

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/112331 A1

(43) 国際公開日
2006年10月26日 (26.10.2006)

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 31/18 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 5/10 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)	

内 Osaka (JP). 方違 均 (HOCHIGAI, Hitoshi) [JP/JP];
〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番
9 8号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰, 外 (ISOBE, Yutaka et al.); 〒
5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番
9 8号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 (春日
出) Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/307757

(22) 国際出願日: 2006年4月12日 (12.04.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-116169 2005年4月13日 (13.04.2005) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大
日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO
PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪
市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

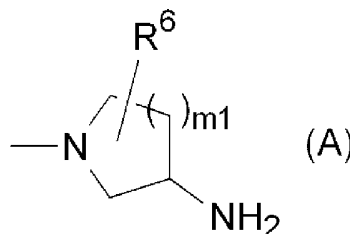
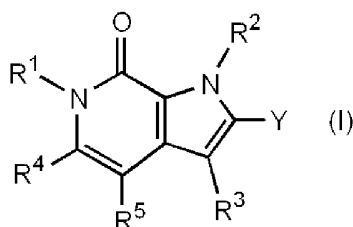
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中平 博之
(NAKAHIRA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大
阪市此花区春日出中3丁目1番9 8号 大日本住
友製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 英憲 (KIMURA,
Hidenori) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春
日出中3丁目1番9 8号 大日本住友製薬株式会社

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CONDENSED PYRROLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規縮合ピロール誘導体



(57) Abstract: As a compound exhibiting a high DPP-IV inhibiting activity or improved in safety, toxicity, etc., there are provided compounds, or their prodrugs, or pharmacologically acceptable salts thereof, which compounds are represented by the formula: (I) wherein R¹ is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl, etc.; R² is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl, etc.; R³ is a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; R⁴ is a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; R⁵ is a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; and Y is, for example, a group of the formula: (A) wherein m₁ is 0, 1, 2 or 3; and with respect to R⁶, either is none absent, or one or two thereof are present and each independently represent a halogen atom, etc.

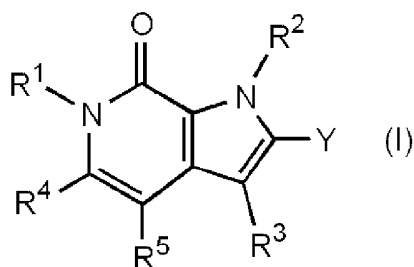
[続葉有]

WO 2006/112331 A1

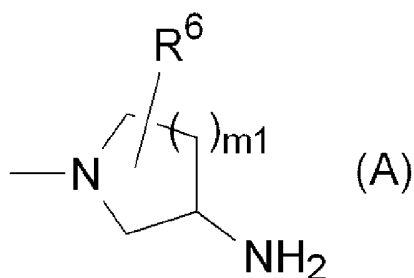


(57) 要約:

DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物として、下記式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を提供する。



[式中、R¹は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R²は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R³は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。R⁴は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。R⁵は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。Yは、下記式(A)



で表される基等を表す。(m1は0、1、2または3を表し、R⁶は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子等を表す。)]

明 細 書

新規縮合ピロール誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬として有用な二環性ピロール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規縮合ピラゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な縮合ピロール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

背景技術

- [0002] DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている。
- [0003] DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいて

もGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている。

[0004] 種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば特許文献1、2では、イミダゾール環を有する誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。

特許文献1:国際公開第02/068420号パンフレット

特許文献2:国際公開第03/104229号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

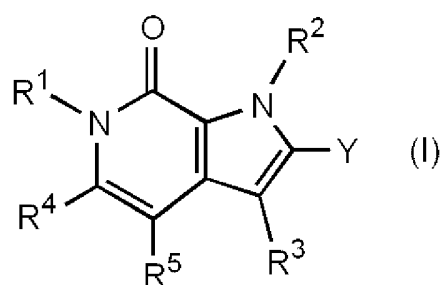
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩(以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある)が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち本発明は:

[1] 式(I):

[0008] [化1]



[式中、R¹は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアル

キル基、置換されてもよいアリアル基または置換されてもよいヘテロアリアル基を表し；

R^2 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリアル基、置換されてもよいヘテロアリアル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリアルアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリアル基、置換されてもよいヘテロアリアル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリアルアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリアルオキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ （式中、 R^d は、単結合、アルキレン基、またはアルケニレン基を表し、 R^e は、テトラヒドロフランル、シンナミル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、5-(tert-ブチル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^f)OC(O)R^g$ を表す。 R^f は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、 R^g は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリアルオキシ基を表す。)を表し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリアル基、置換されてもよいアリアルオキシ基、置換されて

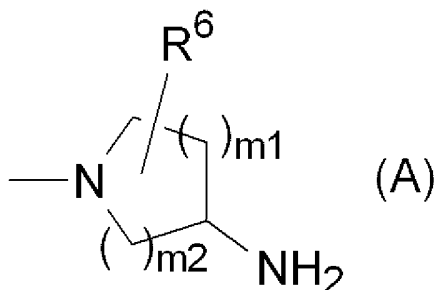
もよいアルキル基、置換されてもよいアルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリアルチオ基、置換されてもよいアリアルスルフィニル基、置換されてもよいアリアルスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリアル基、置換されてもよいヘテロアリアルアルキル基、置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリアルオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリアルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、前記記載と同義である。)を表し；

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアリアル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、前記記載と同義である。)を表し；

R^4 および R^5 は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成しているもよく；

$-Y$ は、下記に示す、式(A)、式(B)、式(C)または式(D)のいずれかの基を表す。

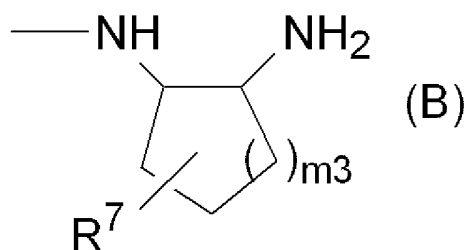
[0009] [化2]



(式中、 m_1 は0、1、2または3を表し、 m_2 は1または2を表し、 R^6 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリアル基、置換

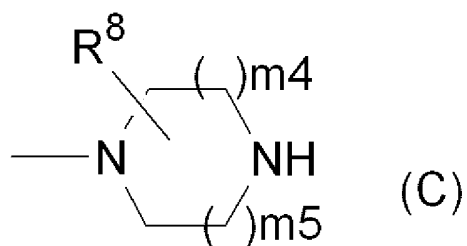
されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR⁶が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[0010] [化3]



(式中、m₃は0、1、2または3を表し、R⁷は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR⁷が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

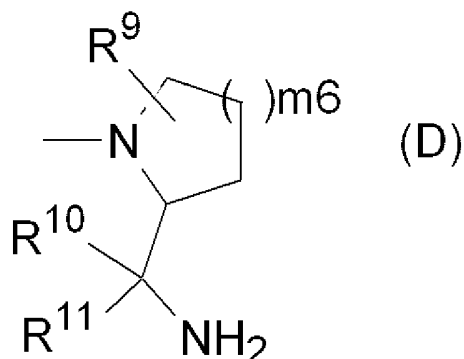
[0011] [化4]



(式中、m₄およびm₅はそれぞれ独立して、0または1を表し、R⁸は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR⁸が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素

原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[0012] [化5]

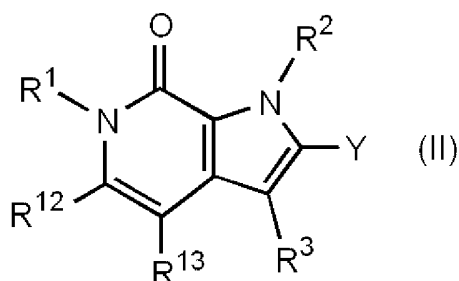


(式中、 m_6 は1、2または3を表し、 R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^9 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または R^{10} および R^{11} が一緒になってシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[2]

式(II):

[0013] [化6]



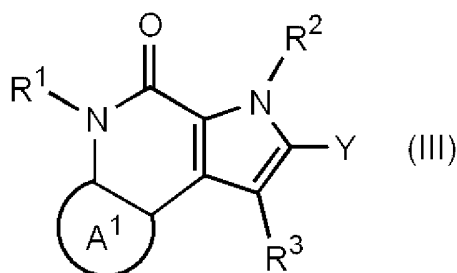
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびYは、[1]記載と同義であり、 R^{12} は、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい

アルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、[1]記載と同義である。)を表し、 R^{13} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、またはアルコシキカルボニルメチル基を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[3]

式(III):

[0014] [化7]

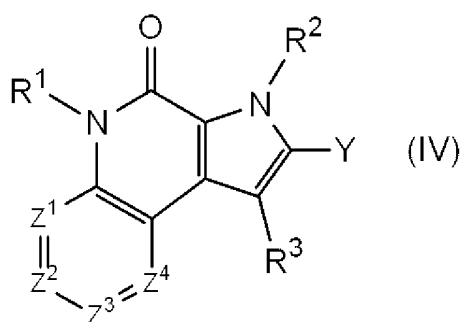


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および Y は、[1]記載と同義であり、環 A^1 は、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[4]

式(IV):

[0015] [化8]

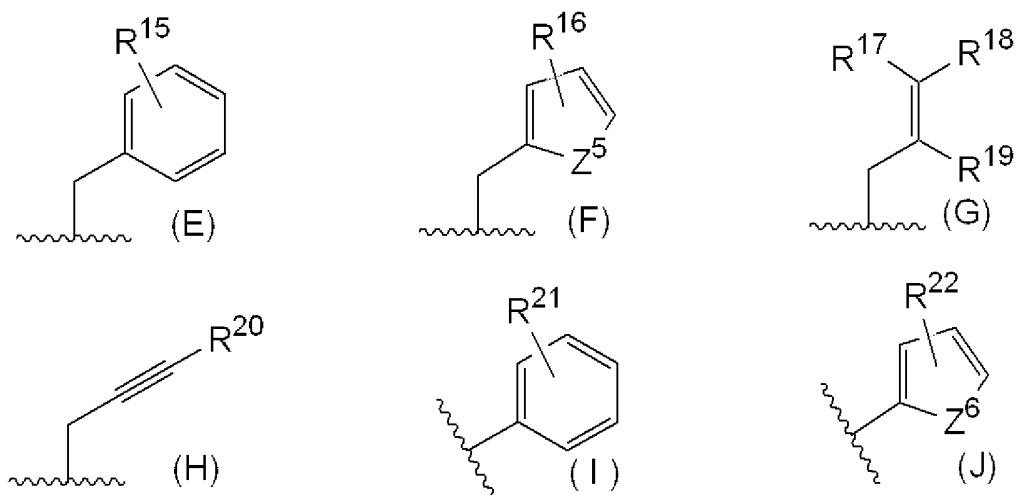


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および Y は、[1]記載と同義であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 はそれぞれ独立して、式： $C-R^{14}$ または窒素原子を表す。ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 が同時に窒素原子であることはない。 R^{14} は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリーールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、[1]記載と同義である。) で表される基を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5]

R^2 が、下記に示す、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)または式(J)のいずれかの基である、[1]~[4]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[0016] [化9]



(式中、 Z^5 および Z^6 は、酸素原子、式: $S(O)_p$ または式: $N(R^{23})$ を表し、

R^{15} および R^{21} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの R^{15} および2つの R^{21} が一緒になって C_{1-3} アルキレンジオキシ基を表し、

R^{16} および R^{22} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

R^{17} はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

R^{18} は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

R^{19} は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

R^{20} は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

p は0、1または2を表し、

R^{23} は水素原子またはアルキル基を表す。)、

[6]

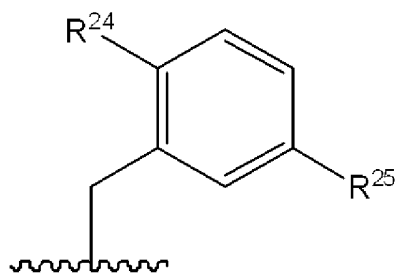
R^2 が式(E)、式(H)、または式(I)のいずれかの基である、[1]~[4]のいずれかに

記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7]

R^2 が式(E1):

[0017] [化10]



(E1)

[式中、 R^{24} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、またはトリフルオロメキシを表し、 R^{25} は、水素原子またはフッ素原子を表す。]である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8]

R^{24} が、塩素原子またはシアノ基である、[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[9]

R^4 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、または式： $-R^{d1}-C(O)O-R^{e1}$ (式中、 R^{d1} は、単結合を表し、 R^{e1} は、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^{f1})OC(O)R^{g1}$ を表す。 R^{f1} は、水素原子またはアルキル基を表し、 R^{g1} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)であり、

R^5 が、水素原子であるか、もしくは

R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環を形成する、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

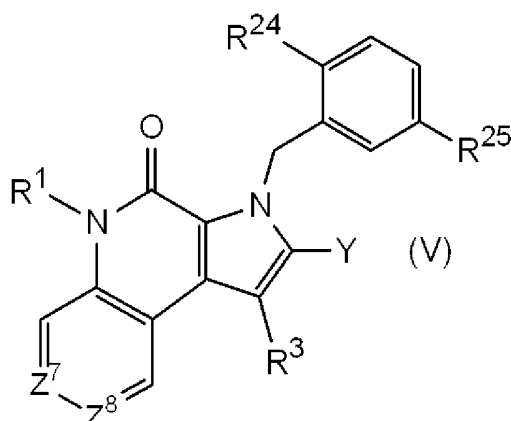
[10]

R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環を形成し、該置換基が、カルボキシ基、または式： $-R^{d2}-C(O)O-R^{e2}$ (式中、 R^{d2} は、単結合を表し、 R^{e2} は、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、2-ホルリノエチル、または式： $-CH(R^{f2})OC(O)R^{g2}$ を表す。 R^{f2} は、水素原子またはアルキル基を表し、 R^{g2} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)で表される基である、[1]~[8]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11]

式(V):

[0018] [化11]



[式中、 R^1 、 R^3 、および Y は、[1]記載と同義であり、 Z^7 および Z^8 はそれぞれ独立して、式： $C-R^{14}$ または窒素原子を表す。 R^{14} は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、[1]記載と同義である。)で表される基を表す。 R^{24} は、塩素

原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、またはトリフルオロメキシを表し、 R^{25} は、水素原子またはフッ素原子を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12]

Z^7 および Z^8 が式: $C-R^{14}$ で表される基である、[11]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13]

R^{14} が、各々独立して、水素原子、カルボキシ基、または式: $-R^{d2}-C(O)O-R^{e2}$ (式中、 R^{d2} は、単結合を表し、 R^{e2} は、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式: $-CH(R^{f2})OC(O)R^{g2}$ を表す。 R^{f2} は、水素原子またはアルキル基を表し、 R^{g2} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)で表される基である、[12]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14]

R^{24} が、塩素原子またはシアノ基である、[11]~[13]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15]

$-Y$ が式(A)で表される基であり、 $m1$ および $m2$ がそれぞれ独立して1もしくは2であるか、 $-Y$ が式(B)で表される基であり、 $m3$ が1もしくは2であるか、または $-Y$ が式(C)で表される基であり、 $m4$ および $m5$ が1である、[1]~[14]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[16]

R^1 が水素原子、置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]~[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上

許容される塩、

[17]

R^1 が式: $-R^a-R^b-R^c$ (式中、 R^a はアルキレン基を、 R^b は単結合またはカルボニル基を、 R^c は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリーロキシ基を表す。)で表される基である、[1]~[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[18]

R^1 が水素原子またはアルキル基である、[1]~[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[19]

R^1 が水素原子、メチル、またはエチルである、[1]~[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[20]

Yが式(A)で表される基である、[1]~[19]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[21]

$-Y$ が式(A)で表される基であり、 m_1 が2であり、 m_2 が1であり、 R^6 が存在しない、[1]~[19]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[22]

R^3 が水素原子またはシアノ基である、[1]~[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[23]

R^1 がメチルである、[1]~[22]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[24]

[1]~[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの

薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[25]

[1]～[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

[26]

[1]～[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[27]

ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1]～[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

[28]

糖尿病治療剤の製造のための、[1]～[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または

[29]

治療を必要とする患者に、[1]～[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法に関する。

発明の効果

[0019] 本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

[0021] 「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原

子等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルキニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3から6のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、炭素数1から3個のアルキレン基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、またはトリメチレン等が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、炭素数2から4個のアルケニレン基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニレン、プロペニレン、またはブテニレン等が挙げられる。

[0022] 「アリール基」としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「アラルキル基」としては、例えばアルキレン基にアリール基が結合したもの等が挙げられる。具体的には、例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメ

チル等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば1ないし4個)を含む5ないし10員、単環または多環式の基等が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフランニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ジベンゾフランニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリルまたはイソキノリノリル等が挙げられる。好ましくは、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含む5ないし6員の基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、チエニルまたはフリルなどが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

[0023] 「アルキルカルボニル基」としては、例えば炭素数2から4のアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数4から11のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数4から7のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、またはシクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ベンズイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数2から5のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アリーロキシカルボニル基」としては、炭素数7から11のアリーロキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニロキシカルボニル、2-ナフチロキシカルボニルまたは1-ナフチロキシカルボニル基等が挙げられる。

[0024] 「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシ基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、例えば炭素数3から6のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシカルボニル基」のシクロアルキルオキシ部分としては、前記のシクロアルキルオキシ基として例示したものが挙げられる。

「アリーロキシ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリーロキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチロキシまたは2-ナフチロキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「ヘテロアリーロキシ基」のヘテロアリーロキ部分としては、前記のヘテロアリーロキ

として例示したものが挙げられる。

[0025] 「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオまたはtert-ブチルチオ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルまたはブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルまたはブチルスルホニル等が挙げられる。

「アリールチオ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

「アリールスルフィニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

「アリールスルホニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基

等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0026] 「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

[0027] 「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)カルボキシ基、(5)置換されてもよいシクロアルキル基、(6)置換されてもよいアリール基、(7)置換されてもよいヘテロアリール基、(8)置換されてもよいアロイル基、(9)置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、(10)置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(11)置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基、(12)置換されてもよいアリールオキシ基、(13)置換されてもよいアリールスルホニル基、(14)置換されてもよいアラルキルスルホニル基、(15)置換されてもよいアルコキシ基、(16)置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、(17)置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(18)置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、(19)置換されてもよいアミノ基、(20)置換されてもよいカルバモイル基、(21)アルキルスルホニル基、(22)置換されてもよいアルキルカルボニル基、(23)シクロアルキルオキシカルボニル基、(24)テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、または(25)テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。

[0028] ここで上記(1)～(25)について説明する。

上記(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはフッ素原子等が挙げられる。

上記(6)「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、後述の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されるものが挙げられる。

- 上記(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、
- (a)水酸基、
 - (b)ハロゲン原子、
 - (c)アルキル基、
 - (d)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メキシメキシ、エキシメキシ、メキシエキシ、エキシエキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、
 - (e)アルコキシ基、
 - (f)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメキシ、エキシメキシ、メキシエキシ、エキシエキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、
 - (g)シアノ基、
 - (h)カルボキシ基、
 - (i)アルコキシカルボニル基、
 - (j)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、
 - (k)アリール基、
- または(l)アミノ基等が挙げられる。

上記(8)「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(9)「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、

前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(10)「置換されてもよいアリアルアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(11)「置換されてもよいヘテロアリアルアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(12)「置換されてもよいアリアルオキシ基」および(13)「置換されてもよいアリアルスルホニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(14)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキル部分としては、前述のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」の置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、

(a)水酸基、

(b)カルボキシ基、

(c)アルコキシ基、

(d)アルコキシカルボニル基、

(e)アルキル基で置換されてもよいアミノ基(例えば、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる)、

(f)アルキル基で置換されたカルバモイル基、

(g)アルキル基で置換されたスルファモイル基、

(h)アルキル基で置換されたウレイド基、

(i)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基(例えば、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル)

- ル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル等が挙げられる。)、
- (j)5-オキソ-2-テトラヒドロフラン、
- (k)1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラン、
- (l)テトラヒドロフラン、
- (m)含窒素飽和ヘテロ環基、
- (n)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エキシメトキシ、メシキエトキシ、エキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、
- (o)シクロアルキル基、
- (p)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたシクロアルキル基(例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-メキシシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルまたは3-メキシシクロブチル等が挙げられる。)、または
- (q)ハロゲン原子等が挙げられる。

上記(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および(17)「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記(15)の「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(18)「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(19)「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば

- (a)アルキル基、
- (b)アルキルカルボニル基、
- (c)アロイル基、
- (d)アルキルスルホニル基、

(e)アリールスルホニル基、

(f)置換されてもよいアリール基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。)、

(g)アルコキシカルボニルメチル基(該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。)、

または(h)アラルキル基等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(i)イミドも挙げられる。

上記(20)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン(該ピロリジンはさらに水酸基で置換されてもよい。)、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン(該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されてもよい)等の、炭素原子、窒素原子、酸素原子を含んでもよい脂肪族ヘテロ環を形成してもよい。

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

上記(22)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、

(a)ハロゲン原子、

(b)アルコキシ基、

(c)シクロアルキル基、

(d)アルコキシカルボニル基

(e)置換されてもよいアリール基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基等が挙げられる。)、

または(d)水酸基等が挙げられる。

[0029] 「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

[0030] 「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」の置換基としては、

(1)水酸基、

(2)ハロゲン原子、

(3)アルキル基、

(4)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、

(5)アルコキシ基、

(6)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(7)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基またはアロイル基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、

シ、メキシメキシ、エトキシメキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

(8)シアノ基、

(9)カルボキシ基、

(10)アルコキシカルボニル基、

(11)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(12)アルキルスルホニル基、

または(13)フェニルオキシ等が挙げられる。

[0031] 「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルキル基等が挙げられる。

置換されたビニル基の具体例としては、例えば1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレンまたは2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0032] 「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1)水酸基、

(2)ハロゲン原子、

(3)アルキル基、

(4)ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基で置換されたアルキル基(

例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メキシメチル、エトキシメチル、メシキエチル、エトキシエチル、メキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、

(5)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメキシ、エトキシメキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

(6)シアノ基、

(7)カルボキシ基、

(8)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオロメキシカルボニル、ジフルオロメキシカルボニル、2, 2-ジフルオロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、メキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(9)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカ

ルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(10) アルキルスルホニル基、

(11) $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、

(12) ホルミル基、

(13) 置換されてもよいフェニルオキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、

(14) 含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニルまたはピペラジニル(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい)等が挙げられる。)、

(15) 水酸基、オキシ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基(例えば、メキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルまたはイソプロポキシカルボニルメチル等が挙げられる。)、アルキル基、フルオロアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。)、アルコキシアルキル基(例えば、メキシメチル、エトキシメチルまたはイソプロポキシメチル等が挙げられる)、シクロアルキルオキシアルキル基(例えば、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチルまたはシクロブチルオキシ等が挙げられる)、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基(例えば、3-カルボキシシクロブチルオキシ、3-メキシカルボニルシクロブチルオキシ、3-エトキシカルボニルブチルオキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メキシシクロブチルオキシ、3-フルオロシクロブチルオキシ、3, 3-ジフルオロシクロブチルオキシ、または3-(2-フルオロエチル)シクロブチルオキシ等が挙げられる。)、

(16) 水酸基、オキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよい含酸素ヘテロ環基(例えば、酸素原子を有する5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニルなどが挙げられる。置換基としては、例

えばハロゲン原子、オキシ基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、またはハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、カルボキシメキシ、メキシカルボニルメキシ、エトキシカルボニルメキシ、tert-ブトキシカルボニルメキシ、シクロプロピルメキシ、シクロブチルメキシ、メキシメトキシ、エトキシメキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシメキシ、シクロプロピルオキシメキシ、シクロブチルオキシメキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、または1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。)、

(17)ジフルオロメチレンジオキシ、

(18)ハロゲン原子で置換されてもよいアルケニル基(例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(19)アルキル基で置換されてもよいアミノ基(例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ等が挙げられる。)、

(20)置換されてもよいアルキルカルボニル基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基等が挙げられる。)、

(21)アルキルカルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシまたはイソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

(22)フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルシクロブチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。)、

(23)フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基(例えば、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルまたはシクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)、

(24)アルキルチオ基、

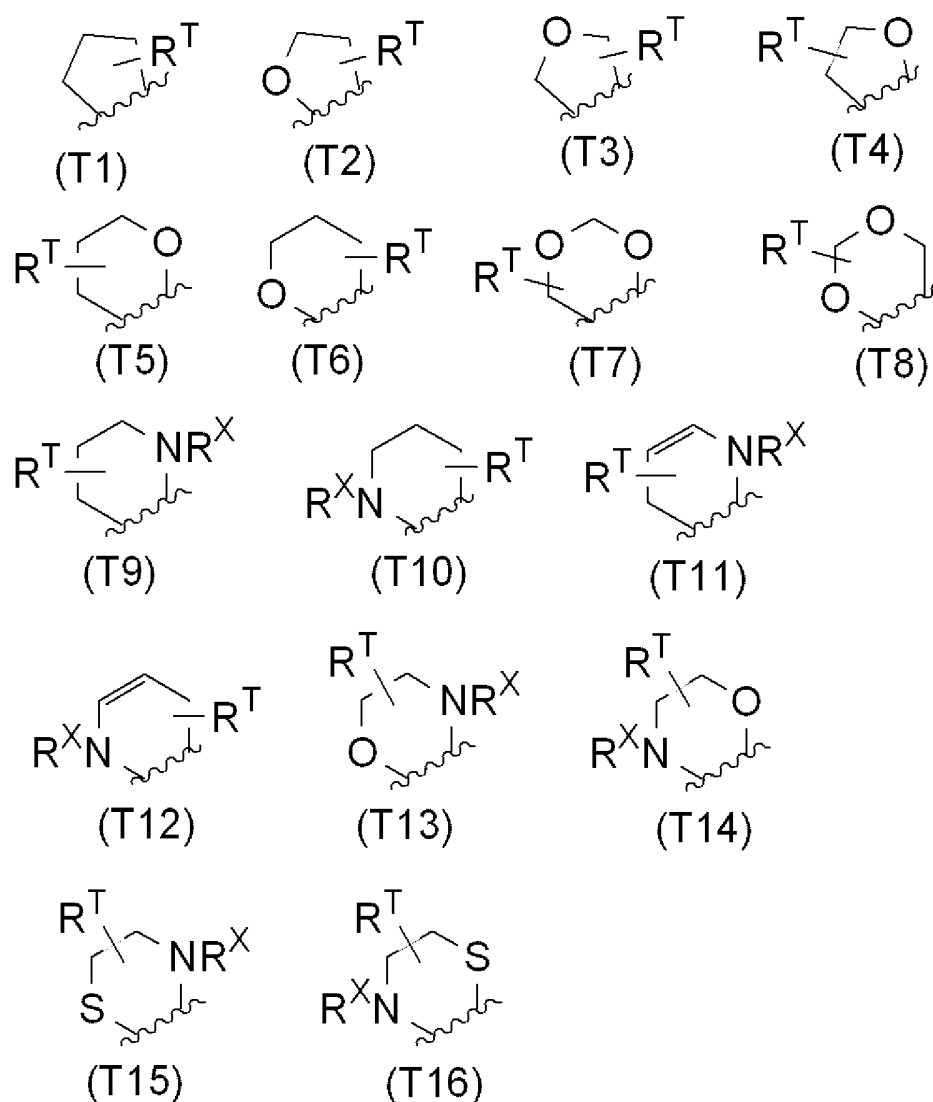
(25) アルキルスルフィニル基、

(26) 置換されてもよいヘテロアリール基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、またはハロアルコキシ基等が挙げられる。

)、

(27) 下記式(T1)～(T16)で表される基:

[0033] [化12]



(式中、 R^T は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。)、置換されてもよいアルコキシカルボニル基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げ

られる。)、置換されてもよいアルコキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。)、置換されてもよいカルバモイル基(置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。)もしくは飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基(飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロジオキソチオピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、またはチアゾリジン等が挙げられる。)を表すか、または2つのR^Tが一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。R^xは水素原子またはアルキル基を表す。)、

(28)アロイル基、または

(29)式: $-R^d-CO(O)-R^e$ (式中、R^dおよびR^eは前記記載と同義である。)で表される基等を表す。

[0034] 「置換されてもよいヘテロアリアル基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリアルアルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基」、「置換されてもよいアリアルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリアルオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいヘテロアリアルオキシ基」、「置換されてもよいアリアルチオ基」、「置換されてもよいアリアルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアリアルスルホニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

[0035] 「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(22)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルコキシ基が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシ基」および「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0036] 「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(19)「置換されてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、例えば、

- (1)アルキル基、
- (2)シクロアルキル基、
- (3)以下の(aa)、(bb)、(cc)または(dd)で置換されてもよいアリール基、

(aa)ハロゲン原子

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシが挙げられる。)

(cc)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチルが挙げられる。)

(dd)C₁₋₃ ~ アルキレンジオキシ基

- (4)アルキルスルホニル基、

(5)シクロアルキルスルホニル基、

(6)置換されてもよいアリールスルホニル基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基等が挙げられる。)、

(7)アルキルカルボニル基、

(8)アルコキシカルボニル基、

または(9)置換されてもよいアロイル基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはC₁ ~ C₃アルキレンジオキシ基等が挙げられる。)

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい)等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、例えばピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

[0037] 「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

(1)ハロゲン原子、

(2)アルキル基、

(3)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメキシエチル等が挙げられる。)、

(4)アルコキシ基、

(5)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、メ

シキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(6)シアノ基、

または(7)オキソ基等が挙げられる。

[0038] R^6 、 R^7 、 R^8 、または R^9 が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあつてよい。

2つの R^6 、 R^7 、 R^8 、または R^9 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビスクロ環を形成することという。

2つの R^T が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビスクロ環を形成することという。

[0039] 「ハロアルコキシ基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメキシ、ジフルオロメキシまたはトリフルオロメキシ等が挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_3$ アルケレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはトリメチレンジオキシ等が挙げられる。

[0040] R^8 における「置換されたアルキル基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリール基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数1から3のアルキル基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジル、p-クロロベンジル、p-メキシベンジル、p-フルオロベンジル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

R^8 における「置換されたアルケニル基」としては、例えば、炭素数5から7のシクロア

ルキル基(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくはアリアル基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数2から3のアルケニル基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル等が挙げられる。

R^gにおける「アルケニルオキシ基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数2から8のアルケニルオキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、アリロキシ、イソブテニロキシ等が挙げられる。

R^gにおける「置換されたアルコキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリアル基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数1から3のアルコキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロプロピルエチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ等が挙げられる。

R^gにおける「置換されたアルケニルオキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリアル基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数2から3のアルケニルオキシ基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニルオキシ、プロペニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ等が挙げられる。

R^gにおける「置換されてもよいアリアルオキシ基」としては、具体的には例えば、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、p-メトキシフェノキシ、p-フルオロフェノキシ、ナフトキシ等が挙げられる。

[0041] 「置換されたアルコキシカルボニル基」に含まれる例、および式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、R^dおよびR^eは、上記記載と同義である。)で表される基の具体例としては、例えば、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(ピバロイルオキシ)エトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル

−2−オキシ−1, 3−ジオキソレン−4−イルメキシカルボニル、5−(tert−ブチル)−2−オキシ−1, 3−ジオキソレン−4−イルメキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、プロピルオキシメキシカルボニル、n−ブチルオキシメキシカルボニル、イソブチルオキシメキシカルボニル、1−(エトキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、1−(tert−ブトキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、1−(アセチルオキシ)エトキシカルボニル、1−(イソブチルオキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメキシカルボニル、1−(シクロヘキシルカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、シクロペンチルカルボニルオキシメキシカルボニル、1−(シクロペンチルカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、または2−モルホリノエトキシカルボニル等が挙げられる。

[0042] R^cにおける「置換されてもよいアルキル基」および「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基が挙げられる。

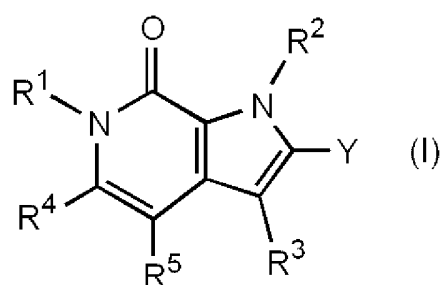
R^cにおける「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0043] R^dにおける「アルキレン基」としては前記のものが挙げられ、好ましくはメチレンが挙げられる。

R^dにおける「アルケニレン基」としては前記のものが挙げられ、好ましくはビニレンが挙げられる。

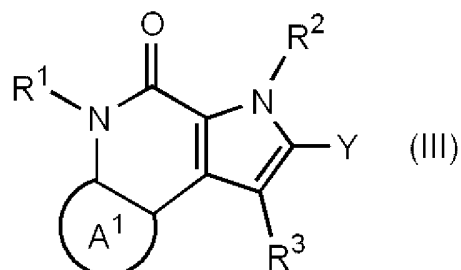
[0044] 「R⁴およびR⁵は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成していてもよい」とは、例えば式(I)：

[0045] [化13]



が、式(III)：

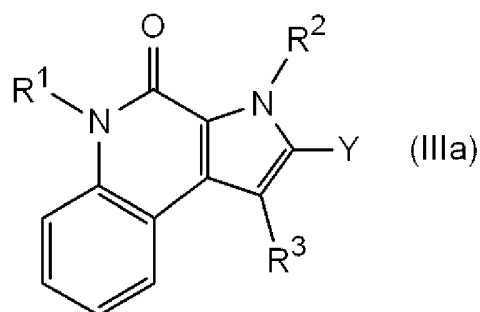
[0046] [化14]



[式中、環A¹は、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。]で表されること等が挙げられる。環A¹の置換基としては、例えばカルボキシ基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。また、環A¹の置換基が生体内等で生物学的または化学的にカルボキシ基に変換せしめられるものであってもよい。

[0047] 「環A¹がベンゼン環を形成する」とは、具体的には式(III)が、式(IIIa)：

[0048] [化15]



で表されることを意味する。

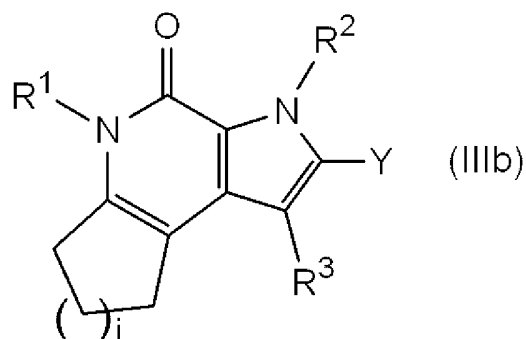
環A¹における「置換されてもよいベンゼン環」部分の置換基としては、前記R¹⁴として表される基の他に、「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したもの等が挙げられる。

環A¹における「置換されてもよいシクロアルケン環」におけるシクロアルケン環としては、例えば、炭素数4から10のシクロアルケン環等が挙げられ、具体的には例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンまたはノルボルニレン等が挙げられる。

「環A¹がシクロアルケン環を形成する」としては、具体的には式(III)が、例えば式(I

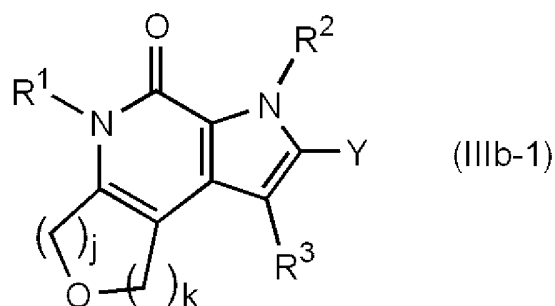
IIb):

