

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6634070号  
(P6634070)

(45) 発行日 令和2年1月22日(2020.1.22)

(24) 登録日 令和1年12月20日(2019.12.20)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 3 0 7 / 7 9</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 3 0 7 / 7 9	C S P
<b>C 0 7 D 4 1 3 / 0 4</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 4 1 3 / 0 4	
<b>A 6 1 P 4 3 / 0 0</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
<b>A 6 1 P 3 / 0 4</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 P 3 / 0 4	
<b>A 6 1 P 3 / 1 0</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 P 3 / 1 0	

請求項の数 18 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-509927 (P2017-509927)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/059705  
 (87) 国際公開番号 W02016/158788  
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)  
 審査請求日 平成31年3月8日 (2019. 3. 8)  
 (31) 優先権主張番号 特願2015-66622 (P2015-66622)  
 (32) 優先日 平成27年3月27日 (2015. 3. 27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934  
 武田薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
 (74) 代理人 230104019  
 弁護士 大野 聖二  
 (74) 代理人 100119183  
 弁理士 松任谷 優子  
 (74) 代理人 100149076  
 弁理士 梅田 慎介  
 (74) 代理人 100173185  
 弁理士 森田 裕  
 (74) 代理人 100162503  
 弁理士 今野 智介  
 (74) 代理人 100144794  
 弁理士 大木 信人

最終頁に続く

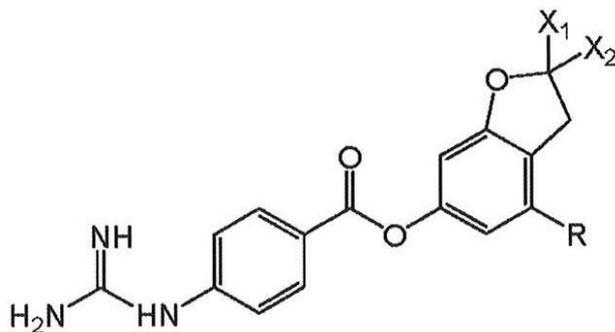
(54) 【発明の名称】 縮合複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



〔式中、  
Rは、

## 【化2】



を示し；

$L_1$  は  $C_{1-6}$  アルキレン基を示し；

$L_2$ 、 $L_3$  は、同一または異なって、結合手または  $C_{1-6}$  アルキレン基を示し；

A は、 $-S(O)_2OH$  または  $-P(O)(OH)_2$  を示し；

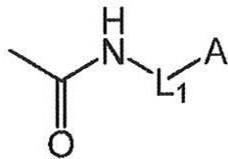
$X_1$ 、 $X_2$  は、同一または異なって、H または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

## 【請求項2】

R が、

## 【化3】



である請求項1記載の化合物またはその塩。

## 【請求項3】

$L_1$  が、 $C_{1-3}$  アルキレン基である請求項1記載の化合物またはその塩。

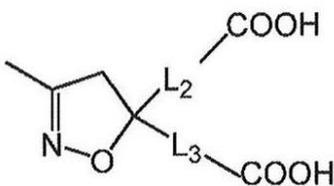
## 【請求項4】

A が、 $-S(O)_2OH$  である請求項1記載の化合物またはその塩。

## 【請求項5】

R が、

## 【化4】



である請求項1記載の化合物またはその塩。

## 【請求項6】

$L_2$  が結合手で、 $L_3$  が  $C_{1-3}$  アルキレン基である請求項1記載の化合物またはその塩。

## 【請求項7】

$X_1$ 、 $X_2$  が、同一または異なって、H または  $C_{1-3}$  アルキル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

## 【請求項8】

R が、

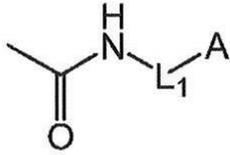
10

20

30

40

## 【化5】



であり、

$L_1$  が  $C_{1-3}$  アルキレン基であり、

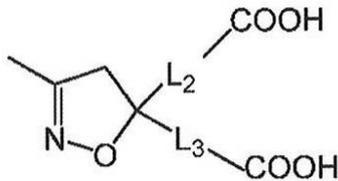
$X_1$ 、 $X_2$  が、ともに H である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

10

## 【請求項 9】

R が、

## 【化6】



20

であり、

$L_2$  が結合手であり、 $L_3$  が  $C_{1-3}$  アルキレン基であり、

$X_1$ 、 $X_2$  が、ともに H か、ともに  $C_{1-3}$  アルキル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 10】

2-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンスルホン酸またはその塩。

## 【請求項 11】

(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸またはその塩。

30

## 【請求項 12】

3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸またはその塩。

## 【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

## 【請求項 14】

2-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンスルホン酸またはその塩、

(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸またはその塩、および

40

3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸またはその塩、 からなる群より選ばれるいずれかの化合物を含む、請求項 13 記載の医薬。

## 【請求項 15】

肥満症の予防・治療剤である請求項 13 記載の医薬。

## 【請求項 16】

糖尿病の予防・治療剤である請求項 13 記載の医薬。

## 【請求項 17】

肥満症または糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそ

50

の塩の使用。

【請求項 18】

肥満症または糖尿病の予防・治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、日本特許出願 2015-066622 (2015年3月27日出願) に基づく優先権を主張しており、この内容は本明細書に参照として取り込まれる。

10

本発明は、エンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、肥満症、糖尿病等の治療又は予防に有用な縮合複素環化合物及びそれを含有する医薬に関する。

【0002】

(発明の背景)

エンテロペプチダーゼは食事後に膵臓から分泌されるトリプシノーゼン(トリプシン)へと変換するセリンプロテアーゼである。エンテロペプチダーゼにより活性化状態となったトリプシンは、その後、キモトリプシノーゼン、プロカルボキシペプチダーゼ、プロエラスターゼといったプロテアーゼ前駆体を活性化する。これら活性型プロテアーゼが食事由来の蛋白質をアミノ酸単位まで分解し、生じたアミノ酸は小腸より吸収される。したがって、エンテロペプチダーゼ阻害薬は、蛋白質の分解、吸収を抑制することが可能であり、肥満症治療薬として有用である。

20

【0003】

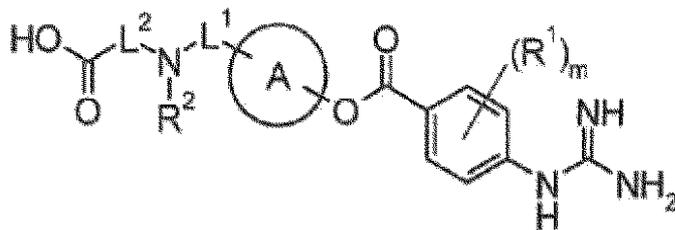
複素環化合物としては、例えば、以下が挙げられる。

【0004】

(1) トリプシン阻害作用を有し、腎疾患やトリプシンが関与する疾患の治療又は予防に有用である、下記式：

【0005】

【化 1】



30

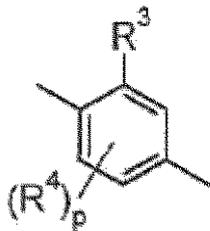
【0006】

[式中、

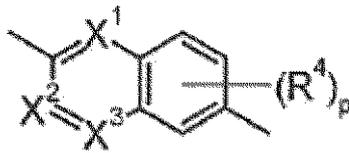
環 A は、

【0007】

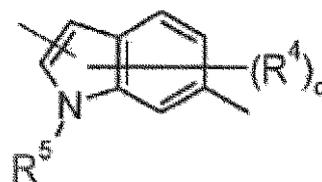
【化 2】



(a)



(b)



(c)

40

50

## 【 0 0 0 8 】

を示し；

$R^1$  は、H、ハロゲン、低級アルキル、OHを示し；

$R^2$  は、H、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、 $-C(O)-$ 低級アルキレン-置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アルキルを示し；

$L^1$  は、 $-Y^1-$ 低級アルキレン- $Y^2-$ 、 $-C(O)-N(R^6)-$ を示し；

$Y^1$  は、結合、 $-C(O)-$ を示し；

$Y^2$  は、結合、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)-N(R^6)-$ を示し；

$L^2$  は、 $-(CO_2H)$ 等で置換されていてもよい低級アルキレン)-、 $-Y^3-$ シクロヘキサンジイル- $Y^4-$ 、 $-Y^3-$ フェニレン- $Y^4-$ を示し、 $L^2$  は、 $R^2$  と一体となって置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく；

$Y^3$  は、結合、低級アルキレンを示し；

$Y^4$  は、結合、低級アルキレン、 $-C(O)-$ を示し；

$R^3$  は、H、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、OH、 $-O-$ 低級アルキル、シクロアルキル、アリール等を示し；

$R^4$  は、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、OH、 $-O-$ 低級アルキル、シクロアルキル、アリール等を示し；

$R^5$  及び  $R^6$  は、H、低級アルキルを示し；

$X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、CH、N(ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  のうち少なくとも1つはNである。)を示し；

m は、0 ~ 4 の整数を示し；

p は、0 ~ 3 の整数を示し；

q は、0 ~ 4 の整数を示す。]

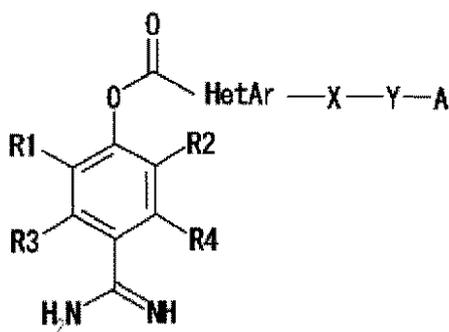
で示される化合物(特許文献1)。

## 【 0 0 0 9 】

(2) セリンプロテアーゼ阻害作用を有し、肥満症、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、メタボリックシンドロームの治療又は予防に有用である、下記式：

