

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510317

(P2010-510317A)

(43) 公表日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

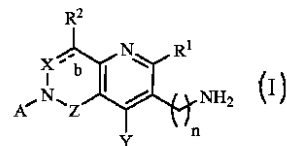
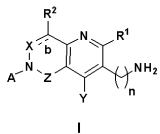
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 471/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 471/04 1 1 3	4 C 0 6 5
<b>A 6 1 K 31/4375 (2006.01)</b>	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4375	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-538461 (P2009-538461)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成19年11月16日 (2007. 11. 16)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月19日 (2009. 6. 19)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/084927		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02008/064107		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成20年5月29日 (2008. 5. 29)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 5
(31) 優先権主張番号	60/860, 202		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成18年11月20日 (2006. 11. 20)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ジベプチルバプチダーゼ I V の阻害剤としての 7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5 (6H) -オンおよび関連二環式化合物、および方法

## (57) 【要約】

本出願は、全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグおよびそれらの医薬的に許容される形態を含む、式Iの化合物を提供する。また、本出願は、少なくとも1つの式Iの化合物、および適宜少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。さらに、本出願は、治療上有効な量の式Iの化合物を投与することによるDPP4変調疾病または障害（例えば、糖尿病など）を患っている患者の治療方法を提供する。



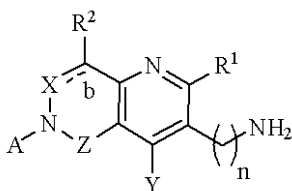
式中、X、Z、A、R<sup>2</sup>、Y、R<sup>1</sup>、nおよびbは本明細書に記載の通りである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式：

## 【化 1】



I

10

の化合物および医薬的に許容されるその塩、それらの全ての立体異性体、およびそれらのプロドラッグエステルまたはそれらの溶媒和物。

[ 式中、

bは単結合または二重結合であり；

nは1または2であり；

R<sup>1</sup>は、水素(H)、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、シアノ(CN)、アミノ、置換アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびシクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、いずれの該官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されてよく；

20

30

Xは、C=O、C=S、CHR<sup>3</sup>、またはCR<sup>3</sup>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素、アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択され；

Zは、C=O、C=S、およびCHR<sup>4</sup>からなる群から選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

Aは、水素(H)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、O-R<sup>1</sup>、シアノ、アミノ、-C(O)-OH、-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)-OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(O)R<sup>7</sup>および-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群から選択され、ここで、いずれの該官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルア

40

50

ミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；

mは0、1または2であり；

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、およびアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、

(i) 水素(H)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびシクロヘテロアルキルからなる群から各々独立して選択され、ここで、いずれの官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；または、

(ii) NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>におけるR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒になって、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員の飽和または部分不飽和環系を形成してもよく；ここで、該環系は、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；および、

Yは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよい]

#### 【請求項 2】

ZがC=Oであり、XがCH<sub>2</sub>またはC=Oである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup>がアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 4】

Yがアリールである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 5】

該アリールが、フェニルまたは1以上のハロで置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 6】

nが1である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 7】

bが単結合である、請求項1に記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

nが1であり；

R<sup>1</sup>がアルキルであり；

R<sup>2</sup>がHであり；

ZがC=Oであり；

XがCH<sub>2</sub>またはC=Oであり；

Yがアリールであり；および、

AがH、アルキルカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキル、ヘテロシクロカルボニルアルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはアルコシアリールである、  
請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項 9】

bが単結合であり；

R<sup>1</sup>がメチルであり；

XがCH<sub>2</sub>またはC=Oであり；

R<sup>2</sup>がHであり；

ZがC=Oであり；

Yがフェニル、ハロフェニル、またはジハロフェニルであり；

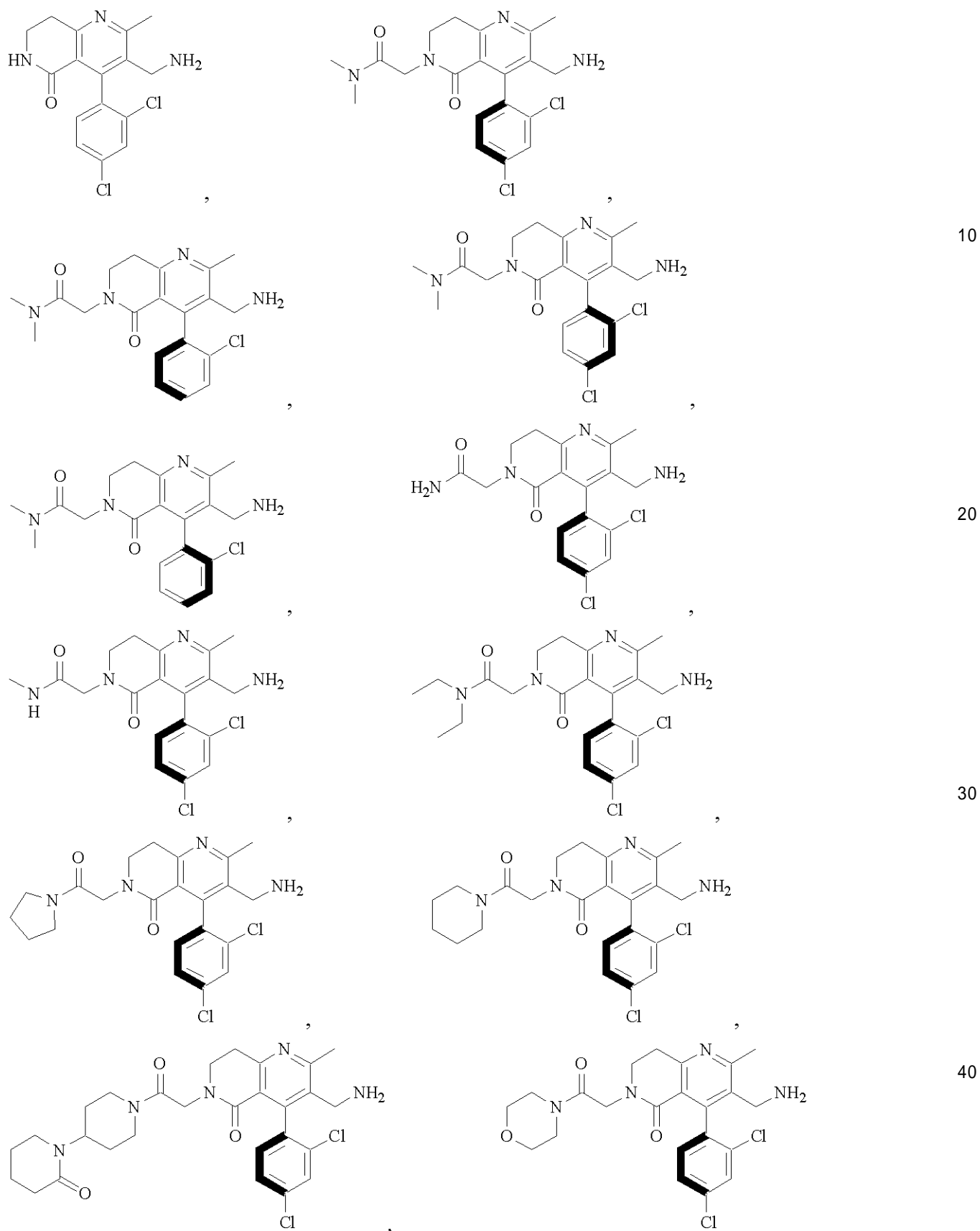
30

AがH、i-プロピルカルボニルメチル、アミノカルボニルメチル、メチルアミノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル、ピロリジノ-カルボニルメチル、ピペリジノカルボニル、2-オキソ-1,4'-ビピペリジニルカルボニルメチル、モルホリニルカルボニルメチル、メチル、テトラヒドロフランメチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、またはメトキシフェニルである、  
請求項1に記載の化合物。

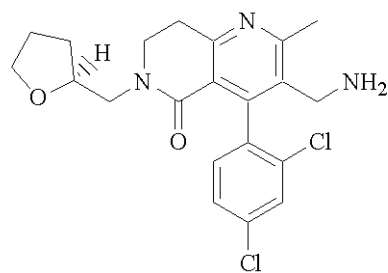
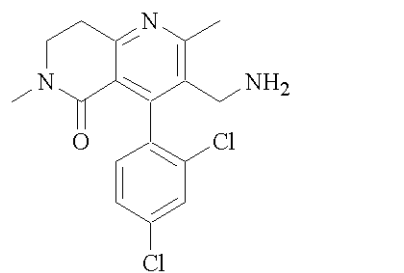
## 【請求項 10】

構造式：

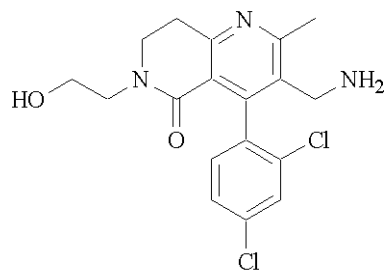
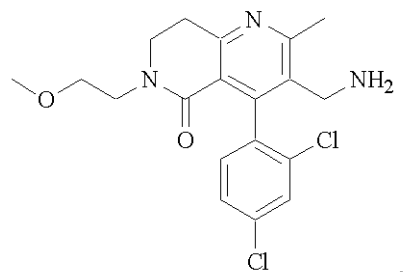
## 【化 2】



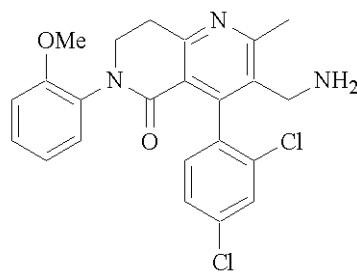
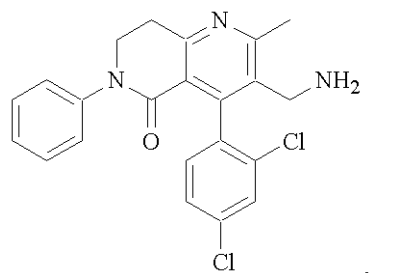
## 【化 3】



10

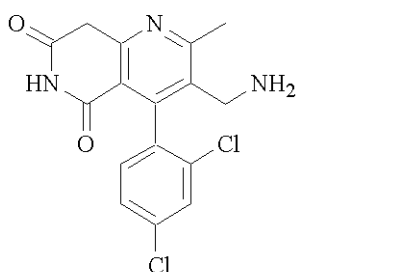


20



, または

30

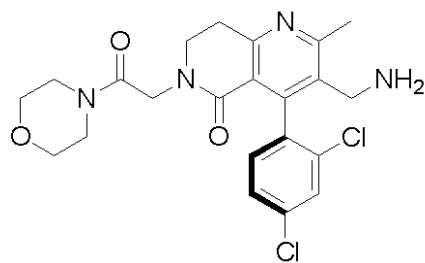
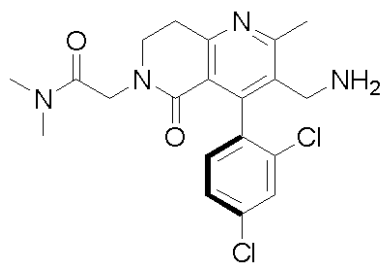


からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 1】

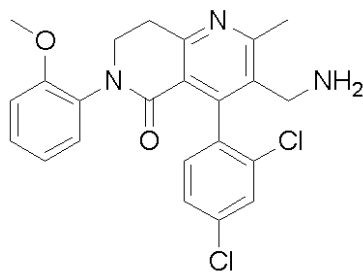
構造式：

## 【化 4】



40

, または,



50

を有する請求項1に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項12】

単独でまたは少なくとも1つのさらなる治療薬と組み合わせられた、少なくとも1つの請求項1に記載の化合物；および、

少なくとも1つの医薬的に許容される希釈剤または担体、を含む医薬組成物。

【請求項13】

少なくとも請求項1に記載の化合物；および、

少なくとも1つのさらなる治療薬、

を含む医薬の組み合わせであって、

該さらなる治療薬が、請求項1に記載の化合物の前に、請求項1に記載の化合物と同時に、または請求項1に記載の化合物の後に投与することができる、医薬の組み合わせ。

【請求項14】

治療上有効な量の少なくとも1つの請求項1に記載の化合物を、治療が必要な患者に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

【請求項15】

治療上有効な量の少なくとも1つの請求項1に記載の化合物を、1以上の治療薬と組み合わせて、治療が必要な患者に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-4)の阻害剤である7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンおよび関連二環式化合物、および、そのような化合物を単独でまたは別のタイプの治療薬と組み合わせて用いることによる糖尿病および関連疾患または関連障害の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-4)は、膜結合型非古典的セリン アミノジペプチダーゼであり、様々な組織(腸、肝臓、肺、腎臓)中、並びに、循環T-リンパ球(該酵素はCD-26として知られている)上に存在する。それは、in vivoにおいてある種の内因性ペプチド(GLP-1(7-36)、グルカゴン)の代謝開裂に関与しており、in vitroにおいて様々な他のペプチド(GHRH、NPY、GLP-2、VIP)に対するタンパク質分解活性を示している。

【0003】

GLP-1(7-36)は、小腸におけるプログルカゴンの翻訳後プロセッシングにより得られる30アミノ酸ペプチドである。GLP-1(7-36)は、インスリン分泌、グルカゴン分泌の阻害、満腹感の促進、および胃排出の遅延を含む、in vivoにおける多様な作用を有する。その生理学的特性に基づいて、GLP-1(7-36)の作用は、II型糖尿病および潜在的肥満症の予防および治療に有益であることが期待される。この主張の裏付けとして、糖尿病患者におけるGLP-1(7-36)の外因性投与(持続注入)により、この患者集団における有効性が示されている。残念なことに、GLP-1(7-36)はin vivoで急速に分解され、in vivoでの半減期が短いことが示されている( $t_{1/2}$  約1.5分)。遺伝的育種(genetically bred) DPP-4 KOマウスの実験および選択的DPP-4阻害剤によるin vivo/in vitro実験に基づいて、DPP-4はin vivoにおけるGLP-1(7-36)の主要な分解酵素であることが示されている。GLP-1(7-36)はDPP-4により効率的に分解されて、GLP-1(7-36)に対する生理的アンタゴニストとして作用すると推測されているGLP-1(9-36)となる。従って、in vivoにおけるDPP-4の阻害は、GLP-1(7-36)の内因性レベルを増強し、そのアンタゴニストGLP-1(9-36)の形成を減衰させることで、糖尿病症状の寛解に役立つであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

10

20

30

40

50

本発明は、全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグおよびそれらの医薬的に許容される形態を含む7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンおよび関連二環式化合物を提供する。また本発明は、少なくとも1つの該化合物、および適宜少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。さらに本発明は、治療上有効な量の該化合物を投与することによるDPP4変調疾病または障害（例えば、糖尿病など）を患っている患者の治療方法も提供する。

【課題を解決するための手段】

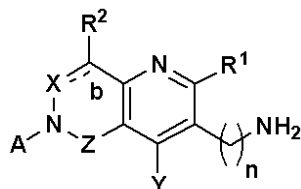
【0005】

（発明の詳細な説明）

本発明に従い、式(I)の化合物：

10

【化1】



I

を提供する。

[式中、

20

bは単結合または二重結合であり；

nは1または2であり；

R<sup>1</sup>は、水素(H)、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、シアノ(CN)、アミノ、置換アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびシクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、いずれの該官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される1～3又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；

30

Xは、C=O、C=S、CHR<sup>3</sup>、およびCR<sup>3</sup>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素、アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択され；

40

Zは、C=O、C=S、およびCHR<sup>4</sup>からなる群から選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

Aは、水素(H)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、O-R<sup>1</sup>、シアノ、アミノ、-C(O)-OH、-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)-OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(O)R<sup>7</sup>および-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群から選択され、ここで、いずれの該官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキ

50



ル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；

mは0、1または2であり；

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、およびアリールからなる群から選択され；

10

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、

(i) 水素(H)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、およびシクロヘテロアルキルからなる群から各々独立して選択され、ここで、いずれの官能基も、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；あるいは、

20

(ii) NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>におけるR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒になって、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員の飽和または部分不飽和環系を形成してもよく；ここで、該環系は、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換されていてよく；および、

30

40

Yは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリー

50

ルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜選択されていてよい]

【0006】

上記の式Iには、式Iの、医薬的に許容される塩、立体異性体、およびプロドラッグエステルの全てが含まれる。

【0007】

式Iの化合物は、in vivoでDPP-4の阻害剤としての活性を有し、糖尿病、特にII型糖尿病、および糖尿病の微小血管および大血管合併症（例えば網膜症、ニューロパシー、ネフロパシー、および創傷治癒）の治療に有用である。そのような疾病および疾患はまた、時に「糖尿病性合併症」とも称される。

10

【0008】

本発明は、式Iの化合物、該化合物を用いた医薬組成物、および該化合物の使用方法を提供する。特に、本発明は治療上有効な量の式Iの化合物を、単独でまたは医薬的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0009】

さらに、糖尿病の合併症（網膜症、ニューロパシー、ネフロパシーおよび創傷治癒遅延が含まれる）および関連疾患（例えばインスリン抵抗性(グルコース恒常性障害)）を含む糖尿病、特にII型糖尿病、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中濃度上昇、肥満症、高トリグリセリド血症を含む高脂血症、シンドロームX、アテローム性動脈硬化症および高血圧症の治療方法、または進行もしくは発症の遅延方法、および高比重リポタンパク質濃度の増大方法であって、治療上有効な量の式Iの化合物を治療に必要な哺乳類（例えば、ヒト）の患者に投与する方法を提供する。

20

【0010】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、または本明細書に記載の治療領域で活性な1つ以上の他の薬物と組み合わせて使用することができる。

【0011】

さらに、糖尿病、特にII型糖尿病、および上記および下記の関連疾患の治療方法であって、式Iの化合物と少なくとも1つの他のタイプの治療薬（例えば抗糖尿病薬および/または抗高脂血症薬）の組み合わせの治療上有効な量を、治療が必要なヒト患者に投与する方法を提供する。

30

【0012】

bが単結合を示し；

nが1であり；

R<sup>1</sup>がアルキルであり；

XがCHR<sup>3</sup>またはC=Oであり；

R<sup>2</sup>がHであり；

ZがC=Oであり；

Yがアリールであり；

40

AがH、アルキルカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキル、ヘテロシクロカルボニルアルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはアルコシアリールである、

式Iの化合物が好ましい。

【0013】

bが単結合であり；

R<sup>1</sup>がメチルであり；

XがCH<sub>2</sub>またはC=Oであり；

R<sup>2</sup>がHであり；

50

ZがC=Oであり；

Yがフェニル、ハロフェニル、またはジハロフェニルであり；

AがH、i-プロピルカルボニルメチル、アミノカルボニルメチル、メチルアミノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル、ピロリジノ-カルボニルメチル、ピペリジノカルボニル、2-オキソ-1,4'-ビピペリジニルカルボニルメチル、モルホリニルカルボニルメチル、メチル、テトラヒドロフラニルメチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、またはメトキシフェニルである、  
式Iの化合物がさらに好ましい。

【 0 0 1 4 】

ZがC=Oであり；

XがCHR<sup>3a</sup>であり（その中でR<sup>3</sup>はHである）；

XがC=Oであり；

bが単結合であり；

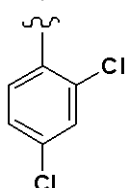
R<sup>2</sup>がHであり；

R<sup>1</sup>がCH<sub>3</sub>であり；

nが1であり；

Yが、

【化 2 】



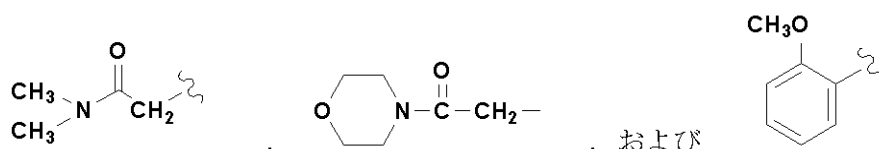
10

20

であり；および、

Aが、

【化 3 】



30

である、

式Iの化合物が最も好ましい。

【 0 0 1 5 】

（製造方法）

本発明の化合物は、有機合成分野の当業者に周知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、下記の方法、並びに有機合成化学の分野で公知の合成方法、あるいは当業者によって認識されるその改変方法を用いて合成することができる。好ましい方法としては、制限はされないが、下記のものが含まれる。本明細書中の全ての引用文献は、引用によりその全般が援用される。

40

【 0 0 1 6 】

式Iの新規化合物は、この項に記載の反応および技術を用いて製造することができる。該反応は、用いる試薬および物質に適しており、かつ、もたらされる変換に適した溶媒中で実施される。また、下記の合成方法の説明において、提示した反応条件（溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ方法を含む）は全て、該反応の標準である条件となるように選択されていると考えられ、それは当業者に容易に認識されるであろう。指示（edict）分子の様々な部分に存在する官能性が、提示された試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成分野の当業者により理解される。所定の部類に分類される式Iの化合物の全てが、いくつかの記載の方法で必要とされるいくつかの反応条