[0049] [化16]



[式中、iは0から6の整数を表す。]となること等が挙げられる。また、上記シクロアルケン環に酸素原子を含んでもよく、具体的には、例えば式(IIIb-1):

[0050] [化17]



[式中、jおよびkは、それぞれ0から3の整数を表す。但し、j、kの一方が0の場合、他方は2または3である。]となった化合物等が挙げられる。

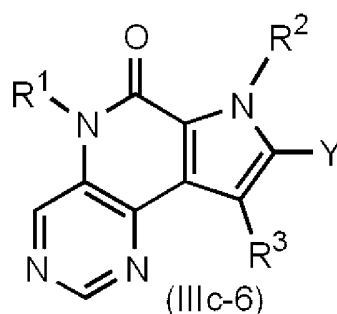
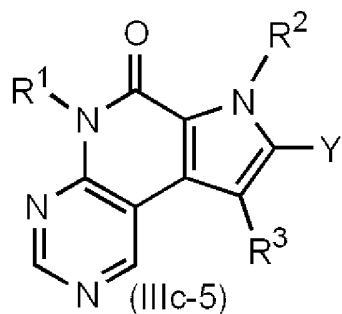
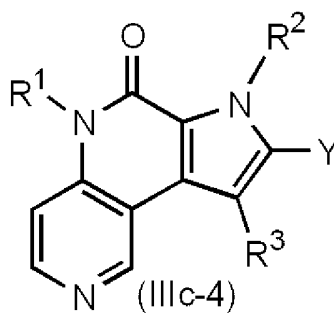
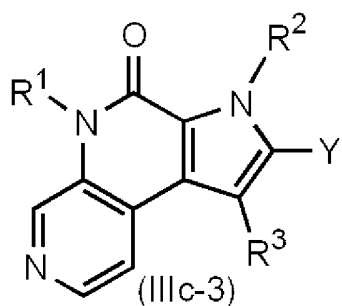
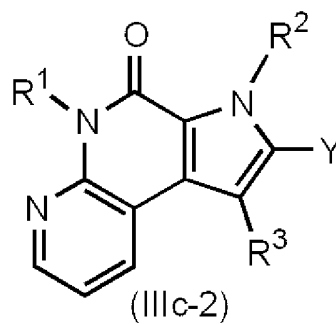
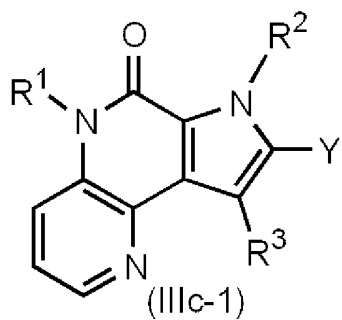
環A¹における「置換されてもよいシクロアルケン環」部分の置換基としては、例えば、アルキル基、アラルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、オキソ基またはフッ素原子等が挙げられる。

[0051] 環A¹における「置換されてもよい5から6員の芳香族複素環」における5から6員の芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし3個のヘテロ原子を含む5から6員の芳香族複素環が挙げられる。具体的には、例えば、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾール等が挙げられる。

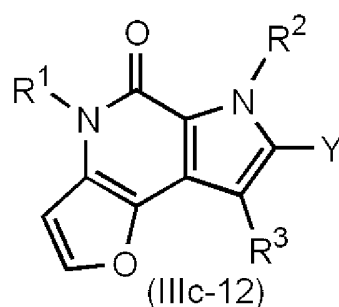
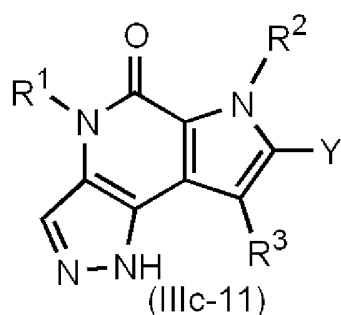
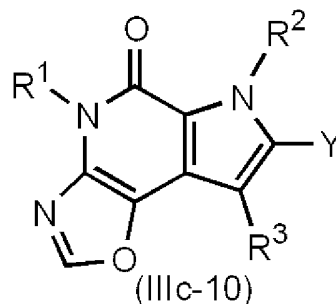
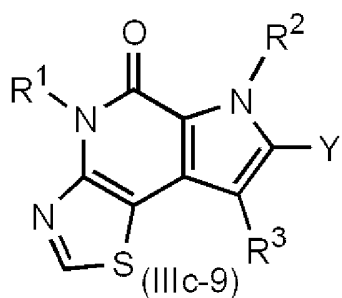
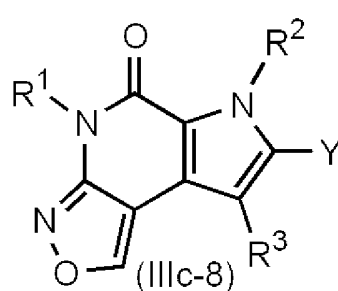
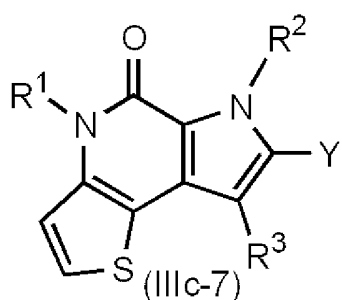
「環Aが5から6員の芳香族複素環を形成する」としては、具体的には式(III)が、例

えば式(IIIc-1)、(IIIc-2)、(IIIc-3)、(IIIc-4)、(IIIc-5)、(IIIc-6)、(IIIc-7)、(IIIc-8)、(IIIc-9)、(IIIc-10)、(IIIc-11)または(IIIc-12)

[0052] [化18]



[0053] [化19]



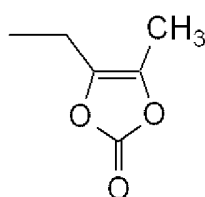
となること等が挙げられる。

環A¹における「置換されてもよい5から6員の芳香族複素環」部分の置換基としては、「置換されてもよいヘテロアール基」における置換基として例示したものの他に、例えば、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ （式中、R^dおよびR^eは、前記記載と同義である。）で表される基等が挙げられる。

[0054] 「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物(I)を再生することができるもの、具体的には、例えば式(I)で表される化合物のアミノ基が、 $-NHQ^x$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Q^xとしては、以下のものが挙げられる。

(1)

[0055] [化20]



(2) -COR²⁶

(3) -COO-CR²⁷(R²⁸)-OCOR²⁹

(4) -COOR³⁰

[式中、R²⁶は水素原子、アルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。R²⁷およびR²⁸は独立して水素原子またはアルキル基を表す。R²⁹は水素原子、アルキル、アリール基またはベンジル基を表す。R³⁰は、アルキル基またはベンジル基を表す。]

好ましいQ^xとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、R²⁷が水素原子であり、R²⁸が水素原子、メチルまたはエチルであり、R²⁹がメチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

[0056] 「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0057] また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

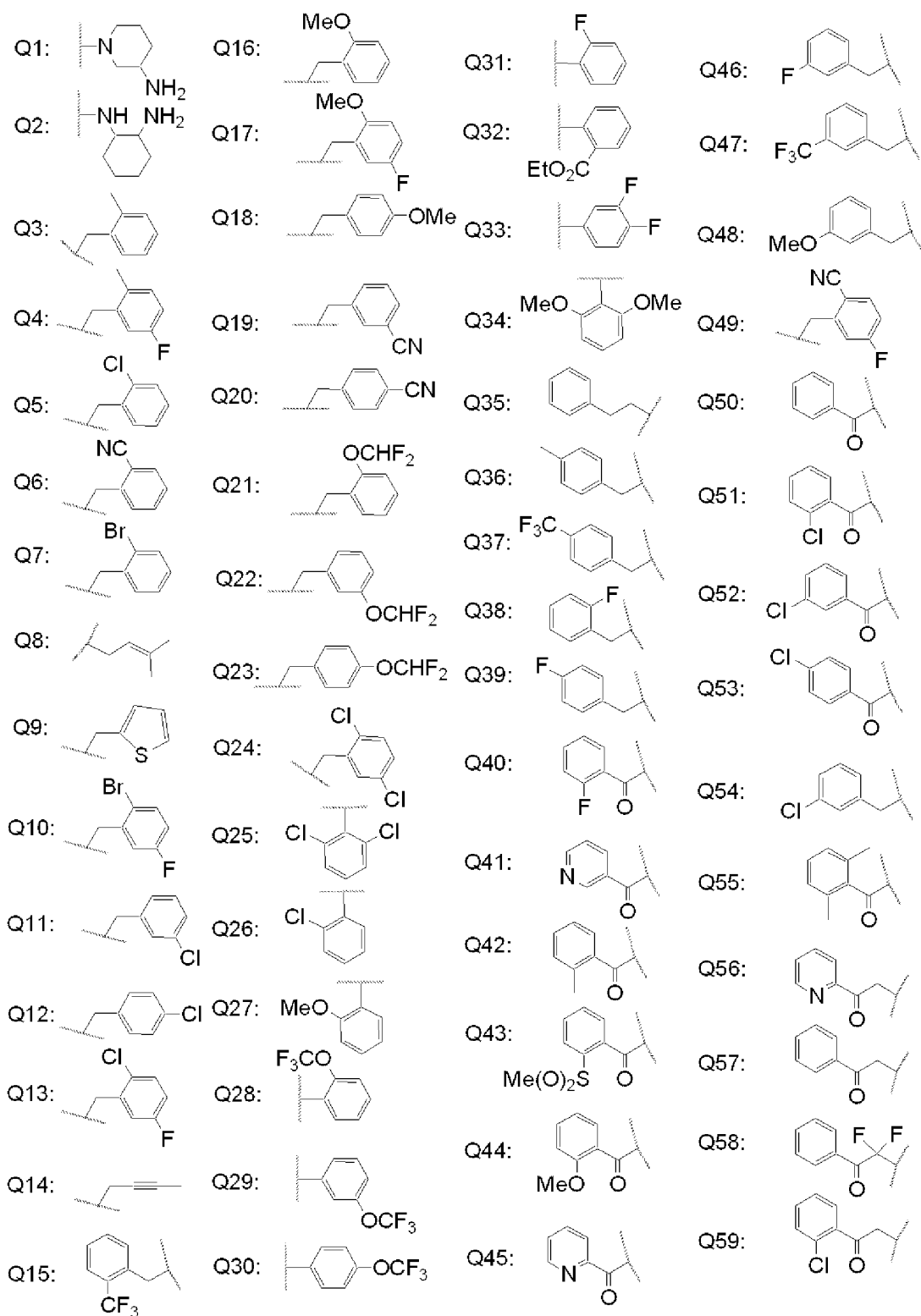
[0058] 本発明化合物の好ましい例として、下記の化合物が例示出来る。なお、下記表中

の例示化合物において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

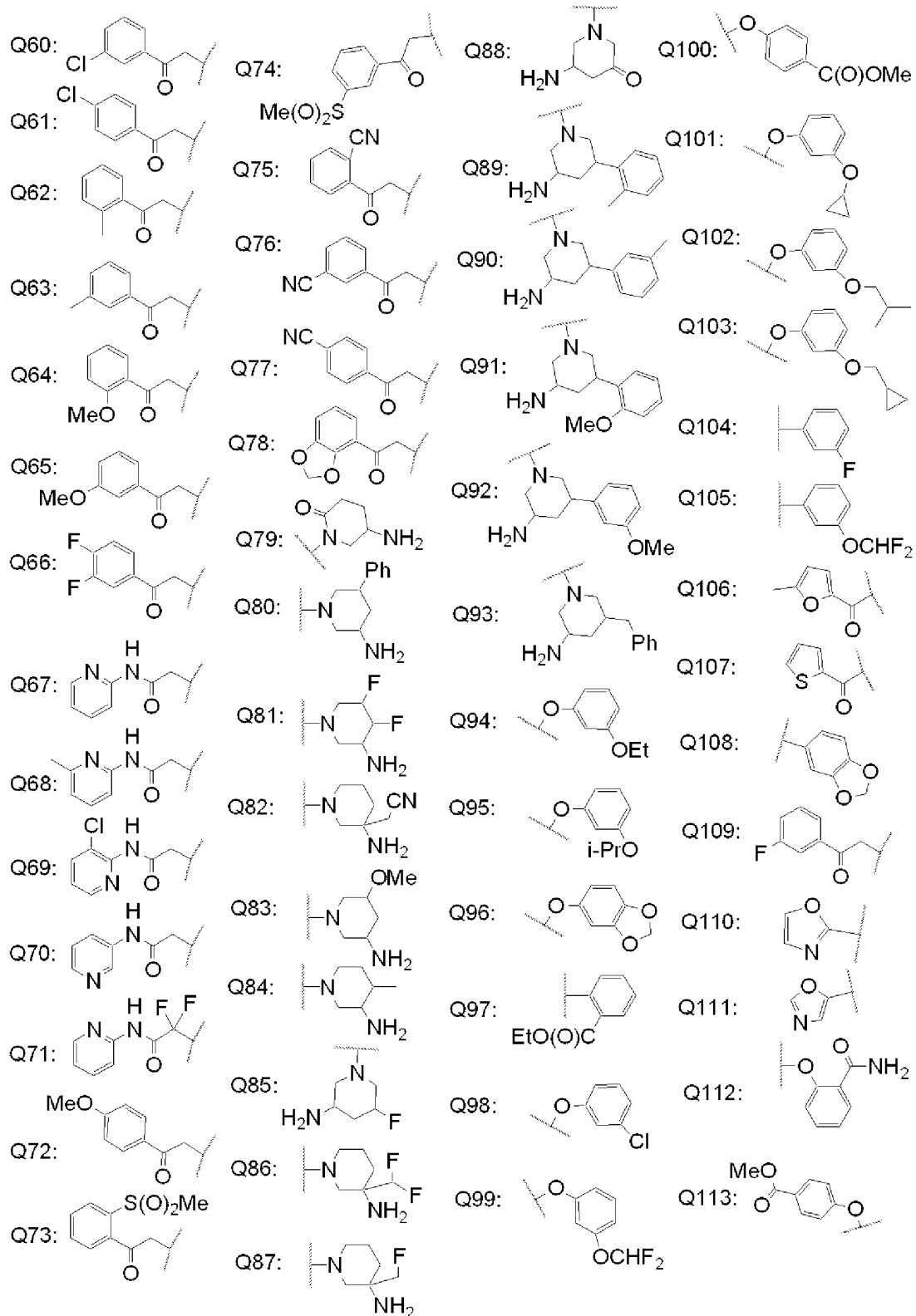
2-Py:2-ピリジル基、3-Py:3-ピリジル基、4-Py:4-ピリジル基、Ph:フェニル基、Et:エチル基、Me:メチル基、n-Pr:n-プロピル基、i-Pr:イソプロピル基、n-Bu:n-ブチル基、t-Bu:tert-ブチル基、Bn:ベンジル基、Ac:アセチル基、cycpro:シクロプロピル基、cycbu:シクロブチル基、cychex:シクロヘキシル基、etoet:エトキシエチル基、meoet:メトキシエチル基、f2etoet:2,2-ジフルオロエトキシエチル基、f2meoet:ジフルオロメトキシエチル基、cycproet:シクロプロピルオキシエチル基、isoproet:イソプロポキシエチル基、ms:メタンスルホニル基、etomet:エトキシメチル基、meomet:メトキシメチル基、f2meomet:ジフルオロメトキシメチル基、f2etomet:2,2-ジフルオロエトキシメチル基。

また、部分構造として以下の略号を用いることもある。

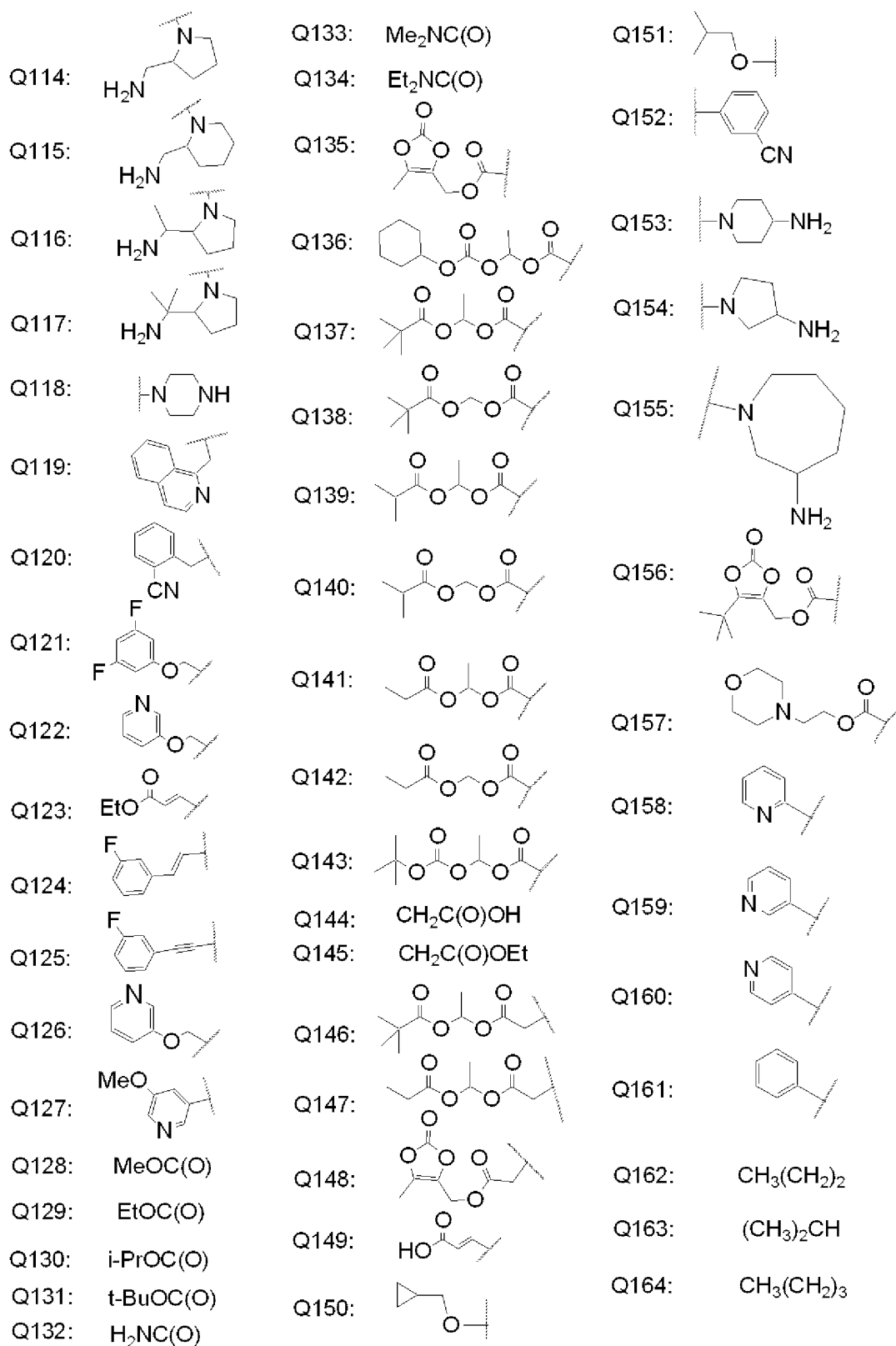
[0059] [化21]



[0060] [化22]

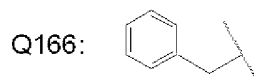


[0061] [化23]

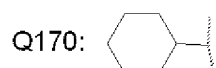
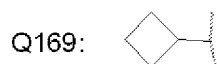
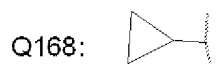


[0062] [化24]

Q165: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$



Q167: $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$



Q171: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

Q172: $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$

Q173: $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$



Q175: $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}(\text{CH}_2)_2$

Q176: $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$

Q177: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$

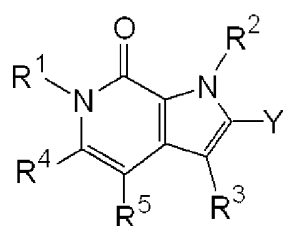
Q178: CH_3OCH_2

Q179: CHF_2OCH_2

Q180: $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$

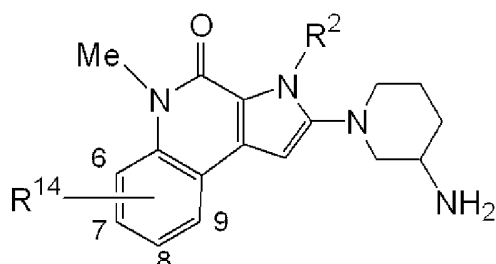
Q181: $\text{CHF}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

[0063] [125]



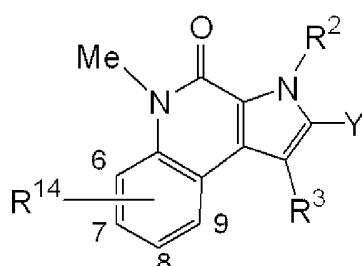
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
1	Me	Q5	H	H	H	Q1	41	Me	Q13	H	CN	Q171	Q1
2	Me	Q13	H	CN	H	Q1	42	Me	Q13	H	CN	Q172	Q1
3	Me	Q13	H	CO ₂ H	H	Q1	43	Me	Q13	H	CN	Q173	Q1
4	Me	Q6	CN	CO ₂ Et	H	Q1	44	Me	Q13	H	CN	Q174	Q1
5	Me	Q7	H	Q135	H	Q1	45	Me	Q13	H	CN	Q175	Q1
6	Me	Q4	H	Q136	H	Q1	46	Me	Q13	H	CN	Q177	Q1
7	Me	Q3	H	Q137	H	Q1	47	Me	Q13	H	CN	Q178	Q1
8	Me	Q13	H	Q138	H	Q1	48	Me	Q13	H	CN	Q179	Q1
9	Me	Q13	H	Q139	H	Q1	49	Me	Q13	H	CN	Q180	Q1
10	Me	Q13	H	Q140	H	Q1	50	Me	Q13	H	CO ₂ H	Q171	Q1
11	Me	Q13	H	Q141	H	Q1	51	Me	Q13	H	Q135	Q171	Q1
12	Me	Q13	H	Q142	H	Q1	52	Me	Q13	H	Q136	Q171	Q1
13	Me	Q13	H	Q143	H	Q1	53	Me	Q13	H	Q138	Q171	Q1
14	Me	Q13	H	Q156	H	Q1	54	Me	Q13	H	Q157	Q171	Q1
15	Me	Q13	H	Q157	H	Q1	55	Me	Q14	H	CN	H	Q1
16	Me	Q13	H	CO ₂ H	H	Q2	56	Me	Q8	H	CN	H	Q1
17	Me	Q13	H	Q135	H	Q2	57	H	Q13	H	CO ₂ H	H	Q1
18	Me	Q13	H	Q136	H	Q2	58	H	Q13	H	Q135	H	Q1
19	Me	Q13	H	Q138	H	Q2	59	H	Q13	H	Q136	H	Q1
20	Me	Q13	H	Q157	H	Q2	60	H	Q13	H	Q138	H	Q1
21	Me	Q13	H	CN	H	Q2	61	H	Q13	H	Q157	H	Q1
22	Me	Q13	H	CO ₂ H	H	Q2	62	H	Q27	H	CO ₂ H	H	Q1
23	Q56	Q13	H	CN	H	Q1	63	H	Q27	H	Q135	H	Q1
24	Q57	Q13	H	CN	H	Q1	64	H	Q27	H	Q136	H	Q1
25	Q60	Q13	H	CN	H	Q1	65	H	Q27	H	Q138	H	Q1
26	Q67	Q13	H	CN	H	Q1	66	H	Q27	H	Q157	H	Q1
27	Q75	Q13	H	CN	H	Q1	67	H	Q27	H	CO ₂ H	H	Q118
28	Q57	Q13	H	CO ₂ H	H	Q1	68	H	Q27	H	Q135	H	Q118
29	Q57	Q13	H	Q135	H	Q1	69	H	Q27	H	Q136	H	Q118
30	Q57	Q13	H	Q136	H	Q1	70	H	Q27	H	Q138	H	Q118
31	Q57	Q13	H	Q138	H	Q1	71	H	Q27	H	Q157	H	Q118
32	Q57	Q13	H	Q157	H	Q1	72	Me	Q13	H	H	CO ₂ H	Q1
33	Q65	Q13	H	CO ₂ H	H	Q1	73	Me	Q3	H	H	Q135	Q1
34	Q65	Q13	H	Q135	H	Q1	74	Me	Q5	CN	H	CO ₂ H	Q1
35	Q65	Q13	H	Q136	H	Q1	75	Me	Q6	CN	H	Q157	Q1
36	Q65	Q13	H	Q138	H	Q1	76	Me	Q3	CO ₂ H	H	H	Q1
37	Q65	Q13	Q7	Q157	H	Q1	77	Me	Q3	Q128	H	H	Q1
38	Me	Q4	Q177	CN	H	Q1	78	Me	Q3	Q135	H	H	Q1
39	Me	Q13	Q178	CN	H	Q1	79	Me	Q13	Q137	CN	H	Q1
40	Me	Q13	CN	CN	H	Q1	80	Me	Q13	Q157	H	H	Q1

[0064] [化26]



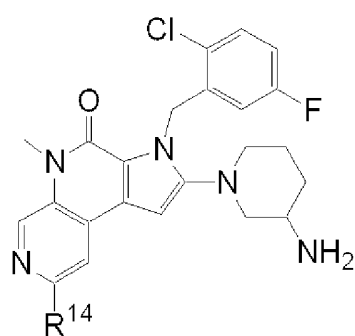
No.	R ²	R ¹⁴	No.	R ²	R ¹⁴
81	Q5	6-CO ₂ H	111	Q5	8-CO ₂ H/7-F
82	Q5	6-Q135	112	Q5	8-Q135/7-F
83	Q5	6-Q136	113	Q5	8-Q136/7-F
84	Q5	6-Q138	114	Q5	8-Q138/7-F
85	Q5	6-Q157	115	Q5	8-Q157/7-F
86	Q5	7-CO ₂ H	116	Q5	8-CO ₂ H/9-OMe
87	Q5	7-Q135	117	Q5	8-Q135/9-OMe
88	Q5	7-Q136	118	Q5	8-Q136/9-OMe
89	Q5	7-Q138	119	Q5	8-Q138/9-OMe
90	Q5	7-Q157	120	Q5	8-Q157/9-OMe
91	Q5	8-CO ₂ H	121	Q5	8-CO ₂ H/9-F
92	Q5	8-Q135	122	Q5	8-Q135/9-F
93	Q5	8-Q136	123	Q5	8-Q136/9-F
94	Q5	8-Q138	124	Q5	8-Q138/9-F
95	Q5	8-Q157	125	Q5	8-Q157/9-F
96	Q13	9-CO ₂ H	126	Q13	9-CO ₂ H/7-CN
97	Q13	9-Q135	127	Q13	9-Q135/7-CN
98	Q13	9-Q136	128	Q13	9-Q136/7-CN
99	Q13	9-Q138	129	Q13	9-Q138/7-CN
100	Q13	9-Q157	130	Q13	9-Q157/7-CN
101	Q5	7-CO ₂ H/8-F	131	Q5	7-CN
102	Q5	7-Q135/8-F	132	Q5	8-CN
103	Q5	7-Q136/8-F	133	Q14	7-CO ₂ H
104	Q5	7-Q138/8-F	134	Q14	7-Q135
105	Q5	7-Q157/8-F	135	Q14	7-Q136
106	Q13	7-CO ₂ H/9-OMe	136	Q14	7-Q138
107	Q13	7-Q135/9-OMe	137	Q14	7-Q157
108	Q13	7-Q136/9-OMe	138	Q14	7-CN
109	Q13	7-Q138/9-OMe	139	Q14	8-CN
110	Q13	7-Q157/9-OMe	140	Q14	8-CO ₂ H

[0065] [化27]

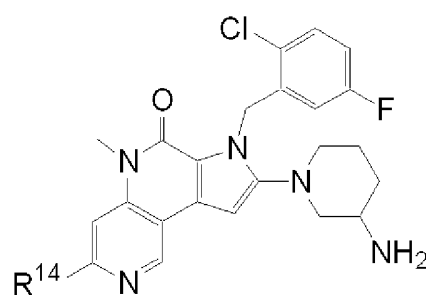


No.	R ²	R ³	R ¹⁴	Y	No.	R ²	R ³	R ¹⁴	Y
141	Q5	H	7-CO ₂ H	Q2	171	Q5	CN	8-CO ₂ H	Q1
142	Q5	H	7-Q135	Q2	172	Q5	CN	8-Q135	Q1
143	Q5	H	7-Q136	Q2	173	Q5	CN	8-Q136	Q1
144	Q5	H	7-Q138	Q2	174	Q5	CN	8-Q138	Q1
145	Q5	H	7-Q157	Q2	175	Q5	CN	8-Q157	Q1
146	Q5	H	7-CO ₂ H	Q153	176	Q6	H	7-CO ₂ H	Q1
147	Q5	H	7-Q135	Q153	177	Q6	H	7-Q135	Q1
148	Q5	H	7-Q136	Q153	178	Q6	H	7-Q136	Q1
149	Q5	H	7-Q138	Q153	179	Q6	H	7-Q138	Q1
150	Q5	H	7-Q157	Q153	180	Q6	H	7-Q157	Q1
151	Q5	H	8-CO ₂ H	Q154	181	Q14	CN	7-CO ₂ H	Q1
152	Q5	H	8-Q135	Q154	182	Q14	CN	7-Q135	Q1
153	Q5	H	8-Q136	Q154	183	Q14	CN	7-Q136	Q1
154	Q5	H	8-Q138	Q154	184	Q14	CN	7-Q138	Q1
155	Q5	H	8-Q157	Q154	185	Q14	CN	7-Q157	Q1
156	Q13	H	7-CO ₂ H	Q114	186	Q14	H	8-CO ₂ H	Q118
157	Q13	H	7-Q135	Q114	187	Q14	H	8-Q135	Q118
158	Q13	H	7-Q136	Q114	188	Q14	H	8-Q136	Q118
159	Q13	H	7-Q138	Q114	189	Q14	H	8-Q138	Q118
160	Q13	H	7-Q157	Q114	190	Q14	H	8-Q157	Q118
161	Q13	H	7-CO ₂ H	Q118	191	Q8	CN	8-CO ₂ H	Q1
162	Q13	H	7-Q135	Q118	192	Q8	CN	8-Q135	Q1
163	Q13	H	7-Q136	Q118	193	Q8	CN	8-Q136	Q1
164	Q13	H	7-Q138	Q118	194	Q8	CN	8-Q138	Q1
165	Q13	H	7-Q157	Q118	195	Q8	CN	8-Q157	Q1
166	Q5	CN	7-CO ₂ H	Q1	196	Q5	H	8-CO ₂ H	Q2
167	Q5	CN	7-Q135	Q1	197	Q5	H	8-Q135	Q2
168	Q5	CN	7-Q136	Q1	198	Q5	H	8-Q136	Q2
169	Q5	CN	7-Q138	Q1	199	Q5	H	8-Q138	Q2
170	Q5	CN	7-Q157	Q1	200	Q5	H	8-Q157	Q2

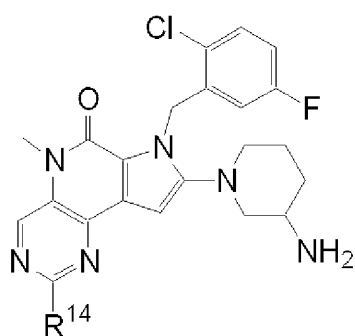
[0066] [化28]



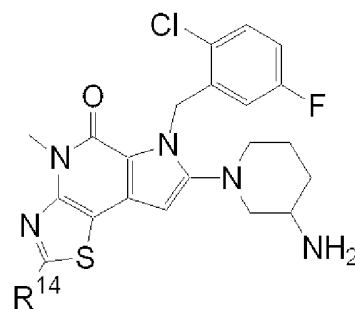
No.	R ¹⁴
201	CO ₂ H
202	Q135
203	Q136
204	Q138
205	Q157
206	Q142
207	CN



No.	R ¹⁴
208	CO ₂ H
209	Q135
210	Q136
211	Q138
212	Q157
213	Q142
214	CN

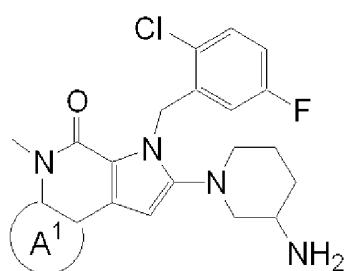


No.	R ¹⁴
215	CO ₂ H
216	Q135
217	Q136
218	Q138
219	Q157
220	Q142
221	CN



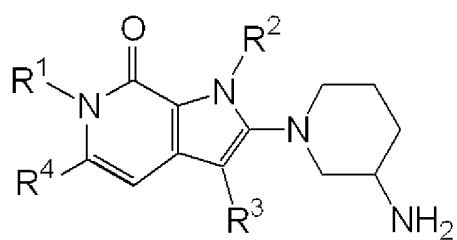
No.	R ¹⁴
222	CO ₂ H
223	Q135
224	Q136
225	Q138
226	Q157
227	Q142
228	CN

[0067] [化29]



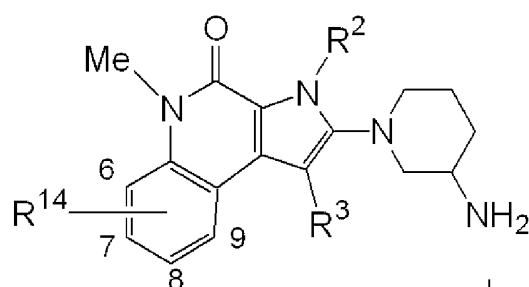
No.		No.		No.	
229		235		241	
230		236		242	
231		237		243	
232		238		244	
233		239		245	
234		240		246	

[0068] [化30]



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
247	Me	Q3	Q178	CO ₂ H	257	Q59	Q13	CN	CO ₂ H
248	Me	Q3	Q178	Q135	258	Q59	Q13	CN	Q135
249	Me	Q3	Q178	Q136	259	Q59	Q13	CN	Q157
250	Me	Q13	Q179	Q138	260	Q59	Q13	CN	Q138
251	Me	Q13	Q179	Q157	261	Q59	Q13	CN	Q136
252	Me	Q13	CO ₂ H	CN	262	Q59	Q26	CN	CO ₂ H
253	Me	Q3	Q167	CN	263	Q59	Q26	CN	Q135
254	Me	Q3	Q167	CO ₂ H	264	Q59	Q26	CN	Q157
255	Me	Q3	Q111	CN	265	Q59	Q26	CN	Q138
256	Me	Q13	Q112	CN	266	Q59	Q26	CN	Q136

[0069] [化31]