## 【 0 0 1 0 】

## 【 化 3 】



## 【 0 0 1 1 】

[ 式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、H等を示し；

HetAr は、置換されていてもよいヘテロ芳香環を示し；

X は、置換されていてもよい低級アルキレン等を示し；

Y は、カルボニル等を示し；

A は、

## 【 0 0 1 2 】

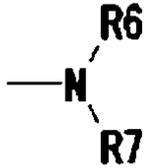
10

20

30

40

【化4】



【0013】

等を示し；

R6及びR7は、H、置換されていてもよい低級アルキル等を示す。 ]  
 で示される化合物（特許文献2）。

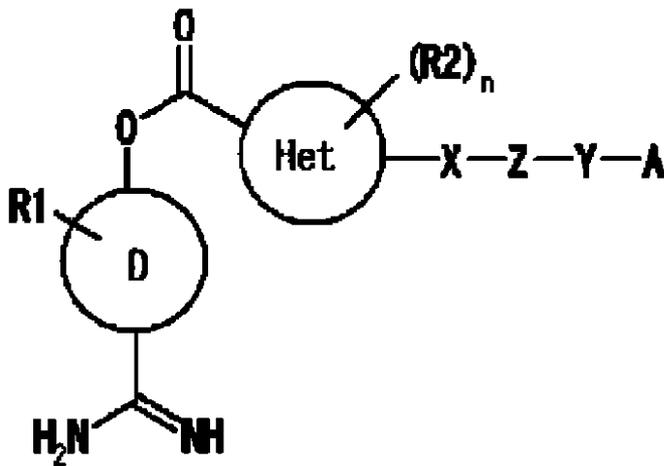
10

【0014】

(3) セリンプロテアーゼ阻害作用を有し、肥満症、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、メタボリックシンドロームの治療又は予防に有用である、下記式：

【0015】

【化5】



20

【0016】

[ 式中、

Dは、ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環を示し；

Hetは、ヘテロ環を示し；

R1は、H等を示し；

R2は、ニトロ、低級アルキル等を示し；

Xは、置換されていてもよい低級アルキレンを示し；

Zは、-N(R3)-（式中、R3は、H、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級シクロアルキル等を示す。）を示し；

Yは、単結合、-(CH2)p-C(R4a)(R4b)-(CH2)q-（式中、R4a、R4bは、H、低級アルキル、アラルキルを示し、p及びqは、0～5の整数を示す。）を示し；

Aは、-CO2R6（式中、R6は、H、低級アルキルを示す。）または

【0017】

【化6】



50

【0018】

(式中、Qは、置換されていてもよい低級アルキレンを示し、R7は、H、低級アルキルを示す。)を示す。]

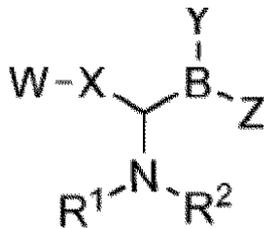
で示される化合物(特許文献3)。

【0019】

(4) エンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、肥満、異常脂肪代謝に関連する疾患の治療又は予防に有用である、下記式：

【0020】

【化7】



10

【0021】

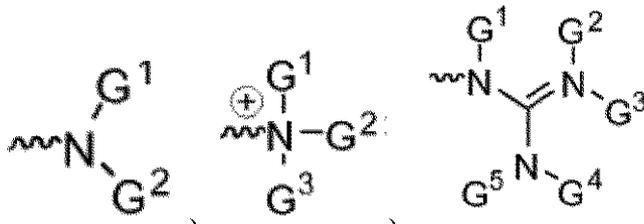
[式中、

Bは、ホウ素を示し；

Wは、窒素含有官能基(

【0022】

【化8】



20

【0023】

)を示し；

Xは、リンカー(CX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>)<sub>p</sub>を示し；

Y及びZは、OH、OR(Rは、アルキルを示す。)、ホモ環、ヘテロ環等を示し；

R<sup>1</sup>は、アミノアシル、アシル等を示し；R<sup>2</sup>は、H、アルキル、OR(Rは、H、アルキルを示す。)を示す。]

で示される化合物(特許文献4)。

【0024】

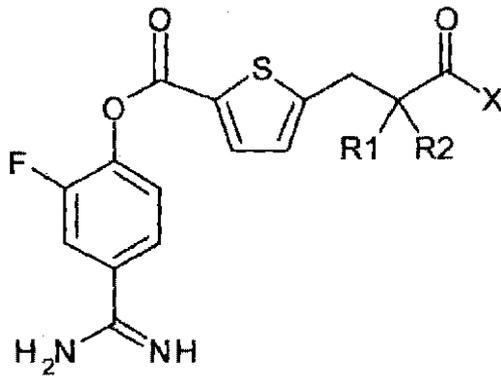
(5) セリンプロテアーゼ阻害作用を有し、肥満症、糖尿病等の治療又は予防に有用である、下記式：

【0025】

30

40

## 【化9】



10

## 【0026】

[式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、アルキル等を示し；X は、-OR<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 等を示す。]

で示される化合物（特許文献5）。

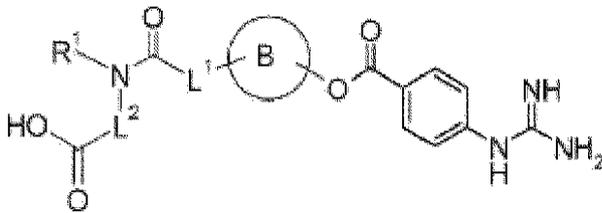
## 【0027】

(6) トリプシン阻害作用を有し、腎疾患やトリプシンが関与する疾患の治療又は予防に有用である、下記式：

20

## 【0028】

## 【化10】



## 【0029】

[式中、

L<sup>1</sup> は、結合または - 低級アルキレン - を示し；L<sup>2</sup> は、置換されていてもよい低級アルキレンを示し；

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基及び -CO<sub>2</sub>H からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル又は H を示し、あるいは、R<sup>1</sup> は、結合する窒素原子および窒素原子上の HO<sub>2</sub>C - L<sup>2</sup> 基と一体となって -CO<sub>2</sub>H で置換されていてもよい環状アミノを形成していてもよく；

環 B は、ナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル、ベンゾチオフェンジイル、ベンゾフランジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフランジイルを示す。]

30

40

で示される化合物（特許文献6）。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0030】

【特許文献1】WO2013/039187

【特許文献2】WO2011/071048

【特許文献3】WO2012/169579

【特許文献4】WO2009/071601

【特許文献5】WO2013/187533

【特許文献6】WO2014/142219

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0031】

本発明の目的は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、肥満症、糖尿病等の治療又は予防に有用な縮合複素環化合物及びそれを含有する医薬を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0032】

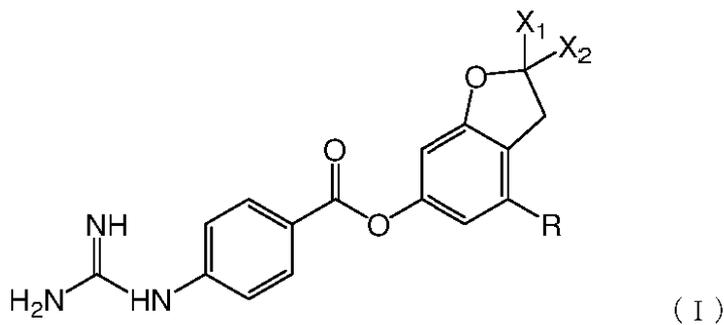
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式(I)で示される化合物が、優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

## 【0033】

[1] 式(I)：

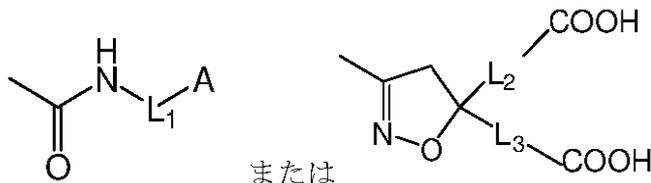
## 【化11】



〔式中、

Rは、

## 【化12】



を示し；

$L_1$  は  $C_{1-6}$  アルキレン基を示し；

$L_2$ 、 $L_3$  は、同一または異なって、結合手または  $C_{1-6}$  アルキレン基を示し；

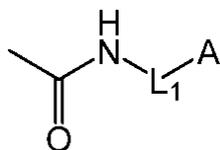
A は、 $-S(O)_2OH$  または  $-P(O)(OH)_2$  を示し；

$X_1$ 、 $X_2$  は、同一または異なって、H または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物(I)と略記することがある。）。

[2] Rが、

## 【化13】



である上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3]  $L_1$  が、 $C_{1-3}$  アルキレン基である上記[1]または[2]記載の化合物またはその塩。

[4] A が、 $-S(O)_2OH$  である上記[1]～[3]のいずれかに記載の化合物ま

10

20

30

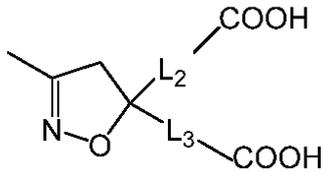
40

50

たはその塩。

[ 5 ] Rが、

【化14】



である上記 [ 1 ] 記載の化合物またはその塩。

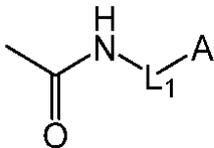
10

[ 6 ] L<sub>2</sub> が結合手で、L<sub>3</sub> が C<sub>1-3</sub> アルキレン基である上記 [ 1 ] または [ 5 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[ 7 ] X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> が、同一または異なって、Hまたは C<sub>1-3</sub> アルキル基である上記 [ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[ 8 ] Rが、

