

20

30

40

50

び *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6: 2745 - 2748 (1996) 参照。2型糖尿病の治療におけるDP-IV阻害剤の有用性はDP-IVがグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及び胃抑制ペプチド (GIP) を容易に *in vivo* 不活化するという事実に基づく。GLP-1とGIPはインクレチンであり、食物消費時に産生される。インクレチンはインスリン産生を刺激する。DP-IVの阻害はインクレチンの不活化を抑え、この結果、膵臓によるインスリン産生を刺激するインクレチンの効力が高まる。従って、DP-IV阻害の結果、血清インスリン値が上昇する。インクレチンは食物消費時にしか生体により産生されないため、DP-IV阻害は過度に低い血糖値 (低血糖症) になる可能性のある食間等の不適切な時点でインスリン値を上昇するとは予想されないという利点がある。従って、DP-IV阻害はインスリン分泌促進薬の使用に伴う危険な副作用であり低血糖症の危険を増すことなしにインスリンを増加すると予想される。

10

【0008】

DP-IV阻害剤には本明細書に記載するように、他の治療効用もある。DP-IV阻害剤は特に糖尿病以外の効用についてまだ十分に研究されていない。糖尿病と潜在的に他の疾患及び症状の治療に改良DP-IV阻害剤を利用できるように新規化合物が必要である。2型糖尿病の治療に関するDP-IV阻害剤の治療可能性はD. J. Druckerによる *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 12: 87 - 100 (2003) とK. Augustynsらによる *Exp. Opin. Ther. Patents*, 13: 499 - 510 (2003) に記載されている。

20

【0009】

(発明の要約)

本発明はジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素の阻害剤 (「DP-IV阻害剤」) であり、糖尿病、特に2型糖尿病等のジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素が関与する疾患の治療又は予防に有用な化合物に関する。本発明はこれらの化合物を含有する医薬組成物と、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素が関与するような疾患の予防又は治療におけるこれらの化合物及び組成物の使用にも関する。

【0010】

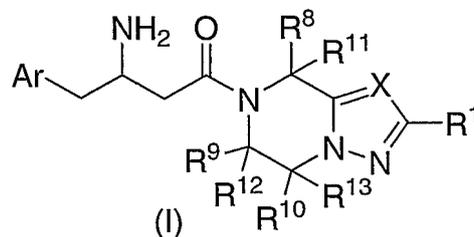
(発明の詳細な説明)

本発明はジペプチジルペプチダーゼ-IVの阻害剤として有用な複素環化合物に関する。本発明の化合物は構造式I:

30

【0011】

【化10】



40

[式中、

各 n は独立して 0、1、又は 2 であり；

X は N 又は C R² であり；Ar は 1 ~ 5 個の R³ 置換基で置換されたフェニルであり；R¹ 及び R² は

水素、

ハロゲン、

シアノ、

C₁₋₁₀ アルキル (ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい)、

50

C_{1-10} アルコキシ (ここでアルコキシは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシ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てもよい)、

C_{1-10} アルキルチオ (ここでアルキルチオは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシ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てもよい)、

C_{2-10} アルケニル (ここでアルケニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン又はヒドロキシ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てもよい)、

$(CH_2)_n COOH$ 、

$(CH_2)_n COOC_{1-6}$ アルキル、

$(CH_2)_n CONR^4 R^5$ { 式中、 R^4 及び R^5 は水素、テトラゾリル、チアゾリル、

$(CH_2)_n$ - フェニル、 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1

~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアル

コキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく；

又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコ

キシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく、

前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよく、

い}；

$(CH_2)_n - NR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - OCONR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - SO_2 NR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - SO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 SO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 CONR^4 R^5$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 COR^7$ 、

$(CH_2)_n - NR^7 CO_2 R^6$ 、

$(CH_2)_n - COR^6$ 、

$(CH_2)_n$ - アリール (ここでアリールは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、 CN 、ヒドロキシ、 $NR^7 SO_2 R^6$ 、 $SO_2 R^6$ 、 $CO_2 H$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、及び C_{1-6} アルキルオキシカルボニ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いてもよい)、

$(CH_2)_n$ - ヘテロアリール (ここでヘテロアリールは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n$ - ヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n - C_{3-6}$ シクロアルキル (ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい) よりなる群から各々独立して選択され；

R^1 又は R^2 におけるいずれものメチレン (CH_2) 炭素は置換されていなくてもよいし

10

20

30

40

50

、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；

各R³は

水素、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、及び

10

置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシよりなる群から独立して選択され；

R⁶はテトラゾリル、チアゾリル、(CH₂)_n-フェニル、(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、及びC₁₋₆アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく、R⁶におけるいずれものメチレン(CH₂)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル及びC₁₋₄アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく；

20

各R⁷は水素又はR⁶であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は

水素、

シアノ、

(CH₂)_nCOOH、

(CH₂)_nCOOC₁₋₆アルキル(ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン及びフェニ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いてもよい)、

30

C₁₋₁₀アルキル(置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、及びフェニル-C₁₋₃アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH₂)_n-アリール(ここでアリールは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH₂)_n-ヘテロアリール(ここでヘテロアリールは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

40

(CH₂)_n-ヘテロシクリル(ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル(ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは

50

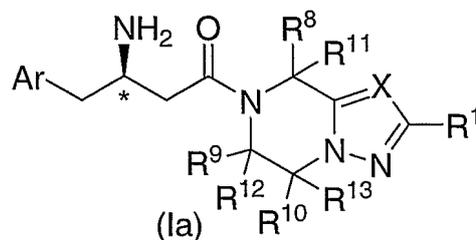
置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、
 $(\text{CH}_2)_n \text{CONR}^4 \text{R}^5$ {式中、 R^4 及び R^5 は水素、テトラゾリル、チアゾリル、
 $(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキ
ルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1
～5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されてい
なくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシか
ら独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル及びアル
コキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく；
又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリ
ジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換さ
れていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコ
キシ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てもよく、前記アルキル及
びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよ
い}よりなる群から各々独立して選択され；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、又は R^{13} におけるいずれものメチレン(CH_2)
炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくて
もよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選
択される1～2個の基で置換されていてもよい]の化合物又は医薬的に許容可能なその塩
である。

【0012】

本発明の化合物の1態様では、式I a：

【0013】

【化11】



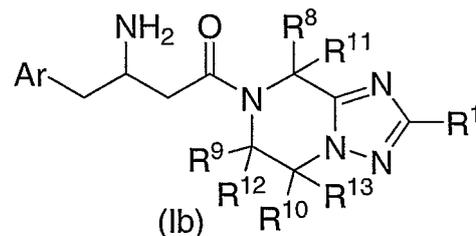
に示すように、*を付した炭素原子はR配置であり、Ar、X、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は本明細書に定義する通りである。

【0014】

本発明の化合物の第2の態様では、式I b：

【0015】

【化12】



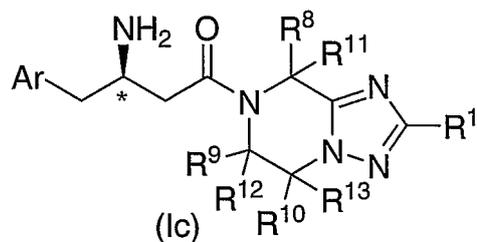
に示すように、XはNであり、Ar、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は本明細書に定義する通りである。

【0016】

この第2の態様の1クラスでは、式I c：

【0017】

【化 1 3】



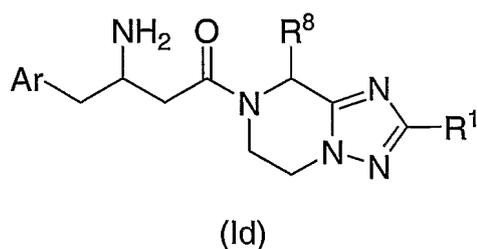
に示すように、*を付した炭素原子はR配置であり、Ar、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は本明細書に定義する通りである。 10

【0018】

本発明の化合物のこの第2の態様の別のクラスでは、式Id：

【0019】

【化 1 4】



20

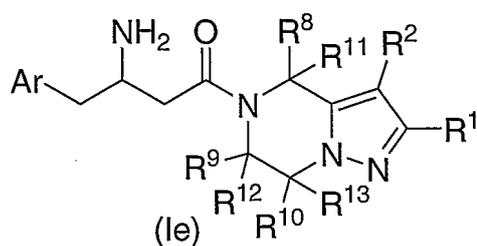
に示すように、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は水素であり、Ar、R¹、及びR⁸は本明細書に定義する通りである。

【0020】

本発明の化合物の第3の態様では、式Ie：

【0021】

【化 1 5】



30

において示すように、XはCR²であり、Ar、R¹、R²、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は本明細書に定義する通りである。

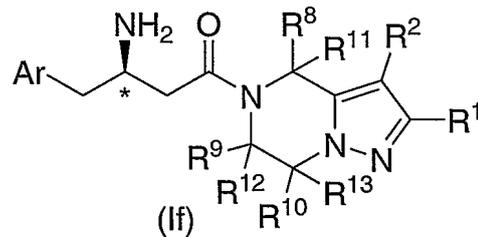
【0022】

この第3の態様の1クラスでは、式If：

【0023】

40

【化16】



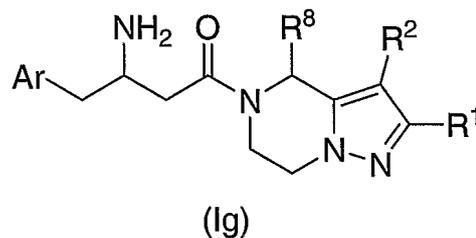
において示すように、*を付した炭素原子はR配置であり、Ar、R¹、R²、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は本明細書に定義する通りである。 10

【0024】

本発明の化合物のこの第3の態様の別のクラスでは、式I g：

【0025】

【化17】



において示すように、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は水素であり、Ar、R¹、R²、及びR⁸は本明細書に定義する通りである。 20

【0026】

本発明の化合物の第4の態様では、R³は水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、及びメチルよりなる群から選択される。この態様の1クラスでは、R³は水素、フルオロ、及びクロロよりなる群から選択される。このクラスのサブクラスでは、R³は水素又はフルオロである。 30

【0027】

本発明の化合物の第5の態様では、R¹は水素、

C₁₋₆アルキル(ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1~5個のフッ素で置換されていてもよい)、

(CH₂)_n-フェニル(ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

C₃₋₆シクロアルキル(置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよい)よりなる群から選択され； 40

R¹におけるいずれものメチレン(CH₂)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい。

【0028】

本発明の化合物のこの態様の1クラスでは、R¹は水素、 50

メチル、
 エチル、
 ジフルオロメチル、
 トリフルオロメチル、
 CH_2CF_3 、
 CF_2CF_3 、
 フェニル、及び
 シクロプロピルよりなる群から選択される。

【0029】

このクラスのサブクラスでは、 R^1 は水素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フェニル、及びシクロプロピルよりなる群から選択される。

10

【0030】

本発明の化合物の第6の態様では、 R^2 は水素、置換されていなくてもよいし、1～5個のフッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていなくてもよいし、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、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てもよいフェニル、及び

C_{3-6} シクロアルキル(置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)よりなる群から選択される。

20

【0031】

本発明の化合物のこの態様の1クラスでは、 R^2 は水素、トリフルオロメチル、フェニル、及びシクロプロピルよりなる群から選択される。このクラスの1サブクラスでは、 R^2 は水素又はトリフルオロメチルである。

【0032】

本発明の化合物の第7の態様では、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は各々水素であり、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は

30

水素、 C_{1-6} アルキル(置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及びフェニル- C_{1-3} アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

$(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_{1-6}$ アルキル(ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン及びフェニ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いてもよい)、

$(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$ {式中、 R^4 及び R^5 は水素、テトラゾリル、チアゾリル、 $(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく；

40

又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及

50

びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい}；

(CH_2)_n - フェニル (ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_n - ヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_n - ヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_n - C_{3-6} シクロアルキル (ここでシクロアルキルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により1～5個のハロゲンで置換されている)よりなる群から各々独立して選択され

；
 R^8 、 R^9 、又は R^{10} におけるいずれものメチレン(CH_2)炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよい。

【0033】

本発明の化合物のこの態様の1クラスでは、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は水素、

C_{1-3} アルキル (置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及びフェニル- C_{1-3} アルコキシ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てもよく、前記アルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_nCOOH、

(CH_2)_nCOOC₁₋₆アルキル (ここでアルキルは置換されていなくてもよいし、フェニルでもよい)、

(CH_2)_nCONR⁴R⁵ {式中、 R^4 及び R^5 は水素及び C_{1-6} アルキルよりなる群から独立して選択され、前記アルキルは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよく；

又は R^4 及び R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びモルホリンから選択される複素環を形成し、前記複素環は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい}；

(CH_2)_n - フェニル (ここでフェニルは置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは置換されていなくてもよいし、1～5個のハロゲンで置換されていてもよい)、

(CH_2)_n - ヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルは置換されていなくてもよいし、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により1～5個のハロゲンで置換されている)、

10

20

30

40

50

(CH_2)_n - ヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルは置換されていなくてもよいし、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ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てもよく、前記アルキル及びアルコキシは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている)、

(CH_2)_n - C_{3-6} シクロプロピルよりなる群から各々独立して選択され;
 R^8 、 R^9 、又は R^{10} におけるいずれものメチレン (CH_2) 炭素は置換されていなくてもよいし、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換されていなくてもよいし、1 ~ 5 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい。

【0034】

このクラスのサブクラスでは、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は水素、

CH_3 、

CH_2CH_3 、

CH_2 - シクロプロピル、

CHF - シクロプロピル、

$\text{CH}(\text{OH})$ - シクロプロピル、

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、

$\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$ 、

$\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$ 、

CH_2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル、

CH_2 - (イミダゾール - 1 - イル)、

CH_2 - (ピラゾール - 1 - イル)、

CH_2 - COOCH_2Ph 、

CH_2 - COOH 、

CH_2 - CONMe_2 、及び

CH_2OCH_3 よりなる群から各々独立して選択される。

【0035】

このクラスの別のサブクラスでは、 R^9 及び R^{10} は各々独立して水素又はメチルである。

【0036】

本明細書では以下の定義を適用することができる。

【0037】

「アルキル」及び「アル」で始まる他の基 (例えばアルコキシ及びアルカノイル) は炭素鎖を別に指定しない限り、直鎖でも分枝鎖でもその組合せでもよい炭素鎖を意味する。アルキル基の例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-及び *tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル等が挙げられる。指定炭素原子数が許容するならば、例えば C_{3-10} の場合には、アルキルなる用語はシクロアルキル基、及び直鎖又は分枝鎖アルキル鎖とシクロアルキル構造の組合せも意味する。炭素原子数を指定しない場合には、 C_{1-6} を意味する。

【0038】

「シクロアルキル」とはアルキルのサブセットであり、指定炭素原子数の飽和炭素環を意味する。シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。シクロアルキル基は一般に別に指定しない限り、単環である。シクロアルキル基は別に指定しない限り、飽和である。

【0039】

「アルコキシ」なる用語は指定炭素原子数 (例えば、 C_{1-6} アルコキシ)、又はこの範囲の任意数の炭素原子の直鎖又は分枝鎖アルコキシド [即ち、メトキシ (MeO -)、エトキシ、イソプロポキシ等] を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

「アルキルチオ」なる用語は指定炭素原子数（例えば、 C_{1-6} アルキルチオ）、又はこの範囲の任意数の炭素数の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィド [即ち、メチルチオ (MeS-)、エチルチオ、イソプロピルチオ等] を意味する。

【 0 0 4 1 】

「アルキルアミノ」なる用語は指定炭素原子数（例えば、 C_{1-6} アルキルアミノ）、又はこの範囲の任意数の炭素数の直鎖又は分枝鎖アルキルアミン [即ち、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、*t*-ブチルアミノ等] を意味する。

【 0 0 4 2 】

「アルキルスルホニル」なる用語は指定炭素原子数（例えば、 C_{1-6} アルキルスルホニル）、又はこの範囲の任意数の炭素数の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホン [即ち、メチルスルホニル (MeSO₂-)、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル等] を意味する。

10

【 0 0 4 3 】

「アルキルオキシカルボニル」なる用語は指定炭素原子数（例えば、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル）、又はこの範囲の任意数の炭素数の本発明のカルボン酸誘導体の直鎖又は分枝鎖エステル [即ち、メチルオキシカルボニル (MeOCO-)、エチルオキシカルボニル、又はブチルオキシカルボニル] を意味する。