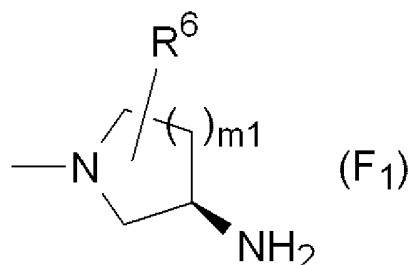


No.	R ²	R ³	R ¹⁴	No.	R ²	R ³	R ¹⁴
267	Q5	H	7-OMe/8-OMe	291	Q5	Q157	7-OMe/8-OMe
268	Q5	H	7-Q178/8-CN	292	Q5	CO ₂ H	7-CN/8-F
269	Q5	H	7-F/8-OMe	293	Q5	Q135	7-CN/8-F
270	Q5	H	8-Q176	294	Q5	Q157	7-CN/8-F
271	Q5	CO ₂ H	7-CN	295	Q5	CO ₂ H	7-OMe/8-F
272	Q5	Q135	7-CN	296	Q5	Q135	7-OMe/8-F
273	Q5	CO ₂ H	8-OMe	297	Q5	Q157	7-OMe/8-F
274	Q5	Q135	8-OMe	298	Q26	CN	8-CO ₂ H
275	Q5	Q157	8-OMe	299	Q26	CN	8-Q135
276	Q5	CO ₂ H	H	300	Q26	CN	8-Q157
277	Q5	CO ₂ H	8-CN	301	Q26	CN	8-Q138
278	Q5	Q157	8-CN	302	Q26	CN	7-CO ₂ H
279	Q5	Q178	8-CO ₂ H	303	Q26	CN	7-Q135
280	Q5	Q178	8-Q135	304	Q26	CN	7-Q157
281	Q5	Q178	8-Q136	305	Q26	CN	7-Q138
282	Q5	Q179	8-Q138	306	Q26	H	8-CO ₂ H
283	Q5	Q179	8-Q157	307	Q26	H	8-Q135
284	Q5	Q167	8-CO ₂ H	308	Q26	H	8-Q157
285	Q5	Q167	8-Q135	309	Q26	H	8-Q138
286	Q5	Q167	8-Q136	310	Q26	H	7-CO ₂ H
287	Q5	Q167	8-Q138	311	Q26	H	7-Q135
288	Q5	Q167	8-Q157	312	Q26	H	7-Q157
289	Q5	CO ₂ H	7-OMe/8-OMe	313	Q26	H	7-Q138
290	Q5	Q135	7-OMe/8-OMe				

[0070] 上記の化合物番号1～313の化合物において、項[1]記載のYに相当する部分が、無置換もしくは置換の3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の(3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式(F₁)で表される絶対配置を有する二環性

ピロール誘導体が、より好ましい。

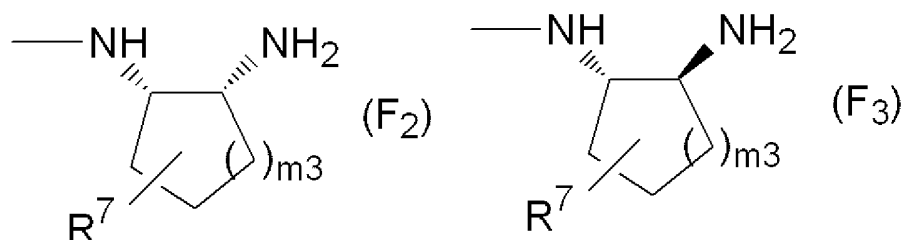
[0071] [化32]



(式中、 m_1 および R^6 は項[1]記載と同義である。)

また、上記の化合物番号1~313の化合物において、項[1]記載のYに相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式(F_2)または式(F_3)で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

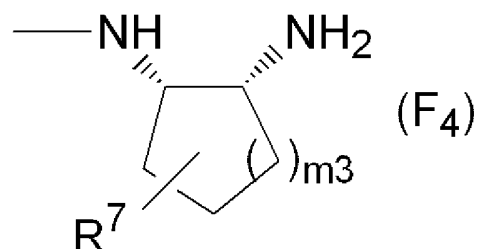
[0072] [化33]



(式中、 m_3 および R^7 は項[1]記載と同義である。)

また、1位および2位アミノ基が下記式(F_4)で表される絶対配置を有する化合物がさらに好ましい。

[0073] [化34]

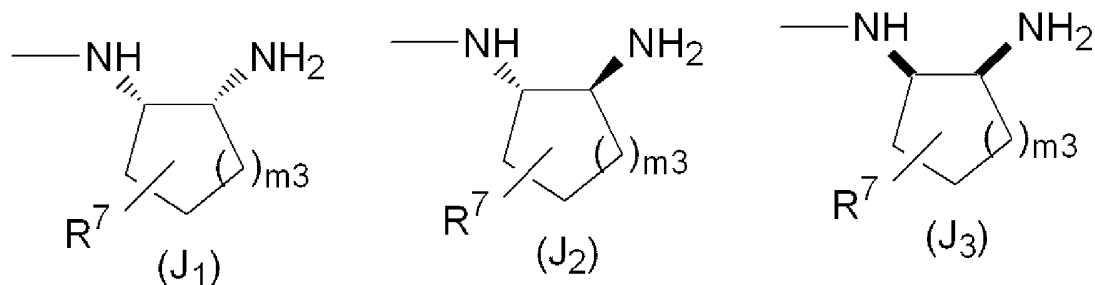


(式中、 m_3 および R^7 は項[1]記載と同義である。)

[0074] なお、以下の記載中、式(J_1)および式(J_2)のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式(J_3)のように結合を太線で表記し

た場合はアミノ基の相対配置(例えば式(J₃)は(±)-cis体を表す)を表すものとする。

[0075] [化35]



(式中、m₃およびR⁷は項[1]記載と同義である。)

[0076] 上記の化合物番号1~313の化合物において、項[1]記載の式(I)で表される化合物において、「アルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、R^dおよびR^eは、前記記載と同義である。)を式中含む化合物は、生体内における生理条件下、酵素による酸化、還元、加水分解等、あるいは胃酸等による加水分解により、当該置換基が、それぞれ「カルボキシ基」に変化することもある。

[0077] 以下に、本発明における式(I)で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

Alloc: アリルオキシカルボニル基

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

Cbz: ベンジルオキシカルボニル基

TMS: トリメチルシリル基

TBS: tert-ブチルジメチルシリル基

SEM: 2-[(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基

Ac: アセチル基

Me: メチル基

Et: エチル基

Pr:プロピル基

i-Pr:イソプロピル基

Bu:ブチル基

i-Bu:イソブチル基

t-Bu:t-ブチル基

Ph:フェニル基

Bn:ベンジル基

Ms:メタンスルホニル基

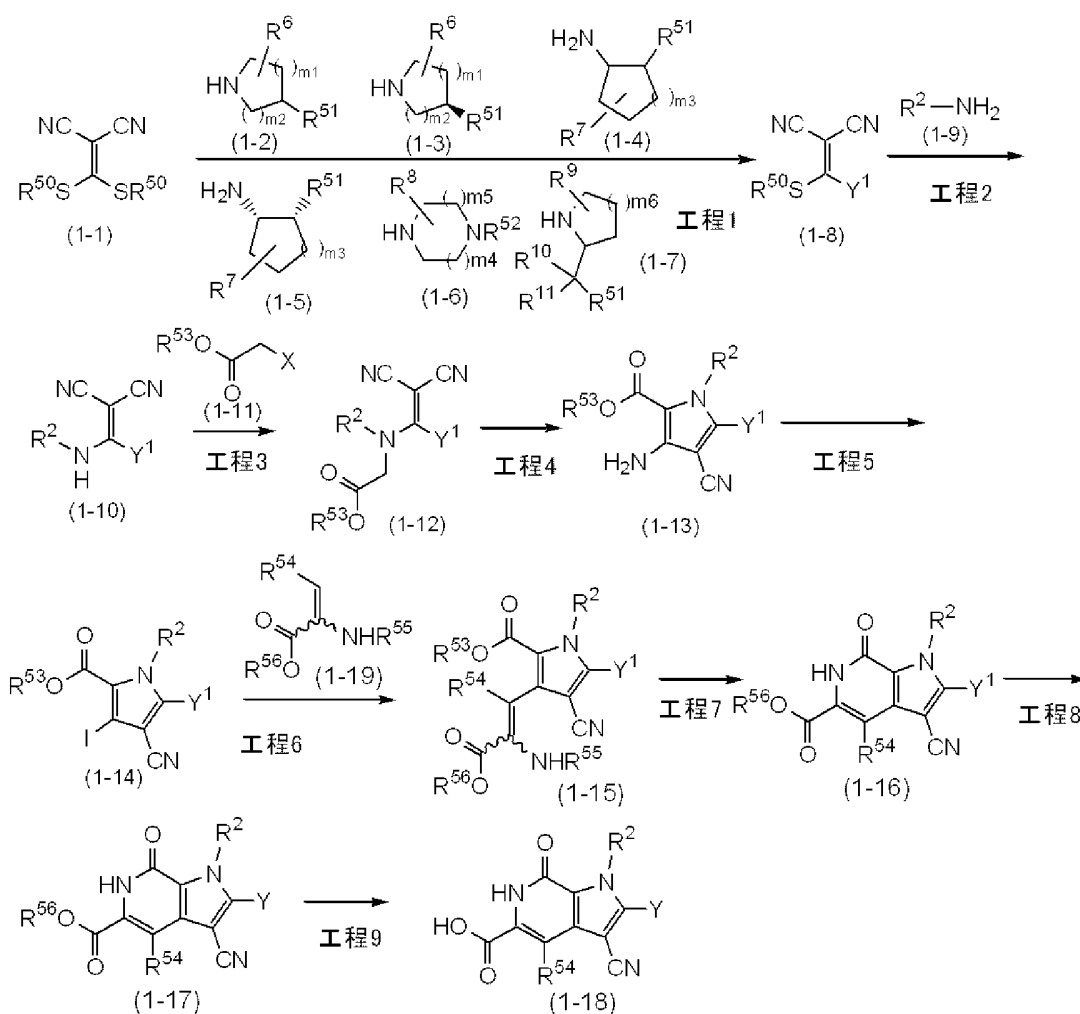
TFA:トリフルオロ酢酸

[0078] 式(I)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

[0079] 製造法1

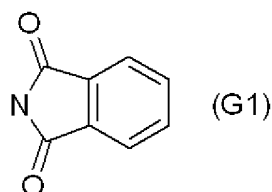
式(I)で表される化合物のうち、式(1-17)および式(1-18)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0080] [化36]



[式中、m1、m2、m3、m4、m5、m6、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびYは前記記載と同義であり、Xは、脱離基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンシルホニルオキシ、トリフルオロメタンシルホニルオキシまたはp-トルエンシルホニルオキシ等)を表し、R⁵⁰は、アルキル基を表し、R⁵¹は、NHAlloc、N=C(Ph)₂、NHBoc、NHCbzまたは下記式(G1)

[0081] [化37]



を表し、R⁵²は、Alloc、BocまたはCbzを表し、R⁵³は、アルキル基を表し、R⁵⁴は、水素原子、または「置換されてもよいアルキル基」を表し、R⁵⁵は、アセチルまたはベンゾ

イルを表し、R⁵⁶は、アルキル基を表し、Y¹は、項[1]記載のYにおける1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を表す。]

1) 工程1

化合物(1-8)は、化合物(1-1)と、化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)および化合物(1-7)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、有機塩基(1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等)、または無機塩基(ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、または水素化ナトリウム等)が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)および化合物(1-7)の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~2当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約120℃の範囲から選択することができる。

化合物(1-2)は、後に述べる製造法33記載の方法によって、化合物(1-3)は、後に述べる製造法34記載の方法によって、化合物(1-5)は、後に述べる製造法35記載の方法によって、化合物(1-6)は、後に述べる製造法36記載の方法によって、それぞれ製造することができる。また、化合物(1-6)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えばSynthesis 391 (1994)、Org. Lett. 5, 1591 (2003)、Synthesis 1065 (1992)、Synlett 755 (2002)、J. Org. Chem. 56, 3063 (1991)、J. Org. Chem. 60, 4177 (1995)、およびJ. Org. Chem. 57, 6653 (1992)等)に記載の方法によって、製造することができる。化合物(1-7)は、文献(例えばJ. Org. Chem. 61, 6700 (1996)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、製造することができる。

2) 工程2

化合物(1-10)は、化合物(1-8)と化合物(1-9)を、不活性溶媒中反応させることにより製造される。化合物(1-9)の使用量としては、化合物(1-8)に対して、通常1当量～過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、有機塩基(1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン, 1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノールまたは2-プロパノール等)、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

3) 工程3

化合物(1-12)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-10)と化合物(1-11)を反応させることにより製造することができる(例えば、J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)、およびJ. Med. Chem. 38, 3838 (1995) 等参照)。化合物(1-11)の使用量としては、化合物(1-10)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-10)に対して通常1～3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約180℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(1-12)の製造において、一般に $R^{53}OC(O)CH_2$ 基が異なる窒素原

子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の方法で容易に除くことができる。

4) 工程4

化合物(1-13)は、不活性溶媒中、化合物(1-12)と塩基を反応させることにより製造することができる(例えばWO02/068420等参照)。塩基としては、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)等が挙げられ、好適には、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-12)に対して通常1~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度としては、約-10°C~約100°Cの範囲から選択することができる。

5) 工程5

文献(例えば、J. Med. Chem. 34, 778 (1991)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-13)から化合物(1-14)を製造することができる。

6) 工程6

文献(例えば Tetrahedron Letters 43, 5079 (2002) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(1-15)を製造することができる。

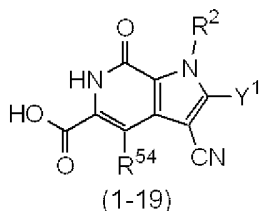
7) 工程7

化合物(1-16)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-15)を反応させることにより製造することができる。添加物としては、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはt-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-15)に対し通常1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、

約10°C～約100°Cの範囲から選択することができる。

本工程において、化合物(1-16)のR⁵⁶OC(O)基が加水分解され、CO₂H基に変換された化合物(1-19)：

[0082] [化38]



が生成した場合には、文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(1-19)から化合物(1-16)を製造することができる。

8) 工程8

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(1-17)を製造することができる。

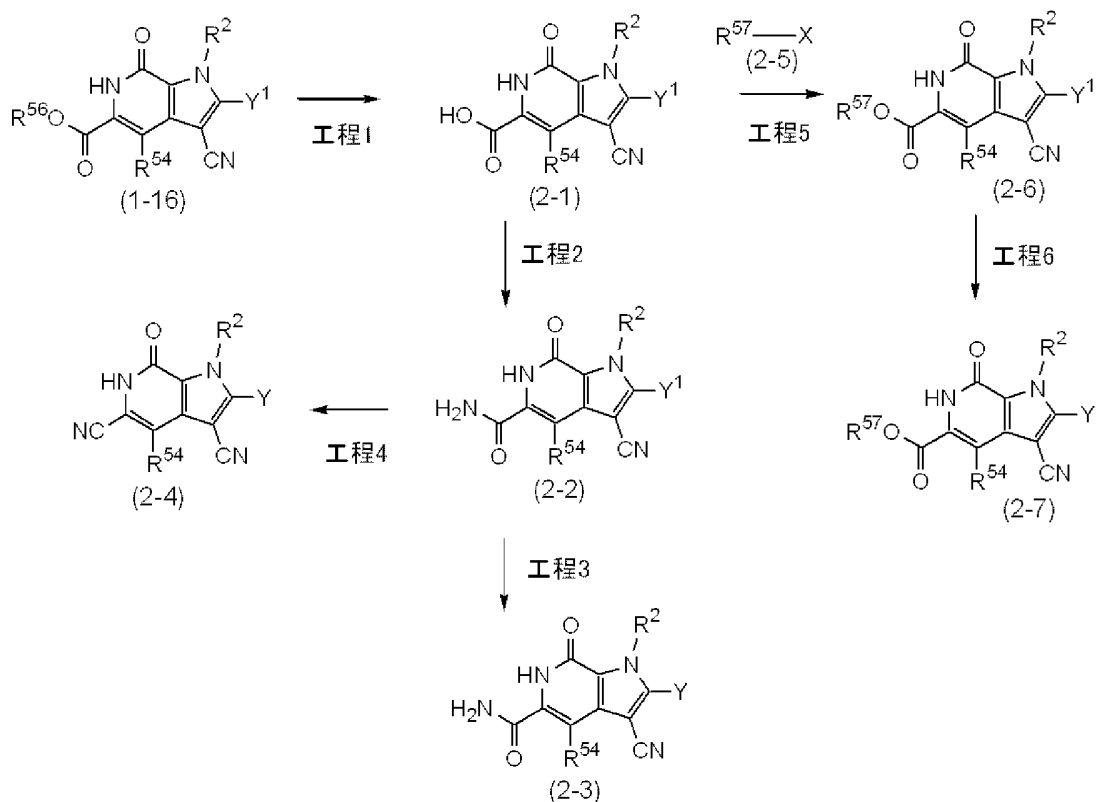
9) 工程9

文献(例えば、J. Org. Chem. 61, 215 (1996)、J. Org. Chem. 61, 9437 (1996)およびJ. Org. Chem. 59, 6147 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-17)から化合物(1-18)を製造することができる。

[0083] 製造法2

式(I)で表される化合物のうち、式(2-3)、式(2-4)および式(2-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0084] [化39]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{56} 、 X 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{57}OC(O)$ は、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリアルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」、または式: $R^{\circ}OC(O)$ を表す。 R° は前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(2-1)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Heterocycles 53, 797 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 739 (1997)およびOrg. Prep. Proced. Int. 26, 429 (1994)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(2-2)を製造することができる。

本工程において、化合物(2-2)のBoc基が脱保護された化合物(2-3)が生成した場合には、文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(2

−3)から化合物(2−2)を製造することができる。

3) 工程3

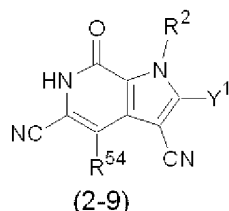
製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2−2)から化合物(2−3)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えば、Synth. Commun. 22, 2811 (1992)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(2−2)から化合物(2−4)を製造することができる。

本工程において、化合物(2−4)のYにおける1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を示す式

[0085] [化40]



[式中、 R^2 、 R^{54} および Y^1 は、前記記載と同義である。]で表される化合物(2−9)が生成した場合には、製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2−9)から化合物(2−4)を製造することができる。

5) 工程5

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2−1)から化合物(2−6)を製造することができる。化合物(2−5)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えば、WO03/027098、WO00/06581、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

6) 工程6

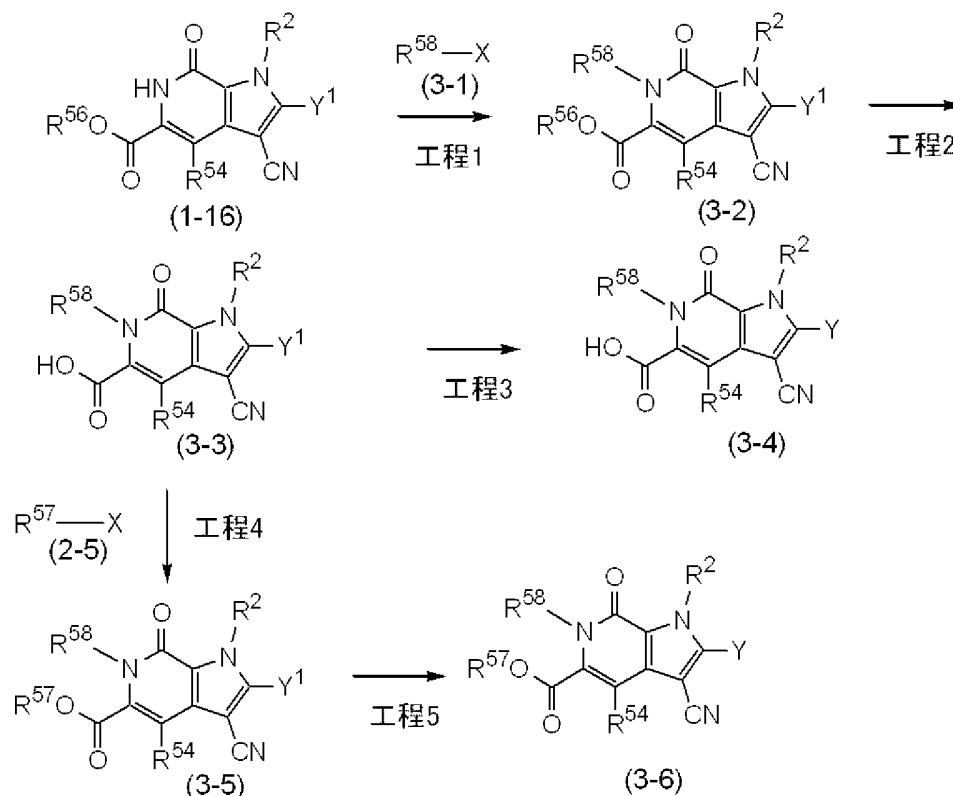
製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2−6)から化合物(2−7)を製造することができる。

[0086] 製造法3

式(I)で表される化合物のうち、式(3−4)および式(3−6)で表される化合物また

はその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0087] [化41]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 X 、 Y および Y^1 は、前記記載と同義であり、 R^{58} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表す。]

1) 工程1

化合物(3-2)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(1-16)を化合物(3-1)と反応させることにより製造することができる。化合物(3-1)の使用量としては、化合物(1-16)に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(*t*-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-16)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランま

たは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10°C～約100°Cの範囲から選択することができる。

2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(3-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(3-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(3-5)を製造することができる。

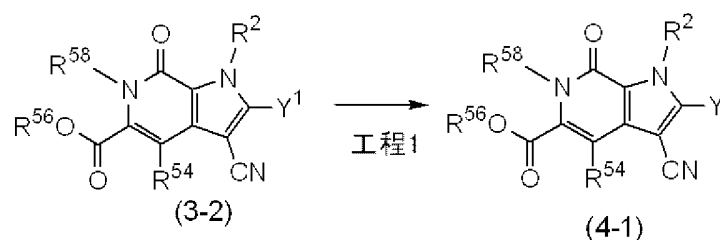
5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-5)から化合物(3-6)を製造することができる。

[0088] 製造法4

式(I)で表される化合物のうち、式(4-1)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0089] [化42]



[式中、R²、R⁵⁴、R⁵⁶、R⁵⁸、Y¹およびYは、前記記載と同義である。]

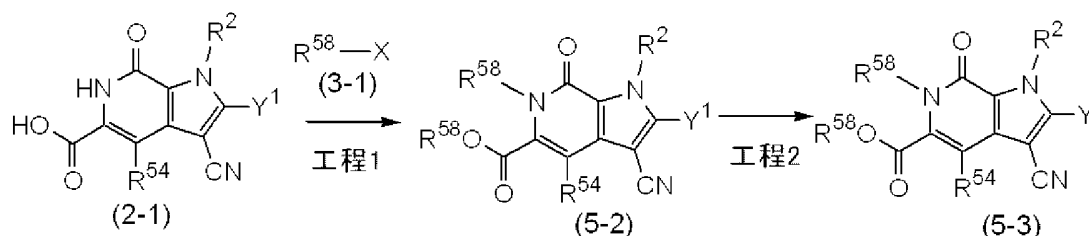
1) 工程1

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(4-1)を製造することができる。

[0090] 製造法5

式(I)で表される化合物のうち、式(5-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0091] [化43]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{58} 、 X 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(5-2)を製造することができる。

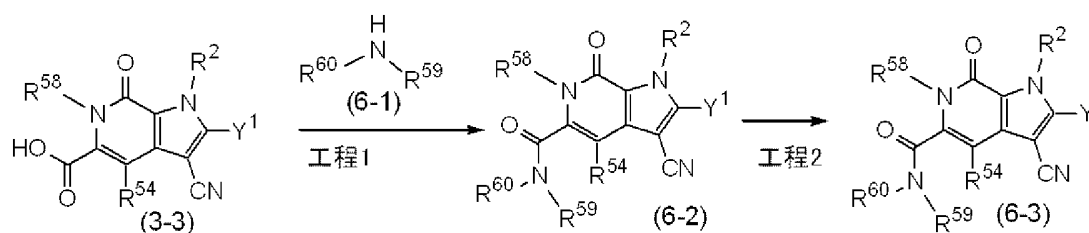
2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(5-2)から化合物(5-3)を製造することができる。

[0092] 製造法6

式(I)で表される化合物のうち、式(6-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0093] [化44]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{58} 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{59}R^{60}NC(O)$ は、「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(6-2)を製造することができる。

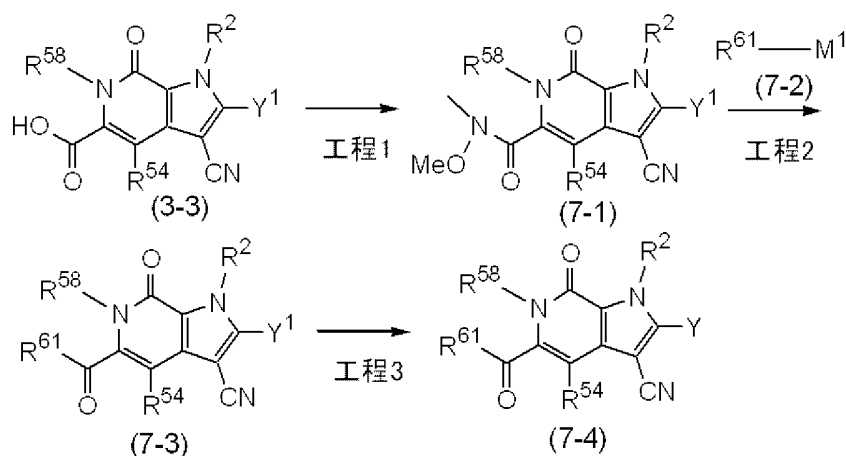
2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(6-2)から化合物(6-3)を製造することができる。

[0094] 製造法7

式(I)で表される化合物のうち、式(7-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0095] [化45]



[式中、R²、R⁵⁴、R⁵⁸、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、M¹は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表し、C(O)R⁶¹は、「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」、または「置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基」を表す。]

1) 工程1～工程2

文献(例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)およびTetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(7-3)を製造することができる。

化合物(7-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

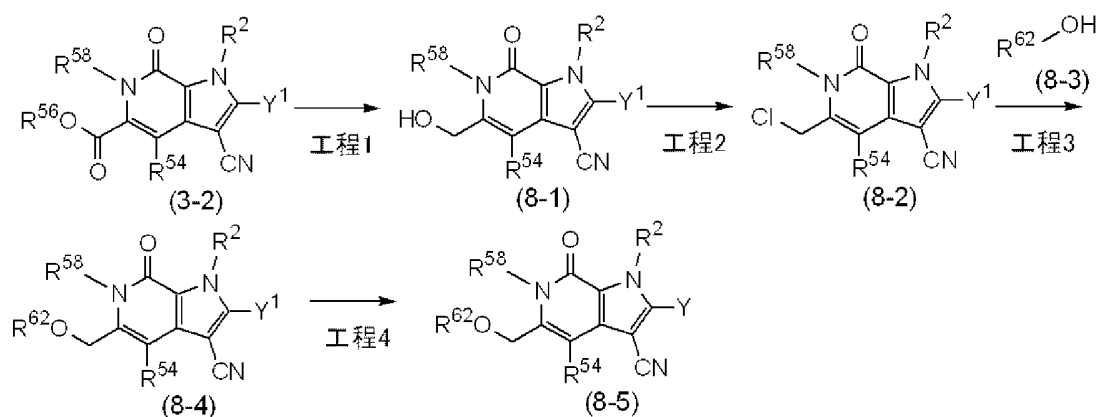
2) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-4)を製造することができる。

[0096] 製造法8

式(I)で表される化合物のうち、式(8-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0097] [化46]



[式中、R²、R⁵⁴、R⁵⁶、R⁵⁸、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、R⁶²Oは、「置換されてもよいアルキル基」における置換基として示される「置換されてもよいアリールオキシ基」または「置換されてもよいアルコキシ基」を表す。]

1) 工程1

実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(8-1)を製造することができる。

2) 工程2

実験化学講座(日本化学会編、丸善)19巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-1)から化合物(8-2)を製造することができる。

3) 工程3

実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-2)から化合物(8-4)を製造することができる。

4) 工程4

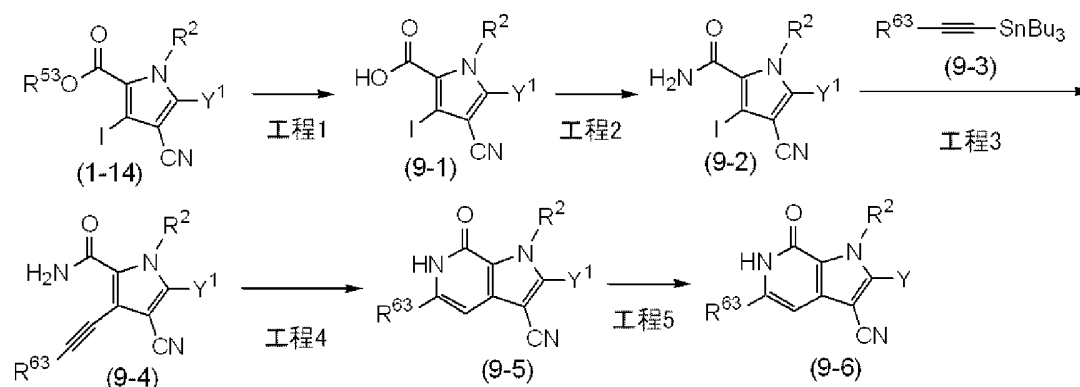
製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-

4)から化合物(8-5)を製造することができる。

[0098] 製造法9

式(I)で表される化合物のうち、式(9-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0099] [化47]



[式中、 R^2 、 R^{53} 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 R^{63} は、水素原子、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラールキル基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、もしくはトリメチルシリル基を表す。]

1) 工程1

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(9-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法2における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(9-2)を製造することができる。

3) 工程3~4

文献(例えば、Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996)、J. Med. Chem. 34, 778 (1991)およびTetrahedron 49,557 (1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-2)から化合物(9-5)を製造することができる。また、工程3については、文献(例えば、Chem. Rev. 103, 1979 (2003)およびChem. Rev. 103, 1875 (2003)等)に

記載された製造法を参考にすることもできる。

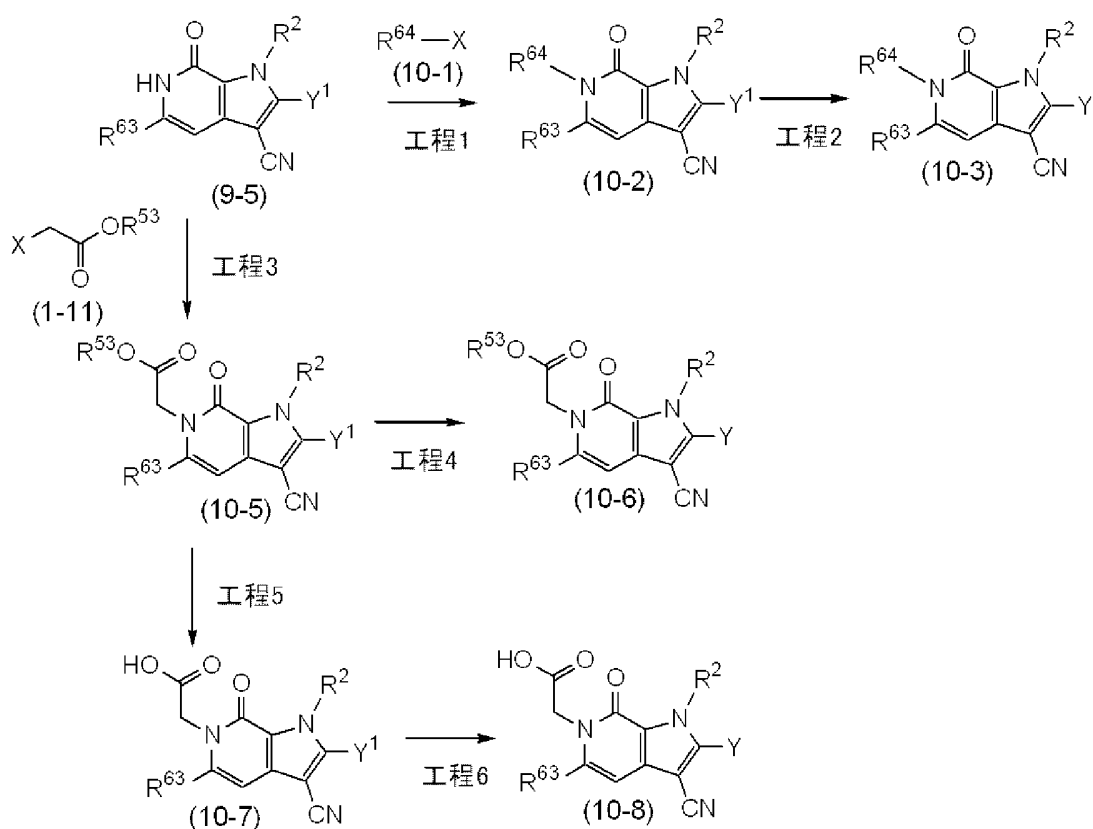
4) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(9-6)を製造することができる。

[0100] 製造法10

式(I)で表される化合物のうち、式(10-3)、式(10-6)および式(10-8)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0101] [化48]



[式中、R²、R⁵³、R⁶³、X、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、R⁶⁴は、メチル、エチル、プロピル、または2-プロピルを表す。]

1) 工程1

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(10-2)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(10-5)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-6)を製造することができる。

5) 工程5

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-7)を製造することができる。

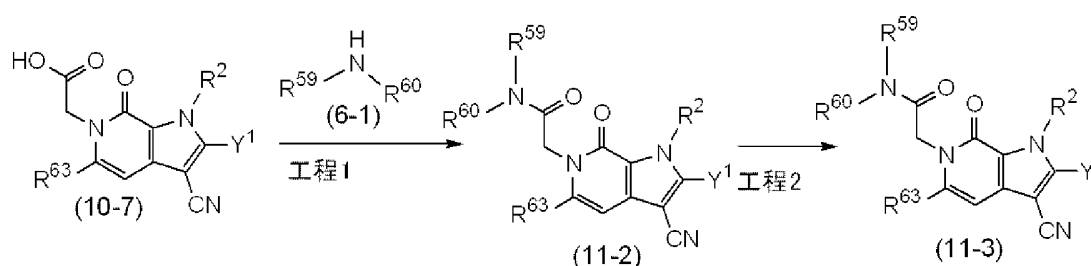
6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(10-8)を製造することができる。

[0102] 製造法11

式(I)で表される化合物のうち、式(11-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0103] [化49]



[式中、R²、R⁶³、R⁵⁹、R⁶⁰、Y¹およびYは、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(11-2)を製造することができる。

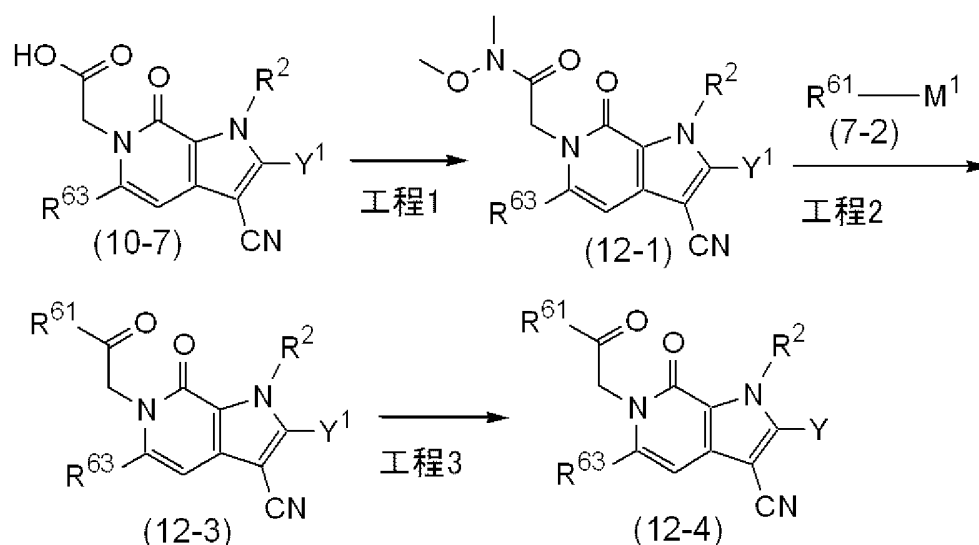
2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(11-2)から化合物(11-3)を製造することができる。