50

件に適合し得るわけではない。反応条件に適合する置換基がそのように制限されることは当業者にとっては容易に明白であり、代替方法が用いられなくてはならない。

【0017】

スキーム1は本発明の式IAのアミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンを製造する一般的な経路を提供する(ここで、nは1であり、Zは-C=Oであり、XはCH<sub>2</sub>およびbは単結合である)。商業的供給源から得られる式(1)のクロロケトン(ここでR<sup>a</sup>はアルキルである)は、様々な条件下で(例えば弱酸性触媒下)アルデヒド(2)と縮合して、共役エステル(3)を形成する。1組の好ましい条件としては、ベンジルアミンおよび酢酸の存在下、周囲温度または高温で、アルコール溶媒(例えばイソプロパノール)中において、(1)および(2)を反応させることが挙げられる。アルコール溶媒(例えばイソプロパノール)中における(3)とエナミン(4)(ここでR<sup>b</sup>はアルキルである)の縮合により、式(5)のジヒドロピリジンが得られる。

10

【0018】

式(4)のエナミンは商業的供給源から得られるか、または対応するアセトアセテートとアンモニアの反応により製造することができる。場合によっては、該ジヒドロピリジン(5)は、(1)と(2)が縮合して(3)が得られた反応混合物にエナミン(4)を直接添加することにより、ワンポットで都合良く製造することができる。ジヒドロピリジン(5)のピリジン(6)への酸化は、様々な試薬(例えばMnO<sub>2</sub>、HNO<sub>3</sub>、DDQ)または当分野で公知の他の方法により、行うことができる。好ましい方法としては、溶媒として70%硝酸/酢酸水溶液で(5)を処理してピリジン(6)を得ることが挙げられる。高温で、溶媒(例えばエタノールまたはN,N-ジメチルホルムアミド)中において、クロロメチルピリジン(6)とシアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムを反応させることにより、ニトリル(7)を製造することができ、そこにはさらなる炭素原子が導入されている。ニトリル(7)の還元は、当業者に公知の様々な方法により達成することができる。溶媒(例えばメタノールまたはエタノール)中において、触媒(例えばPd/C)を用いた接触水素化により、第1級アミンを得る方法が好ましい。次いで、該第1級アミンは、自発的に起こるか、または適当な溶媒中(例えばメタノールまたはエタノール)において加熱により促進され得る、分子内閉環を経て、ラクタム(8)を得ることができる。R<sup>b</sup>がベンジルである場合、接触水素化により、カルボン酸(ここでR<sup>b</sup>はHである)が得られる。エステルまたは酸(8)の第1級アルコール(9)への変換は、当分野で公知のいずれかの方法を用いて実施することができる。例えば、R<sup>b</sup> = Meの場合、該エステル(8)は適当なヒドリド還元剤(例えばLiBH<sub>4</sub>)で還元することができる。R<sup>b</sup> = Hの場合、該酸(8)を、塩基(例えばトリエチルアミン)、次いでクロロギ酸エチルを用いて活性化エステル(例えば混合酸無水物)に変換し、その後試薬(例えばNaBH<sub>4</sub>)で還元することができる。別法として、該酸(8)を、塩化オキサリルまたは塩化チオニルで酸塩化物に変換し、その後適当な還元剤(例えばNaBH<sub>4</sub>、LiAlH<sub>4</sub>または水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム)で還元することができる。次いで、得られたアルコール(9)を、溶媒(例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン)中、塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下において、試薬(例えばCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl)を用いてメシレートまたは塩化物に変換することができる。その後、目的の第1級アミン(10)が、熱またはマイクロ波加熱条件下における、前駆体(precursor)塩化物またはメシレートとNH<sub>3</sub>/MeOHの反応により得られる。

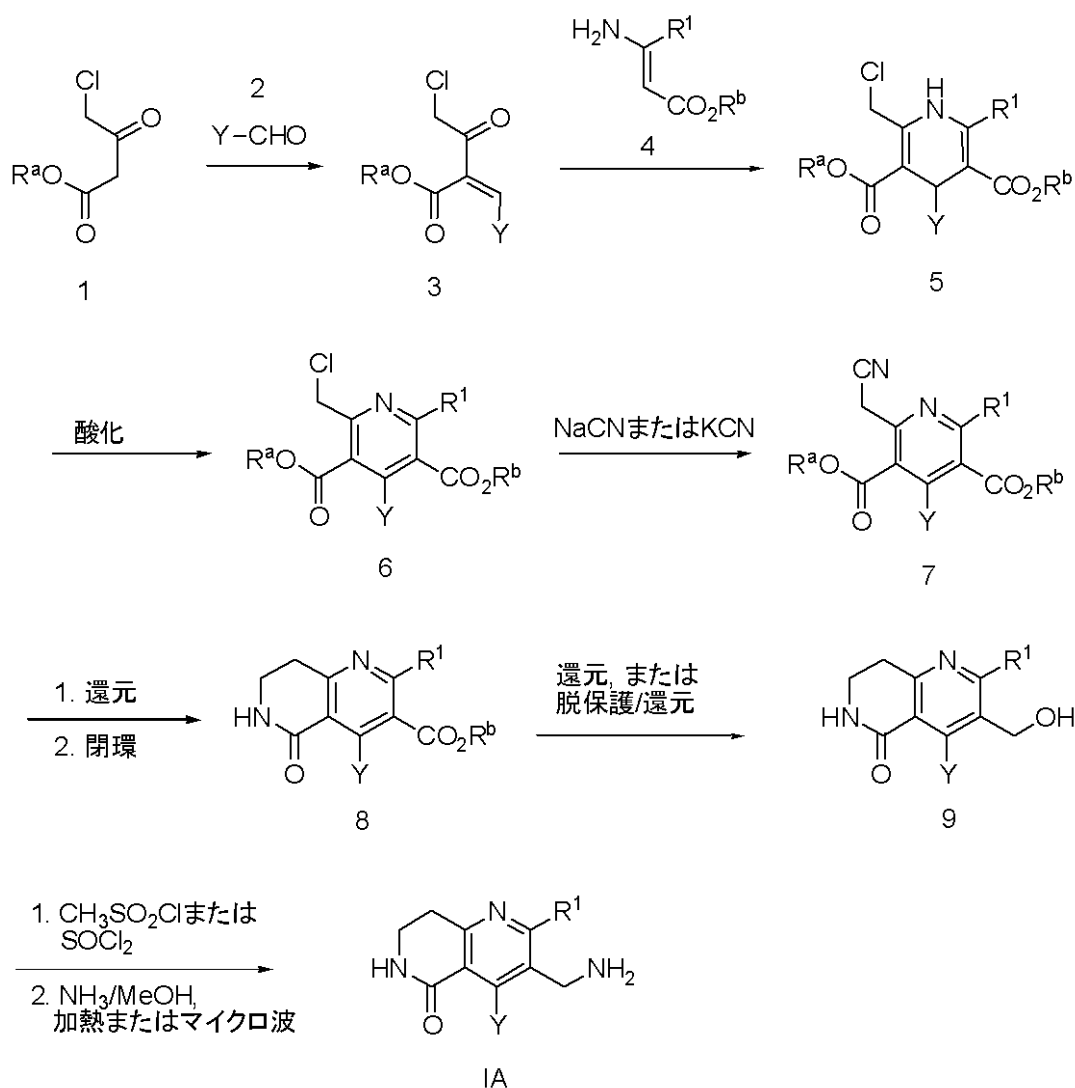
20

30

40

## 【化 4】

## スキーム 1



10

20

30

40

50

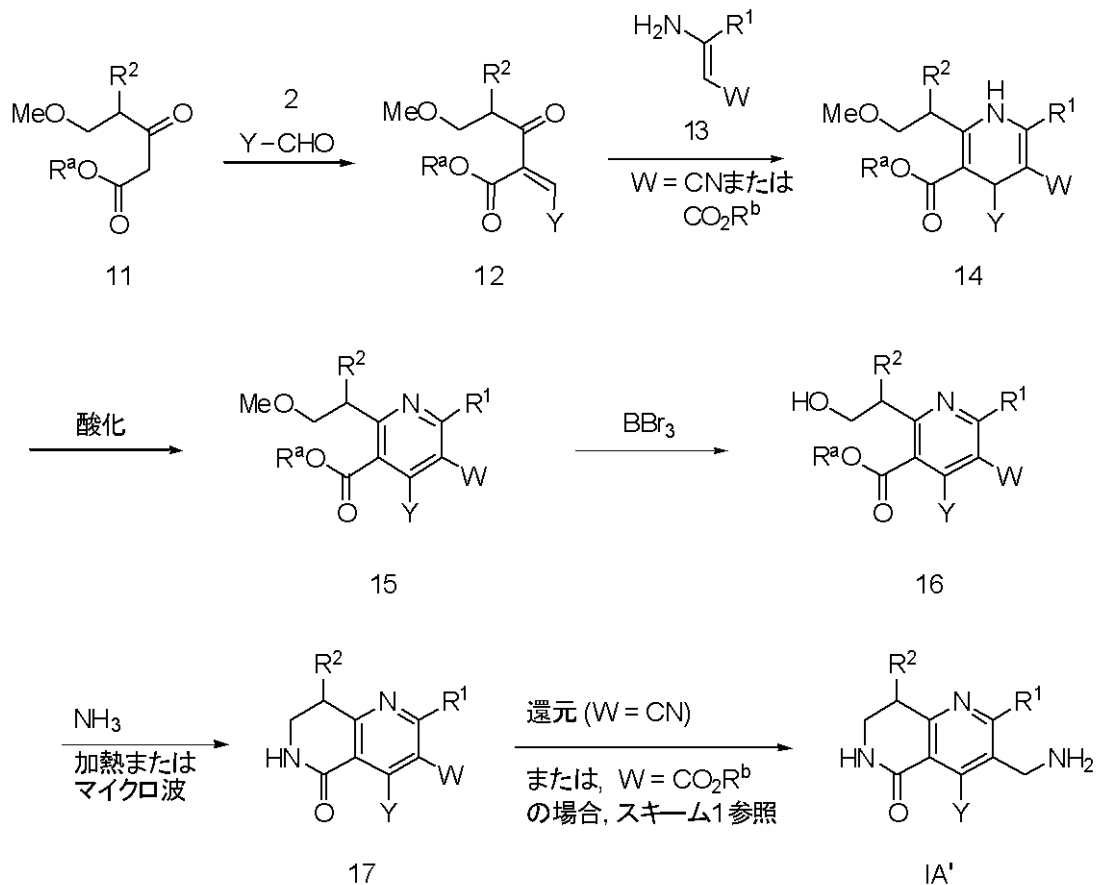
## 【0019】

スキーム2は、式(1A)のアミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンの製造の代替経路を提供する。商業的供給源から得られるかまたは当業者に公知の方法により製造される式(11)のケトエステルを、弱酸性触媒下において、スキーム1に記載の通り、アルデヒド(2)と縮合させて、共役エステル(12)を得ることができる。またスキーム1に従って、エナミン(13)とエステル(12)の反応により、式(14)のジヒドロピリジンが得られる。式(13)のエナミンは、商業的供給源から得られるか、または対応するケトエステルまたはケトニトリルとアンモニアの反応により製造することができる。ジヒドロピリジン(14)からピリジン(15)への酸化は、MnO<sub>2</sub>、HNO<sub>3</sub>、または当分野で公知の他の方法で行うことができる。好ましい方法としては、溶媒として酢酸中、70%硝酸水溶液を用いて(14)を処理してピリジン(15)を得ることが挙げられる。メチルエーテルの脱メチル化が、標準的な文献上の条件下でBBR<sub>3</sub>により達成され得て、アルコール(16)が得られる。密閉チューブにおいて、高温またはマイクロ波条件下でアルコール(16)を直接、アンモニア源(source)(例えば水酸化アンモニウム)とともに加熱して、7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(17)を得ることができる。WがCNである場合、直接還元(例えば、触媒としてラネーニッケルを用いた水素化により)により、目的の式(1A)のアミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンが得られる。WがCO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>である場合、スキーム1に記載

の方法を用いて、目的の式IA のアミノメチル7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンを製造することができる。

【化5】

### スキーム2



10

20

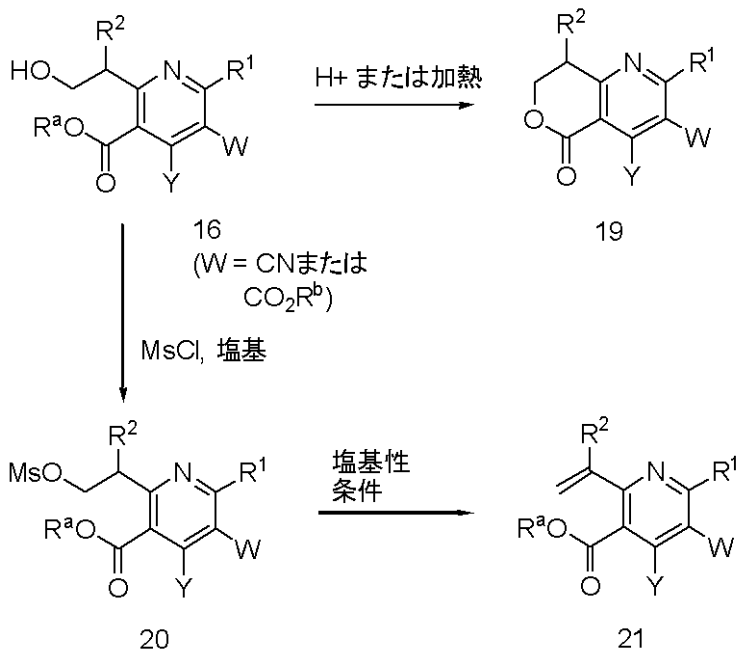
30

【0020】

該アルコール(16)を、スキーム3に示すように、様々な方法で用いて本発明のさらなる化合物を製造することができる。ある条件下において(例えば酸性条件)、例えばスキーム2におけるBBr<sub>3</sub>-媒介メトキシ脱メチル化の反応混合物を直接濃縮することにより、該アルコール(16)をエステルに閉環し、ラクトン(19)を得ることができる。該アルコール(16)はまた、脱離基(例えばメシレート(20))に変換することにより、活性化することもできる。ある条件下(例えば塩基性条件にさらすことにより)において、脱離が生じ、該オレフィン(21)を得ることができる。各々のこれらの物質、化合物(19)、(20)、および(21)を用いて、本発明のさらなる化合物を製造することができる。

## 【化 6】

## スキーム 3



10

20

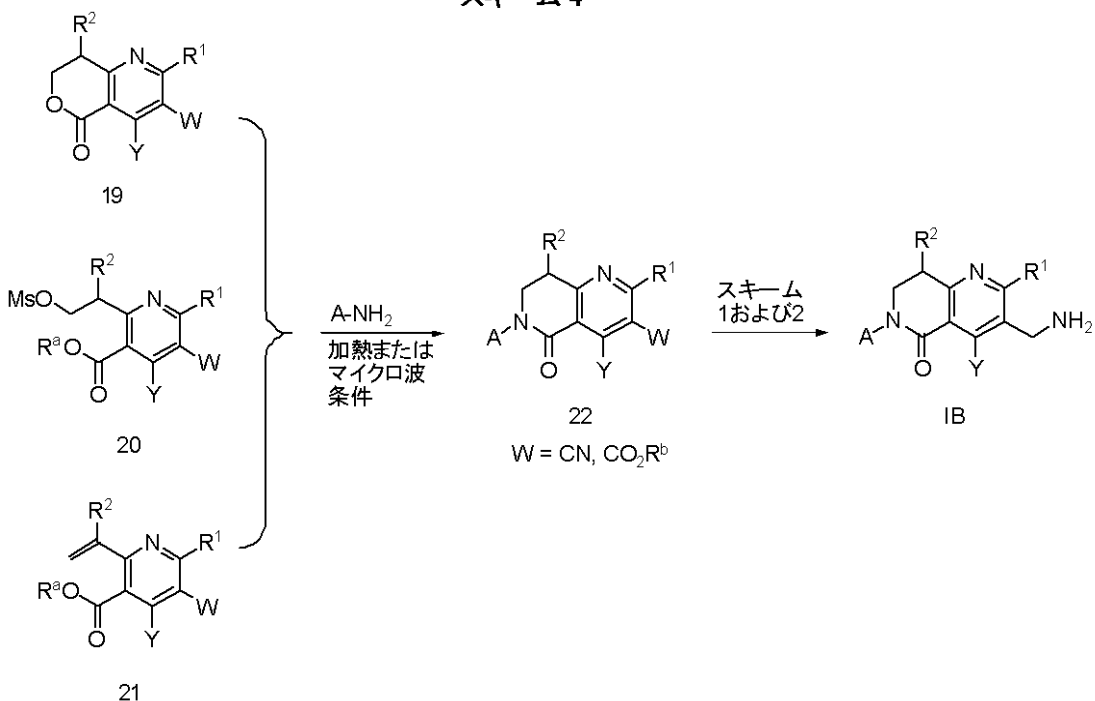
## 【 0 0 2 1】

スキーム4に示すように、該ラクトン(19)、メシレート(20)およびオレフィン(21)を各々、通常は加熱またはマイクロ波条件下において、また通常は適当な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下において、適当な第1級アミン $A-NH_2$ 、例えばグリシン誘導体またはアルキルアミンで処理することにより、7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(22)を得ることができる。これらの化合物(22)を、スキーム1および2に記載の方法により、本発明の目的のアミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン IBに変換することができる。

30

## 【化 7】

## スキーム 4



40

50

## 【 0 0 2 2】

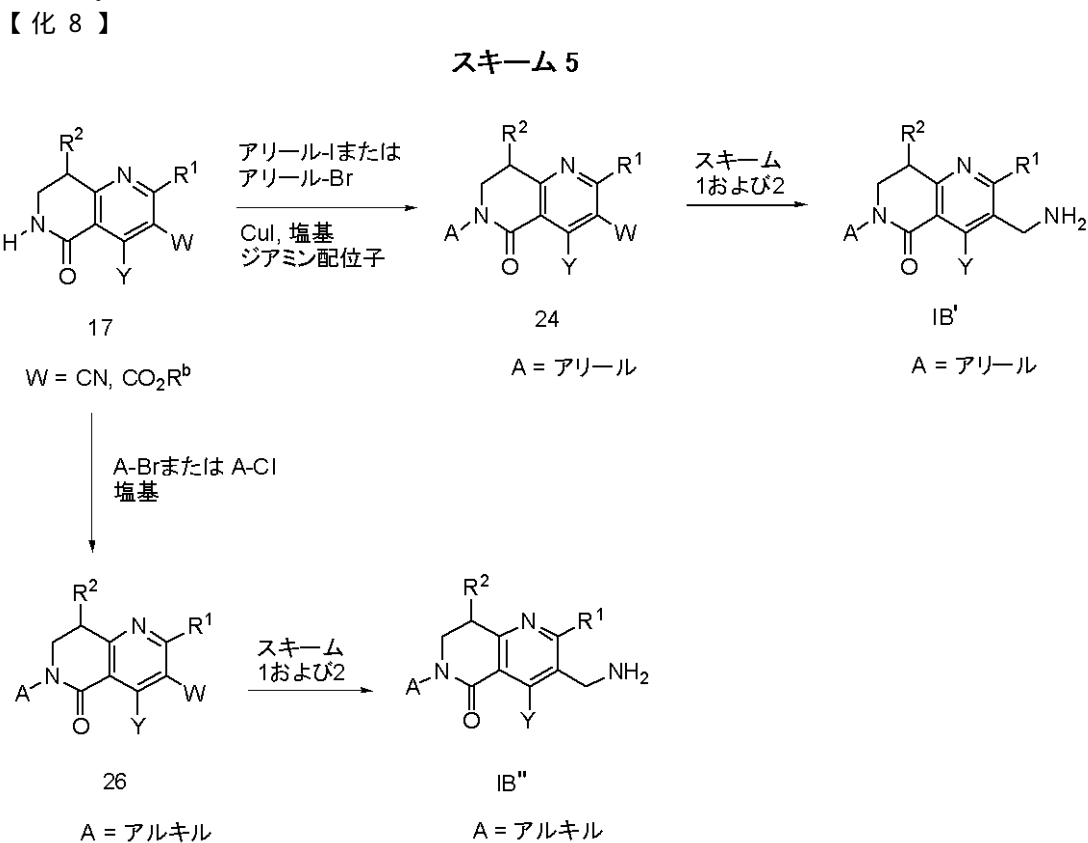
該7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(17)はまた、スキーム5に記載の方法により、さらに官能化させることができる。CuI、ジアミン配位子(diamine ligand)(例えばN, N'-ジメチルエチレンジアミン)、および塩基(例えば $K_2CO_3$ または $Cs_2CO_3$ )の存在下、高温で、(17)を適当なアリールハライドで処理することにより化合物(24)を得ることができる(ここで、A=アリールである(例えば、J. Am. Chem. Soc., 124:7421 (2002)を参照))。Wから該アミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(1B)への変換は、先のスキームに記載の方法に従う。また、適当な塩基(例えば水素化ナトリウム)での(17)の脱プロトン化に続いて、適当な求電子試薬(例えばアルキルハライド、アリールおよびアルキルスルホニルクロリド、アルコキシカルボニルメチルハライドなど)での処理により、置換ラクタム(26)を得ることができ、それは、先のスキームに記載の通り、アミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(1B)に合成することができる。