【化15】



20

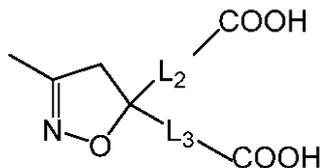
であり、

L<sub>1</sub> が C<sub>1-3</sub> アルキレン基であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> が、ともに H である、上記 [ 1 ] 記載の化合物またはその塩。

[ 9 ] Rが、

【化16】



30

であり、

L<sub>2</sub> が結合手であり、L<sub>3</sub> が C<sub>1-3</sub> アルキレン基であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> が、ともに H か、ともに C<sub>1-3</sub> アルキル基である、上記 [ 1 ] 記載の化合物またはその塩。

[ 10 ] 2-((6-((4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンスルホン酸またはその塩。

[ 11 ] (((6-((4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸またはその塩。

40

[ 12 ] 3-(6-((4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸またはその塩。

[ 13 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 12 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[ 14 ] エンテロペプチダーゼ阻害剤である上記 [ 13 ] 記載の医薬。

[ 15 ] 肥満症の予防・治療剤である上記 [ 13 ] 記載の医薬。

[ 16 ] 糖尿病の予防・治療剤である上記 [ 13 ] 記載の医薬。

[ 17 ] 哺乳動物に対して上記 [ 1 ] ~ [ 12 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症または糖尿病の予防

50

・治療方法。

[ 1 8 ] 哺乳動物に対して上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるエンテロペプチダーゼを阻害する方法。

[ 1 9 ] 肥満症または糖尿病の予防・治療剤を製造するための、上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[ 2 0 ] 肥満症または糖尿病の予防・治療に使用するための、上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【発明の効果】

【 0 0 3 4 】

化合物 ( I ) は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、肥満症、糖尿病等の治療又は予防に有用である。

【 0 0 3 5 】

( 発明の詳細な説明 )

以下に、本発明を詳細に説明する。

【 0 0 3 6 】

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルケニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_3$

10

20

30

40

50

・ $C_{1-10}$ シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、2,3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリアル基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

10

#### 【0037】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

20

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

30

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

40

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、*sec*-ブトシカルボニル、*tert*-ブトシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

50

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0038】

本明細書中、「モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

10

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

20

【0039】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基が挙げられる。

30

【0040】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (7) C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基(例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフト

40

50

- イルオキシ、2 - ナフトイルオキシ)、
- (13)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15)  $C_{6-14}$  アリール - カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、
- (21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基、
- (26)  $C_{6-14}$  アリール - カルボニル基、
- (27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、
- (30)  $C_{6-14}$  アリールオキシ - カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1 - ナフチルオキシカルボニル、2 - ナフチルオキシカルボニル)、
- (31)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイル基、
- (35)  $C_{6-14}$  アリール - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- (39)  $C_{6-14}$  アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (42)  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1 - ナフチルスルフィニル、2 - ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ)、

10

20

30

40

50

- (46) モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、  
 (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、  
 (48)  $C_{7-16}$  アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、  
 (49) ホルミルアミノ基、  
 (50)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、  
 (51) ( $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル) アミノ基 (例、N - アセチル - N - メチルアミノ)、  
 (52)  $C_{6-14}$  アリール - カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、  
 (53)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ)、  
 (54)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ - カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、  
 (55)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、  
 (56)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、  
 (57) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、  
 (58)  $C_{2-6}$  アルケニル基、  
 (59)  $C_{2-6}$  アルキニル基、  
 (60)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、  
 (61)  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、及び  
 (62)  $C_{6-14}$  アリール基。

## 【0041】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i) 芳香族複素環基、(ii) 非芳香族複素環基および (iii) 7 ないし 10 員複素架橋環基が挙げられる。

## 【0042】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5 ないし 14 員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニ

10

20

30

40

50

ル、ナフト〔2, 3-b〕チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

#### 【0043】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

10

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾ

20

カニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサニル、オクタ

30

#### 【0044】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

40

#### 【0045】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

50

また、「アシル基」としては、炭化水素 - スルホニル基、複素環 - スルホニル基、炭化水素 - スルフィニル基、複素環 - スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素 - スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環 - スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素 - スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環 - スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル - カルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニル - カルボニル基（例、クロトノイル）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル - カルボニル基（例、2 - シクロヘキセンカルボニル）、 $C_{6-14}$ アリアル - カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル - カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリアルオキシ - カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ - カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$ アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$ アルケニル - カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$ シクロアルキル - カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$ アリアル - カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$ アラルキル - カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$ アルキル - チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$ アルケニル - チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$ シクロアルキル - チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$ アリアル - チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$ アラルキル - チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$ アリアルスルホニル基、ホスホノ基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$ アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

#### 【0046】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリアル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル - カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリアル - カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル - カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$ アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$ アラルキル - カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および $C_{6-14}$ アリアルスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ - またはジ - （ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シ

10

20

30

40

50

クロヘキシルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリアルアミノ基(例、フェニルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ)、モノ-またはジ-(ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル)-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリアル-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニルアミノ基(例、ベンジルカルボニルアミノ)、モノ-またはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基(例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ)、モノ-またはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基(例、ペペリジニルカルボニルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル)アミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル)アミノ基(例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 $C_{6-14}$ アリアルスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ)、( $C_{1-6}$ アルキル)( $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、( $C_{1-6}$ アルキル)( $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

10

## 【0047】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリアル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

20

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノ-またはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリアル-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-カルバモイル基(例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル-カルバモイル基(例、ベンゾイルカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル)が挙げられる。

30

## 【0048】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリアル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

40

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基(例、メチルチオカルバモイル

50

、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>2 - 6</sub> アルケニル - チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>3 - 10</sub> シクロアルキル - チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>6 - 14</sub> アリール - チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C<sub>6 - 14</sub> アリール - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

10

## 【0049】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1 - 6</sub> アルキル基、C<sub>2 - 6</sub> アルケニル基、C<sub>3 - 10</sub> シクロアルキル基、C<sub>6 - 14</sub> アリール基、C<sub>7 - 16</sub> アラルキル基、C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルボニル基、C<sub>6 - 14</sub> アリール - カルボニル基、C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルバモイル基およびモノ - またはジ - C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

20

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ - またはジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - スルファモイル基 (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N - エチル - N - メチルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>2 - 6</sub> アルケニル - スルファモイル基 (例、ジアリルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>3 - 10</sub> シクロアルキル - スルファモイル基 (例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>6 - 14</sub> アリール - スルファモイル基 (例、フェニルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - スルファモイル基 (例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルボニル - スルファモイル基 (例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノ - またはジ - C<sub>6 - 14</sub> アリール - カルボニル - スルファモイル基 (例、ベンゾイルスルファモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環スルファモイル基 (例、ピリジルスルファモイル) が挙げられる。

30

## 【0050】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1 - 6</sub> アルキル基、C<sub>2 - 6</sub> アルケニル基、C<sub>3 - 10</sub> シクロアルキル基、C<sub>6 - 14</sub> アリール基、C<sub>7 - 16</sub> アラルキル基、C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルボニル基、C<sub>6 - 14</sub> アリール - カルボニル基、C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C<sub>7 - 16</sub> アラルキル - カルバモイル基、C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニル基および C<sub>6 - 14</sub> アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

40

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ基、C<sub>2 - 6</sub> アルケニルオキシ基 (例、アリルオキシ、2 - ブテニルオキシ、2 - ペンテニルオキシ、3 - ヘキセニルオキシ)、C<sub>3 - 10</sub> シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ)、C<sub>6 - 14</sub> アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、C<sub>7 - 16</sub> アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、C<sub>1</sub>

50

・<sub>6</sub> アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピパロイルオキシ)、C<sub>6-14</sub> アリール - カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ)、C<sub>7-16</sub> アラルキル - カルボニルオキシ基 (例、ベンジルカルボニルオキシ)、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub> アルキル - カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ)、C<sub>7-16</sub> アラルキル - カルバモイルオキシ基 (例、ベンジルカルバモイルオキシ)、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、C<sub>6-14</sub> アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ) が挙げられる。

10

## 【0051】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub> アリール基、C<sub>7-16</sub> アラルキル基、C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル基、C<sub>6-14</sub> アリール - カルボニル基および 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル (-SH) 基、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub> アルケニルチオ基 (例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、C<sub>3-10</sub> シクロアルキルチオ基 (例、シクロヘキシルチオ)、C<sub>6-14</sub> アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、C<sub>7-16</sub> アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピパロイルチオ)、C<sub>6-14</sub> アリール - カルボニルチオ基 (例、ベンゾイルチオ)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオ基 (例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基 (例、ペンタフルオロチオ) が挙げられる。

20

## 【0052】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub> アリール基および C<sub>7-16</sub> アラルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

30

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ - C<sub>1-6</sub> アルキルシリル基 (例、トリメチルシリル、tert-ブチル (ジメチル) シリル) が挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルキレン基」としては、例えば、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、-CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-、-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- が挙げられる。

40

## 【0053】

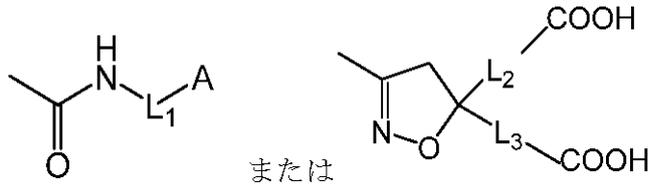
以下、式 (I) の各記号について説明する。

## 【0054】

式中、

R は、

## 【化17】



を示す。

## 【0055】

$L_1$  は  $C_{1-6}$  アルキレン基を示す。好ましくは、 $L_1$  は  $C_{1-3}$  アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）である。