[0104] 製造法12

式(I)で表される化合物のうち、式(12-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0105] [化50]



[式中、R²、R⁶¹、R⁶³、M¹、Y¹およびYは、前記記載と同義である。]

1) 工程1～工程2

製造法7における工程1～工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(12-3)を製造することができる。化合物(12-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

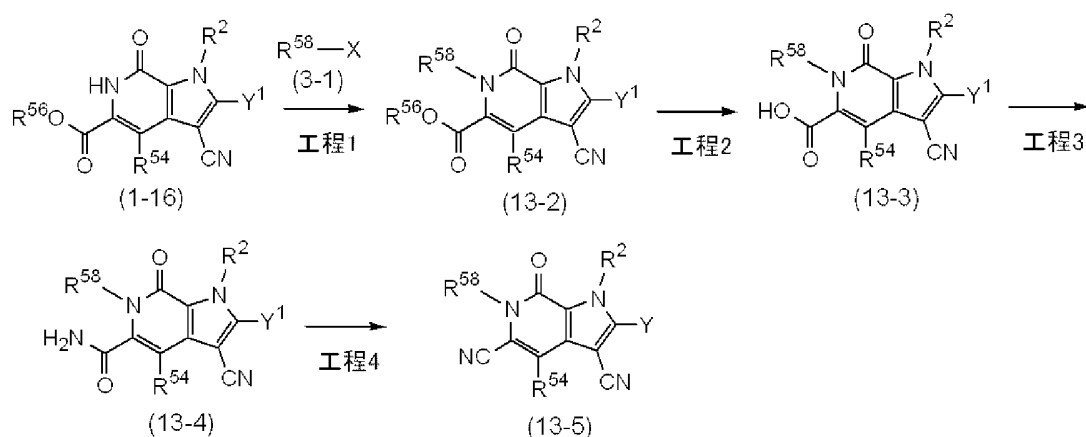
2) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-3)から化合物(12-4)を製造することができる。

[0106] 製造法13

式(I)で表される化合物のうち、式(13-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0107] [化51]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{56} 、 R^{58} 、 X 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(13-2)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-2)から化合物(13-3)を製造することができる。

3) 工程3

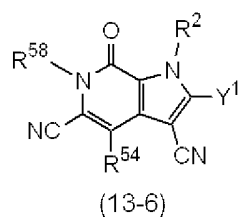
製造法2における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(13-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法2における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-4)から化合物(13-5)を製造することができる。

本工程において、化合物(13-5)の Y における1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を示す式

[0108] [化52]



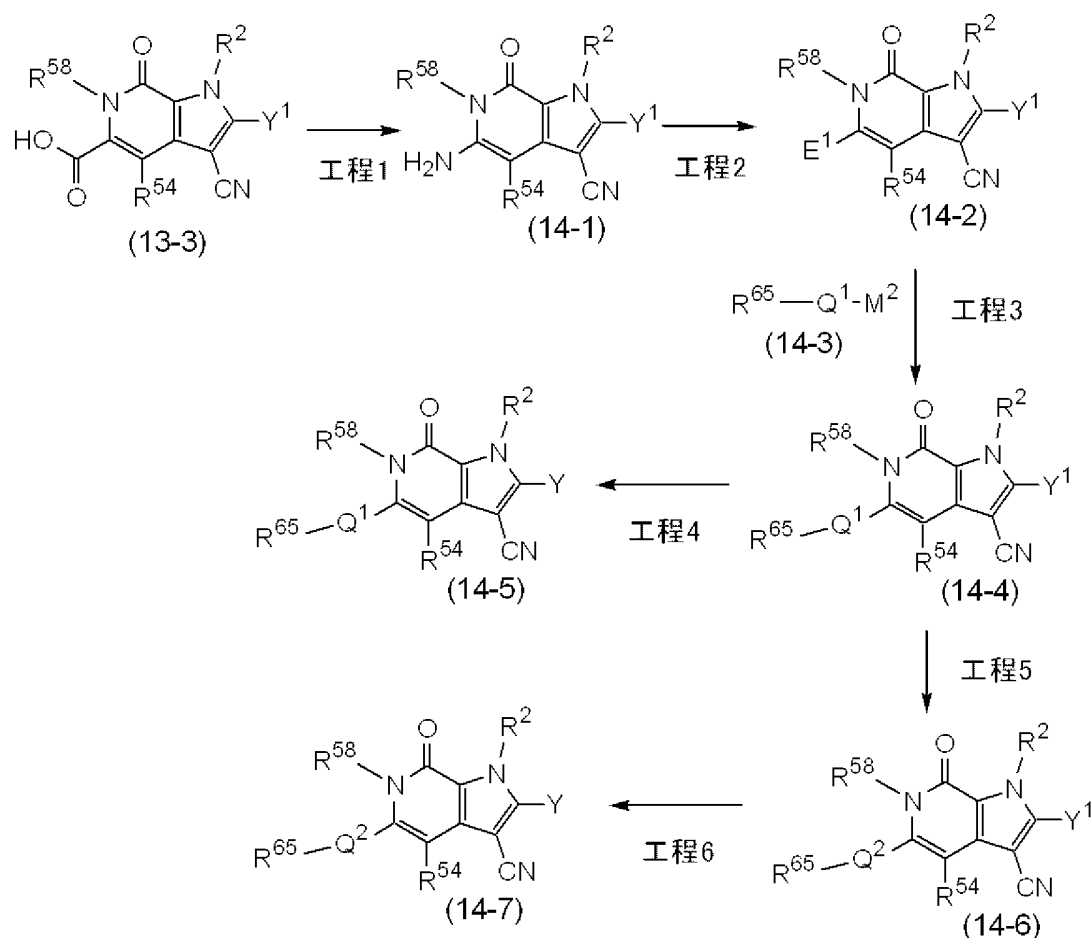
[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{58} 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義である。]で表される化合物(13

—6)が生成した場合には、製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-6)から化合物(13-5)を製造することができる。

[0109] 製造法14

式(I)で表される化合物のうち、式(14-5)および式(14-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0110] [化53]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{58} 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{65}-Q^1$ は、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{65}-Q^2$ は、「置換されてもよいアリールスルホニル基」を表し、 E^1 は、塩素原子または臭素原子を表し、 M^2 は、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

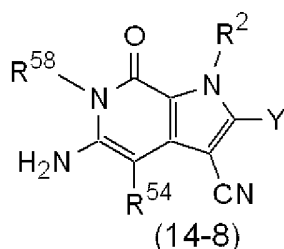
1) 工程1

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publ

isher Inc. (1989)およびEur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(14-1)を製造することができる。

本工程において、化合物(14-1)のY¹における保護基としてBoc基が脱保護された状態を示す式:

[0111] [化54]



[式中、R²、R⁵⁴、R⁵⁸およびYは、前記記載と同義である。]で表される化合物(14-8)が生成した場合には、以下の方法によって、化合物(14-1)を製造することができる。すなわち、化合物(14-8)と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量としては、化合物(14-8)に対し、通常3~6当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウム等の無機塩基、またはトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約40℃の範囲から選択される。

2) 工程2

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-1)から化合物(14-2)を製造することができる。本工程において、化合物(14-2)のBoc基が脱保護された場合には、製造法14における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、Boc化を行い、化合物(14-2)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Heterocycles 52, 253 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-2)から化合物(14-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-4)から化合物(14-5)を製造することができる。

5) 工程5

化合物(14-4)の Q^1 が硫黄原子の場合、文献(例えば、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)およびEur. J. Org. Chem. 1353 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-4)の Q^1 (すなわちS)を Q^2 (すなわち SO_2)に変換した化合物(14-6)を製造することができる。

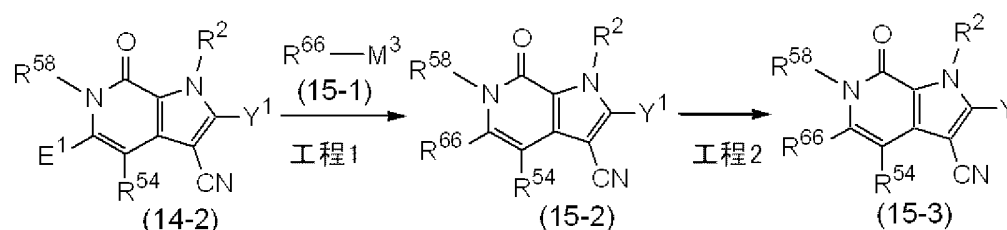
6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-6)から化合物(14-7)を製造することができる。

[0112] 製造法15

式(I)で表される化合物のうち、式(15-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0113] [化55]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{58} 、 E^1 、 Y^1 およびYは、前記記載と同義であり、 R^{66} は、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 M^3 は、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボランまたは $B(OR^{300})_2$ (式中、 R^{300} は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。)を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Angew. Chem. Int Ed. Engl. 25, 508 (1986)、Chem. Rev. 95, 2457 (1995)、Org. Lett. 26, 4263 (2001)、Tetrahedron 58, 10137 (2002)およびJ. Org. Chem. 66, 9033 (2001) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(14-2)

)から化合物(15-2)を製造することができる。

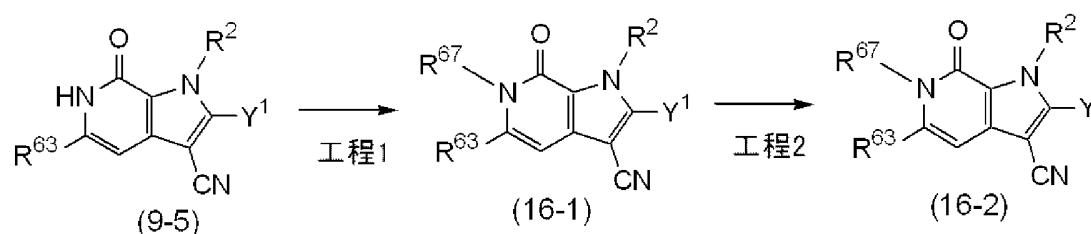
2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(15-3)を製造することができる。

[0114] 製造法16

式(I)で表される化合物のうち、式(16-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0115] [化56]



[式中、R²、R⁶³、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、R⁶⁷は、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Tetrahedron 55, 12757 (1999)、Tetrahedron Lett. 43, 3091 (2002) およびChem. Pharm. Bull. 45, 719 (1997)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-5)から化合物(16-1)を製造することができる。

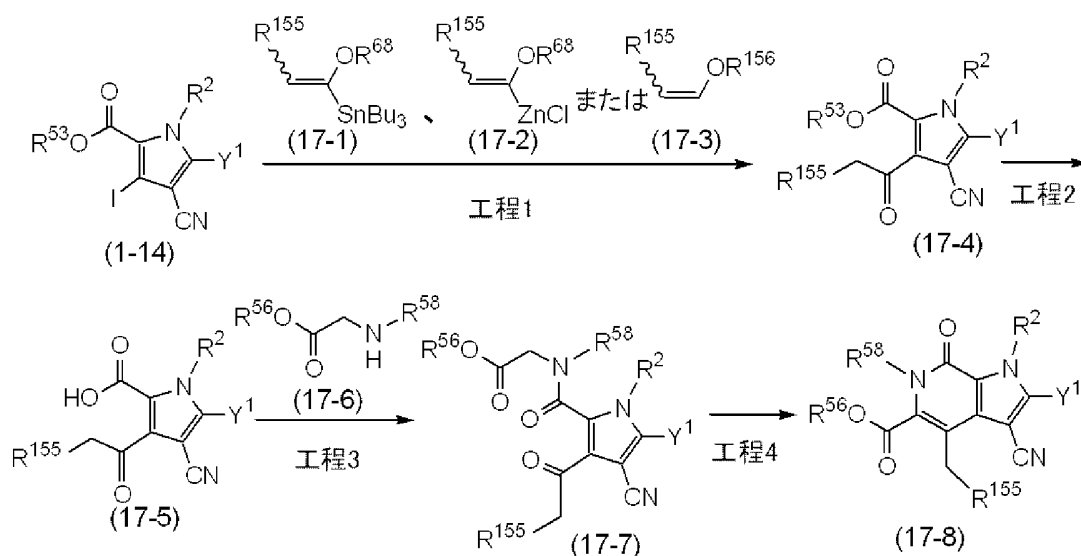
2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(16-1)から化合物(16-2)を製造することができる。

[0116] 製造法17

製造法3記載の化合物(3-2)で表される化合物のうち、式(17-8)で表される化合物は、例えば下記製造法に従って製造することができる。

[0117] [化57]



[式中、 R^2 、 R^{54} 、 R^{56} 、 R^{58} 、および Y^1 は前記記載と同義であり、 R^{68} または R^{156} は、アルキル基を表し、 R^{155} は、水素原子、または「置換されてもよいアルキル基」を表す。]

1) 工程1

化合物(17-1)を用いた場合、文献(Tetrahedron 60, 12177 (2004)、Tetrahedron Letters 45, 2389 (2004)、Tetrahedron Letters 45, 2343 (2004)、Tetrahedron Letters 45, 461 (2004)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(17-4)を製造することができる。

化合物(17-2)を用いた場合、文献(Chem. Rev. 103, 4095 (2003)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(17-4)を製造することができる。

化合物(17-3)を用いた場合、文献(Tetrahedron: Asymmetry 11, 1405 (2000)、Eur. J. Org. Chem. 671 (1998)、Tetrahedron Letters 45, 1885 (2004)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(17-4)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(17-4)から化合物(17-5)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publ

isher Inc. (1989)等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(17-5)から化合物(17-7)を製造することができる。

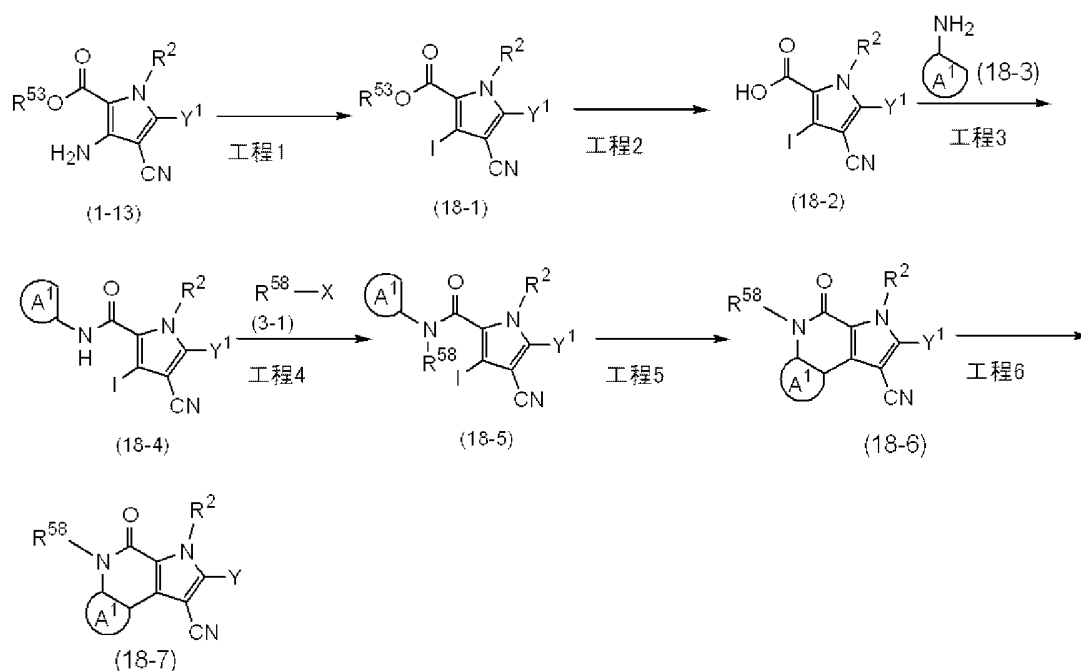
4) 工程4

化合物(17-8)は、不活性溶媒中、有機塩基を化合物(17-7)と反応させることにより製造することができる。有機塩基の使用量としては、化合物(17-7)に対して通常1~大過剰の範囲から選択される。有機塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DABCO)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等が挙げられる。これらの塩基が液体の場合、これらを溶媒として用いることもできる。好適には、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。不活性溶媒としては、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒等が挙げられる。好適には、トルエン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。また、本製造工程においては、Dean-Stark装置を用いて、副生する水を留去することが望ましい。

[0118] 製造法18

式(I)で表される化合物のうち、式(18-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0119] [化58]



[式中、 A^1 、 R^2 、 R^{53} 、 R^{58} 、 X 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法1における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-13)から化合物(18-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-1)から化合物(18-2)を製造することができる。

3) 工程3

工程3として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。

製造法(A): 化合物(18-4)は、不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物(18-2)と化合物(18-3)を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約 0°C ~約 50°C の

範囲から選択される。

製造法(B):下記に示す(1)~(2)の反応を行うことによって、化合物(18-2)から化合物(18-4)を製造することができる。

(1)化合物(18-2)と、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、オキサリルクロリド等を反応させる。添加物としては、例えばジメチルホルムアミド等が挙げられる。オキサリルクロリドの使用量としては、通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常約-10℃~約50℃の範囲から選択される。

(2)上記(1)の反応溶液を、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒の共存下または非共存下、濃縮する。濃縮後の残渣を不活性溶媒中、有機塩基の存在下、化合物(18-3)と反応させる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒等が挙げられる。有機塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DABCO)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等が挙げられる。これらの塩基が液体の場合、これらを溶媒として用いることもできる。好適には、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。化合物(18-3)の使用量としては、化合物(18-2)に対して、通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。有機塩基の使用量としては、化合物(18-2)に対して、通常1~20当量(モル比)の範囲から選択される。反応温度は、通常約10℃~約150℃の範囲から選択される。

4) 工程4

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-4)から化合物(18-5)を製造することができる。

5) 工程5

文献(例えば、Synthesis 444 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって

、化合物(18-5)から化合物(18-6)を製造することができる。

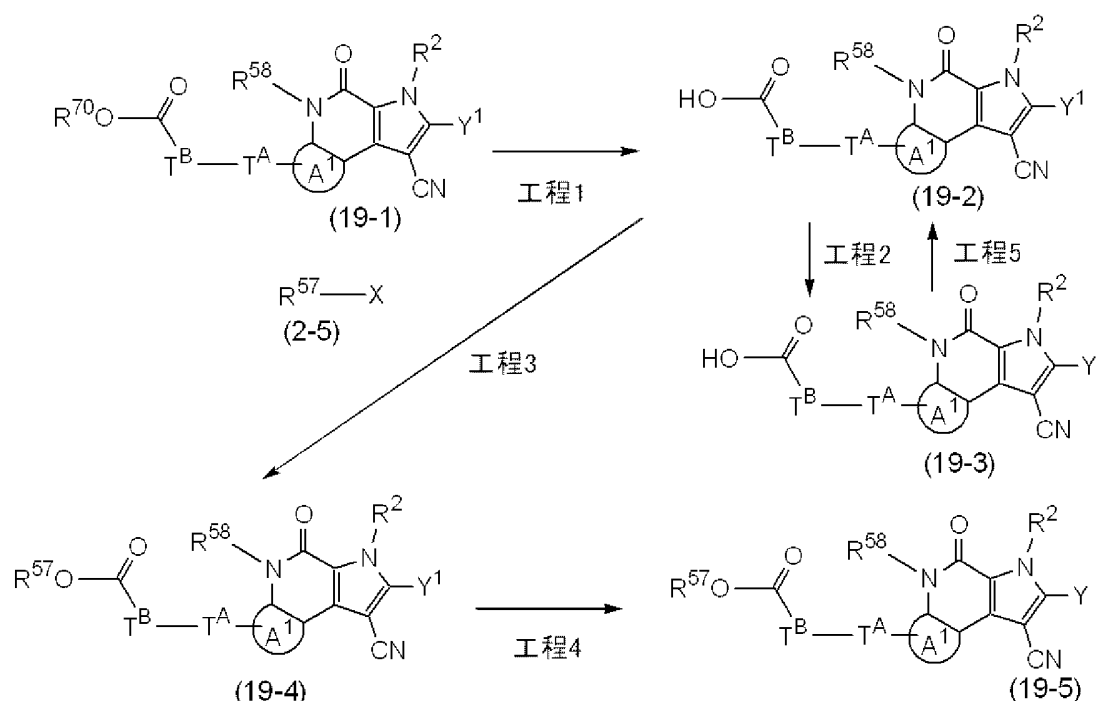
6) 工程6

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(18-6)から化合物(18-7)を製造することができる。

[0120] 製造法19

式(I)で表される化合物のうち、式(19-3)および式(19-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0121] [化59]



[式中、A¹、R²、R⁵⁷、R⁵⁸、X、YおよびY¹は、前記記載と同義であり、R⁷⁰は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、T^Aは、単結合または酸素原子を表し、T^Bは、単結合または置換されてもよいアルキレン鎖を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-1)から化合物(19-2)を製造することができる。本反応に

において、Yにおける1級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、Yにおける1級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護することができる。

2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法または文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(19-3)を製造することができる。

3) 工程3

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(19-4)を製造することができる。

4) 工程4

上記工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-4)から化合物(19-5)を製造することができる。

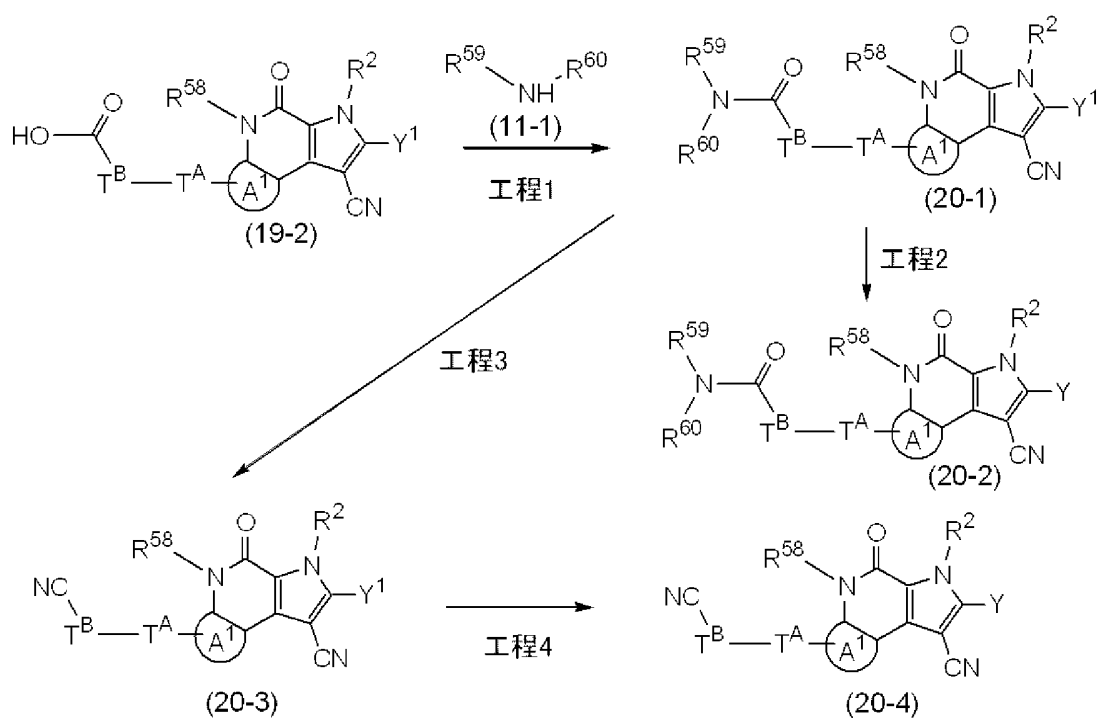
5) 工程5

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-3)から化合物(19-2)を製造することができる。

[0122] 製造法20

式(I)で表される化合物のうち、式(20-2)および式(20-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0123] [化60]



[式中、A¹、R²、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、Y¹、Y、T^AおよびT^Bは、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(20-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-1)から化合物(20-2)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Synth Commun 32, 2535 (2002)、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、R⁵⁹およびR⁶⁰が水素原子である化合物(20-1)から化合物(20-3)を製造することができる。

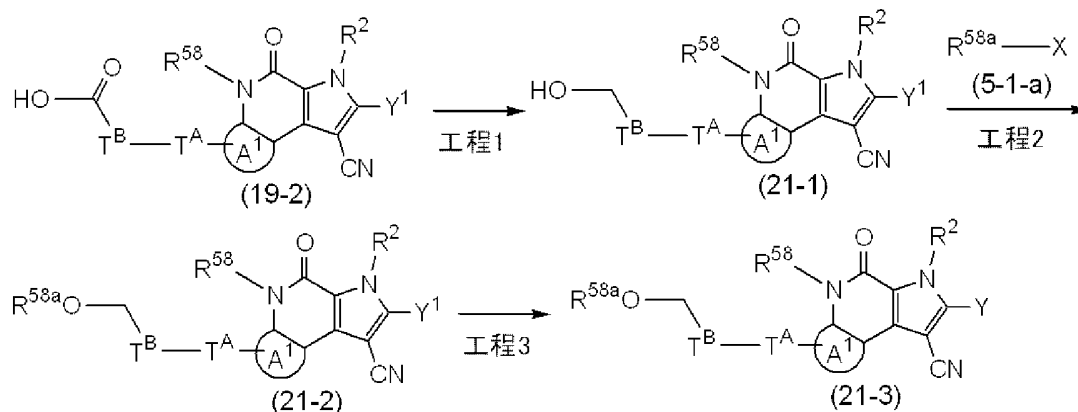
4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(20-3)から化合物(20-4)を製造することができる。

[0124] 製造法21

式(I)で表される化合物のうち、式(21-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0125] [化61]



[式中、 A^1 、 R^2 、 R^{58} 、 Y^1 、 Y 、 X 、 T^A および T^B は、前記記載と同義である。 R^{58a} は、「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表す。]

1) 工程1

下記に示す(1)～(2)の反応を行うことによって、化合物(19-2)から化合物(21-1)を製造することができる。

(1) 化合物(19-2)を、不活性溶媒中、有機塩基の存在下、クロロギ酸アルキルと反応させる。有機塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DABCO)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等が挙げられる。有機塩基の使用量としては、化合物(19-2)に対して、通常1～3当量(モル比)の範囲から選択される。クロロギ酸アルキルとしては、例えばクロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸n-ブチル等が挙げられ、好ましくは、クロロギ酸イソプロピル、またはクロロギ酸イソブチルが挙げられる。クロロギ酸アルキルの使用量としては、通常1～3当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)等が挙げられる。反応温度は、通常約 -10°C ～約 50°C の範囲から選択される。

(2) 上記(1)の反応溶液に、還元剤を加え、反応を行う。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、もしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化物等が挙げられ、好適には、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。還元剤の使用量としては、化合物(19-2)に対して、通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。反応温度は、通常約-10℃~約50℃の範囲から選択される。

2) 工程2

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(21-2)を製造することができる。

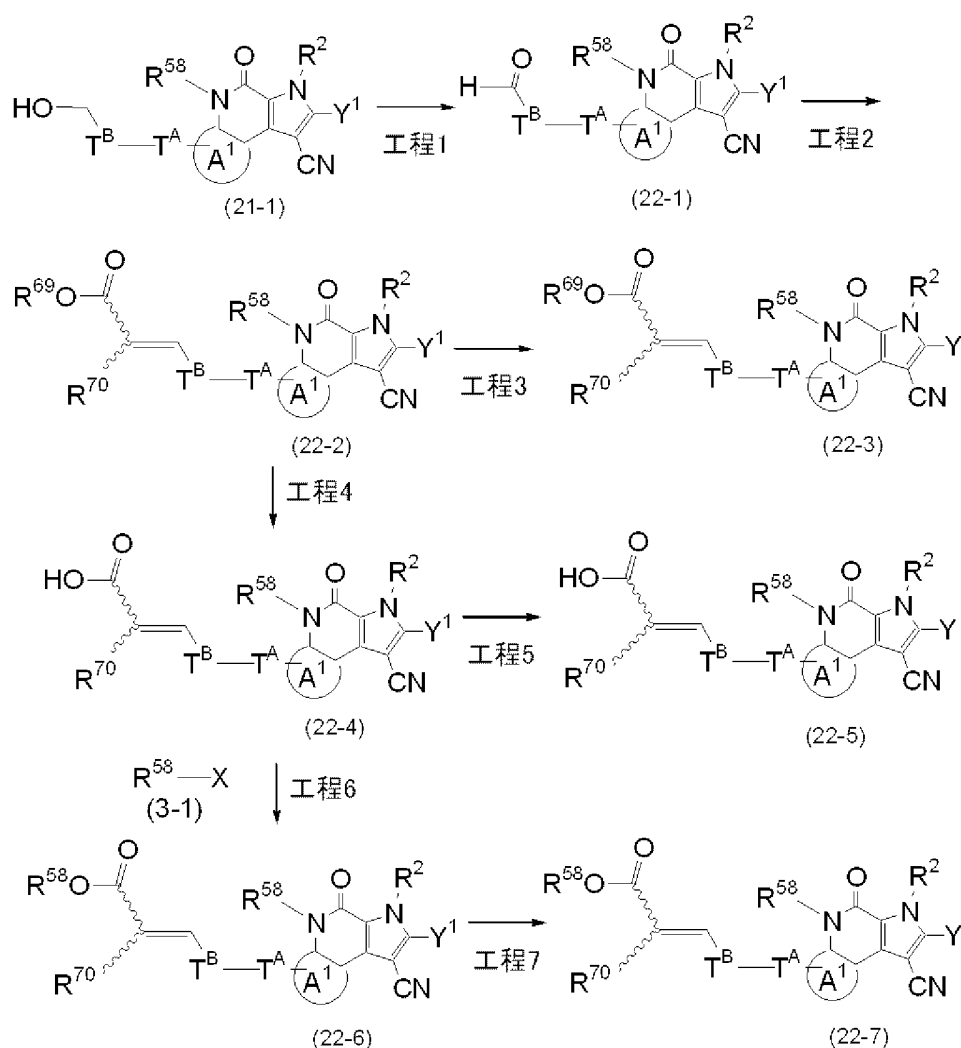
3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-2)から化合物(21-3)を製造することができる。

[0126] 製造法22

式(I)で表される化合物のうち、式(22-3)、式(22-5)、および式(22-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0127] [化62]



[式中、R²、R⁵⁸、X、Y¹、Y、T^A、T^B、およびA¹は、前記記載と同義であり、R⁶⁹は、「アルキル基」を表し、R⁷⁰は、「置換されてもよいアルキル基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)、Tetrahedron 59, 6739 (2003)、Tetrahedron Letters 44, 2553 (2003)、Synlett 1735 (2001)、J. Org. Chem. 66, 7907 (2001) 等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(22-1)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)、J. Org. Chem. 68, 6440 (2003)、Eur. J. Med. Chem. 36, 673 (2001)

)、Synth. Commun. 31, 89 (2001)、Synth. Commun. 26, 1921 (1996) 等に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(22-1)から化合物(22-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-2)から化合物(22-3)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-2)から化合物(22-4)を製造することができる。

5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-4)から化合物(22-5)を製造することができる。

6) 工程6

製造法2における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-4)から化合物(22-6)を製造することができる。

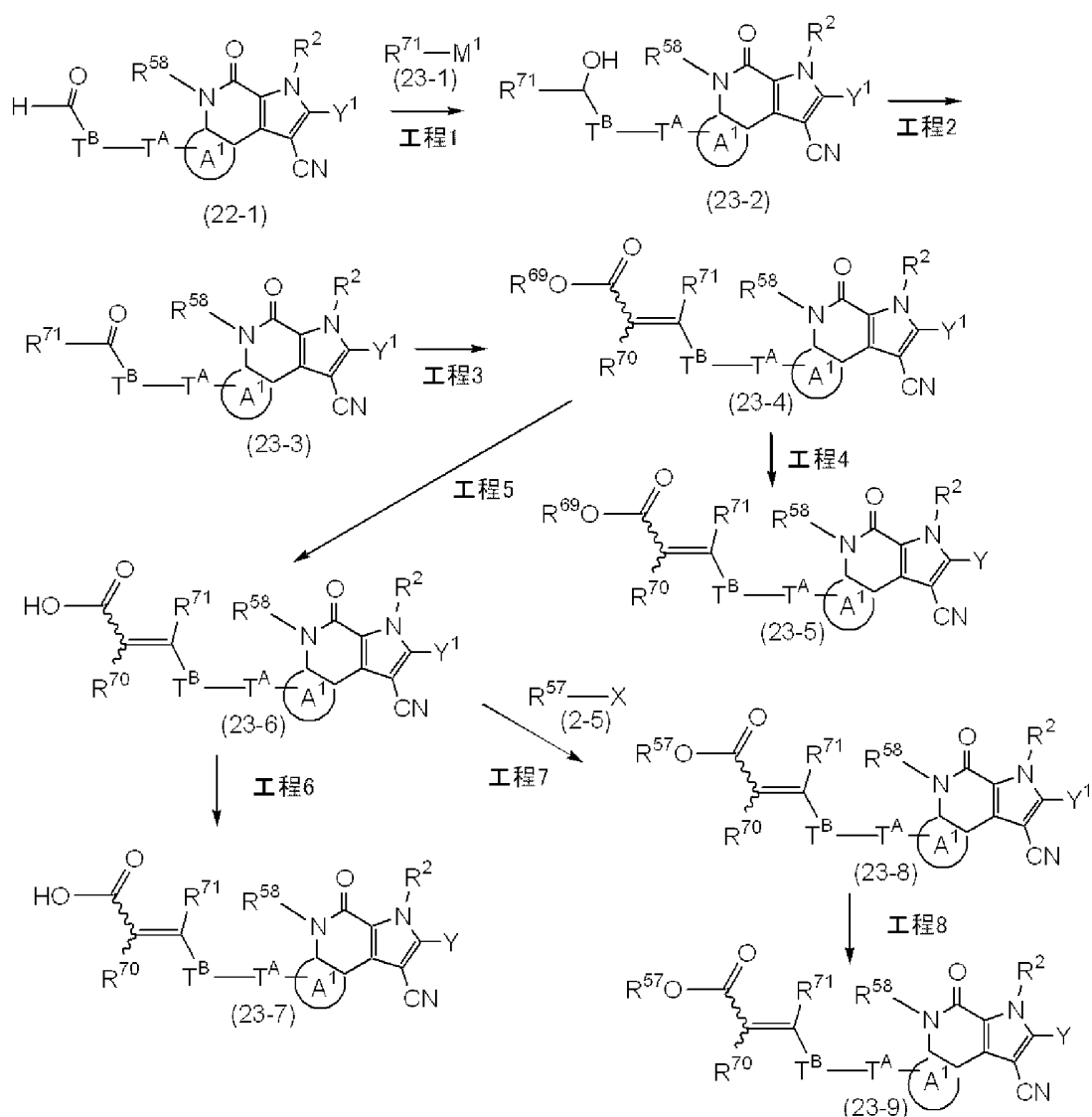
7) 工程7

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-6)から化合物(22-7)を製造することができる。

[0128] 製造法23

式(I)で表される化合物のうち、式(23-5)、式(23-7)、および式(23-9)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0129] [化63]