10

20

30

40



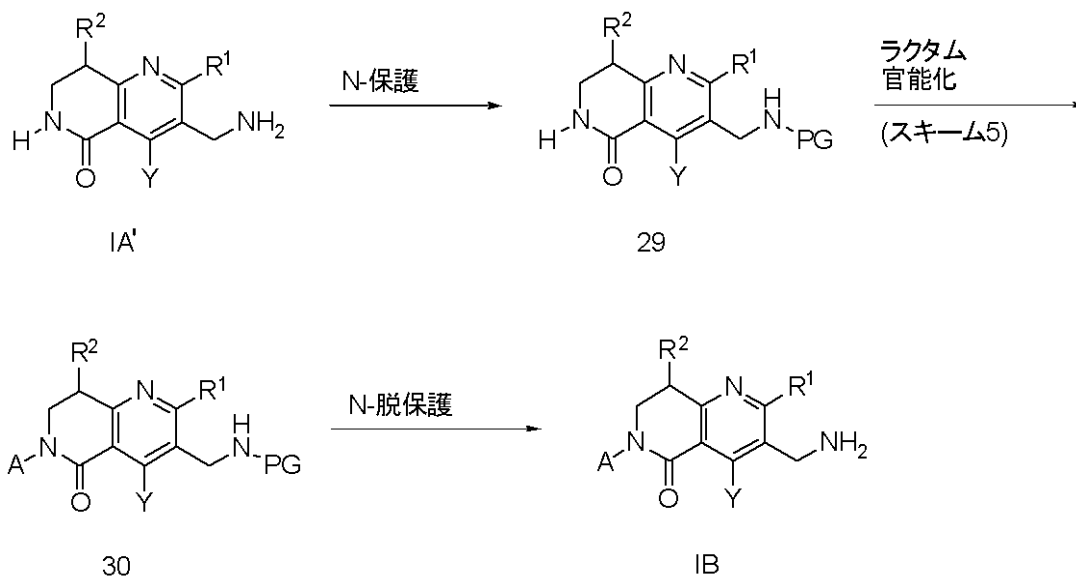
### 【 0 0 2 3 】

スキーム6は、ラクタムを官能化するさらなる方法を記載する。先のスキームに記載の通り容易に得られる化合物(1A)を、当業者に周知の多種多様なN-保護基(例えばBOC、ビス-BOC、CBZなど)により保護し、N-保護化合物(29)を得ることができる。スキーム5に記載のラクタム官能化により、化合物(30)を得ることができ、次いでN-脱保護により、目的のアミノメチル 7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(1B)が得られる。



## 【化 9】

## スキーム 6



10

20

## 【0024】

スキーム7は、本発明のアミノメチル 1,6-ナフチリジン-5,7(6H,8H)-ジオン(IC)の製造経路を提供する(ここで、XおよびZはC=Oであり、nは1であり、そしてbは単結合である)。商業的供給源から得られるか、または当業者に公知の方法で製造できる式(32)のケトエステル(ここで、R<sup>c</sup>はアルキルである)を、前述の通りアルデヒド(2)と反応させて共役エステル(33)を得て、エナミン(13)との反応により式(34)のジヒドロピリジンを得ることができる。

## 【0025】

式(13)のエナミンは、商業的供給源から得られるか、または対応するケトエステルまたはケトニトリルとアンモニアとの反応により製造することができる。

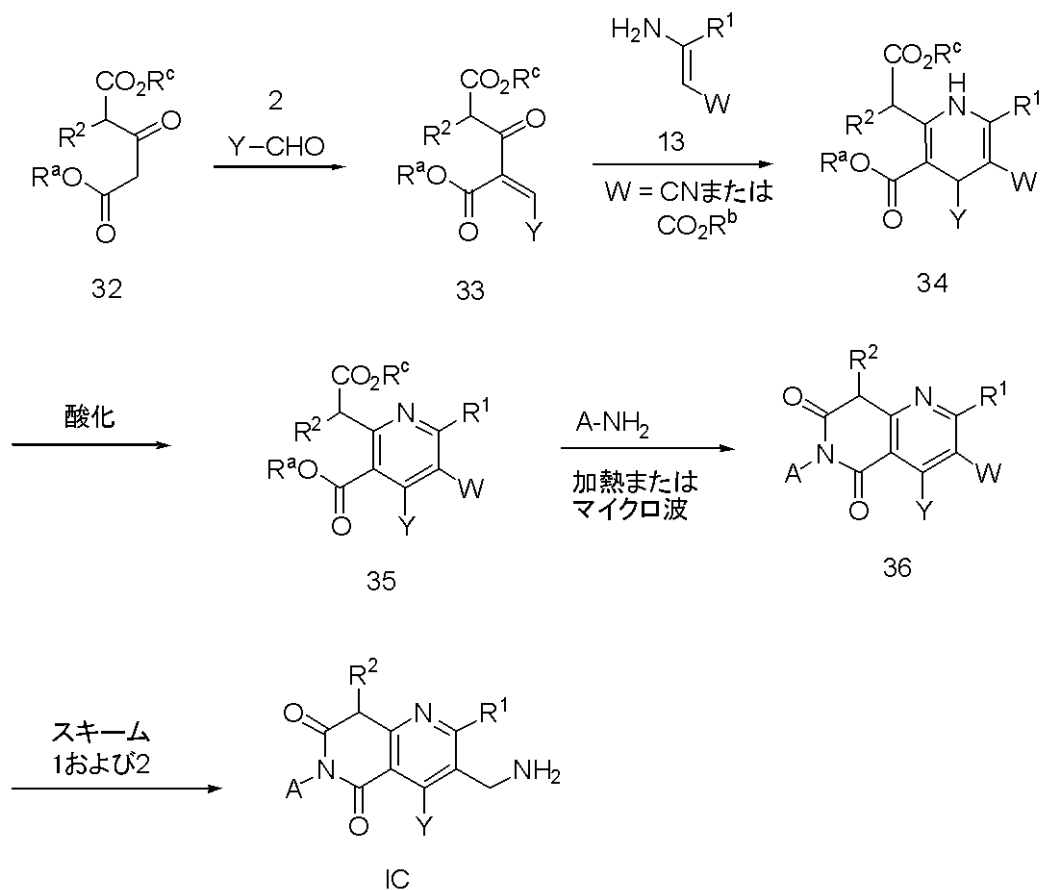
30

## 【0026】

ジヒドロピリジン(34)からピリジン(35)への酸化は、前述の通り、MnO<sub>2</sub>、HNO<sub>3</sub>、または当業者に公知の他の方法により行うことができる。密閉チューブにおいて、高温またはマイクロ波条件下で、(35)を直接、適当なアミンA-NH<sub>2</sub>(例えば水酸化アンモニウムまたはアルキルアミンもしくはアリールアミン)とともに加熱することで、1,6-ナフチリジン-5,7(6H,8H)-ジオン(36)を得ることができる。本発明の目的のアミノメチル 1,6-ナフチリジン-5,7(6H,8H)-ジオン(IC)は、スキーム1および2に記載の方法に従って得ることができる。

【化 1 0】

## スキーム 7



10

20

30

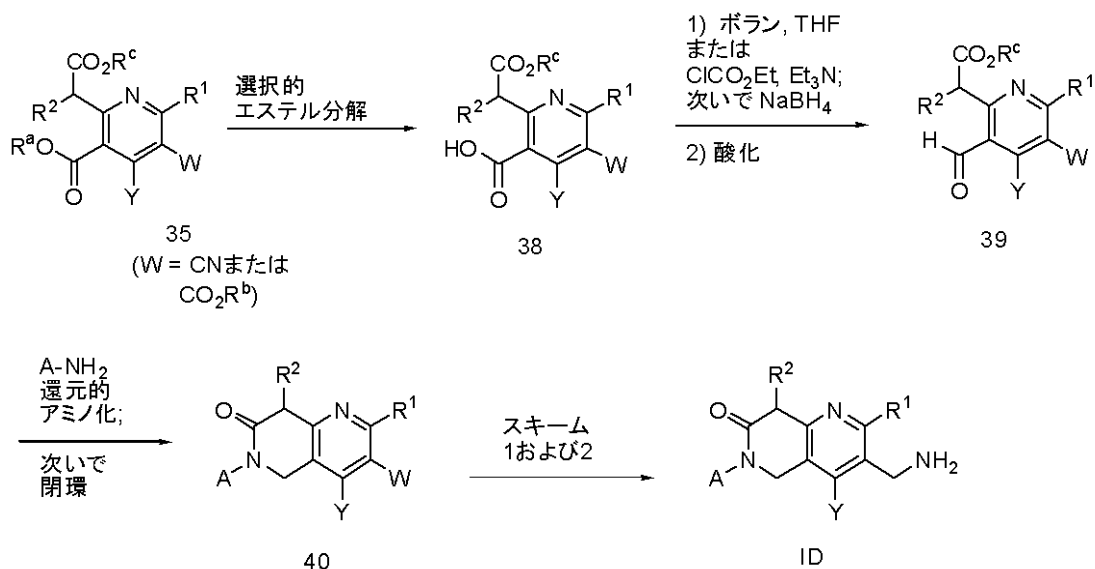
40

【 0 0 2 7】

スキーム8は5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン(ID)への経路を提供する(ここで、ZはCH<sub>2</sub>であり、XはC=Oであり、そしてnは1である)。ジエステル(35)の選択的エステル分解によるモノカルボン酸(38)の生成は、R<sup>a</sup>およびR<sup>c</sup>が異なる場合に容易に達成され得て、このことは、当業者によって認識されるであろう。例えば、R<sup>a</sup>がメチルでR<sup>c</sup>がtert-ブチルの場合、塩基(例えば水酸化リチウム)でのけん化により(38)が得られる。反対に、R<sup>a</sup>がtert-ブチルでR<sup>c</sup>がメチルの場合、酸(例えばトリフルオロ酢酸)で(35)を処理することにより(38)が得られる。当業者に公知の標準的な方法を用いて、例えば溶媒(例えばTHF)中におけるボランによる処理、またはクロロギ酸エチルおよび塩基(例えばトリエチルアミン)による混合酸無水物の形成、それに続く還元剤(例えば水素化ホウ素ナトリウム)による混合酸無水物の還元により、(38)の酸官能基を容易にアルコールに還元することができる。得られたアルコールを、様々な方法(例えばMnO<sub>2</sub>での処理、またはスワーン酸化により)によりアルデヒド(39)に酸化させることができる。還元的アミノ化条件下における適当なアミンA-NH<sub>2</sub>による(39)の処理(例えば、溶媒(例えばメタノールまたは塩化メチレン)中、弱酸性条件下で、還元剤(例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム)を用いることによる)により、ベンジルアミンを得ることができる。該ベンジルアミンを分子内様式でエステル官能基CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>に付加することで、自発的にまたは適当な溶媒中における加熱などの条件下のいずれかで閉環が生じてラクタム(40)を形成することができる。本発明の目的のアミノメチル 5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン(ID)は、スキーム1および2に記載の方法に従って得ることができる。

## 【化 1 1】

## スキーム 8



10

## 【0028】

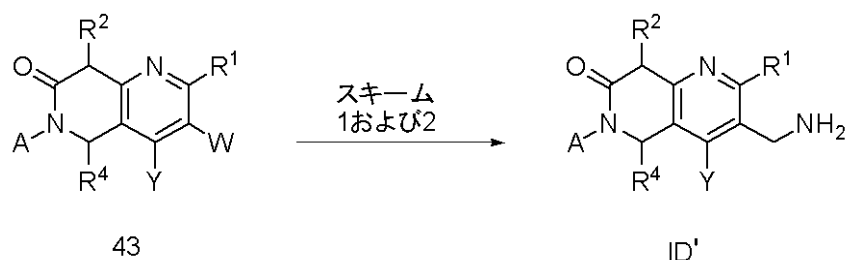
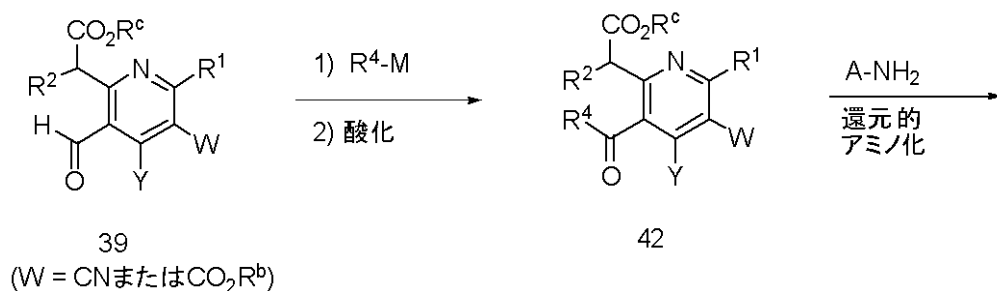
スキーム9は、5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン ID (ここで、ZはCHR<sup>4</sup>であり、XはC=O、およびnは1である) への経路を提供する。スキーム8からのアルデヒド(39)を、通常は、低温(例えば-78 から0 )で、溶媒(例えばTHFおよびエーテル)中において様々な有機金属剤R<sup>4</sup>-M(例えばアルキルまたはアリールグリニャール試薬など)で処理することにより、第2級アルコールを得ることができる。これらの第2級アルコールを、当業者に公知の様々な方法により(例えば、MnO<sub>2</sub>での処理、またはスワーン酸化により)、ケトン(42)に酸化することができる。スキーム8に記載の通り、例えば溶媒(例えばメタノールまたは塩化メチレン)中、弱酸性条件下で、還元剤(例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム)を用いることによる、還元的アミノ化条件下における適当なアミンA-NH<sub>2</sub>での(42)の処理により、ベンジルアミンを得ることができる。該ベンジルアミンを分子内様式でエステル官能基CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>に付加することで、自発的にまたは適当な溶媒中における加熱などの条件下のいずれかで閉環が生じてラクタム(43)を形成することができる。本発明の目的のアミノメチル 5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン(ID) (ここでXはC=O、ZはCHR<sup>4</sup>およびnは1である)を、スキーム1および2に記載の方法に従って得ることができる。

20

30

## 【化 1 2】

## スキーム 9



## 【0029】

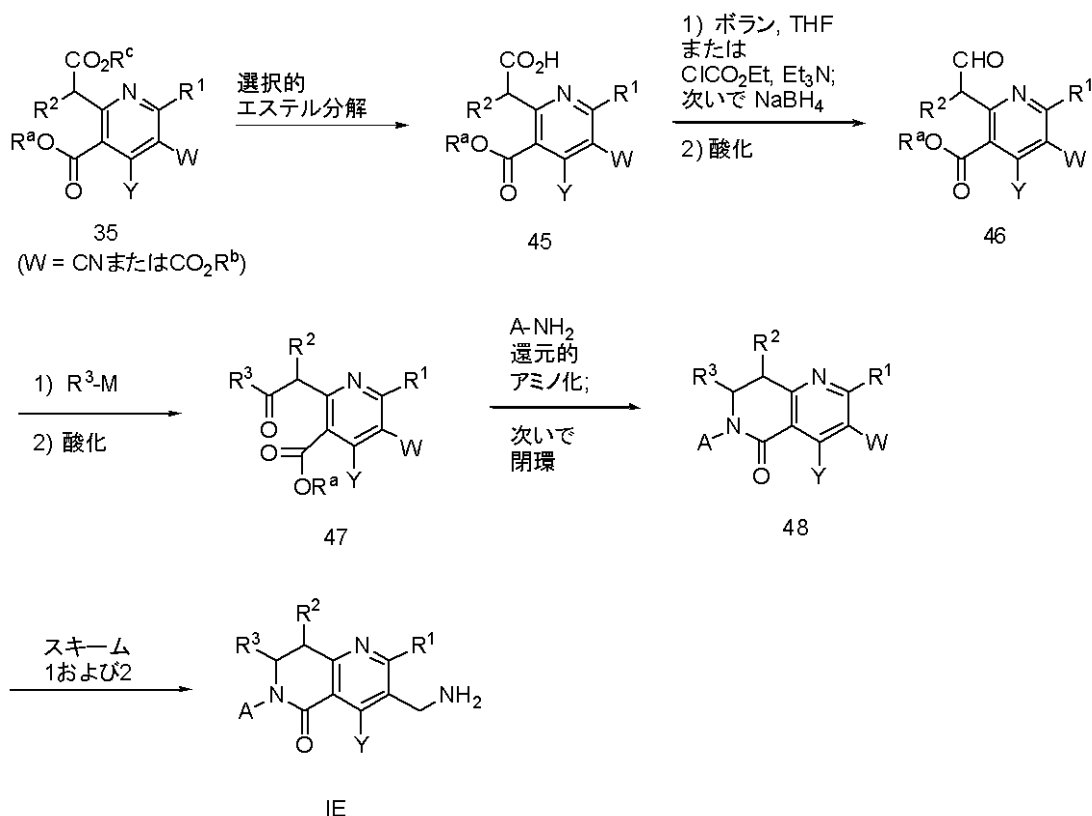
スキーム10は、5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン IE (ここで、ZはC=Oであり、XはCR<sup>3</sup>であり、およびnは1である) への経路を提供する。ジエステル(35)の選択的エステル分解によるモノカルボン酸(45)の生成は、R<sup>a</sup>およびR<sup>c</sup>が異なる場合に容易に達成され得て、このことは、当業者によって認識されるであろう (Greene, T. および Wuts, P. G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY (1991)およびその中の引例を参照のこと)。例えば、R<sup>c</sup>がメチルでR<sup>a</sup>がtert-ブチルである場合、塩基 (例えば水酸化リチウム) でのけん化により(45)が得られる。反対に、R<sup>a</sup>がtert-ブチルでR<sup>c</sup>がメチルである場合、酸 (例えばトリフルオロ酢酸) で(35)を処理することにより(45)が得られる。当業者に公知の標準的な方法を用いて、例えば溶媒 (例えばTHF) 中におけるボランによる処理、またはクロロギ酸エチルおよび塩基 (例えばトリエチルアミン) による混合酸無水物の形成、それに続く還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム) による混合酸無水物の還元により、(45)の酸官能基を容易にアルコールに還元することができる。得られたアルコールを、前述のような様々な方法 (例えばMnO<sub>2</sub>での処理、またはスワーン酸化により) によりアルデヒド(46)に酸化させることができる。通常は、低温 (例えば-78 から0) で、溶媒 (例えばTHFおよびエーテル) 中において、様々な有機金属剤R<sup>3</sup>-M (例えばアルキルまたはアリールグリニャール試薬など) で(46)を処理することにより、第2級アルコールを得ることができる。これらの第2級アルコールを、当業者に公知の様々な方法により (例えば、MnO<sub>2</sub>での処理、またはスワーン酸化により)、ケトン(47)に酸化することができる。前述の通り、例えば溶媒 (例えばメタノールまたは塩化メチレン) 中、弱酸性条件下で、還元剤 (例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム) を用いることによる、還元的アミノ化条件下における適当なアミンA-NH<sub>2</sub>での(47)の処理により、ベンジルアミンを得ることができる。該ベンジルアミンを分子内様式でエステル官能基CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>に付加することで、自発的にまたは適当な溶媒中における加熱などの条件下のいずれかで閉環が生じてラクタム(48)を形成することができる。本発明の目的のアミノメチル 5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7(8H)-オン (IE) (ここで、ZはC=Oであり、XはCHR<sup>3</sup>およびnは1である) は、スキーム1および2に記載の方法に従って得ることができる。