【 0 0 4 4 】

「アリール」とは炭素環原子を含む単環又は多環芳香族環系を意味する。好ましいアリールは単環又は二環式 6 ~ 10 員芳香族環系である。フェニルとナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

20

【 0 0 4 5 】

「複素環」及び「ヘテロシクリル」とは O、S、及び N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、更に硫黄の酸化形態、即ち SO 及び SO₂ も含む飽和又は不飽和芳香族環又は環系を意味する。複素環の例としてはテトラヒドロフラン (THF)、ジヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、モルホリン、1, 4 - ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1, 3 - ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1, 3 - ジオキサン、1, 3 - ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン等が挙げられる。

30

【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリール」とは O、S、及び N から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む芳香族又は部分芳香族複素環を意味する。「ヘテロアリール」はアリール、シクロアルキル及び非芳香族複素環等の他の種の環に融合したヘテロアリールも含む。ヘテロアリール基の例としてはピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンゾジオキサリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニル、イミダゾ [1, 2 -] ピリジニル、[1, 2, 4 - トリアゾロ] [4, 3 -] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5 -] ピリジニル、[1, 2, 4 - トリアゾロ] [1, 5 -] ピリジニル、2 - オキソ - 1, 3 - ベンゾオキサゾリル、, 4 - オキソ - 3 H - キナゾリニル、3 - オキソ - [1, 2, 4] - トリアゾロ [4, 3 -] - 2 H - ピリジニル、5 - オキソ - [1, 2, 4] - 4 H - オキサジアゾリル、2 - オキソ - [1, 3, 4] - 3 H - オキサジアゾリル、2 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾリル、3 - オキソ - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル等が挙げられる。ヘテロシクリル基とヘテロ

40

50

アリール基については、原子数 3 ~ 15 の環及び環系が挙げられ、1 ~ 3 個の環を形成する。

【0047】

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。塩素とフッ素が一般に好ましい。ハロゲンがアルキル又はアルコキシ基上で置換されている場合の場合にはフッ素が最も好ましい(例えば CF_3O 及び $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)。

【0048】

本発明の化合物は1個以上の不斉中心を含むことができ、従ってラセミ化合物及びラセミ混合物、単一エナンチオマー、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。本発明の化合物は式 I a に * を付した炭素原子に1個の不斉中心をもつ。分子の各種置換基の種類に応じて追加の不斉中心が存在していてもよい。このような各不斉中心は独立して2種の光学異性体を生じ、混合物中に存在するものと純粋又は部分精製化合物として存在するものとの可能な全光学異性体及びジアステレオマーが本発明の範囲に含まれる。本発明はこれらの化合物のこのような全異性形を包含するものである。

10

【0049】

本明細書に記載する化合物のうちにはオレフィン二重結合を含むものがあり、別に指定しない限り、E 及び Z 幾何異性体を含むものとする。

【0050】

本明細書に記載する化合物のうちには、異なる水素結合点をもつために1個以上の二重結合シフトを伴う互変異性体として存在するものもある。例えば、ケトンとそのエノール形はケト-エノール互変異性体である。本発明の化合物は個々の互変異性体とその混合物を含む。

20

【0051】

式 I は好ましい立体化学をもたない類の化合物の構造を示す。式 I a はこれらの化合物の製造材料である - アミノ酸のアミノ基が結合した炭素原子における好ましい立体化学を示す。

【0052】

これらのジアステレオマーの個々の合成又はそのクロマトグラフィー分離は本明細書に開示する方法を適宜変更することにより当分野で公知の通りに実施することができる。その絶対立体化学は必要に応じて既知絶対立体配置の不斉中心を含む試薬で誘導体化した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することができる。

30

【0053】

所望により、個々のエナンチオマーを単離するように化合物のラセミ混合物を分離してもよい。分離は化合物のラセミ混合物をエナンチオマーとして純粋な化合物とカップリングしてジアステレオマー混合物を形成した後に分別結晶化又はクロマトグラフィー等の標準方法により個々のジアステレオマーに分離するなどの当分野で周知の方法により実施することができる。カップリング反応はエナンチオマーとして純粋な酸又は塩基を使用して塩を形成することが多い。その後、ジアステレオ-誘導体を添加したキラル残基の開裂により純粋なエナンチオマーに変換することができる。化合物のラセミ混合物は当分野で周知の方法であるキラル固定相を使用するクロマトグラフィー法により直接分離することもできる。

40

【0054】

あるいは、当分野で周知の方法により光学的に純粋な出発材料又は既知立体配置の試薬を使用して立体選択的合成により化合物の任意エナンチオマーを得ることもできる。

【0055】

当然のことながら、本明細書で構造式 I の化合物と言う場合には医薬的に許容可能な塩を含み、遊離化合物の前駆体もしくは医薬的に許容可能なその塩として使用する場合又は他の合成操作で使用する場合には医薬的に許容可能でない塩も含む。

【0056】

50

本発明の化合物は医薬的に許容可能な塩の形態で投与することができる。「医薬的に許容可能な塩」なる用語は無機又は有機塩基と無機又は有機酸を含む医薬的に許容可能な非毒性塩基又は酸から製造される塩を意味する。「医薬的に許容可能な塩」なる用語に含まれる塩基性化合物の塩とは遊離塩基を適切な有機又は無機酸と反応させることにより一般に製造される本発明の化合物の非毒性塩を意味する。本発明の塩基性化合物の代表的な塩としては限定されないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、硼酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、蔞酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、琥珀酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド及び吉草酸塩が挙げられる。更に、本発明の化合物が酸性部分をもつ場合には、適切なその医薬的に許容可能な塩としては限定されないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の無機塩基から誘導される塩が挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナトリウム塩が特に好ましい。医薬的に許容可能な非毒性有機塩基から誘導される塩としては第一、第二、及び第三アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂(例えばアルギニン、ペタイン、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、リジン、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、テオプロミン、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、トロメタミン等)の塩が挙げられる。

【0057】

更に、本発明の化合物にカルボン酸(-COOH)又はアルコール基が存在する場合には、カルボン酸誘導体(例えばメチル、エチル、又はピバロイルオキシメチル)又はアルコールのアシル誘導体(例えば酢酸エステル又はマレイン酸エステル)の医薬的に許容可能なエステルを使用することができる。徐放又はプロドラッグ製剤として使用するように溶解度又は加水分解特性を改変するために当分野で公知のエステル及びアシル基も含まれる。

【0058】

構造式Iの化合物の溶媒和物、特に水和物も本発明に含まれる。

【0059】

本発明の具体例は実施例と明細書に開示する化合物の使用である。

【0060】

本発明の化合物は有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含むそのような阻害を要する哺乳動物等の患者におけるジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素活性の阻害方法で有用である。本発明はジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素活性の阻害剤としての本明細書に開示する化合物の使用にも関する。

【0061】

ヒト等の霊長類に加え、種々の他の哺乳動物も本発明の方法により治療することができる。例えば、哺乳動物としては限定されないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット又は他のウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、齧歯類又はマウス種を治療することができる。他方、本方法は鳥類(例えばニワトリ)等の他の種で実施するこ

10

20

30

40

50

ともできる。

【0062】

本発明は更にヒト及び動物におけるジペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素活性を阻害するための医薬の製造方法として、本発明の化合物を医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と配合することを含む方法にも関する。

【0063】

本方法で治療する対象は一般にペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素活性の阻害が所望される雄又は雌哺乳動物、好ましくはヒトである。「治療有効量」なる用語は研究者、獣医、医師又は他の臨床医が求める組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する該当化合物の量を意味する。

10

【0064】

本明細書で使用する「組成物」なる用語は特定量の特定成分を含有する製剤と、特定量の特定成分の併用により直接又は間接的に得られる任意製剤を意味する。医薬組成物に関してこのような用語は活性成分とキャリアーを構成する不活性成分を含有する製剤と、成分の任意2種以上の配合、錯化もしくは凝集、成分の1種以上の解離、又は成分の1種以上の他の型の反応もしくは相互作用により直接又は間接的に得られる任意製剤を含むものとする。従って、本発明の医薬組成物は本発明の化合物と医薬的に許容可能なキャリアーを混合することにより製造される任意組成物を含む。「医薬的に許容可能な」とはキャリアー、希釈剤、又は賦形剤が製剤の他の成分と適合可能でなければならず且つそのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

20

【0065】

化合物「の投与」及び「を投与する」なる用語は治療を必要とする個体に本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味する。

【0066】

ジペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素活性の阻害剤としての本発明の化合物の有用性は当分野で公知の方法により測定することができる。阻害定数は次のように決定される。DP - I V により分解され、蛍光 AMC 脱離基を遊離する基質 Gly - Pro - AMC と共に連続蛍光アッセイを使用する。この反応を表す速度パラメーターは以下の通りである： $K_m = 50 \mu M$ ； $k_{cat} = 75 s^{-1}$ ； $k_{cat} / K_m = 1.5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ 。典型的反応混合物は約 50 pM 酵素、50 μM Gly - Pro - AMC、及び緩衝液 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.1 mg/ml BSA) を総反応容量 100 μl 中に含有する。励起波長 360 nm と発光波長 460 nm を使用して 96 ウェルプレート蛍光計で AMC の遊離を連続的にモニターする。これらの条件下では 25 にて 30 分間で約 0.8 μM AMC が産生される。これらの試験で使用した酵素はバキュロウイルス発現システム (Bac - To - Bac, Gibco BRL) で産生された可溶性 (膜貫通ドメインと細胞質伸長部を除く) ヒト蛋白質であった。Gly - Pro - AMC と GLP - 1 の加水分解の速度定数は天然酵素の文献値と一致することが判明した。化合物の解離定数を測定するために、酵素と基質を含有する反応混合物に阻害剤の DMSO 溶液 (最終 DMSO 濃度 1%) を加えた。全実験は上記標準反応条件を使用して室温で実施した。解離定数 (K_i) を測定するために、反応速度を非線形回帰により競合阻害のミカエリス・メンテンの式にフィットさせた。解離定数の再現誤差は一般に 2 倍未満である。

30

40

【0067】

特に、下記実施例の化合物は上記アッセイでジペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素阻害活性があり、一般に約 1 μM 未満の IC_{50} であった。このような結果は化合物がジペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素活性の阻害剤として使用するのに固有活性をもつことを表す。

【0068】

ジペプチジルペプチダーゼ - I V 酵素 (DP - I V) は広範な生物機能に関連付けられている細胞表面蛋白質である。この酵素は広い組織分布 (腸、腎臓、肝臓、膵臓、胎盤、胸腺、脾臓、上皮細胞、血管内皮、リンパ及び骨髓細胞、血清) と顕著な組織及び細胞型

50

発現レベルをもつ。DP-IVはT細胞活性化マーカーCD26と同一であり、多数の免疫調節、内分泌、及び神経ペプチドを*in vitro*分解することができる。従って、このペプチダーゼはヒト又は他の種で種々の疾患プロセスに潜在的役割を果たすことが示唆された。

【0069】

従って、本発明の化合物は以下の疾患、障害及び症状の予防又は治療方法で有用である。

【0070】

II型糖尿病及び関連疾患：インクレチンGLP-1及びGIPがDP-IVにより迅速に*in vivo*不活化されることはよく知られている。DP-IV(-/-)欠損マウスによる試験と予備臨床試験によると、DP-IV阻害はGLP-1とGIPの定常状態濃度を増加し、その結果、グルコース耐性が改善することが判明した。GLP-1及びGIPから類推して、グルコース調節に關与する他のグルカゴンファミリーペプチドもDP-IV(例えばPACAP)により不活化されると思われる。DP-IVによるこれらのペプチドの不活化はグルコース恒常性にも役割を果たすと思われる。

10

【0071】

従って、本発明のDP-IV阻害剤はII型糖尿病の治療と、II型糖尿病に付随することが多い多数の障害、例えばX症候群(代謝症候群としても知られる)、反応性低血糖症、及び糖尿病性異脂肪血症(*dyslipidemia*)の治療及び予防に有用である。多くの場合にII型糖尿病と併発しており、本発明の化合物による治療に回答し得る別の症状は以下に記載する肥満症である。X症候群(代謝症候群としても知られる)では、肥満はインスリン抵抗性、糖尿病、異脂肪血症、高血圧、及び心血管リスクの増加を助長すると考えられる。従って、DP-IV阻害剤はこの症状に付随する高血圧を治療するためにも有用であると思われる。

20

【0072】

以下の疾患、障害及び症状が2型糖尿病に関連しており、本発明の化合物で治療することにより治療、抑制又は場合によっては予防することができる：(1)高血糖症、(2)低グルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満症、(5)脂質障害、(6)異脂質血症、(7)高脂血症、(8)高グリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL値、(11)高LDL値、(12)アテローム性動脈硬化症とその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病や潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、(16)他の炎症性疾患、(17)膵炎、(18)腹部肥満、(19)神経変性疾患、(20)網膜症、(21)腎症、(22)神経症、(23)X症候群、(24)卵巣高アンドロゲン血症(多嚢胞性卵巣症候群)、及びインスリン抵抗性を構成成分とする他の疾患。

30

【0073】

肥満症：DP-IV阻害剤は肥満症の治療に有用であると思われる。これは摂食量とGLP-1及びGLP-2の胃内容排出速度に対して認められた阻害効果に基づく。外部からGLP-1をヒトに投与すると、著しく摂食量が低下すると共に胃内容排出速度が低下する(*Am. J. Physiol.*, 277:R910-R916(1999))。GLP-1をラットとマウスにICV投与した場合にも摂食量に顕著な効果があった(*Nature Medicine*, 2:1254-1258(1996))。この摂食阻害はGLP-1R(-/-)マウスでは認められないことから、これらの効果は脳GLP-1受容体により媒介されると考えられる。GLP-1からの類推により、GLP-2もDP-IVにより調節されると思われる。GLP-2をICV投与した場合にもGLP-1で観察される効果と同様に摂食量が阻害される(*Nature Medicine*, 6:802-807(2000))。更に、DP-IV欠損マウスの試験によると、これらの動物は食事に誘導される肥満と関連疾患(例えばインスリン過剰症)に耐性である。

40

【0074】

成長ホルモン欠乏症：下垂体前葉からの成長ホルモン放出を刺激するペプチドである成

50

長ホルモン放出因子 (GRF) が DP-IV 酵素により *in vivo* 分解される (WO 00/56297) という前提に基づき、DP-IV 阻害は成長ホルモン欠乏症の治療に有用であると思われる。GRF が内因性基質であることは以下のデータから立証される：(1) GRF は効率的に *in vitro* 分解され、不活性産物 GRF [3-44] を生成する (BBA 1122:147-153 (1992))；(2) GRF は血漿中で迅速に GRF [3-44] に分解される；これは DP-IV 阻害剤ジプロチン A により防止される；(3) GRF [3-44] はヒト GRF トランスジェニックブタの血漿中に存在する (J. Clin. Invest., 83:1533-1540 (1989))。従って、DP-IV 阻害剤は成長ホルモン分泌促進薬に認められていると同一範囲の適応症に有用であると思われる。

10

【0075】

腸障害：有望な DP-IV の内因性基質であるグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) が腸上皮に栄養効果を示すことを示唆した研究結果に基づき、DP-IV 阻害剤は腸障害の治療に使用できると考えられる (Regulatory Peptides, 90:27-32 (2000))。GLP-2 を投与すると齧歯類で小腸重量が増加し、大腸炎と腸炎の齧歯類モデルで腸障害が緩和される。

【0076】

免疫抑制：T細胞活性化とケモカインプロセッシングにおける DP-IV 酵素と *in vivo* 疾患モデルにおける DP-IV 阻害剤の効力を示す研究に基づき、DP-IV 阻害は免疫応答の調節に有用であり得る。DP-IV は活性化免疫細胞の細胞表面マーカである CD26 と同一であることが示されている。CD26 の発現は免疫細胞の分化及び活性化状態により調節される。CD26 が T細胞活性化の *in vitro* モデルで補助刺激分子として機能することは一般に認められている。多数のケモカインが恐らく非特異的アミノペプチダーゼによる分解から保護するために最後から2番目の位置にプロリンを含んでいる。これらの多くは DP-IV により *in vitro* プロセッシングされることが示されている。数種の場合 (RANTES, LD78-, MDC, エオタキシン, SDF-1) には、分解の結果として走化性及びシグナリングアッセイで活性が変化する。数種の例 (RANTES) では受容体選択性も変化するようである。DP-IV 加水分解の推定産物を含む多数のケモカインの複数の N末端短縮形が *in vitro* 細胞培養システムで確認されている。