[式中、 R^2 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 M^1 、 X 、 Y^1 、 Y 、 T^A 、 T^B 、および A^1 は、前記記載と同義であり、 R^{71} は、「置換されてもよいアルキル基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(22-1)から化合物(22-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)、Org. Lett. 4, 3935 (2002)、Org. Lett. 5, 4425 (2003)、Tetrahedron Letters 44, 2553 (2003)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物

(23-2)から化合物(23-3)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc. (1989)、Tetrahedron 59, 9433 (2003)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 2227 (2003) 等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(23-3)から化合物(23-4)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-4)から化合物(23-5)を製造することができる。

5) 工程5

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-4)から化合物(23-6)を製造することができる。

6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-6)から化合物(23-7)を製造することができる。

7) 工程7

製造法2における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-6)から化合物(23-8)を製造することができる。

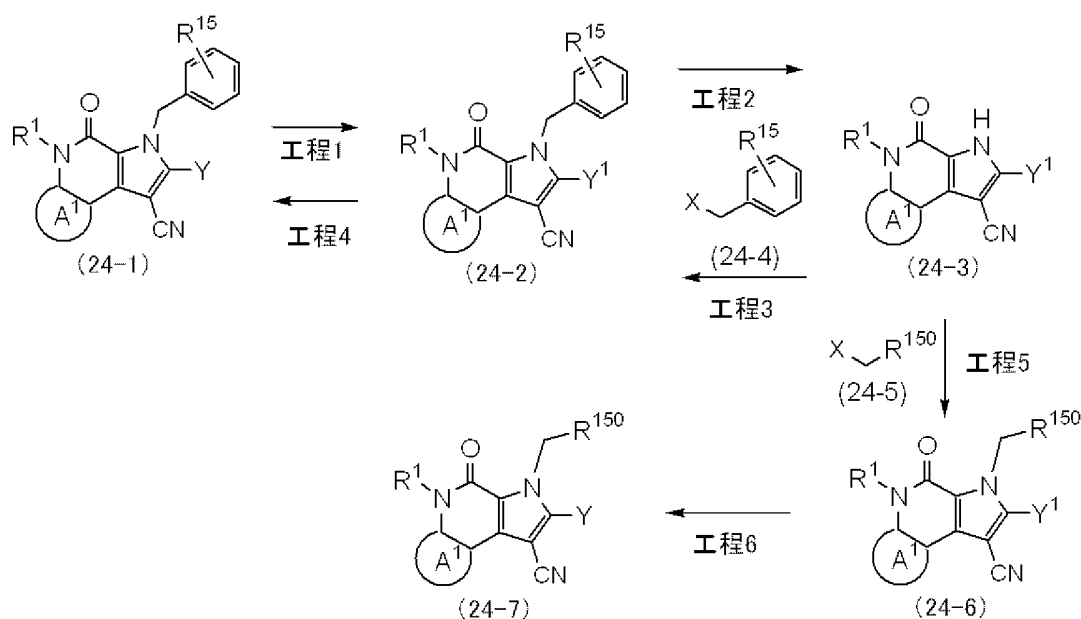
8) 工程8

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-8)から化合物(23-9)を製造することができる。

[0130] 製造法24

式(I)で表される化合物のうち、式(24-1)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0131] [化64]



[式中、 R^1 、 R^{15} 、 X 、 Y^1 、 Y および A^1 は、前記記載と同義である。 R^{150} は、「置換されてもよいアリール」、「置換されてもよいヘテロアリール」、「置換されてもよいビニル」、または「置換されてもよいアルキニル基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-1)から化合物(24-2)を製造することができる。

2) 工程2

化合物(24-3)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、化合物(24-2)を触媒存在下に水素添加により製造することができる。触媒としては、白金炭素等の白金触媒またはパラジウム炭素もしくは水酸化パラジウム炭素などのパラジウム触媒等が挙げられる。添加物としては、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばアルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20℃～約100℃の範囲から選択することができる。

3) 工程3

製造法2における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-

3)から化合物(24-2)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-2)から化合物(24-1)を製造することができる。

5) 工程5

製造法2における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-3)から化合物(24-6)を製造することができる。

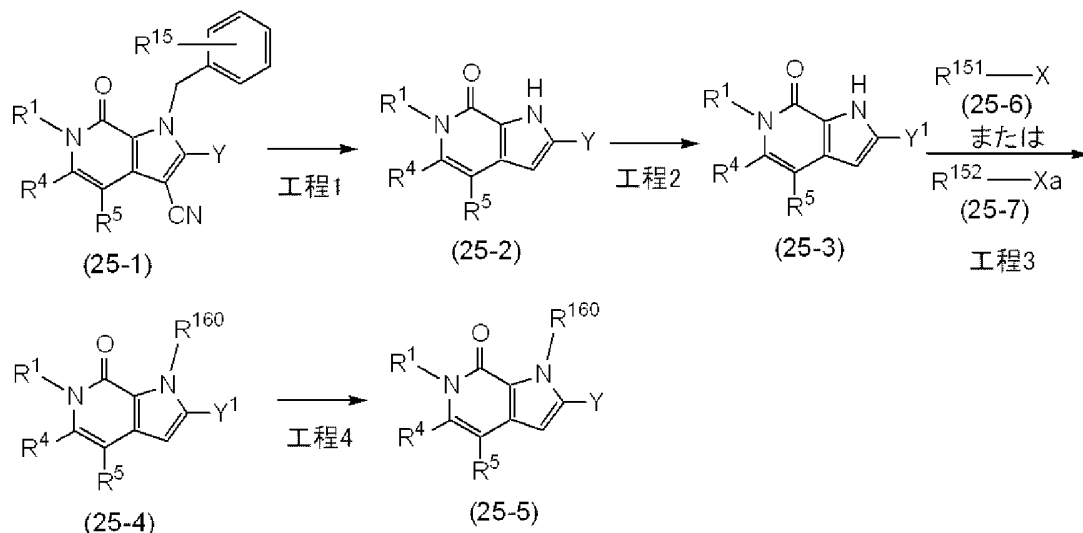
6) 工程6

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-6)から化合物(24-7)を製造することができる。

[0132] 製造法25

式(I)で表される化合物のうち、式(25-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0133] [化65]



[式中、R¹、R⁴、R⁵、R¹⁵、X、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、R¹⁵¹は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアララルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、または「置換されてもよいアルキニル基」を表し、R¹⁵²は、「置換されてもよいアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリ

ール基」を表し、Xaは、 $B(OR^{300})_2$ (式中、 R^{300} は、前記記載と同義である。)を表し、 R^{160} は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、または「置換されてもよいアルキニル基」を表し、式(25-1)で表される化合物は、製造法1記載の化合物(1-18)、製造法2記載の化合物(2-3)、製造法2記載の化合物(2-4)、製造法2記載の化合物(2-7)、製造法3記載の化合物(3-4)、製造法3記載の化合物(3-6)、製造法4記載の化合物(4-1)、製造法5記載の化合物(5-3)、製造法6記載の化合物(6-3)、製造法7記載の化合物(7-4)、製造法8記載の化合物(8-5)、製造法9記載の化合物(9-6)、製造法10記載の化合物(10-3)、製造法10記載の化合物(10-6)、製造法10記載の化合物(10-8)、製造法11記載の化合物(11-3)、製造法12記載の化合物(12-4)、製造法13記載の化合物(13-5)、製造法14記載の化合物(14-5)、製造法14記載の化合物(14-7)、製造法15記載の化合物(15-3)、製造法16記載の化合物(16-2)、製造法18記載の化合物(18-7)、製造法19記載の化合物(19-3)、製造法19記載の化合物(19-5)、製造法20記載の化合物(20-2)、製造法20記載の化合物(20-4)、製造法21記載の化合物(21-3)、製造法22記載の化合物(22-3)、製造法22記載の化合物(22-5)、製造法22記載の化合物(22-7)、製造法23記載の化合物(23-5)、製造法23記載の化合物(23-7)、製造法23記載の化合物(23-9)、および製造法24記載の化合物(24-1)を含む。]

1) 工程1

製造法24における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-1)から化合物(25-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-2)から化合物(25-3)を製造することができる。

3) 工程3

化合物(25-6)において、 R^{151} が、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリーラルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、または「置換されてもよいアルキニル基」の場合、製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-3)から化合物(25-4)を製造することができる。

化合物(25-6)において、 R^{151} が、「置換されてもよいアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリール基」の場合、文献(例えば、J. Am. Chem. Soc. 120, 827 (1998)、Angew. Chem. Int. Ed. 41, 4177 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-2)から化合物(25-3)を製造することができる。

化合物(25-7)を用いた場合、文献(WO03/104229等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-2)から化合物(25-3)を製造することができる。

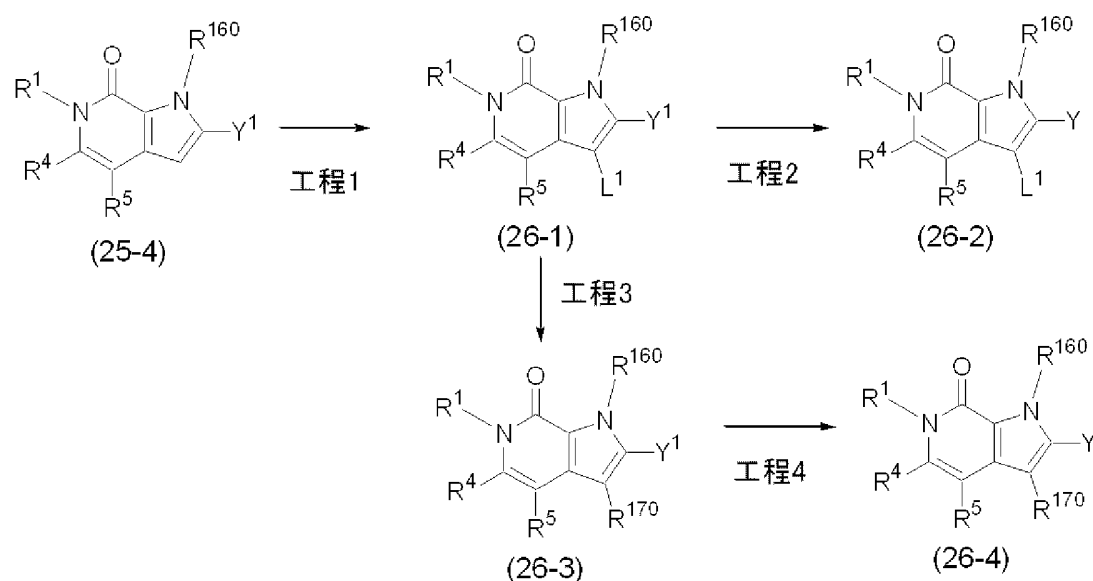
4) 工程4

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-4)から化合物(25-5)を製造することができる。

[0134] 製造法26

式(I)で表される化合物のうち、式(26-2)および式(26-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0135] [化66]



[式中、 R^1 、 R^{160} 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 L^1 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 R^{170} は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアルキニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「カルボキシ基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えばSynth. Commun. 33, 2671 (2003)、Tetrahedron Letters 42, 863 (2001)、Synthesis 926 (1995)、Tetrahedron Letters 37, 1095 (1996)、J. Org. Chem. 64, 53 66 (1999)、Indian J. Chem., Sect B 35, 141 (1996)、および J. Heterocycl. Chem. 24, 1313 (1987)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-4)から化合物(26-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(26-1)から化合物(26-2)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばChem. Rev. 103, 4095 (2003)、Chem. Rev. 95, 2457 (1995)、Chem. Rev. 103, 1979 (2003)、Chem. Rev. 100, 3009 (2000)、Organic Process Research & Development 5, 254 (2001)、J. Med. Chem. 45, 999 (2002)、Synthesis 563 (1997)、J. Org. Chem. 65, 9001 (2000)、J. Org. Chem. 64, 4196 (1999)、J. Org. Chem. 67, 3904 (2002)、Adv. Synth. Catal. 345, 620 (2003)、J. Med. Chem. 43, 675 (2000)、J. Org. Chem. 55, 6317 (1990)およびJ. Fluorine. Chem. 117, 167 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(26-1)から化合物(26-3)を製造することができる。

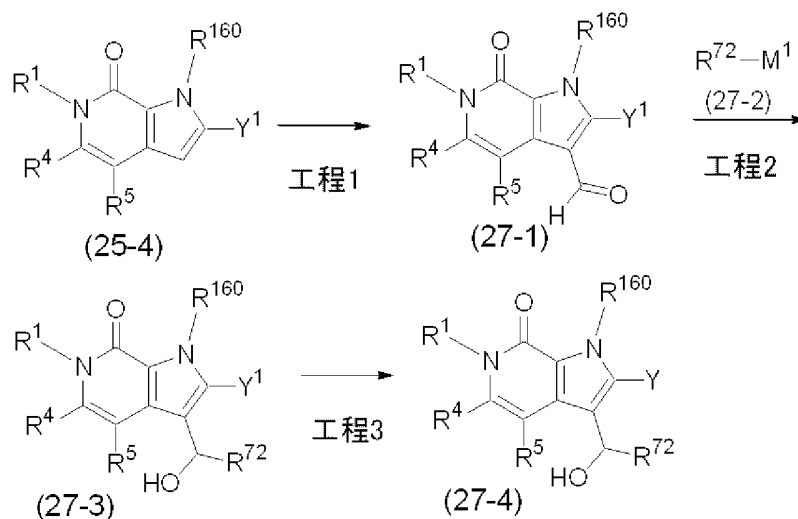
4) 工程4

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(26-3)から化合物(26-4)を製造することができる。

[0136] 製造法27

式(I)で表される化合物のうち、式(27-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0137] [化67]



[式中、 R^1 、 R^{160} 、 R^4 、 R^5 、 M^1 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 R^{72} は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えばJ. Heterocycl. Chem. 30, 957 (1993)、Chem. Pharm. Bull. 42, 237 (1994)、Aust. J. Chem. 47, 1009 (1994)、J. Heterocycl. Chem. 12, 517 (1975) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(25-4)から化合物(27-1)を製造することができる。

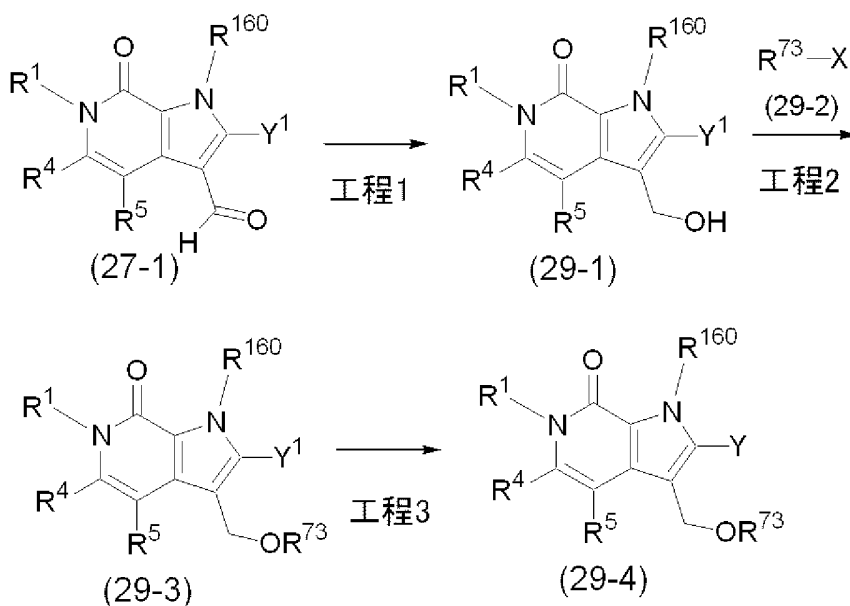
2) 工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(27-1)から化合物(27-3)を製造することができる。

化合物(27-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

3) 工程3

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(27-3)から化合物(27-4)



[式中、 R^1 、 R^{160} 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 $R^{73}O$ は、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、または「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」を表す。]

1) 工程1～工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、Organic Reactions (New York) 42, 335-656 (1992)、Tetrahedron Lett. 44, 4873 (2003)、およびJ. Am. Chem. Soc. 125, 4978 (2003) 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(27-1)から化合物(29-3)を製造することができる。

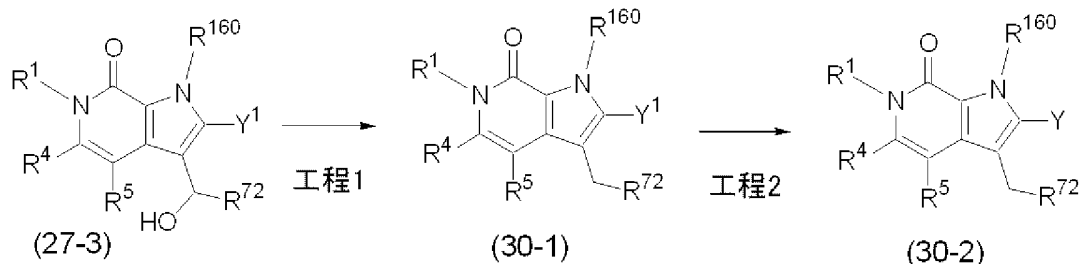
2) 工程3

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(29-3)から化合物(29-4)を製造することができる。

[0142] 製造法30

式(I)で表される化合物のうち、式(30-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0143] [化70]



[式中、R¹、R¹⁶⁰、R⁴、R⁵、R⁷²、Y¹およびYは、前記記載と同義である。]

1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、J. Org. Chem. 65, 6179 (2000)、J. Org. Chem. 58, 6913 (1993)、Bull. Chem. Soc. Jpn. 67, 1107 (1994)、および J. Org. Chem. 60, 2430 (1995) 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(27-3)から化合物(30-1)を製造することができる。

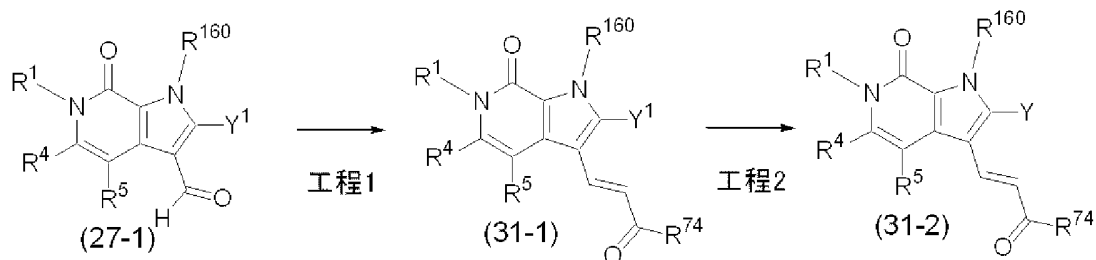
2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(30-1)から化合物(30-2)を製造することができる。

[0144] 製造法31

式(I)で表される化合物のうち、式(31-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0145] [化71]



[式中、R¹、R¹⁶⁰、R⁴、R⁵、Y¹およびYは、前記記載と同義であり、R⁷⁴C(O)は、カルボキシ基、「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリーロキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラールキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいヘテロアリーロカ

ルボニル基」、または「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」を表す。]

1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、Organic Synthesis Based On Name Reactions And Unnamed Reactions, A. Hassnerら著, Elsevier Science Ltd., (1994)等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(27-1)から化合物(31-1)を製造することができる。

$R^{74}C(O)$ が、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアララルキルオキシカルボニル基」、および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」である化合物(31-1)の場合、文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、 $R^{74}C(O)$ が、カルボキシ基である化合物(31-1)へと変換することも出来る。

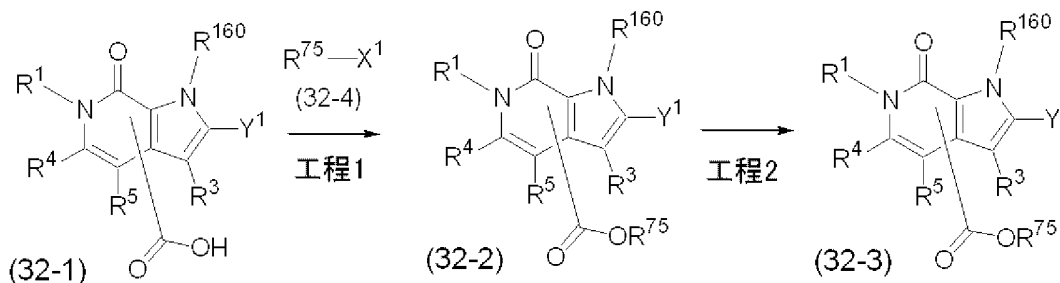
2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(31-1)から化合物(31-2)を製造することができる。

[0146] 製造法32

式(I)で表される化合物のうち、式(32-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0147] [化72]



[式中、 R^1 、 R^{160} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 およびYは、前記記載と同義であり、化合物(32-1)中に表記された CO_2H は、式(I)で表される R^3 または R^4 がカルボキシ基であるか、 R^3 、 R^4 または R^5 の部分構造にカルボキシ基が存在することを示し、化合物(32-2)

および化合物(32-3)中に表記された CO_2R^{75} は、化合物(32-1)の CO_2H が、 CO_2R^{75} に変換された状態を示し、具体的には、 CO_2R^{75} は、式: $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^\circ$ (式中、 R° は、前記記載と同義である。)等を表す。]

1) 工程1

化合物(32-2)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(32-1)を化合物(32-4)と反応させることにより製造することができる。化合物(32-4)の使用量としては、化合物(32-1)に対して通常約1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(tert-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(32-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10°C~約100°Cの範囲から選択することができる。

化合物(32-4)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えば、WO03/027098、WO00/06581、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

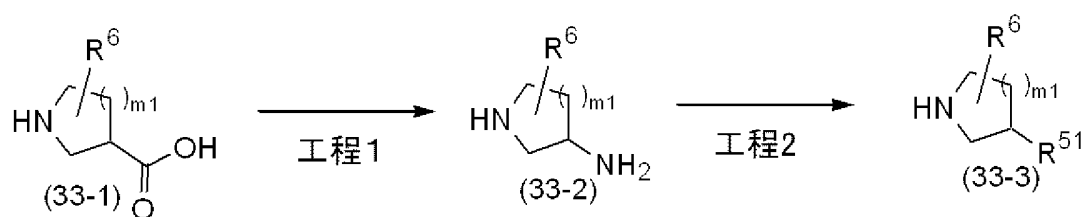
2) 工程2

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(32-2)から化合物(32-3)を製造することができる。

[0148] 製造法33

式(1-2)で表される化合物のうち、式(33-3)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0149] [化73]



[式中、m1、R⁶、およびR⁵¹は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

文献(例えばJ. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(33-1)から化合物(33-2)を製造することができる。

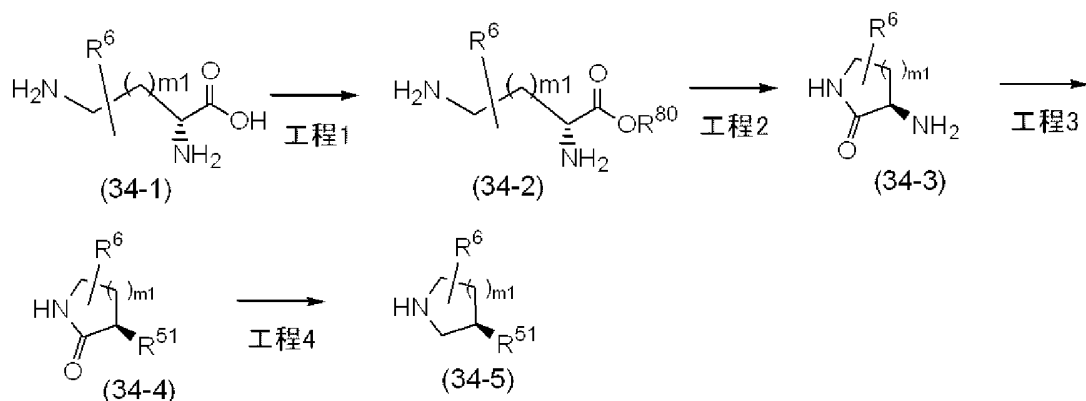
2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(33-2)から化合物(33-3)を製造することができる。

[0150] 製造法34

式(1-3)で表される化合物のうち、式(34-5)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0151] [化74]



[式中、m1、R⁶、およびR⁵¹は、前記記載と同義である。R⁸⁰はアルキル基を表す。]

1) 工程1

化合物(34-2)は、アルコール系溶媒中、化合物(34-1)を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(34-1)に対し通

常2～10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃～約30℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

化合物(34-3)は、水溶媒中、化合物(34-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択することができる。

3) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(34-3)から化合物(34-4)を製造することができる。

4) 工程4

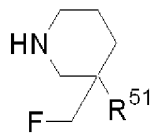
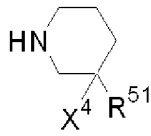
化合物(34-5)は、不活性溶媒中、化合物(34-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはボラン錯体(ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体等)等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃～約60℃の範囲から選択される。

[0152] 化合物(1-2)の具体的な例として、化合物(1-2a)から化合物(1-2p)の合成例を以下に示す。化合物(1-2a)から化合物(1-2p)は、薬学上許容される塩を含む。

[0153] [化75]

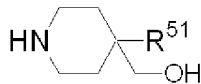
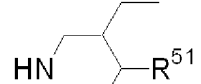
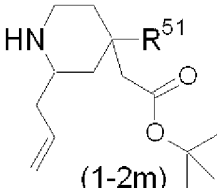
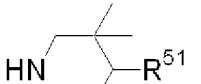
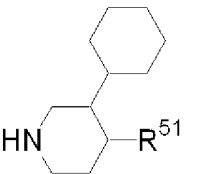
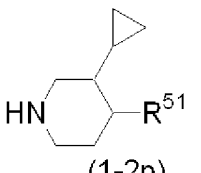
化合物	製造方法
 <p>(1-2a): $X^4 = \text{CH}_3$ (1-2b): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (1-2c): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (1-2d): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ (1-2e): $X^4 = \text{H}$</p>	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 <p>(1-2f)</p>	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[0154] [化76]

化合物	製造方法
 <p>(1-2g)</p>	化合物(1-2f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 <p>(1-2h): $X^4 = \text{CH}_3$ (1-2i): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (1-2j): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$</p>	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

[0155] [化77]

化合物	製造方法
 <p>(1-2k)</p>	WO 02/030890 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 <p>(1-2l)</p>	WO 03/050107 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 <p>(1-2m)</p>	WO 01/070734 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 <p>(1-2n)</p>	WO 03/103661 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 <p>(1-2o)</p>	Tetrahedron Lett. 43, 4289 (2002) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 <p>(1-2p)</p>	Tetrahedron Lett. 43, 4289 (2002) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

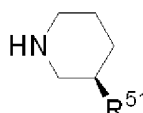
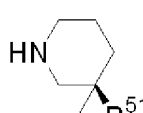
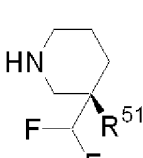
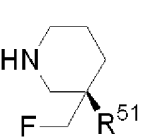
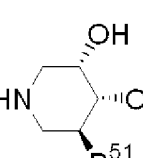
[式中、R⁵¹は前記記載と同義である。]

[0156] 化合物(1-2e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-2a)から化合物(1-2j)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等が挙げられる。

[0157] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3a)から化合物(1-3i)の合成例を以下に示す。化合物(1-3a)から化合物(1-3i)は、薬学上許容される塩を含む。

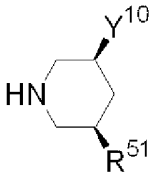
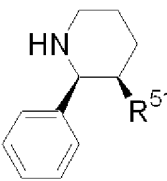
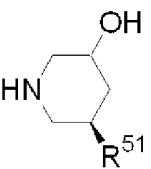
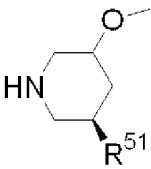
。

[0158] [化78]

化合物	製造方法
 (1-3a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、R⁵¹は前記記載と同義である。]

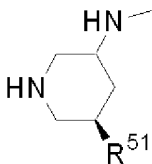
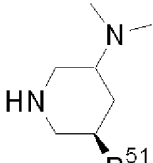
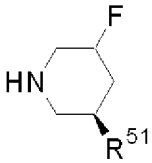
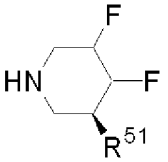
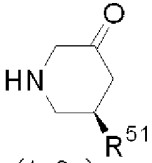
[0159] [化79]

化合物	製造方法
 <p>(1-3f)</p>	<p>Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3g)</p>	<p>特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3h)</p>	<p>Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3i)</p>	<p>化合物(1-3h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)、 J. Chem. Soc. PT1 499 (1972)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>

[式中、R⁵¹は前記記載と同義である。Y¹⁰はNH₂、NHAlloc、NHBoc、NHCbzを表す。]

[0160] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3j)から化合物(1-3v)の合成例を以下に示す。化合物(1-3j)から化合物(1-3v)は、薬学上許容される塩を含む。

[0161] [化80]

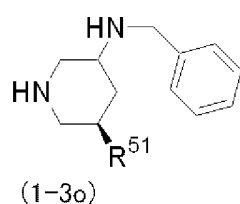
化合物	製造方法
 (1-3j)	化合物(Y ¹⁰ がNH ₂ である1-3f)を出発原料に、 例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3k)	化合物(Y ¹⁰ がNH ₂ である1-3f)を 出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3l)	化合物(1-3h)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3m)	化合物(1-3e)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3n)	化合物(1-3h)を出発原料に、例えば Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。

[式中、R⁵¹は前記記載と同義である。]

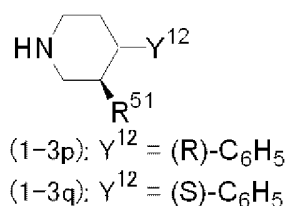
[0162] [化81]

化合物

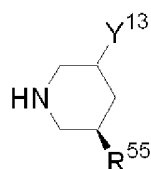
製造方法



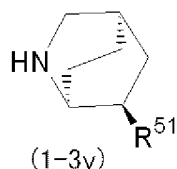
化合物 (γ^{10} が NH_2 である1-3f)
を出発原料に、例えば
Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
に記載の方法に従う。



J. Med. Chem. 35, 833 (1992)
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)



化合物 (γ^{10} が NH_2 である1-3f)
を出発原料に、例えば
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
に記載の方法に従う。



WO 02/068420
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

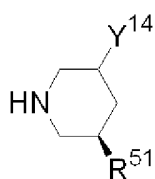
[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

[0163] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)の合成例を以下に示す。化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)は、薬学上許容される塩を含む。

[0164] [化82]

化合物

製造方法



(1-3w): $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3x): $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3y): $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3z): $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3aa): $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3bb): $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3cc): $Y^{14} = \text{C}_6\text{H}_5$

(1-3dd): $Y^{14} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

化合物(1-3n)を出発原料に、例えば
 "Comprehensive Organic transformation",
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989
 、J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 に記載の方法に従う。

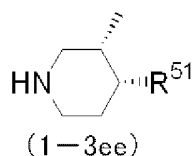
[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3ee)から化合物(1-3gg)の合成例を以下に示す。化合物(1-3ee)から化合物(1-3gg)は、薬学上許容される塩を含む。

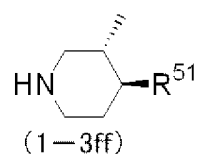
[0165] [化83]

化合物

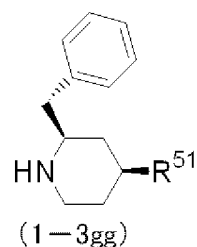
製造方法



WO 03/050107
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 に記載の方法に従う。



WO 03/050107
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 に記載の方法に従う。



Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 3029 (1996),
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 に記載の方法に従う。

[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

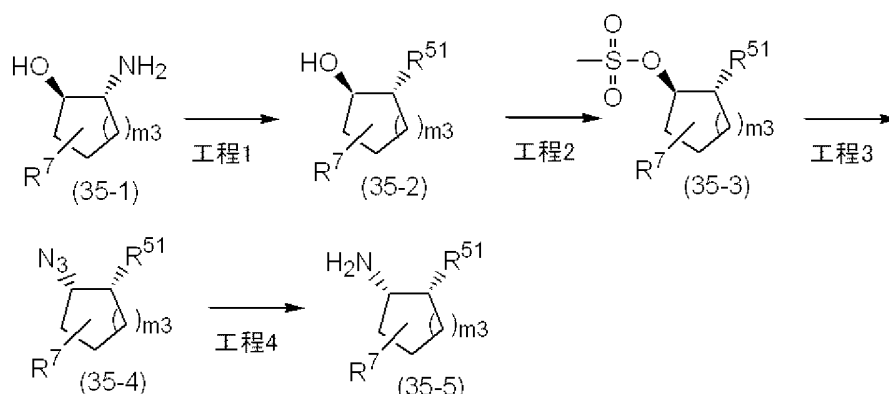
[0166] 化合物(1-3a)から化合物(1-3dd)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で

合成することができる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等が挙げられる。

[0167] 製造法35

式(1-5)で表される化合物のうち、式(35-5)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0168] [化84]



[式中、m₃、R⁷、およびR⁵¹は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(35-1)から化合物(35-2)を製造することができる。

2) 工程2～工程4

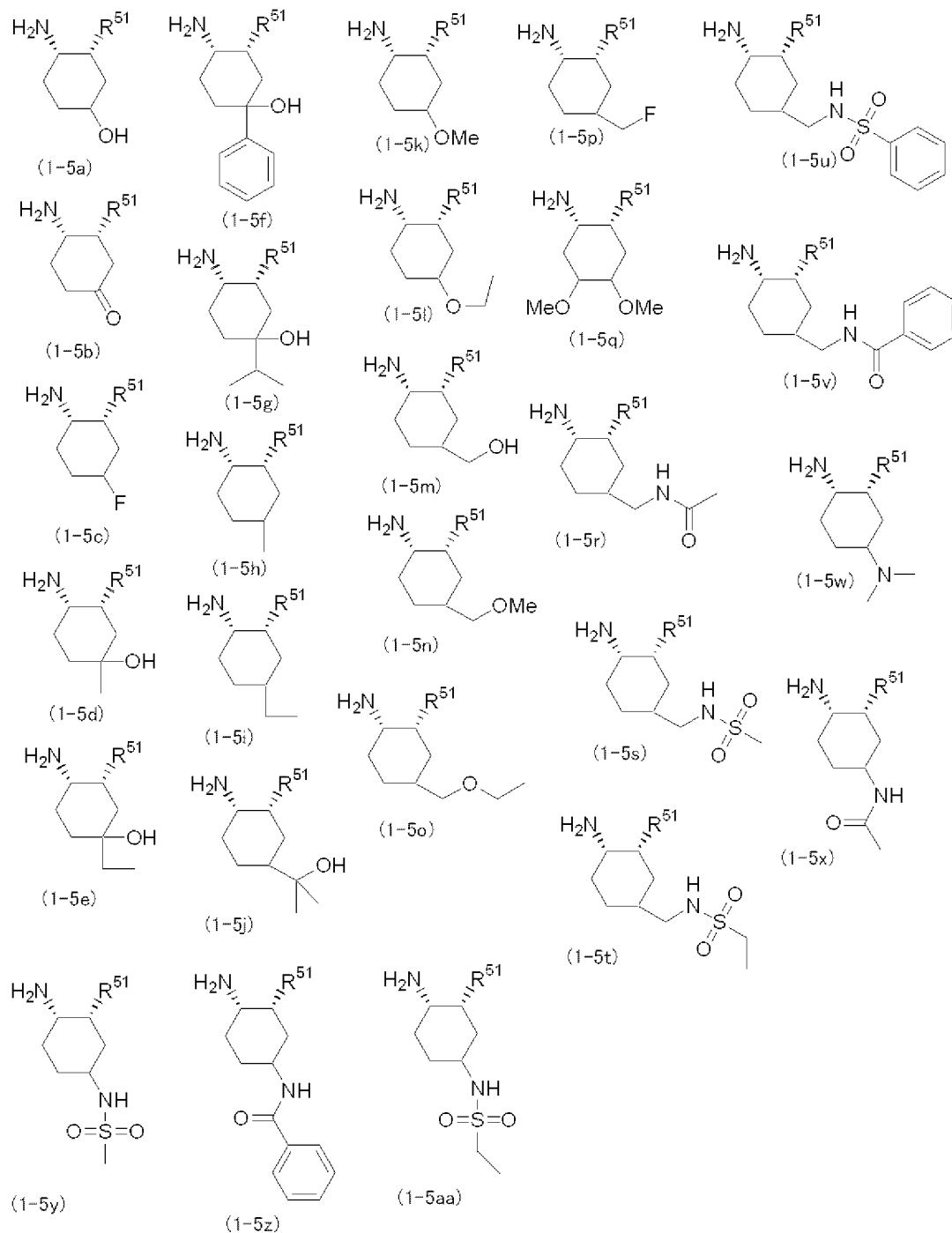
文献(例えばComprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された同様な方法によって、化合物(35-2)から化合物(35-5)を製造することができる。