30

40

## 【化 1 3】

## スキーム 10



10

20

## 【0030】

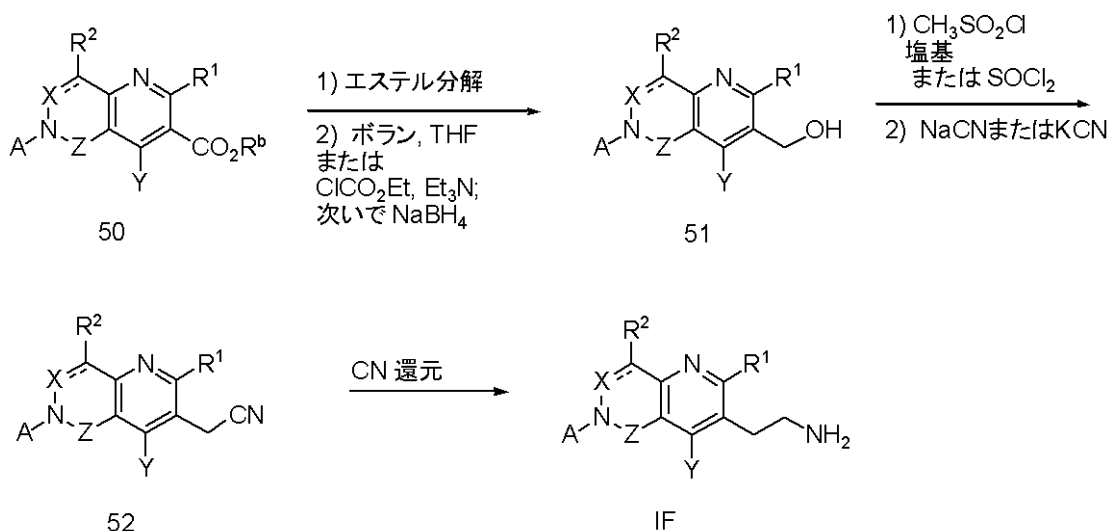
スキーム 11 は、 $n$  が 2 である本発明の化合物への経路を提供する。エステル (50) は、スキーム 1 から 10 に記載の本発明の化合物の製造に有用な中間体を示す。例えば、 $Z$  が  $\text{C=O}$ 、 $A$  が  $\text{H}$ 、 $X$  が  $\text{CH}_2$ 、 $\text{R}^2$  が  $\text{H}$ 、および結合  $b$  が単結合である化合物 (50) は、スキーム 1 に記載の通り製造できる化合物 (8) を示す。エステル (50) のエステル分解は、 $\text{R}^b$  の特性に依存した様々な方法で容易に達成することができ、カルボン酸を得ることができる。これらの方法は当業者に周知である (Greene, T. および Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY (1991) およびその中の引例を参照のこと)。当業者に公知の標準的な方法を用いて、例えば溶媒 (THF 例えば) 中におけるボランによる処理、またはクロロギ酸エチルおよび塩基 (例えばトリエチルアミン) による混合酸無水物の形成、それに続く還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム) による混合酸無水物の還元により、該酸官能基を容易にアルコール (51) に還元することができる。次いで、溶媒 (例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン) において、塩基 (例えばトリエチルアミン) の有無にかかわらず、試薬 (例えば  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  または  $\text{SOCl}_2$ ) を用いて該アルコール (51) をメシレートまたは塩化物に変換することができる。溶媒 (例えばアセトニトリルまたは DMF) におけるシアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムによる塩化物またはメシレートの処理により、ニトリル (52) が得られる。該ニトリル (52) を、様々な方法、例えば触媒 (例えばラネーニッケルまたは  $\text{Pd/C}$ ) を用いた接触水素化により、または触媒 (例えば  $\text{NiCl}_2$  または  $\text{CoCl}_2$ ) 存在下における還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム) によるニトリルの処理により還元して、 $n$  が 2 である本発明の化合物 (1F) を得ることができる。

30

40

【化 1 4】

## スキーム 11



10

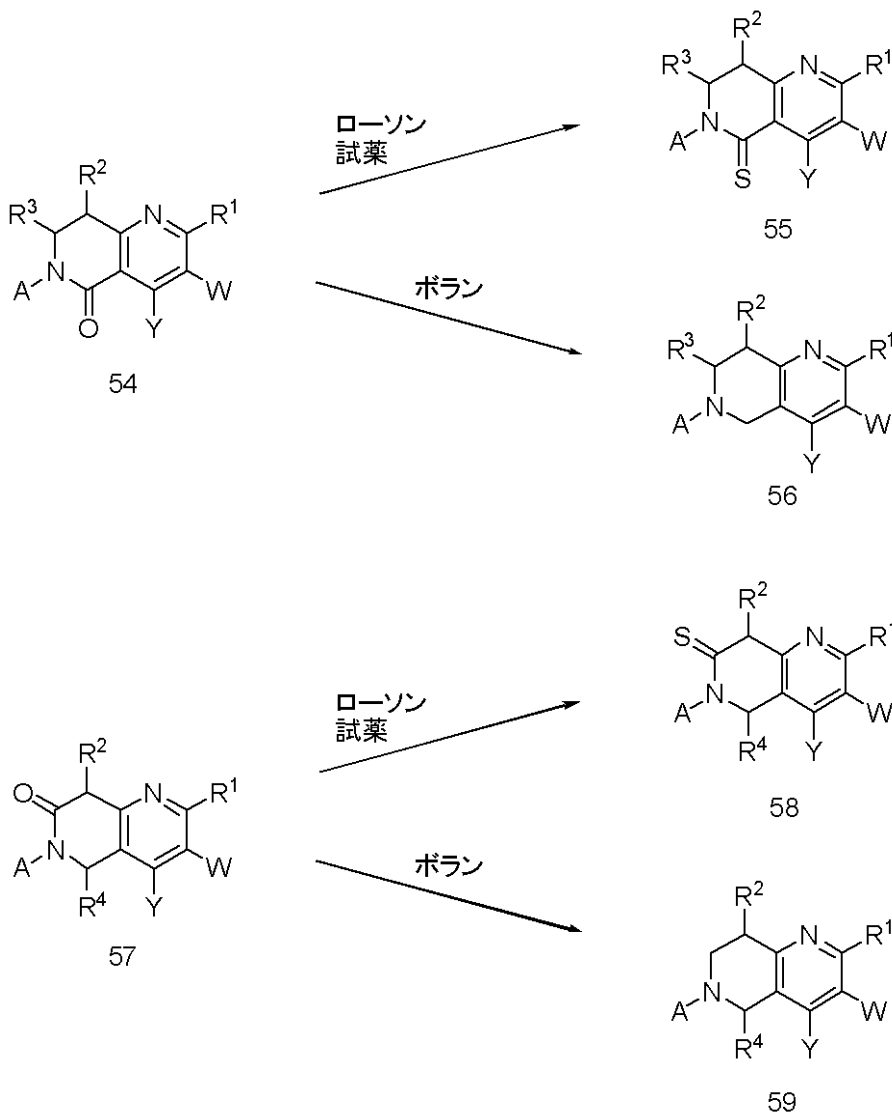
【 0 0 3 1】

スキーム12は、本発明の別化合物への経路を提供する。ローソン試薬による(54)の処理(ここで、XはCHR<sup>3</sup>であり、ZはC=Oである)によりチオアミド化合物(55)が得られ、それを用いてZがC=Sである本発明の化合物を製造することができる(スキーム1および2に記載の通り)。(54)のアミド官能性の還元、例えば、溶媒(例えばTHF)におけるボランによる処理により(56)が得られ、それを用いて、ZがCH<sub>2</sub>である本発明の化合物を製造することができる(スキーム1および2に記載の通り)。同様の方法で、ZがCHR<sup>4</sup>およびXがC=Oである(57)をローソン試薬で処理して該チオアミド化合物(58)が得られ、それを用いて、XがC=Sである本発明の化合物を製造することができる(スキーム1および2に記載の通り)。(57)のアミド官能性の還元、例えば、溶媒(例えばTHF)におけるボランによる処理により(59)が得られ、それを用いて、XがCH<sub>2</sub>である本発明の化合物を製造することができる(スキーム1および2に記載の通り)。

20

## 【化 1 5】

## スキーム 12



10

20

30

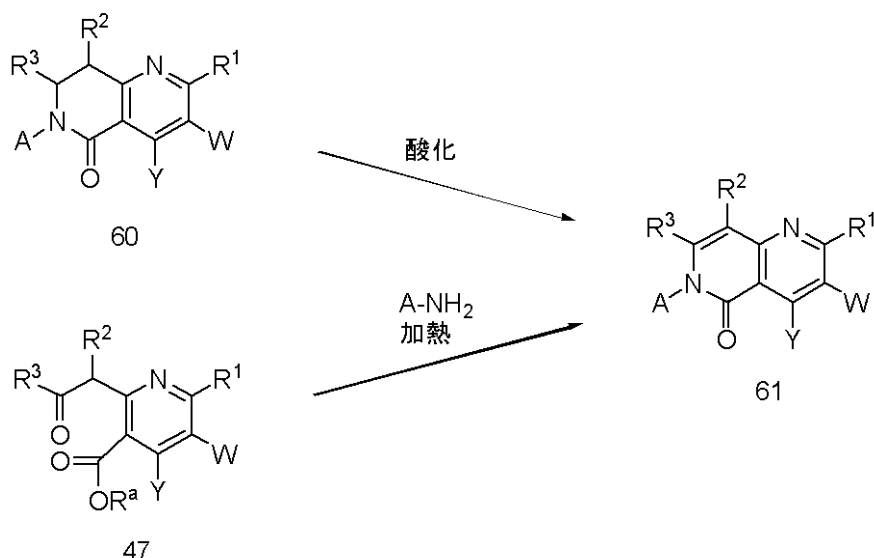
## 【0032】

スキーム13は、結合bが2重結合である本発明の化合物への経路を提供する。化合物(60) ( $Z$ が $C=O$ で結合bが単結合である本発明の化合物に変換できる(スキーム1および2を用いて))は、様々な酸化剤(例えばDDQおよび $MnO_2$ )により、結合bが2重結合である化合物(61)に酸化することができる。別法として、スキーム10からの化合物(47)を、イミン/エナミン中間体を形成することができる適当なアミン $A-NH_2$ で処理し、加熱することでエステル官能基 $CO_2R^a$ と縮合して、結合bが2重結合である化合物(61)を得ることができる。スキーム1および2の方法により、化合物(61)を用いて本発明の化合物の製造することができる。

40

## 【化 16】

スキーム 13



10

## 【0033】

アトロプ異性体として存在する全ての生成アミンは、当業者に公知の方法を用いて、個々のエナンチオマーに分割することができる。例えば、ジアステレオマー塩(酒石酸、N-保護アミノ酸など; 例えば、Elie, Ernest L.; Wilen, Samuel H.; Doyle, Michael P., Basic Organic Stereochemistry, Wiley, (2001)を参照)の結晶化による分割、キラルプレパラティブHPLC、酵素の使用、キラル誘導体化剤(例えば、J. Org. Chem., 48(15):2520-2527 (1983)を参照)の使用、またはジアステレオマー誘導体の製造およびクロマトグラフ分離。また、これらの方法は、これらの生成アミンの合成において、中間体のいずれにも適用することができる。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0034】

(定義)

30

以下に示す定義は、他に特別な場合の限定がない限り、本明細書を通して用いる用語に適用される。

## 【0035】

他に指示のない限り、本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アルキル」または「アルカ(alk)」には、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素ラジカル/基の両方が含まれる。特に、「アルキル」とは、特に断りのない限り、好ましくは1から40の炭素原子、より好ましくは1から10の炭素原子、さらに好ましくは1から6の炭素原子を有する、モノラジカルの分枝または非分枝飽和炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2級ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-デシル、n-ドデシル、2-エチルドデシル、テトラデシルなどを言う。アルキル置換基についての定義により特に制約されない限りは、そのようなアルキル基は、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオからなる群の一員から選択される1、2または3以上の置換基で適宜置換することができる。

40

50

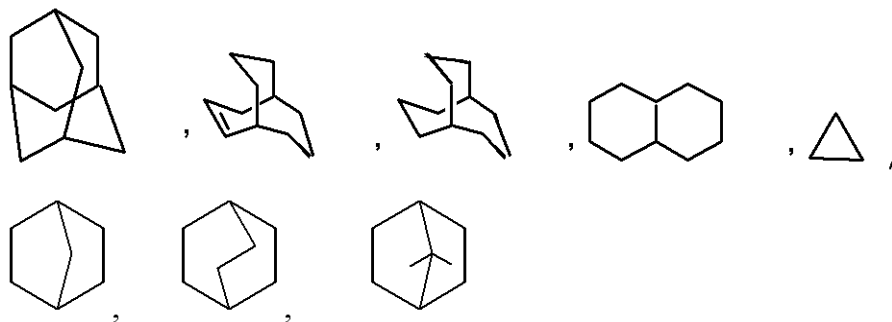


## 【 0 0 3 6 】

他に指示がない限り、本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シクロアルキル」、「炭素環」または「炭素環式」は、環を形成する合計3から20の炭素、好ましくは環を形成する3から10の炭素を含有し、アリールについての記載のように1または2の芳香環に縮合し得る単環式アルキル、二環式アルキル(またはビスシクロアルキル)および三環式アルキルを含む、1から3の環を含有する飽和または部分不飽和(1または2つの二重結合を含む)の環状炭化水素基を包含し、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、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

## 【 化 1 7 】

10



を包含し、その基のいずれも、1から3以上の置換基(例えばアルキルまたはアリールについて本明細書中に記載する置換基)で適宜置換されていてもよい。

20

## 【 0 0 3 7 】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アリール」または「Ar」とは、単環(例えばフェニル)または多縮合(融合)環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する5から20の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を言う。代表的な例として、制限はされないが、芳香族ラジカル、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダンおよびビフェニルが挙げられる。アリール置換基についての定義により特に制約されない限り、そのようなアリール基は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、本明細書に記載のいずれかのアルキル置換基、置換アミノ(ここで、該アミノは、1または2の置換基(アルキル、アリールまたは定義で言及した他のアリール化合物のいずれかである)を含む)、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキル-アミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルおよび/または本明細書に記載のいずれかのアルキル置換基からなる群の一員から選択される1~3又はそれ以上の置換基で適宜置換することができる。

30

40

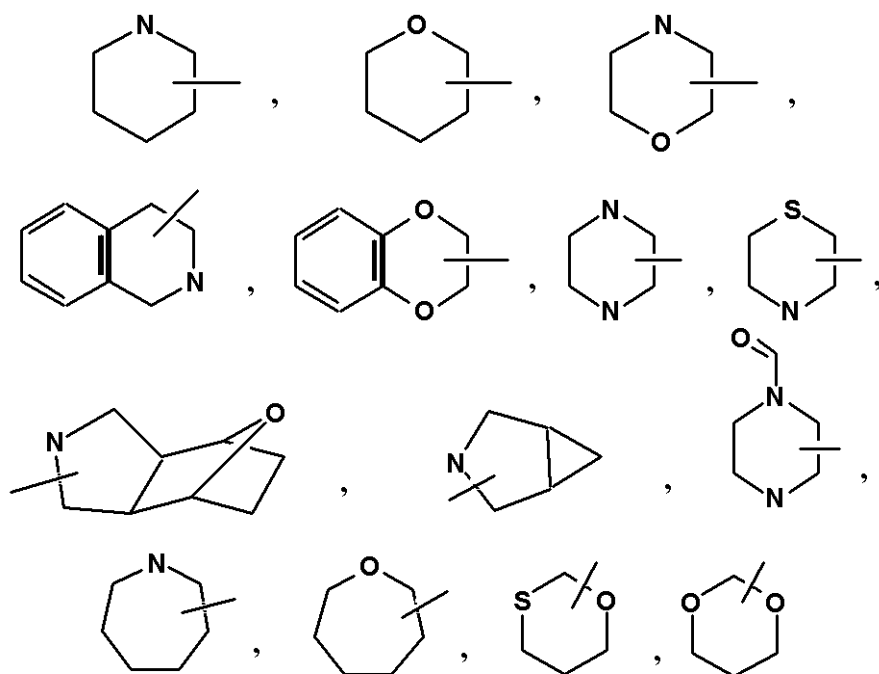
## 【 0 0 3 8 】

他に指示がない限り、本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シクロヘテロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環基」または「ヘテロシクリル」とは、1から40の炭素原子および窒素、硫黄、リンおよび/または酸素から選択される1から10のヘテロ環内原子、好ましくは1から4のヘテロ環内原子を有する単環、多縮合環または多共有結合環を有する飽和または不飽和基を言う。好ましくは、「ヘテロ環」または「

50

「ヘテロ環基」は安定な5から7員の単環式もしくは二環式または7から10員の二環式ヘテロ環基を意味し、それは飽和、部分不飽和、または芳香族であってよく、炭素原子、および窒素、酸素および硫黄からなる群の一員から独立して選択される1から4のヘテロ原子（ここで該窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されており、該窒素ヘテロ原子は適宜四級化されていてもよい）を含み、そして、上記のヘテロ環基のいずれかがベンゼン環と融合しているいずれの二環式基も含有する。得られる化合物が安定である限りは、該ヘテロ環基は、炭素上でまたは窒素、硫黄、リン、および/または酸素ヘテロ原子上で、例えば、限定はされないが、本明細書中でアルキルまたはアリールについて記載された1から3以上の置換基で置換されていてもよい。例えば：

【化 18】



など。

【0039】

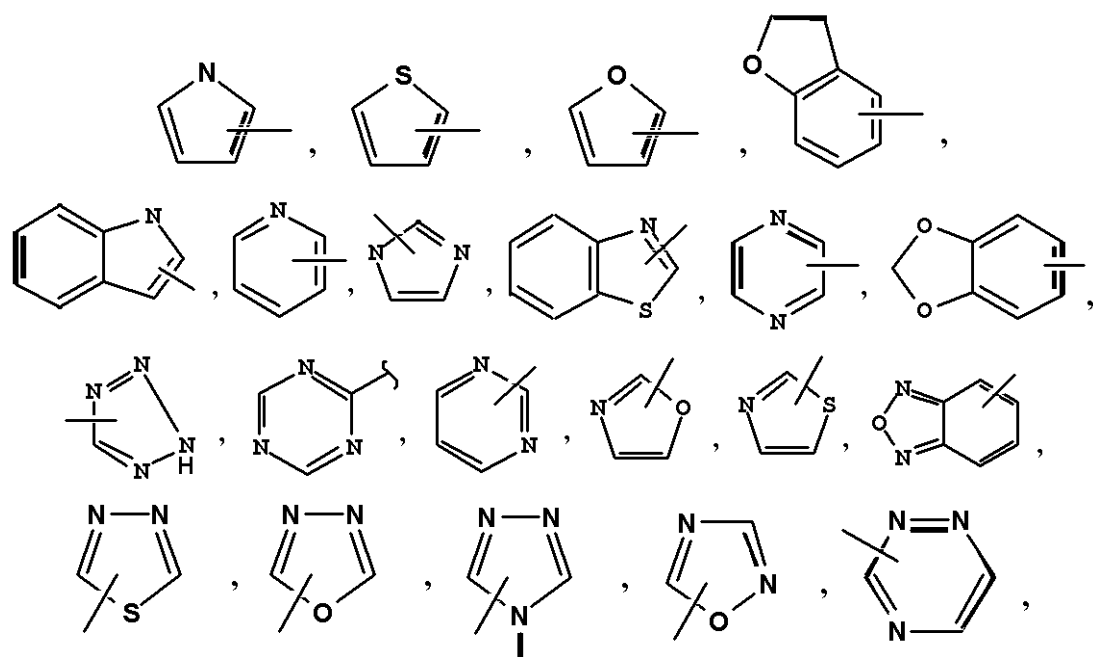
本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる「ヘテロアリール」は不飽和ヘテロ環ラジカルを包含する。ヘテロアリールラジカルの例としては、1から4の窒素原子を有する不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど）、

テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；1から5の窒素原子を有する不飽和縮合ヘテロシクリル基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニルなど）など；

酸素原子を有する不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、例えば、ピラニル、フリルなど；硫黄原子を有する不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、例えば、チエニルなど；1から2の酸素原子および1から3の窒素原子を有する不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリルなど）など；1から2の酸素原子および1から3の窒素原子を有する不飽和縮合ヘテロシクリル基（例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど）；1から2の硫黄原子および1から3の窒素原子を有する不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルなど）など；1から2の硫黄原子および1から3の窒素原子を有する不飽和縮合ヘテロシクリル基（例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど）などが挙げられる。さらに、ヘテロアリール基の例としては

、以下：

【化 19】



10

20

などが挙げられる。ヘテロアリール置換基についての定義により特に制約されない限り、そのようなヘテロアリール基は、本明細書でアルキルまたはアリールについて記載するような 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で適宜置換することができる。

【0040】

他に指示がない限り、本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アルケニル」とは、直鎖に 2 から 20 の炭素、好ましくは 2 から 12 の炭素、およびより好ましくは 1 から 8 の炭素を有し、直鎖に 1 から 6 の二重結合を含む、直鎖または分枝鎖ラジカル、例えばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニルなどを言う。適宜、該アルケニル基は、アルキルについて開示した置換基などの 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基で置換してもよい。