10

## 【0056】

$L_2$ 、 $L_3$  は、同一または異なって、結合手または  $C_{1-6}$  アルキレン基を示す。好ましくは、 $L_2$  が結合手で、 $L_3$  が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、より好ましくは  $L_2$  が結合手で、 $L_3$  が  $C_{1-3}$  アルキレン基（例、メチレン）である。

## 【0057】

A は、 $-S(O)_2OH$  または  $-P(O)(OH)_2$  を示す。好ましくは、A は、 $-S(O)_2OH$  である。

## 【0058】

$X_1$ 、 $X_2$  は、同一または異なって、H または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す。好ましくは、 $X_1$ 、 $X_2$  は、同一または異なって、H または  $C_{1-3}$  アルキル基であり、より好ましくは、 $X_1$ 、 $X_2$  は、同一または異なって、H または  $C_{1-3}$  アルキル基（例、メチル）であり、さらに好ましくは、ともに H か、ともに  $C_{1-3}$  アルキル基（例、メチル）であり、特に好ましくは、ともに H である。

20

## 【0059】

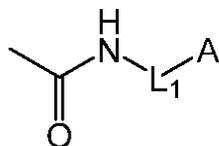
化合物 (I) の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

## 【0060】

[化合物 A]

式 (I) 中、R は、

## 【化18】



30

であり、

$L_1$  は  $C_{1-3}$  アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）であり；

$X_1$ 、 $X_2$  は、ともに H である、化合物 (I)。

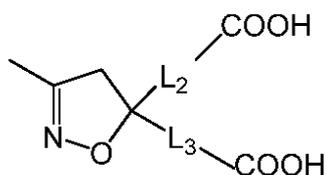
## 【0061】

[化合物 B]

式 (I) 中、R は、

40

## 【化19】



であり；

$L_2$  が結合手であり、 $L_3$  が  $C_{1-3}$  アルキレン基（例、メチレン）であり；

$X_1$ 、 $X_2$  は、ともに H か、ともに  $C_{1-3}$  アルキル基（例、メチル）である、化合物

50

( I )。

【 0 0 6 2 】

[ 化合物 C ]

後述の実施例 1 の化合物。

後述の実施例 4 の化合物。

後述の実施例 6 の化合物。

【 0 0 6 3 】

式 ( I ) で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

10

【 0 0 6 4 】

金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6 - ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

20

【 0 0 6 6 】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

【 0 0 6 7 】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

【 0 0 6 8 】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

30

【 0 0 6 9 】

上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

【 0 0 7 0 】

化合物 ( I ) はプロドラッグであってもよい。

化合物 ( I ) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物 ( I ) に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物 ( I ) に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物 ( I ) に変化する化合物をいう。

【 0 0 7 1 】

化合物 ( I ) のプロドラッグとしては、化合物 ( I ) のアミノがアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物 ( 例えば、化合物 ( I ) のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または tert - ブチル化された化合物 ) ；化合物 ( I ) のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物 ( 例えば、化合物 ( I ) のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物 ) ；化合物 ( I ) のカルボキシがエステル化またはアミド化された化合物 ( 例えば、化合物 ( I ) のカルボキシが C<sub>1</sub> - 6 アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエ

40

50

ステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物);などが挙げられ、なかでも化合物(I)のカルボキシがメチル、エチル、tert-ブチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルでエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

【0072】

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式(I)で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

【0073】

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【0074】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0075】

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0076】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および/または精製することができる。

【0077】

各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

【0078】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分~48時間、好ましくは10分~8時間である。

【0079】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78~300、好ましくは-78~150である。

【0080】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧~20気圧、好ましくは1気圧~3気圧である。

【0081】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温~300、好ましくは50~250である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分~48時間、好ましくは1分~8時間である。

【0082】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量~20当量、好ましくは0.8当量~5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量~1当量、好ましくは0.01当量~0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 3 】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

## 【 0 0 8 4 】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど；

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

## 【 0 0 8 5 】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

## 【 0 0 8 6 】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tietze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I~VII (John Wiley & Sons Inc)；Modern Organic Synthe

10

20

30

40

50

sis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li 著、OXFORD UNIVERSITY 出版) ; Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 ~ Vol. 14 (エルゼビア・ジャパン株式会社) ; 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行) ; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

#### 【0087】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著) などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基 ; 酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基 ; メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基 ; t-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基 ; 環状1,3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基 ; 環状1,3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基 ; O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基 ; N,N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基 ; N,N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基 ; チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基 ; アセトアミドなどのアミド型保護基 ; N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド) を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

#### 【0088】

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H)、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類 ; ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類 ; ラネーニッケル ; ラネーコバルト ; 水素 ; ギ酸などが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

#### 【0089】

10

20

30

40

50

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸(MCPBA)、過酸化水素、*t*-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム(PPC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；*N*-ブロモスクシンイミド(NBS)などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化ゼレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ(DDQ)などが挙げられる。

10

## 【0090】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸(ACPA)などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下のトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

## 【0091】

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

20

## 【0092】

各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

## 【0093】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と、酸クロリドあるいはアルキル化剤(例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など)が挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

30

## 【0094】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤(例、アミン類、イミダゾールなど)と塩基(例、塩基性塩類、有機塩基類など)が用いられる。

## 【0095】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応(Michael付加反応)、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

## 【0096】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムプロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムプロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

40

## 【0097】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物(例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロニトリルなど)および塩基(例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類)が用いら

50

れる。

【0098】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

【0099】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

10

【0100】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

【0101】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

20

【0102】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸プロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；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ヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

30

40

【0103】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩

50

類などが挙げられる。

【0104】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(Lawesson試薬)などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

【0105】

各工程において、Wohl-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素、塩化スルフィリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

10

【0106】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

20

【0107】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ(イソプロピル)ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【0108】

各工程において、スルホンエステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

30

【0109】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

【0110】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

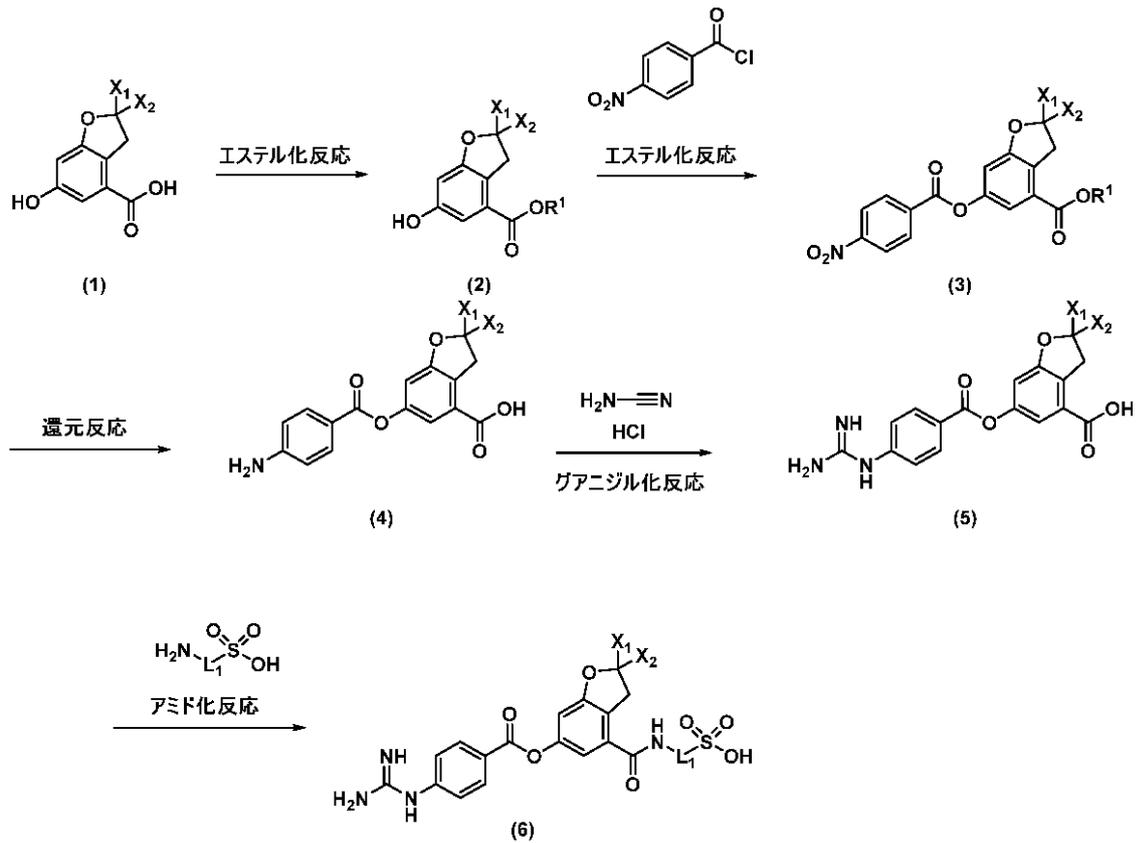
【0111】

化合物(I)のうち化合物(6)は、化合物(1)より以下の方法で製造することができる。

40

(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【化20】



10

20

【0112】

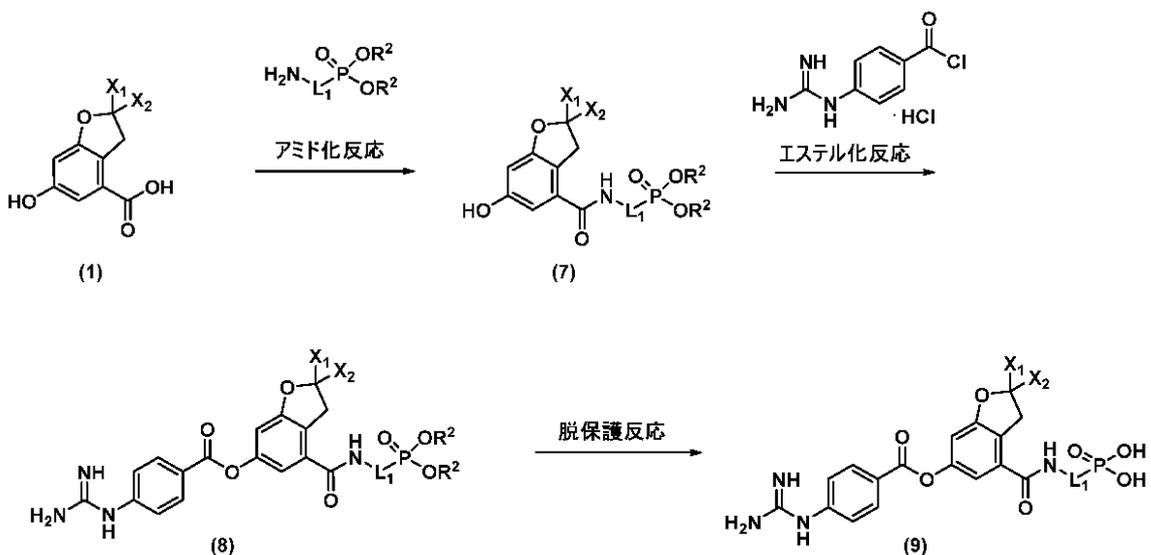
化合物(5)は、化合物(4)の酸性条件下でのシアナミドとの反応により製造することができる。