[0169] 化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)の合成例を以下に示す。化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、文献(例えばWO01/74774、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989等)に記載

された方法に従って、製造することができる。

[0170] [化85]



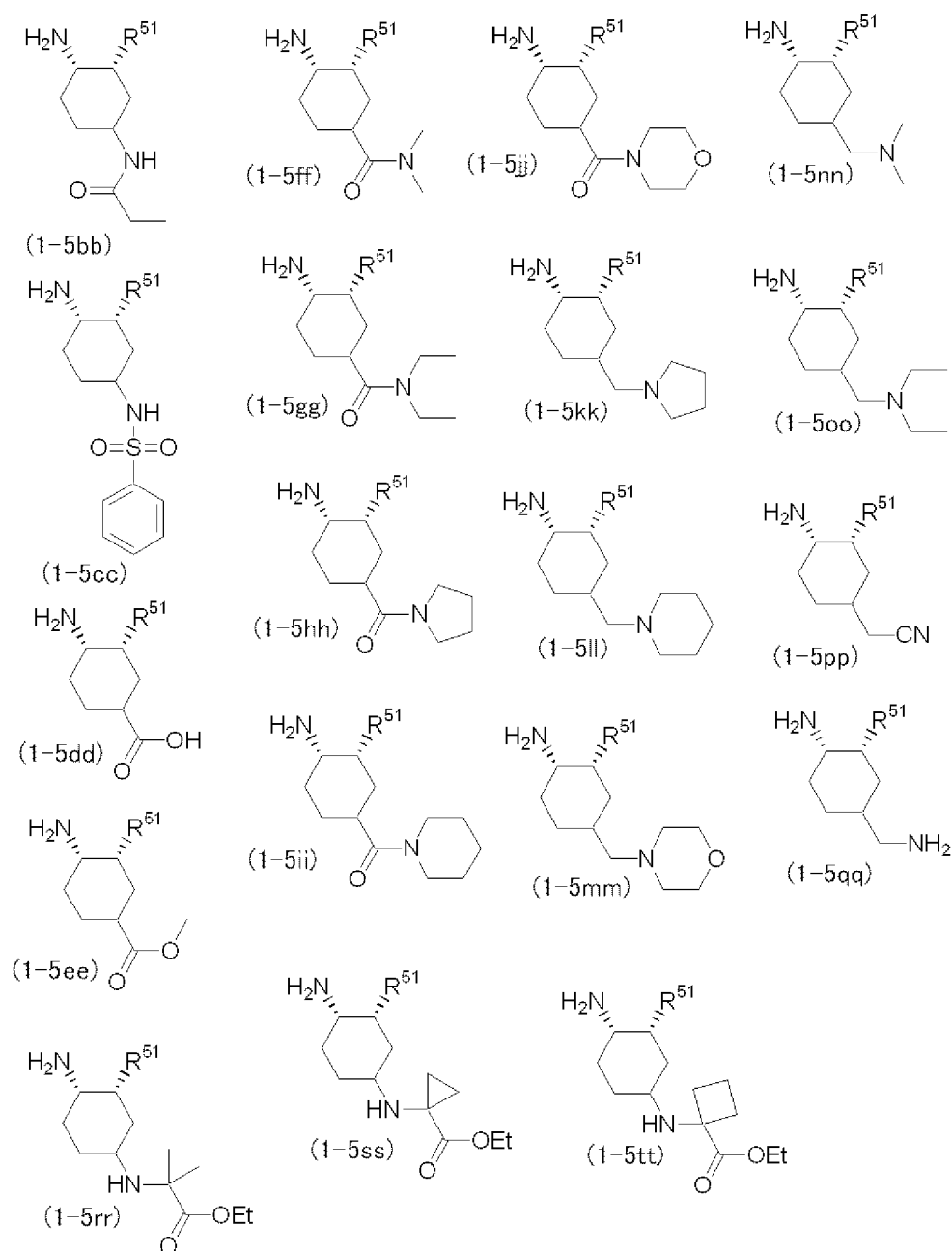
[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

[0171] 化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、薬学上許容される塩を含

む。

化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、文献(例えばWO01/74774、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された方法に従って、製造することができる。

[0172] [化86]

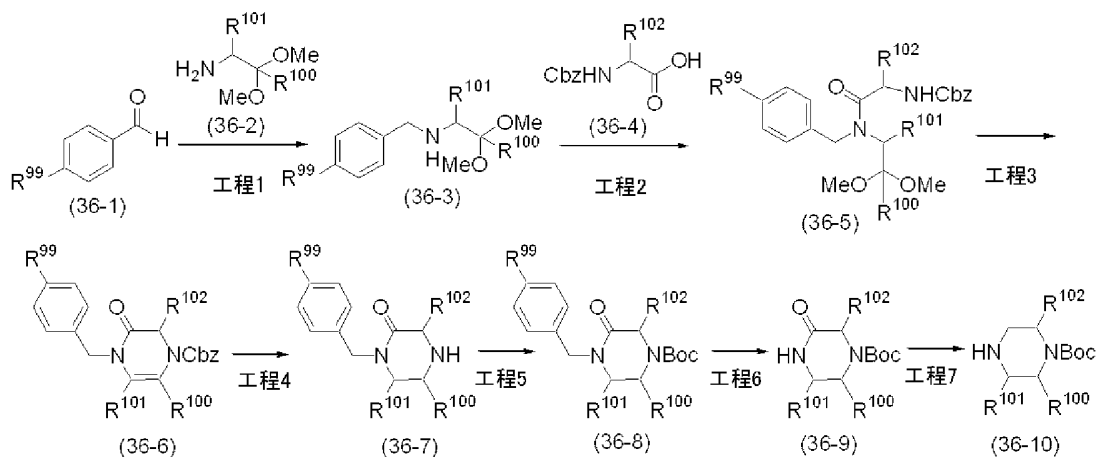


[式中、 R^{51} は前記記載と同義である。]

[0173] 製造法36

式(1-6)で表される化合物のうち、式(36-5)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0174] [化87]



[式中、 R^{100} 、 R^{101} および R^{102} は、各々独立して、水素原子、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいアラルキル基」を表し、 R^{99} は、水素原子またはメキシを表す。]

1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された同様な方法によって、化合物(36-1)と化合物(36-2)を用いて還元アミノ化反応を行い、化合物(36-3)を製造することができる。

2) 工程2~4

文献(WO01/07436等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-3)から化合物(36-7)を製造することができる。

3) 工程5

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-7)から化合物(36-8)を製造することができる。

4) 工程6

文献(例えばJ. Chem. Soc. Perkin Trans. I 3281 (2001)、Heterocycles 38, 17 (199

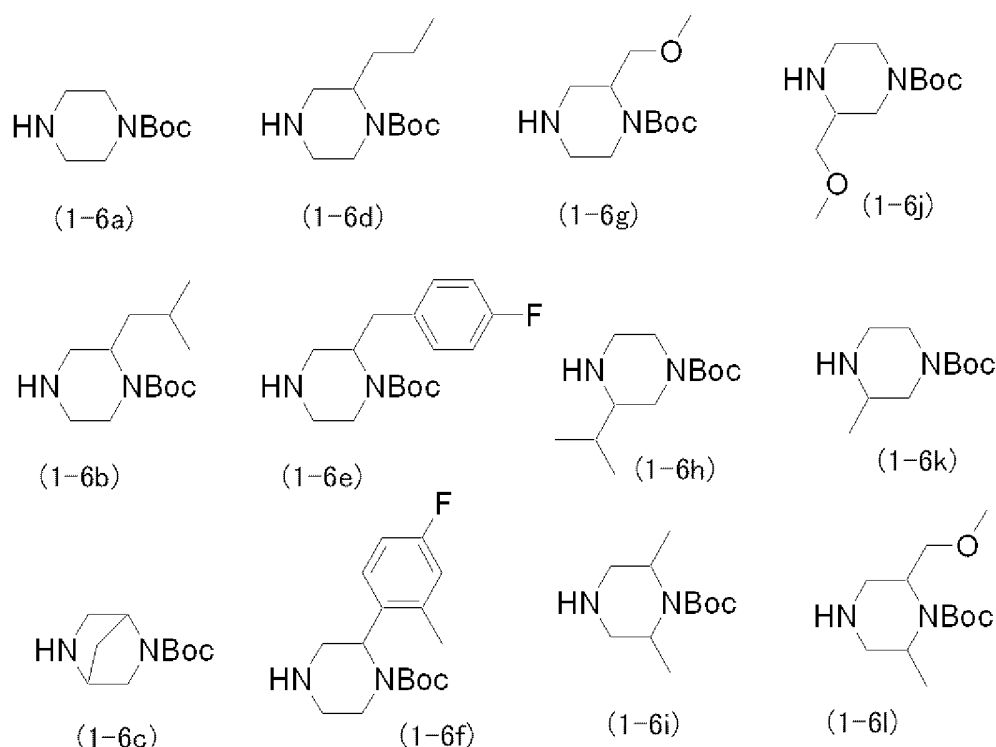
4)、Tetrahedron Lett. 34, 6673 (1993)、J. Org. Chem. 60, 4602 (1995)、J. Med. Chem. 38, 2866 (1995) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(36-8)から化合物(36-9)を製造することができる。

5) 工程7

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(36-9)から化合物(36-10)を製造することができる。

[0175] 化合物(1-6)の具体的な例として、化合物(1-6a)から化合物(1-6l)の合成例を以下に示す。化合物(1-6a)から化合物(1-6l)は、薬学上許容される塩を含む。

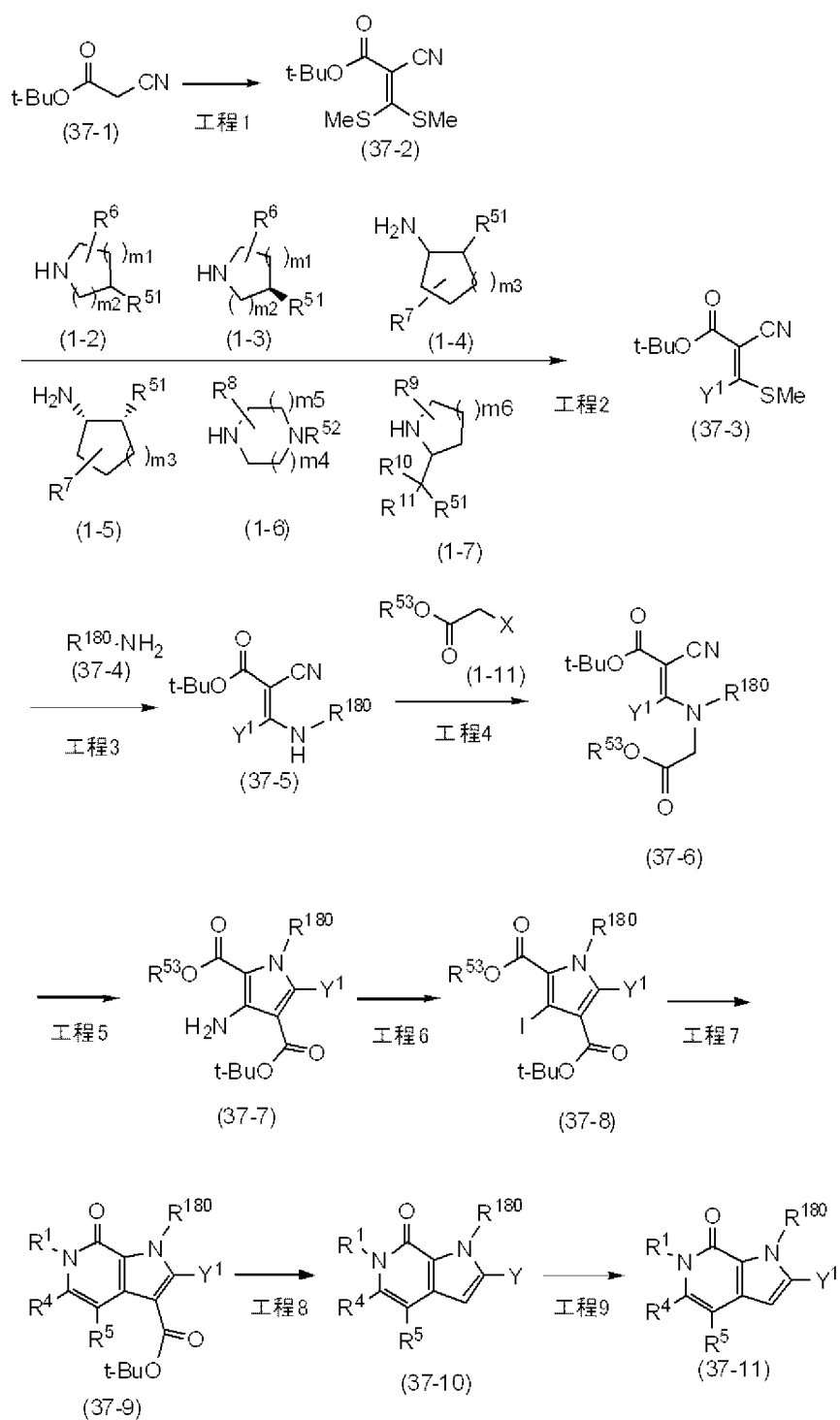
[0176] [化88]



[0177] 製造法37

式(I)で表される化合物のうち、式(37-10)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0178] [化89]



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{51} 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 X 、 R^{53} 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義であり、 R^{180} は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアラルキル基」、2-ブチニル、または3-メチル-2-ブテニルを表す。]

1) 工程1

化合物(37-2)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(37-1)と二硫化炭素を反応させ、さらにヨウ化メチルと反応させることにより製造することができる。塩基としては、炭酸アルカリ(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(37-1)に対し通常1~5当量(モル比)の範囲から選択される。二硫化炭素の使用量としては、化合物(37-1)に対し通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。ヨウ化メチルの使用量としては、化合物(37-1)に対し通常2~5当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約40℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

化合物(37-3)は、化合物(37-2)と、化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)および化合物(1-7)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、反応させることにより製造することができる。化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)および化合物(1-7)の使用量としては、化合物(37-2)に対し通常1~2当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、トルエンもしくはベンゼンなどの炭化水素系溶媒等が挙げられる。好適には、トルエン等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約60℃の範囲から選択することができる。

3) 工程3

化合物(37-5)は、不活性溶媒中、有機塩基の存在下、化合物(37-3)と化合物(37-4)を反応させることにより製造することができる。有機塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン

、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DABCO)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等が挙げられ、好適には、DBU等が挙げられる。有機塩基の使用量としては、化合物(37-3)に対し通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、または1, 4-ジオキサン等)が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、通常約10°C~約50°Cの範囲から選択される。

4) 工程4

化合物(37-6)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(37-5)と化合物(1-11)を反応させることにより製造することができる。塩基としては、炭酸アルカリ(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸セシウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(37-5)に対し通常1~5当量(モル比)の範囲から選択される。化合物(1-11)の使用量としては、化合物(37-5)に対し通常1~3当量(モル比)の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)等が挙げられ、好適には、アセトニトリル等が挙げられる。反応温度としては、約10°C~約40°Cの範囲から選択することができる。

5) 工程5

製造法1における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(37-6)から化合物(37-7)を製造することができる。

6) 工程6

製造法1における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(37-7)から化合物(37-8)を製造することができる。

7) 工程7

化合物(37-9)は、例えば、以下に示す製造法(i)~(iii)と同様な方法によって、化合物(37-8)から製造することができる。

(i)製造法1における工程6~工程7

(ii)製造法9における工程1～工程4

(iii)製造法17における工程1～工程4

8) 工程8

化合物(37-10)は、不活性溶媒中、化合物(37-9)と酸を反応させることにより製造することができる。酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸または硝酸等が挙げられ、好適には、トリフルオロ酢酸または硫酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(37-9)に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、1,4-ジオキサン、水等が挙げられる。また、酸としてトリフルオロ酢酸を用いる場合、トリフルオロ酢酸を溶媒として用いることもできる。反応温度としては、約10℃～約100℃の範囲から選択することができる。

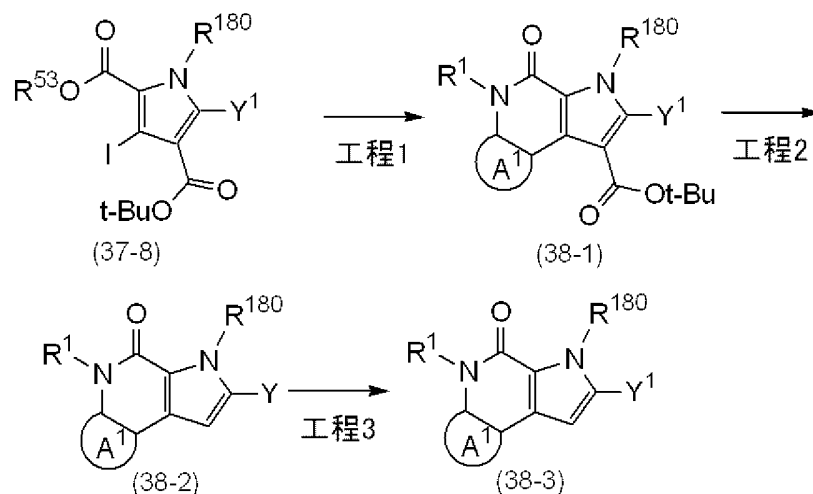
9) 工程9

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(37-10)から化合物(37-11)を製造することができる。化合物(37-11)は、製造法26および製造法27の出発原料として用いることができる。

[0179] 製造法38

式(I)で表される化合物のうち、式(38-3)で表される化合物は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。

[0180] [化90]



[式中、 R^1 、 R^{53} 、 R^{180} 、 A^1 、 Y^1 および Y は、前記記載と同義である。]

1) 工程1

製造法18における工程2～工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(37-8)から化合物(38-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法37における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(38-1)から化合物(38-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法37における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(38-2)から化合物(38-3)を製造することができる。

[0181] 以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は

、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1,2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

[0182] 式(I)で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

[0183] 本発明の化合物およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

[0184] 本発明化合物は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯

根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

- [0185] 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的(例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的)に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。
- [0186] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明化合物を、0.1~1000 mg/日、好ましくは1~300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。
- [0187] 本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差を置いて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。
- [0188] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011等)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、メホル

ミン等)、インスリン分泌促進剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤;レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等)、GLP-1、GLP-1アナログ(エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等)、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、 β 3アゴニスト(例、GW-427353B、N-5984等)が挙げられる。

[0189] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。抗高脂血症剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等)、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等)等が挙げられる。

[0190] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、SR-141716A等)、腭リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチア

ジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0191] 併用薬剤は、好ましくはGLP-1、GLP-1アナログ、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤などである。上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0192] 本発明化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、ビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血症剤、降圧剤などの投与量は低減でき、その結果これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

[0193] 実施例

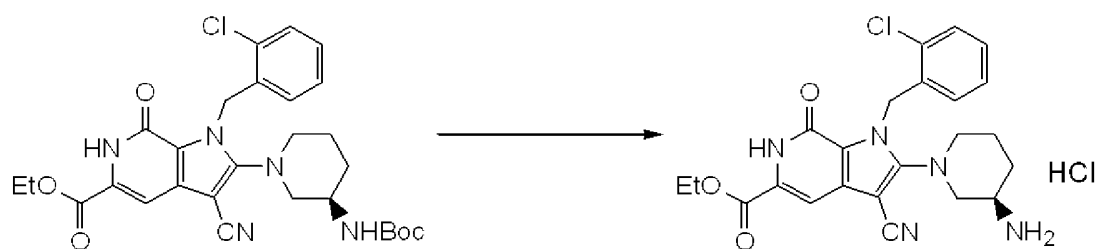
以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

実施例 1

[0194] 実施例1

エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート 塩酸塩

[0195] [化91]



エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(120 mg)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン(1 mL)溶液を加えて25°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加えて減圧下濃縮することによって、表題の化合物(110 mg)を白色固体として得た。

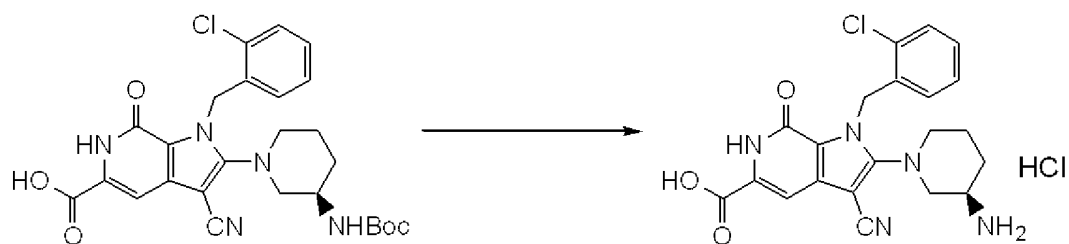
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51–7.49 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.45–6.41 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.55–3.46 (m, 1H), 3.24–3.12 (m, 1H), 3.10–2.96 (m, 2H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.00–1.89 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.52–1.34 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 454 ($\text{M}^+ + 1$, 87%).

[0196] 実施例2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 塩酸塩

[0197] [化92]



実施例1と同様の方法で、参考例2の化合物から実施例2の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47–7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31–7.13 (m, 2H), 6.50–6.42 (m, 1H), 5.90–5.82 (m, 2H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.60–3.49 (m, 1H), 3.29–3.15 (m, 1H), 3.14–2.98 (m, 2H), 2.14–2.04 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.67–1.4

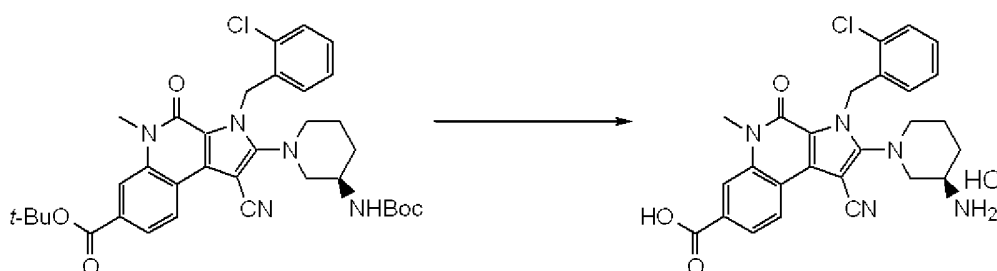
3 (m, 2H).

MS (ESI+) 426 ($M^+ + 1$, 100%).

[0198] 実施例3

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-7-カルボン酸 塩酸塩

[0199] [化93]



tert-ブチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-7-カルボキシレート (95 mg)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン(1 mL)を加え、50°Cで3時間攪拌して25°Cに冷却した。反応溶液を減圧濃縮し、生じた固体にアセトニトリルを加えて、洗浄、ろ過して減圧乾燥させることで表題の化合物(75 mg)を得た。

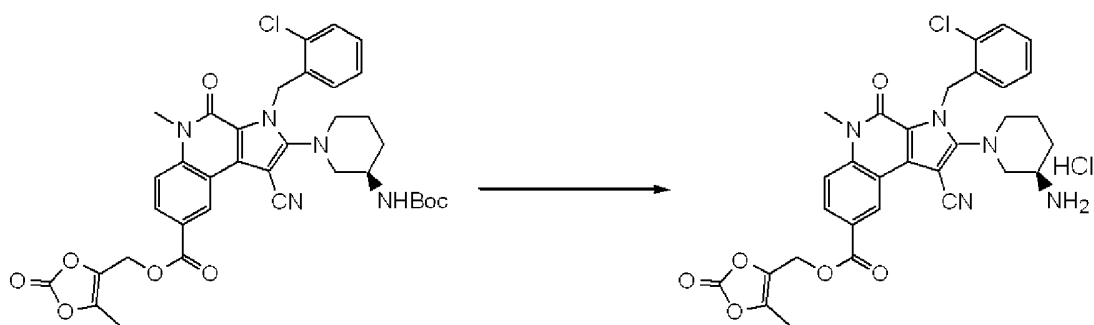
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.41 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.43 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.71-1.48 (m, 2H).

MS (ESI+) 490 ($M^+ + 1$, 100%).

[0200] 実施例4

(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート 塩酸塩

[0201] [化94]



実施例1と同様の製造方法で、参考例12の化合物から表題の化合物を合成した。

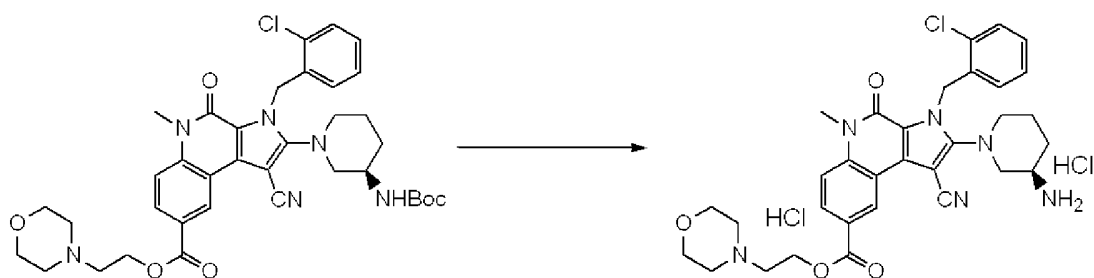
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90–8.89 (m, 1H), 8.08–8.01 (m, 1H), 7.59–7.43 (m, 2H), 7.30–7.09 (m, 2H), 6.49–6.41 (m, 1H), 5.85–5.80 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.71–3.59 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45–3.32 (m, 1H), 3.25–3.03 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.70–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 602 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

[0202] 実施例5

2-モルホリン-4-イルエチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキシノ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート 塩酸塩

[0203] [化95]



実施例1と同様の製造方法で、参考例13の化合物から表題の化合物を合成した。

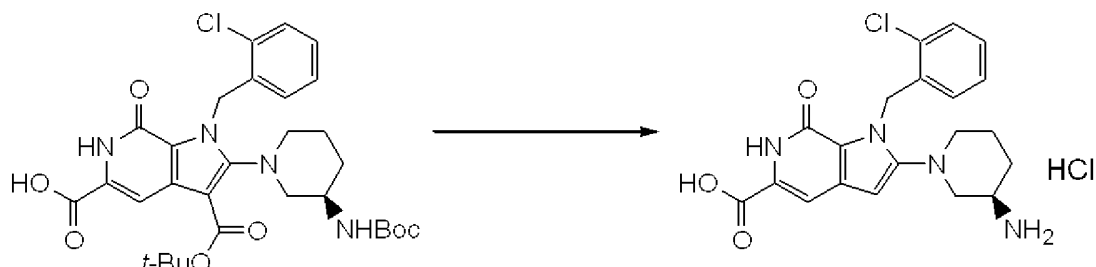
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16–9.15 (m, 1H), 8.29–8.21 (m, 1H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.50–7.11 (m, 3H), 6.51–6.42 (m, 1H), 5.96–5.85 (m, 2H), 4.82–4.78 (m, 2H), 4.26–3.33 (m, 12H), 3.75 (s, 3H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.70–1.45 (m, 3H).

MS (ESI+) 603 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

[0204] 実施例6

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-
-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 塩酸塩

[0205] [化96]



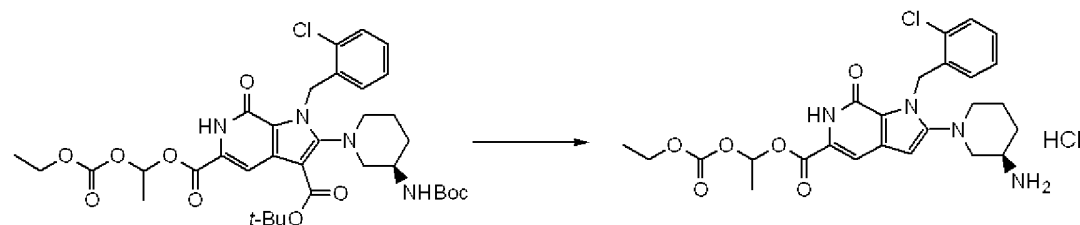
3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(60 mg)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン(1 mL)を加え、80°Cで6時間攪拌して25°Cに冷却した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加えて減圧下濃縮することによって、表題の化合物(40 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 401 ($M^+ + 1$, 100%).

[0206] 実施例7

1-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート 塩酸塩

[0207] [化97]



3-tert-ブチル 5-{1-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチル}-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシレート (27 mg)にトリフルオロ酢酸(2 mL)を滴下し、25°Cで2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下

して中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた化合物に4M塩化水素/1, 4-ジオキサンを加えて減圧濃縮することで表題の化合物(15 mg)を白色固体として得た。

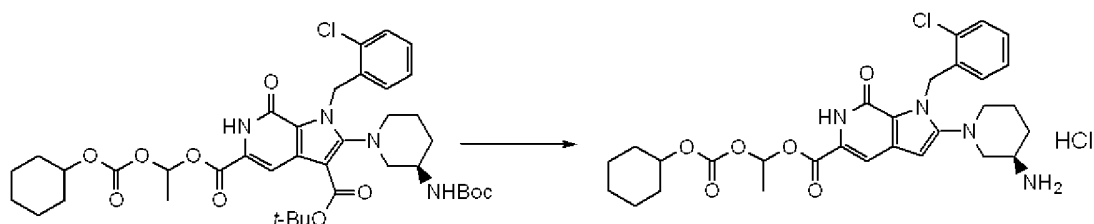
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (brs, 1H), 8.30 (brs, 3H), 7.44–6.95 (m, 5H), 6.44–6.34 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 2H), 3.45–3.27 (m, 2H), 3.13–3.00 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 2H), 2.15–1.70 (m, 3H), 1.67–1.65 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 3H).

MS (ESI+) 517 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

[0208] 実施例8

1-[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ]エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート 塩酸塩

[0209] [化98]



実施例7と同様の製造方法で、参考例20の化合物から表題の化合物を合成した。

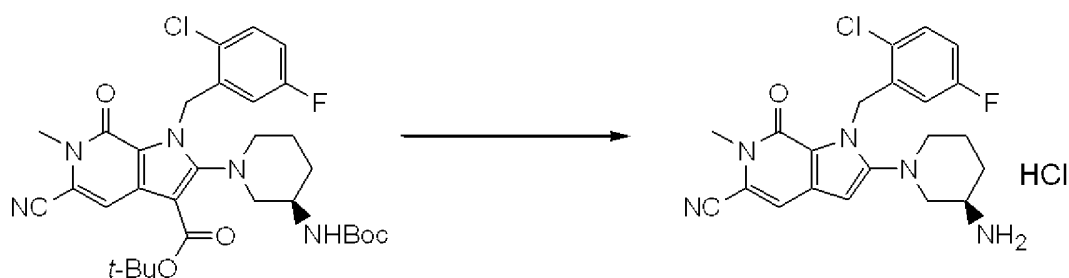
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (brs, 1H), 8.32 (brs, 3H), 7.41–6.95 (m, 5H), 6.42–6.37 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.96 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.68–4.63 (m, 1H), 3.50–3.03 (m, 3H), 2.73–2.65 (m, 2H), 2.10–1.23 (m, 14H), 1.67–1.66 (m, 3H).

MS (ESI+) 571 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

[0210] 実施例9

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニトリル 塩酸塩

[0211] [化99]



実施例7と同様の製造方法で、参考例25の化合物から表題の化合物を合成した。

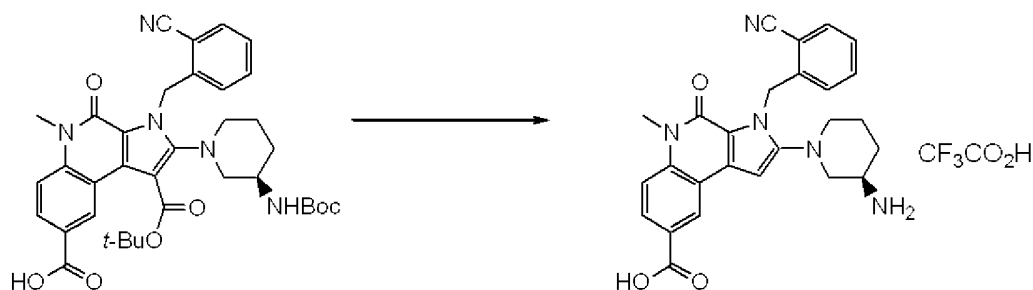
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (brs, 3H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91–6.85 (m, 1H), 6.12–6.06 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.84 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48–3.30 (m, 2H), 3.10–3.03 (m, 1H), 2.79–2.60 (m, 2H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.85–1.50 (m, 3H).

MS (ESI+) 414 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

[0212] 実施例10

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

[0213] [化100]



1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸 (60 mg)のトリフルオロ酢酸(5 mL)溶液を50°Cで5時間攪拌して25°Cに冷却した。反応溶液を減圧濃縮し、生じた固体にジエチルエーテルを加えて洗浄し、減圧乾燥させることで表題の化合物(42 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 8.00–7.97 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53–7.37 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41–3.

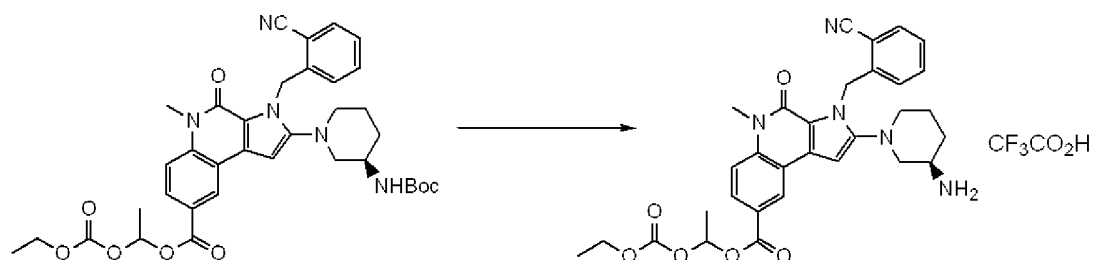
27 (m, 2H), 2.93–2.83 (m, 3H), 1.94–1.79 (m, 2H), 1.55–1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 456 ($M^+ + 1$, 100%).