30

【0041】

他に指示がない限り、本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アルキニル」とは、直鎖に 2 から 20 の炭素、好ましくは 2 から 12 の炭素およびより好ましくは 2 から 8 の炭素を有し、直鎖に 1 つの三重結合を含む直鎖または分枝鎖ラジカル、例えば 2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどを言う。適宜、該アルキニル基は 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基、例えばアルキルについて開示した置換基で置換されていてもよい。

40

【0042】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シクロアルケニル」とは、3 から 12 の炭素、好ましくは 5 から 10 の炭素および 1 または 2 の二重結合を有する部分不飽和環状炭化水素を言う。シクロアルケニル基の例としては、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、シクロヘキサジエニルおよびシクロヘプタジエニルが挙げられる。適宜、該シクロアルケニル基は 1 ~ 3 又はそれ以上の置換基、例えばアルキルについて開示された置換基で置換されていてもよい。

。

【0043】

50

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ビシクロアルキル」には、飽和二環式環基、例えば、非限定的に、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、などが含まれる。

#### 【0044】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ポリシクロアルキル」には、少なくとも1つの炭素原子が少なくとも2つの別個に特定可能な環系の一部である、本明細書に記載の2以上のシクロアルキル環系が含まれる。該ポリシクロアルキル基は、2つの炭素原子間の架橋、例えば、ビシクロ[1.1.0]ブチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[5.2.0]ノニル、トリシクロ(tricycl)[2.2.1.0.sup.1]ヘプチル、ノルボルニルおよびピナニルを含み得る。該ポリシクロアルキル基は、1以上縮合環系、例えば、デカリニル(デカリンからのラジカル)およびペルヒドロアントラセニルを含み得る。該ポリシクロアルキル基は、1つの原子が2つの環の唯一の共通要素である、スピロ結合、例えば、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチルおよびスピロ[4.5]デシルを含み得る。

10

#### 【0045】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素ならびにCF<sub>3</sub>を言う。

#### 【0046】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、本明細書に記載のアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に記載のアルキル基を言う。

20

#### 【0047】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ハロアルコキシ」とは、1以上のハロ原子(例えばフルオロ、クロロまたはブロモ)でさらに置換されてハロアルコキシラジカルを与える本明細書に記載のアルコキシラジカルを言う。例としては、非限定的に、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが挙げられる。

#### 【0048】

本明細書においてそれ自体でまたは別の基の一部として用いる、本明細書に記載の用語「アシル」とは、カルボニル

30

#### 【化20】



基に結合した有機ラジカルを言い、; アシル基の例としては、カルボニルに結合した置換基、例えば アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイルなどが挙げられる。

#### 【0049】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シクロアルキルアルキル」、「アリールアルキル」、「シクロヘテロアルキル」、「ビシクロアルキルアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」とは、本明細書に記載のアルキル基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のシクロアルキル、アリール、シクロヘテロ、ビシクロアルキルまたはヘテロアリール基を言う。アリールアルキルの代表的な例としては、制限はされないが、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどが挙げられる。

40

#### 【0050】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シクロヘテロアルキルアルキル」とは、C原子またはヘテロ原子を介して(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>鎖(ここで、「r」は1から10であり得る)に結合する本明細書に記載のシクロヘテロアルキル基を言う。

#### 【0051】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ポリハロアルキル」と

50

は、2から9、好ましくは2から5のハロ置換基を有する上記の「アルキル」基、例えば $\text{CF}_3\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CF}_3$ または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ を言う。

【0052】

本明細書で用いる用語「ポリハロアルコキシ」とは、2から9、好ましくは2から5のハロ置換基を有する上記の「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基、例えば $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を言う。

【0053】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「チオール」または「チオ」とは、(-S)または(-S-)を言う。

【0054】

用語「アルキルチオ」または「アリアルアルキルチオ」とは、チオール基を介して親分子部分に結合する、本明細書に記載のアルキル基またはアリアルアルキル基を言う。

【0055】

用語「アルキルチオアルキル」または「アリアルアルキルチオアルキル」とは、アルキル基を介して親分子部分に結合する、本明細書に記載のアルキルチオ基またはアリアルアルキルチオ基を言う。

【0056】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ヒドロキシ」とは、-OH基を言う。

【0057】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書に記載のアルキル基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のヒドロキシ基を言う。

【0058】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「シアノ」とは、-CN基を言う。

【0059】

本明細書で用いる用語「ニトロ」とは、-NO<sub>2</sub>基を言う。

【0060】

用語「スルフィニル」は、単独でも、他の用語（例えばアルキルスルフィニル）と結合して用いられても、各々二価のラジカル--S(O)--を示す。

【0061】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「アルキルスルフィニル」とは、本明細書に記載のスルフィニル基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のアルキル基を言う。

【0062】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「スルホニル」とは、SO<sub>2</sub>基を言う。

【0063】

本明細書で用いる用語「アルキルスルホニル」または「アミノスルホニル」とは、本明細書に記載のスルホニル基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のアルキルまたはアミノ基を言う。

【0064】

本明細書で用いる用語「アミノ」とは、-NH<sub>2</sub>基またはアミン結合：-NR<sub>a</sub>-（ここで、R<sub>a</sub>は「置換アミノ」についての下記の定義と同様であり得る）を言う。

【0065】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「置換アミノ」とは、1または2の置換基で置換されたアミノを言う。例えば、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>（ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は同一または異なっているとしてもよく、例えば、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロ環、アリアルアルキ

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル (hydrooxyalkyl)、アルコキシアルキルまたはチオアルキルから選択される) である。これらの置換基は適宜、上記のアルキル置換基のいずれかでさらに置換されていてもよい。さらに、該アミノ置換基は、結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルで適宜置換された、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、または1-アゼピニルを形成することができる。

10

#### 【0066】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる用語「ジアルキルアミノ」とは、2つのアルキル置換基を有する置換アミノ基を言う。例えば、 $\text{NR}_a\text{R}_b$ 、ここで、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は各々、本明細書に記載のアルキル基である。

#### 【0067】

本明細書で用いる用語「カルボニル」とは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基を言う。

#### 【0068】

本明細書で用いる用語「アミノカルボニル」、「アルキルカルボニル」、「アルコシカルボニル」、「アリールカルボニル」、「アルキニルアミノカルボニル」、「アルキルアミノカルボニル」、および「アルケニルアミノカルボニル」とは、本明細書に記載のカルボニル基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のアミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アルキニルアミノ基、アルキルアミノ基またはアルケニルアミノ基を言う。

20

#### 【0069】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリールアミノ」、「アリールアミノ」、「アルキルアミノ」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アリールカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルアミノカルボニルアミノ」または「アルコシカルボニルアミノ」とは、本明細書に記載のアミノ基を介して親分子部分に付加した、本明細書に記載のヘテロアリール、アリール、アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノカルボニルまたはアルコシカルボニル基を言う。

30

#### 【0070】

用語「スルホンアミド」とは、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_a\text{R}_b$  (ここで、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は「置換アミノ」に関する上記の通りである) を言う。

#### 【0071】

本明細書で用いる用語「アルキルカルボニルオキシ」とは、「アルキル- $\text{CO}-\text{O}-$ 」基 (ここでアルキルは上記の通りである) を言う。

#### 【0072】

「適宜の」または「適宜」とは、続いて記載される事象または状況が生じるかもしれないし、または生じないかもしれないことを意味し、該記載には、非限定的に、該事象または状況が生じる場合および生じない場合が含まれることを意味する。例えば、適宜置換されたアルキルとは、アルキルが置換アルキルの定義に列挙された基により置換されてもよいし、置換されなくてもよいことを意味する。

40

#### 【0073】

本明細書で用いる「置換」とは、明示であろうが黙示であろうが、および「適宜」が前に付こうが付くまいが、指定された原子(C、Nなど)上の1以上のいずれの水素も指示された群からの選択物で置換される (但し、指定された原子の通常の原子価を超えず、該置換により安定した化合物が得られる) ことを意味する。例えば、 $\text{CH}_2$ がケト置換基( $=\text{O}$ )で置換される場合、原子上の2つの水素が置換される。置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。さらに、所定の構造

50

における1以上の位置が特定の群から選択された置換基で置換され得る場合、該置換基は、あらゆる位置で同一または異なっているもよい。

【0074】

本明細書で用いる用語「プロドラッグエステル」には、当業者に公知のアセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエートなどを製造する方法を用いて式Iの化合物の1以上のヒドロキシルとアルキル、アルコキシまたはアリール置換のアシル化剤とを反応させることにより形成されたエステルおよびカーボネートが含まれる。

【0075】

様々な形態のプロドラッグが当業者において周知である。プロドラッグおよびプロドラッグ誘導体の包括的記述が：

a)The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);

b)Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985); および、

c)A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

に記載されている。該参考文献は引用により援用される。

【0076】

「糖尿病性合併症」とまとめて称される症状、疾病および疾患には、網膜症、ニューロパシーおよびネフロパシー、勃起機能不全、創傷治癒の遅延および他の公知の糖尿病の合併症が含まれる。

【0077】

本発明の治療薬の投与には、治療上有効な量の本発明の薬物の投与が含まれる。本明細書で用いる用語「治療上有効な量」とは、本発明の化合物の投与により治療可能な疾患を治療または予防する治療薬の量を言う。該量は、検知可能な治療、予防または寛解効果を示すのに十分な量である。該効果には、例えば、本明細書に記載の疾患の治療または予防が含まれ得る。対象に対する正確な有効量は、対象の大きさおよび健康状態、治療する疾患の性質および程度、治療する医師による推奨、および投与のために選択される療法または療法の組み合わせに依存するであろう。従って、予め正確な有効量を特定するのは有用でない。

【0078】

本明細書で用いる用語「他のタイプの治療薬」には、限定はされないが、1以上の抗糖尿病薬(式IのDPP-IV阻害剤以外)、1以上の抗肥満症薬、1以上の抗高血圧薬、1以上の抗血小板剤、1以上の抗アテローム性動脈硬化剤(anti-atherosclerotic agent)および/または1以上の脂質低下剤(抗アテローム性動脈硬化剤を含む)が含まれる。

【0079】

(有用性および組み合わせ)

有用性

本発明の化合物は、哺乳類の様々な組織、例えば腸、肝臓、肺および腎臓に存在するジペプチジルペプチダーゼIVの阻害剤としての活性を有する。本発明の化合物は、in vivoでのジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により、GLP-1(7-36)の内因性濃度を高め、そのアンタゴニストGLP-1(9-36)の形成を弱める能力を有する。

【0080】

従って、本発明の化合物は、様々な症状および障害の治療のため、例えば、制限はされないが、糖尿病(好ましくはII型、耐糖能異常、インスリン抵抗性、および糖尿病性合併症、例えばネフロパシー、網膜症、ニューロパシーおよび白内障)、高血糖症、高インスリン血症、高コレステロール血症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中濃度の上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症

および高血圧症の進行または発症の治療または遅延のため、哺乳類、好ましくはヒトに投与することができる。本発明の化合物はまた、高比重リポタンパク質(HDL)の血中濃度を高めるために利用し得る。

## 【 0 0 8 1 】

さらに、Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-34 (1997)に詳述される、「シンドロームX」またはメタボリックシンドロームとまとめて称される症状、疾病および疾患は、本発明の化合物を用いて治療することができる。

## 【 0 0 8 2 】

組み合わせ

本発明はその範囲内に、有効成分として、治療上有効な量の少なくとも1つの式Iの化合物を単独で、または医薬担体もしくは希釈剤と組み合わせて含む医薬組成物を包含する。適宜、本発明の化合物は、単独で、他の本発明の化合物と組み合わせて、または1以上の他の治療薬（例えば抗糖尿病薬）もしくは他の医薬的に活性な物質と組み合わせて用いることができる。

10

## 【 0 0 8 3 】

本発明の化合物との組み合わせに適した他の「治療薬」としては、制限はされないが：抗糖尿病薬；抗高血糖薬；低脂血症薬／脂質低下薬；抗肥満症薬；抗高血圧薬および食欲抑制薬を含む、上記の疾患の治療に有用な公知の治療薬が挙げられる。本発明の化合物との組み合わせに適したさらなる治療薬には、不妊症治療薬、多嚢胞性卵巣症候群治療薬、成長障害および／または虚弱の治療薬、抗関節炎薬、移植における同種移植片拒絶予防抑制薬、自己免疫疾患治療薬、抗AIDS薬、炎症性腸疾患／症候群治療薬、神経性食欲不振症治療薬および抗骨粗鬆症薬が含まれる。

20

## 【 0 0 8 4 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適した抗糖尿病薬の例としては、ビッグアニド（例えば、メトホルミンまたはフェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボースまたはミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤またはインスリン抵抗性改善薬を含む）、メグリチニド（例えば、レバグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロルプロバミドおよびグリビジド）、ビッグアニド／グリブリド合剤（例えば、グルコバンス（Glucovance）（登録商標））、チアゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$  / 二重アゴニスト、PPAR $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$  / 三重アゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合タンパク質（aP2）の阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1受容体の他のアゴニスト、SGLT2阻害剤および他のジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤が挙げられる。

30

## 【 0 0 8 5 】

他の適したチアゾリジンジオンとしては、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016号に開示）、Glaxo-WellcomeのGL-262570、エングリタゾン（CP-68722, Pfizer）またはダルグリタゾン（CP-86325, Pfizer）、イサグリタゾン（MIT/J&J）、JTT-501（JPNT/P&U）、L-895645（Merck）、R-119702（三共/WL）、NN-2344（Dr. Reddy/NN）、またはYM-440（山之内）が挙げられる。

## 【 0 0 8 6 】

PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アゴニストおよびPPAR $\alpha$  / 二重アゴニストの例としては、マルグリタザー（muraglitazar）、ペリグリタザル（peliglitazar）、AR-HO39242（Astra/Zeneca）、GW-409544（Glaxo-Wellcome）、GW-501516（Glaxo-Wellcome）、LY-919818（Lilly/Ligand）、KRP297（杏林Merck）ならびに、Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847 (1998)、WO 01/21602および米国特許第6,653,314号に開示のものが挙げられる（その開示は引用により援用され、それらに記載の用量を用い、好ましいと示された化合物が本明細書での使用に好ましい）。

40

## 【 0 0 8 7 】

適当なaP2阻害剤としては、米国出願第09/391,053号（1999年9月7日出願）、および米

50



国出願第09/519,079(2000年3月6日出願)に開示のものが挙げられる(これらに記載の用量を用いる)。

【0088】

適当な他のDPP4阻害剤としては、サクサグリブチン、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279(PROBIODRUG)、WO99/67278(PROBIODRUG)、WO99/61431(PROBIODRUG)に開示のもの、Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999により開示されたNVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン)(Novartis)、TSL-225(トリプロフィル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)により開示された)、Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166 and 2745-2748 (1996)により開示された2-シアノピロリジドおよび4-シアノピロリジド、米国出願第10/899,641号、WO 01/68603および米国特許第6,395,767号に開示された化合物(上記に記載の用量を用いる)が挙げられる。

10

【0089】

他の適当なメグリチニドとしては、ナテグリニド(Novartis)またはKAD1229 (PF/キッセイ)が挙げられる。

【0090】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗高血糖薬の例としては、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、例えばGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(米国特許第5,614,492号に開示)、ならびにエクセナチド(Amylin/Lilly)、LY-315902(Lilly)、MK-0431(Merck)、リラグルチド(NovoNordisk)、ZP-10(Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131(Conjuchem Inc)、およびWO 03/033671に開示の化合物が挙げられる。

20

【0091】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した低脂血症薬/脂質低下薬の例としては、1以上のMTP阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性上方制御剤(up-regulator)、胆汁酸捕捉剤(seques-  
trant)、コレステロールエステル転送タンパク質(例えば、CP-529414(Pfizer)およびJTT-705(Akros Pharma)などのCETP阻害剤)、PPARアゴニスト(上記)および/またはニコチン酸およびその誘導体が挙げられる。

30

【0092】

上記のように用いられ得るMTP阻害剤としては、米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および米国特許第5,962,440号に開示のものが挙げられる。

【0093】

1以上の式Iの化合物と組み合わせて用いられ得るHMG CoA還元酵素阻害剤としては、米国特許第3,983,140号に開示のメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,231,938号に開示のロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、米国特許第4,346,227号に開示されているようなプラバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,448,784号および4,450,171号に開示のシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられる。本明細書で用いられ得る他のHMG CoA還元酵素阻害剤としては、制限はされないが、米国特許第5,354,772号に開示のフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および5,177,080号に開示のセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、5,273,995号、5,385,929号および5,686,104号に開示のアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示のアタバスタチン(atavastatin)(日産/三共のニスバスタチン(NK-104))、米国特許第5,260,440号に開示のビスバスタチン(visastatin)(塩野義-Astra/Zeneca (ZD-4522))、及び米国特許第5,753,675号に開示の関連スタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示のメバロノラクトン誘導体のピラゾールアナログ、PCT出願WO 86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデンアナログ、米国特許第4,647,576号に開示の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、SearleのSC-45355(3-置換ペンタン二酸誘導体)ジクロロアセテート、PCT出願WO 86/070

40

50

54に開示のメバロノラク톤のイミダゾールアナログ、フランス特許第2,596,393号に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025号に開示の2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許第4,686,237号に開示のメバロノラク톤のナフチルアナログ、米国特許第4,499,289号に開示のようなオクタヒドロナフタレン、欧州特許出願第0142146 A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケトアナログ、および米国特許第5,506,219号および5,691,322号に開示のキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。

【0094】

好ましい抗高脂血症薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチンおよびZD-4522である。

10

【0095】

さらに、GB 2205837に開示されているもののような、HMG CoA還元酵素の阻害に有用なホスフィン酸化合物は、本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適している。

【0096】

本発明での使用に適したスクアレン合成酵素阻害剤としては、制限はされないが、米国特許第5,712,396号に開示の -ホスホノ-スルホン酸、Biller et al., J. Med. Chem., 31(10):1869-1871 (1988)により開示されるもの(イソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホネートを含む)、ならびに他の公知のスクアレン合成酵素阻害剤、例えば米国特許第4,871,721号および4,924,024号およびBiller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996)に開示のものが挙げられる。

20

【0097】

さらに、本発明での使用に適した他のスクアレン合成酵素阻害剤としては、P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 20:243-249 (1977)により開示のテルペノイドピロホスフェート、Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976)により開示のファルネシルニリン酸アナログAおよびプレスクアレンピロホスフェート(PSQ-PP)アナログ、McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 109:5544 (1987)により報告されているホスフィニルホスホネート、およびCapson, T.L., Ph.D. dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, 要約、目次, pp 16, 17, 40-43, 48-51, 概要に報告されているシクロプロパンが挙げられる。

30

【0098】

式Iの化合物と組み合わせて用いられ得るフィブリン酸誘導体としては、米国特許第3,674,836号に開示のフェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなど、プロブコール、および関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが好ましい)、胆汁酸抑制剤、例えばコレステラミン、コレステポールおよびDEAE-セファデックス(セコレックス(Secholex)(登録商標)、ポリセキシド(Policexide)(登録商標))、ならびにリボスタビル(Rhone-Poulenc)、エーザイE-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスチグマスタニルホスホリルコリン(istigmastanylphosphorylcholine)(SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬)、味の素のAJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、Sandoz 58-035、アメリカンシアナミド(American Cyanamid)のCL-277,082およびCL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4,759,923号に開示のようなポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、米国特許第4,027,009号に開示のような四級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)およびイオネン、および他の公知の血清コレステロール低下剤が挙げられる。

40

【0099】

式Iの化合物と組み合わせて用いられ得るACAT阻害剤としては、Drugs of the Future, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters

50

”, Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, Giancarlo, “The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein”, Cardiovasc. Drug Rev., 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., “RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor”, Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(1):47-50 (1996); Krause et al., “ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals”, Inflammation: Mediators Pathways, CRC, Boca Raton, Fla., publ., Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Manfred A., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., “ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents”, Curr. Med. Chem., 1(3):204-225 (1994); Stout et al., “Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity”, Chemtracts: Org. Chem., 8(6):359-362 (1995)に開示のもの、またはTS-962 (大正製薬株式会社)が挙げられる。

10

【0100】

抗高脂血症薬は、LD2受容体活性上方制御剤、例えばMD-700(大正製薬株式会社)およびLY295427(Eli Lilly)であり得る。

20

【0101】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適したコレステロール吸収阻害剤の例としては、SCH48461(Schering-Plough)、ならびにAtherosclerosis, 115:45-63 (1995)およびJ. Med. Chem., 41:973 (1998)に開示のものが挙げられる。