【0113】

化合物(I)のうち化合物(9)は、化合物(1)より以下の方法で製造することができる。(式中、 $\text{R}^2$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

30

【化21】



40

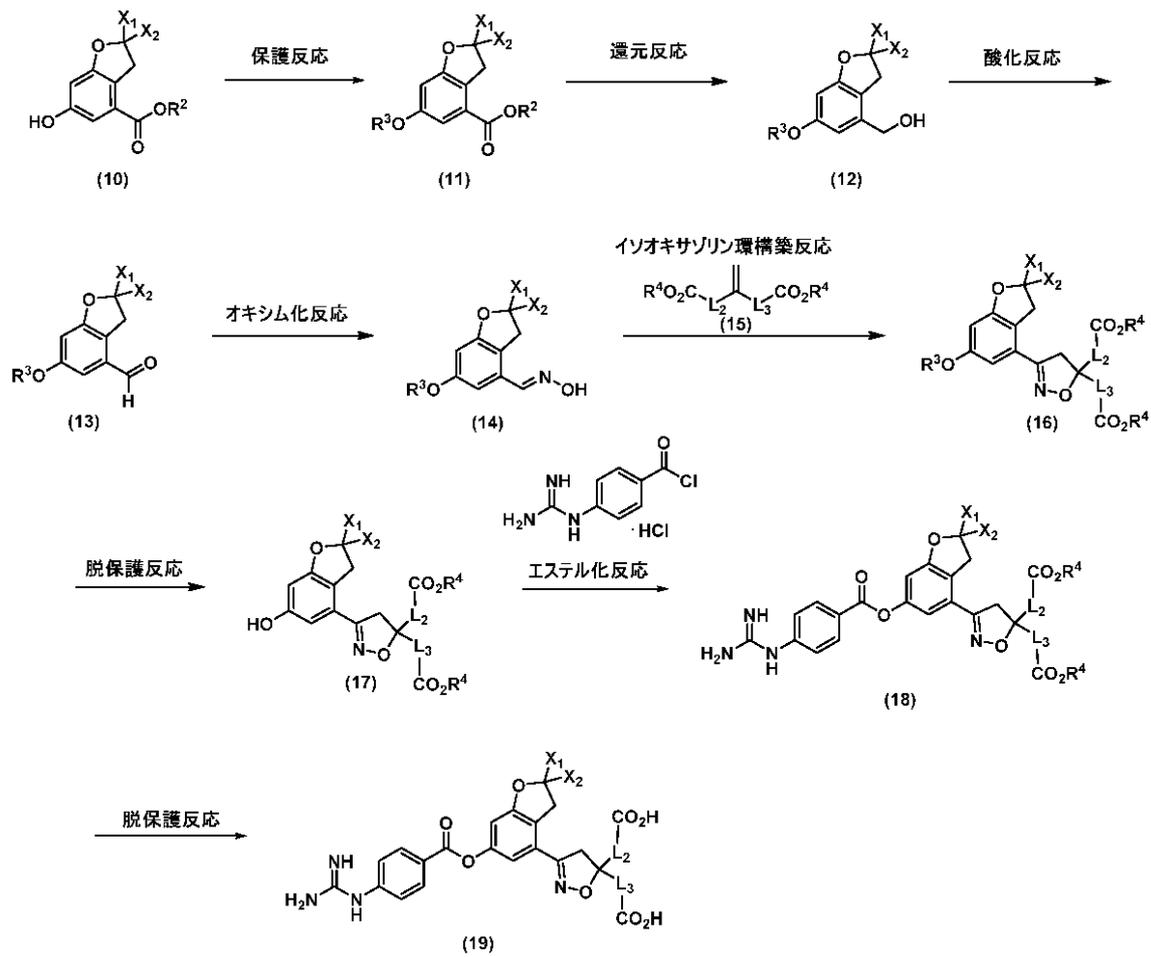
【0114】

化合物(I)のうち化合物(19)は、化合物(10)より以下の方法で製造することができる。(式中、 $\text{R}^3$ はフェノール性水酸基の保護基、 $\text{R}^4$ はカルボキシ基の保護基を

50

示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【化22】



10

20

【0115】

化合物(14)は、化合物(13)の塩基性条件下での塩化ヒドロキシルアミンとの反応により製造することができる。

30

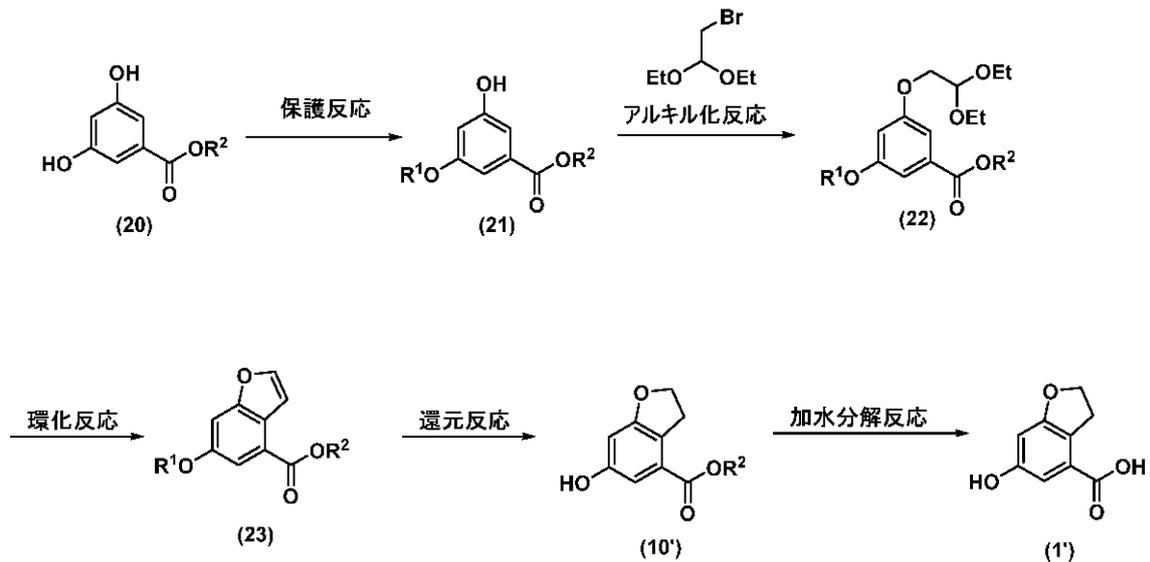
【0116】

化合物(16)は、化合物(14)および化合物(15)の酸化剤存在下での環化反応により製造することができる。酸化剤としては、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

【0117】

化合物(1)および(10)は、化合物(20)より、化合物(10')および(1')を製造する以下の方法、あるいはこれに準ずる方法で製造することができる。(式中、記号は前記と同意義を示す。)

## 【化23】



10

## 【0118】

化合物(23)は、化合物(22)の酸性条件下での環化反応により製造することができる。反応剤としてはポリリン酸などが挙げられる。

20

## 【0119】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(I)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)、光学分割手法(例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等)等によりそれぞれを単品として得ることができる。

## 【0120】

化合物(I)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

30

さらに、化合物(I)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性(例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器(ヤナコ、MP-500D型またはBuchii、B-545型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO、EXSTAR6000)等を用いて測定される融点を意味する。

40

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質(例、融点、溶解度、安定性)および生物学的性質(例、体内動態(吸収性、分布、代謝、排泄)、薬効発現)に優れ、医薬として極めて有用である。

化合物(I)は、溶媒和物(例、水和物等)であっても、無溶媒和物(例、非水和物等)であってもよく、いずれも化合物(I)に包含される。

同位元素(例、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>25</sup>I等)等で標識された化合物も、化合物(I)に包含される。

50

<sup>1</sup>Hを<sup>2</sup>H(D)に変換した重水素変換体も、化合物(I)に包含される。

同位元素で標識または置換された化合物(I)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography: PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

【0121】

化合物(I)またはそのプロドラッグ(以下、これらをまとめて本発明化合物と略称する)は、特に生体内において優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、エンテロペプチダーゼ阻害剤として有用である。

【0122】

本発明化合物は、毒性(例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性)が低く、そのまま、または薬理的に許容される担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト)に対して、安全に投与することができる。