20

30

【0077】

DP-IV 阻害剤は移植と関節炎の動物モデルで有効な免疫抑制剤であることが示されている。DP-IV の不可逆的阻害剤であるプロジピン (プロ-プロ-ジフェニル-ホスホネート) はラットで心臓同種移植後の生存期間を7日から14日に倍加したことが示されている (Transplantation, 63:1495-1500 (1997))。DP-IV 阻害剤はラットにコラーゲンとアルキルジアミンで誘導した関節炎で試験され、このモデルで後足膨張の統計的に有意な緩和を示している [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) 及び Immunopharmacology, 40:21-26 (1998)]。DP-IV は関節リウマチ、多発性硬化症、グレーブス病、及び橋本病等の多数の自己免疫疾患でアップレギュレートされる (Immunology Today, 20:367-375 (1999))。

40

【0078】

HIV 感染：HIV 細胞侵入を阻害する多数のケモカインは DP-IV の潜在的基質であるので、DP-IV 阻害は HIV 感染又は AIDS の治療又は予防に有用であり得る (Immunology Today 20:367-375 (1999))。SDF-1 の場合には、分解により抗ウイルス活性が低下する (PNAS, 95:6331-6 (1998))。従って、DP-IV の阻害により SDF-1 を安定化させると、HIV 感染性が低下すると予想される。

【0079】

造血：DP-IV は造血に関与していると思われるので、DP-IV 阻害は造血の治療

50

又は予防に有用であり得る。DP-IV阻害剤であるVal-Boro-Proはシクロホスファミドにより誘導した好中球減少症のマウスモデルで造血を刺激した(WO99/56753)。

【0080】

神経障害：種々の神経プロセスに關与する多数のペプチドはDP-IVにより*in vitro*分解されるので、DP-IV阻害は種々の神経又は精神障害の治療又は予防に有用であり得る。従って、DP-IV阻害剤は神経障害治療で治療効果があり得る。エンドモルフィン-2、 β -カゾモルフィン、及びサブスタンスPはいずれもDP-IVの*in vitro*基質である。いずれの場合も、*in vitro*分解は非常に有効であり、 k_{cat}/K_m が約 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ 以上である。ラットの無痛覚の電気ショックジャンプ試験モデルにおいて、DP-IV阻害剤は外来エンドモルフィン-2の存在に非依存性の有意効果を示した(Brain Research, 815:278-286(1999))。

10

【0081】

DP-IV阻害剤は運動ニューロンを興奮毒性細胞死から保護し、MPTPと同時投与した場合にドーパミン作用性ニューロンの線条体神経支配を保護し、MPTP投与後に治療投与した場合に線条体神経支配密度の回復を促進することができることから、神経保護及び神経再生効果もあることが立証されている[Yong-Q.Wuら, "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV *In Vitro* and *In Vivo*," Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26-29, 2002 (Berlin, Germany) 参照]。

20

【0082】

腫瘍浸潤及び転移：正常細胞から悪性表現型への形質転換の過程でDP-IVを含む数種の外来ペプチダーゼの発現の増減が観察されていることから、DP-IV阻害は腫瘍浸潤及び転移の治療又は予防に有用であり得る(J. Exp. Med., 190:301-305(1999))。これらの蛋白質のアップ又はダウンレギュレーションは組織及び細胞型特異的であると思われる。例えば、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CD26/DP-IV発現増加が観察されている。従って、DP-IV阻害剤はこれらの癌の治療に有用であると思われる。

30

【0083】

良性前立腺肥大：BPH患者からの前立腺組織にDP-IV活性の増加が認められたので、DP-IV阻害は良性前立腺肥大の治療に有用であり得る(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30:333-338(1992))。

【0084】

精子運動性/男性避妊：精液中で精子運動性に重要な前立腺由来オルガネラである前立腺細胞器官はDP-IV活性レベルが非常に高いので、DP-IV阻害は精子運動性の変化と男性避妊に有用であり得る(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30:333-338(1992))。

40

【0085】

歯肉炎：歯肉液と歯周病重篤度に相関させた所定の研究でDP-IV活性が発見されたことから、DP-IV阻害は歯肉炎の治療に有用であり得る(Arch. Oral Biol., 37:167-173(1992))。

【0086】

骨粗鬆症：骨芽細胞にはGIP受容体が存在するので、DP-IV阻害は骨粗鬆症の治療又は予防に有用であり得る。

【0087】

本発明の化合物は以下の症状又は疾患の1種以上の治療又は予防に有用である：(1)高血糖症、(2)低グルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満症、(5)脂

50

質障害、(6)異脂質血症、(7)高脂血症、(8)高グリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL値、(11)高LDL値、(12)アテローム性動脈硬化症とその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病や潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、(16)他の炎症性疾患、(17)膵炎、(18)腹部肥満、(19)神経変性疾患、(20)網膜症、(21)腎症、(22)神経症、(23)X症候群、(24)卵巣高アンドロゲン血症(多嚢胞性卵巣症候群)、(25)II型糖尿病、(26)成長ホルモン欠乏症、(27)好中球減少症、(28)神経障害、(29)腫瘍転移、(30)良性前立腺肥大、(32)歯肉炎、(33)高血圧、(34)骨粗鬆症、及びDP-IVの阻害により治療又は予防することができる他の症状。

【0088】

本発明の化合物は更に上記疾患、障害及び症状の予防又は治療方法で他の薬剤と併用しても有用である。

【0089】

本発明の化合物は薬剤を単独で使用するよりも併用したほうが安全又は有効である場合に、式Iの化合物又は他の薬剤が有効である疾患又は症状の治療、予防、抑止又は回復に1種以上の他の薬剤と併用することができる。このような他の薬剤はこのような薬剤に通常使用されている経路と量で式Iの化合物と同時又は順次投与することができる。式Iの化合物を1種以上の他の薬剤と同時に使用する場合には、このような他の薬剤と式Iの化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、併用療法は式Iの化合物と1種以上の他の薬剤を別個のオーバーラップするスケジュールで投与する療法も含む。1種以上の他の活性成分と併用する場合には、本発明の化合物と他の活性成分を各々単独使用する場合よりも低用量で使用できると考えられる。従って、本発明の医薬組成物としては式Iの化合物に加えて1種以上の他の活性成分を含有するものが挙げられる。

【0090】

別々又は同一医薬組成物として式Iの化合物と併用投与することができる他の活性成分の例としては限定されないが、以下のものが挙げられる。

- (a) 他のジペプチジルペプチダーゼIV(DP-IV)阻害剤；
- (b) インスリン増感剤、例えば(i)グリタゾン(例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン等)等のPPAR α アゴニスト及び他のPPARリガンド、例えばKRP-297等のPPAR α /デュアルアゴニストや、フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート)等のPPAR α アゴニスト、(ii)メトホルミンやフェンホルミン等のピグアニド、及び(iii)蛋白質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤；
- (c) インスリン又はインスリン様物質；
- (d) スルホニル尿素又は他のインスリン分泌促進薬(例えばトルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、及びメグリチニド(レパグリニドなど))；
- (e) グルコシダーゼ阻害剤(例えばアカルボースやミグリトール)；
- (f) グルカゴン受容体アンタゴニスト(例えばWO98/04528、WO99/01423、WO00/39088、及びWO00/69810に開示されているもの)；
- (g) GLP-1、GLP-1様物質、又はGLP-1受容体アゴニスト(例えばWO00/42026及びWO00/59887に開示されているもの)；
- (h) GIP及びGIP様物質(例えばWO00/58360に開示されているもの)、及びGIP受容体アゴニスト；
- (i) PACAP、PACAP様物質、及びPACAP受容体アゴニスト(例えばWO01/23420に開示されているもの)；
- (j) コレステロール低下剤、例えば(i)HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン及び他のスタチン類)、(ii)胆汁酸溶解剤(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

10

20

30

40

50

ル誘導体)、(iii)ニコチルアルコール、ニコチン酸又はその塩、(iv)フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート)等のPPAR アゴニスト、(v)PPAR / デュアルアゴニスト(例えばKRP-297)、(vi)コレステロール吸収阻害剤(例えば - シトステロール及びエゼチミブ)、(vii)アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えばアバシミブ)、及び(viii)抗酸化剤(例えばプロブコール);

(k)PPAR アゴニスト(例えばWO97/28149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、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY₁又はY₅アンタゴニスト、CB1受容体逆アゴニスト及びアンタゴニスト、₃アドレナリン作用性受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、特にメラノコルチン-4受容体アゴニスト、グリレンアンタゴニスト、及びメラニン凝集ホルモン(MCH)受容体アンタゴニスト);

(m)回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤;

(n)炎症症状用薬剤(例えばアスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、グルココルチコイド、アザルフィジン、及び選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤);

(o)血圧降下剤、例えばACE阻害剤(エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、タンドラプリル)、A-II受容体遮断薬(ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン)、遮断薬及びカルシウムチャネル遮断薬;並びに

(p)グルコキナーゼアクチベーター(GKA)。

【0091】

構造式Iの化合物と併用することができるジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤としては、WO03/004498(2003年1月16日);WO03/004496(2003年1月16日);EP1258476(2002年11月20日);WO02/083128(2002年10月24日);WO02/062764(2002年8月15日);WO03/000250(2003年1月3日);WO03/002530(2003年1月9日);WO03/002531(2003年1月9日);WO03/002553(2003年1月9日);WO03/002593(2003年1月9日);WO03/000180(2003年1月3日);及びWO03/000181(2003年1月3日)に開示されているものが挙げられる。特定DP-IV阻害剤化合物としてはイソロイシンチアゾリジド;NPV-DPP728;P32/98;及びLAF237が挙げられる。

【0092】

構造式Iの化合物と併用することができる抗肥満化合物としてはフェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY₁又はY₅アンタゴニスト、カナビノイドCB1受容体逆アゴニスト及びアンタゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、特にメラノコルチン-4受容体アゴニスト、グリレンアンタゴニスト、及びメラニン凝集ホルモン(MCH)受容体アンタゴニスト)が挙げられる。構造式Iの化合物と併用することができる抗肥満化合物の詳細については、S.Chakira, "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11:1677-1692(2001)及びD.Spanswick and K.Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8:217-237(2003)参照。

【0093】

構造式Iの化合物と併用することができるニューロペプチドY₅アンタゴニストとしては米国特許第6,335,345号(2002年1月1日)及びWO01/14376(

10

20

30

40

50

2001年3月1日)に開示されているものや;GW 59884A;GW 569180A;LY366377;及びCGP-71683A等の特定化合物が挙げられる。

【0094】

式Iの化合物と併用することができるカナビノイドCB1受容体アンタゴニストとしてはPCT公開WO03/007887;米国特許第5,624,941号(例えばリモナバント);PCT公開WO02/076949(例えばSLV-319);米国特許第6,028,084号;PCT公開WO98/41519;PCT公開WO00/10968;PCT公開WO99/02499;米国特許第5,532,237号;及び米国特許第5,292,736号に開示されているものが挙げられる。

【0095】

構造式Iの化合物と併用することができるメラノコルチン受容体アゴニストとしては、WO03/009847(2003年2月6日);WO02/068388(2002年9月6日);WO99/64002(1999年12月16日);WO00/74679(2000年12月14日);WO01/70708(2001年9月27日);及びWO01/70337(2001年9月27日)に開示されているものや、J. D. Speakeら, "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists," Expert Opin. Ther. Patents, 12:1631-1638(2002)に開示されているものが挙げられる。

【0096】

糖尿病の治療における安全で有効なグルコキナーゼ(GKA)アクチベーターの潜在的有用性はJ. Grimsbyら, "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy," Science, 301:370-373(2003)に記載されている。

【0097】

上記併用は本発明の化合物と他の1種の活性化化合物との併用のみならず、2種以上の他の活性化化合物との併用も含む。非限定的な例としては式Iの化合物とビッグアニド、スルホニル尿素、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、PPARアゴニスト、PTP-1B阻害剤、他のDP-IV阻害剤、及び抗肥満化合物から選択される2種以上の活性化化合物との併用が挙げられる。

【0098】

同様に、本発明の化合物は本発明の化合物が有用である疾患又は症状の治療/予防/抑制又は改善に使用される他の薬剤と併用することもできる。このような他の薬剤はこのような薬剤に通常使用されている経路と量で本発明の化合物と同時又は順次投与することができる。本発明の化合物を1種以上の他の薬剤と同時に使用する場合には、本発明の化合物に加えてこのような他の薬剤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としては本発明の化合物に加えて1種以上の他の活性成分を含有するものが挙げられる。

【0099】

本発明の化合物と第2の活性成分の重量比は変動させることができ、各成分の有効用量に依存する。一般に、各々の有効用量を使用する。従って、例えば、本発明の化合物を別の薬剤と併用する場合には、本発明の化合物と別の薬剤の重量比は約1000:1~約1:1000、好ましくは約200:1~約1:200である、本発明の化合物と他の活性成分の併用も一般に上記範囲内であるが、ケース毎に各活性成分の有効用量を使用すべきである。

【0100】

このような併用では、本発明の化合物と他の活性成分を別々に投与してもよいし、一緒に投与してもよい。更に、ある成分を他の薬剤よりも先に投与してもよいし、同時に投与してもよいし、後に投与してもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物は経口、非経口（例えば筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射もしくは輸液、皮下注射、又はインプラント）、吸入スプレー、鼻腔、腔、直腸、舌下、又は局所投与経路により投与することができ、各投与経路に適した医薬的に許容可能な非毒性慣用キャリアー、アジュバント及びビークルを含有する適切な用量単位製剤で単独又は併用剤として製剤化することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル等の温血動物の治療に加え、本発明の化合物はヒトで使用するのにも有効である。

【 0 1 0 2 】

本発明の化合物の投与用医薬組成物は用量単位形態とすると簡便であり、製薬分野で周知の任意方法により製造することができる。全方法は1種以上の補助成分を構成するキャリアーと活性成分を配合する段階を含む。一般に、医薬組成物は活性成分を液体キャリアー又は微粉状固体キャリアー又は両者と均質且つ緊密に混和した後に、必要に応じて生成物を所望製剤に成形することにより製造される。医薬組成物中に該当活性化合物は疾患プロセス又は症状に所望効果を生じるために十分な量で配合される。本明細書で使用する「組成物」なる用語は特定量の特定成分を含有する製剤と、特定量の特定成分の併用により直接又は間接的に得られる任意製剤を意味する。

【 0 1 0 3 】

活性成分を含有する医薬組成物は例えばタブレット、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性散剤又は顆粒剤、エマルジョン、ハード又はソフトカプセル、シロップ又はエリキシル剤等の経口用に適した形態とすることができる。経口用組成物は医薬組成物の製造に当分野で公知の任意方法により製造することができ、このような組成物は医薬的にエレガントで口当たりのよい製剤にするために甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤よりなる群から選択される1種以上の成分を添加することができる。タブレットはタブレットの製造に適した医薬的に許容可能な非毒性賦形剤と混合した活性成分を含有する。これらの賦形剤としては例えば不活性不活性希釈剤（例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム）；顆粒化剤及び崩壊剤（例えばコーンスターチ又はアルギン酸）；結合剤（例えば澱粉、ゼラチン又はアラビアガム）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）が挙げられる。タブレットはコーティングしなくてもよいし、胃腸管での崩壊と吸収を遅らせることにより長時間持続作用を提供するように公知技術によりコーティングしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を使用することができる。タブレットは制御放出用浸透圧治療タブレットを形成するように米国特許第4,256,108号；4,166,452号；及び4,265,874号に記載されている技術によりコーティングしてもよい。

【 0 1 0 4 】

経口用製剤は活性成分を不活性固体希釈剤（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合したハードゼラチンカプセルの形態でもよいし、活性成分を水又は油性媒体（例えば落花生油、液体パラフィン、又はオリーブ油）と混合したソフトゼラチンカプセルの形態でもよい。

【 0 1 0 5 】

水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性材料を含有する。このような賦形剤は懸濁剤（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、トラガカントガム及びアラビアガム）であり；分散剤又は湿潤剤として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物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールの縮合物（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から誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、又は脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとエチレンオ

10

20

30

40

50

キシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタン）が挙げられる。水性懸濁液は更に、1種以上の防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル）、1種以上の着色剤、1種以上の香味剤、及び1種以上の甘味剤（例えばスクロース又はサッカリン）を添加することができる。

【0106】

油性懸濁液は植物油（例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油又は椰子油）又は鉱油（例えば液体パラフィン）に活性成分を懸濁することにより製剤化することができる。油性懸濁液は増粘剤（例えば蜜蝋、固形パラフィン又はセチルソルコール）を添加することができる。口当たりのよい経口製剤にするように上記のような甘味剤や香味剤を添加してもよい。これらの組成物はアスコルビン酸等の酸化防止剤の添加により保存することができる。

10

【0107】

水を加えて水性懸濁液を調製するのに適した分散性散剤及び顆粒剤は分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の防腐剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は上記のものが例示される。例えば甘味剤、香味剤及び着色剤等の付加賦形剤も添加することができる。

【0108】

本発明の医薬組成物は水中油エマルションの形態でもよい。油相は植物油（例えばオリーブ油又は落花生油）又は鉱油（例えば液体パラフィン）又はこれらの混合物とすることができる。適切な乳化剤としては天然ガム（例えばアラビアガム又はトラガカントガム）、天然ホスファチド（例えば大豆レシチン）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（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、及び前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。エマルションは更に甘味剤と香味剤を添加することができる。

20

【0109】

シロップ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、ソルビトール又はスクロース）を配合することができる。このような製剤は更に粘膜保護剤、防腐剤、香味剤及び着色剤を添加することができる。

【0110】

医薬組成物は滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態でもよい。この懸濁液は上記のような適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して公知技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤は非経口投与に許容可能な非毒性希釈剤又は溶剤中の滅菌注射溶液又は懸濁液でもよく、例えば1,3-ブタンジオール溶液とすることができる。使用可能な許容可能なピークル及び溶剤としては水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。更に、滅菌不揮発油が溶剤又は懸濁媒体として従来から使用されている。この目的には、合成モノ又はジグリセリド等の任意不揮発油を使用することができる。更に、オレイン酸等の脂肪酸も注射剤の製造に使用される。

30

【0111】

本発明の化合物は薬剤の直腸投与用座剤形態で投与することもできる。これらの組成物は常温では固体であるが、直腸温度で液体となり、従って直腸内で溶けて薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより製造することができる。このような材料はカカオバターとポリエチレングリコールである。

40

【0112】

局所用には、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液等を使用する。（本願の目的では、局所投与はマウスウォッシュと嗽薬を含む。）

本発明の医薬組成物と方法は更に上記病態の治療に通常適用される本明細書に記載するような他の治療活性化化合物を含むことができる。

【0113】

ジベプチジルペプチダーゼ - I V 酵素活性の阻害を必要とする症状の治療又は予防において、適切な用量レベルは一般に約0.01~500mg/kg患者体重/日であり、一

50

度に投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよい。用量レベルは約0.1~約250 mg/kg/日が好ましく；約0.5~約100 mg/kg/日がより好ましい。適切な用量レベルは約0.01~250 mg/kg/日、約0.05~100 mg/kg/日、又は約0.1~50 mg/kg/日とすることができる。この範囲内で用量は0.05~0.5、0.5~5又は5~50 mg/kg/日とすることができる。経口投与には、治療する患者の症状に合わせて用量を調節して活性成分1.0~1000 mg、特に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1000.0 mgを含有するタブレットの形態で組成物を提供することが好ましい。化合物は1日1~4回のレジメンで投与

10

【0114】

糖尿病及び/又は高血糖症又は高グリセリド血症又は本発明の化合物の適応症である他の疾病を治療又は予防する場合には、約0.1 mg/kg動物体重の1日用量で本発明の化合物を投与すると一般に満足な結果が得られ、1日用量を一度又は1日2~6回に分けるか又は徐放形態で投与することが好ましい。大半の大型哺乳動物では、総1日用量は約1.0 mg/kgであり、約1 mg/kg~約50 mg/kgが好ましい。体重70 kgの成人では、総1日用量は一般に約7 mg/kg~約350 mg/kgである。この投与レジメンは最適治療応答が得られるように調節することができる。

【0115】

20

しかし、当然のことながら、任意特定患者の特定用量レベルと投与頻度は使用する特定化合物の活性、同化合物の作用の代謝安定性及び期間、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与方法及び時間、排泄速度、薬剤併用、特定症状の重篤度、及び宿主の施療中の治療等の種々の因子によって異なる。

【0116】

本発明の化合物の数種の製造方法を下記スキーム及び実施例に例証する。出発材料は当分野で公知の手順又は本明細書に例証する手順により製造する。

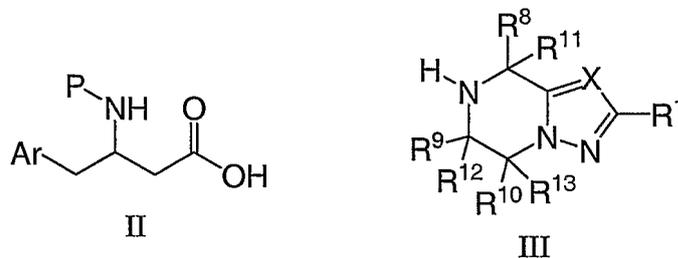
【0117】

本発明の化合物は標準ペプチドカップリング条件を使用した後に脱保護により式IIに示すような-アミノ酸中間体と式IIIに示すような置換複素環中間体から製造することができる。

30

【0118】

【化18】

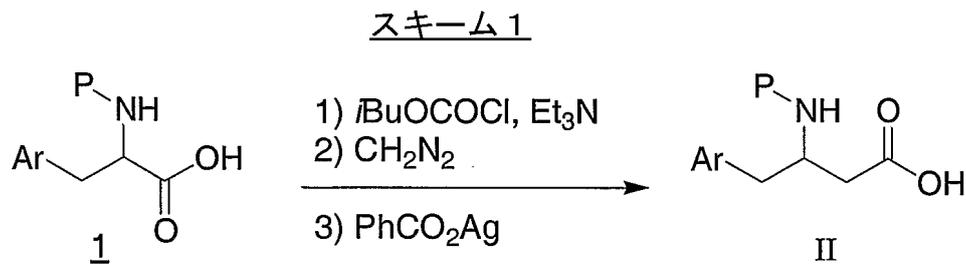


40

[式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は上記に定義した通りであり、Pはtert-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、又は9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)等の適切な窒素保護基である]。これらの中間体の製造を以下のスキームに記載する。

【0119】

【化19】



10

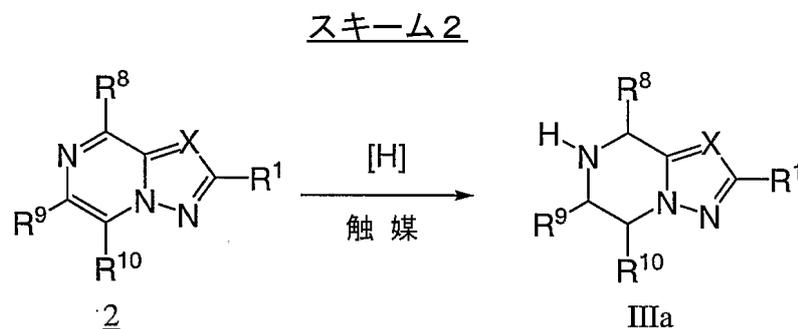
【0120】

式IIの化合物は市販品であり、文献公知であり、又は当業者に熟知の種々の方法により簡便に製造することもできる。一般的な1経路をスキーム1に示す。保護-アミノ酸1は市販品でもよいし、例えば二炭酸ジ-tert-ブチル(P=BOCの場合)、カルボベンジルオキシクロリド(P=Cbzの場合)、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の場合)を使用して保護することにより対応するアミノ酸から容易に製造することもでき、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等の塩基で処理した後にジアゾメタンで処理する。得られたジアゾケトンを次にメタノールやジオキサン水溶液等の溶媒中で安息香酸銀により処理し、Sewaldら, *Synthesis*, 837(1997)の方法に従って音波処理すると-アミノ酸IIが得られる。当業者に自明の通り、エナンチオマーとして純粋な-アミノ酸IIを製造するにはエナンチオマーとして純粋な-アミノ酸1を使用すればよい。保護-アミノ酸中間体IIの代替経路はE. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997; Juaristiら, *Aldrichimica Acta*, 27: 3(1994); 及びColeら, *Tetrahedron*, 32: 9517(1994)に記載されている。

20

【0121】

【化20】



30

【0122】

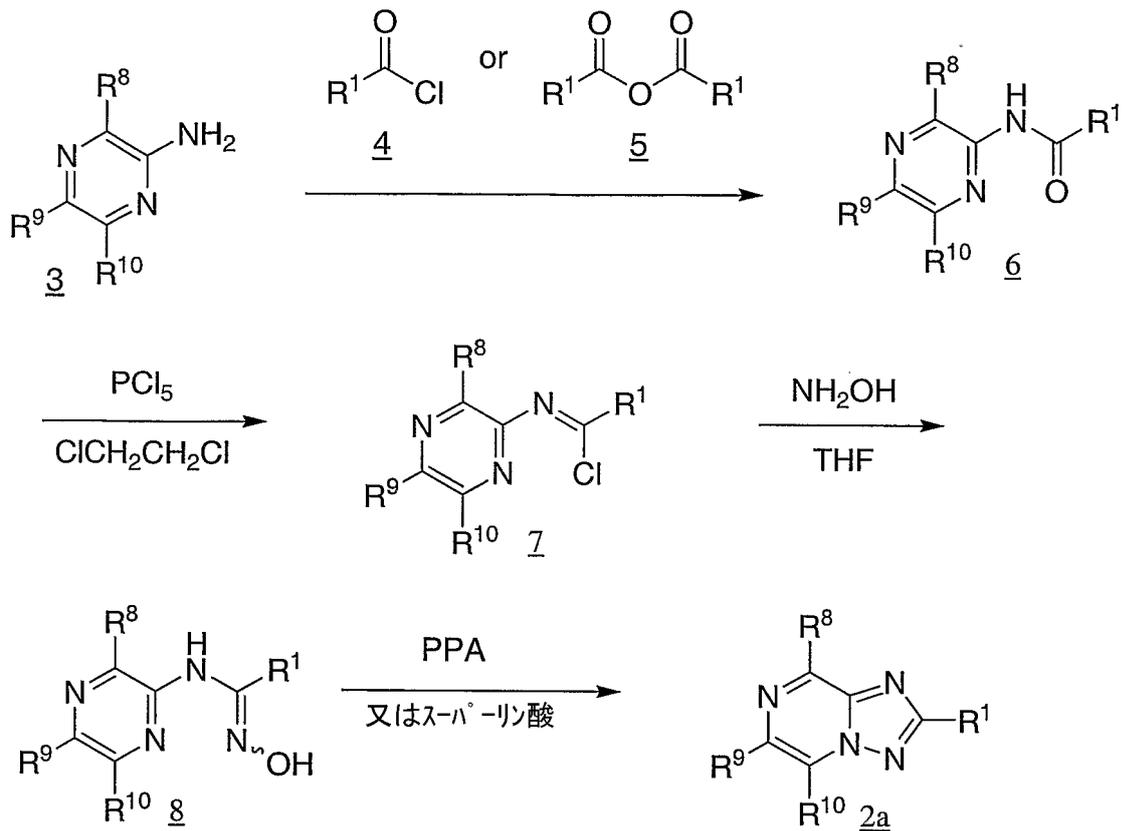
場合により置換されていてもよい式IIIの複素環中間体は市販品であり、文献公知であり、又は当業者に熟知の種々の方法により簡便に製造することもできる。R¹¹、R¹²、及びR¹³が水素であるIIIaの簡便な1合成方法をスキーム2に示す。不飽和誘導体2を例えばメタノール又はエタノール等の溶媒中で水素ガスと炭素担持パラジウム又は酸化白金等の触媒で処理することにより還元すると、化合物IIIaが得られる。

40

【0123】

【化 2 1】

スキーム 3



10

20

【0124】

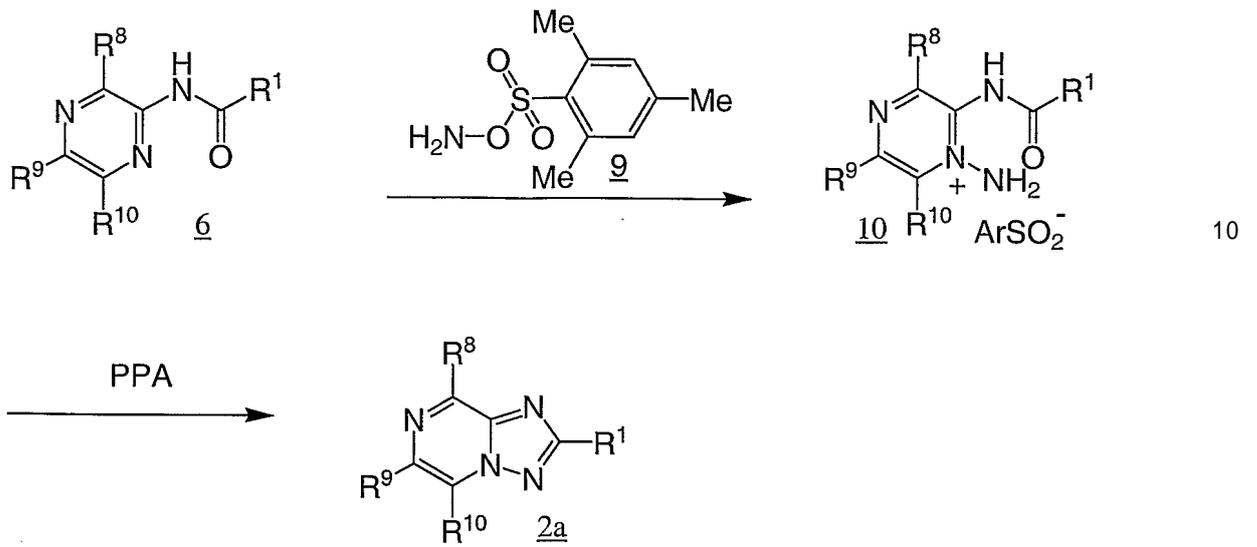
中間体 2 は市販品であり、文献公知であり、又は当業者に熟知の種々の方法により簡便に製造することもできる。X が N である中間体 2 a の簡便な 1 方法をスキーム 3 に示す。アミノピラジン 3 は市販品であり、文献公知であり、又は当業者に熟知の種々の方法により簡便に製造することもでき、簡便にはジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン等の塩基の存在下に酸塩化物 4 又は無水物 5 等の活性化カルボキシレート誘導体で処理すると、アミド 6 が得られる。アミドを簡便には還流下のジクロロエタン中で高温にて五塩化リンで処理すると、塩化イミドイル 7 が得られる。ヒドロキシルアミンで処理すると中間体 8 が得られ、ポリリン酸 (P P A) 又はスーパーリン酸 (s u p e r p h o s) 中で加熱することにより所望複素環 2 a に環化することができる。