【0102】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適した回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤の例としては、Drugs of the Future, 24:425-430 (1999)に開示の化合物が挙げられる。

【0103】

式Iの化合物と組み合わせて用いられ得るリボキシゲナーゼ阻害剤としては、15-リボキシゲナーゼ(15-LO)阻害剤、例えばWO 97/12615に開示のベンゾイミダゾール誘導体、WO 97/12613に開示の15-LO阻害剤、WO 96/38144に開示のイソチアゾロン、およびSendobry et al., “Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties”, Brit. J. Pharmacology, 120:1199-1206 (1997)、およびCornicelli et al., “15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”, Current Pharmaceutical Design, 5:11-20 (1999)に開示の15-LO阻害剤が挙げられる。

30

【0104】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適した抗高血圧薬の例としては、アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬(L-型およびT-型; 例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル(mybefradil))、利尿薬(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルフルメチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸、トリクリナフェン(tricrynafen)、クロルタリドン、フロセミド、ムゾリミン、ブメタミド、トリアムテレン、アミノライド(amiloride)、スピロノラクトン)、レニン阻害剤、ACE阻害剤(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル(cilazapril)、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタクスセンタン、アトラセンタン(atrsentan)および米国特許第5,612,359号および6,043,265号に開示の化合物)、二重ET/AIIアンタゴニスト(例えば、WO 00/0138

40

50

9に開示の化合物)、中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、バソペプチダーゼ(vasopepsidase)阻害剤(二重NEP-ACE阻害剤)(例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト)、および硝酸が挙げられる。

【0105】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適した抗肥満症薬の例としては、3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン(およびドーパミン)再取り込み阻害剤、甲状腺受容体薬、5HT<sub>2C</sub>アゴニスト(例えばArena APD-356); MCHR1アンタゴニスト、例えばSynaptic SNAP-7941および武田T-226926、メラノコルチン受容体(MC4R)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体(MCHR)アンタゴニスト(例えばSynaptic SNAP-7941および武田T-226926)、ガラニン受容体調節剤、オレキシンアンタゴニスト、CCKアゴニスト、NPY1またはNPY5アンタゴニスト、NPY2およびNPY4調節剤、副腎皮質刺激ホルモン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体-3(H<sub>3</sub>)調節剤、11-β-HSD-1阻害剤、アジノペクチン(adinopeptin)受容体調節剤、モノアミン再取り込み阻害剤または放出剤、毛様体神経栄養因子(CNTF、例えばRegeneronのアクソカイン(AXOKINE)(登録商標))、BDNF(脳由来神経栄養因子)、レプチンおよびレプチン受容体調節剤、カンナビノイド-1受容体アンタゴニスト(例えばSR-141716(Sanofi)またはSLV-319(Solvay))、および/または食欲抑制薬が挙げられる。

10

【0106】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る3アドレナリンアゴニストとしては、AJ9677(武田/大日本)、L750355(Merck)、またはCP331648(Pfizer,)または米国特許第5,541,204号、5,770,615号、5,491,134号、5,776,983号および5,488,064号に開示の他の公知の3アゴニストが挙げられる。

20

【0107】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得るリパーゼ阻害剤の例としては、オリスタットまたはATL-962(Alizyme)が挙げられる。

【0108】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得るセロトニン(およびドーパミン(dopamine))再取り込み阻害剤(またはセロトニン受容体アゴニスト)は、BVT-933(Biovitrum)、シブトラミン、トピラメート(Johnson & Johnson)またはアクソカイン(Regeneron)であり得る。

30

【0109】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る甲状腺受容体化合物の例としては、WO97/21993(U. Cal SF)、WO99/00353(KaroBio)およびWO00/039077(KaroBio)に開示されているような甲状腺受容体リガンドが挙げられる。

【0110】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得るモノアミン再取り込み阻害剤としては、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、ピシロレックス、シブトラミン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールが挙げられる。

40

【0111】

適宜、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る食欲抑制薬としては、トピラメート(Johnson & Johnson)、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールが挙げられる。

【0112】

前述の特許および特許出願は、引用により本明細書に援用される。

【0113】

上記の他の治療薬は、本発明の化合物と組み合わせて用いる場合、例えば、医師用卓上参考書に示される量、上記特許に記載の量、または当業者が決定する量で使用する事ができる。

50

## 【0114】

本発明の化合物を1以上の他の治療薬と、同時かまたは連続して組み合わせて用いる場合、以下の組み合わせ比および用量範囲が好ましい。

## 【0115】

他の抗糖尿病薬がピグアニドである場合、該式Iの化合物はピグアニドに対して、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.1:1から約5:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0116】

該式Iの化合物はグルコシダーゼ阻害剤に対して、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.5:1から約50:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0117】

該式Iの化合物はスルホニル尿素に対して、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0118】

該式Iの化合物はチアゾリジンジオンに対して、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0119】

存在する場合、該チアゾリジンジオン抗糖尿病薬は、約0.01から約2000 mg/日の範囲内の量で用いることができ、1日当たり、1から4回の単一または分割用量で投与することができる。

## 【0120】

適宜、該スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンを、約150 mgより少ない量で、式Iの化合物と共に1つの錠剤に組み込むことができる。

## 【0121】

存在する場合、メトホルミンまたはその塩は、1日当たり約500から約2000 mgの範囲内の量で用いることができ、1日当たり、1から4回の単一または分割用量で投与することができる。

## 【0122】

存在する場合、GLP-1ペプチドは、経口バツカル製剤で、鼻腔内投与により、または米国特許第5,346,701号(TheraTech)、5,614,492号および5,631,224号(引用により本明細書に援用される)に記載の通り非経口的に投与することができる。

## 【0123】

該式Iの化合物は、メグリチニド、PPAR- $\alpha$  アゴニスト、PPAR- $\gamma$  /  $\delta$  二重アゴニスト、PPAR- $\gamma$  アゴニスト、PPAR- $\alpha$  /  $\gamma$  /  $\delta$  三重アゴニスト、aP2阻害剤または他のDPP4阻害剤に対して、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0124】

本発明の式Iの化合物は通常、抗高脂血症薬(存在する場合)に対して、約500:1から約1:500、好ましくは約100:1から約1:100の範囲内の重量比で用いられ得る。

## 【0125】

経口投与については、MTP阻害剤を、約0.01 mg/kgから約500 mg、好ましくは約0.1 mgから約100 mgの範囲内の量で、1日当たり1から4回用いることで、満足な結果を得ることができる。

## 【0126】

好ましい経口投与形態、例えば錠剤またはカプセル剤は、MTP阻害剤を、約1から約500 mg、好ましくは約2から約400 mg、より好ましくは約5から約250 mg、1日当たり1から4回の量を含むであろう。

## 【0127】

経口投与については、HMG CoA還元酵素阻害剤を約1から2000 mg、好ましくは約4から約200 mgの量で用いることで、満足な結果を得ることができる。

## 【0128】

10

20

30

40

50

好ましい経口投与形態、例えば錠剤またはカプセル剤は、HMG CoA還元酵素阻害剤を約0.1から約100 mg、好ましくは約5から約80 mg、より好ましくは約10から約40 mgの量で含有するであろう。

【0129】

該スクアレン合成酵素阻害剤は、約10 mgから約2000 mg、好ましくは約25 mgから約200 mgの範囲内の用量で用いることができる。

【0130】

好ましい経口投与形態、例えば錠剤またはカプセル剤は、該スクアレン合成酵素阻害剤を約10から約500 mg、好ましくは約25から約200 mgの量で含有するであろう。

【0131】

式Iの化合物は、本明細書に記載のいずれかの使用に対して、いずれの適当な手段により、例えば、経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉末剤の形態で；舌下に；頬側に；非経口的に、例えば皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射もしくは注入技法（例えば、無菌注射用水性または非水性溶液または懸濁液として）により；鼻腔内に（例えば吸入噴霧による鼻粘膜への投与を含む）；局所的に、例えばクリーム剤または軟膏剤の形態で；または直腸内に、例えば坐薬の形態で；無毒の、医薬的に許容されるビヒクルまたは希釈剤を含有する用量単位剤形で投与することができる。

【0132】

本明細書に開示されるいずれかの疾病、例えば糖尿病および関連疾患を治療する本発明の好ましい方法の実施において、医薬ビヒクルまたは希釈剤とともに、他の抗糖尿病薬および/または抗高脂血症薬および/または他のタイプの治療薬の有無にかかわらず、1以上の式Iの化合物を含有する医薬組成物が用いられるであろう。該医薬組成物は、汎用の固体または液体ビヒクルまたは希釈剤および目的の投与様式に適したタイプの医薬品添加物、例えば医薬的に許容される担体、賦形剤、結合剤などを用いて製剤化することができる。該化合物は、ヒト、サル、イヌなどを含む哺乳類種に、例えば、錠剤、カプセル剤、ビーズ剤、顆粒剤または粉末剤の形態での経口経路により投与することができるか、または、注射用製剤の形態での非経口経路により投与することができるか、あるいは鼻腔内にまたは経皮パッチで投与することができる。通常、固形剤は約10から約500 mgの式Iの化合物を含有するであろう。成人に対する用量は、好ましくは10から2,000 mg/日であり、単一用量または1日当たり1~4回の個々の用量の形態で投与することができる。

【0133】

通常、注射用製剤は、無菌で250 mgの式Iの化合物をバイアルに入れ、無菌で凍結乾燥および密封することにより製造できる。使用する場合は、バイアルの内容物を2 mLの生理食塩水と混合し、注射用製剤を調製する。

【0134】

いずれの個々の対象に対する具体的な投与量および投与頻度は、変化させることができ、用いる特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用期間、対象の種、年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食餌、投与の様式および時間、排泄速度、薬物併用、および個々の症状の重篤度を含む、様々な要因に依存することが理解されるであろう。

【0135】

（生物学的評価）

本発明の化合物のDPP-4阻害活性は、適当な基質または疑似基質のDPP-4-媒介切断の阻害の程度を測定する、*in vitro*アッセイ系を用いて測定することができる。本発明のDPP-4阻害剤の阻害定数( $K_i$ 値)は、以下の実験の項に記載の方法により測定することができる。

【0136】

ヒトDPP-4のクローニング、発現および精製

ヒトDPP-4を得るため、ヒトクローンのヌクレオチド配列(受託番号M74777)に基づいて、2つのプライマーACGCCGACGATGAAGACAおよびAGGTAAAGAGAAACATTGTTを用い、胎盤由来のヒトcDNA(Clontech)でPCR(Red-tagポリメラーゼ, Sigma)を実施した。PCR産物を、pcDN4/

10

20

30

40

50

HisMax TOP0ベクター (Invitrogene) にクローン化した。CHO-DG44細胞の安定したトランスフェクションのため、DPP4をプライマーGGTACCAGCGCAGAGGCTTおよびCTCGAGCTAAGGTAAAGAGAAACATTGを用いて再度PCR処理し、KpnIおよびXhoI部位を得た。該KpnIおよびXhoI部位を用いて、N-末端His-タグ遺伝子を取り出した。該His-タグ (エンテロキナーゼにより切断除去され得る) を含ませて、TALONアフィニティークラムを用いた精製をした。次いで、安定したトランスフェクションのため、該遺伝子をpD16ベクターのKpnIおよびXhoI部位に結合させた。エレクトロポレーションを用いて発現ベクターをチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-DG44) 細胞にトランスフェクトすることにより、安定な細胞株を得た。該CHO-DG44細胞株を、HT (グリシン、ヒポキサンチンおよびチミジン、Invitrogene)、グルタミンおよびレコンブリン (Recombulin) (ICN) を添加したPFCHO培地で増殖させた。次いで、 $1 \times 10^7$  細胞/mlを集め、300Vでのエレクトロポレーションを用いて60  $\mu$ gのDNAでトランスフェクトした後、T75フラスコに移した。トランスフェクションの3日後、該HT添加物を除去し、メトトレキサート (MTX, 10 nM, ICN) によるセレクションを開始した。さらに10日後、該細胞を、96ウェルプレートの個々のウェルに入れた。10日毎に、MTXの濃度を2から3倍、最大400 nMまで増加させた。最終的な安定した細胞株のセレクションは、発現タンパク質の収量および活性に基づいた。

10

#### 【0137】

Talon樹脂を用いた組み換えDPP-4の精製の試みは有効でなく、DPP活性のほとんどはカラムを通過し、収率が低い結果となった。そのため、汎用の陰イオン交換 (Sephacrose Q)、ゲル濾過 (S-200) および高分解能MonoQカラムを用いて、タンパク質をさらに精製した。最終的なタンパク質は、SDS-PAGEゲル上で単一のバンドを生じた。アミノ酸配列分析により、試料中に2つのDPP-4集団が示された。該タンパク質の一方はN-末端から切り取られた27アミノ酸を有しており、他方はN-末端の37アミノ酸を欠いていた。このことは、単離の間に膜貫通領域の全体 (His-タグを含む) がCHO細胞に存在するプロテアーゼによって除去されることを示唆している。全タンパク質濃度は、Bradford色素法を用いて測定し、活性DPP-4の量は、予めキャラクタライズした阻害剤 ( $K_i = 0.4$  nM) で該酵素を滴定することにより、測定した。阻害または触媒の間、二相性の挙動は確認されず、両タンパク質集団は機能的に同一であることが示唆された。

20

#### 【0138】

#### DPP-4阻害アッセイ

30

ヒトDPP-4活性の阻害は、定常状態条件下で、疑似基質Gly-Pro-pNAの切断による405 nmでの吸光度増加を追跡することにより測定した。アッセイは、96-ウェルプレートにおいてThermomaxプレートリーダーを用いて行った。通常、反応物には、100  $\mu$ lのATEバッファ (100 mM Aces、52 mM トリス、52 mM エタノールアミン、pH7.4)、0.45 nM酵素、120または1000  $\mu$ Mいずれかの基質 ( $S < K_m$  および  $S > K_m$ ,  $K_m = 180$   $\mu$ M) および種々の濃度の阻害剤が含まれる。遅延結合性阻害剤に対する定常状態条件を確実にするために、酵素を化合物と40分間予めインキュベートした後、基質を添加して反応を開始させた。全ての一連の阻害剤希釈物はDMSO中にあり、最終溶媒濃度は1%を超えなかった。

#### 【0139】

阻害剤の力価は、阻害データを結合等温式:

40

#### 【数1】

$$\frac{v_i}{v} = \frac{\text{範囲}}{1 + \left( \frac{I}{IC_{50}} \right)^n} + \text{バックグラウンド} \quad (1)$$

に当てはめることにより評価した。

(式中、 $v_i$ は阻害剤Iの異なる濃度での初期反応速度であり;  $v$ は阻害剤の非存在下におけ

50

る対照速度であり、「範囲」は非阻害速度とバックグラウンド間の差異であり；「バックグラウンド」は酵素非存在下における自然発生的な基質の加水分解速度であり、nはヒル係数である）

【 0 1 4 0 】

各基質濃度で算出した $IC_{50}$ を：

【数 2】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{S}{Km})} \quad (2)$$

10

に従って、競合阻害を過程するKiに変換した。

【 0 1 4 1 】

高基質濃度および低基質濃度でのアッセイから得られたKi値が非常に良く一致することにより判定されるように、全ての阻害剤は競合的であった。低基質濃度での $IC_{50}$ が該アッセイで用いる酵素濃度に近い場合、該データをMorrison方程式(Morrison, J.F., Walsh, C.T., Advances in Enzymology, 61 : 201-206(1988))：

【数 3】

$$\frac{vi}{v0} = 1 - \frac{(E + I + IC_{50}) - \sqrt{(E + I + IC_{50})^2 - 4EI}}{2E} \quad (3)$$

20

（式中、viおよびv0は、阻害剤の存在下および非存在下において測定された定常状態の速度であり、Eは酵素濃度である）

に当てはめ、遊離阻害剤の減少を明らかにした。

【 0 1 4 2 】

該アッセイにおける基質濃度を明らかにするため、方程式(2)を用いて各 $IC_{50}$ をさらにKiに精密化した。

【 0 1 4 3 】

（略号）

30

以下の略号が、本明細書の実施例および他の部分で用いられる：

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

i-Bu = イソ-ブチル

Me = メチル

Et = エチル

Pr = プロピル

Bu = ブチル

BocまたはBOC = tert-ブトキシカルボニル

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

40

HOAcまたはAcOH = 酢酸

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

Hex = ヘキサン

$CHCl_3$  = クロロホルム

$CH_2Cl_2$  = ジクロロメタン

THF = テトラヒドロフラン

TFA = トリフルオロ酢酸

Pd/C = パラジウム炭素

50



LiBH<sub>4</sub> = 水素化ホウ素リチウム  
 NaBH<sub>4</sub> = 水素化ホウ素ナトリウム  
 MsCl = 塩化メタンスルホニル  
 DIBAL-H = 水素化ジイソブチルアルミニウム  
 TEA = トリエチルアミン

min = 分

hまたはhr = 時間

L = リットル

mL = ミリリットル

μL = マイクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

meq = ミリ当量

rt = 室温

satまたはsat'd = 飽和

aq. = 水性、または水溶性

TLC = 薄層クロマトグラフィー

R<sub>t</sub> = 保持時間

mp = 融点

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

PrepHPLC = プレパラティブHPLC

溶媒A (Prep HPLC): 90% H<sub>2</sub>O/10% MeOH + 0.1% TFA

溶媒B (Prep HPLC): 90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA

LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

MSまたはMass Spec = 質量分析

HRMS = 高分解能質量分析

NMR = 核磁気共鳴

equiv = 当量

【実施例】

【0144】

(実施例)

本発明をさらに詳細に説明するために以下の実施例を提供する。これらの実施例は、現在考えられている本発明を実施するための最良の形態を説明しているが、例示目的であって、本発明を制限するものではない。

【0145】

通常、好ましい本発明の化合物、例えば以下の実施例で開示される特定の化合物は、10 μM、好ましくは5 μM、より好ましくは3 μMに相当する濃度で、またはそれ以上に強力にジペプチジルペプチダーゼIVの触媒活性を阻害することが同定されており、それにより本発明の化合物はジペプチジルペプチダーゼIVの効果的な阻害剤としての有用性を有することが示されている。力価は、阻害定数(K<sub>i</sub>値)またはIC<sub>50</sub>(50%阻害濃度)値のいずれかとして算出、表現することができ、本明細書に記載のin vitroアッセイ系を用いて測定される活性を意味する。

【0146】

実施例1

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン HCl塩

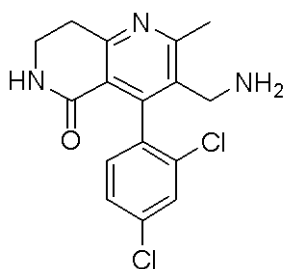
10

20

30

40

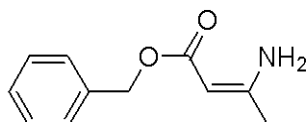
## 【化 2 1】



実施例1A. (Z)-ベンジル 3-アミノピタ-2-エノエート

10

## 【化 2 2】



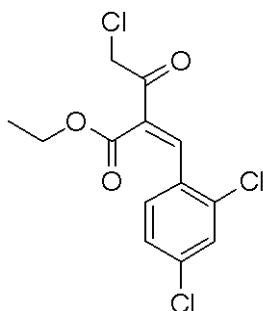
ベンジルアセトアセテート(4.6 g, 24 mmol)および酢酸アンモニウム(9.2 g, 119.5 mmol) / メタノール(30 mL)の混合液を、周囲温度で72時間撹拌した。該溶媒をエバポレートし、該残渣を $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ に溶かした。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、エバポレートして実施例1A(4.3 g, 90%収率)を金色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.91 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H).

20

## 【0 1 4 7】

実施例1B. 2-(2,4-ジクロロベンジリデン)-4-クロロ-3-オキソブタン酸 (Z)-エチル

## 【化 2 3】



30

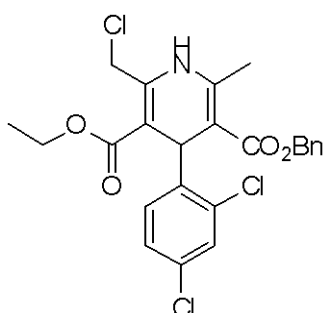
2,4-ジクロロベンズアルデヒド(4.6 g, 26.1 mmol)、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル(4.5 g, 27.4 mmol)、ベンジルアミン(165 mg, 1.5 mmol)、および酢酸(118 mg, 2.0 mmol) / イソプロピルアルコール(30 mL)溶液を、周囲温度で96時間撹拌した。該混合液をイソプロピルアルコールで希釈して全量50 mLを得て、実施例1Bの保存液(0.52 mmol/mL)として保存した。

## 【0 1 4 8】

実施例1C. 6-(クロロメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジル 5-エチル

40

## 【化 2 4】



50

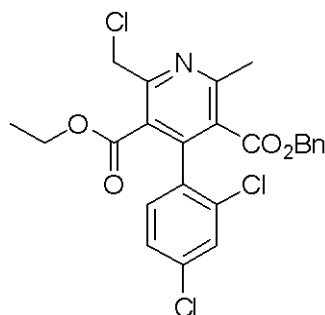
実施例1B(25 mL, 13 mmol)の保存液および実施例1A(2.8 g, 14.5 mmol) / イソプロピルアルコール(3 mL)混合液を周囲温度で18時間撹拌した。該反応液を濃HCl(8 mL)でクエンチし、該混合液を周囲温度で2時間撹拌した。該反応液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルで希釈し、濾過してエバポレートした。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(120 g カラム、EtOAc/ヘキサン)により精製して、実施例1C(4.2 g, 65%収率)を、黄色の粘性のある油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.82および4.97 (ABq, J = 14.1 Hz, 2H), 5.07および5.11 (ABq, J = 12.3 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.37 (ブロード s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.35-7.38 (m, 2H).