本発明化合物は、エンテロペプチダーゼに起因する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

また本発明化合物は、経口吸収性が低く、代謝安定性に優れている。

【0123】

具体的には、本発明化合物は、症候性肥満、単純性肥満に基づく肥満症、肥満に伴う病態又は疾患、摂食障害、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病)、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症)、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害]、メタボリックシンドローム(高トリグリセライド(TG)血症、低HDLコレステロール(HDL-C)血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態)、筋肉減少症、逆流性食道炎等の予防・治療剤として用いることができる。

【0124】

特に、本発明化合物は、そのエンテロペプチダーゼ阻害作用に基づいて、肥満症の予防・治療剤または糖尿病の予防・治療剤として有用である。

【0125】

症候性肥満としては、内分泌性肥満(例えば、Cushing症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満II型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、性腺機能低下症)、中枢性肥満(たとえば、視床下部性肥満、前頭葉症候群、Kleine-Levin症候群)、遺伝性肥満(たとえば、Prader-Willi症候群、Laurence-Moon-Biedl症候群)、薬剤性肥満(たとえば、ステロイド剤、フェノチアジン、インスリン、スルホニルウレア(SU)剤、 $\alpha$ -ブロッカーによる肥満)等が挙げられる。

【0126】

肥満に伴う病態又は疾患としては、例えば、耐糖能障害、糖尿病(特に2型糖尿病、肥満型糖尿病)、脂質代謝異常(前記した高脂血症と同意義)、高血圧症、心不全、高尿酸血症・痛風、脂肪肝(non-alcoholic steato-hepatitisを含む)、冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症)、脳梗塞(脳血栓症、一過性脳虚血発作)、骨・関節疾患(変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎症、腰痛症)、睡眠時無呼吸症候群・Pickwick症候群、月経異常(月経周期の異常、月経量と周期の異常、無月経、月経随伴症状の異常)、メタボリックシンドローム等が挙げられる。

【0127】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から判定基準が報告されている。

【0128】

10

20

30

40

50

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上、75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl未満または75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0129】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHO（世界保健機関）から、判定基準が報告されている。

【0130】

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上を示す状態である。

【0131】

また、ADAおよびWHOの上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl未満であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl以上200 mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl以上126 mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

【0132】

本発明化合物は、上記した判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0133】

本発明化合物は体重増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および/または高脂血症等の生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多または栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン等のPPAR アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤等）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満症に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満症とは、日本人ではBMI（ボディ・マス・インデックス：体重（kg）÷[身長（m）]<sup>2</sup>）が25以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人ではBMIが30以上（WHOの基準による）と定義される。

【0134】

本発明化合物は、代謝症候群（メタボリックシンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管系疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管系疾患を予防するために極めて重要である。

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの

10

20

30

40

50

判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高TGまたは低HDL）、高血圧のうち2つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999）。米国の虚血性心疾患の管理指標であるNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel IIIの判定基準によれば、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常のうち3つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001）。

10

## 【0135】

本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症の予防・治療剤としても用いることができる。

20

## 【0136】

更に、本発明化合物は、種々の癌（なかでも乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌等）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌等）、膵癌（例えば、膵管癌等）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌等）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫等）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、大腸癌（例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍等）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍等）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌等）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫等）、神経鞘腫、肝臓癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌等）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌等）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍等）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌等）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌等）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫等）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍等）、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病等）等）の予防・治療剤としても用いることができる。

30

40

## 【0137】

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

参考例1および参考例2の化合物は本発明化合物と同様に用いることができる。

50

## 【0138】

本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、パッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、哺乳動物に対して、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

10

## 【0139】

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスクング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

## 【0140】

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

20

## 【0141】

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

## 【0142】

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

30

## 【0143】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

## 【0144】

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

40

## 【0145】

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

## 【0146】

本発明化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状などにより異なるが、例えば、肥満症または糖尿病患者（体重約60kg）に経口投与する場合、1日当たり

50

、有効成分〔本発明化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重である。この量を1日1ないし数回（例、1日1ないし3回）に分けて投与すればよい。

【0147】

前記した薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤などが挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

【0148】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

【0149】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0150】

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

【0151】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0152】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

【0153】

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0154】

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0155】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

【0156】

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0157】

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0158】

防腐剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

。

10

20

30

40

50

## 【0159】

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

## 【0160】

さらに、本発明化合物は、本発明化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

## 【0161】

本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、抗肥満剤、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、勃起不全改善薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

## 【0162】

抗肥満剤としては、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体調節薬、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット（cetilistat））、 $\alpha$ 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害薬、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na<sup>+</sup>-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF- $\kappa$ B阻害薬（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodusquemine））、GPR119作動薬（例、PSN821、MBX-2982、APD597）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

## 【0163】

糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasein）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チ

10

20

30

40

50

グリタザール (Chiglitazar)、ロベグリタゾン (Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ピグアナイド剤 (例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩 (例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤 (例、スルホニルウレア剤 (例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物)、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、アログリプチン (Alogliptin) またはその塩 (好ましくは、安息香酸塩)、トレラグリプチン (trelagliptin) またはその塩 (好ましくは、コハク酸塩)、ヴィルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、 $\beta$ 3 アゴニスト (例、N-5984)、GPR40 アゴニスト (例、ファシグリファミン (fasiglifam)、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689またはWO2008/001931記載の化合物)、GLP-1受容体アゴニスト (例、GLP-1、GLP-1MR 剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131、Albiglutide)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、デパグリフロジン (Dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、レモグリフロジン (Remogliflozin)、ASP1941)、SGLT1阻害薬、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498、INCB-13739)、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、ピラグリアチン (Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428またはWO2008/156757記載の化合物)、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide)、GPR119アゴニスト (例、PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

#### 【0164】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット (AS-3201)、リドレスタット)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、WO2004/039365記載の化合物)、PKC阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤 (例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド (ALT766)、EXO-226、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン)、GABA受容体作動薬 (例、ギャバペンチン、プレギャバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (例、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害薬 (例、ラコサミド)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬 (例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

#### 【0165】

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO97/10224号パンフレットに記載の化合物、例えば、N-[[ (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5

10

20

30

40

50

-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブ  
ラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノ  
フィブラート)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸  
系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、ナイアspan(n  
iaspan))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol  
))、ガンマオリザノール(-oryzanol))、コレステロール吸収阻害剤(例、ゼチア)、C  
ETP阻害剤(例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib))、  
-3脂肪酸製剤(例、-3-脂肪酸エチルエステル90(-3-acid ethyl esters 90))  
等が挙げられる。

## 【0166】

10

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナ  
ラプリル、デラプリルなど)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキ  
セチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサ  
ルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサル  
タン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミルなど)、カルシウ  
ム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン  
、アムロジピン、シルニジピンなど)、 ブロッカー(例、メトプロロール、アテノロー  
ル、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど)、クロニジン等が挙げられ  
る。

## 【0167】

20

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン  
、サリチル酸カルシウムテオプロミンなど)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロ  
ペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、  
ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド  
など)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレンなど)、炭酸脱  
水酵素阻害剤(例、アセタゾラミドなど)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、  
クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど)、アゾセミド、イソソルビド、エタク  
リン酸、ピレタニド、プメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

## 【0168】

30

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォス  
ファミド)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル)、抗癌性抗生  
物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン  
、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げら  
れる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンな  
どが好ましい。

## 【0169】

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体  
、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレス  
チン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロ  
イキン(IL))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン  
 )などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類  
が好ましい。

40

## 【0170】

抗炎症薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの  
非ステロイド抗炎症薬などが挙げられる。

## 【0171】

抗血栓剤としては、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキ  
サパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)  
 )、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンピン薬(例、アルガトロバン  
(aragatroban)、ダビガトラン(dabigatran))、FXa阻害薬(例、リバロキサバン(rivarox  
 )

50

aban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride))等が挙げられる。

【0172】

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)、リセドロロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)などが挙げられる。

10

【0173】

ビタミン薬としては、例えば、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>などが挙げられる。

【0174】

抗痴呆薬としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)などが挙げられる。

20

【0175】

勃起不全改善薬としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

【0176】

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)などが挙げられる。

【0177】

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)などが挙げられる。

30

【0178】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例、メゲストロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0179】

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、トリレプタル(Trileptal)、ケブラ(Kepra)、ゾネグラン(Zonegran)、プレギャパリン(Pregabalin)、ハーコセライド(Harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤)、 $\alpha$ 2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾールなども本発明化合物と併用することができる。

40

【0180】

50

本発明化合物が併用薬物と組み合わせて使用される場合には、お互いの薬物の量は、それらの薬物の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。加えて、併用薬物の投与量を低減できるため、その結果併用薬物により引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

**【0181】**

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- (3) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (4) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

10

**【0182】**

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせる場合、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

20

**【0183】**

本発明化合物と併用薬物の投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

**【実施例】**

30

**【0184】**

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例および実施例中の「室温」は通常約 10 ないし約 35 を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

40

以下の参考例および実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

MS: マススペクトル

[M+H]<sup>+</sup>、[M+Na]<sup>+</sup>、[M-H]<sup>+</sup>: 分子イオンピーク

M: モル濃度

N: 規定

CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

<sup>1</sup>H NMR: プロトン核磁気共鳴

50

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI : ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

NMP : 1-メチル-2-ピロリドン

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

TFA : トリフルオロ酢酸

<sup>1</sup>H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H<sub>2</sub>Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

【 0 1 8 5 】

参考例 1

(5R)-3-(3-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)フェニル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸

(5R)-3-(3-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)フェニル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸の粗結晶 (449.4 g) および酢酸/水 (19/1) (9000 mL) の混合物を85 ℃ に加熱し、結晶を溶解させた。不溶の沈殿物をろ別した後、ろ液を80 ℃ に加熱した。種晶を加え、得られた混合物を55 ℃ に冷却した。さらに種晶を加えた後、アセトン (1350 mL) を滴下し、得られた混合物を50 ℃ で30分間撹拌した。さらにアセトン (450 mL) を滴下し、得られた混合物を50 ℃ で15分間撹拌した。さらにアセトン (7200 mL) を滴下し、得られた混合物を50 ℃ で2時間撹拌した後、ゆっくりと室温に冷却し終夜撹拌した。固体をろ取してアセトン (9000 mL) で洗浄した後、減圧下85 ℃ で4時間乾燥させて標題化合物 (297 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.72-2.85 (2H, m), 3.19 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 7.34-7.45 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.72 (4H, brs), 8.17 (2H, d, J = 8.7 Hz).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 427.1.