[0214] 実施例11

1-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩

[0215] [化101]



1-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート (120 mg)のクロロホルム(7 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(3 mL)を加え25°Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルム/ヘキサン(1/4)で析出した白色固体を減圧乾燥させることで、表題の化合物(84 mg)を得た。

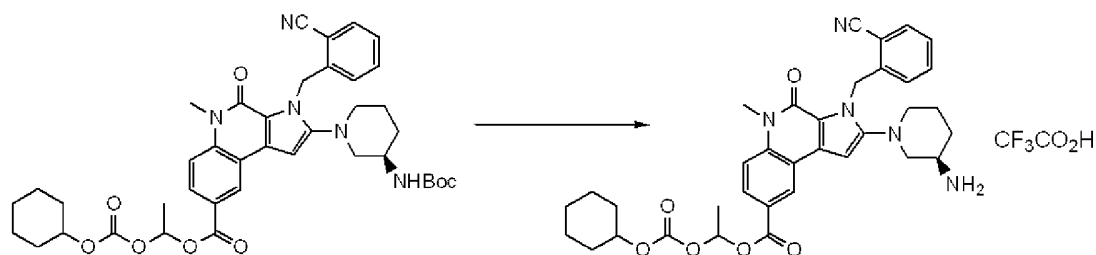
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02–7.95 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53–7.37 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.96–6.90 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.45–3.28 (m, 2H), 2.89–2.85 (m, 3H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.55–1.52 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 572 ($M^+ + 1$, 94%).

[0216] 実施例12

1-[[シクロヘキシルオキシ]カルボニル]オキシ]エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩

[0217] [化102]



実施例11と同様の製造方法で、参考例28の化合物から表題の化合物を合成した。

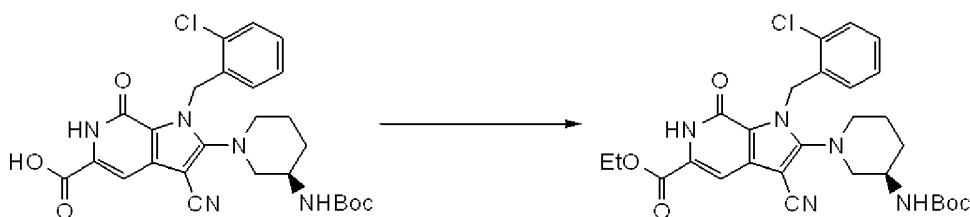
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01–7.93 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53–7.37 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.95–6.90 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.58–4.56 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31–3.27 (m, 2H), 2.88–2.86 (m, 3H), 1.90–1.80 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.55–1.22 (m, 10H).

MS (ESI+) 626 ($\text{M}^+ + 1$, 70%).

[0218] 参考例1

エチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート

[0219] [化103]



2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(180 mg)のエタノール(3 mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(85 mg)を加えて、25°Cで12時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題の化合物(110 mg)を白色ア

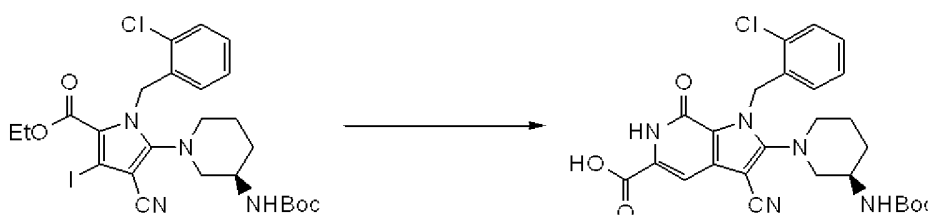
モルファスとして得た。

MS (ESI+) 554 ($M^+ + 1$, 37%).

[0220] 参考例2

2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-3-シアノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸

[0221] [化104]



窒素雰囲気下、エチル 5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-カルボキシレート(580 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に2-アセトアミドアクリル酸メチル(202 mg)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(236 mg)、ジシクロヘキシルメチルアミン(0.22 mL)、酢酸パラジウム(43 mg)を加えて80°Cで4時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することで、生成物(380 mg)を褐色アモルファスとして得た[MS (ESI+) 628 ($M^+ + 1$, 18%)].

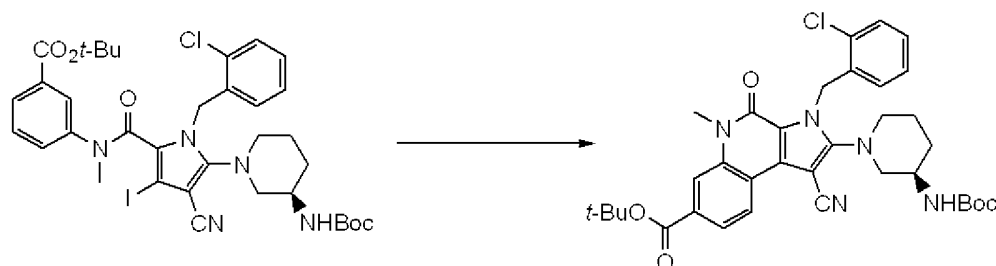
本生成物(380 mg)のエタノール(1.5 mL)溶液にナトリウムエトキシド(21%エタノール溶液、1.5 mL)を加えて3時間加熱還流した。反応溶液を25°Cに冷却後、1N水酸化ナトリウム(1 mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)により精製することで、表題の化合物(220 mg)を褐色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 526 ($M^+ + 1$, 27%).

[0222] 参考例3

tert-ブチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-7-カルボキシレート

[0223] [化105]



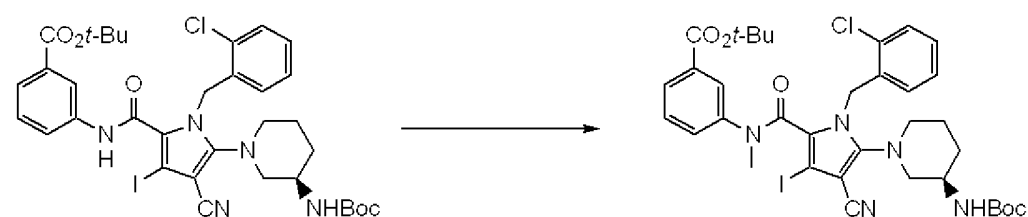
3-[[[5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]安息香酸 tert-ブチル エステル(500 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液に酢酸パラジウム(43 mg)、トリフェニルホスフィン(102 mg)、炭酸銀(358 mg)を加えて120°Cで3時間攪拌し、さらに140°Cに昇温して3時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、セライトろ過により不溶物を除いた。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することで表題の化合物(150 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 646 (M^+1 , 37%).

[0224] 参考例4

tert-ブチル-[[[5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]ベンゾエート

[0225] [化106]



tert-ブチル-[[[5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(

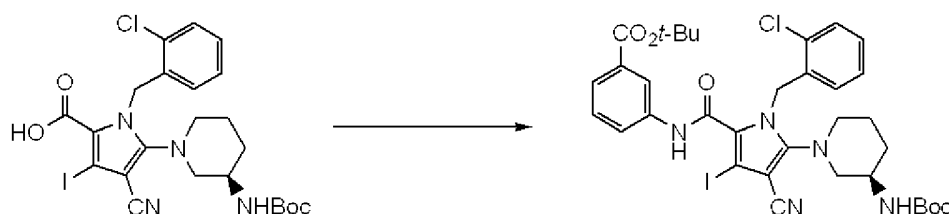
2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンゾエート(810 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に炭酸カリウム(237 mg)、ヨウ化メチル(140 μ L)を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することで表題の化合物(500 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 774 (M^+ +1, 48%).

[0226] 参考例5

tert-ブチル-[[[5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンゾエート

[0227] [化107]



5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-カルボン酸(670 mg)のジクロロメタン(13 mL)溶液を0°Cに冷却し、二塩化オキサリル(160 μ L)を加えて、0°Cで1時間攪拌した。トルエン(5 mL)を加えて減圧下、ジクロロメタンを除去し、得られた溶液にトルエン(8 mL)、tert-ブチル 3-アミノベンゾエート(330 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(436 μ L)を加えて80°Cで3時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/0~5/1)で精製することで表題の化合物(580 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

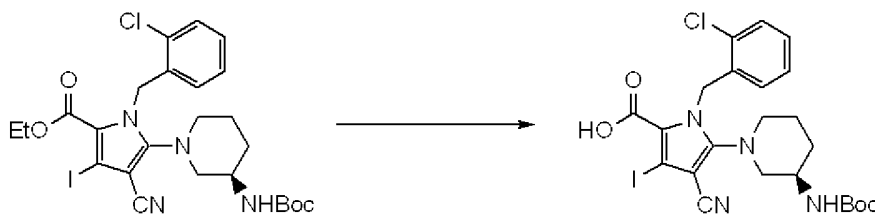
MS (ESI+) 760 (M^+ +1, 39%).

[0228] 参考例6

5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)

-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-カルボン酸

[0229] [化108]



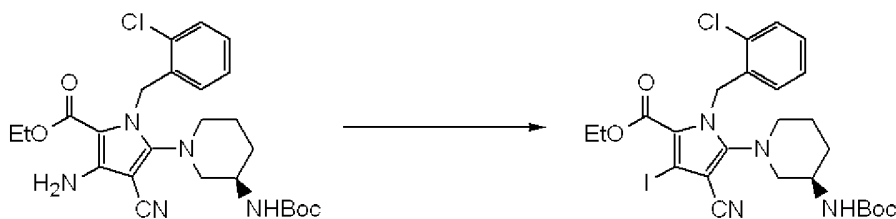
エチル 3-アミノ-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(780 mg)のエタノール(5 mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加えて80°Cで1時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物(670 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 585 ($M^+ + 1$, 26%).

[0230] 参考例7

エチル 5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-カルボキシレート

[0231] [化109]



エチル 3-アミノ-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(500 mg)のトルエン(4 mL)溶液に亜硝酸イソアミル(0.67 mL)、ジヨードメタン(0.81 mL)を加えて100°Cで2時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/0~5/1)で精製することで表題の化合物(580 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.43-6.41 (m,

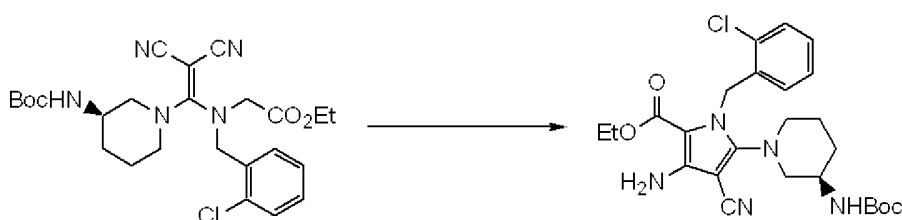
1H), 5.65–5.54 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 1H), 2.98–2.82 (m, 3H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.67–1.45 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 613 (M⁺+1, 23%).

[0232] 参考例8

エチル 3-アミノ-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

[0233] [化110]



N-(1-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2,2-ジシアノビニル)-N-(2-クロロベンジル)グリシン エチルエステル(320 mg)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(33 mg)を加え、25°Cに昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~1/1)で精製することにより表題の化合物(300 mg)を得た。

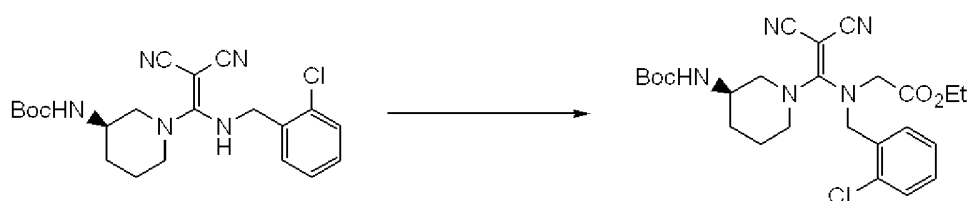
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.35 (m, 1H), 7.21–7.09 (m, 2H), 6.57–6.49 (m, 1H), 5.47–5.30 (m, 2H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.00–2.82 (m, 3H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.72–1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

MS (ESI+) 502 (M⁺+1, 29%).

[0234] 参考例9

N-(1-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2,2-ジシアノビニル)-N-(2-クロロベンジル)グリシン エチルエステル

[0235] [化111]

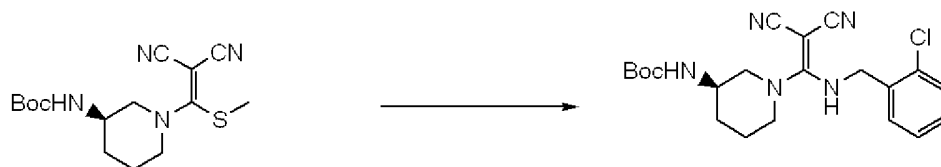


tert-ブチル ((3R)-1-{1-[(2-クロロベンジル)アミノ]-2,2-ジシアノビニル}ピペリジン-3-イル)カルバメート(24.9 g)、ブromo酢酸エチル(9.9 mL)、炭酸カリウム(24.8 g)のアセトン(350 mL)溶液を60°Cで8時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより表題の化合物(30.6 g)を白色アモルファスとして得た。
MS (ESI+) 502 (M^+1 , 25%).

[0236] 参考例10

tert-ブチル ((3R)-1-{1-[(2-クロロベンジル)アミノ]-2,2-ジシアノビニル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

[0237] [化112]



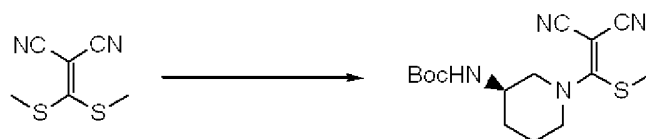
tert-ブチル((3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル)カルバメート (31 g)のピリジン(290 mL)溶液に、2-クロロベンジルアミン(58 mL)を加えて130°Cで6時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、ピリジンを減圧下除去し、さらに残渣にトルエン(100 mL)を加えて減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 3/1~1/1)により精製することで、表題の化合物(30.3 g)を褐色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 416 (M^+1 , 10%).

[0238] 参考例11

tert-ブチル((3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル)カルバメート

[0239] [化113]



[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(10 g)および(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(11.8 g)のエタノール(350 mL)溶液を80°Cで3時間攪拌し、反応溶液を25°Cに冷却した後、減圧濃縮することで、表題の化合物(19 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

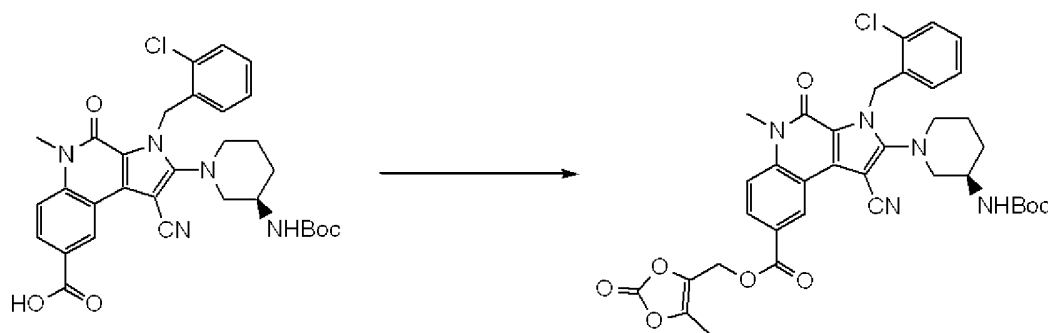
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.60–4.48 (m, 1H), 4.18–4.03 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.77–3.61 (m, 1H), 3.59–3.35 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.68–1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 323 (M^+ +1, 40%).

[0240] 参考例12

(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート

[0241] [化114]



2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸(220 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(113 mg)、4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-ジオキサール-2-オン(98 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣

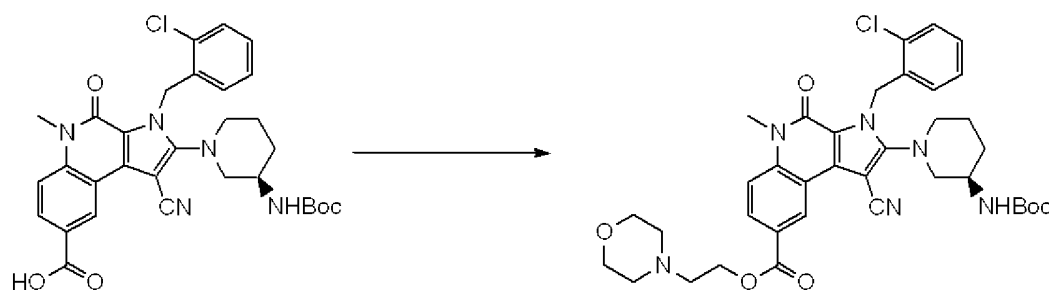
をヘキサン/酢酸エチルで再結晶することで表題の化合物(155 mg)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI+) 702 ($M^+ + 1$, 100%).

[0242] 参考例13

2-モルホリン-4-イルエチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート

[0243] [化115]



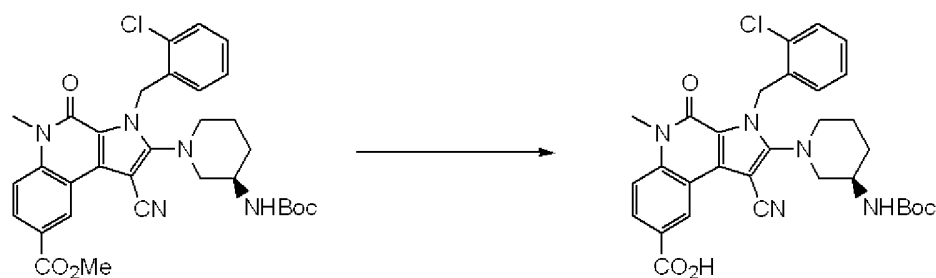
2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸(180 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(126 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩 (113 mg)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで再結晶することで表題の化合物(167 mg)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI+) 703 ($M^+ + 1$, 100%).

[0244] 参考例14

2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸

[0245] [化116]



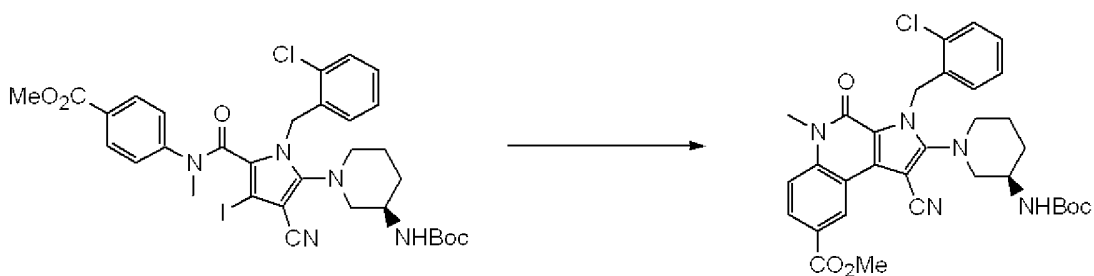
メチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート(3.89 g)のエタノール/テトラヒドロフラン(50 mL/50 mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、10%硫酸水素カリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物(3.55 g)を褐色固体として得た。

MS (ESI+) 590 ($M^+ + 1$, 15%).

[0246] 参考例15

メチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-1-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート

[0247] [化117]



参考例3と同様の製造方法で、参考例16の化合物から表題の化合物を合成した。

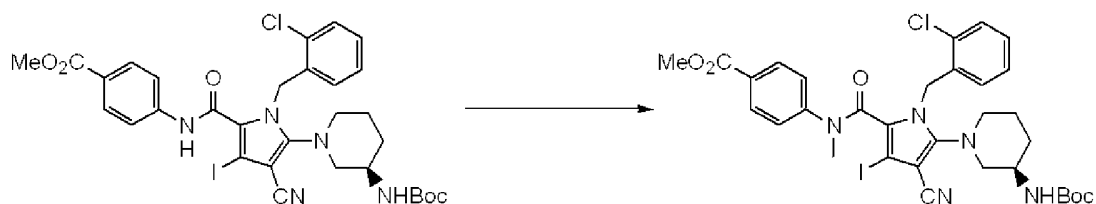
MS (ESI+) 604 ($M^+ + 1$, 13%).

[0248] 参考例16

メチル 4-[[[5-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル](メチル)アミノ]ベン

ゾエート

[0249] [化118]



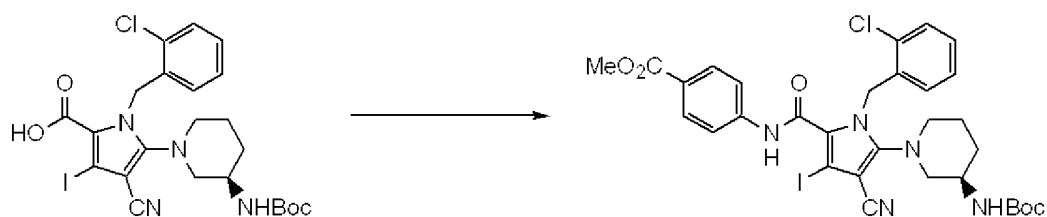
参考例4と同様の製造方法で、参考例17の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 732 ($M^+ + 1$, 15%).

[0250] 参考例17

メチル 4-([5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-3-ヨード-1H-ピロール-2-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

[0251] [化119]



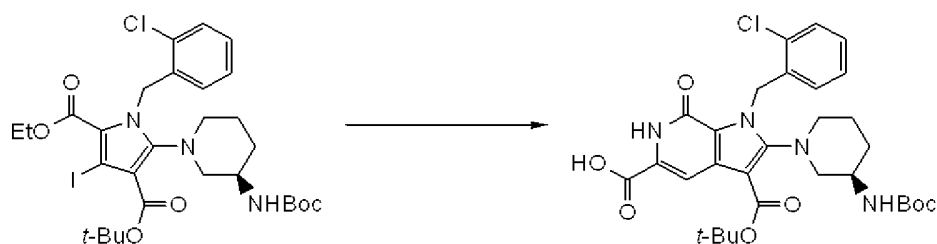
参考例5と同様の製造方法で、参考例6の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 718 ($M^+ + 1$, 18%).

[0252] 参考例18

3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸

[0253] [化120]



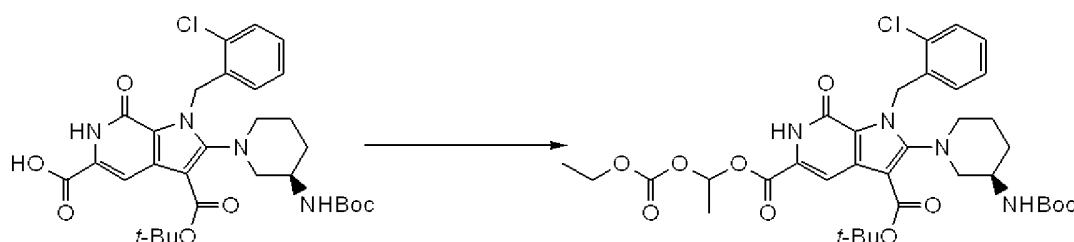
参考例2と同様の製造方法で、参考例39の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 601 ($M^+ + 1$, 100%).

[0254] 参考例19

3-tert-ブチル 5-[1-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチル] 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシレート

[0255] [化121]



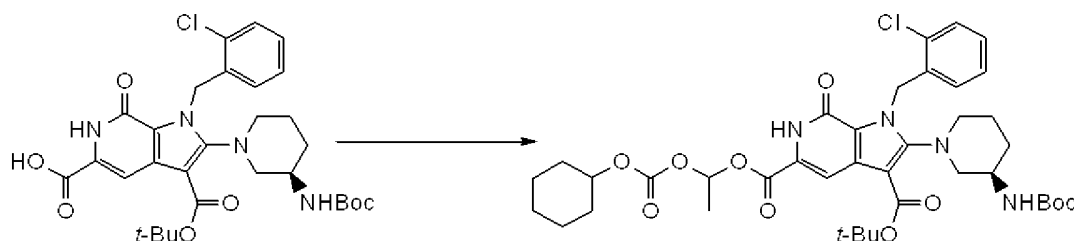
3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(120 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液にカリウム-tert-ブトシド(20 mg)を加えて、25°Cで0.5時間攪拌した。反応溶液に1-クロロエチル エチルカルボネート(62 mg)を加えて70°Cで3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取液体クロマトグラフィーにより精製することにより、表題の化合物(27 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 717 ($M^+ + 1$, 100%).

[0256] 参考例20

3-tert-ブチル 5-[1-[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ]エチル] 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシレート

[0257] [化122]

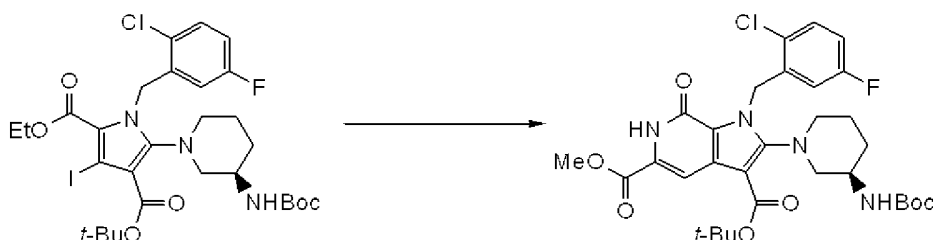


参考例19と同様の製造方法で、参考例18の化合物から表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 771 ($M^+ + 1$, 40%).

[0258] 参考例21

3-tert-ブチル 5-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシレート

[0259] [化123]



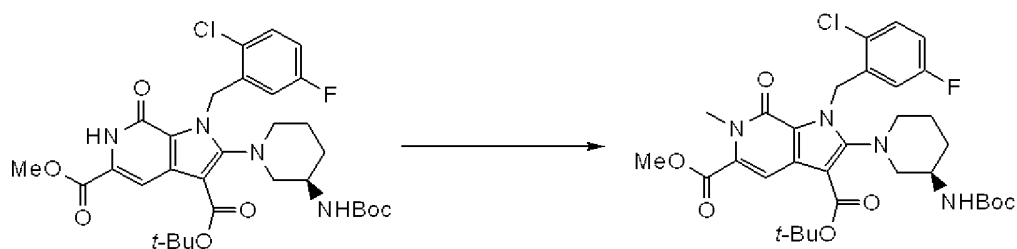
窒素雰囲気下、4-tert-ブチル 2-エチル 5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-ピロール-2,4-カルボキシレート(18.7 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(120 ml)溶液に2-アセトアミドアクリル酸メチル(5.7 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(6.6 g)、炭酸水素ナトリウム(4.9 g)、酢酸パラジウム(1.5 g)を加えて80°Cで8時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することで、生成物(8.6 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 633 ($M^+ + 1$, 76%).

[0260] 参考例22

3-tert-ブチル 5-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシレート

[0261] [化124]



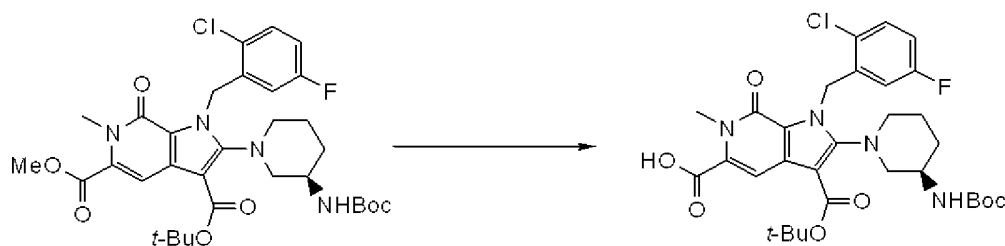
参考例4と同様の製造方法で、参考例21の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 647 ($M^+ + 1$, 91%).

[0262] 参考例23

3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸

[0263] [化125]



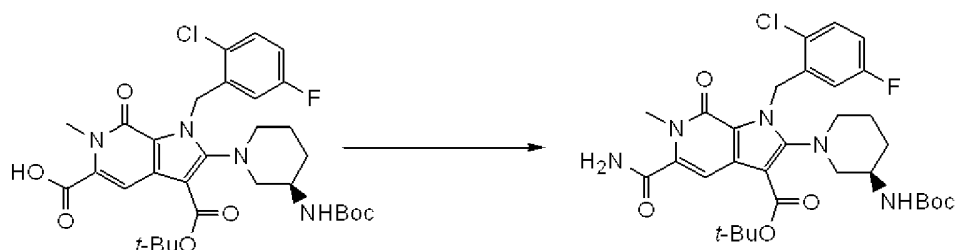
参考例6と同様の製造方法で、参考例22の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 633 ($M^+ + 1$, 76%).

[0264] 参考例24

tert-ブチル 5-(アミノカルボニル)-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

[0265] [化126]



3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジ

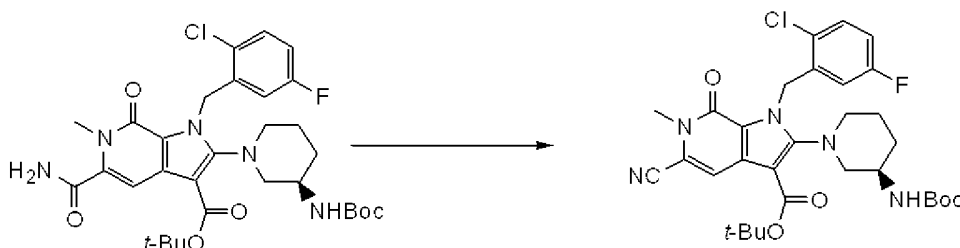
ン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(250 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(210 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(300 mg)、トリエチルアミン(0.44 mL)、塩化アンモニウム(83 mg)を加え、25 °Cで14時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物(200 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 632 ($M^+ + 1$, 92%).

[0266] 参考例25

tert-ブチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-シアノ-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

[0267] [化127]



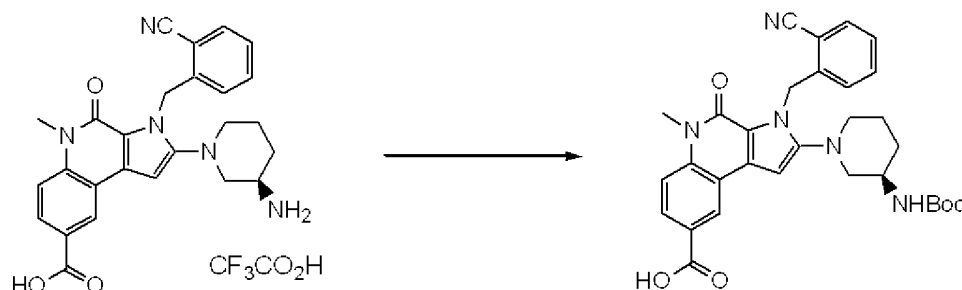
tert-ブチル 5-(アミノカルボニル)-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシレート(200 mg)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に無水トリフルオロ酢酸(315 μ L)を滴下後、室温で2時間攪拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール(3 mL)に溶かし、炭酸カリウム(207 mg)を加えて室温で攪拌した。2時間後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し、表題の化合物(107 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 614 ($M^+ + 1$, 69%).

[0268] 参考例26

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸

[0269] [化128]



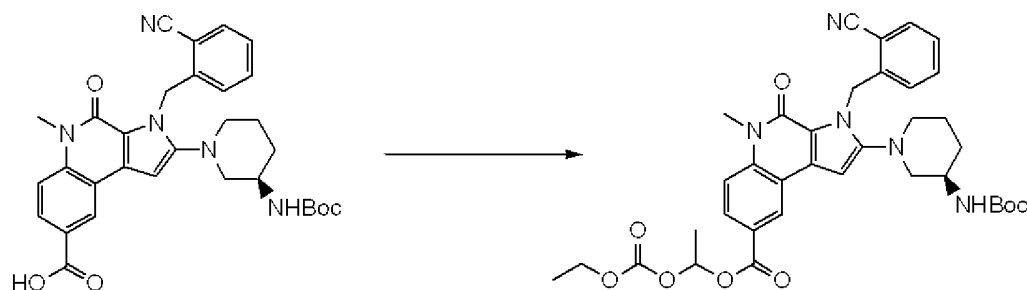
2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(110 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に10%炭酸カリウム水溶液(5 mL)、ジtertブチルジカーボネート(120 mg)を加え、50°Cで6時間激しく攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、飽和硫酸水素カリウム水溶液を注いで液性をpH2とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物(120 mg)を得た。

MS (ESI+) 556 (M^+ +1, 69%).

[0270] 参考例27

1-[(エトキシカルボニル)オキシ]エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート

[0271] [化129]



2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸(120 mg)

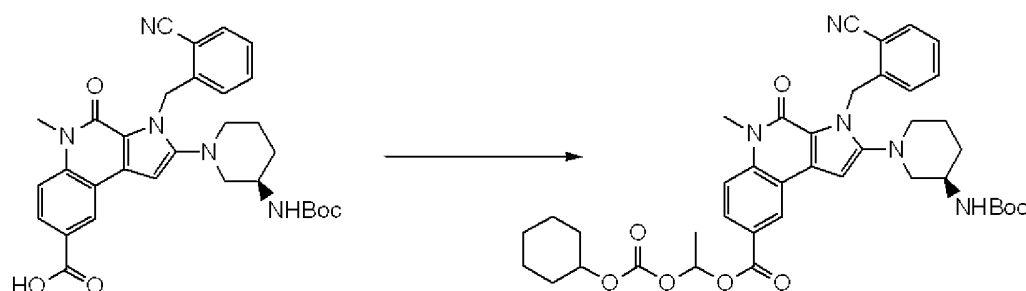
)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(72 mg)、炭酸1-クロロエチル エチル (53 mg)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、硫酸水素カリウム水溶液を注ぎ液性をpH2とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、表題の化合物(87 mg)を得た。

MS (ESI+) 672 ($M^+ + 1$, 100%).

[0272] 参考例28

1-[[シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ]エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボキシレート

[0273] [化130]



2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸(120 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(73 mg)、炭酸1-クロロエチル シクロヘキシル (73 mg)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却し、硫酸水素カリウム水溶液を注ぎ液性をpH2とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製し、表題の化合物(89 mg)を得た。

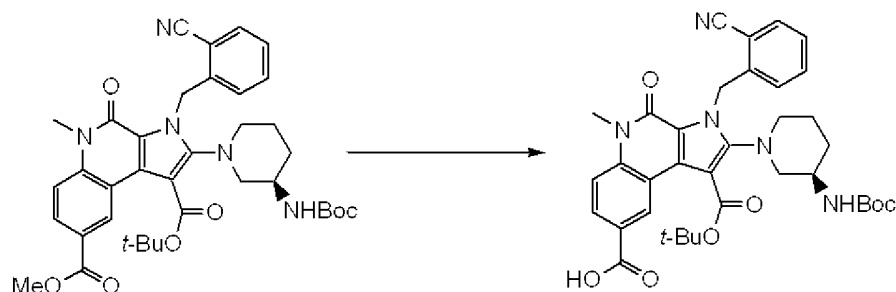
MS (ESI+) 726 ($M^+ + 1$, 100%).

[0274] 参考例29

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-

1-イル}-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸

[0275] [化131]



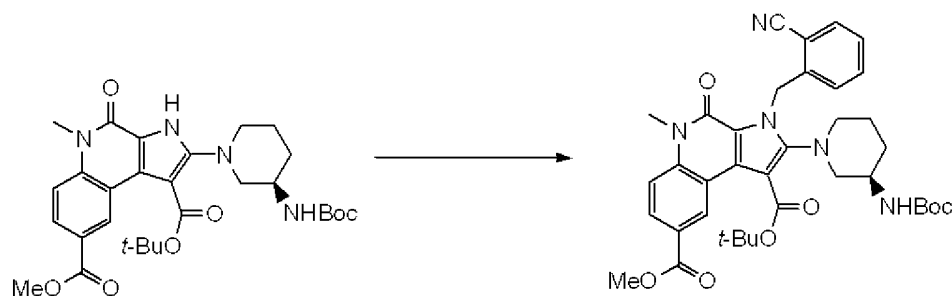
1-tert-ブチル 8-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジカルボキシレート(420 mg)のテトラヒドロフラン(20 mL)、メタノール(20 mL)の溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(3.75 mL)を加えて60 °Cで3時間攪拌した。25°Cに冷却して有機層を減圧濃縮後、硫酸水素カリウム水溶液を注ぎ液性をpH2とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題の化合物(407 mg)を得た。

MS (ESI+) 656 ($M^+ + 1$, 91%).

[0276] 参考例30

1-tert-ブチル 8-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-シアノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジカルボキシレート

[0277] [化132]



1-tert-ブチル 8-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジカルボキシレート

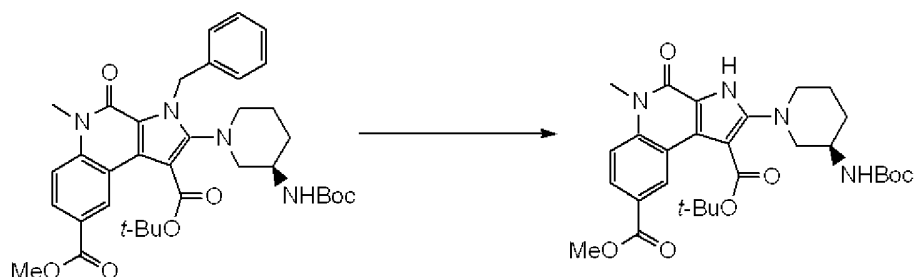
ート(533 mg)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(10 mL)に、2-シアノベンジルブロミド(230 mg)と炭酸カリウム(200 mg)を加えて、70°Cで4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて、酢酸エチル(200 mL)で抽出し、有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで析出した固体をろ取することで、表題の化合物(425 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 670 ($M^+ + 1$, 83%).

[0278] 参考例31

1-tert-ブチル 8-メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジカルボキシレート

[0279] [化133]



1-tert-ブチル 8-メチル 3-ベンジル-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジカルボキシレート(794 mg)のメタノール溶液(100 mL)に、ギ酸アンモニウム(2.40 g)と10%パラジウム-炭素(2.40 g)を加えて、窒素気流下、80°Cで2時間加熱攪拌した。反応終了後、パラジウム-炭素をろ過して除き、メタノールを減圧留去した後に10%炭酸カリウム水溶液を加えて、クロロホルム(100 mL)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥ろ過し、減圧濃縮することで、表題の化合物(533 mg)を得た。

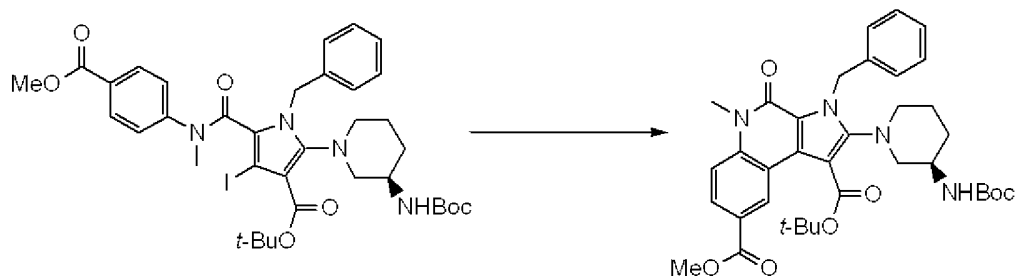
MS (ESI+) 555 ($M^+ + 1$, 100%).

[0280] 参考例32

1-tert-ブチル 8-メチル 3-ベンジル-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-c]キノリン-1,8-ジ

カルボキシレート

[0281] [化134]



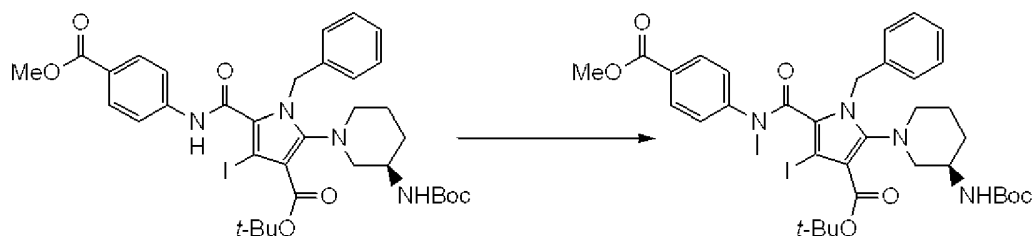
参考例3と同様の製造方法で、参考例33の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 645 ($M^+ + 1$, 77%).

[0282] 参考例33

tert-ブチル 1-ベンジル-2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-ヨード-5-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル](メチル)アミノ]カルボニル]-1H-ピロロール-3-カルボキシレート

[0283] [化135]



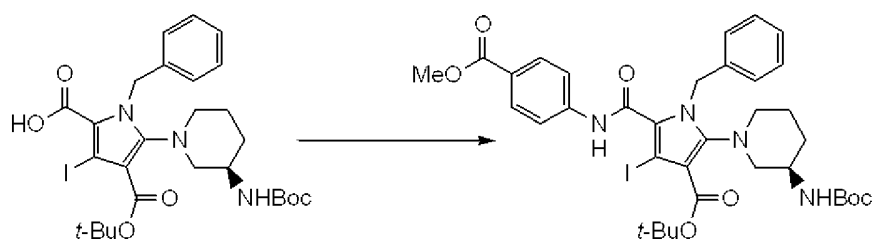
参考例4と同様の製造方法で、参考例34の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 773 ($M^+ + 1$, 100%).

[0284] 参考例34

tert-ブチル 1-ベンジル-2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-ヨード-5-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1H-ピロロール-3-カルボキシレート

[0285] [化136]



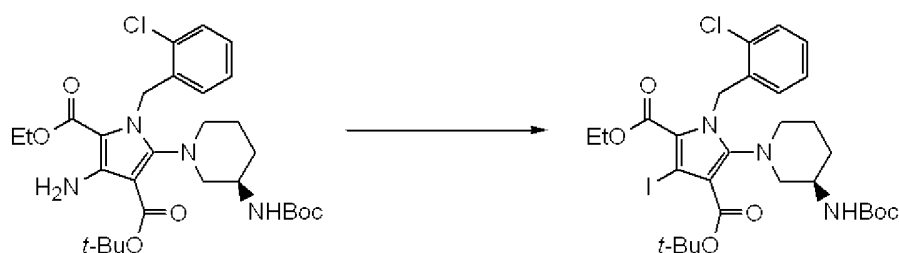
参考例17と同様の製造方法で、参考例41の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 759 ($M^+ + 1$, 100%).

[0286] 参考例39

4-tert-ブチル 2-エチル 5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-3-ヨード-1H-ピロール-2,4-カルボキシレート

[0287] [化137]



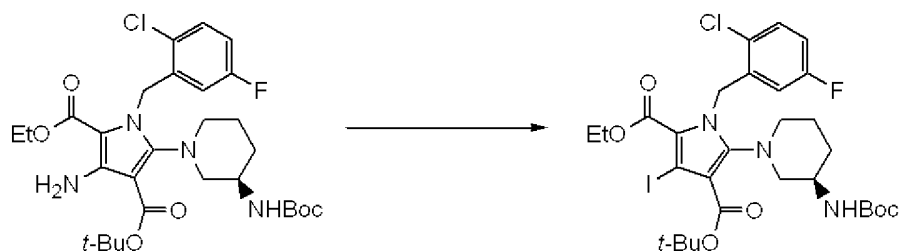
参考例7と同様の製造方法で、参考例43の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 688 ($M^+ + 1$, 80%).

[0288] 参考例40

4-tert-ブチル 2-エチル 5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-ピロール-2,4-カルボキシレート

[0289] [化138]



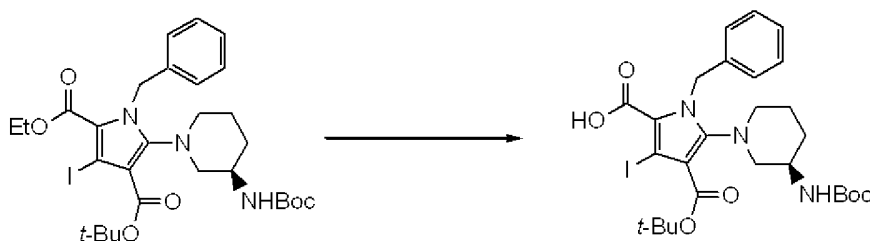
参考例7と同様の製造方法で、参考例44の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 706 ($M^+ + 1$, 79%).

参考例41

1-ベンジル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-ヨード-1H-ピロール-3-カルボン酸

[0290] [化139]



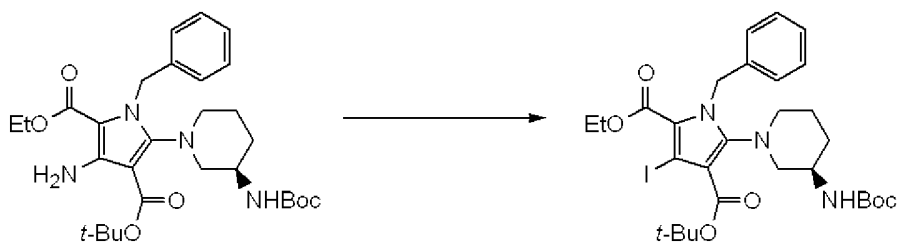
参考例6と同様の製造方法で、参考例42の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 626 ($M^+ + 1$, 100%).

[0291] 参考例42

4-tert-ブチル 2-エチル 1-ベンジル-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-ヨード-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

[0292] [化140]



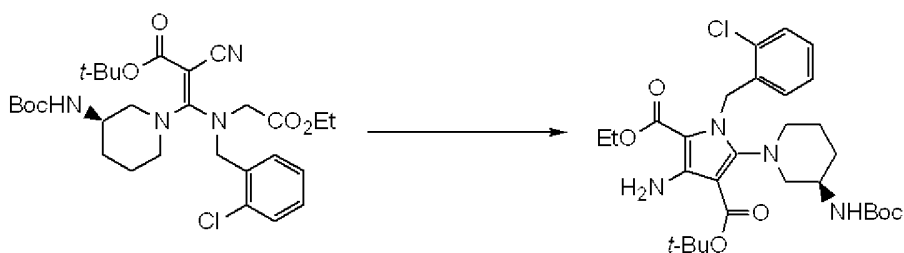
参考例7と同様の製造方法で、参考例45の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 654 ($M^+ + 1$, 100%).

[0293] 参考例43

4-tert-ブチル 2-エチル 3-アミノ-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

[0294] [化141]



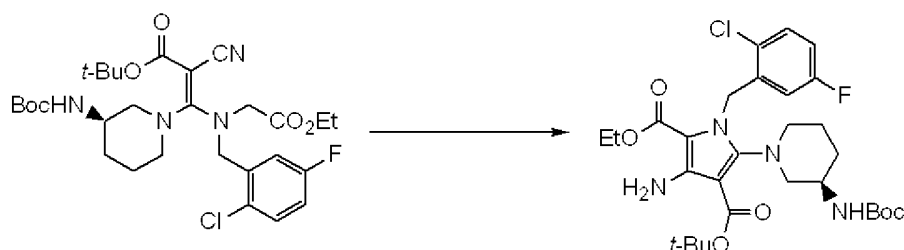
窒素雰囲気下、リチウムアミド(10.4 g)のtert-ブチルアルコール(210 mL)溶液にtert-ブチル (2E)-3-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-[(2-クロロベンジル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-2-シアノアクリレート(116 g)のテトラヒドロフラン(210 mL)溶液をゆっくり滴下して25°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性をpH2にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 4/1)で精製することにより表題の化合物(69.0 g)を得た。

MS (ESI+) 577 (M^+ +1, 100%).

[0295] 参考例44

4-tert-ブチル 2-エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

[0296] [化142]



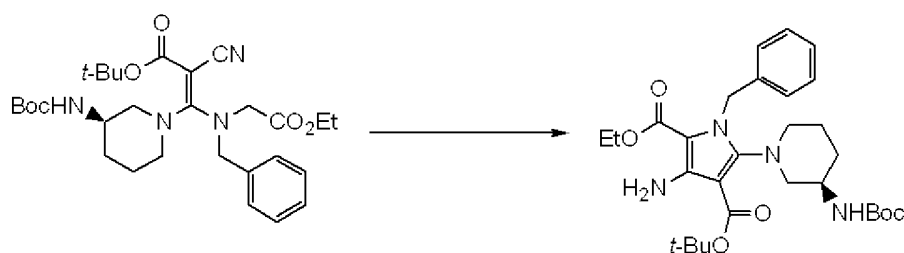
参考例43と同様の製造方法で、参考例47の化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 595 (M^+ +1, 100%).

[0297] 参考例45

4-tert-ブチル 2-エチル 3-アミノ-1-ベンジル-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

[0298] [化143]

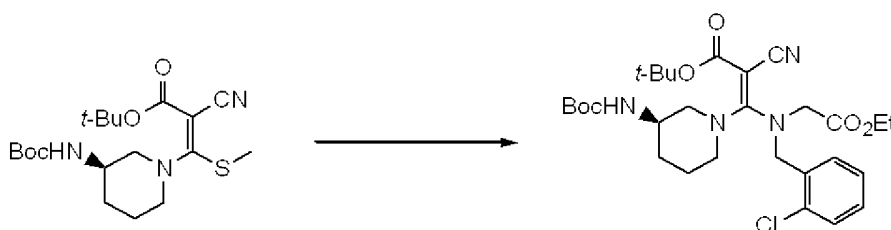


参考例43と同様の製造方法で、参考例48の化合物から表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 543 ($M^+ + 1$, 100%).

[0299] 参考例46

tert-ブチル (2E)-3-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-[(2-クロロベンジル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-2-シアノアクリレート

[0300] [化144]



tert-ブチル(2E)-3-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2-シアノ-3-(メチルチオ)アクリレート (143.11 g)のテトラヒドロフラン(450 mL)溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(82.0 g)、2-クロロベンジルアミン(76.4 g)を加えて25 °Cで終夜攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、酢酸エチルで希釈した。5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。(MS (ESI+) 491 ($M^+ + 1$, 24%))

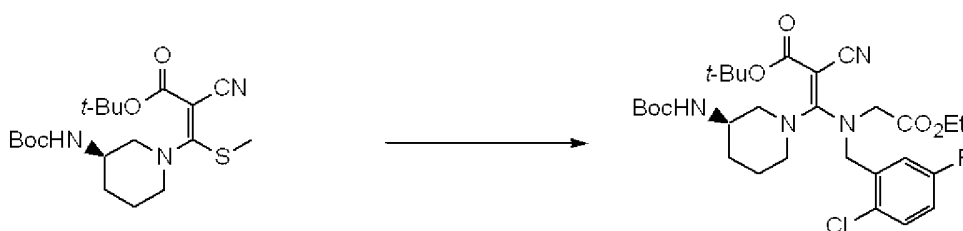
得られた残渣のアセトニトリル(500 mL)溶液に、ブromo酢酸エチル(90.0 g)、炭酸セシウム(199.0 g)を加え、25°Cで2時間攪拌した。系内の不溶固体をろ過で除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより表題の化合物(116 g)を得た。

MS (ESI+) 577 ($M^+ + 1$, 53%).

[0301] 参考例47

tert-ブチル(2E)-3-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-[(2-クロロ-5-フルオロベンジル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-2-シアノアクリレート

[0302] [化145]

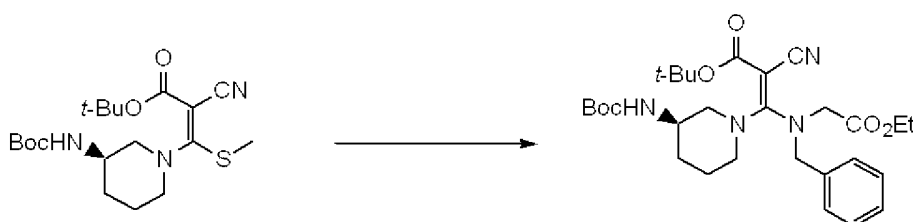


参考例46と同様の製造方法で、参考例49の化合物から表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 595 ($M^+ + 1$, 54%).

[0303] 参考例48

tert-ブチル (2E)-3-[ベンジル(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2-シアノアクリレート

[0304] [化146]

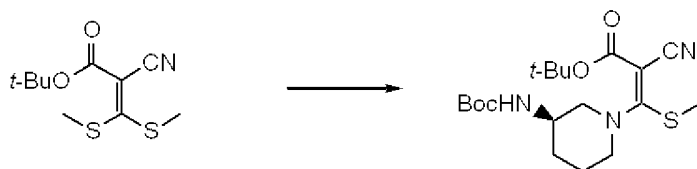


参考例46と同様の製造方法で、参考例49の化合物から表題の化合物を合成した。
MS (ESI+) 543 ($M^+ + 1$, 27%).

[0305] 参考例49

tert-ブチル (2E)-3-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2-シアノ-3-(メチルチオ)アクリレート

[0306] [化147]



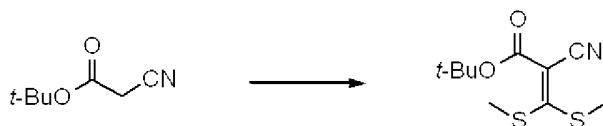
tert-ブチル-2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート(45.0 g)のトルエン(190 mL)溶液にtert-ブチル(3R)-ピペリジン-3-イルカルバメート(39.77 g)を加えて20°Cで1.5時間攪拌し、その後40°Cで2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することで、表題の化合物(87 g)を得た。

MS (ESI+) 398 ($M^+ + 1$, 18%).

[0307] 参考例50

tert-ブチル-2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート

[0308] [化148]



tert-ブチルシアノアセテート(98.03 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(347 mL)溶液を0°Cに冷却し炭酸カリウム(287.92 g)を加え、二硫化炭素(62.88 mL)をゆっくり滴下して0°Cで1時間攪拌した。その後ヨウ化メチル(107.5 mL)を滴下して徐々に25°Cに昇温して終夜攪拌した。系内の不溶固体をろ過で除き、ろ液に水を加えてトルエンで抽出した。飽和食塩水で洗浄して有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し表題の化合物(190 g)を得た。

MS (ESI+) 246 (M⁺+1, 27%).

[0309] In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

DPP-IV酵素を含むヒト血清をアッセイバッファーにて最終9-20倍に希釈し、マイクロアッセイプレートに添加する。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、更に、基質(Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所)を終濃度10-100 μMになるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度0.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360 nm、測定波長460 nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度をIC₅₀値として算出した。

[0310] [表1]

被験化合物	ヒトDPPIV阻害活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	51
実施例 2	35
実施例 3	3
実施例 6	44
実施例 9	59
実施例 10	39

産業上の利用可能性

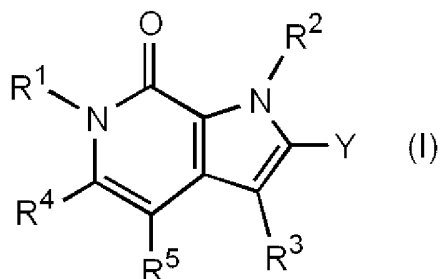
[0311] 本発明によってDPP-IV阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



[式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R^2 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d は、単結合、アルキレン基、またはアルケニレン基を表し、 R^e は、テトラヒドロフランル、シナミル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、5-(tert-ブチル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^f)OC(O)R^g$ を表す。 R^f は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、 R^g は、置換されても

よいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリーロキシ基を表す。)を表し;

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリーロキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリーロキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリーロキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式: $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、前記記載と同義である。)を表し;

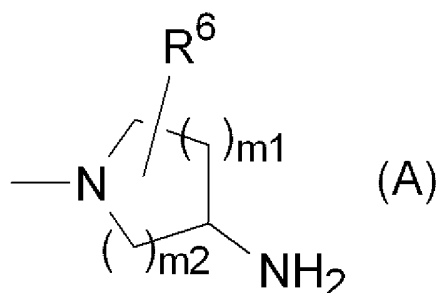
R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアルコシキカルボニル基、または式: $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、前記記載と同義である。)を表し;

R^4 および R^5 は、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を形成していてもよく;

-Yは、下記に示す、式(A)、式(B)、式(C)または式(D)のいずれかの基を表す。

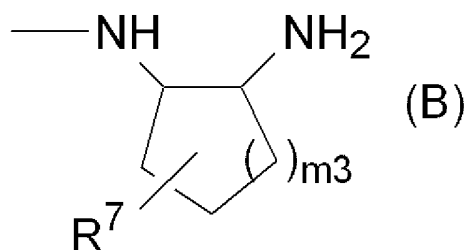
。

[化2]



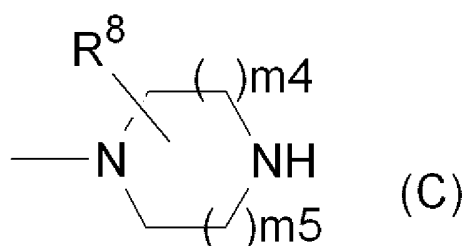
(式中、 m_1 は0、1、2または3を表し、 m_2 は1または2を表し、 R^6 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^6 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[化3]



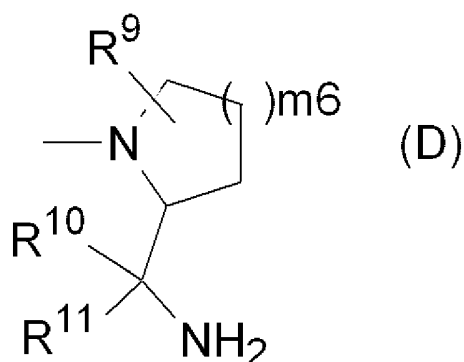
(式中、 m_3 は0、1、2または3を表し、 R^7 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[化4]



(式中、 m_4 および m_5 はそれぞれ独立して、0または1を表し、 R^8 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリーール基、置換されてもよいアララルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[化5]

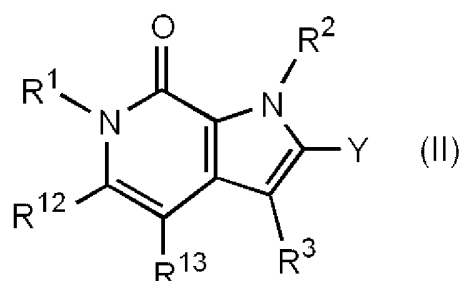


(式中、 m_6 は1、2または3を表し、 R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリーール基、置換されてもよいアララルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^9 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または R^{10} および R^{11} が一緒になってシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはその

プロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[2] 式(II):

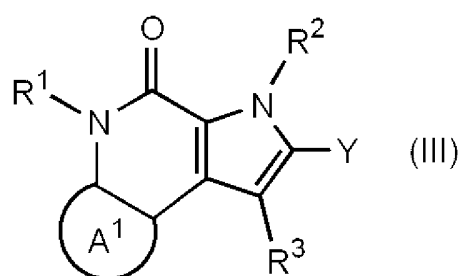
[化6]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびYは、請求項1記載と同義であり、 R^{12} は、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、請求項1記載と同義である。)を表し、 R^{13} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、またはアルコシキカルボニルメチル基を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[3] 式(III):

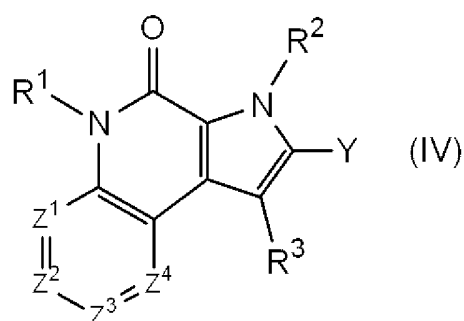
[化7]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびYは、請求項1記載と同義であり、環 A^1 は、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいシクロアルケン環、または置換されてもよい5から6員の芳香族複素環を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[4] 式(IV):

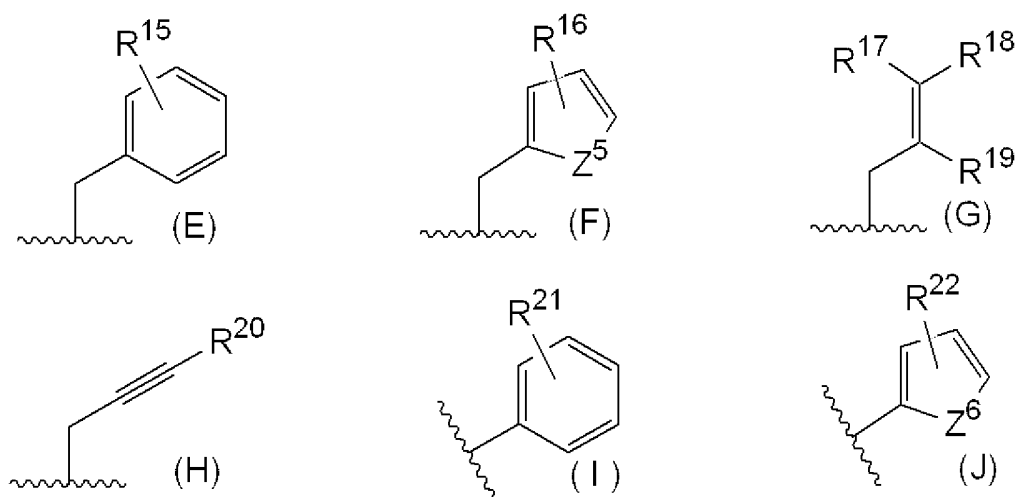
[化8]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびYは、請求項1記載と同義であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 はそれぞれ独立して、式: $C-R^{14}$ または窒素原子を表す。ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 が同時に窒素原子であることはない。 R^{14} は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基、または式: $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、請求項1記載と同義である。)で表される基を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[5] R^2 が、下記に示す、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)または式(J)のいずれかの基である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[化9]



(式中、 Z^5 および Z^6 は、酸素原子、式: $S(O)_p$ または式: $N(R^{23})$ を表し、

R^{15} および R^{21} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの R^{15} および2つの R^{21} が一緒になって C_{1-3} アルキレンジオキシ基を表し、

R^{16} および R^{22} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

R^{17} はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

R^{18} は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

R^{19} は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

R^{20} は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

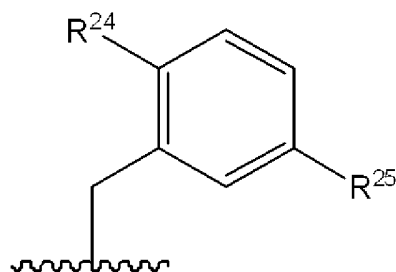
p は0、1または2を表し、

R^{23} は水素原子またはアルキル基を表す。)

- [6] R^2 が式(E)、式(H)、または式(I)のいずれかの基である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[7] R^2 が式(E1):

[化10]



(E1)

[式中、 R^{24} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、またはトリフルオロメキシを表し、 R^{25} は、水素原子またはフッ素原子を表す。]である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[8] R^{24} が、塩素原子またはシアノ基である、請求項7に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[9] R^4 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、または式： $-R^{d1}-C(O)O-R^{e1}$ (式中、 R^{d1} は、単結合を表し、 R^{e1} は、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^{f1})OC(O)R^{g1}$ を表す。 R^{f1} は、水素原子またはアルキル基を表し、 R^{g1} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)であり、

R^5 が、水素原子であるか、もしくは

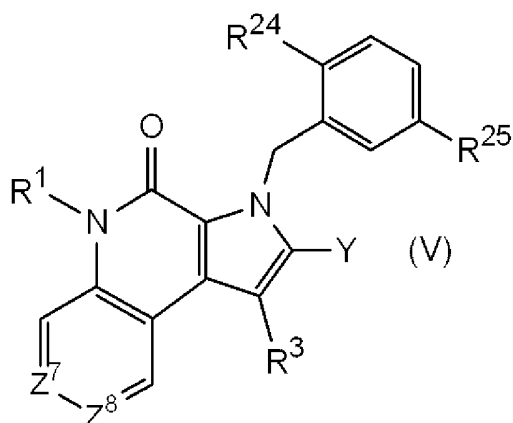
R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環を形成する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[10] R^4 および R^5 が、隣接する炭素原子と共に置換されてもよいベンゼン環を形成し、該置換基が、カルボキシ基、または式： $-R^{d2}-C(O)O-R^{e2}$ (式中、 R^{d2} は、単結合を表し、 R^{e2} は、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^{f2})OC(O)R^{g2}$ を表す。 R^{f2} は、水素原子またはア

ルキル基を表し、 R^{62} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)で表される基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[11] 式(V):

[化11]



[式中、 R^1 、 R^3 、およびYは、請求項1記載と同義であり、 Z^7 および Z^8 はそれぞれ独立して、式： $C-R^{14}$ または窒素原子を表す。 R^{14} は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基、または式： $-R^d-C(O)O-R^e$ (式中、 R^d および R^e は、請求項1記載と同義である。)で表される基を表す。 R^{24} は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、またはトリフルオロメキシを表し、 R^{25} は、水素原子またはフッ素原子を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[12] Z^7 および Z^8 が式： $C-R^{14}$ で表される基である、請求項11記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [13] R^{14} が、各々独立して、水素原子、カルボキシ基、または式： $-R^{d2}-C(O)O-R^{e2}$ (式中、 R^{d2} は、単結合を表し、 R^{e2} は、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、2-モルホリノエチル、または式： $-CH(R^{f2})OC(O)R^{g2}$ を表す。 R^{f2} は、水素原子またはアルキル基を表し、 R^{g2} は、アルコキシ基またはシクロアルキルオキシ基を表す。)で表される基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [14] R^{24} が、塩素原子またはシアノ基である、請求項11~13のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [15] $-Y$ が式(A)で表される基であり、 $m1$ および $m2$ がそれぞれ独立して1もしくは2であるか、 $-Y$ が式(B)で表される基であり、 $m3$ が1もしくは2であるか、または $-Y$ が式(C)で表される基であり、 $m4$ および $m5$ が1である、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [16] R^1 が水素原子、置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [17] R^1 が式： $-R^a-R^b-R^c$ (式中、 R^a はアルキレン基を、 R^b は単結合またはカルボニル基を、 R^c は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。)で表される基である、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [18] R^1 が水素原子またはアルキル基である、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [19] R^1 が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [20] Y が式(A)で表される基である、請求項1~19のいずれか一項に記載の化合物も

- しくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [21] $-Y$ が式(A)で表される基であり、 m_1 が2であり、 m_2 が1であり、 R^6 が存在しない、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [22] R^3 が水素原子またはシアノ基である、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [23] R^1 がメチルである、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [24] 請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [25] 請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。
- [26] 請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。
- [27] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。
- [28] 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。
- [29] 治療を必要とする患者に、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D471/04 (2006.01), **A61K31/4545** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01),
A61P1/02 (2006.01), **A61P1/04** (2006.01), **A61P3/04** (2006.01),
A61P3/10 (2006.01),
A61P5/10 (2006.01), **A61P13/08** (2006.01), **A61P19/02** (2006.01),

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/4545, A61K31/5377, A61P1/02, A61P1/04, A61P3/04, A61P3/10, A61P5/10,
A61P13/08, A61P19/02, A61P19/10, A61P25/00, A61P29/00, A61P31/18, A61P35/04,
A61P37/06, A61P43/00, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD (STN), CPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2003/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 December, 2003 (18.12.03), & JP 2005-145951 A & EP 1514552 A1 & US 2004/0116328 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14
X A	WO 2004/050658 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG), 17 June, 2004 (17.06.04), & US 2005/0020574 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14
A	WO 2002/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG), 06 September, 2002 (06.09.02), & JP 2004-522786 A & US 2004/0077645 A1	1-28

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 06 June, 2006 (06.06.06)	Date of mailing of the international search report 13 June, 2006 (13.06.06)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307757

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROSE, J.D. et al., "Certain 3,9-dideazapurines as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase", Nucleosides & Nucleotides, 1999, Vol.18, No.11&12, pages 2443 to 2461	1-28
P,A	WO 2005/051949 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), (Family: none)	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307757

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P19/10(2006.01), **A61P25/00A**(2006.01), **61P29/00**(2006.01), **A61P31/18**
(2006.01), **A61P35/04**(2006.01), **A61P37/06**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307757

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.: 29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 29 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
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 any additional fee.
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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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

International application No.

PCT/JP2006/307757

<Subject of search>

The language "prodrug" used in claims, because to what structure is involved is not apparent even after study of the contents of the description, causes the scope of compounds and pharmaceuticals according to the invention of this application to be unclear.

Consequently, claims 1-28 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

Therefore, in this international search report, prior art literature search has been carried out on the basis of compounds particularly appearing in the description.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D471/04 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61P1/02 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P5/10 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P19/02 (2006.01), A61P19/10 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P29/00 (2006.01), 続きあり</p>													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K 31/4545, A61K 31/5377, A61P 1/02, A61P 1/04, A61P 3/04, A61P 3/10, A61P 5/10, A61P 13/08, A61P 19/02, A61P 19/10, A61P 25/00, A61P 29/00, A61P 31/18, A61P 35/04, A61P 37/06, A61P 43/00, C07D 471/04</p>													
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年		
日本国実用新案公報	1922-1996年												
日本国公開実用新案公報	1971-2006年												
日本国実用新案登録公報	1996-2006年												
日本国登録実用新案公報	1994-2006年												
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)</p>													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO 2003/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18, & JP 2005-145951 A & EP 1514552 A1 & US 2004/0116328 A1</td> <td>1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>WO 2004/050658 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 2004.06.17, & US 2005/0020574 A1</td> <td>1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X A	WO 2003/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18, & JP 2005-145951 A & EP 1514552 A1 & US 2004/0116328 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14	X A	WO 2004/050658 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 2004.06.17, & US 2005/0020574 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号											
X A	WO 2003/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18, & JP 2005-145951 A & EP 1514552 A1 & US 2004/0116328 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14											
X A	WO 2004/050658 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 2004.06.17, & US 2005/0020574 A1	1-2, 5-9, 15-28 3-4, 10-14											
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの												
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの												
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの												
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献												
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06.06.2006</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.06.2006</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>井上 明子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>											

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 2002.09.06 & JP 2004-522786 A & US 2004/0077645 A1	1-28
A	ROSE, J. D., et al., "Certain 3,9-dideazapurines as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase", Nucleosides & Nucleotides, 1999, Vol.18, No.11&12, p.2443-2461	1-28
PA	WO 2005/051949 A1 (住友製薬株式会社) 2005.06.09 (ファミリーなし)	1-28

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 29 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 29 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

< A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き >

Int.Cl. *A61P31/18* (2006.01), *A61P35/04* (2006.01), *A61P37/06* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01)

< 調査の範囲について >

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 1-28 並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。