【0149】

10

実施例1D. 6-(クロロメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジル 5-エチル

【化25】



20

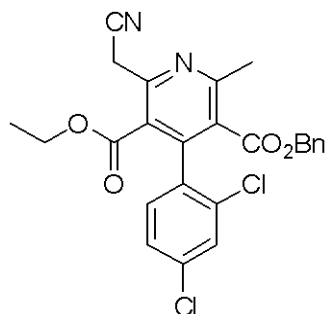
実施例1C(4.1 mg, 8.2 mmol)を酢酸(30mL)および70%硝酸/水(25 mL)に溶解した。該反応混合液を周囲温度で18時間撹拌した。該粗精製物(4.2 g)をフラッシュクロマトグラフィー(120 gカラム、0-100% EtOAc/Hex)により精製して、実施例1D(2.7 g, 68%収率)を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.77および4.92 (ABq, J = 11.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28-7.28 (m, 3H). [M + H]<sup>+</sup> = 491.98.

【0150】

30

実施例1E. 6-(シアノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-エチル 3-ベンジル

【化26】



40

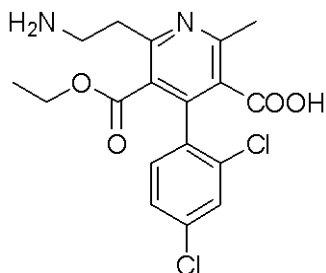
実施例1D(980 mg, 2.0 mmol)およびKCN(143 mg, 2.2 mmol) / 20 mlのエタノール/水(2:1)の懸濁液を、HPLCにより出発物質が完全に消費されることが示されるまで加熱還流した。該反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:4 EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して、656 mg(59%)の実施例1Eを固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.14 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (m, 3H). LRMS (ESI): 483.2/485.1 [M + H]<sup>+</sup>.

50

## 【 0 1 5 1 】

実施例1F. 6-(2-アミノエチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-メチルニコチン酸

## 【 化 2 7 】



10

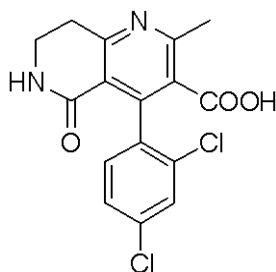
実施例1E(1.06g, 2.2 mmol)、10% Pd/C(424 mg)および2滴の濃HCl水溶液 / 40 mLメタノールの混合液を、 $H_2$ 下(1気圧、バルーンにより維持)において、終夜、周囲温度で撹拌した。該混合液を、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:5 MeOH/1,2-ジクロロメタンで溶出)により精製して、540 mg(62%)の実施例1Fを固形物として得た。LRMS (ESI): 397.1/399.0  $[M + H]^+$ .

## 【 0 1 5 2 】

実施例1G. 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸

20

## 【 化 2 8 】



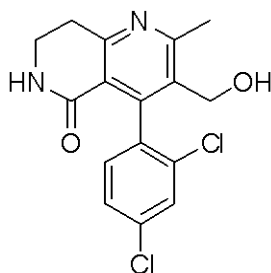
実施例1F(540 mg, 1.36 mmol)およびt-BuONa(197 mg, 2.05 mmol)の混合物を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、120 °で20分間、照射した。該揮発物を減圧除去した。該粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー(0-20% MeOH/ $CH_2Cl_2$ で溶出)により精製して、412 mg(87%)の実施例1Gを固形物として得た。LRMS (ESI): 351.0/353.0  $[M + H]^+$ .

30

## 【 0 1 5 3 】

実施例1H. 4-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

## 【 化 2 9 】



40

実施例1G(412 mg, 1.18 mmol)およびトリエチルアミン(0.20 mL, 1.41 mmol) / THF(10 mL)の混合液に、クロロギ酸エチル(153 mg, 1.41 mmol)を0 °で滴下した。該反応混合液を10分間撹拌した。該反応混合液に、 $NaBH_4$ (445 mg, 11.8 mmol) / 5 mL水を0 °で添加した。該反応液を15分間撹拌した。該反応液を1M HCl水溶液でクエンチした。該反応液を酢

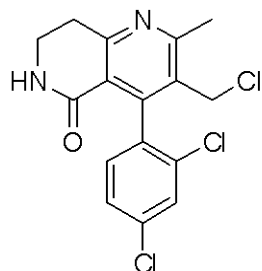
50

酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて濃縮し、395 mgの粗実施例1Hを固形物として得た。LRMS (ESI): 337.1/339.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0154】

実施例1I. 3-(クロロメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【化30】



10

実施例1H(395 mg, 1.18 mmol)およびトリエチルアミン(1.3 ml, 9.4 mmol) / THF(20 mL)溶液に、塩化メシル(1.0 g, 9.4 mmol)を滴下した。該反応混合液を周囲温度で終夜撹拌した。該揮発物を減圧除去した。該粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー(0-100% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して302 mg(2ステップで72%)の実施例1Iを固形物として得た。LRMS (ESI): 355.1/357.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0155】

20

実施例1. 3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン, HCl塩

実施例1I(150 mg, 0.42 mmol) / 5 mLアンモニア(2M / MeOH)の懸濁液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、120 °Cで20分間照射した。該揮発物を減圧除去した。該粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー(0-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出)により精製して油状物を得て、それを4M HCl / MeOHで処理して、32 mg(21%)の実施例1を固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 8.46 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 7.38 (t, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). LRMS (ESI): 336.1/338.1 [M + H]<sup>+</sup>.

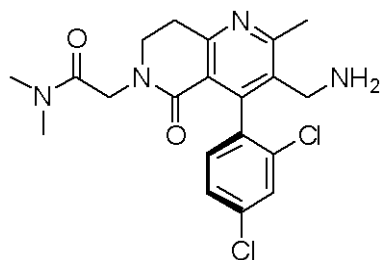
30

【0156】

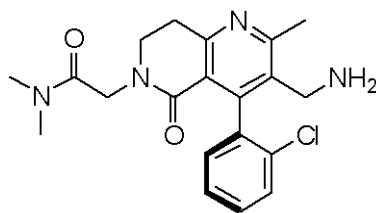
実施例2および実施例3

(S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例2)、および (S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例3)

【化31】



実施例 2

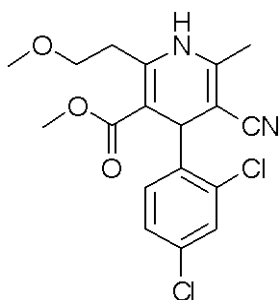


実施例 3

40

実施例2A. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

## 【化 3 2】



2,4-ジクロロベンズアルデヒド(16.5 g, 94.3 mmol)、5-メトキシ-3-オキソペンタン酸メチル(15.1 g, 94.3 mmol)、ピペリジン(480 mg, 5.7 mmol)、および酢酸(340 mg, 5.7 mmol) / MeOH(80 mL)溶液を周囲温度で終夜撹拌した。該反応混合液に、3-アミノクロトニトリル(7.74 g, 94.3 mmol) / 30 mlメタノールを添加した。得られた溶液を周囲温度で終夜撹拌した。該反応液を濃HCl(4 mL)でクエンチし、周囲温度で2時間撹拌した。該反応液を濾過し、該固形物をヘキサンで洗浄し、該母液を濃縮してフラッシュクロマトグラフィー(0-50% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製し、濾過物と合わせて、33.1g(92%)の実施例2Aを固形物として得た。LRMS (ESI): 381.3 [M + H]<sup>+</sup>.

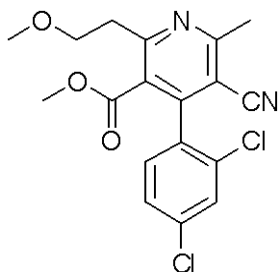
10

## 【0 1 5 7】

実施例2B. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-6-メチルニコチン酸メチル

20

## 【化 3 3】



実施例2A(33.1 g, 87.1 mmol)を、アセトニトリル(150mL)および70%硝酸(30 mL)に溶解した。該反応混合液を周囲温度で30分間撹拌した。該反応液をEtOAcで希釈して水および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて減圧濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して、31.8 g(74%)の実施例2Bを油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.20-2.60 (m, 2H), 2.84 (s, 3H). LRMS (ESI): 379.2/381.2 [M + H]<sup>+</sup>.

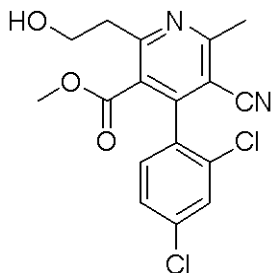
30

## 【0 1 5 8】

実施例2C. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチルニコチン酸メチル

40

## 【化 3 4】



実施例2B(6.76 g, 17.9 mmol) / 350 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に、BBR<sub>3</sub>(1M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18.8 mmol)を0で滴下した。添加後、該反応液を周囲温度で60分間撹拌した。該反応液を水および食塩水

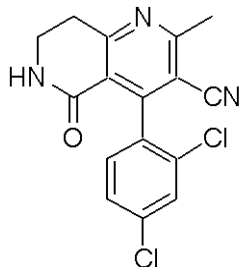
50

で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-100 % EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して、4.68 g(72%)の実施例2Cを油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.86 (s, 3H). LRMS (ESI): 365.1/367.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 9 】

実施例2D. 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【 化 3 5 】



10

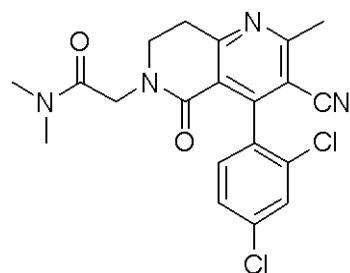
実施例2C(1.34 g, 6.42 mmol) / 8 mL水酸化アンモニウムおよび15 mL MeOHの懸濁液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、150 °Cで2.5時間照射した。該反応液をEtOAcで希釈して水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出)により精製して1.42 g(66%)の実施例2Dを固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.44 (ブロード s, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.86 (s, 3H). LRMS (ESI): 332.1/334.1 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【 0 1 6 0 】

実施例2E. 2-(3-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

【 化 3 6 】



30

NaH(60% / 油, 256 mg, 6.4 mmol) / 10 mL DMF懸濁液に、0 °Cで、実施例2D(1.06 g, 3.2 mmol) / 30 mL DMFを滴下した。添加後、該反応液を10分間撹拌した。次いで、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.78 g, 6.4 mmol)を添加し、該反応液を室温で3時間撹拌した。該反応液をEtOAcで希釈し、水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)で濃縮した。

40

該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-100 % EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して、695 mg(72%)の実施例2Eを油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.50および4.10 (ABq, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LRMS (ESI): 417.2 [M + H]<sup>+</sup>.

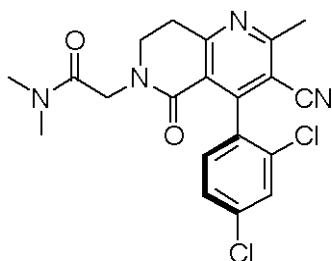
【 0 1 6 1 】

実施例2F.

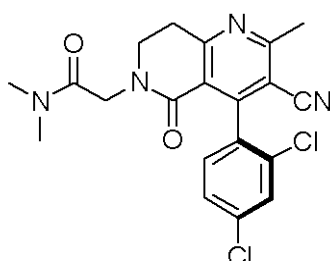
2-(3-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミドの、個々のアトロプ異性体へのキラル分離

50

## 【化 3 7】



アトロプ異性体 2F-1  
速い移動



アトロプ異性体 2F-2  
遅い移動

10

## 【 0 1 6 2】

ラセミ体の実施例2Eの試料695 mgをキラルHPLC (キラルセルOJカラム、20  $\mu$ 、5 x 50 cmカラム、0-80% i-PrOH/ヘプタンで溶出)により分離して、2つの個々のアトロプ異性体を得た。

## 【 0 1 6 3】

実施例2F-1. (アトロプ異性体1; より速い移動)

293 mg、キラル分析HPLC[キラルセルOJ 4.6 x 250 mm; 20% i-PrOH/ヘプタン、保持時間 6.5分]による純度: >99% ee. LRMS (ESI): 417.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 6 4】

実施例2F-2. (アトロプ異性体2; より遅い移動)

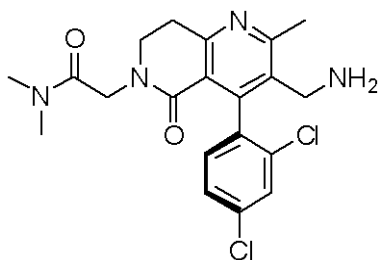
332 mg、キラル分析HPLC [キラルセルOD 4.6 x 250 mm; 20% i-PrOH/ヘプタン、保持時間 11.0分]による純度: >99% ee. LRMS (ESI): 417.2 [M + H]<sup>+</sup>.

20

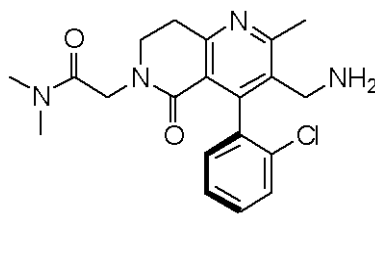
## 【 0 1 6 5】

実施例2および実施例3. (S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例2)、および(S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例3)

## 【化 3 8】



実施例 2



実施例 3

30

実施例2F-1、より速い移動のアトロプ異性体(293 mg, 0.70 mmol)および湿性RaNi(グレード2400、~150 mg) / 15 mL MeOHの懸濁液を、H<sub>2</sub>下(1気圧、バルーンにより維持)において終夜、周囲温度で撹拌した。該反応液を、セライトを通して濾過して濃縮し、該残渣を、プレパラティブHPLC(Phenomenex、10分勾配、20から100%B)により精製して、乾固するまで終夜凍結乾燥させ、44 mgの実施例2をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

40

7.60 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 9.4, 2.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.40および4.20 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 16.7 Hz), 4.07および3.78 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 14.5 Hz), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). LRMS (ESI): 421.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 6 6】

また、43 mgの実施例3をTFA塩として単離した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.51 (d,

50



$^1\text{H}$ ,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 4.38および4.20 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.7 \text{ Hz}$ ), 4.08および3.77 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.8 \text{ Hz}$ ), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). LRMS (ESI): 387.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

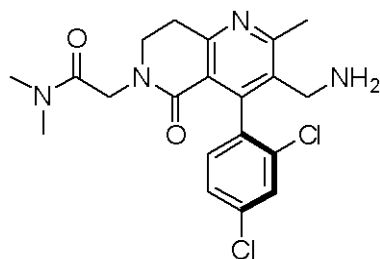
【0167】

実施例4および実施例5

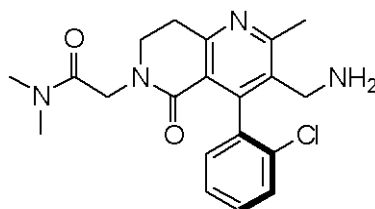
(R)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例4)、および (R)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド TFA塩(実施例5)

10

【化39】



実施例4



実施例5

20

実施例4および実施例5を、実施例2および実施例3について上述した同様の方法(出発物質の実施例2F-1を、より遅い移動のアトロプ異性体である実施例2F-2に置き換えたことを除く)を用いて製造した。

【0168】

実施例4.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.60 (d, 1H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.42 (dd, 1H,  $J = 9.4, 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.18 (d, 1H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 4.40および4.20 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.7 \text{ Hz}$ ), 4.07および3.78 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.5 \text{ Hz}$ ), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). LRMS (ESI): 421.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0169】

実施例5.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.51 (d, 1H,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 4.38および4.20 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.7 \text{ Hz}$ ), 4.08および3.77 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.8 \text{ Hz}$ ), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). LRMS (ESI): 387.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

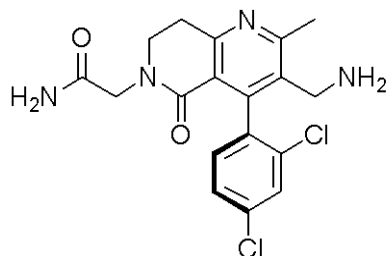
【0170】

実施例6

(S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)アセトアミド TFA塩

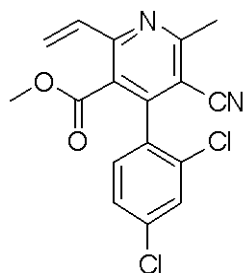
【化40】

40



実施例6A. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ビニルニコチン酸メチル

## 【化 4 1】



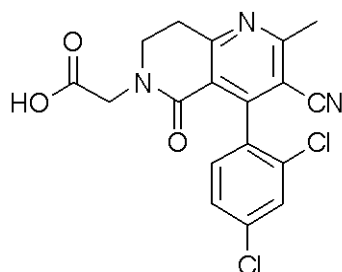
実施例2C(7.85 g, 21.56 mmol)およびトリエチルアミン(5.0 ml, 32.3 mmol) / 220 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に、塩化メタンスルホニル(1.8 mL, 23.7 mmol)を0 で滴下した。添加後、該反応液を30分間還流した。該反応液を濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-10% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して、5.35 g(72%)の実施例6Aを固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95-6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LRMS (ESI): 347.1/349.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10

## 【 0 1 7 1】

実施例6B. 2-(3-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)酢酸

## 【化 4 2】



20

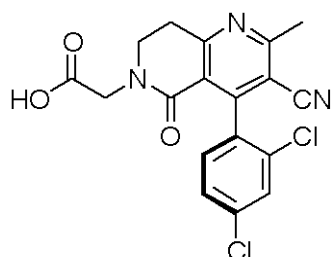
実施例6A(2.65 g, 7.66 mmol)、グリシン(0.63 g, 8.42 mmol)およびヒューニッヒ塩基(Hunig's base)(1.1 g, 8.42 mmol) / 20 ml MeOH/MeCN(1:1)の混合液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、150 で30分間照射した。該揮発物を減圧除去した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-15% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出)により精製して、2.48 g(83%)の実施例6Bを泡状物質として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.20および4.00 (ABq, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.84 (s, 3H). LRMS (ESI): 390.1/392.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

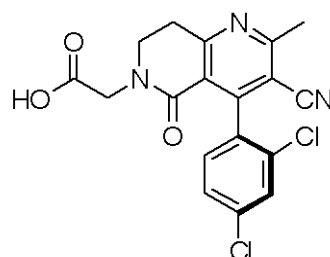
## 【 0 1 7 2】

実施例6C. 2-(3-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)酢酸の、個々のアトロプ異性体へのキラル分離

## 【化 4 3】



アトロプ異性体 6C-1  
速い移動



アトロプ異性体 6C-2  
遅い移動

40

ラセミ体の実施例6Bの試料4.96 gを、キラルHPLC(キラルセルOJカラム、20  $\mu$ 、5 x 50 cmカラム、0-80% i-PrOH/ヘプタンで溶出)により分離して2つの個々のアトロプ異性体

50

を得た。

【 0 1 7 3 】

実施例6C-1. (アトロブ異性体1; より速い移動)

1.92 g、キラル分析HPLC [キラルセルOJ 4.6 x 250 mm; 40% i-PrOH/ヘプタン、保持時間 6.5分]による純度: >99% ee. LRMS (ESI): 390.1/392.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 4 】

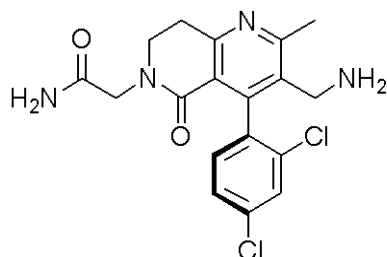
実施例6C-2. (アトロブ異性体2; より遅い移動)

2.09 g、キラル分析HPLC [キラルセルOJ 4.6 x 250 mm; 40% i-PrOH/ヘプタン、保持時間 11.0分]による純度: >99% ee. LRMS (ESI): 390.1/392.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 5 】

実施例6. (S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)アセトアミド TFA塩

【 化 4 4 】



10

20

30

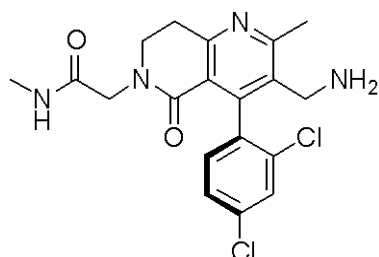
実施例6C-1 (速い移動のアトロブ異性体) (98 mg, 0.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(41 mg, 0.30 mmol)およびEDC(58 mg, 0.30 mmol) / 2 mlの4M NH<sub>3</sub> / MeOHの混合液を周囲温度で2時間撹拌した。該揮発物を減圧除去した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出)により精製して油状物(82 mg)を得て、それをスクリュウキャップ付き厚壁試験管中で20 mLのMeOHに溶解し、湿性RaNi( ~ 500 mg、2400グレード/水)、次いでヒドラジン(117 μL, 3.7 mmol)を添加した。該管をきつくキャップした。該混合液を周囲温度で1時間撹拌した。該混合液を、セライトパッドを通して濾過して濃縮し、該残渣をプレパラティブHPLC(Phenomenex、10分勾配、20から100%B)により精製して、乾固するまで終夜凍結乾燥させ、64 mg(50%)の実施例6をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.18および4.02 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 16.5 Hz), 4.07および3.79 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 14.3 Hz), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). LRMS (ESI): 393.1/395.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 6 】

実施例7

(S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N-メチルアセトアミド TFA塩

【 化 4 5 】



40

実施例6についての上述と同様の方法(アンモニアをメチルアミンで置き換えたことを除く)を用いて、実施例7を実施例6C-1 (速い移動のアトロブ異性体)から製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.20 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 17.6 Hz), 3.90 (ABq部, 1H, J = 14.3 Hz), 3.76-3.60 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.68 (s, 3H). LR

50

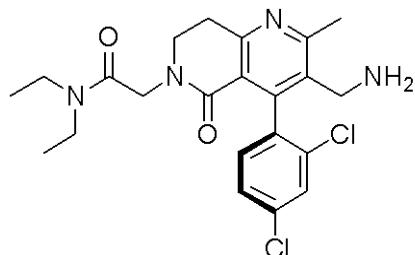
MS (ESI): 408.1/410.1  $[M + H]^+$ .

【 0 1 7 7 】

#### 実施例8

(S)-2-(3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-N,N-ジエチルアセトアミド TFA塩

【 化 4 6 】



10

実施例6についての上述と同様の方法（アンモニアをジエチルアミンで置き換えたことを除く）を用いて、実施例8を実施例6C-1（速い移動のアトロプ異性体）から製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.60 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.40 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 7.18 (dd, 1H,  $J = 8.2, 2.2$  Hz), 4.41および4.21 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.5$  Hz), 4.05および3.80 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.3$  Hz), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.40-3.20 (重なり m, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.09 (t, 3H). LRMS (ESI): 449.2  $[M + H]^+$ .

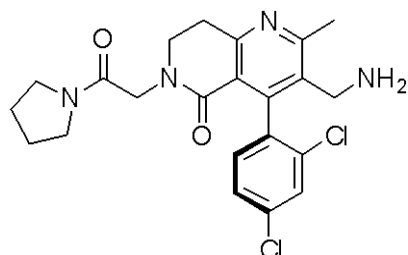
20

【 0 1 7 8 】

#### 実施例9

(S)-3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

【 化 4 7 】



30

実施例6についての上述と同様の方法（アンモニアをピロリジンで置き換えたことを除く）を用いて、実施例9を実施例6C-1（速い移動のアトロプ異性体）から製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.57 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.40 (dd, 1H,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 7.18 (dd, 1H,  $J = 8.2, 2.2$  Hz), 4.27および4.12 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.8$  Hz), 4.07および3.78 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.6$  Hz), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.45-3.20 (重なり m, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H). LRMS (ESI): 447.2  $[M + H]^+$ .

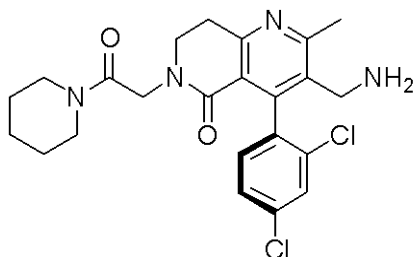
【 0 1 7 9 】

#### 実施例10

(S)-3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

40

## 【化 4 8】



実施例6についての上述と同様の方法（アンモニアをピペリジンで置き換えたことを除く）を用いて、実施例10を実施例6C-1（速い移動のアトロプ異性体）から製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.59 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.38および4.23 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 16.5 Hz), 4.09および3.80 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 14.6 Hz), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.40-3.22 (重なり m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H). LRMS (ESI): 461.2 [M + H]<sup>+</sup>.

10

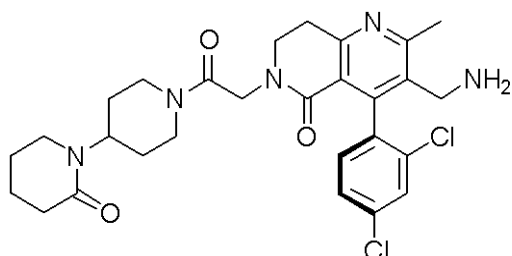
## 【0180】

## 実施例11

(S)-3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(2-オキソ-2-(2-オキソ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

20

## 【化 4 9】



実施例6についての上述と同様の方法（アンモニアを4-(N-バレロラクタム)ピペリジン塩酸塩で置き換えたことを除く）を用いて、実施例11を実施例6C-1（速い移動のアトロプ異性体）から製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.59 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.80-3.70 (重なり m, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.40-3.20 (重なり m, 5H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 1.85-1.60 (重なり m, 8H). LRMS (ESI): 558.4 [M + H]<sup>+</sup>.

30

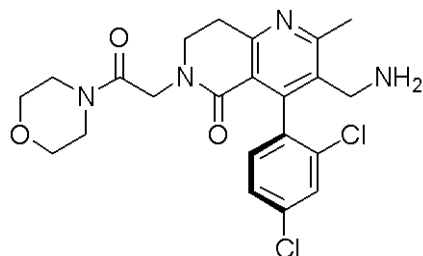
## 【0181】

## 実施例12

(S)-3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

40

## 【化 5 0】



実施例6についての上述と同様の方法（アンモニアをモルホリンで置き換えたことを除く）を用いて、実施例12を実施例6C-1（速い移動のアトロプ異性体）から製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.59 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.2, 1.6 Hz),

50

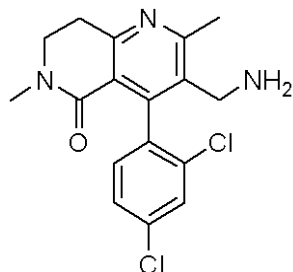
7.20 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.37および4.22 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 16.5$  Hz), 4.09および3.80 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.6$  Hz), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.68-3.60 (重なり m, 5H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 3H). LRMS (ESI): 463.2  $[M + H]^+$ .

【0182】

#### 実施例13

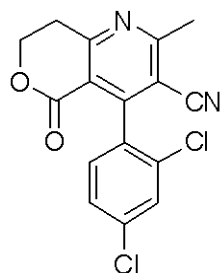
3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

【化51】



10

実施例13A. 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル



20

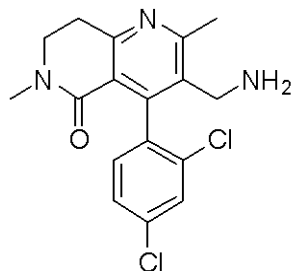
実施例2B(7.6 g, 20 mmol) / 400 mL  $CH_2Cl_2$  に、 $BBr_3$  (20 mL 1M /  $CH_2Cl_2$ , 20 mmol) を0で滴下した。添加後、該反応液を周囲温度で60分間撹拌した。該反応液を減圧濃縮して、該残渣を精製して (ISCO、0-10% MeOH/ $CH_2Cl_2$  で溶出)、6.2 g (92%) の実施例13Aを淡褐色固形物として得た。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ -MIX) 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H,  $J = 8.3, 1.1$  Hz), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H). LRMS (ESI): 333.2/335.2  $[M + H]^+$ .

30

【0183】

実施例13. 3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【化52】



40

実施例13A(120 mg, 0.36 mmol)、メチルアミン(24 g, 0.72 mmol)およびヒューニッヒ塩基(93 mg, 0.72 mmol)/2 ml MeOHの混合液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、150 で60分間照射した。該揮発物を減圧除去した。該粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー(0-15% MeOH/ $CH_2Cl_2$  で溶出)により精製し、油状物を得て、それを10 mLの2M  $NH_3$  / MeOHに溶解し、60 psi下で、~200 mgの湿性RaNiを用いて終夜水素化した。

50

該混合液を、セライトを通して濾過して濃縮し、該残渣をプレパラティブHPLC(Phenomene x、10分勾配、20から100%B)により精製して、乾固するまで終夜凍結乾燥させて、14 mg(2ステップで8%)の実施例13をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 7.47 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.95 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LRMS (ESI): 350.1/352.1 [M + H]<sup>+</sup>.

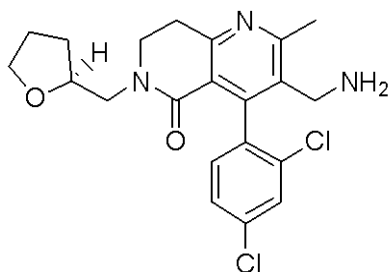
【0184】

#### 実施例14

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

10

【化53】



実施例13についての上述と同様の方法(メチルアミンを(S)-(+)-テトラヒドロフルフリルアミンで置き換えたことを除く)を用いて、実施例14を実施例13Aから製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの混合物に起因する複雑なスペクトル): 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.12-4.02 (重なり m, 2H), 3.85-3.60 (重なり m, 6H), 3.35-3.20 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H). LRMS (ESI): 420.3/422.3 [M + H]<sup>+</sup>.

20

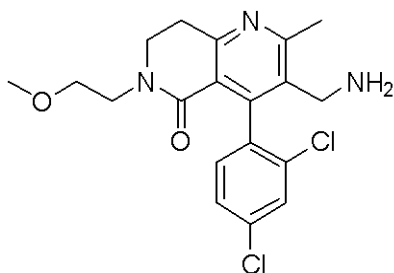
【0185】

#### 実施例15

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

【化54】

30



実施例13についての上述と同様の方法(メチルアミンを2-メトキシエチルアミンで置き換えたことを除く)を用いて、実施例15を実施例13Aから製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.47 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.75-3.45 (重なり m, 8H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.74 (s, 3H). LRMS (ESI): 394.3/396.3 [M + H]<sup>+</sup>.

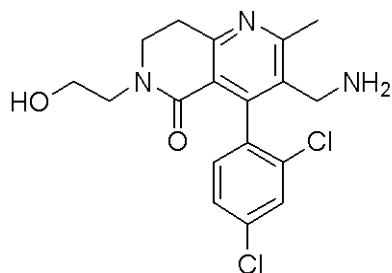
40

【0186】

#### 実施例16

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

## 【化 5 5】



実施例15(41 mg, 0.104 mmol) / 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に、 $\text{BBr}_3$  (1M /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 115  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) を0 で滴下した。添加後、該反応液を周囲温度で2時間撹拌した。該反応液をセライトで濾過して、濃縮した。該残渣をプレパラティブHPLC(Phenomenex、10分勾配、20から100 %B)により精製し、乾固するまで終夜凍結乾燥させて、11 mg(21 %)の実施例16をTFA塩として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.61 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.45 (dd, 1H,  $J = 8.2, 2.2$  Hz), 7.20 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 5H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.74 (s, 3H). LRMS (ESI): 380.0/382.0 [M + H] $^+$ .

10

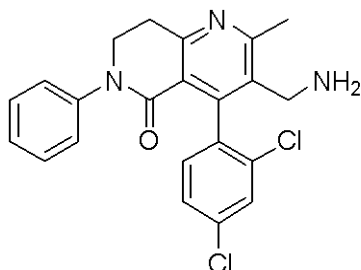
## 【 0 1 8 7】

## 実施例17

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-フェニル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩

20

## 【化 5 6】



実施例2D(126 mg, 0.38 mmol)、ヨードベンゼン(85 g, 0.42 mmol)、ヨウ化銅(16 mg, 0.08 mmol)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(7 mg, 0.08 mmol)および $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (248 mg, 0.76 mmol) / 4 mL MeOHの混合液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、100 で4時間照射した。該反応液を濾過して濃縮し、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0-10 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出)により精製し、油状物を得て、次いでそれを10 mLの2M  $\text{NH}_3$  / MeOHに溶解し、湿性RaNi (~60 mg, グレード2400)の存在下、55 psi下において終夜水素化した。該混合液を、セライトを通して濾過して濃縮し、該残渣をプレパラティブHPLC(Phenomenex、10分勾配、20から100 %B)により精製して、乾固するまで終夜凍結乾燥させて14 mg(2ステップで8 %)の実施例17をTFA塩として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.58 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.42-7.22 (重なり m, 7H), 4.09および3.82 (ABq, 2H,  $J_{AB} = 14.6$  Hz), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.78 (s, 3H). LRMS (ESI): 412.0/414.0 [M + H] $^+$ .

30

40

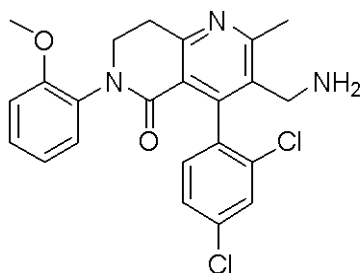
## 【 0 1 8 8】

## 実施例18

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン TFA塩



## 【化 5 7】



実施例17についての上述と同様の方法（ヨードベンゼンを2-ヨードアニソールで置き換えたことを除く）を用いて、実施例18を実施例2Dから製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.10 (ABq部, 1H, J<sub>AB</sub> = 14.3 Hz), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.88 (s, 3H). LRMS (ESI): 442.3/444.3 [M + H]<sup>+</sup>.

10

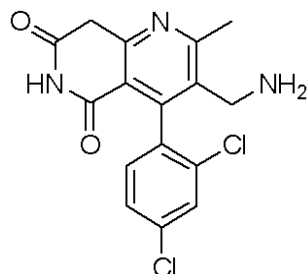
## 【 0 1 8 9】

## 実施例19

3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,6-ナフチリジン-5,7(6H,8H)-ジオン TFA塩

20

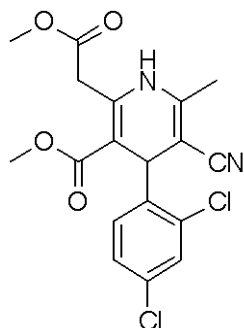
## 【化 5 8】



実施例19A. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

30

## 【化 5 9】



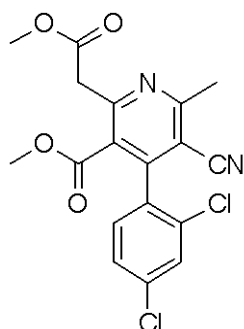
40

2,4-ジクロロベンズアルデヒド(411 mg, 2.35 mmol)、3-アミノクロトニトリル(193 mg, 2.35 mmol)、3-オキソグルタル酸 ジメチル(410 mg, 2.35 mmol)、ピペリジン(12 mg, 0.14 mmol)および酢酸(9 mg, 0.14 mmol) / メタノール(5 mL)溶液を、60 °Cで6時間撹拌した。該反応液を4M HCl / 1,4-ジオキサン(2.5 mL)でクエンチした。該反応液を濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー(0-15% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製し、407 mg(44%)の実施例19Aを油状物として得た。LRMS (ESI): 395.2/397.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 9 0】

実施例19B. 5-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-6-メチルニコチン酸 メチル

## 【化 6 0】



10

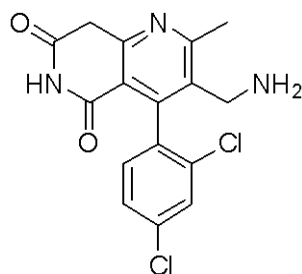
実施例19A(407 mg, 87 mmol)および $\text{MnO}_2$  / 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の混合液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、100 °で1時間および120 °で3時間照射した。該反応液を、セライトを通して濾過し、濃縮してフラッシュクロマトグラフィー(0-40% EtOAc/ヘキサンで溶出)により精製して288 mg(71%)の実施例19Bを油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.54 (d, 1H,  $J = 1.7$ ), 7.38 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.2$ ), 7.17 (d, 1H,  $J = 8.3$ ), 4.15 (ABq, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LRMS (ESI): 393.3/395.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 【 0 1 9 1】

実施例19. 3-(アミノメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,6-ナフチリジン-5,7(6H,8H)-ジオン TFA塩

20

## 【化 6 1】



実施例19B(120 mg, 0.31 mmol) / 5 mLの水酸化アンモニウム/MeOH (1:1)の懸濁液を、マイクロ波反応器内において、密閉チューブ中、150 °で60分間照射した。該反応液を減圧濃縮し、該残渣を10 mLのMeOHに溶解し、60 psi下で、~200 mgの湿性 $\text{RaNi}$ (グレード2400)により終夜水素化した。該混合液を、セライトを通して濾過し、該残渣をプレパラティブHPLC(Phenomenex、10分勾配、20から100%B)により精製して、乾固するまで終夜凍結乾燥させて13 mg(2ステップで12%)の実施例19をTFA塩として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.66 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.50 (dd, 1H,  $J = 8.3, 1.7$ ), 7.21 (d, 1H,  $J = 8.3$ ), 3.90および3.59 (ABq, 2H,  $J_{\text{AB}} = 14.8$  Hz), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.63 (s, 3H). (ESI): 350.0/352.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

## 【 0 1 9 2】

(生物学的活性データ)

40

実施例1から6および8から19の化合物のDPP4阻害活性データが本明細書中、DPP4-阻害アッセイの項に記載のアッセイを用いて得られ、以下に記載する。

【表 1】

実施例	DPP4 Ki (nM)
1	6.90
2	2.01
3	37.8
4	39.7
5	>100
6	3.44
7	試験せず
8	3.82
9	3.50
10	3.87
11	49.2
12	4.43
13	7.72
14	5.91
15	5.39
16	18.0
17	5.00
18	2.28
19	9.35

10

20

## 【 0 1 9 3 】

本明細書において、本発明は詳細に説明する具体的な実施態様の観点から記載されているが、該実施態様は本発明の一般原理の例示を目的として提示されるものであり、本発明は必ずしもそれに限定されないと理解されるべきである。いずれの特定の物質、工程段階または化学式のある種の修飾及び変更は、本発明の真の精神および範囲から逸脱市内限り、当業者に容易に明らかであろうし、全てのそのような修飾および変更は以下の特許請求の範囲内であると見なされるべきである。

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/084927

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/019965 A (TAKEDA SAN DIEGO INC.) 23 February 2006 (2006-02-23) page 8, paragraph 40; claims; examples	1-15
Y	WO 2005/123685 A (ASTRAZENECA) 29 December 2005 (2005-12-29) page 1, line 1 - page 2, line 10; claims; examples	1-15
A	A. BANDHARI ET. AL.: "Solid-Phase Synthesis of Pyrrolo[3,4-b]pyridines and related Pyridine-Fused Heterocycles." SYNTHESIS, no. 11, 1999, pages 1951-1960, XP002477318 table 2  ----- -/-	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  18 April 2008		Date of mailing of the international search report  20/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Helps, Ian

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/084927

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. YAMADA ET. AL.: "A Potent Dipeptide Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, 1998, pages 1537-1540, XP002477319 cited in the application page 1537, compound 42	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/084927

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15 (part)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 14 and 15 are drawn to a therapeutic method of treatment, the search has been carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/084927

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006019965 A	23-02-2006	EP 1773832 A2 JP 2008506708 T WO 2006020017 A2	18-04-2007 06-03-2008 23-02-2006
WO 2005123685 A	29-12-2005	CN 101001841 A EP 1758863 A1 JP 2008502667 T US 2008009512 A1	18-07-2007 07-03-2007 31-01-2008 10-01-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/12	
		A 6 1 P 27/12	
		A 6 1 P 3/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ジョン・エム・フェビゲ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ベニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 フェン・ジャンシン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ホープウェル、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロー  
ド 3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C065 AA04 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 HH09 JJ04 KK06  
LL01 PP03 PP07 PP10 PP12 PP13 PP16 QQ01 QQ02 QQ05  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 GA16 MA02 MA03 MA05 NA14 NA15  
ZA01 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZA81 ZA89 ZC20 ZC21  
ZC33 ZC35