粉末 X 線回折測定は下記条件で行った。

測定装置 : R I G A K U U l t i m a I V

測定条件 :

C u - K 線 : = 1 . 5 4 1 8

管電圧 : 4 0 k V

管電流 : 5 0 m A

スキャンスピード : 6 ° / 分

走査角 ( 2 θ ) : 2 ~ 3 5 °

格子面間隔 ( d ) データ : 14.92 ± 0.5, 7.12 ± 0.1, 6.31 ± 0.1, 5.41 ± 0.1, 5.13 ± 0.1, 4.78 ± 0.1, 4.38 ± 0.1, 4.21 ± 0.1, 4.02 ± 0.1, 3.87 ± 0.1, 3.66 ± 0.1 and 3.55 ± 0.1 オングストローム.

## 【 0 1 8 6 】

## 参考例 2

(5R)-3-(3-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)フェニル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 二水和物

(5R)-3-(3-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)フェニル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (317 g) および酢酸/水 (1/1) (95 10 mL) の混合物を80 に加熱し、結晶を溶解させた。水 (3170 mL) を内温73 以上で滴下し、種晶を加えた後、水 (3170 mL) を内温73 以上で滴下した。得られた混合物を1時間かけて60 に冷却し、60 で1時間攪拌した後、2時間かけて40 に冷却し、40 で2時間攪拌した。その後、混合物をゆっくりと室温に冷却し、室温で終夜攪拌した。固体をろ取して水 (6000 mL)、次いでアセトン (4000 mL) で洗浄して結晶 (314 g) を得た。得られた結晶をふるいにかけた後にジェットミル粉碎を行い標題化合物 (307.4 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.65-2.94 (2H, m), 3.19-3.42 (1H, m), 3.91 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.98 (4H, brs), 8.16 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  427.2.

粉末 X 線回折測定は下記条件で行った。

測定装置: R I G A K U U l t i m a I V

測定条件:

C u - K 線: = 1 . 5 4 1 8

管電圧: 4 0 k V

管電流: 5 0 m A

スキャンスピード: 6 ° / 分

走査角 ( 2 ) : 2 ~ 3 5 °

格子面間隔 ( d ) データ: 12.99 ± 0.5, 8.43 ± 0.1, 6.50 ± 0.1, 5.49 ± 0.1, 5.37 ± 0.1, 4.86 ± 0.1, 4.33 ± 0.1, 4.12 ± 0.1, 3.99 ± 0.1, 3.87 ± 0.1, 3.73 ± 0.1, 3.56 ± 0.1 and 3.37 ± 0.1 オングストローム.

## 【 0 1 8 7 】

## 実施例 1

2-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンスルホン酸

A) エチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシベンゾアート

エチル 3,5-ヒドロキシベンゾアート (50 g) と DMF (250 mL) の混合物に0 で炭酸カリウム (76 g) とベンジルブロミド (33 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと1 M 塩酸の混合物に0 で注いだ後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (23.19 g) を得た。

MS:  $[\text{M}-\text{H}]^+$  271.1.

## 【 0 1 8 8 】

B) エチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゾアート

エチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシベンゾアート (105 g)、2-プロモ-1,1-ジエトキシエタン (114 g)、炭酸カリウム (64.0 g)、ヨウ化カリウム (6.40 g) と DMA (500 mL) の混合物を160 で15時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (132 g) を得た。

MS:  $[\text{M}-\text{H}]^+$  387.3.

## 【 0 1 8 9 】

10

20

30

40

50

## C) エチル 6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-4-カルボキシラート

エチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゾアート (132 g)、ポリリン酸 (66 g) とトルエン (600 mL) の混合物を100 で1.5時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (63.1 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 297.1.

【0190】

## D) エチル 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート

エチル 6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-4-カルボキシラート (70 g)、10% パラジウム炭素 (7 g、約50%含水品)、エタノール (700 mL)、酢酸 (280 mL) およびTHF (280 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル (120 mL) およびヘプタン (120 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。析出した固体をろ取して、ジイソプロピルエーテル/ヘプタン (50 mL/50 mL) で洗浄して標題化合物 (44.6 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 209.0.

【0191】

## E) 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸

エチル 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート (85 g)、THF (425 mL) およびエタノール (425 mL) の混合物に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (612 mL) を室温に加え、60 で2時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に2N 塩酸を0 で加えて中和し、酢酸エチル/THF (400 mL/200 mL) で抽出した。抽出液を水 (600 mL) および飽和食塩水 (600 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (75 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 181.0.

【0192】

## F) ベンジル 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート

6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (162 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (236 mL) およびDMF (1600 mL) の混合物にベンジルプロミド (112 mL) を室温に加え、同温度で1日撹拌した。反応混合物に5% クエン酸水溶液 (1000 mL) および水 (600 mL) を加え、酢酸エチル (1500 mL、1000 mL、500 mLの3回) で抽出した。抽出液を水 (1000 mL) および飽和食塩水 (1000 mL) で洗浄し、NHシリカゲルパッド (酢酸エチル/ヘキサン) を通した後に、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (80 mL) およびヘプタン (1300 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。析出した固体をろ取して標題化合物 (224 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 271.0.

【0193】

## G) ベンジル 6-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート

ベンジル 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート (113.2 g) およびピリジン (1000 mL) の混合物にp-ニトロベンゾイルクロリド (117 g) を室温に加え、60 で1時間撹拌した。反応混合物に水 (3000 mL) を0 で加え、室温で30分撹拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄して標題化合物 (174 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.48 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.8 Hz), 5.35 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.33-7.44 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 8.32-8.43 (4H, m).

【0194】

## H) 6-((4-アミノベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸

ベンジル 6-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシラート (43.5 g)、10% パラジウム炭素 (4.3 g、約50%含水品) およびTHF (1000 mL) の

10

20

30

40

50

混合物を水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (29.5 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 300.1.

【 0 1 9 5 】

I) 6-((4-グアニジノベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸

6-((4-アミノベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (59 g)、4 N 塩化水素/シクロペンチルメチルエーテル (148 mL) およびTHF (1200 mL)の混合物にシアナミド (24.86 g) およびtert-ブチルアルコール (360 mL)の混合物を室温で加え、60 で終夜攪拌した。反応混合物に水 (1200 mL)、THF (600 mL) および酢酸アンモニウム (45.6 g) と水 (1200 mL)の混合物を室温で加え、同温度で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、メチルエチルケトン (600 mL) およびTHF (600 mL) で洗浄して標題化合物 (6 9.7 g) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 342.0.

【 0 1 9 6 】

J) 2-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンスルホン酸

2-アミノエタンスルホン酸 (33.0 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (120 mL)、DMF (300 mL) およびDMSO (300 mL) の混合物にWSC塩酸塩 (50.5 g)、HOBt · H<sub>2</sub>O (40.4 g) および6-((4-グアニジノベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (60 g) を室温で加え、同温度で終夜攪拌した。同様にして6-((4-グアニジノベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (60 g) を反応させた。それぞれの反応混合物に1N 塩酸を18 以下で加え、同温度で1時間攪拌した。析出した固体を併せてろ取し、水 (600 mL x2) およびアセトニトリル (600 mL) で洗浄した後、減圧下乾燥して標題化合物 (113 g) を粗生成物として得た。

上記と同様の方法で合成した粗生成物 (307 g) をDMSO/酢酸 (2700 mL/300 mL) に溶解させ、メチルエチルケトン (2100 mL) を50 で滴下し、同温度で1時間、次いで室温で30分攪拌した。析出した固体をろ取し、メチルエチルケトン/DMSO (2:1, 1000 mL) およびメチルエチルケトン (1500 mL) で洗浄して標題化合物 (283 g) を固体として得た。

上記の方法で得た固体 (275 g) およびDMSO/酢酸 (2500 mL/275 mL) の混合物を60 で2時間、次いで室温で終夜攪拌した後、メチルエチルケトン (2000 mL) を室温で滴下した。析出した固体をろ取して、水 (3000 mL) およびアセトン (500 mL) で洗浄した後、減圧下50 で乾燥して標題化合物(226.5 g) の結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.37-3.55 (4H, m), 4.61 (2 H, t, J = 8.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.39-7.46 (2H, m), 7.70 (4H, brs), 8.13-8.18 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 5.1 Hz), 10.00 (1H, brs).

【 0 1 9 7 】

実施例 4

(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸 塩酸塩

A) ジエチル ((6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキサミド)メチル)ホスホナート

6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (150 mg) およびDMF (3 mL) の混合物にジエチル (アミノメチル)ホスホナート (209 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.436 mL)、WSC塩酸塩 (239 mg) およびHOBt · H<sub>2</sub>O (191 mg) を室温で加え、同温度で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THFで抽出した。抽出液を1N 塩酸 (2 mL) および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (254 mg) を得た。

MS: [M+H]<sup>+</sup> 330.1.

## 【 0 1 9 8 】

B) 4-(((ジエトキシホスホリル)メチル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル 4-グアニジノベンゾアート トリフルオロ酢酸塩

ジエチル ((6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキサミド)メチル)ホスホナート (254 mg)、NMP (0.4 mL) およびピリジン (0.4 mL) の混合物に4-グアニジノベンゾイルクロリド 塩酸塩 (361 mg) を2回に分けて50 で加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))で精製して標題化合物 (378 mg) を得た。

MS:  $[M+H]^+$  491.2.