30

【0125】

【化22】

スキーム4



【0126】

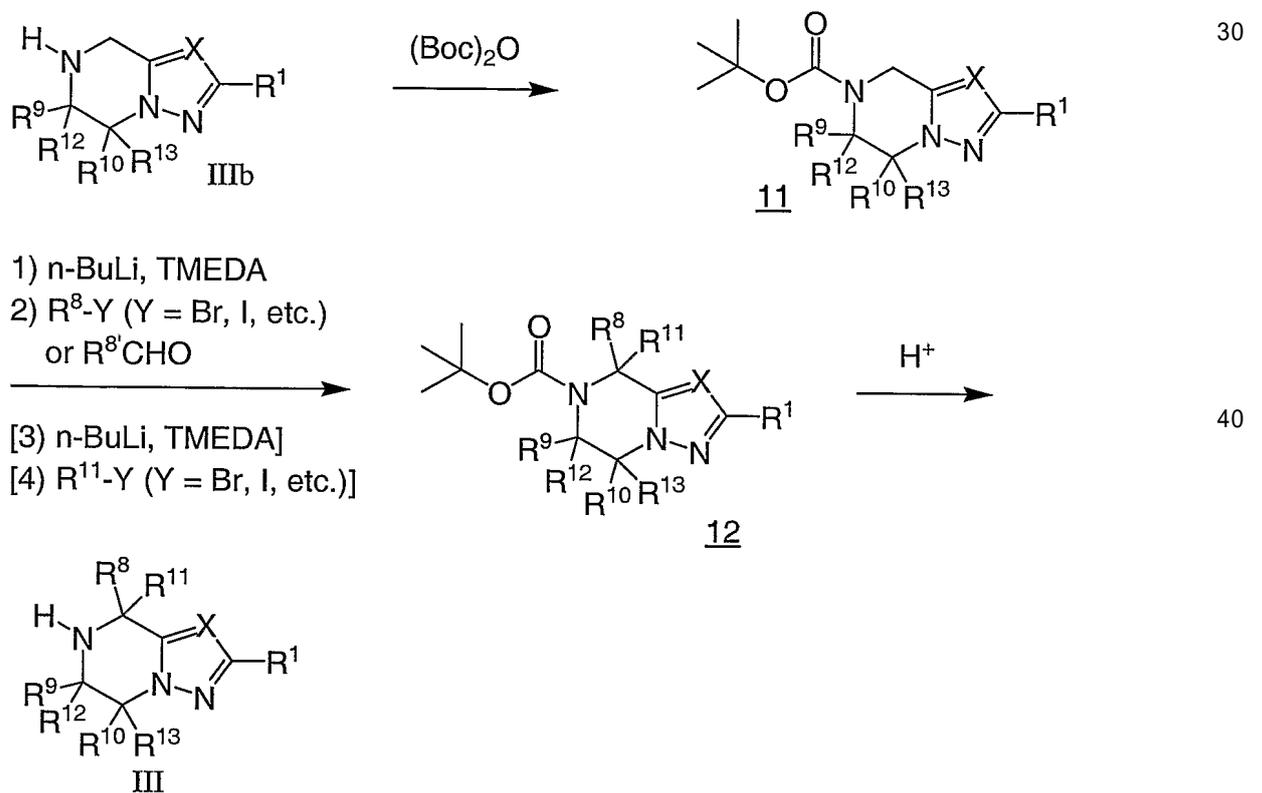
20

XがNである複素環2aの代替経路をスキーム4に示す。上記スキーム3に記載したように製造した中間体6をO-トリメチルベンゼンスルホニルヒドロキシルアミン(9)等のアミノ化試薬で処理すると、アミノピラゾニウム塩10が得られる。PPAで環化すると、複素環2aが得られる。

【0127】

【化23】

スキーム5



【 0 1 2 8 】

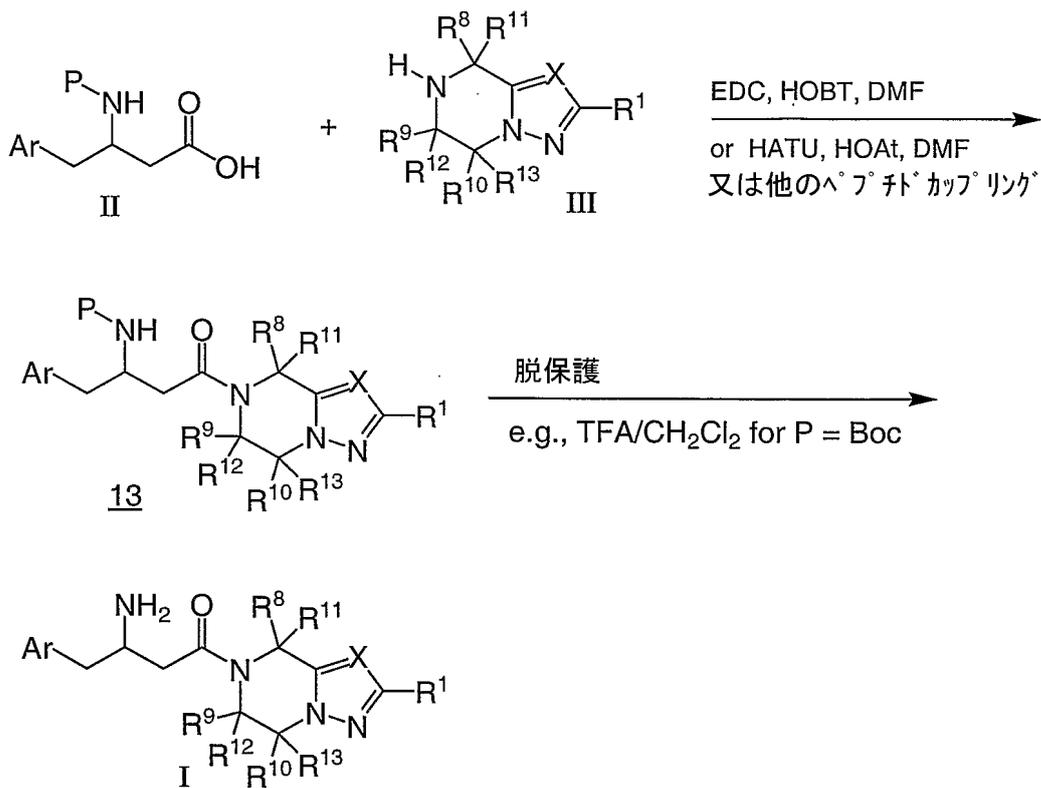
R⁸ が H 以外のものである複素環 I I I の代替製造方法をスキーム 5 に示す。複素環 I I b を例えば二炭酸ジ - t e r t - ブチルで処理することによりカルバミン酸 t e r t - ブチル (B O C) 等のカルバミン酸塩として保護すると、カルバミン酸塩 1 1 が得られる。T M E D A の存在下に s e c - ブチルリチウム又は n - ブチルリチウム等の強塩基で脱保護後、得られたアニオンをアルキルハロゲン化物又はアルデヒド等の求電子剤で処理すると、複素環 1 2 が得られる。この工程を繰返して第 2 のアルキル基 R^{1 1} を組み込むこともできる。次に、B O C の場合にはメタノール中塩化水素又はジクロロメタン中トリフルオロ酢酸等の酸処理によりカルバミン酸保護基を除去すると、所望複素環 I I I が得られる。

10

【 0 1 2 9 】

【 化 2 4 】

スキーム 6



20

30

【 0 1 3 0 】

例えば N, N - ジメチルホルムアミド (D M F) 又はジクロロメタン等の溶媒中で 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドと 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (E D C / H O B T) 又はヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムと 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H A T U / H O A T) を使用して中間体 I I 及び I I I を標準ペプチドカップリング条件下に周囲温度にて 3 ~ 4 8 時間カップリングすると、スキーム 6 に示す中間体 1 3 が得られる。場合により、中間体 I I I は塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩等の塩でもよく、これらの場合には、塩基、一般には N, N - ジイソプロピルエチルアミンをカップリング反応に加えると簡便である。次に、例えば B o c の場合にはトリフルオロ酢酸又はメタノール性塩化水素で保護基を除去すると、所望アミン I が得られる。必要に応じて再結晶、トリチュレーション、分取薄層クロマトグラフィー、例えば B i o t a g e (登録商標) 装置によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、又は H P L C により不要な副生物から生成物を精製する。H P L C により精製した化合物は対応

40

50

する塩として単離することができる。中間体の精製も同様に行われる。

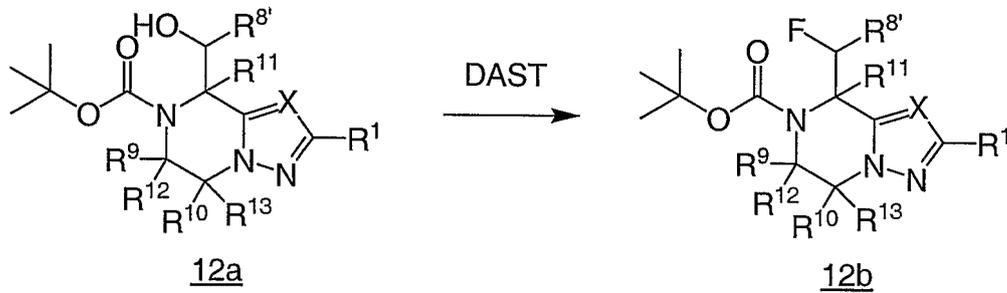
【0131】

場合により、スキーム6に記載するように製造した生成物Iを例えばX、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、又はR¹³の置換基操作により更に修飾してもよい。これらの操作としては限定されないが、当業者に一般に公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化、及び加水分解反応が挙げられる。

【0132】

【化25】

スキーム7



10

【0133】

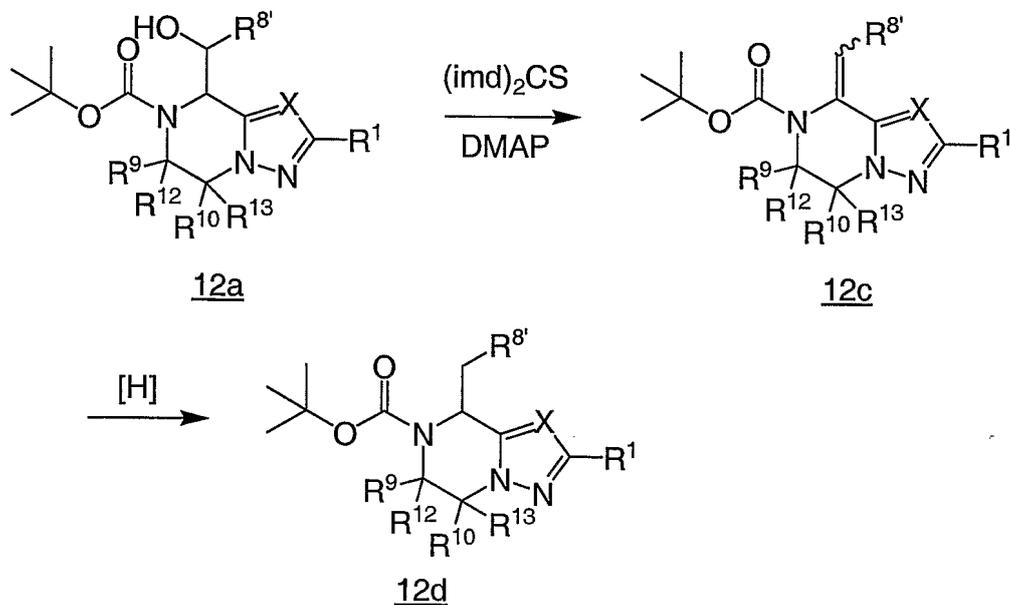
場合により、上記スキームに記載した中間体をシーケンスが完了する前に例えばX、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、又はR¹³の置換基操作により更に修飾してもよい。これらの操作としては限定されないが、当業者に一般に公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化、及び加水分解反応が挙げられる。このような1例をスキーム7に示す。R⁸がヒドロキシル基を含む中間体12aを三弗化(ジエチルアミノ)硫黄(DAST)で処理すると、フルオロ中間体12bが得られる。中間体12bをスキーム5に記載するように中間体IIIに変換する。

20

【0134】

【化26】

スキーム8



30

40

【0135】

別例をスキーム8に示す。R⁸がCHOHR^{8'}である中間体12aを簡便には触媒量のジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下に1,1-チオカルボニルジイミダゾー

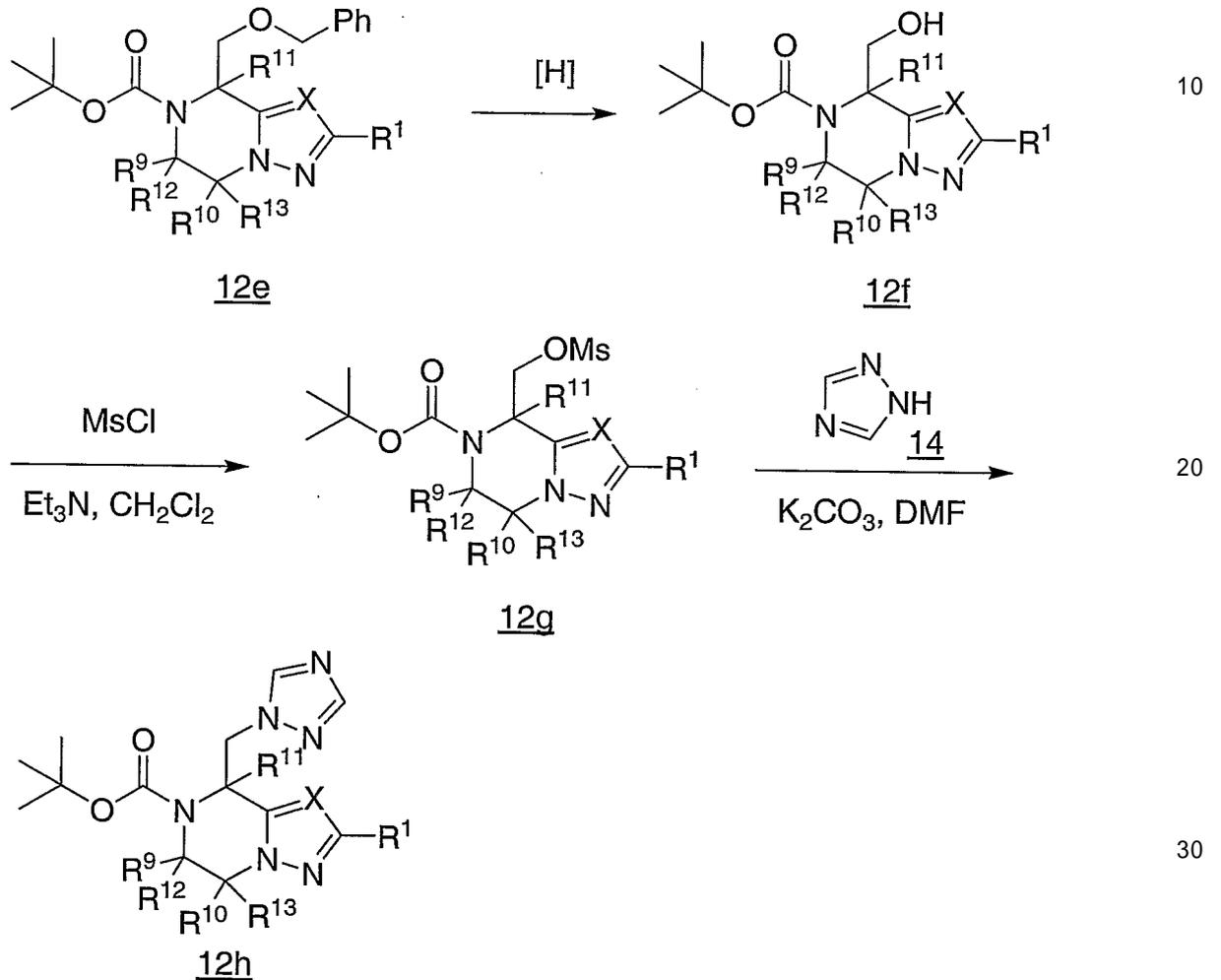
50

ル処理により脱水すると、オレフィン 1 2 c が得られる。オレフィンを例えば炭素担持パラジウム等の触媒上で水素処理により還元すると、所望中間体 1 2 d が得られる。中間体 1 2 d をスキーム 5 に記載するように中間体 I I I に変換する。

【 0 1 3 6 】

【 化 2 7 】

スキーム 9



【 0 1 3 7 】

スキーム 9 はこのような別例を示す。R⁸ がベンジルオキシメチルである中間体 1 2 e を例えば炭素担持パラジウム等の触媒の存在下に水素処理により還元水素化すると、アルコール 1 2 f が得られる。アルコールを塩化メシルとトリエチルアミン等の塩基で処理することにより対応するメシラート 1 2 g に変換する。メシラートは簡便には塩基の存在下に種々の求電子剤で置換することができる。スキーム 9 に示すこのような求電子剤の 1 例はトリアゾール 1 4 であり、N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒中で炭酸カリウムの存在下に反応させると、トリアゾリルメチル中間体 1 2 h が得られる。中間体 1 2 h をスキーム 5 に記載するように中間体 I I I に変換する。

【 0 1 3 8 】

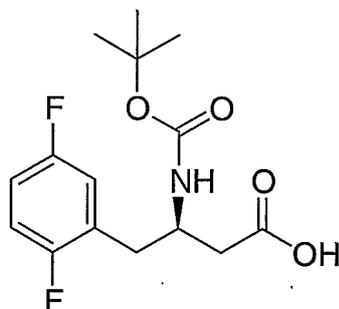
場合により、反応を助長又は不要な反応生成物を避けるように上記反応スキームの実施順序を変えてもよい。以下、本発明を更に十分に理解できるように実施例を記載する。これらの実施例は例証に過ぎず、本発明をいかなる様にも限定するものではない。

【 0 1 3 9 】

中間体 1

【 0 1 4 0 】

【化 2 8】



10

【0141】

(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)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-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジフルオロフェニルアラニン

2,5-ジフルオロ-DL-フェニルアラニン0.5g(2.49mmol)のtert-ブタノール(5mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液1.5mLと二炭酸ジ-tert-ブチル543mgを順次加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を1N塩酸とブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 97:2:1ジクロロメタン:メタノール:酢酸)により精製すると、標題化合物671mgが得られた。MS 302(M+1)。

20

【0142】

ステップB: (R,S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)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

(R,S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジフルオロフェニルアラニン2.23g(7.4mmol)の0ジエチルエーテル(100mL)溶液にトリエチルアミン1.37mL(8.1mmol)とクロロギ酸イソブチル0.931mL(7.5mmol)を順次加え、反応混合物をこの温度で15分間攪拌した。次に黄色が維持されるまでジアゾメタンの冷エーテル溶液を加え、攪拌を更に16時間続けた。酢酸の滴下により過剰のジアゾメタンをクエンチし、反応混合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乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 4:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製すると、ジアゾケトン1.5gが得られた。

30

【0143】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 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)。

【0144】

ステップC: (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸

(R,S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)-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2.14g(6.58mmol)を30のメタノール100mLに溶かした溶液にジイソプロピルエチルアミン3.3mL(19mmol)と安息香酸銀302mg(1.32mmol)を順次加えた。反応混合物を90分間攪拌した後に酢酸エチルで希釈し、2N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た。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、分取キラルHPLC(Chiralpak ADカラム, ヘキサン中5%エタノール)によりエナンチオマーを分離すると、所望の(R)-エナンチオマー550mgがまず溶出した

40

50

。この材料をテトラヒドロフラン：メタノール：1 N水酸化リチウム水溶液（3：1：1）の混合物50 mLに溶かし、50 で4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、5%希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、標題化合物360 mgが白色泡状固体として得られた。

【0145】

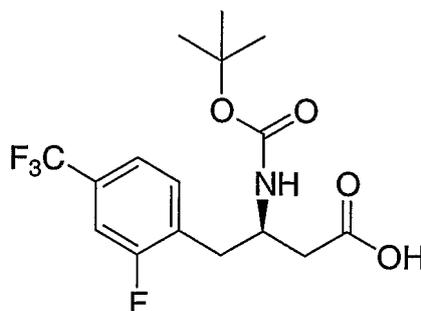
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.10 (bs, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0146】

中間体2

【0147】

【化29】



【0148】

(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) 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

市販(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 3.32 g (18 mmol) の -70 テトラヒドロフラン(100 mL) 溶液にヘキサン中1.6 Mブチルリチウム溶液12 mL (19 mmol) を加えた。この温度で20分間攪拌後、テトラヒドロフラン20 mL中臭化2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンジル5 g (19.5 mmol) を加え、攪拌を3時間続けた後に反応混合物を周囲温度まで昇温させた。反応混合物を水でクエンチし、減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、減圧濃縮した。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%酢酸エチル)により精製すると、標題化合物5.5 gが得られた。

【0149】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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)。

【0150】

ステップB：(R) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 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

アセトニトリル：ジクロロメタン(10：1)の混合物50 mL中の(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5.5 g (15 mmol) の溶液に1 Nトリフルオロ酢酸水溶液80 mLを加えた。反応混合物を6時間攪拌し、有機溶媒を減圧

10

20

30

40

50

除去した。溶液が塩基性になるまで ($> \text{pH } 8$) 炭酸ナトリウムを加えた後、反応混合物をテトラヒドロフラン 100 mL で希釈し、二炭酸ジ-tert-ブチル 10 g (46 mmol) を加えた。得られたスラリーを 16 時間攪拌し、減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。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) により精製すると、標題化合物 5.1 g が得られた。

【0151】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 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)。

10

【0152】

ステップ C: (R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニル-アラニン

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)の混合物 350 mL 中の (R,S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-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 5.1 g (14 mmol) の溶液を 50 で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、5%塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、標題化合物 4.8 g が得られた。

【0153】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) 7.45 - 7.38 (m, 3H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, $J = 9.6, 13.5 \text{ Hz}$), 1.44 (s, 9H)。

20

【0154】

ステップ D: (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)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

0 のテトラヒドロフラン 60 mL 中のステップ C からの生成物 3.4 g (9.7 mmol) の溶液にジイソプロピルエチルアミン 2.3 mL (13 mmol) とクロロギ酸イソブチル 1.7 mL (13 mmol) を順次加え、反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。次に黄色が維持されるまでジアゾメタンの冷エーテル溶液を加え、攪拌を更に 16 時間続けた。酢酸の滴下により過剰のジアゾメタンをクエンチし、反応混合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乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 9:1ヘキサン:酢酸エチル) により精製すると、ジアゾケトン 0.5 g が得られた。ジアゾケトン 0.5 g (1.33 mmol) を 0 のメタノール 100 mL に溶かした溶液にジイソプロピルエチルアミン 0.7 mL (4 mmol) と安息香酸銀 32 mg (0.13 mmol) を順次加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した後に酢酸エチルで希釈し、2N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た。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、テトラヒドロフラン:メタノール:1N水酸化リチウム水溶液(3:1:1)の混合物 50 mL に溶かし、50 で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、5%塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、標題化合物 410 mg が白色泡状固体として得られた。

30

40

【0155】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 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)。

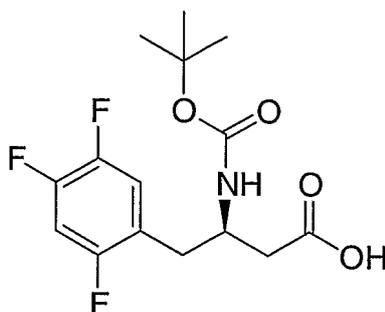
【0156】

中間体 3

50

【 0 1 5 7 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 5 8 】

(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)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, ステップAに記載した手順を使用して(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3.42g(18.5mmol)と臭化2,4,5-トリフルオロベンジル5g(22.3mmol)から標題化合物(3.81g)を製造した。

20

【 0 1 5 9 】

¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 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=8Hz), 0.62(d, 3H, J=8Hz)。

【 0 1 6 0 】

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

(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3.81g(11.6mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液に2N塩酸20mLを加えた。反応混合物を72時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン30mLに溶かし、トリエチルアミン10mL(72mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル9.68g(44.8mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、1N塩酸とブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製すると、標題化合物2.41gが得られた。

30

【 0 1 6 1 】

¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 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)。

40

【 0 1 6 2 】

ステップC: (R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニン

中間体2, ステップCに記載した手順を使用して(R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニンメチルエステル2.41g(7.5mol)から標題化合物(2.01g)を製造した。LC-MS 220.9(M+1-BOC)。

【 0 1 6 3 】

ステップD: (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2

50

、4-5-トリフルオロフェニル)-ブタン酸

(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0.37g(1.16mmol)の-20℃ジエチルエーテル(10mL)溶液にトリエチルアミン0.193mL(1.3mmol)とクロロギ酸イソブチル0.18mL(1.3mmol)を順次加え、反応混合物をこの温度で15分間撹拌した。次に黄色が維持されるまでジアゾメタンの冷エーテル溶液を加え、撹拌を更に1時間続けた。酢酸の滴下により過剰のジアゾメタンをクエンチし、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液とブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 3:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製すると、ジアゾケトン0.36gが得られた。ジアゾケトン0.35g(1.15mmol)を1,4-ジオキサン:水(5:1)12mLに溶かした溶液に安息香酸銀26mg(0.113mmol)を加えた。得られた溶液を2時間音波処理した後酢酸エチルで希釈し、1N塩酸とブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 97:2:1ジクロロメタン:メタノール:酢酸)により精製すると、標題化合物401mgが得られた。

10

【0164】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 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)。

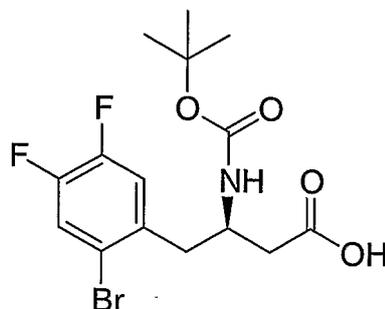
【0165】

中間体4

20

【0166】

【化31】



30

【0167】

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

2-ブromo-4,5-ジフルオロ安息香酸 [Brashra, Syn. Comm., 3067-3074 (1992) の手順に従って製造] 2.4g (10mmol) のテトラヒドロフラン (75mL) 溶液にカルボニルジイミダゾール 2.43g (15mmol) を加えた。溶液を還流下に3.5時間加熱し、周囲温度まで冷却し、水15mL中ホウ水素化ナトリウム0.38g (10mmol) を加えた。反応混合物を10分間撹拌し、酢酸エチルと10%重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機層を温水、ブラインで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 4:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製すると、2-ブromo-4,5-ジフルオロベンジルアルコール1.9gが得られた。2-ブromo-4,5-ジフルオロベンジルアルコール1.9g (8.4mmol) の0℃ジクロロメタン (30mL) 溶液に四臭化炭素3.4g (10mmol) とトリフェニルホスフィン2.7g (10mmol) を加えた。反応混合物をこの温度で2時間撹拌し、溶媒を減圧除去し、残渣にジエチルエーテル100mLを加えて撹拌した。溶液を濾過し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製すると、四臭化炭素で汚

40

50

染した臭化 2 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロベンジル 2 . 9 g が得られ、それ以上精製せずに使用した。中間体 2 ~ 4 の製造について要約した手順を使用して臭化ベンジル誘導体を標題化合物に変換した。LC - MS 394 及び 396 (M + 1)。

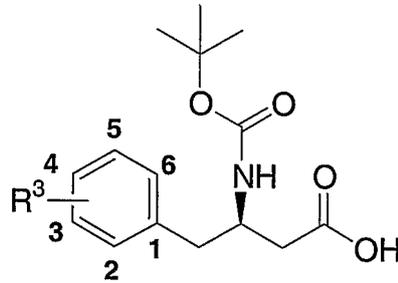
【0168】

中間体 1 ~ 4 の製造について要約した手順に本質的に従って表 1 に示す中間体を製造した。

【0169】

【表 2】

表 1



中間体	R ³	選択 ¹ H NMR データ(CD ₃ OD)
5	2-F,4-Cl,5-F	7.11 (dd, 1 H, J = 8.9, 6.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 9.0, 6.6)

10

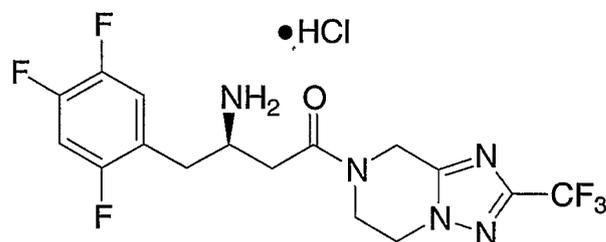
20

6	2-F,5-Cl	7.27 (dd, 1 H, J = 6.4, 2.5 Hz), 7.21 (m, 1 H), 7.03 (t, 1 H, J = 9.2 Hz)	
7	2-Me,5-Cl	7.16 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.11-7.07 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	
8	2-Cl,5-Cl	7.34 (d, 1 H, J = 9.0), 7.33 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.5, 2.5 Hz)	10
9	2-F,3-Cl,6-F	7.35 (td, 1 H, J = 8.5, 5.8 Hz), 6.95 (t, 1 H, J = 8.5 Hz)	
10	3-Cl,4-F	7.33 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.19-7.11 (m, 2 H)	
11	2-F,3-F,6-F	7.18-7.12 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H)	20
12	2-F,4-F,6-F	6.81 (t, 2 H, J = 8.4 Hz)	
13	2-OCH ₂ Ph,5-F	7.49 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.96-6.89 (m, 3 H), 5.11 (d, 1 H, J = 11.7 Hz), 5.08 (d, 1 H, J = 11.9 Hz)	

【実施例 1】

【0170】

【化32】



【0171】

7 - [(3 R) - 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 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピラジン ・ 塩酸塩

ステップ A : 2 , 2 - トリフルオロ - N - ピラジン - 2 - イルアセトアミド

ジクロロメタン (400 mL) 中のアミノピラジン (22.74 g , 239 mmol) とトリエチルアミン (36.66 mL , 263 mmol) のやや不均質な溶液に無水トリフルオロ酢酸 (50.20 g , 239 mmol) を 0 °C で滴下した。溶液を 0 °C で 1 時間、周囲温度で 2 時間攪拌した。得られた白色沈殿を濾過した後にジクロロメタンで洗浄すると、標題化合物が白色固体として得られた。

30

40

50

【0172】

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): 8.44 - 8.46 (m, 2H), 9.33 (d, 1H, J = 1.4 Hz); LC/MS 192 (M+1)。

【0173】

ステップB: 2, 2, 2-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-ピラジン-2-イルエタンイミドアミド

2, 2, 2-トリフルオロ-N-ピラジン-2-イルアセトアミド (14.56 g, 76.26 mmol, ステップAから) のジクロロエタン (325 mL) 懸濁液に五塩化リン (421.73 g, 99.13 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を5時間還流した。ジクロロエタンの蒸発後、残渣をテトラヒドロフラン (325 mL) に懸濁した。上記混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (20 mL) を滴下した。周囲温度で2時間攪拌後、混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮すると、標題化合物が黄色固体として得られた。

10

【0174】

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): 8.04 (m, 2H), 8.17 (s, 1H)。LC/MS 207 (M+1)。

【0175】

ステップC: 2-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-]ピラジン

2, 2, 2-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-ピラジン-2-イルエタンイミドアミド (10.5 g, 50.97 mmol, ステップBから) とポリリン酸 (80 mL) の混合物を18時間攪拌下に150℃まで加熱した。溶液を氷に加え、水酸化アンモニウムの添加により中和した。暗色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乾燥した。濃縮後にフラッシュクロマトグラフィー (50% 100%酢酸エチル/ヘキサン) にかけると、標題化合物が黄色固体として得られた。

20

【0176】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.42 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.67 (dd, 1H, J = 1.4 and 4.6 Hz), 9.47 (d, 1H, J = 1.4 Hz)。LC/MS 189 (M+1)。

30

【0177】

ステップD: 2-(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[1, 5-]ピラジン

エタノール (10 mL) 中の炭素担持10%パラジウム (60 mg) を触媒として2-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-]ピラジン (340 mg, 1.81 mmol, ステップCから) を水素雰囲気下に周囲温度で18時間水素化した。セライト濾過した後に濃縮すると、暗色油状物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (100%酢酸エチル 10%メタノール/ジクロロメタン) により標題化合物が白色固体として得られた。

【0178】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.80 (br, 1H), 3.40 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.22 - 4.26 (m, 4H); LC/MS 193 (M+1)。

40

【0179】

ステップE: 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(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

2-(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[1, 5-]ピラジン (28.8 mg, 0.15 mmol, ステップDから) と(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2, 4, 5-トリフル

50

オロフェニル)ブタン酸(中間体3, 50.0 mg, 0.15 mmol)のDMF(3 mL)溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT, 26.1 mg, 0.19 mmol)を0 で加えた。反応混合物を0 で5分間攪拌した後、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(EDC, 37.0 mg, 0.19 mmol)を加えた。氷浴の除去後、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。DMFを蒸発により除去した後、残渣を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後に分取TLC(10%メタノール/ジクロロメタン)にかけると、標題化合物が泡状固体として得られた。

【0180】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9H), 2.60 - 3.00 (m, 4H), 3.95 - 4.40 (m, 5H), 4.84 (s, 1H), 4.95 - 5.02 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 1H); LC/MS 408 (M+1 - BOC)。

【0181】

ステップF: 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[1,2,4]トリアゾロ[1,5-]ピラジン・塩酸塩

7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-2-(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(63.1 mg, 0.12 mmol, ステップEから)に0 にて塩化水素で飽和したメタノール3 mLを加えた。反応混合物を周囲温度で45分間攪拌した。濃縮すると、標題化合物が白色固体として得られた。

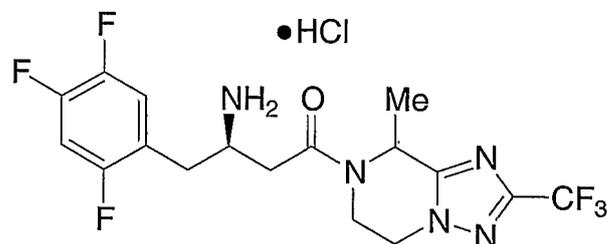
【0182】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 2.75 - 3.15 (m, 4H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 4.00 - 4.40 (m, 4H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 1H)。ESI-MS 408 (M+1)。

【実施例2】

【0183】

【化33】



【0184】

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]-8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン・塩酸塩

ステップA: 7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(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[1,5-]ピラジン

2-(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[1,5-]ピラジン(3.68 g, 19.18 mmol, ステップD, 実施例1)のジクロロメタン(70 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(4.60 g, 21.10 mmol)とジイソプロピルエチルアミン3.34 mL(19.18 mmol)を加

10

20

30

40

50

えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。ジクロロメタンの蒸発後、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配した。水相を酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，10% 20%酢酸エチル/ヘキサン）にかけると、標題化合物が透明油状物として得られた。

【0185】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.51 (s, 9H), 3.99 (t, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 4.28 (t, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.81 (s, 2H); LC/MS 237 (M+1 - t - Bu)。

【0186】

ステップB: 7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン

7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(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[1,5-]ピラジン (1.85 g, 6.35 mmol) の -78 トルエン (25 mL) 溶液に N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン (1.01 mL, 6.67 mmol) と次いで n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液 4.17 mL, 6.67 mmol) を加えた。混合物を -78 で 10 分間攪拌した後、ヨードメタン (0.415 mL, 6.67 mmol) を滴下した。混合物を -78 で 10 分間攪拌した後、周囲温度まで昇温させた。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，10%酢酸エチル/ヘキサン）により精製すると、標題化合物が得られた。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.55 (s, 9H), 1.61 (d, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.40 (br 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 4.62 (br 1H), 5.50 (br 1H); LC/MS 251 (M+1 - t - Bu)。

【0188】

ステップC: 8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン・塩酸塩

7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン (2.40 g, 7.83 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に塩化水素で飽和したメタノール 50 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧濃縮すると、標題化合物がオフホワイト固体として得られた。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 1.82 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 4.53 - 4.65 (m, 2H), 4.95 (q, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$); LC/MS 207 (M+1)。

【0190】

ステップD: 7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-8-メチル-2-(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

8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン・塩酸塩 (103 mg, 0.50 mmol, ステップCから)、(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2

10

20

30

40

50

、4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸(中間体3, 175 mg, 0.53 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.096 mL, 0.55 mmol)のDMF(1.5 mL)溶液に1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)(81.7, 0.60 mmol)と次いでヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)(228 mg, 0.60 mmol)を加えた。溶液を周囲温度で24時間攪拌した。DMFを蒸発により除去後、残渣を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)により精製すると、標題化合物がジアステレオマーの混合物として得られた。ジアステレオマーをHPLC(Gilson, OD Chiral cellカラム, 7%酢酸エチル/ヘキサン)により分離した。先に溶出するジアステレオマー: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 3H), 2.45-3.10 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 0.5H), 3.66-3.80 (m, 0.5H), 4.05-4.45 (m, 3.5H), 5.10-5.20 (m, 0.5H), 5.20-5.40 (m, 1.5H), 5.90-6.00 (m, 0.5H), 6.80-7.00 (m, 1H), 7.02-7.18 (m, 1H); LC/MS 422 (M+1-BOC); 後に溶出するジアステレオマー: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 9H), 1.50-1.75 (m, 3H), 2.60-3.05 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 0.5H), 3.65-3.75 (m, 0.5H), 4.00-4.40 (m, 3.5H), 5.10-5.18 (m, 0.5H), 5.18-5.42 (m, 1.5H), 5.90-5.99 (m, 0.5H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 1H); LC/MS 422 (M+1-BOC)。

【0191】

ステップE: 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]-8-メチル-2-(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[1,5-]ピラジン・塩酸塩

ステップDからの7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-8-メチル-2-(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-]ピラジンの後に溶出するジアステレオマー46.4 mgのメタノール(15 mL)溶液に塩化水素で飽和したメタノール20 mLを加えた。30分後に反応混合物を減圧濃縮すると、標題化合物が白色固体として得られた。

【0192】

別個の実験で先に溶出するジアステレオマー46.8 mgのメタノール(5 mL)溶液に塩化水素で飽和したメタノール6 mLを加えた。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。濃縮すると、生成物が白色固体として得られた。

【0193】

先に溶出するジアステレオマーからの化合物: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 1.50-1.75 (m, 3H), 2.80-3.15 (m, 4H), 3.39-3.46 (m, 0.3H), 3.80-3.95 (m, 1.7H), 4.19 (dt, 0.3H, $J = 4.2, 12.6$ Hz), 4.23-4.40 (m, 2.4H), 5.00 (dd, 0.3H, $J = 4.3, 14.2$ Hz), 5.34 (q, 0.3H, $J = 7.1$ Hz), 5.82 (q, 0.7H, $J = 6.9$ Hz), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H); LC/MS 422 (M+1); 後に溶出するジアステレオマーからの化合物: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 1.54 (d, 2.1H, $J = 6.8$ Hz), 1.66 (d, 0.9H, $J = 6.9$ Hz), 2.70-3.16 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 0.3H), 3.75-3.98 (m, 1.7H), 4.13 (dt, 0.3H, $J = 4.1, 11.9$ Hz), 4.2

10

20

30

40

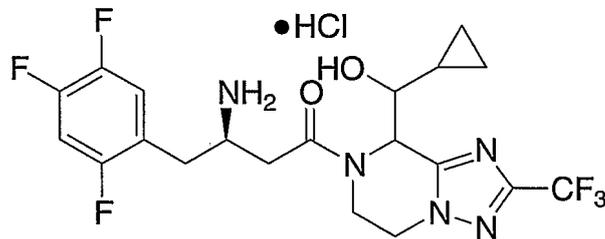
50

5 - 4 . 4 2 (m , 2 . 4 H) , 5 . 0 0 (d d , 0 . 3 H , J = 4 . 1 , 1 4 . 0 H z) , 5 . 3 3 (q , 0 . 3 H , J = 7 . 1 H z) , 5 . 8 4 (q , 0 . 7 H , J = 6 . 9 H z) , 7 . 2 0 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 (m , 1 H) ; L C / M S 4 2 2 (M + 1) .

【実施例3】

【0194】

【化34】



10

【0195】

[7 - [(3 R) - 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 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール ・ 塩酸塩

ステップA : [7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 - c] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール

7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 - c] ピラジン (実施例 2 , ステップA) 1 . 8 6 g (6 . 3 8 m m o l) の - 7 8 トルエン (2 0 m L) 溶液に sec - ブチルリチウム 5 . 8 8 m L (7 . 6 5 m m o l , シクロヘキサン中 1 . 3 M 溶液) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌した後、シクロプロパンカルボキシアルデヒド 0 . 5 2 4 m L (7 . 0 1 m m o l) を滴下した。反応混合物を - 7 8 で 1 0 分間攪拌した。- 7 8 浴を除去し、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮すると、粗材料 2 . 2 4 g が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 7 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製すると、標題化合物が 4 種のジアステレオマーの混合物として得られた。LC / MS 3 6 3 (M + 1) 。

20

30

【0196】

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 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール ・ 塩酸塩

実施例 2 , ステップC に要約した手順に本質的に従って 7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 - c] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール 4 0 0 m g から BOC 保護基を除去すると、標題化合物が得られた。LC / MS 2 4 5 (M + 1 - H 2 O) 。

40

【0197】

ステップC : [7 - [(3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 2 (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 [1 , 5 - c] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール

実施例 2 , ステップD に要約した手順に本質的に従って [2 - (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 [1 , 5 - c] ピラジン - 8

50

ステップB：8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン・塩酸塩

実施例2, ステップCに要約した手順に本質的に従って7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン100mgからBOC保護基を除去すると、標題化合物が得られた。LC/MS 265 (M+1)。

【0202】

ステップC：7 - [(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ブタノイル] - 8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン

反応混合物を3日間攪拌した以外は実施例2, ステップDに要約した手順に本質的に従って8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン・塩酸塩90mgを(3R) - 3 - [tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ブタン酸とカップリングした。HPLC(ODキラルセルカラム, 7%エタノール/ヘキサン)により精製すると、最初に溶出するジアステレオマー1.8mg、2番目に溶出するジアステレオマー22.7mg、3番目に溶出するジアステレオマー7.4mg、及び4番目に溶出するジアステレオマー24.4mgが得られた。LC/MS 480 (M+1 - BOC)。

【0203】

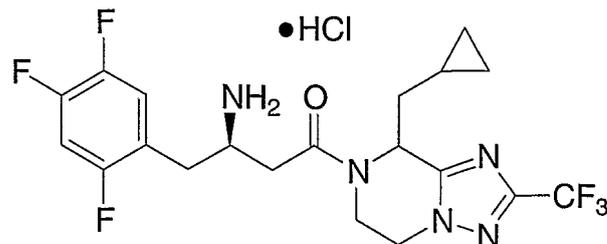
ステップD：7 - [(3R) - 3 - アミノ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ブタノイル] - 8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 -]ピラジン・塩酸塩

実施例2, ステップEに要約した手順に本質的に従って7 - [(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ブタノイル] - 8 - [シクロプロピル(フルオロ)メチル] - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン(ステップCからの4番目に溶出するジアステレオマー)24mgからBOC保護基を除去すると、標題化合物が立体配置不明の単一ジアステレオマーとして得られた。LC/MS 480 (M+1)。他の異性体も同様に脱保護した。

【実施例5】

【0204】

【化36】



【0205】

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] - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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[1, 5 -]ピラジン・塩酸塩

ステップA：8 - (シクロプロピルメチレン) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6

- ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン - 7 (8 H) - カルボン酸 tert - ブチル

[7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン - 8 - イル] (シクロプロピル) メタノール (実施例 3 , ステップ A に要約したように製造) 1 0 0 m g (0 . 2 8 m m o l) 、 1 , 1 - チオカルボニルジイミダゾール 5 2 . 4 m g (0 . 2 9 4 m m o l) 、 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 3 . 4 m g (0 . 0 2 8 m m o l) のジクロロエタン (2 . 0 m L) 溶液を還流温度で 1 7 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。分取 T L C (シリカゲル) により精製すると、標題化合物が透明半固体として得られた。LC / MS 2 8 9 (M + 1 - t B u) 。

10

【 0 2 0 6 】

ステップ B : 7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

エタノール 0 . 5 m L 中の 8 - (シクロプロピルメチレン) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン - 7 (8 H) - カルボン酸 tert - ブチル 5 0 m g (0 . 1 5 m m o l) と炭素担持 1 0 % パラジウム 2 5 m g の混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、標題化合物が得られた。LC / MS 2 9 1 (M + 1 - t B u) 。

20

【 0 2 0 7 】

ステップ C : 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン・塩酸塩

実施例 2 , ステップ C に要約した手順に本質的に従って 7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン 4 2 m g から B O C 保護基を除去すると、標題化合物が得られた。LC / MS 2 4 7 (M + 1) 。

【 0 2 0 8 】

ステップ D : 7 - [(3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

30

実施例 2 , ステップ D に要約した手順に本質的に従って 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン・塩酸塩 3 5 m g を (3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタン酸とカップリングした。但し、反応混合物は周囲温度で 2 4 時間攪拌した後に濃縮した。残渣を分取 T L C (シリカゲル , 1 0 % メタノール / ジクロロメタン) により精製すると、標題化合物 5 4 m g がジアステレオマーの混合物として得られた。ジアステレオマーを H P L C (O D キラルセルカラム , 7 % エタノール / ヘキサン) により分離すると、先に溶出するジアステレオマーと後に溶出するジアステレオマーが得られた。LC / MS 4 6 2 (M + 1 - B O C) 。

40

【 0 2 0 9 】

ステップ E : 7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン・塩酸塩

実施例 2 , ステップ E に要約した手順に本質的に従って 7 - [(3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 ,

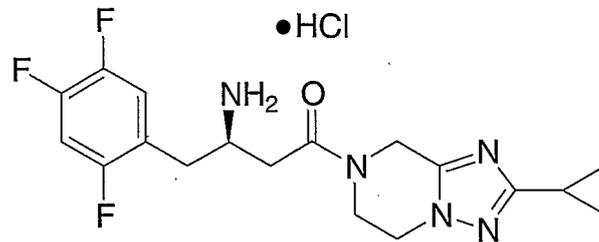
50

8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン (ステップ C からの後に溶出するジアステレオマー) 12 mg から BOC 保護基を除去すると、標題化合物が立体配置不明のジアステレオマーとして得られた。LC / MS 462 (M + 1)。他の異性体も同様に脱保護した。

【実施例 6】

【0210】

【化37】



10

【0211】

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

ステップ A : N - ピラジン - 2 - イルシクロプロパンカルボキサミド

2 - アミノピラジン 10 g (105 mmol) のピリジン (100 mL) 溶液に塩化シクロプロパンカルボニル 10.99 g (9.56 mL , 105 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を滴下した。得られた黄色溶液を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと少量の水に溶かし、1 M 硫酸第一銅水溶液と水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 順次 50 % , 80 % 及び 100 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) により精製すると、標題化合物が得られた。LC / MS 164 (M + 1)。

20

【0212】

ステップ B : 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホン酸 1 - アミノ - 2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] ピラジン - 1 - イウム

N - ピラジン - 2 - イルシクロプロパンカルボキサミド 1.0 g (6.13 mmol) の 0 ジクロロメタン (10 mL) 溶液に文献 (Y . Tamura , J . Org . Chem . , 38 : 1239 (1973)) に記載されていると同様の手順を使用して塩化メシチレンスルホニルから製造した O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン 1.58 g (7.36 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。得られた粘稠黄色混合物を減圧濃縮すると、標題化合物が黄色固体として得られた。LC / MS 179 (M)。

30

【0213】

ステップ C : 2 - シクロプロピル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン混合物を 130 に加熱した以外は実施例 1 , ステップ C に要約した手順に本質的に従ってポリリン酸を使用して 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼン - スルホン酸 1 - アミノ - 2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] ピラジン - 1 - イウム (2.6 g) を環化した。HPLC (Gilson , YMC C - 18 カラム , 90 10 % 水 / アセトニトリルグラジエント) により精製すると、標題化合物が得られた。LC / MS 161 (M + 1)。

40

【0214】

ステップ D : 2 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン・塩酸塩

エタノール (5 mL) 中の 2 - シクロプロピル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -

50

]ピラジン158mg(0.15mmol)と炭素担持10%パラジウム100mgの混合物を水素雰囲気下に3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮すると標題化合物の遊離塩基が黄色がかった固体として得られた。LC/MS 165(M+1)。

【0215】

この化合物を更に精製するために、抽出処理を実施しなかった以外は実施例2,ステップAに要約した手順に本質的に従って140mg(0.854mmol)をそのBOC誘導体に変換した。溶媒の蒸発後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル,10%60%酢酸エチル/ヘキサングラジエントで溶出)により精製すると、7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-]ピラジン62mgが得られた。LS/MS 209(M+1-tBu)。実施例2,ステップCに要約した手順に従ってBOC基を除去すると標題化合物が得られた。LC/MS 165(M+1)。

10

【0216】

ステップE:7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-2-シクロプロピル-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2,ステップDに要約した手順に本質的に従って2-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-]ピラジン・塩酸塩54mgを(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸とカップリングした。2本の順次分取TLCカラム(シリカゲル,10%メタノール/ジクロロメタン)により精製すると、標題化合物が白色固体として得られた。LC/MS 380(M+1-BOC)。

20

【0217】

ステップF: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-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-]ピラジン・塩酸塩

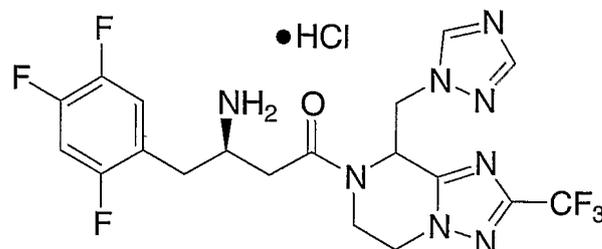
実施例2,ステップEに要約した手順に本質的に従って7-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-2-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-]ピラジン42mgからBOC保護基を除去すると、標題化合物が白色固体として得られた。LC/MS 380(M+1)。

30

【実施例7】

【0218】

【化38】



40

【0219】

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]-8-([1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)-2-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[1,5-]ピラジン・塩酸塩

ステップA:7-N-(tert-ブトキシカルボニル)-8-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-(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[1,5-]ピラジン

50

実施例 2, ステップ B に要約した手順に本質的に従って 7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン (実施例 2 , ステップ A) 2 . 0 6 g (7 . 0 6 m m o l) とベンジルクロロメチルエーテルから標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 5 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサングラジエント) により精製すると、標題化合物が白色泡状物として得られた。LC / MS 3 5 7 (M + 1 - t B u) 。

【 0 2 2 0 】

ステップ B : 7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン 7 3 3 m g (1 . 8 m m o l) のエタノール (8 . 0 m L) 溶液に炭素担持 1 0 % パラジウム 4 0 0 m g を加えた。混合物を水素雰囲気下に 2 9 時間攪拌した。TLC 分析によると、出発材料が存在していた。そこで、炭素担持 1 0 % パラジウム 4 0 0 m g を加え、混合物を Parr 装置で 4 2 p s i 水素下に下に 1 2 時間振盪した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 7 % 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサングラジエント) により精製すると、標題化合物が白色固体として得られた。LC / MS 2 6 7 (M + 1 - t B u) 。

【 0 2 2 1 】

ステップ C : 7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - (メタンスルホニルオキシメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン 1 0 0 m g (0 . 3 1 m m o l) のジクロロメタン (1 . 0 m L) 溶液にトリエチルアミン 0 . 0 4 7 m L (0 . 3 4 1 m m o l) と塩化メタンスルホニル 0 . 0 2 9 m L (0 . 3 7 2 m m o l) を順次加えた。反応混合物を 0 で攪拌し、室温まで 4 時間昇温させた。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥すると、黄色油状物が得られ、それ以上精製せずに使用した。LC / MS 4 0 1 (M + 1) 。

【 0 2 2 2 】

ステップ D : 7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - ([1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

[1 , 2 , 4] トリアゾール 4 7 m g (0 . 6 8 3 m m o l) の DMF (1 . 0 m L) 溶液に炭酸カリウム 1 8 9 m g (1 . 3 6 5 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 に 1 5 分間加熱した。これに 7 - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - (メタンスルホニルオキシメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン 1 8 2 m g (0 . 4 5 5 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 で 1 4 時間攪拌した。DMF を減圧除去し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮すると、オレンジ色油状物 1 0 7 m g が得られた。混合物を分取 TLC プレート (シリカゲル , 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で溶出させた。プレートから掻き取り、8 0 : 1 5 : 1 クロロホルム / メタノール / 水酸化アンモニウムを使用して生成物をシリカゲルから溶出させると、標題化合物が得られた。LC / MS 3 1 8 (M + 1 - t B u) 。

【 0 2 2 3 】

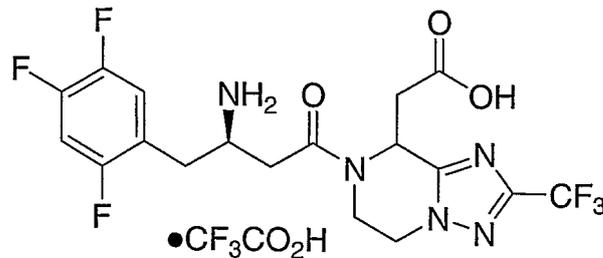
ステップE：7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - ([1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イルメチル) - 2 - トリフルオロメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -] ピラジン

実施例 2 , ステップ C , D 及び E に要約した手順に本質的に従って 7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - ([1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イルメチル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン 69.2 mg からジアステレオマーの混合物として標題化合物を製造した。LC / MS 489 (M + 1) 。

【実施例 8】

【0224】

【化39】



【0225】

7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - (カルボキシメチル) - 2 - 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 [1 , 5 -] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩

ステップA：7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン

7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン (実施例 2 , ステップ A) 1.40 g (4.79 mmol) の - 78 °C トルエン (20 mL) 溶液に N , N , N - テトラメチルエチレンジアミン (0.760 mL , 5.03 mmol) と次いで n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M 溶液 2.01 mL , 5.03 mmol) を加えた。混合物を - 78 °C で 10 分間攪拌した後、2 - ブロモ酢酸ベンジル (0.790 mL , 5.03 mmol) を滴下した。混合物を - 78 °C で 10 分間攪拌した後、周囲温度まで昇温させた。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 2 : 15 % 酢酸エチル / ヘキサン グラジエント) により精製し、更に逆相精製 (Gilson , YMC C - 18 , 10 : 90 % アセトニトリル / 水 グラジエント) すると、標題化合物が得られた。LC / MS 441 (M + 1) 。

【0226】

ステップB：8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩

7 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン (0.240 g , 0.545 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 2.0 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。減圧濃縮すると、標題化合物が得られた。LC / MS 341 (M + 1) 。

10

20

30

40

50

【0227】

ステップC：7 - [(3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } 2 - (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

72時間攪拌した以外は実施例2, ステップDに要約した手順に本質的に従って8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } - 2 - (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 [1 , 5 -] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩 282 mg を (3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタン酸とカップリングした。分取TLC (シリカゲル , 10%メタノール/ジクロロメタン) 後にHPLC (ODキラルセルカラム , 15%イソプロパノール/ヘプタン) により精製すると、最初と最後に溶出するジアステレオマーが分離した。LC/MS 656 (M + 1) 。

10

【0228】

ステップD：7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } 2 - (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・トリフルオロ酢酸塩

ステップCからの7 - [(3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } 2 - (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 -] ピラジンの後に溶出するジアステレオマー 19.7 mg (0.030 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 1 mL を加えた。3時間後に反応混合物を減圧濃縮すると、標題化合物が透明粘性材料として得られた。LC/MS 556 (M + 1) 。

20

【0229】

別個の実験で先に溶出するジアステレオマー 17.4 mg のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 1 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。濃縮すると、生成物が透明粘性材料として得られた。LC/MS 556 (M + 1) 。

【0230】

ステップE：7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - (カルボキシメチル) - 2 - 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 [1 , 5 -] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩
メタノール (1.5 mL) 中の炭素担持 10%パラジウム (5.0 mg) を触媒として7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] エチル } - 2 - (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 -] ピラジンの先に溶出するジアステレオマー (8.0 mg , 0.014 mmol , ステップDから) を 42 psi 水素下に周囲温度で18時間水素化した。セライト濾過後に濃縮すると、標題化合物が透明粘性油状物として得られた。LC/MS 466 (M + 1) 。

30

40

【0231】

別個の実験でメタノール (1.5 mL) 中の炭素担持 10%パラジウム (2.0 mg) を触媒として後に溶出する脱保護ジアステレオマー (5.0 mg , 0.0090 mmol , ステップDから) を 42 psi 水素下に周囲温度で18時間水素化した。セライト濾過後に濃縮すると、標題化合物が透明粘性油状物として得られた。LC/MS 466 (M + 1) 。

【実施例9】

【0232】

- 2 - オキシエチル] - 2 - (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

実施例 2, ステップ D に要約した手順に本質的に従って 8 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 2 - (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 [1, 5 -] ピラジン・塩酸塩 200 mg を (3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタン酸とカップリングした。分取 TLC (シリカゲル, 10% メタノール / ジクロロメタン) 後に HPLC (AD キラルパッカラム, 15% イソプロパノール / ヘプタン) により精製すると、最初と最後に溶出するジアステレオマーが得られた。LC / MS 593 (M + 1)。

10

【0237】

ステップ E : 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] - 8 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 2 - (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 D からの 7 - [(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 8 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 2 - (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 -] ピラジンの後に溶出するジアステレオマー 57.7 mg (0.097 mmol) に塩酸で飽和したメタノール 1 mL を加えた。1 時間後に反応混合物を減圧濃縮すると、標題化合物が白色固体として得られた。LC / MS 493 (M + 1)。

20

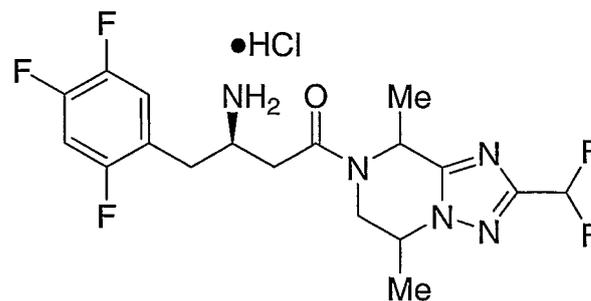
【0238】

別個の実験で先に溶出するジアステレオマー 83 mg に塩酸で飽和したメタノール 1 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で 1 時間撈拌した。濃縮すると、生成物が白色固体として得られた。LC / MS 493 (M + 1)。

【実施例 10】

【0239】

【化 41】



30

【0240】

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, 8 - ジメチル - 2 - ジフルオロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -] ピラジン・塩酸塩

40

ステップ A : 3 - ヒドラジノ - 2, 5 - ジメチルピラジン

3 - クロロ - 2, 5 - ジメチルピラジン (26.0 g, 0.182 mol) を丸底フラスコに入れ、ヒドラジン水和物 (75 mL) を加えた。反応混合物を 3 時間還流し、周囲温度まで冷却した後、冷蔵庫に 24 時間保存した。沈殿を集め、ヘキサンとジエチルエーテルで洗浄すると、標題化合物が暗色固体として得られた。この化合物をそれ以上精製せずに次段階で使用した。LC / MS 138.9 (M + 1); ¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H)。

50

【0241】

ステップB：3, 6-ジメチルピラジン-2-アミン

ステップAからの3-ヒドラジノ-2, 5-ジメチルピラジン(2.00g, 14.5 mmol)の水(75 mL)溶液にラネーニッケル約1g(湿量)を水中の50%スラリーとして加えた。還流下に2時間攪拌後、反応混合物を加熱下にセライト濾過した後、熱水と次いでジクロロメタンで洗浄した。濃縮残渣をエチレンジアミンに懸濁し、攪拌下に50に30分間加熱した。濃縮後にフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製すると、標題化合物が得られた。LC/MS 124(M+1)。

【0242】

ステップC：2, 2-ジフルオロ-N-(3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)アセトアミド

ジクロロメタン(75 mL)中の3, 6-ジメチルピラジン-2-アミン(1.88g, 15.3 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(5.32 mL, 30.5 mmol)のやや不均質な溶液に無水ジフルオロ酢酸(3.19g, 18.3 mmol)を0で滴下した。溶液を0で10分間と周囲温度で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンとブラインに分配した。水相をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮すると、標題化合物が茶色固体として得られた。LC/MS 202(M+1)。

【0243】

ステップD：2, 2-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-(3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)エタンイミドアミド

2, 2-ジフルオロ-N-(3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)アセトアミド(4.65g, 23.1 mmol, ステップCから)の1, 2-ジクロロエタン(55 mL)懸濁液に五塩化リン(7.23g, 34.7 mmol)を少量ずつ加えた。混合物を20時間還流した。ジクロロエタンの蒸発後、残渣をテトラヒドロフラン(55 mL)に懸濁した。上記混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液(5 mL)を滴下した。周囲温度で1時間攪拌後、混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮すると、標題化合物が黄色固体として得られた。LC/MS 217(M+1)。

【0244】

ステップE：2-(ジフルオロメチル)-5, 8-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-]ピラジン

2, 2-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-(3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)エタンイミドアミド(3.05g, 14.1 mmol, ステップDから)とスーパーリン酸(100 mL)の混合物を18時間攪拌下に130まで加熱した。溶液を氷に加え、水酸化アンモニウムの添加により中和した。暗色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乾燥した。濃縮後にフラッシュクロマトグラフィー(35%酢酸エチル/ヘキサン)にかけると、標題化合物が黄色固体として得られた。LC/MS 199(M+1)。

【0245】

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

エタノール(30 mL)中の炭素担持10%パラジウム(300 mg)を触媒として2-(ジフルオロメチル)-5, 8-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-]ピラジン(1.65g, 8.33 mmol, ステップEから)を水素雰囲気下に周囲温度で18時間水素化した。TLCによると、出発材料のみが存在していた。炭素担持10%パラジウム(500 mg)の添加後に反応混合物をパール水素添加反応装置に入れ、63時間混合しながら42 psi水素下においた。セライト濾過後に濃縮すると、標題化合物が

10

20

30

40

50

得られた。LC/MS 203 (M+1)。

【0246】

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

60 に加熱した以外は実施例2, ステップDに要約した手順に本質的に従って2 - (ジフルオロメチル) - 5, 8 - ジメチル [5, 6, 7, 8] テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -] ピラジン 200 mg を (3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタン酸とカップリングした。分取TLC (シリカゲル, 10%メタノール/ジクロロメタン) 後にHPLC (ODキラルパックカラム, 12%イソプロパノール/ヘプタン) により精製すると、最初と最後に溶出するジアステレオマーが分離した。LC/MS 418 (M+1 - Boc)。

【0247】

ステップH: 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 - (ジフルオロメチル) - 5, 8 - ジメチル [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Gからの7 - [(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 2 - (ジフルオロメチル) - 5, 8 - ジメチル [5, 6, 7, 8] - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 -] ピラジンの後に溶出するジアステレオマー 81.0 mg (0.157 mmol) に塩酸で飽和したメタノール 2 mL を加えた。1時間後に反応混合物を減圧濃縮すると、標題化合物が白色固体として得られた。LC/MS 418 (M+1)。

【0248】

別個の実験で先に溶出するジアステレオマー 54.1 mg に塩酸で飽和したメタノール 2 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。濃縮すると、生成物が白色固体として得られた。LC/MS 418 (M+1)。

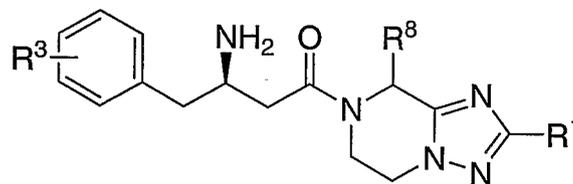
【0249】

実施例1 ~ 10 に要約した手順に本質的に従って表2に示す化合物を製造した。

【0250】

【表3】

表2



実施例	R ³	R ⁸	R ¹	MS (M+1)
11	2-F,5-F	H	CF ₃	390
12	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-CF ₃ -Ph)	CF ₃	566

10

20

30

40

13	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃	516
14	3-F,4-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃	498
15	3-F,4-F	CHOH(cPr)	CF ₃	460
16	2-F,4-F,5-F	H	CF ₃	340
17	2-F,4-F,5-F	CH ₂ OCH ₂ Ph	CF ₃	528
18	3-F,4-F	CH ₂ (1,2,4- トリアゾール-1-イル)	CF ₃	471
19	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (イミダゾール-1-イル)	CF ₃	488
20	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (ピラゾール-1-イル)	CF ₃	488
21	2-F,5-F	Me	CF ₃	404
22	2-F,4-F,5-F	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	556
23	2-F,4-F,5-F	H	CHF ₂	390
24	2-F,4-F,5-F	Me	CHF ₂	404
25	2-F,4-F,5-F	CH ₂ OMe	CF ₃	452

10

20

30

【0251】

(医薬処方の実施例)

経口医薬組成物の特定態様として、100mgポテンシータブレット1錠は本発明の化合物のいずれか100mgと、微結晶セルロース268mgと、クロスカルメロースナトリウム20mgと、ステアリン酸マグネシウム4mgから構成される。活性成分、微結晶セルロース、及びクロスカルメロースをまずブレンドする。次に混合物をステアリン酸マグネシウムで滑沢化し、打錠する。

40

【0252】

以上、所定特定態様に関して本発明を記載及び例証したが、当業者に自明の通り、発明の精神と範囲を逸脱せずに手順とプロトコルの種々の応用、変更、変形、置換、削除及び追加が可能である。例えば、本発明の化合物の上記適応症の任意の治療を受ける哺乳動物の応答変動の結果として、上記に記載した特定用量以外の有効用量も適用可能である。観察される特定薬理応答は選択する特定活性化合物又は医薬キャリアの有無や、製剤の型及び使用する投与方法により変動すると思われる、結果のこのような予想変動又は相違は本発明の目的と実施に従って予測される。従って、本発明は特許請求の範囲により定義され、特許請求の範囲は妥当な範囲で広義に解釈すべきである。

50

フロントページの続き

- (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 コワルチツク, ジエニフアー・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

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第02/010140(WO, A1)
特表平09-509921(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)