## 【 0 1 9 9 】

C) (((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸 塩酸塩

4-(((ジエトキシホスホリル)メチル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル 4-グアニジノベンゾアート トリフルオロ酢酸塩 (378 mg)、6N 塩酸 (1 mL) およびTHF (1 mL) の混合物を60 で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、固体を水およびアセトニトリルで洗浄して標題化合物 (215 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.41 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 3.51 (2H, dd,  $J = 12.1, 6.1$  Hz), 4.61 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.43 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.76 (4H, s), 8.15 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.36 (1H, brs), 10.23 (1H, brs).

## 【 0 2 0 0 】

実施例 6

3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸

A) エチル 6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-カルボキシラート

エチル 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-カルボキシラート (1.50 g)、ベンジルプロミド (1.027 mL)、炭酸カリウム (1.195 g) およびDMF (15 mL) の混合物を70 で4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.58 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.31 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.36 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.74 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.27-7.53 (5H, m).

## 【 0 2 0 1 】

B) (6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メタノール

水素化リチウムアルミニウム (0.241 g) およびTHF (15 mL) の混合物にエチル 6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-カルボキシラート (1.58 g) およびTHF (15 mL) の混合物を0 で滴下し、同温度で2時間攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物を0 で加え、沈殿物をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (1.35 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.02 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.38 (2H, d,  $J = 4.6$  Hz), 4.50 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 4.94-5.20 (3H, m), 6.33 (1H, brs), 6.50 (1H, brs), 7.22-7.59 (5H, m).

## 【 0 2 0 2 】

C) 6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-カルバルデヒド

(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メタノール (1.35 g)、トリエチルアミン (3.67 mL) およびDMSO (10 mL) の混合物に、三酸化硫黄-ピリジン錯体 (2.52 g) およびDMSO (20 mL) の混合物を室温で滴下し、同温度で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して標題化合物 (1.31 g) を得た。

。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.39 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 4.62 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.23-7.54 (5H, m), 9.98 (1H, s).

【0203】

D) (E)-1-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-ヒドロキシメタンイミン

6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-カルバルデヒド (1.31 g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム (0.394 g)、炭酸水素ナトリウム (0.476 g) およびエタノール (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.11 g) を得た。

10

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  270.2.

【0204】

E) tert-ブチル 3-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート

(E)-1-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-N-ヒドロキシメタンイミン (300 mg)、ジ-tert-ブチル 2-メチレンスクシナート (270 mg) およびTHF (3 mL) の混合物に次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5%、1.824 g) を0 で滴下し、0 で2時間、次いで室温で3日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (367 mg) を得た。

20

MS:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  532.3.

【0205】

F) tert-ブチル 5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート

水素雰囲気下、tert-ブチル 3-(6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート (367 mg)、10% パラジウム炭素 (36 mg、約55%含水量) およびTHF (4 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (265 mg) を得た。

30

MS:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  442.1.

【0206】

G) tert-ブチル 5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート

tert-ブチル 5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート (265 mg)、ピリジン (0.3 mL) およびNMP (0.3 mL) の混合物に4-カルバムイミドアミドベンゾイルクロリド塩酸塩 (148 mg) を50 で加え、同温度で30分間攪拌した。さらに4-カルバムイミドアミドベンゾイルクロリド塩酸塩 (148 mg) を加え、50 で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して標題化合物 (155 mg) を得た。

40

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  581.3.

【0207】

H) 3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

50

tert-ブチル 5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボキシラート (155 mg) およびTFA (2 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (118 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.97 (2H, brs), 3.25-3.42 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 18.2 Hz), 3.89 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.64 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (4H, brs), 8.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.17 (1H, brs), 13.05 (1H, s), 13.29 (1H, s).

【 0 2 0 8 】

l) 3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸

3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (98.0 mg) および水 (5 mL) の混合物に6 M 塩酸 (0.1 mL) を室温で加えた。次いで、混合物に酢酸アンモニウム水溶液を加え、pHを約4にして、室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取りし、水およびアセトンで洗浄して標題化合物 (72.3 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.76 (2H, s), 3.19 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.25-3.39 (2H, m), 3.89 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.63 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (4H, brs), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).

【 0 2 0 9 】

なお、実施例 2、3 および 5 では、上記の方法またはそれらに準じた方法に従って、化合物を製造した。実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【 0 2 1 0 】

【 表 1 】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	2-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)エタンズルホン酸			448.9
2	3-(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)プロパン-1-スルホン酸			462.9
3	(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メタンズルホン酸			434.9
4	(((6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)ホスホン酸		HCl	435.1
5	3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸			497.1
6	3-(6-((4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5-(カルボキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸			469.1

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

### 試験例1 ヒトエンテロペプチダーゼ阻害活性

ヒトリコンビナントエンテロペプチダーゼ (#REN-260、ITSI-Biosciences社)をアッセイバッファー (50 mM Tricine pH 8.0、0.01(w/v)% Tween20、10 mM CaCl<sub>2</sub>)で希釈して24 mU/mL酵素溶液を調製した。次いで、5FAM-Abu-Gly-Asp-Asp-Asp-Lys-Ile-Val-Gly-Gly-Lys(CPQ2)-Lys-Lys-NH<sub>2</sub> (純度97.2%、CPC Scientific社: 配列番号1)をアッセイバッファーで希釈し、2.1 μM基質溶液を調製した。試験化合物はDMSOに溶解して1 mM溶液とした後、アッセイバッファーで100倍希釈し、化合物溶液とした。384ウェルブラックプレート (#784076、Greiner社)に5 μLの化合物溶液および5 μLの基質溶液を添加し混和した後、酵素溶液を5 μL添加し、混和して反応を開始した。蛍光プレートリーダー-EnVision (Perkin Elmer社)を用いて、励起波長485 nm、蛍光波長535 nmの蛍光強度を測定した。

10

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った(試験化合物非添加群)。さらに、試験化合物を添加しないおよび酵素を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った(コントロール群)。阻害率の算出には、反応開始2時間後の蛍光強度を用い、下記の式より算出した。

阻害率(%)=(1 - (試験化合物添加群の蛍光強度 - コントロール群の蛍光強度) ÷ (試験化合物非添加群の蛍光強度 - コントロール群の蛍光強度)) × 100

結果を表2に示す。

【0212】

【表2】

試験化合物 (実施例番号)	3.3 μM の阻害率
1	101%
2	101%
3	101%
4	101%
5	100%
6	101%

20

【0213】

上記のように、本発明化合物は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有することが示された。

30

【0214】

### 試験例2 HFD-fedマウスを用いた糞中蛋白濃度上昇試験

High fat diet-fed(HFD-fed)マウス (D12079B食、雄性、19週齢)に、試験化合物(10 mg/kg)を含む0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物投与群、1群6匹)または0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物非投与群(vehicle)、1群5匹)を経口投与し、投与1日目の全糞を回収した。乾燥糞を0.5規定 NaOHに溶解し、12,000rpmで遠心後の上清を用いて蛋白濃度を定量し(Lowry法)、糞1g中に含まれる糞中蛋白濃度(mg/g feces)として算出した。各群の平均値を以下に示す。

【0215】

【表3】

試験化合物	化合物投与量(mg/kg)	糞中蛋白濃度(mg/g feces)
vehicle	0	115.0
実施例1	10	188.8

40

【0216】

上記のように、本発明化合物はエンテロペプチダーゼ阻害作用による糞中蛋白濃度上昇作用を有することが示された。

【0217】

50

### 試験例3 D10マウスを用いた抗肥満作用試験

Diet-induced obesity (DIO)マウス (D12079B食、雄性、32週齢) に、試験化合物(30 mg/kg)を含む0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物投与群、1群6匹)または0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物非投与群(vehicle)、1群6匹)を1日1回、8日間経口投与した。以下に、投与開始時と8日間連投後の体重の平均値を示す。

【0218】

【表4】

試験化合物	化合物投与量 (mg/kg)	体重(g)	
		投与開始時	8日間連投後
vehicle	0	42.9	43.4
実施例1	30	43.5	42.8

10

【0219】

上記のように、本発明化合物は体重低下作用を示し、エンテロペプチダーゼ阻害作用による抗肥満作用を有することが示された。

【0220】

製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg	
2) 微粉末セルロース	10 mg	
3) 乳糖	19 mg	
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
	計 60 mg	

20

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0221】

製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g	
2) 乳糖	50 g	
3) トウモロコシデンプン	15 g	
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g	
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g	
	1000錠 計 140 g	

30

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【0222】

本発明化合物は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害作用を有し、肥満症、糖尿病等の治療又は予防に有用である。

40

【0223】

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

【配列表フリーテキスト】

【0224】

配列番号1：合成ペプチド

【配列表】

0006634070000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K	31/665 (2006.01)	A 6 1 K 31/665
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
C 0 7 F	9/655 (2006.01)	C 0 7 F 9/655

- (72)発明者 掛川 佳子  
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 池田 善一  
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 佐々木 実  
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 菊地 史朗  
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 西川 洋一  
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 国際公開第2011/071048(WO, A1)  
国際公開第2012/169579(WO, A1)  
国際公開第2014/142219(WO, A1)  
国際公開第2013/039187(WO, A1)  
特許第6383427(JP, B2)  
特許第6529649(JP, B2)  
特許第6458054(JP, B2)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 3 0 7 / 7 9  
A 6 1 K 3 1 / 3 4 3  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2  
A 6 1 K 3 1 / 6 6 5  
C 0 7 D 4 1 3 / 0 4  
C 0 7 F 9 / 6 5 5  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )