(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4564952号
(P4564952)

(45)発行日　平成22年10月20日(2010.10.20)　(24)登録日　平成22年8月6日(2010.8.6)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	101
C07D 495/04	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
C07D 498/04	(2006.01)	C07D 471/04	106H
C07D 513/04	(2006.01)	C07D 471/04	106Z
A61K 31/4365	(2006.01)	C07D 471/04	107Z

請求項の数 50　(全 112 頁)　最終頁に続く

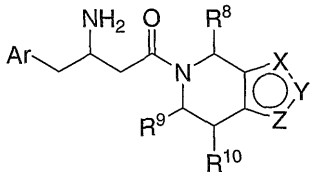
(21)出願番号　特願2006-500926 (P2006-500926)
(86)(22)出願日　平成16年1月13日(2004.1.13)
(65)公表番号　特表2006-516975 (P2006-516975A)
(43)公表日　平成18年7月13日(2006.7.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/000763
(87)国際公開番号　WO2004/064778
(87)国際公開日　平成16年8月5日(2004.8.5)
審査請求日　平成18年8月24日(2006.8.24)
(31)優先権主張番号　60/440,732
(32)優先日　平成15年1月17日(2003.1.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　390023526
メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真

最終頁に続く

(54)【発明の名称】糖尿病の治療および予防のためのジペプチジルペプチダーゼ阻害薬としての３－アミノ－４－フェニルブタン酸誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記構造式Ｉの化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【化１】



(I)

［式中、
各ｎは独立に０、１または２であり；
（１）ＸがＣＲ[1]；ＹがＣＲ[1]；およびＺがＳ；
（２）ＸがＣＲ[1]；ＹがＮ；およびＺがＮＲ[2]；
（３）ＸがＮＲ[2]；ＹがＮ；およびＺがＣＲ[1]；
（４）ＸがＣＲ[1]；ＹがＯ；およびＺがＮ；
（５）ＸがＮ；ＹがＯ；およびＺがＣＲ[1]；
（６）ＸがＳ；ＹがＣＲ[1]；およびＺがＮ；
（７）ＸがＮ；ＹがＣＲ[1]；およびＺがＳ；

（８）ＸがＮ；ＹがＣＲ^{1}；およびＺがＯ；
（９）ＸがＯ；ＹがＣＲ^{1}；およびＺがＮ；
（１０）ＸがＮＲ^{2}；ＹがＣＲ^{1}；およびＺがＮ；
（１１）ＸがＮ；ＹがＣＲ^{1}；およびＺがＮＲ^{2}；
（１２）ＸがＮＲ^{2}；ＹがＮ；およびＺがＮ；または
（１３）ＸがＮ；ＹがＮ；およびＺがＮＲ^{2}であり；
Ａｒは、１～５個のＲ^{3}置換基で置換されたフェニルであり；
各Ｒ^{1}は独立に、
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
シアノ、
C_{1-10}アルキル［該アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
C_{1-10}アルコキシ［該アルコキシは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
C_{1-10}アルキルチオ［該アルキルチオは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
C_{2-10}アルケニル［該アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、ＣＯＯＨおよび$COOC_{1-6}$アルキルから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
$(CH_2)_n$ＣＯＯＨ、
$(CH_2)_n COOC_{1-6}$アルキル、
$(CH_2)_n$ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^{5}［Ｒ^{4}およびＲ^{5}は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、$(CH_2)_n$－フェニル、$(CH_2)_n-C_{3-6}$シクロアルキルおよびC_{1-6}アルキルからなる群から選択され（該アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；
またはＲ^{4}およびＲ^{5}がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］；
$(CH_2)_n$－ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、
$(CH_2)_n$－ＯＣＯＮＲ^{4}Ｒ^{5}、
$(CH_2)_n$－SO_2ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、
$(CH_2)_n$－SO_2Ｒ^{6}、
$(CH_2)_n$－ＮＲ^{7}SO_2Ｒ^{6}、
$(CH_2)_n$－ＮＲ^{7}ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^{5}、
$(CH_2)_n$－ＮＲ^{7}ＣＯＲ^{7}、
$(CH_2)_n$－ＮＲ^{7}CO_2Ｒ^{6}、
$(CH_2)_n$－ＣＯＲ^{7}、
$(CH_2)_n-C_{3-6}$シクロアルキル［該シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
$(CH_2)_n$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ＮＲ^{7}SO_2Ｒ^{6}、SO_2Ｒ^{6}、CO_2Ｈ、$COOC_{1-6}$アルキル、C_{1-6}

アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH$_2$）$_n$－ヘテロアリール［該ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および

（CH$_2$）$_n$－複素環［該複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］

からなる群から選択され；

R^{1}におけるいずれのメチレン（CH$_2$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC$_{1-4}$アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されており；

各R^{2}は独立に、

水素、

C$_{1-10}$アルキル［該アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、

C$_{2-10}$アルケニル［該アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、

（CH$_2$）$_n$COOH、

（CH$_2$）$_n$COOC$_{1-6}$アルキル、

（CH$_2$）$_n$CONR^{4}R^5［R^{4}およびR^{5}は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、（CH$_2$）$_n$－フェニル、（CH$_2$）$_n$－C$_{3-6}$シクロアルキルおよびC$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され（該アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；

またはR^{4}およびR^{5}がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、（CH$_2$）$_n$COOC$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンまたは１個のフェニルで置換されている］；

（CH$_2$）$_n$－COR^7、

（CH$_2$）$_n$－SO$_2$NR^{4}R^5、

（CH$_2$）$_n$－SO$_2$R^6、

（CH$_2$）$_n$－C$_{3-6}$シクロアルキル［該シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH$_2$）$_n$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、NR^{7}SO$_2$R^6、SO$_2$R^6、CO$_2$H、C$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH$_2$）$_n$－ヘテロアリール［該ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置

換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および
（ＣＨ$_2$）$_n$－複素環［該複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
Ｒ^{2}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_2$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびＣ$_{1-4}$アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されており；
各Ｒ^{3}は独立に、
水素、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、および
未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ
からなる群から選択され；
Ｒ^{6}は独立に、テトラゾリル、チアゾリル、（ＣＨ$_2$）$_n$－フェニル、（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され（該アルキルは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；Ｒ^{6}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_2$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから選択される１～２個の基で置換されており（該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；
各Ｒ^{7}は、水素またはＲ^{6}であり；
Ｒ^8、Ｒ^{9}およびＲ^{10}はそれぞれ独立に、
水素、
シアノ、
（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ、
（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、
Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル、
Ｃ$_{1-10}$アルキル［未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシおよびフェニル－Ｃ$_{1-3}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－ヘテロアリール［該ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－複素環［該複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル［該シクロアルキルは、未置換であるか独立に

ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および

（CH_2）$_n$$CONR^4R^5$［$R^4$および$R^5$は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、（$CH_2$）$_n$－フェニル、（$CH_2$）$_n$－$C_{3-6}$シクロアルキルおよび$C_{1-6}$アルキルからなる群から選択され（該アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；

またはR^4およびR^5がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、（CH_2）$_n$$COOC_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルキルおよび$C_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンまたは１個のフェニルで置換されている］

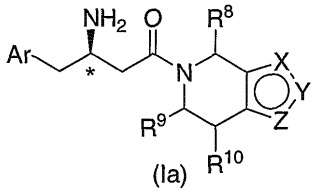
からなる群から選択され；

R^8、R^9またはR^{10}におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている。］

【請求項２】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉａの請求項１に記載の化合物。

【化２】

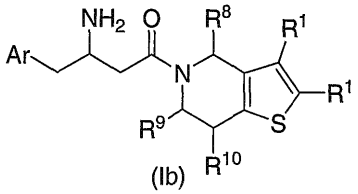


(Ia)

【請求項３】

下記構造式Ｉｂの請求項１に記載の化合物。

【化３】

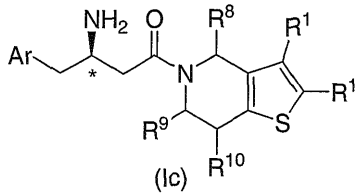


(Ib)

【請求項４】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｃの請求項３に記載の化合物。

【化４】



(Ic)

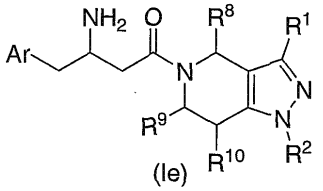
【請求項５】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項３に記載の化合物。

【請求項６】

下記構造式Ｉｅの請求項１に記載の化合物。

【化５】

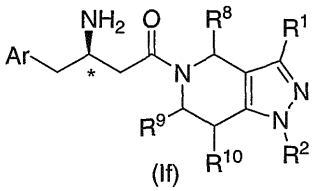


(Ie)

【請求項７】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｆの請求項６に記載の化合物。

【化６】



(If)

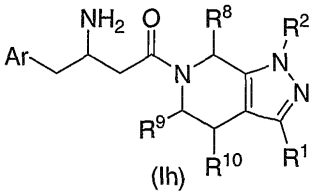
【請求項８】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項６に記載の化合物。

【請求項９】

下記構造式Ｉｈの請求項１に記載の化合物。

【化７】

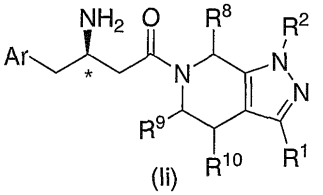


(Ih)

【請求項１０】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｉの請求項９に記載の化合物。

【化８】



(Ii)

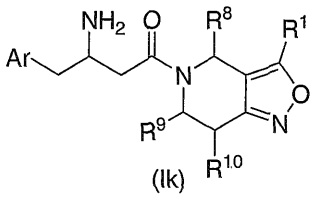
【請求項１１】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項９に記載の化合物。

【請求項１２】

下記構造式Ｉｋの請求項１に記載の化合物。

【化９】

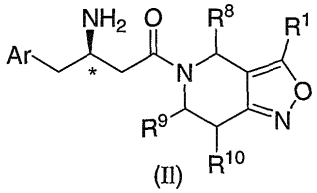


(Ik)

【請求項１３】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｌの請求項１２に記載の化合物。

【化１０】



(II)

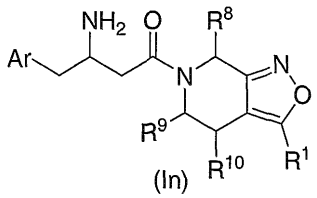
【請求項１４】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項１２に記載の化合物。

【請求項１５】

下記構造式Ｉｎの請求項１に記載の化合物。

【化１１】

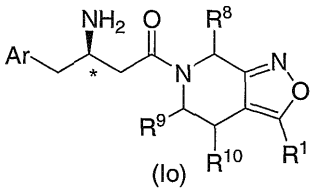


(In)

【請求項１６】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｏの請求項１５に記載の化合物。

【化１２】



(Io)

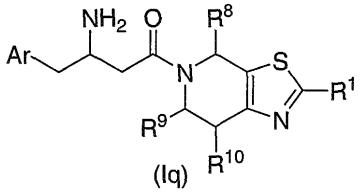
【請求項１７】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項１５に記載の化合物。

【請求項１８】

下記構造式Ｉｑの請求項１に記載の化合物。

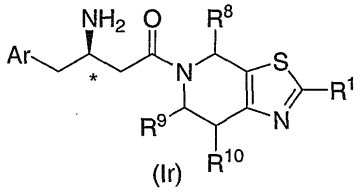
【化１３】



【請求項１９】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｒの請求項１８に記載の化合物。

【化１４】



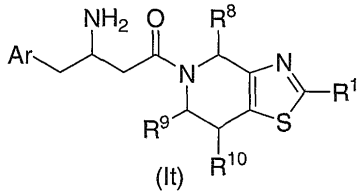
【請求項２０】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項１８に記載の化合物。

【請求項２１】

下記構造式Ｉｔの請求項１に記載の化合物。

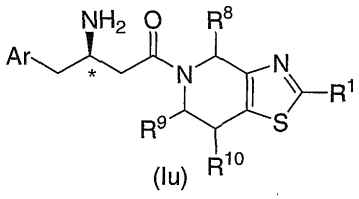
【化１５】



【請求項２２】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｕの請求項２１に記載の化合物。

【化１６】



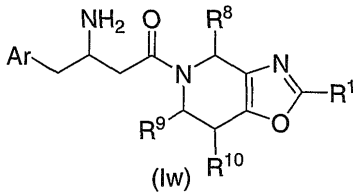
【請求項２３】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項２１に記載の化合物。

【請求項２４】

下記構造式Ｉｗの請求項１に記載の化合物。

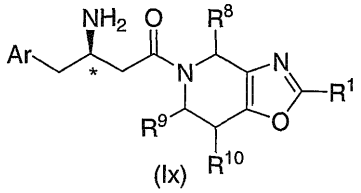
【化１７】



【請求項２５】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｘの請求項２４に記載の化合物。

【化１８】



(Ix)

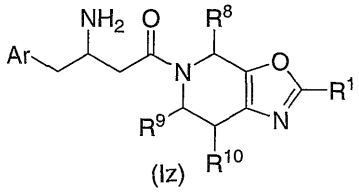
【請求項２６】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項２４に記載の化合物。

【請求項２７】

下記構造式Ｉｚの請求項１に記載の化合物。

【化１９】

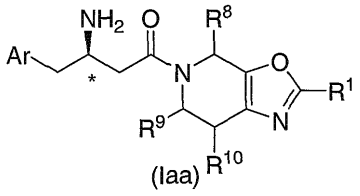


(Iz)

【請求項２８】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉａａの請求項２７に記載の化合物。

【化２０】



(Iaa)

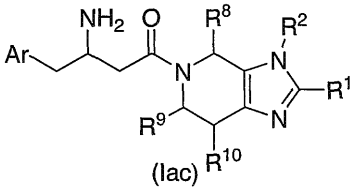
【請求項２９】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項２７に記載の化合物。

【請求項３０】

下記構造式Ｉａｃの請求項１に記載の化合物。

【化２１】

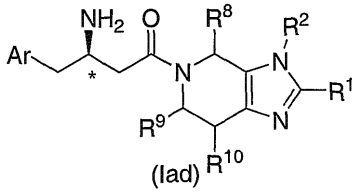


(Iac)

【請求項３１】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉａｄの請求項３０に記載の化合物。

【化２２】



(Iad)

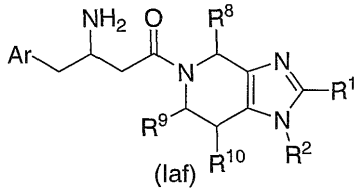
【請求項３２】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項３０に記載の化合物。

【請求項３３】

下記構造式Ｉａｆの請求項１に記載の化合物。

【化２３】

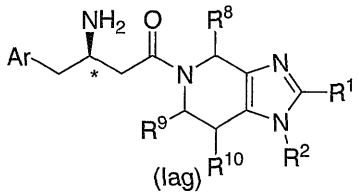


(Iaf)

【請求項３４】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉｇの請求項３３に記載の化合物。

【化２４】



(Iag)

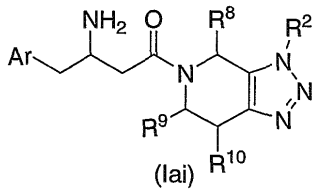
【請求項３５】

Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項３３に記載の化合物。

【請求項３６】

下記構造式Ｉａｉの請求項１に記載の化合物。

【化２５】

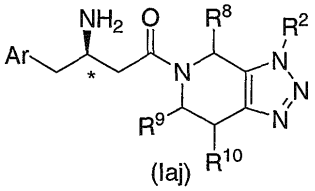


(Iai)

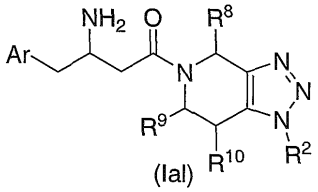
【請求項３７】

＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉａｊの請求項３６に記載の化合物。

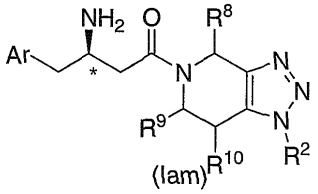
【化２６】



【請求項３８】
Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項３６に記載の化合物。
【請求項３９】
下記構造式Ｉａｌの請求項１に記載の化合物。
【化２７】



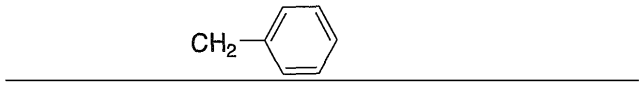
【請求項４０】
＊印を施した炭素原子がＲ立体化学配置を有する下記構造式Ｉａｍの請求項３９に記載の化合物。
【化２８】



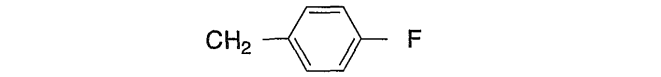
【請求項４１】
Ｒ^{9}およびＲ^{10}が水素である請求項３９に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ^{3}が、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ^{1}が、
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
Ｃ$_{1-10}$アルキル［該アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
Ｃ$_{2-10}$アルケニル［該アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、ＣＯＯＨおよびＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキルから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル［該シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており、該アルキルおよび該アルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および
（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ＮＲ^{7}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-}$

$_{6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
Ｒ^{1}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_{2}$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびＣ$_{1-4}$アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている請求項１に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｒ^{1}が、
水素、
メチル、
エチル、
トリフルオロメチル、
ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、
ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、
フェニル、
４－（メトキシカルボニル）フェニル、
４－フルオロフェニル、
４－（トリフルオロメチル）フェニル、
４－（メチルスルホニル）フェニル、
シクロプロピル、
フッ素、
塩素、
臭素および
２－（メトキシカルボニル）ビニル
からなる群から選択される請求項４３に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ^{2}が、
水素、
Ｃ$_{1-6}$アルキル［該アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ＣＮ、ヒドロキシ、ＮＲ^{7}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
Ｒ^{2}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_{2}$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびＣ$_{1-4}$アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている請求項１に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ^{2}が、
水素、
メチル、
ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、
イソブチル、
４－（トリフルオロメチル）ベンジルおよび
４－フルオロベンジル
からなる群から選択される請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ^{8}、Ｒ^{9}およびＲ^{10}が独立に、

水素、
C_{1-10}アルキル［未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシおよびフェニル－C_{1-3}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（CH_2）$_n$－アリール［該アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（CH_2）$_n$－C_{3-6}シクロアルキル［該シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており、該アルキルおよび該アルコキシは１～５個のハロゲンで置換されていても良い］
からなる群から選択され；
R^8、R^9またはR^{10}におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている請求項１に記載の化合物。
【請求項４８】
R^8、R^9およびR^{10}がそれぞれ独立に、
水素、
トリフルオロメチル、
メチル、
エチル、
シクロプロピル、
【化２９】

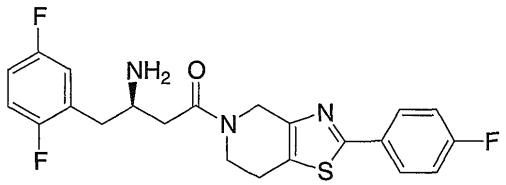


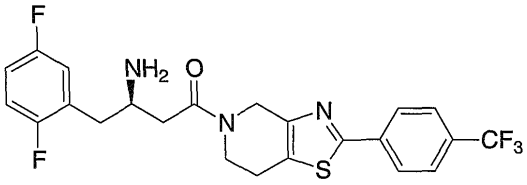
および
【化３０】

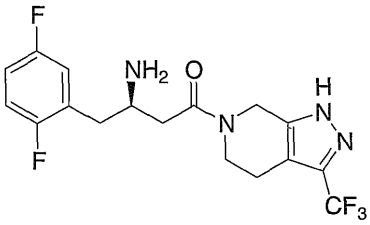


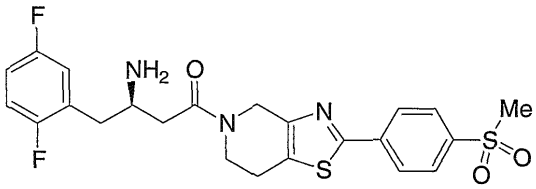
からなる群から選択される請求項４７に記載の化合物。
【請求項４９】
R^9およびR^{10}が水素である請求項４８に記載の化合物。
【請求項５０】
下記のものからなる群から選択される請求項４９に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

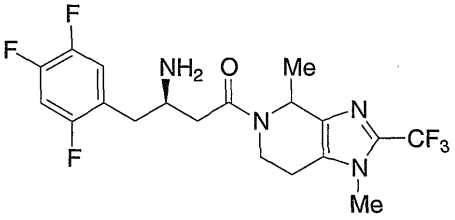
【化３１】

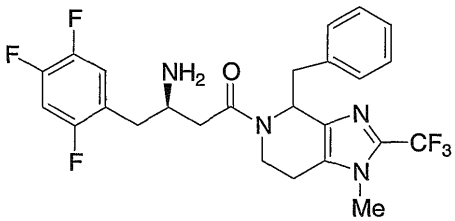


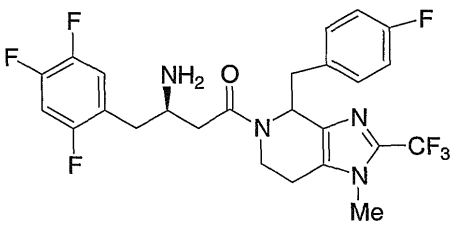












【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

糖尿病とは、複数の原因因子に由来し、絶食状態でのまたは経口糖負荷試験時のグルコース投与後における高レベルの血漿グルコースすなわち高血糖を特徴とする疾患過程を指

す。高血糖が持続的であったり未管理であると、死亡率上昇および早期死亡につながる。多くの場合、グルコース恒常性異常が、直接にも間接にも、脂質、リポ蛋白およびアポリポ蛋白の代謝の変化ならびに他の代謝および血行動態の疾患を伴っている。従ってＩＩ型糖尿病患者は、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経症および網膜症などの巨大血管性および微小血管性の合併症の危険性が特に高い。従って、糖尿病の臨床的管理および治療においては、グルコース恒常性、脂質代謝および高血圧の治療的管理が非常に重要である。

【０００２】

糖尿病の一般に認められている形には２種類がある。Ｉ型糖尿病すなわちインシュリン依存型糖尿病（ＩＤＤＭ）において患者は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンをほとんど産生しない。ＩＩ型糖尿病、すなわち非インスリン依存型糖尿病（ＮＩＤＤＭ）では患者は多くの場合、非糖尿病者と比較して同等またはそれより高い血漿インシュリンレベルを有する。しかしながらその患者は、筋肉、肝臓および脂肪組織である主要なインシュリン感受性組織でのグルコースおよび脂質の代謝へのインシュリンの刺激効果に対して耐性を形成しており、血漿インシュリンレベルは高くはなるが、顕著なインシュリン耐性を克服するには不十分である。

【０００３】

インシュリン耐性は、インシュリン受容体数の減少が主因であるのではなく、未だ未解明のインシュリン受容体結合後の欠陥によるものである。このインシュリン応答性に対する耐性によって、筋肉でのグルコースの取り込み、酸化および貯蔵のインシュリン活性化不足；脂肪組織での脂肪分解のインシュリン抑制不足；肝臓でのグルコース産生および分泌のインシュリン抑制不足が生じる。

【０００４】

利用可能なＩＩ型糖尿病治療は実質的に長年変わっておらず、限界のあることが認められている。身体運動と食事でのカロリー摂取低減によって糖尿病状態は大幅に改善されるが、すっかり習慣化した座ったままの生活様式および過剰な食品摂取、特に多量の飽和脂肪を含む食品の過剰摂取のため、その治療での遵守程度は非常に低い。膵臓β－細胞を刺激してインシュリン分泌を増加させるスルホニル尿素類（例：トルブタミドおよびグリピジド）またはメグリチニド（meglitinide）の投与、ないしはスルホニル尿素類やメグリチニドが効果がない場合にインシュリン注射によって、インシュリンの血漿レベルを上昇させると、非常にインシュリン耐性が高い組織を刺激するだけの高いインシュリン濃度となり得る。しかしながら、インシュリンまたはインシュリン分泌促進剤（スルホニル尿素類またはメグリチニド）の投与では、血漿グルコースが危険なレベルまで低下する可能性があり、かなり高い血漿インシュリンレベルのために、インシュリン耐性レベルが高くなる場合がある。ビグアニド類はインシュリン感受性を高めることで、高血糖を幾分改善する。しかしながら、フェンホルミンおよびメトホルミンという２種類のビグアニドは、乳酸アシドーシスおよび吐き気／下痢を誘発する場合がある。メトホルミンはフェンホルミンより副作用が少なく、２型糖尿病の治療に処方される場合が多い。

【０００５】

グリタゾン類（ｇｌｉｔａｚｏｎｅ；すなわち、５－ベンジルチアゾリジン－２，４－ジオン類）は、２型糖尿病の多くの症状を改善する上で効果を有し得るさらに最近報告されている種類の化合物である。この薬剤は、２型糖尿病のいくつかの動物モデルにおいて、筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインシュリン感受性をかなり高めることで、低血糖を起こさずに、グルコースの血漿レベル上昇を部分的または完全に改善する。現在市販されているグリタゾン類は、ペルオキソーム増加因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）、主としてＰＰＡＲ－γサブタイプの作働薬である。ＰＰＡＲ－γ作働は、グリタゾン類で認められるインシュリン感作の改善を起こすものと考えられている。ＩＩ型糖尿病の治療に関して試験中のさらに新たなＰＰＡＲ作働薬は、α、γもしくはδサブタイプまたはそれらの組み合わせの作働薬であり、多くの場合、グリタゾン類とは化学的に異なる（すなわち、それらはチアゾリジンジオン類ではない）。トログリタゾンなどの一部のＰＰＡＲ作働薬を

用いて、重篤な副作用（例えば、肝臓毒性）が生じている。

【０００６】

糖尿病を治療する別の方法については、まだ検討中である。最近導入され、現在開発中である新たな生化学的手法には、α－グルコシダーゼ阻害薬（例：アカルボース）および蛋白チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害薬による治療などがある。

【０００７】

ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ（「ＤＰ－ＩＶ」または「ＤＰＰ－ＩＶ」）酵素の阻害薬である化合物も、糖尿病、特に２型糖尿病の治療において有用となり得る薬剤として研究中である。例えば、ＷＯ９７／４０８３２、ＷＯ９８／１９９９８、米国特許第５９３９５６０号、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，６（１０），１１６３－１１６６（１９９６）およびＢｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，６（２２），２７４５－２７４８（１９９６）を参照する。２型糖尿病の治療におけるＤＰ－ＩＶ阻害薬の有用性は、ＤＰ－ＩＶがインビボでグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）および胃抑制ペプチド（ＧＩＰ）を容易に失活させることに基づいている。ＧＬＰ－１およびＧＩＰはインクレチン類（ｉｎｃｒｅｔｉｎｓ）であり、食物が摂取されると産生される。インクレチン類はインシュリンの産生を刺激する。ＤＰ－ＩＶを阻害することでインクレチン失活が減少することで、膵臓によるインシュリン産生の刺激におけるインクレチン類の有効性が高くなる。従って、ＤＰ－ＩＶ阻害によって血清インシュリンレベルが上昇する。有利な点として、インクレチン類は食物が摂取された場合にのみ身体によって産生されることから、ＤＰ－ＩＶ阻害は、過度に低い血糖（低血糖）を生じ得る食間などの不適切な時点でのインシュリンレベル上昇させるものではないと予想される。従ってＤＰ－ＩＶの阻害は、インシュリン分泌促進剤使用に関連する危険な副作用である低血糖の危険性を高めることなく、インシュリンを増加させることが期待される。

【０００８】

ＤＰ－ＩＶ阻害薬はまた、本明細書に記載のような他の治療上の用途をも有する。ＤＰ－ＩＶ阻害薬については、特に糖尿病以外の用途に関して、現在までのところあまり研究が進んでいない。糖尿病の治療ならびに可能なものとして他の疾患および状態の治療に関して、改良されたＤＰ－ＩＶ阻害薬を見い出せるようにするために、新たな化合物が必要とされている。２型糖尿病の治療におけるＤＰ－ＩＶ阻害薬の治療効力については、ドラッカーの報告（Ｄ．Ｊ．Ｄｒｕｃｋｅｒ，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ，１２：８７－１００（２００３））およびアウグスチンスらの報告（Ｋ．Ａｕｇｕｓｔｙｎｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ，１３：４９９－５１０（２００３））に記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素の阻害薬（「ＤＰ－ＩＶ阻害薬」）であり、糖尿病および特に２型糖尿病などのジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素が関与する疾患の治療または予防において有用な３－アミノ－４－フェニルブタン酸誘導体に関する。本発明はさらに、その化合物を含む医薬組成物ならびにジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素が関与するそのような疾患の予防または治療におけるその化合物および組成物の使用に関するものでもある。

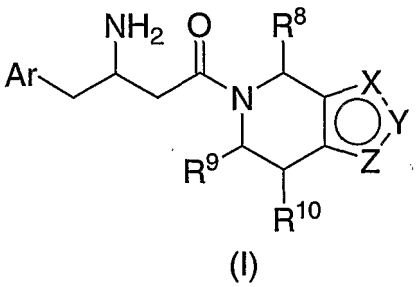
【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶの阻害薬として有用な３－アミノ－４－フェニルブタン酸誘導体に関するものである。本発明の化合物は、下記構造式Ｉによって記載されるかそれの製薬上許容される塩である。

【００１１】

【化３０】



(I)

式中、
各ｎは独立に０、１または２であり；
Ｘ、ＹおよびＺは独立に、
（１）ＣＲ[1]、
（２）ＮＲ[2]、
（３）Ｎ、
（４）Ｏおよび
（５）Ｓ
からなる群から選択され；
ただし、Ｘ、ＹおよびＺのうちの少なくとも１個はＣＲ[1]ではなく、Ｘ、ＹおよびＺのうちの２個がＯおよび／またはＳであることはできず；
Ａｒは、１～５個のＲ[3]置換基で置換されたフェニルであり；
各Ｒ[1]は独立に、
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
シアノ、
Ｃ$_{1-10}$アルキル［アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
Ｃ$_{1-10}$アルコキシ［アルコキシは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
Ｃ$_{1-10}$アルキルチオ［アルキルチオは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
Ｃ$_{2-10}$アルケニル［アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、ＣＯＯＨおよびＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキルから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ、
（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、
（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＮＲ[4]Ｒ[5]［Ｒ[4]およびＲ[5]は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、（ＣＨ$_2$）$_n$－フェニル、（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され（アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；
またはＲ[4]およびＲ[5]がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］；

$(CH_2)_n-NR^4R^5$、
$(CH_2)_n-OCONR^4R^5$、
$(CH_2)_n-SO_2NR^4R^5$、
$(CH_2)_n-SO_2R^6$、
$(CH_2)_n-NR^7SO_2R^6$、
$(CH_2)_n-NR^7CONR^4R^5$、
$(CH_2)_n-NR^7COR^7$、
$(CH_2)_n-NR^7CO_2R^6$、
$(CH_2)_n-COR^7$、
$(CH_2)_n-C_{3-6}$シクロアルキル［シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
$(CH_2)_n-$アリール［アリールは、未置換であるか独立ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、$NR^7SO_2R^6$、SO_2R^6、CO_2H、$COOC_{1-6}$アルキル、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
$(CH_2)_n-$ヘテロアリール［ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および
$(CH_2)_n-$複素環［複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
R^1におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されており；
各R^2は独立に、
水素、
C_{1-10}アルキル［アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
C_{2-10}アルケニル［アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
$(CH_2)_nCOOH$、
$(CH_2)_nCOOC_{1-6}$アルキル、
$(CH_2)_nCONR^4R^5$［R^4およびR^5は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、$(CH_2)_n-$フェニル、$(CH_2)_n-C_{3-6}$シクロアルキルおよびC_{1-6}アルキルからなる群から選択され（アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；
またはR^4およびR^5がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、$(CH_2)_nCOOC_{1-6}$アルキル、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンまたは１個のフェニルで置換されている］；

（CH_2）$_n$－COR^7、
（CH_2）$_n$－$SO_2NR^4R^5$、
（CH_2）$_n$－SO_2R^6、
（CH_2）$_n$－C_{3-6}シクロアルキル［シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（CH_2）$_n$－アリール［アリールは、未置換であるか独立ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、$NR^7SO_2R^6$、SO_2R^6、CO_2H、C_{1-6}アルキルオキシカルボニル、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
（CH_2）$_n$－ヘテロアリール［ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および
（CH_2）$_n$－複素環［複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
R^2におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されており；
各R^3は独立に、
水素、
ハロゲン、
シアノ、
ヒドロキシ、
未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、および
未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルコキシ
からなる群から選択され；
R^6は独立に、テトラゾリル、チアゾリル、（CH_2）$_n$－フェニル、（CH_2）$_n$－C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{1-6}アルキルからなる群から選択され（アルキルは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；R^6におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}アルコキシから選択される１～２個の基で置換されており（アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；
各R^7は、水素またはR^6であり；
R^8、R^9およびR^{10}はそれぞれ独立に、
水素、
シアノ、
（CH_2）$_n$COOH、
（CH_2）$_n$$COOC_{1-6}$アルキル、
C_{1-10}アルキル［未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシおよびフェニル－C_{1-3}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH_2）$_n$－アリール［アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH_2）$_n$－ヘテロアリール［ヘテロアリールは、未置換であるか独立にヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH_2）$_n$－複素環［複素環は、未置換であるか独立にオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、

（CH_2）$_n$－C_{3-6}シクロアルキル［シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および

（CH_2）$_n$CONR^{4}R^5［R^{4}およびR^{5}は独立に、水素、テトラゾリル、チアゾリル、（CH_2）$_n$－フェニル、（CH_2）$_n$－C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{1-6}アルキルからなる群から選択され（アルキルは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；フェニルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており（アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）；

またはR^{4}およびR^{5}がそれらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される複素環を形成しており；前記複素環は未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、（CH_2）$_n$COOC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており；アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンまたは１個のフェニルで置換されている］

からなる群から選択され；

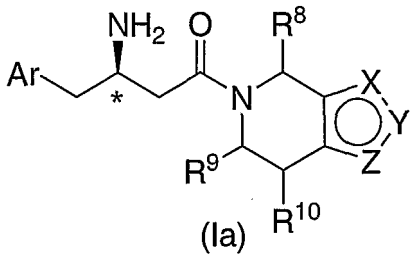
R^8、R^{9}またはR^{10}におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換もしくは１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている。

【００１２】

本発明の化合物の１実施形態において、下記式Ｉａに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００１３】

【化３１】



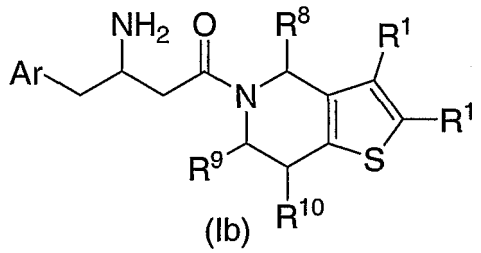
(Ia)

式中、Ａｒ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R^8、R^{9}およびR^{10}は本明細書で定義の通りである。

【００１４】

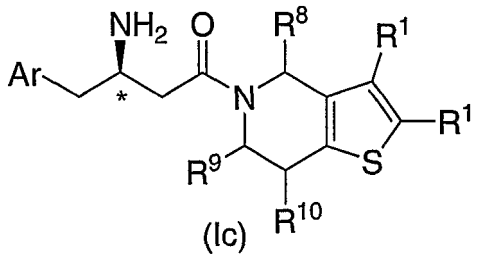
本発明の化合物の第２の実施形態において、下記式Ｉｂに示したようにＸおよびＹは独立にＣ－R^{1}であり；ＺはＳである。

【００１５】
【化３２】



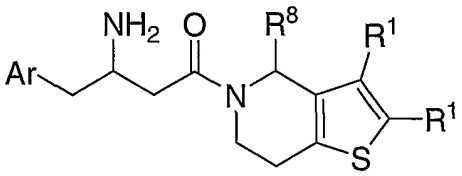
(Ib)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。
【００１６】
この第２の実施形態の１分類では、下記式Ｉｃに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。
【００１７】
【化３３】



(Ic)

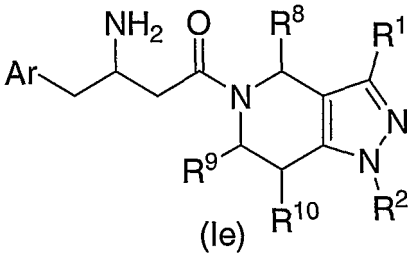
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。
【００１８】
本発明の化合物のこの第２の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｄに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。
【００１９】
【化３４】



(Id)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。
【００２０】
この分類の１下位分類において、Ｒ[8]は水素である。
【００２１】
本発明の化合物の第３の実施形態において、下記式Ｉｅで示したように、ＸはＣＲ[1]であり；ＹはＮであり；ＺはＮＲ[2]である。
【００２２】

【化３５】



(Ie)

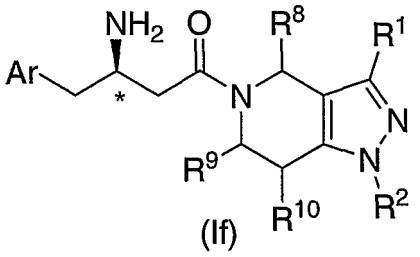
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００２３】

この第３の実施形態の１分類において、下記式Ｉｆに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００２４】

【化３６】



(If)

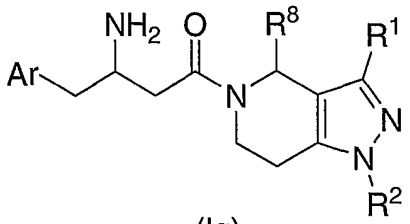
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００２５】

本発明の化合物のこの第３の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｇに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００２６】

【化３７】



(Ig)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００２７】

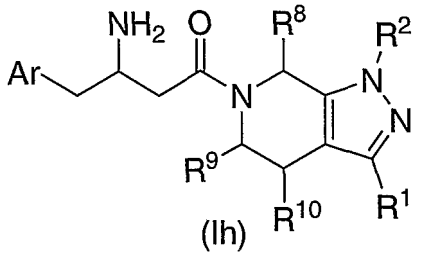
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００２８】

本発明の化合物の第４の実施形態において、下記式Ｉｈに示したように、ＸはＮＲ[2]であり；ＹはＮであり；ＺはＣＲ[1]である。

【００２９】

【化３８】



(Ih)

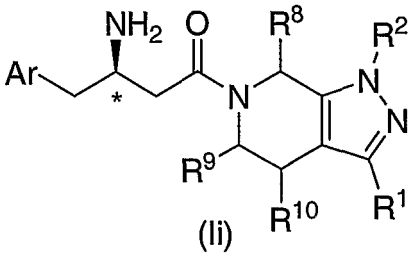
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００３０】

この第４の実施形態の１分類において、下記式Ｉｉに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００３１】

【化３９】



(Ii)

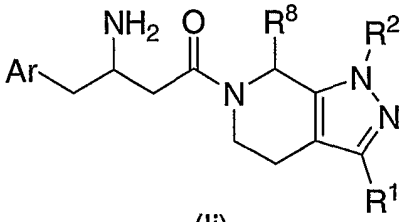
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００３２】

本発明の化合物のこの第４の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｊに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００３３】

【化４０】



(Ij)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００３４】

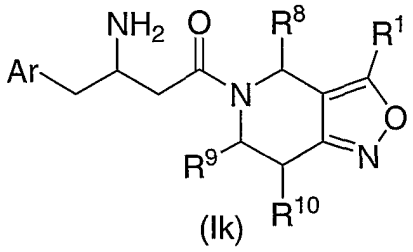
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００３５】

本発明の化合物の第５の実施形態において、下記式Ｉｋに示したように、ＸはＣＲ[1]であり；ＹはＯであり；ＺはＮである。

【００３６】

【化４１】



(Ik)

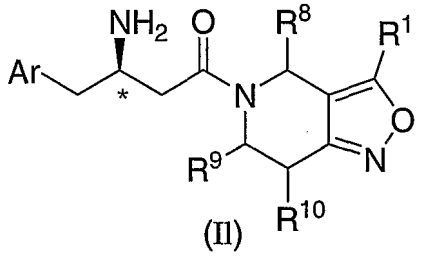
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００３７】

この第５の実施形態の１分類において、下記式Ｉｌに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００３８】

【化４２】



(II)

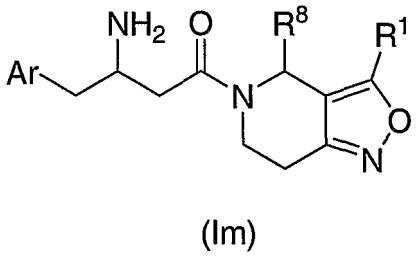
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００３９】

本発明の化合物のこの第５の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｍに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００４０】

【化４３】



(Im)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００４１】

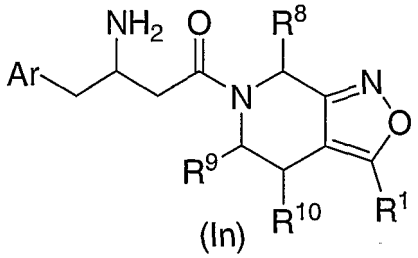
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００４２】

本発明の化合物の第６の実施形態において、下記式Ｉｎに示したように、ＸはＮであり；ＹはＯであり；ＺはＣＲ[1]である。

【００４３】

【化４４】



(In)

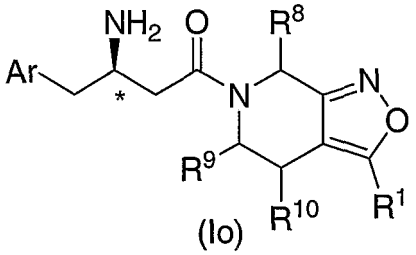
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００４４】

この第６の実施形態の１分類において、下記式Ｉｏに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００４５】

【化４５】



(Io)

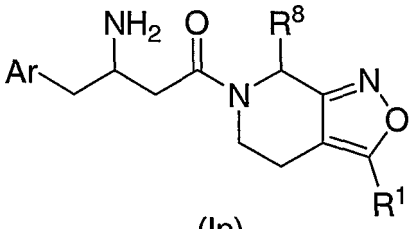
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００４６】

本発明の化合物のこの第６の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｐに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００４７】

【化４６】



(Ip)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００４８】

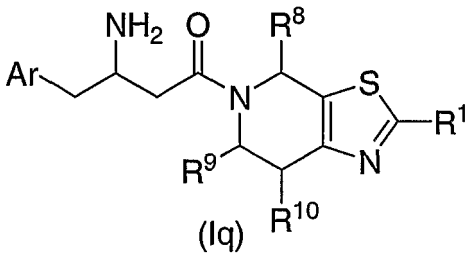
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００４９】

本発明の化合物の第７の実施形態において、下記式Ｉｑに示したように、ＸはＳであり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＮである。

【００５０】

【化４７】



(Iq)

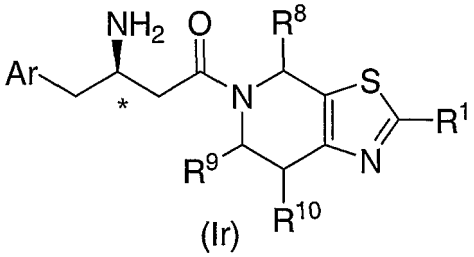
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００５１】

この第７の実施形態の１分類において、下記式Ｉｒに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００５２】

【化４８】



(Ir)

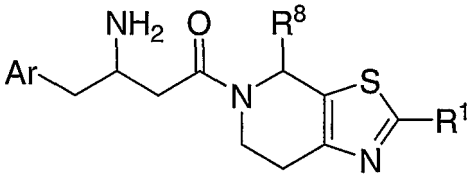
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００５３】

本発明の化合物のこの第７の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｓに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００５４】

【化４９】



(Is)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００５５】

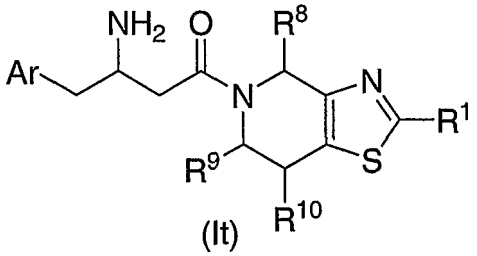
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００５６】

本発明の化合物の第８の実施形態において、下記式Ｉｔに示したように、ＸはＮであり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＳである。

【００５７】

【化５０】



(It)

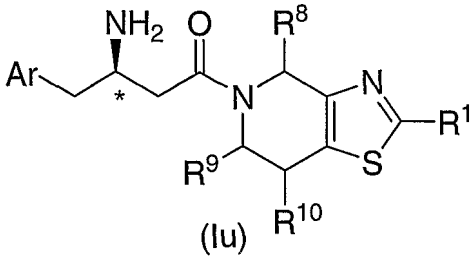
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００５８】

この第８の実施形態の１分類において、下記式Ｉｕに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００５９】

【化５１】



(Iu)

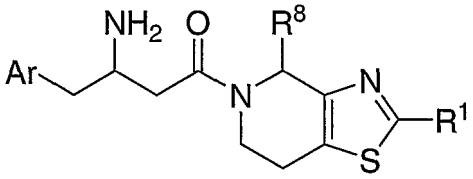
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００６０】

本発明の化合物のこの第８の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｖに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００６１】

【化５２】



(Iv)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００６２】

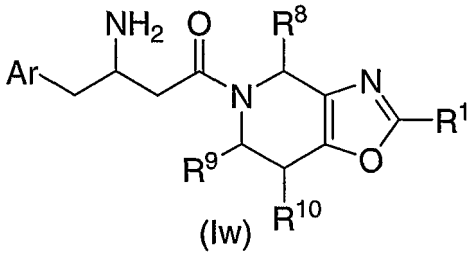
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００６３】

本発明の化合物の第９の実施形態において、下記式Ｉｗに示したように、ＸはＮであり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＯである。

【００６４】

【化５３】



(Iw)

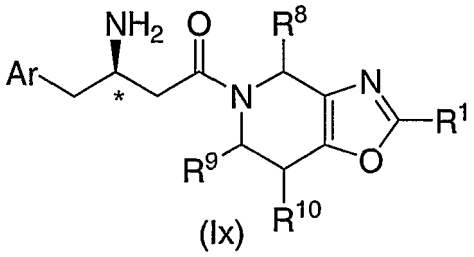
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００６５】

この第９の実施形態の１分類において、下記式Ｉｘに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００６６】

【化５４】



(Ix)

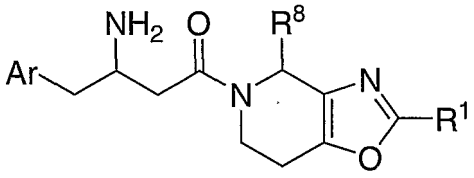
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００６７】

本発明の化合物のこの第９の実施形態の別の分類では、下記式Ｉｙに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００６８】

【化５５】



(Iy)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００６９】

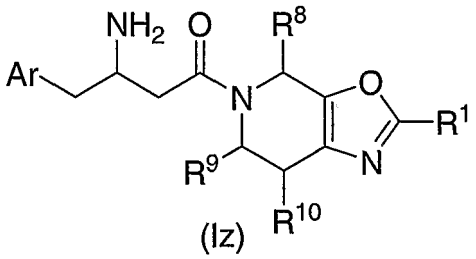
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００７０】

本発明の化合物の第１０の実施形態において、下記式Ｉｚに示したように、ＸはＯであり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＮである。

【００７１】

【化５６】



(Iz)

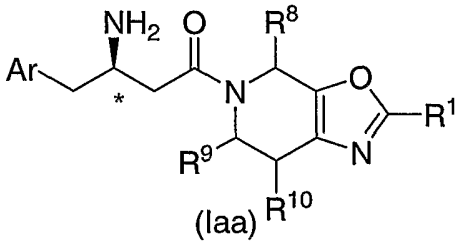
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００７２】

この第１０の実施形態の１分類において、下記式Ｉａａに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００７３】

【化５７】



(Iaa)

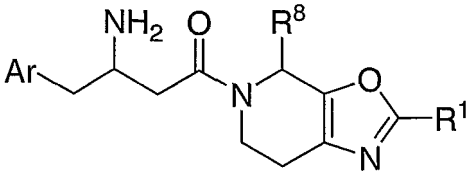
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００７４】

本発明の化合物のこの第１０の実施形態の別の分類では、下記式Ｉａｂに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００７５】

【化５８】



(Iab)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００７６】

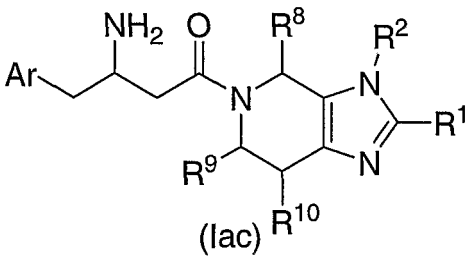
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００７７】

本発明の化合物の第１１の実施形態において、下記式Ｉａｃに示したように、ＸはＮＲ[2]であり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＮである。

【００７８】

【化５９】



(Iac)

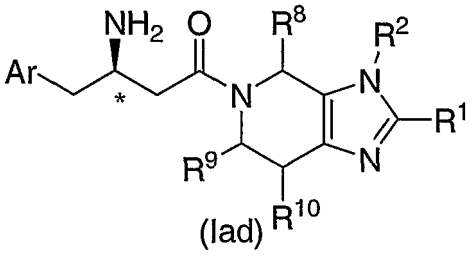
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００７９】

この第１１の実施形態の１分類において、下記式Ｉａｄに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００８０】

【化６０】



(Iad)

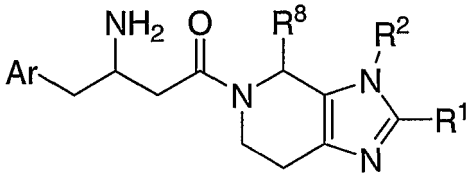
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００８１】

本発明の化合物のこの第１１の実施形態の別の分類では、下記式Ｉａｅに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００８２】

【化６１】



(Iae)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００８３】

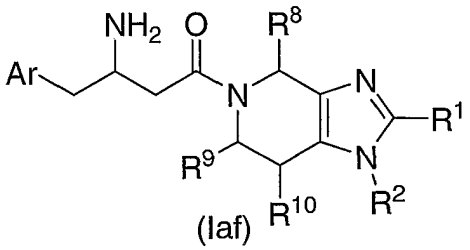
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００８４】

本発明の化合物の第１２の実施形態において、下記式Ｉａｆに示したように、ＸはＮであり；ＹはＣＲ[1]であり；ＺはＮＲ[2]である。

【００８５】

【化６２】



(Iaf)

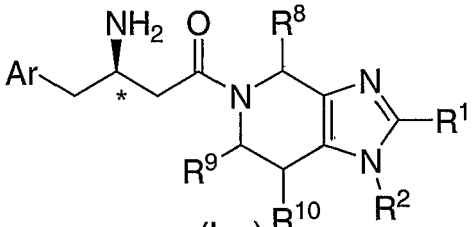
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００８６】

この第１２の実施形態の１分類において、下記式Ｉａｇに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００８７】

【化６３】



(Iag)

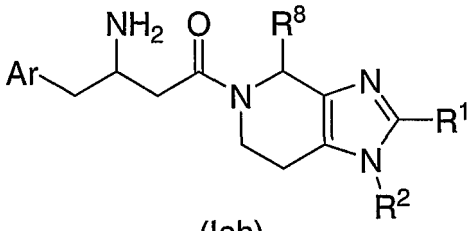
式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[8]、Ｒ[9]およびＲ[10]は本明細書で定義の通りである。

【００８８】

本発明の化合物のこの第１２の実施形態の別の分類では、下記式Ｉａｈに示したようにＲ[9]およびＲ[10]は水素である。

【００８９】

【化６４】



(Iah)

式中、Ａｒ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[8]は本明細書で定義の通りである。

【００９０】

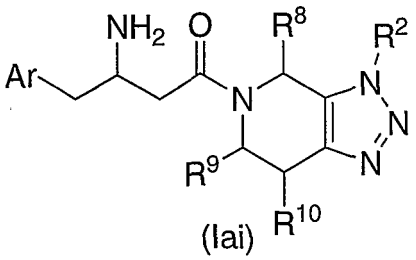
この分類の１下位分類では、Ｒ[8]は水素である。

【００９１】

本発明の化合物の第１３の実施形態において、下記式Ｉａｉに示したように、ＸはＮＲ[2]であり；ＹはＮであり；ＺはＮである。

【００９２】

【化６５】



(Iai)

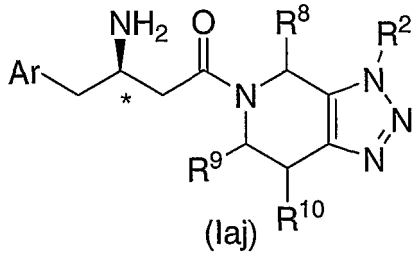
式中、Ａｒ、Ｒ２、Ｒ８、Ｒ９およびＲ１０は本明細書で定義の通りである。

【００９３】

この第１３の実施形態の１分類において、下記式Ｉａｊに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【００９４】

【化６６】



(Iaj)

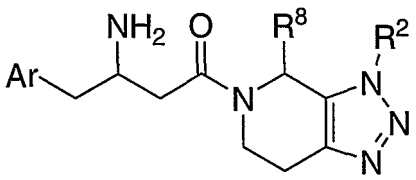
式中、Ａｒ、Ｒ２、Ｒ８、Ｒ９およびＲ１０は本明細書で定義の通りである。

【００９５】

本発明の化合物のこの第１３の実施形態の別の分類では、下記式Ｉａｋに示したようにＲ９およびＲ１０は水素である。

【００９６】

【化６７】



(Iak)

式中、Ａｒ、Ｒ２およびＲ８は本明細書で定義の通りである。

【００９７】

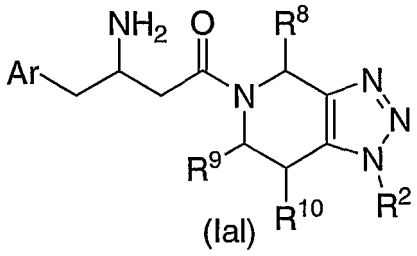
この分類の１下位分類では、Ｒ８は水素である。

【００９８】

本発明の化合物の第１４の実施形態において、下記式Ｉａｌに示したように、ＸはＮであり；ＹはＮであり；ＺはＮＲ２である。

【００９９】

【化６８】



(Ial)

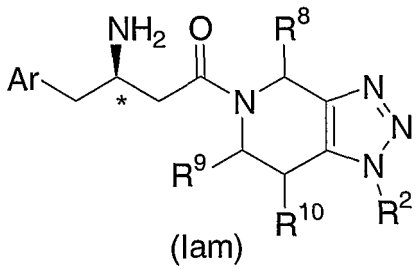
式中、Ａｒ、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は本明細書で定義の通りである。

【０１００】

この第１４の実施形態の１分類において、下記式Ｉａｍに示したように、＊印を施した炭素原子はＲ立体化学配置を有する。

【０１０１】

【化６９】



(Iam)

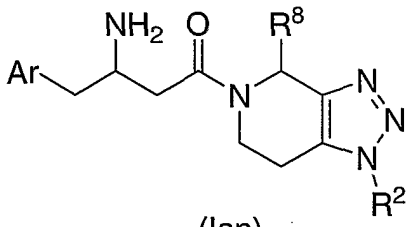
式中、Ａｒ、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は本明細書で定義の通りである。

【０１０２】

本発明の化合物のこの第１４の実施形態の別の分類では、下記式Ｉａｎに示したようにＲ^{9}およびＲ^{10}は水素である。

【０１０３】

【化７０】



(Ian)

式中、Ａｒ、Ｒ^{2}およびＲ^{8}は本明細書で定義の通りである。

【０１０４】

この分類の１下位分類では、Ｒ^{8}は水素である。

【０１０５】

本発明の化合物の第１５の実施形態において、Ｒ^{3}は、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から選択される。この実施形態の１分類では、Ｒ^{3}は水素、フッ素および塩素からなる群から選択される。

【０１０６】

本発明の化合物の第１６の実施形態において、Ｒ^{1}は、

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

Ｃ$_{1-10}$アルキル［アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシか

ら選択される１～５個の置換基で置換されている］、
Ｃ$_{2-10}$アルケニル［アルケニルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、ＣＯＯＨおよびＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキルから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル［シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており、アルキルおよびアルコキシは、未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、および
（ＣＨ$_2$）$_n$－アリール［アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ＮＲ^{7}ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
Ｒ^{1}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_2$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびＣ$_{1-4}$アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている。
【０１０７】
本発明の化合物のこの実施形態の１分類では、Ｒ^{1}は、
水素、
メチル、
エチル、
トリフルオロメチル、
ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、
ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、
フェニル、
４－（メトキシカルボニル）フェニル、
４－フルオロフェニル、
４－（トリフルオロメチル）フェニル、
４－（メチルスルホニル）フェニル、
シクロプロピル、
フッ素、
塩素、
臭素および
２－（メトキシカルボニル）ビニル
からなる群から選択される。
【０１０８】
本発明の化合物の第１７の実施形態では、Ｒ^{2}は、
水素、
Ｃ$_{1-6}$アルキル［アルキルは、未置換であるか独立にハロゲンまたはヒドロキシから選択される１～５個の置換基で置換されている］、
（ＣＨ$_2$）$_n$－アリール［アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ＣＮ、ヒドロキシ、ＮＲ^{7}ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］
からなる群から選択され；
Ｒ^{2}におけるいずれのメチレン（ＣＨ$_2$）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびＣ$_{1-4}$アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている。
【０１０９】
本発明の化合物のこの実施形態の１分類では、Ｒ^{2}は、

水素、
メチル、
CH_2CF_3、
イソブチル、
４－（トリフルオロメチル）ベンジルおよび
４－フルオロベンジル
からなる群から選択される。

【０１１０】

本発明の化合物の第１８の実施形態において、R^8、R^9およびR^{10}は独立に、
水素、
C_{1-10}アルキル［未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシおよびフェニル－C_{1-3}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
$(CH_2)_n$－アリール［アリールは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～５個の置換基で置換されており、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている］、
$(CH_2)_n$－C_{3-6}シクロアルキル［シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されており、アルキルおよびアルコキシは１～５個のハロゲンで置換されていても良い］
からなる群から選択され；
R^8、R^9またはR^{10}におけるいずれのメチレン（CH_2）炭素原子も、未置換であるか独立にハロゲン、ヒドロキシおよびC_{1-4}アルキル（未置換であるか１～５個のハロゲンで置換されている）から選択される１～２個の基で置換されている。

【０１１１】

本発明の化合物のこの実施形態の１分類において、R^8、R^9およびR^{10}はそれぞれ独立に、
水素、
トリフルオロメチル、
メチル、
エチル、
シクロプロピル、
CH_2－Phおよび
CH_2（４－F－Ph）
からなる群から選択される。

【０１１２】

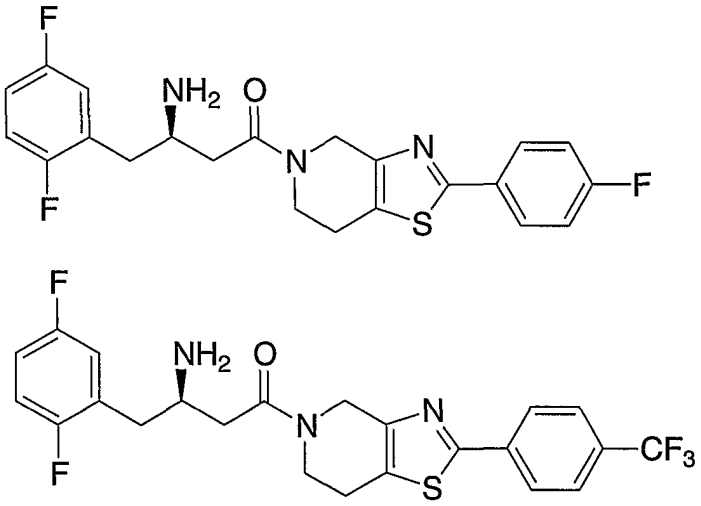
この分類の１下位分類において、R^9およびR^{10}は水素である。この下位分類の１下位分類において、R^8は水素である。

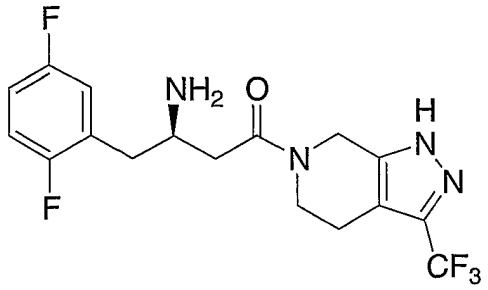
【０１１３】

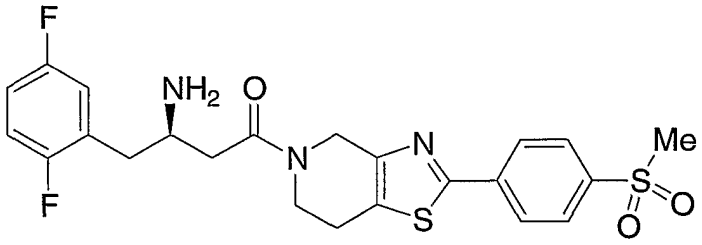
ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ阻害薬として有用な本発明の化合物の例として、下記のものまたはこれらの製薬上許容される塩があるが、これらに限定されるものではない。

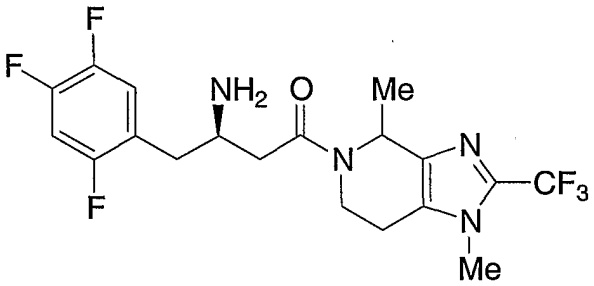
【０１１４】

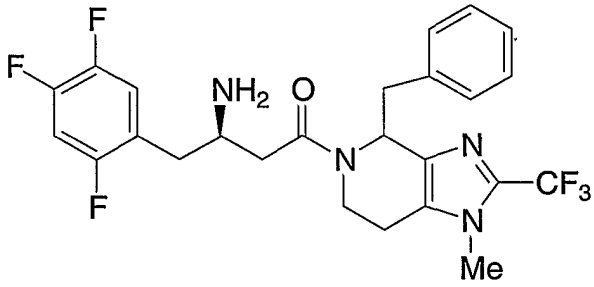
【化７１】

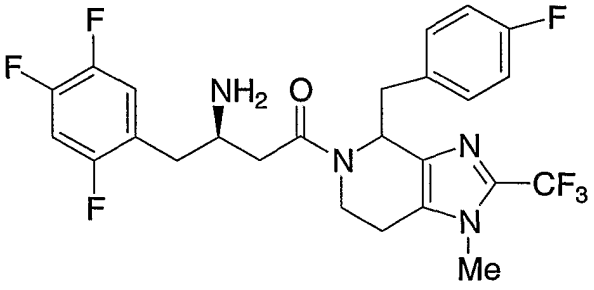












【０１１５】

本明細書で使用される場合、下記の定義が適用される。

【０１１６】

「アルキル」ならびにアルコキシおよびアルカノールなどの接頭語「アルク」を有する他の基は、炭素鎖が別途定義されていない限りにおいて、直鎖または分岐およびそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－およびｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。例えばC_{3-10}のような所定数の炭素原子

が許容される場合、アルキルという用語は、シクロアルキル基ならびにシクロアルキル構造と組み合わせた直鎖もしくは分岐アルキル鎖の組合せをも含む。炭素原子数に指定がない場合、C_{1-6}が意図されている。

【０１１７】

「シクロアルキル」とは、アルキルの１小集合であり、指定数の炭素原子を有する飽和炭素環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがある。別段の断りがない限り、シクロアルキル基は通常は単環式である。別段の定義がない限り、シクロアルキル基は飽和である。

【０１１８】

「アルコキシ」という用語は、所定炭素原子数の（例：C_{1-10}アルコキシ）あるいはその範囲内のいずれかの数の炭素原子数の［すなわち、メトキシ（ＭｅＯ－）、エトキシ、イソプロポキシなど］直鎖または分岐のアルコキシドを指す。

【０１１９】

「アルキルチオ」という用語は、所定炭素原子数の（例：C_{1-10}アルキルチオ）あるいはその範囲内のいずれかの数の炭素原子数の［すなわち、メチルチオ（ＭｅＳ－）、エチルチオ、イソプロピルチオなど］直鎖または分岐のアルキルスルフィドを指す。

【０１２０】

「アルキルアミノ」という用語は、所定炭素原子数の（例：C_{1-6}アルキルアミノ）あるいはその範囲内のいずれかの数の炭素原子数の［すなわち、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ｔ－ブチルアミノなど］直鎖または分岐アルキルアミンを指す。

【０１２１】

「アルキルスルホニルという用語は、所定炭素原子数の（例：C_{1-6}アルキルスルホニル）あるいはその範囲内のいずれかの数の炭素原子数の［すなわち、メチルスルホニル（$MeSO_2$－）、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど］直鎖または分岐のアルキルスルホンを指す。

【０１２２】

「アルキルオキシカルボニル」という用語は、所定炭素原子数の（例：C_{1-6}アルキルオキシカルボニル）あるいはその範囲内のいずれかの数の炭素原子数の［すなわち、メチルオキシカルボニル（ＭｅＯＣＯ－）、エチルオキシカルボニルまたはブチルオキシカルボニル］直鎖または分岐の本発明のカルボン酸誘導体エステルを指す。

【０１２３】

アリール」は、炭素環原子を有する単環式または多環式の芳香環系を意味する。好ましいアリールは、単環式または二環式の６～１０員芳香環系である。

【０１２４】

フェニルおよびナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【０１２５】

「複素環」および「複素環式」とは、Ｏ、ＳおよびＮさらに酸化型の硫黄、すなわちＳＯおよびSO_2を含めたものから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和の非芳香族環または環系を指す。複素環の例には、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジヒドロフラン、１，４－ジオキサン、モルホリン、１，４－ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、１，３－ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、１，３－ジオキサン、１，３－ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどがある。

【０１２６】

「ヘテロアリール」とは、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する芳香族または部分芳香族複素環を意味する。ヘテロアリールには、アリール、シクロアルキルおよび芳香族ではない複素環などの他の種類の環に縮合したヘテロアリー

ルも含まれる。

【０１２７】

ヘテロアリール基の例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、２－オキソ－（１Ｈ）－ピリジニル（２－ヒドロキシ－ピリジニル）、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンゾジオキソリル、キノキザリニル、プリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリニル、ジベンゾフラニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、［１，２，４－トリアゾロ］［４，３－ａ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、［１，２，４－トリアゾロ］［１，５－ａ］ピリジニル、２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾリル、４－オキソ－３Ｈ－キナゾリニル、３－オキソ－［１，２，４］－トリアゾロ［４，３－ａ］－２Ｈ－ピリジニル、５－オキソ－［１，２，４］－４Ｈ－オキサジアゾリル、２－オキソ－［１，３，４］－３Ｈ－オキサジアゾリル、２－オキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾリル、３－オキソ－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾリルなどがある。複素環基およびヘテロアリール基の場合、３～１５個の原子を有する環および環系が含まれ、１～３個の環を形成している。

【０１２８】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。通常は、塩素およびフッ素が好ましい。アルキル基またはアルコキシ基上でハロゲンが置換されている場合には、フッ素が最も好ましい（例：CF_3OおよびCF_3CH_2O）。

【０１２９】

本発明の化合物は１以上の不斉中心を有する場合があることから、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明の化合物は、式Ｉａで＊印を施した炭素原子で１個の不斉中心を有する。分子上の各種置換基の性質に応じて、別の不斉中心が存在し得る。そのような各不斉中心は独立に、２個の光学異性体を生じ、混合物ならびに純粋もしくは部分的に純粋な化合物の全ての可能な光学異性体およびジアステレオマーが本発明の範囲に包含される。本発明は、これら化合物のそのような全ての異性体を包含するものである。

【０１３０】

本明細書に記載の化合物の一部はオレフィン性二重結合を有し、別段の断りがない限り、ＥおよびＺの両方の幾何異性体を包含するものである。

【０１３１】

本明細書に記載の化合物の一部は、１以上の二重結合移動を伴う水素の異なる結合点を有する互変異体として存在し得る。例えば、ケトンおよびそれのエノール型はケト－エノール互変異体である。個々の互変異体ならびにそれらの混合物は、本発明の化合物に包含される。

【０１３２】

式Ｉには、好ましい立体化学を持たない種類の化合物の構造を示してある。式Ｉａには、その化合物が製造されるβ－アミノ酸のアミノ基が結合する炭素原子での好ましい立体化学を示してある。

【０１３３】

これらジアステレオマーの独立の合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示の方法に適切な変更を加えることで、当業界で公知の方法に従って行うことができる。それらの絶対立体化学は、必要に応じて、既知の絶対配置の不斉中心を有する試

薬で誘導体化した結晶生成物または結晶中間体のＸ線結晶解析によって確認することができる。

【０１３４】

所望に応じて、前記化合物のラセミ混合物を分離して、個々のエナンチオマーを単離することができる。その分離は当業界で公知の方法によって行うことができ、それには例えば、化合物の混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成し、次に個々のジアステレオマーを分別結晶およびクロマトグラフィーなどの標準的な方法によって分離するというものがある。そのカップリング反応は多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いた塩の形成である。次に、ジアステレオマー誘導体を、付加したキラル残基の開裂によって純粋なエナンチオマーに変換することができる。この化合物のラセミ混合物は、当業界では公知の方法であるキラル固定相を用いるクロマトグラフィー法によって直接分離することもできる。

【０１３５】

あるいは、化合物のいずれかのエナンチオマーを、当業界で公知の方法によって光学的に純粋な原料もしくは既知の立体配置を有する試薬を用いる立体選択的合成によって得ることができる。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、構造式Ｉの化合物に言及する際は、製薬上許容される塩も含むものであり、遊離化合物もしくはそれの製薬上許容される塩への前駆体としてあるいは他の合成手順で用いられる場合に製薬上許容されるものではない塩をも含むことは明らかであろう。

【０１３７】

本発明の化合物は、製薬上許容される塩の形態で投与することができる。「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性塩基または酸から製造される塩を指す。「製薬上許容される塩」という用語に包含される塩基性化合物の塩は、通常は遊離塩基を好適な有機もしくは無機酸と反応させることで製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭素化物、カムシル酸塩、炭酸塩、塩素化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、２塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩（estolate）、エシル酸塩（esylate）、フマル酸塩、グルセプトン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ素化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／２リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジドおよび吉草酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、それの好適な製薬上許容される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの有機塩基から誘導される塩などがあるが、それらに限定されるものではない。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、１級、２級および３級アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン

、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩等がある。

【０１３８】

さらに、カルボン酸基（－ＣＯＯＨ）またはアルコール基が本発明の化合物に存在する場合、製薬上許容されるメチル、エチルまたはピバロイルオキシメチルなどのカルボン酸誘導体のエステルあるいは酢酸エステルまたはマレイン酸エステルなどのアルコールのアシル誘導体を用いることができる。徐放製剤またはプロドラッグ製剤として使用するべく溶解度および加水分解特性を変えるための当業界で公知のエステル基およびアシル基も含まれる。

【０１３９】

構造式Ｉの溶媒和物、特には水和物も本発明に含まれる。

【０１４０】

本発明の例として、実施例および本明細書に開示された化合物の使用がある。

【０１４１】

本発明の化合物は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素の阻害を必要とする哺乳動物などの患者でのその酵素の阻害方法であって、有効量の当該化合物を投与する段階を有する方法において有用である。

【０１４２】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性の阻害薬としての、本明細書に開示の化合物の使用に関するものである。

【０１４３】

ヒトなどの霊長類以外に、各種の他の哺乳動物を本発明の方法に従って治療することができる。例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットその他のウシ類、ヒツジ類、ウマ類、イヌ類、ネコ類、齧歯類またはマウス類など（これらに限定されるものではない）の哺乳動物を治療することができる。しかしながら当該方法は、トリ類（例：ニワトリ）などの他の動物で行うこともできる。

【０１４４】

本発明はまた、ヒトおよび動物でのジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性を阻害するための医薬の製造方法であって、本発明の化合物と医薬担体または希釈剤とを組み合わせる段階を有する方法に関するものでもある。

【０１４５】

本発明の方法で治療される被験者は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性の阻害が望まれる哺乳動物、好ましくはヒト（男性または女性）である。「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が求める組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する当該化合物の量を意味する。

【０１４６】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、所定の量で特定の成分を含む製造物、ならびに所定量で特定の成分を組み合わせることで直接または間接に得られる製造物を包含するものである。医薬組成物に関係するそのような用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む製造物、ならびに前記成分のいずれか２種類以上の組み合わせ、複合体形成または凝集、あるいは前記成分の１種類以上の解離、あるいは前記成分の１種類以上の他の種類の反応または相互作用によって直接または関節に得られる製造物を包含するものである。

【０１４７】

従って本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と製薬上許容される担体を混合することで得られる組成物を包含するものである。「製薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合性であって、被投与者に対して有害性を持たないものでなければならないことを意味する。

【０１４８】

化合物の「投与」および／または化合物を「投与する」という用語は、処置を必要とする個体に対して、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを与えることを意味するものと理解すべきである。

【０１４９】

ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性阻害薬としての本発明による化合物の用途は、当業界で公知の方法によって示すことができる。阻害定数は、下記のように求める。ＤＰ－ＩＶによって開裂して蛍光性ＡＭＣ脱離基を放出する基質Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣを用いて、連続蛍光分析アッセイを行う。この反応を説明する速度論的パラメータは、K_m＝５０μＭ；k_{cat}＝７５s^{-1}；k_{cat}/K_m＝１．５×１０^6$M^{-1}s^{-1}$である。代表的な反応では、総反応容量１００μＬ中に約５０ｐＭの酵素、５０μＭのＧｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣおよび緩衝液（１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．１ｍｇ／ｍＬＢＳＡ）が含まれる。励起波長３６０ｎｍおよび発光波長４６０ｎｍを用いる９６ウェルプレート蛍光計で、ＡＭＣの放出を連続的にモニタリングする。これらの条件下で、約０．８μＭのＡＭＣが、２５℃で３０分間で産生される。これらの試験で使用される酵素は、バキュロウィルス発現系（Ｂａｃ－Ｔｏ－Ｂａｃ、Ｇｉｂｃｏ　ＢＲＬ）で産生される可溶性（膜横断領域および細胞質拡張部を除く）ヒト蛋白とした。Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣおよびＧＬＰ－１の加水分解についての速度定数は、自然酵素についての文献値と一致していることが認められた。化合物の解離定数を測定するため、阻害薬のＤＭＳＯ溶液を、酵素および基質（最終ＤＭＳＯ濃度は１％）を含む反応液に加えた。実験はいずれも、上記の標準的な反応条件を用いて室温で行った。解離定数（K_i）を求めるため、反応速度を競争的阻害に関するミカエリスーメンテン（Ｍｅｎｔｏｎ）式に対して非線形回帰によって適合させた。解離定数の再現における誤差は、代表的には２倍未満である。

【０１５０】

詳細には、下記の実施例の化合物は、上記アッセイにおいてジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素を阻害する上で活性を有しており、概して約１μＭ未満のIC_{50}を有していた。そのような結果は、ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性の阻害薬として使用した場合にそれら化合物が固有の活性を有することを示すものである。

【０１５１】

ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素（ＤＰ－ＩＶ）は、非常に多様な生体機能において示唆されている細胞表面蛋白である。これは広い組織分布（小腸、腎臓、肝臓、膵臓、胎盤、胸腺、脾臓、上皮細胞、血管内皮、リンパ球および骨髄球、血清）ならびに明瞭な組織および細胞型発現レベルを有している。ＤＰ－ＩＶはＴ細胞活性化マーカーＣＤ２６と同一であり、インビトロで多くの免疫調節ペプチド、内分泌ペプチドおよび神経ペプチドを開裂させることができる。それは、ヒトその他の動物での多様な疾患においてそのペプチダーゼが何らかの役割を果たす可能を示唆するものであった。

【０１５２】

従って当該化合物は、下記の疾患、障害および状態の予防または治療方法において有用である。

【０１５３】

ＩＩ型糖尿病および関連障害

インクレチンであるＧＬＰ－１およびＧＩＰがＤＰ－ＩＶによってインビボで急速に失活することが明らかになっている。ＤＰ－ＩＶ$^{(-/-)}$－欠乏マウスを用いた試験および予備臨床試験から、ＤＰ－ＩＶ阻害によってＧＬＰ－１およびＧＩＰの定常状態濃度が高くなり、その結果耐糖能が改善されることがわかる。ＧＬＰ－１およびＧＩＰと同様に、グルコース調節に関与する他のグルカゴンファミリーペプチドもＤＰ－ＩＶ（例：ＰＡＣＡＰ、グルカゴン）によって失活する可能性が高い。これらペプチドのＤＰ－ＩＶによる失活も、グルコース恒常性において何らかの役割を果たし得る。

【０１５４】

従って本発明のＤＰ－ＩＶ阻害薬は、ＩＩ型糖尿病の治療ならびに代謝症候群Ｘ（代謝症候群とも称される）、反応性低血糖症および糖尿病性異常脂血症などのＩＩ型糖尿病を

伴う場合が多い多くの状態の治療および予防において有用である。下記で説明する肥満は、本発明の化合物による治療に応答し得るＩＩ型糖尿病とともに認められる場合が多い別の状態である。

【０１５５】

下記の疾患、障害および状態が２型糖尿病に関係することから、本発明の化合物を用いた処置で、治療、管理または場合によって予防することができる。それには（１）高血糖、（２）低耐糖能、（３）インシュリン耐性、（４）肥満、（５）脂質障害、（６）異常脂血症、（７）高脂血症、（８）高トリグリセリド血症、（９）高コレステロール血症、（１０）低ＨＤＬレベル、（１１）高ＬＤＬレベル、（１２）アテローム性動脈硬化およびそれの続発症、（１３）血管再狭窄、（１４）過敏性腸症候群、（１５）クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、（１６）他の炎症状態、（１７）膵臓炎、（１８）腹部肥満症、（１９）神経変性疾患、（２０）網膜症、（２１）腎症、（２２）神経症、（２３）症候群Ｘ、（２４）卵巣アンドロゲン過多症（多嚢胞性卵巣症候群）ならびにインシュリン耐性が一つの要素である他の障害である。代謝症候群とも称される症候群Ｘでは、肥満がインシュリン耐性、糖尿病、異脂肪血症、高血圧および心血管リスク上昇を促進すると考えられている。従って、ＤＰ－ＩＶ阻害薬は、その状態に関連する高血圧を治療する上でも有用である可能性がある。

【０１５６】

肥満

ＤＰ－ＩＶ阻害薬は、肥満の治療において有用となり得る。それは、ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２について認められた食物摂取および胃排出に対する阻害効果に基づいたものである。ヒトにおけるＧＬＰ－１の外性投与によって、食物摂取が有意に低下し、胃排出が遅くなる（Ａｍ．　Ｊ．　Ｐｈｙｓｉｏｌ．　２７７，　Ｒ９１０－Ｒ９１６　（１９９９））。ラットおよびマウスでのＧＬＰ－１のＩＣＶ投与も、飼料摂取に対して大きい効果を有する（Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２，　１２５４－１２５８　（１９９６））。この摂食阻害はＧＬＰ－１Ｒ（－／－）マウスでは認められず、それはそれらの効果に脳ＧＬＰ－１受容体が介在していることを示している。ＧＬＰ－１と同様に、ＧＬＰ－２もＤＰ－ＩＶによって調節されると考えられる。ＧＬＰ－２のＩＣＶ投与も、ＧＬＰ－１で認められる効果と同様に、摂食を阻害する（Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　６，　８０２－８０７　（２０００））。さらに、ＤＰ－ＩＶ欠乏マウスを用いて試験で、その動物が飼料誘発肥満および関連する病気（例：高インシュリン血症）に対して抵抗性であることが示唆される。

【０１５７】

成長ホルモン欠乏症

下垂体前葉からの成長ホルモンの放出を促進するペプチドである成長ホルモン放出因子（ＧＲＦ）がインビボでＤＰ－ＩＶ酵素によって開裂されるという仮説（ＷＯ　００／５６２９７）によれば、ＤＰ－ＩＶ阻害は成長ホルモン欠乏症の治療において有用となり得る。下記のデータはＧＲＦが内因性基質でわることを示す証拠を提供するものである。（１）ＧＲＨはインビトロで効果的に開裂して、不活性な生成物ＧＲＨ［３－４４］を生じる（ＢＢＡ　１１２２，　１４７－１５３　（１９９２））。（２）ＧＲＨは血漿中で急速に文官してＧＲＨ［３－４４］となり、それはＤＰ－ＩＶ阻害薬ジプロチン（ｄｉｐｒｏｔｉｎ）Ａによって防止される。（３）ＧＲＨ［３－４４］はヒト、ＧＲＨトランスジェニックブタの血漿において認められる（Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｉｎｖｅｓｔ．　８３，　１５３３－１５４０　（１９８９））。そこでＤＰ－ＩＶ阻害薬は、成長ホルモン分泌促進剤の場合に考慮されていたものと同じ適応症スペクトルで有用となり得る。

【０１５８】

腸障害

腸障害の治療でのＤＰ－ＩＶ阻害薬使用の可能性が、ＤＰ－ＩＶの内因性基質と考えられるグルカゴン様ペプチド－２（ＧＬＰ－２）が腸上皮に対する栄養効果を示し得ることを示す試験の結果から示唆される（Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ　９０，

２８－３２　（２０００））。ＧＬＰ－２を投与することで、齧歯類において小腸量が増加し、大腸炎および腸炎の齧歯類モデルにおける腸障害を弱くする。

【０１５９】

免疫抑制

Ｔ細胞活性化およびケモカイン処理におけるＤＰ－ＩＶ酵素ならびに疾患のインビボモデルでのＤＰ－ＩＶ阻害薬の効力を示唆する試験によれば、ＤＰ－ＩＶ阻害は、免疫応答の調節において有用となり得る。ＤＰ－ＩＶは、活性化免疫細胞における細胞表面マーカーであるＣＤ２６と同一であることが明らかになっている。ＣＤ２６の発現は、免疫細胞の分化および活性化状況によって調節される。ＣＤ２６がＴ細胞活性化のインビトロモデルで共刺激分子として機能することが一般に認められている。多くのケモカイン類が末端から二番目の位置にプロチンを有することで、恐らくそれが非特異的アミノペプチダーゼによって分解されないように保護している。これらの多くが、ＤＰ－ＩＶによってインビトロで処理されることが明らかになっている。いくつかの場合で（ＲＡＮＴＥＳ、ＬＤ７８－β、ＭＤＣ、エオタキシン（ｅｏｔａｘｉｎ）、ＳＤＦ－１α）、開裂によって走化性および信号伝達アッセイにおいて活性に変化が生じる。一部の場合で、受容体選択性も調節されるように思われる（ＲＡＮＴＥＳ）。多くのケモカインの複数のＮ末端切断型が、ＤＰ－ＩＶ加水分解の予想される生成物などのインビトロ細胞培養系で確認されている。

【０１６０】

移植および関節炎の動物モデルにおいて、ＤＰ－ＩＶ阻害薬が有効な免疫抑制剤であることが明らかになっている。ＤＰ－ＩＶの不可逆的阻害薬であるプロジピン（Ｐｒｏｄｉｐｉｎｅ：Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－ジフェニル－ホスホネート）が、ラットにおける心臓異型移植の生存を７日から１４日と倍化することが明らかになった（Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　６３，　１４９５－１５００　（１９９７））。ＤＰ－ＩＶ阻害薬についてラットにおけるコラーゲンおよびアルキルジアミン誘発関節炎で試験を行ったところ、このモデルでの後足腫脹において統計的に有意な減弱が示された（Ｉｎｔ．　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　１９，　１５－２４　（１９９７），　Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　４０，　２１－２６　（１９９８））。慢性関節リウマチ、多発性硬化症、グレーブス病および橋本甲状腺炎などの多くの自己免疫疾患において、ＤＰ－ＩＶが上昇する（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｔｏｄａｙ　２０，　３６７－３７５　（１９９９））。

【０１６１】

ＨＩＶ感染

ＨＩＶ細胞侵入を阻害する多くのケモカインがＤＰ－ＩＶの基質である可能性があることから、ＤＰ－ＩＶ阻害はＨＩＶ感染またはＡＩＤＳの治療または予防において有用となり得る（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｔｏｄａｙ　２０，　３６７－３７５　（１９９９））。ＳＤＦ－１αの場合、開裂によって抗ウィルス活性が低下する（ＰＮＡＳ　９５，　６３３１－６　（１９９８））。そこで、ＤＰ－ＩＶ阻害によるＳＤＦ－１αの安定化は、ＨＩＶ感染性を低下させることが期待されるものと考えられる。

【０１６２】

造血

ＤＰ－ＩＶは造血に関与し得ることから、ＤＰ－ＩＶ阻害が造血の治療または予防において有用となり得る。ＤＰ－ＩＶ阻害薬、であるＶａｌ－Ｂｏｒｏ－Ｐｒｏは、シクロホスファミド誘発好中球減少のマウスモデルで造血を刺激した（ＷＯ　９９／５６７５３）。

【０１６３】

神経障害

各種の神経プロセスで示唆される多くのペプチドがＤＰ－ＩＶによって開裂されることから、ＤＰ－ＩＶ阻害は各種の神経障害または精神障害の治療または予防において有用となり得る。そこでＤＰ－ＩＶ阻害薬は、神経障害の治療において治療上有効であり得る。

エンドモルフィン－２、β－カソモルフィンおよびサブスタンスＰはいずれも、ＤＰ－ＩＶに対するインビトロ基質であることが明らかになっている。いずれの場合も、インビトロ開裂が非常に効率的であり、k_{cat}/K_mが約$10^6 M^{-1} s^{-1}$以上である。ラットにおける無痛症の電気ショック跳躍試験で、ＤＰ－ＩＶ阻害薬は外因性エンドモルフィン－２の存在に依存する有意な効果を示した（Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ８１５，２７７８－２８６ （１９９９））。ＤＰ－ＩＶ阻害薬の神経保護効果および神経再生効果は、その阻害薬が興奮毒素性細胞死からニューロンを保護する能力、同時にＭＰＴＰを投与した場合のドーパミン作動性ニューロンの線条体神経支配を保護する能力、そしてＭＴＰＴ投与後に治療的に与えた場合の線条体神経支配密度の回復を促進する能力によっても明らかになっている（Ｙｏｎｇ－Ｏ，Ｗｕ，ｅｔ ａｌ．，"Ｎｅｕｒｏｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ Ｄｉｐｅｐｔｉｄｙｌ Ｐｅｐｔｉｄａｓｅ－ＩＶ インビトロ ａｎｄ インビボ，" Ｉｎｔ．Ｃｏｎｆ．Ｏｎ Ｄｉｐｅｐｔｉｄｙｌ Ａｍｉｎｏｐｅｐｔｉｄａｓｅｓ：Ｂａｓｉｃ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２６－２９，２００２ （Ｂｅｒｌｉｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）参照）。

【０１６４】

不安

ＤＰ－ＩＶが自然欠乏しているラットは、抗不安表現型を有する（ＷＯ ０２／３４２４３；Ｋａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｅｈａｖ．２００３）。ＤＰ－ＩＶ結合マウスは、ポルソルト（Ｐｏｒｓｏｒｔ）モデルおよび明／暗モデルを用いての抗不安表現型も有する。従って、ＤＰ－ＩＶ阻害薬は、不安および関連障害の治療において有用であることが明らかになる可能性がある。

【０１６５】

記憶および認識

ＧＬＰ－１作働薬は、デューリングら（Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．９：１１７３－１１７９ （２００３））が示しているように、学習モデル（受動回避、モリス水迷路）および神経損傷モデル（カイニン酸誘発ニューロンアポトーシス）で活性である。それらの結果は、学習および神経保護におけるＧＬＰ－１の生理的役割を示唆するものである。ＤＰ－ＩＶ阻害薬によるＧＬＰ－１の安定化は、同様の効果を示すものと予想される。

【０１６６】

腫瘍浸潤および転移

ＤＰ－ＩＶを含むいくつかのエクトペプチダーゼ（ｅｃｔｏｐｅｐｔｉｄａｓｅ）の発現における増加または低下が正常細胞から悪性表現型への転換時に認められていることから（Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９０，３０１－３０５ （１９９９））、ＤＰ－ＩＶ阻害は腫瘍の浸潤および転移の治療または予防において有用となり得る。これら蛋白の上昇または低下は、組織および細胞型特異的であるように思われる。例えばＣＤ２６／ＤＰ－ＩＶ発現の上昇が、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病、細胞由来甲状腺癌、基底細胞癌および乳癌について認められている。そこでＤＰ－ＩＶ阻害薬はそのような癌の治療において有用となり得る。

【０１６７】

良性前立腺過形成

ＢＰＨ患者からの前立腺組織においてＤＰ－ＩＶ活性上昇が認められたことから（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｃｌｉｎ．Ｂｉｏｃｈｅｍ ３０，３３３－３３８ （１９９２））、ＤＰ－ＩＶ阻害は良性前立腺過形成の治療において有用となり得る。

【０１６８】

精子運動能／男性避妊

精液において、精子運動能において重要な前立腺由来オルガネラであるプロスタトソー

ム（ｐｒｏｓｔａｔｏｓｏｍｅｓ）が非常に高いレベルのＤＰ－ＩＶ活性を有することから（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｃｌｉｎ．Ｂｉｏｃｈｅｍ ３０，３３３－３３８（１９９２））、ＤＰ－ＩＶ阻害が精子運動能を変化させ、男性避妊を行う上で有用である可能性がある。

【０１６９】

歯肉炎

歯肉溝液においてＤＰ－ＩＶ活性が認められ、一部の研究でそれが歯周病の重度と相関していたことから（Ａｒｃｈ．Ｏｒａｌ Ｂｉｏｌ．３７，１６７－１７３（１９９２））、ＤＰ－ＩＶ阻害は歯肉炎の治療において有用となり得る。

【０１７０】

骨粗鬆症

骨芽細胞にＧＩＰ受容体が存在することから、ＤＰ－ＩＶ阻害は骨粗鬆症の治療または予防において有用となり得る。

【０１７１】

本発明の化合物は、（１）高血糖、（２）低耐糖能、（３）インシュリン耐性、（４）肥満、（５）脂質障害、（６）異常脂血症、（７）高脂血症、（８）高トリグリセリド血症、（９）高コレステロール血症、（１０）低ＨＤＬレベル、（１１）高ＬＤＬレベル、（１２）アテローム性動脈硬化およびそれの続発症、（１３）血管再狭窄、（１４）過敏性腸症候群、（１５）クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、（１６）他の炎症状態、（１７）膵臓炎、（１８）腹部肥満症、（１９）神経変性疾患、（２０）網膜症、（２１）腎症、（２２）神経症、（２３）症候群Ｘ、（２４）卵巣アンドロゲン過多症（多嚢胞性卵巣症候群）、（２５）ＩＩ型糖尿病、（２６）成長ホルモン欠乏症、（２７）好中球減少症、（２８）神経障害、（２９）腫瘍転移、（３０）良性前立腺過形成、（３２）歯肉炎、（３３）高血圧、（３４）骨粗鬆症、ＤＰ－ＩＶの阻害によって治療または予防が可能な状態などの１以上の状態または疾患の治療または予防において有用である。

【０１７２】

当該化合物はさらに、他薬剤との併用で、上記の疾患、障害および状態の予防または治療方法において有用である。

【０１７３】

本発明の化合物は、式Ｉの化合物または他の薬剤が有用となり得る疾患または状態の治療、予防、抑制または緩和において１以上の他薬剤と併用することができ、その場合に薬剤を併用した方がいずれかの薬剤単独の場合より安全または有効である。そのような他薬剤は、その薬剤について通常使用される経路および量で、式Ｉの化合物と同時または順次に投与することができる。式Ｉの化合物を１以上の他薬剤と同時に用いる場合、そのような他薬剤および式Ｉの化合物を含む単位製剤の形での医薬組成物が好ましい。しかしながら前記併用療法は、式Ｉの化合物と１以上の他薬剤を、重複する異なった投与計画で投与する療法も含むものである。１以上の他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物および他の有効成分を、それぞれを単独で使用する場合より低い用量で使用可能であることも想到される。従って、本発明の医薬組成物には、式Ｉの化合物以外に、１以上の他の有効成分を含むものが含まれる。

【０１７４】

式Ｉの化合物と併用投与可能であって、別個にあるいは同じ医薬組成物で投与される他の有効成分の例としては、

（ａ）他のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰ－ＩＶ）阻害薬；

（ｂ）（ｉ）グリタゾン類（例：トログリタゾン（ｔｒｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、エングリタゾン（ｅｎｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ＭＣＣ－５５５、ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、バラグリタゾン（ｂａｌａｇｌｉｔａｚｏｎｅ）など）などのＰＰＡＲγ作働薬ならびにＫＲＰ－２９７およびムラグリタザール（ｍｕｒａｇｌｉｔａｚａｒ）などのＰＰＡＲα／γ二重作働薬お

よびフェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート）などのＰＰＡＲα作働薬などの他のＰＰＡＲリガンド；（ｉｉ）メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類；および（ｉｉｉ）蛋白チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害薬などのインシュリン増感剤；

（ｃ）インシュリンまたはインシュリン様薬；

（ｄ）トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリドならびにナテグリニド（ｎａｔｅｇｌｉｎｉｄｅ）およびレパグリニドなどのメグリチニド類などのスルホニル尿素類および他のインシュリン分泌促進剤；

（ｅ）α－グルコシダーゼ阻害薬（アカルボースおよびミグリトールなど）；

（ｆ）ＷＯ９８／０４５２８、ＷＯ９９／０１４２３、ＷＯ００／３９０８８およびＷＯ００／６９８１０に開示のものなどのグルカゴン受容体拮抗薬；

（ｇ）ＷＯ００／４２０２６およびＷＯ００／５９８８７に開示のものなどのＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１様薬（エキセンジン（Ｅｘｅｎｄｉｎ）４およびリラグルチド（ｌｉｒａｇｌｕｔｉｄｅ）など）およびＧＬＰ－１受容体作働薬；

（ｈ）ＷＯ００／５８３６０に開示のものなどのＧＩＰおよびＧＩＰ様薬、ならびにＧＩＰ受容体作働薬；

（ｉ）ＰＡＣＡＰ、ＰＡＣＡＰ様薬、ならびにＷＯ０１／２３４２０に開示のものなどのＰＡＣＡＰ受容体作働薬；

（ｊ）（ｉ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬（ロバスタチン、シンバスタチン（ｓｉｍｖａｓｔａｔｉｎ）、プラバスタチン（ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ）、セリバスタチン（ｃｅｒｉｖａｓｔａｔｉｎ）、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ）、アトルバスタチン（ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）、イタバスタチンおよびロスバスタチン（ｒｏｓｕｖａｓｔａｔｉｎ）、ならびに他のスタチン類）、（ｉｉ）金属イオン封鎖剤（コレスチラミン、コレスチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、（ｉｉｉ）ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、（ｉｖ）フェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート）などのＰＰＡＲα作働薬、（ｖ）ＫＲＰ－２９７などのＰＰＡＲα／γ二重作働薬、（ｖｉ）β－シトステロールおよびエゼチミベなどのコレステロール吸収阻害薬、（ｖｉｉ）アバシミベなどのアシルＣｏＡ：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬ならびに（ｖｉｉｉ）プロブコールなどの抗酸化剤のようなコレステロール低下剤；

（ｋ）ＷＯ９７／２８１４９に開示のものなどのＰＰＡＲδ作働薬；

（ｌ）フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン（ｄｅｘｆｅｎｆｌｕｒａｍｉｎｅ）、フェンチラミン（ｐｈｅｎｔｉｒａｍｉｎｅ）、スルビトラミン（ｓｕｌｂｉｔｒａｍｉｎｅ）、オルリスタット（ｏｒｌｉｓｔａｔ）、神経ペプチドＹ１もしくはＹ５阻害薬、ＣＢ－１受容体逆作働薬および拮抗薬、β３アドレナリン受容体作働薬、メラノコルチン－受容体作働薬（特にはメラノコルチン－４受容体作働薬）、グレリン拮抗薬およびメラニン濃縮ホルモン（ＭＣＨ）受容体拮抗薬などの抗肥満化合物；

（ｍ）回腸胆汁酸搬送体阻害薬；

（ｎ）アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、糖コルチコイド類、アズルフィジン（ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ）および選択的シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬などの炎症状態用の薬剤；

（ｏ）ＡＣＥ阻害薬（エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、タンドラプリル（ｔａｎｄｏｌａｐｒｉｌ））、Ａ－ＩＩ受容体遮断薬（ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン）、β－遮断薬およびカルシウムチャンネル遮断薬などの抗高血圧薬；および

（ｐ）グルコキナーゼ活性化剤（ＧＫＡ類）

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１７５】

構造式Ｉの化合物と併用することができるジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ阻害薬には

、ＷＯ　０３／００４４９８（２００３年6月１６日）；ＷＯ　０３／００４４９６（２００３年1月１６日）；ＥＰ　１２５８４７６（２００２年１１月２０日）；ＷＯ　０２／０８３１２８（２００２年１０月２４日）；ＷＯ　０２／０６２７６４（２００２年8月１５日）；ＷＯ　０３／０００２５０（２００３年1月3日）；ＷＯ　０３／０００２５３０（２００３年1月9日）；ＷＯ　０３／００２５３１（２００３年1月9日）；　ＷＯ　０３／００２５５３（２００３年1月9日）；ＷＯ　０３／００２５９３（２００３年1月9日）；ＷＯ　０３／０００１８０（２００３年1月3日）；およびＷＯ　０３／０００１８１（２００３年1月3日）に開示のものなどがある。具体的なＤＰ－ＩＶ阻害薬化合物には、イソロイシン・チアゾリジド；ＮＶＰ－ＤＰＰ７２８；Ｐ３２／９８；およびＬＡＦ２３７などがある。

【０１７６】

構造式Ｉの化合物と併用できる抗肥満化合物には、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、神経ペプチドＹ１もしくはＹ５拮抗薬、カンナビノイドＣＢ１受容体拮抗薬もしくは逆作働薬、メラノコルチン受容体作働薬（特には、メラノコルチン－４受容体作働薬）、グレリン拮抗薬およびメラニン濃縮ホルモン（ＭＣＨ）受容体拮抗薬などがある。構造式Ｉの化合物と併用可能な抗肥満化合物に関する総説については、チャキらの報告（Ｃｈａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，"Ｒｅｃｅｎｔ　ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　ｆｅｅｄｉｎｇ　ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ：　ｐｏｔｅｎｔｉａｌ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ｓｔｒａｔｅｇｙ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　ｏｂｅｓｉｔｙ，" Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．　Ｔｈｅｒ．　Ｐａｔｅｎｔｓ，　１１：　１６７７－１６９２　（２００１））およびスパンスウィックらの報告（Ｄ．　Ｓｐａｎｓｗｉｃｋ　ａｎｄ　Ｋ．　Ｌｅｅ，"Ｅｍｅｒｇｉｎｇ　ａｎｔｉｏｂｅｓｉｔｙ　ｄｒｕｇｓ，" Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．　Ｅｍｅｒｇｉｎｇ　Ｄｒｕｇｓ，　８：　２１７－２３７　（２００３））を参照する。

【０１７７】

構造式Ｉの化合物と併用できる神経ペプチドＹ５拮抗薬には、米国特許第６３３５３４５号（２００２年1月1日）およびＷＯ　０１／１４３７６（２００１年3月1日）に開示のものなどがある。具体的な化合物としては、ＧＷ５９８８４Ａ；ＧＷ５６９１８０Ａ；ＬＹ３６６３７７およびＣＧＰ－７１６８３Ａがある。

【０１７８】

構造式Ｉの化合物と併用できるカンナビノイドＣＢ１受容体拮抗薬には、ＰＣＴ公開ＷＯ　０３／００７８８７；米国特許第５６２４９４１号（リモナバント（ｒｉｍｏｎａｂａｎｔ）など）；ＰＣＴ公開ＷＯ　０２／０７６９４９（ＳＬＶ－３１９など）；米国特許第６０２８０８４号；ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／４１５１９；ＰＣＴ公開ＷＯ　００／１０９６８；　ＰＣＴ公開ＷＯ　９９／０２４９９；米国特許第５５３２２３７号；および米国特許第５２９２７３６号に開示のものなどがある。

【０１７９】

構造式Ｉの化合物と併用できるメラノコルチン受容体作働薬には、ＷＯ　０３／００９８４７（２００３年2月6日）；ＷＯ　０２／０６８３８８（２００２年9月6日）；ＷＯ　９９／６４００２（１９９９年１２月１６日）；ＷＯ　００／７４６７９（２０００年１２月１４日）；ＷＯ　０１／７０７０８（２００１年9月２７日）；およびＷＯ　０１／７０３３７（２００１年9月２７日）に開示のものならびにスピークらの報告（Ｊ．Ｄ．　Ｓｐｅａｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，"Ｒｅｃｅｎｔ　ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　ｍｅｌａｎｏｃｏｒｔｉｎ－４　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ａｇｏｎｉｓｔｓ，" Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．　Ｔｈｅｒ．　Ｐａｔｅｎｔｓ，　１２：　１６３１－１６３８　（２００２））に開示のものなどがある。

【０１８０】

糖尿病治療におけるグルコキナーゼ（ＧＫＡ類）の安全かつ効果的な活性化剤が有用である可能性については、グリムスビーらの報告に記載されている（Ｊ．　Ｇｒｉｍｓｂｙ　ｅｔ　ａｌ．，"Ａｌｌｏｓｔｅｒｉｃ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒｓ　ｏｆ　Ｇｌｕｃｏ

kinase: Potential Role in Diabetes Therapy," Science, 301: 307－373 (2003))。

【０１８１】

本発明の化合物を１以上の他薬剤と同時に使用する場合、本発明の化合物とともにそのような他薬剤を含む医薬組成物が好ましい。従って本発明の医薬組成物には、本発明の化合物以外に１以上の他の有効成分も含むものが含まれる。

【０１８２】

本発明の化合物の第２の有効成分に対する重量比は変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、それぞれの有効用量を用いる。そこで例えば、本発明の化合物を別の薬剤と組み合わせる場合、本発明の化合物の他薬剤に対する重量比は通常、約１０００：１～約１：１０００、好ましくは約２００：１～約１：２００の範囲である。本発明の化合物と他の有効成分の組み合わせも上記の範囲内であるが、各場合において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【０１８３】

このような併用において、本発明の化合物と他の活性薬剤は、別個にまたは一緒に投与することができる。さらに、一つの構成要素の投与を、他薬剤の投与の前、同時または後に行うことができる。

【０１８４】

本発明の化合物は、経口投与、非経口投与（例：筋肉投与、腹腔内投与、静脈投与、ＩＣＶ、大槽内注射もしくは注入、皮下注射または移植）、吸入噴霧投与、経鼻投与、膣投与、直腸投与、舌下投与もしくは局所投与することができ、単独または組み合わせて、各投与経路に適した従来の無毒性の製薬上許容される担体、補助剤および媒体を含む公的な単位製剤に製剤することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療以外に、本発明の化合物はヒトでの使用において有効である。

【０１８５】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は簡便には、単位製剤で提供することができ、製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。いずれの方法にも、１以上の補助成分を構成する担体と有効成分とを組み合わせる段階がある。医薬組成物は通常、有効成分を液体担体もしくは微粉砕固体担体またはその両方と均一かつ十分に混和し、必要に応じて、得られた物を所望の製剤に成形することで製造される。医薬組成物には、対象の活性化合物を、疾患のプロセスまたは状態に対して所望の効果を発揮するだけの量で含有させる。本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、所定量で所定の成分を含有するもの、ならびに直接もしくは間接に所定の成分を所定量で組み合わせることで得られるものを含むものである。

【０１８６】

有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、水系もしくは油系の懸濁液、分散性粉体もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセルまたはシロップもしくはエリキシル剤などの経口用に適した剤型とすることができる。経口投与用組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って製造することができ、そのような組成物には、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤から成る群から選択される１以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目および風味が良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性の製薬上許容される賦形剤との混合で有効成分を含有する。これらの賦形剤には例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；コーンスターチもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；デンプン、ゼラチンもしくはアカシアなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠剤は未コーティングとすることができるか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供するようにすることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。それにはさらに

、米国特許第４２５６１０８号、同４１６６４５２号および同４２６５８７４号に記載の方法によってコーティングを施して、徐放用の浸透圧性治療用錠剤を製剤することができる。

【０１８７】

経口投与用製剤は、有効成分を例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混和した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分を例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの水系もしくは油系媒体と混和した軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【０１８８】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤と混和した形で活性材料を含む。そのような賦形剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤がある。分散剤または湿展剤には、レシチンなどの天然ホスファチド、あるいは例えばポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、またはヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、または例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物があり得る。水系懸濁液には、例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸のエチルもしくはｎ－プロピルエステルなどの１以上の保存剤、１以上の着色剤、１以上の香味剤、ショ糖もしくはサッカリンなどの１以上の甘味剤を含有させることもできる。

【０１８９】

油系懸濁液は、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、蜜ロウ、硬パラフィンもしくはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記のような甘味剤および香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を得ることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

【０１９０】

水を加えることで水系懸濁液を調製する上で好適な分散性粉体および粒剤では、有効成分を、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および１以上の保存剤と混合する。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、前述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などの別の賦形剤を存在させることもできる。

【０１９１】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形とすることもできる。油相は、オリーブ油もしくは落花生油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油、あるいはそれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤には、アカシアガムもしくはトラガカントガムなどの天然ガム；例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド；ならびに、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、および例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと前記部分エステルとの縮合生成物があり得る。乳濁液にはさらに、甘味剤および香味剤を含有させることもできる。

【０１９２】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤ならびに香味剤および着色剤を含有させることもできる。

【０１９３】

医薬組成物は、無菌の注射用水系もしくは油系懸濁液の形とすることができる。この懸

濁液は、上記の好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の方法に従って製剤することができる。無菌注射製剤は、例えば１，３－ブタンジオール溶液のように、無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射用液剤または懸濁液とすることもできる。使用可能な許容される担体および溶媒には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液などがある。さらに、従来から溶媒または懸濁媒体として、無菌の固定油が使用されている。それに関しては、合成モノもしくはジグリセリドなどのいかなる種類の固定油も使用可能である。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の製剤に使用することができる。

【０１９４】

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与用の坐剤の形で投与することもできる。そのような組成物は、常温では固体であるが直腸体温では液体となることで、直腸で融解して薬剤を放出する好適な無刺激性賦形剤と該薬剤とを混和することで製剤することができる。そのような材料には、カカオ脂およびポリエチレングリコール類がある。

【０１９５】

局所用には、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液などを用いる（この投与法に関して、局所投与には含嗽液およびうがい剤が含まれる）。

【０１９６】

本発明の医薬組成物および方法にはさらに、上記の病的状態の治療に通常用いられる前述のような他の治療上活性な化合物を含ませることができる。

【０１９７】

ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ酵素活性の阻害が必要な状態の治療または予防では、適切な用量レベルは通常、約０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ／日であり、それは単回または複数回で投与することができる。好ましくは、用量レベルは約０．１～約２５０ｍｇ／ｋｇ／日であり、より好ましくは約０．５～約１００ｍｇ／ｋｇ／日である。好適な用量レベルは、約０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５～１００ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．１～５０ｍｇ／ｋｇ／日とすることができる。この範囲内で、用量を０．０５～０．５、０．５～５または５～５０ｍｇ／ｋｇ／日とすることができる。経口投与の場合、有効成分を１．０～１０００ｍｇ含む錠剤、特には有効成分を１．０、５．０、１０．０、１５．０、２０．０、２５．０、５０．０、７５．０、１００．０、１５０．０、２００．０、２５０．０、３００．０、４００．０、５００．０、６００．０、７５０．０、８００．０、９００．０および１０００．０ｍｇ含む錠剤の形で組成物を提供して、治療を受ける患者への用量を症状に応じて調節する。その化合物は、１日当たり１～４回、好ましくは１日当たり１回もしくは２回の投与法で投与することができる。

【０１９８】

糖尿病および／または高脂血症もしくは高トリグリセリド血症その他の本発明の化合物が適応である疾患を治療または予防する場合、本発明の化合物を約０．１ｍｇ～約１００ｍｇ／動物体重ｋｇの１日用量で投与する場合に満足な結果が得られ、好ましくは１日１回投与または１日２～６回の分割で投与するか、あるいは徐放剤で投与する。最も大型の哺乳動物では、総１日用量は約１．０ｍｇ～約１００ｍｇ、好ましくは約１ｍｇ～約５０ｍｇである。体重７０ｋｇの成人の場合、総１日用量は約７ｍｇ～約３５０ｍｇである。この投与法を調整して、至適な治療応答を得ることができる。

【０１９９】

しかしながら、特定の患者についての具体的な用量レベルおよび投与回数は変動し得るものであって、使用する具体的化合物の活性、代謝安定性およびその化合物の作用期間の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の形態および時刻、排泄速度、併用薬剤、特定の状態の重度、治療を受けている宿主などの多様な要素によって決まることは明らかであろう。

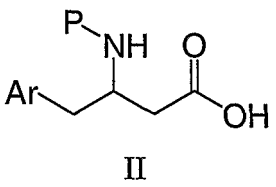
【０２００】

本発明の化合物は、標準的なペプチドカップリング条件を用い、次に脱保護を行うことで、下記式ＩＩのものなどのβ－アミノ酸中間体および下記式ＩＩＩのものなどの置換複

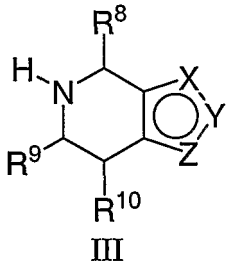
素環中間体から製造することができる。これら中間体の製造について、下記の図式に記載している。

【０２０１】

【化７２】



II



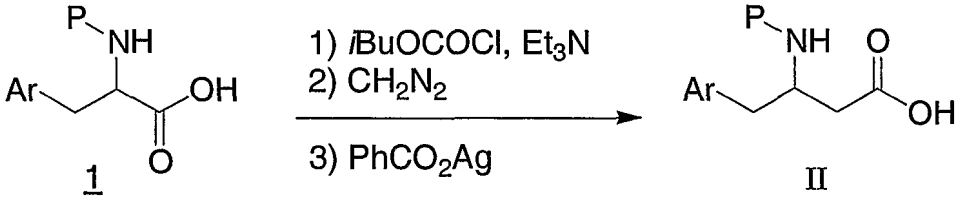
III

式中、Ａｒ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は上記で定義の通りであり、Ｐはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルおよび９－フルオレニルメトキシカルボニルなどの好適な窒素保護基である。

【０２０２】

【化７３】

図式１



1　　II

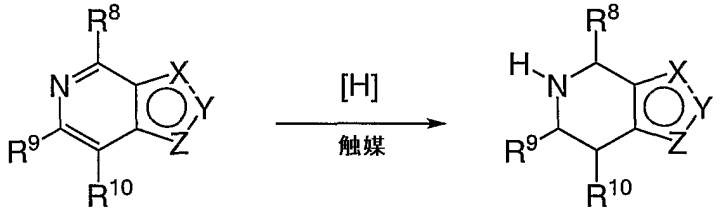
【０２０３】

式ＩＩの化合物は市販されているか、文献で公知であるか、あるいは当業者が習熟している各種方法によって簡便に製造することができる。一つの一般的な経路を図式１に示してある。市販されているか、あるいは例えばジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（Ｐ＝ＢＯＣの場合）、カルボベンジルオキシクロライド（Ｐ＝Ｃｂｚの場合）またはＮ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）コハク酸イミド（Ｐ＝Ｆｍｏｃの場合）を用いた保護によって相当するアミノ酸から容易に製造可能な保護α－アミノ酸１を、クロルギ酸イソブチルおよびトリエチルアミンまたはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）などの塩基で処理し、次にジアゾメタンで処理する。得られたジアゾケトンを、メタノールまたはジオキサン水溶液などの溶媒中にて安息香酸銀で処理して（セワルトらの報告（Ｓｅｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，８３７（１９９７））の手順に従って超音波処理することができる）、β－アミノ酸ＩＩを得る。当業者には明らかなように、エナンチオマー的に純粋なβ－アミノ酸ＩＩを製造するのに、エナンチオマー的に純粋なα－アミノ酸１を用いることができる。保護β－アミノ酸中間体を得るための別経路が、総説に記載されている（Ｅ．Ｊｕａｒｉｓｔｉ，Ｅｎａｎｔｉｏｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ β－Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ，Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９７；Ｊｕａｒｉｓｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｄｒｉｃｈｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，２７：３（１９９４）およびＣｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，３２：９５１７（１９９４））。

【０２０４】

【化７４】

図式２



3　　III

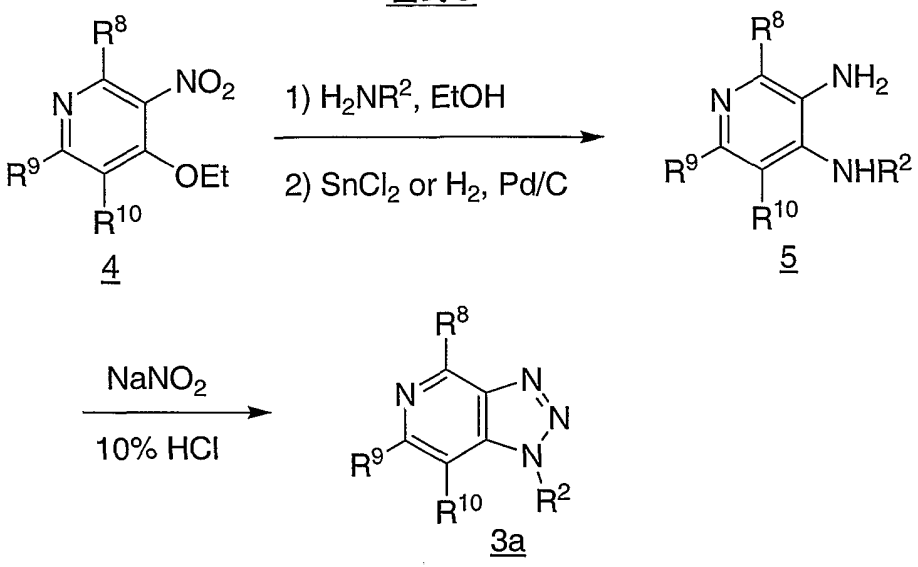
【０２０５】

化合物ＩＩＩは市販されているか、文献で公知であるか、あるいは当業者が習熟している各種方法によって簡便に製造することができる。一つの一般的な経路を図式１に示してある。ある簡便な製造方法を図式２に示した。例えばメタノールまたはエタノールなどの溶媒中で水素ガスおよびパラジウム／炭素または酸化白金などの触媒によって処理することで、不飽和誘導体３を還元して、化合物ＩＩＩを得る。

【０２０６】

【化７５】

図式３



4　　5　　3a

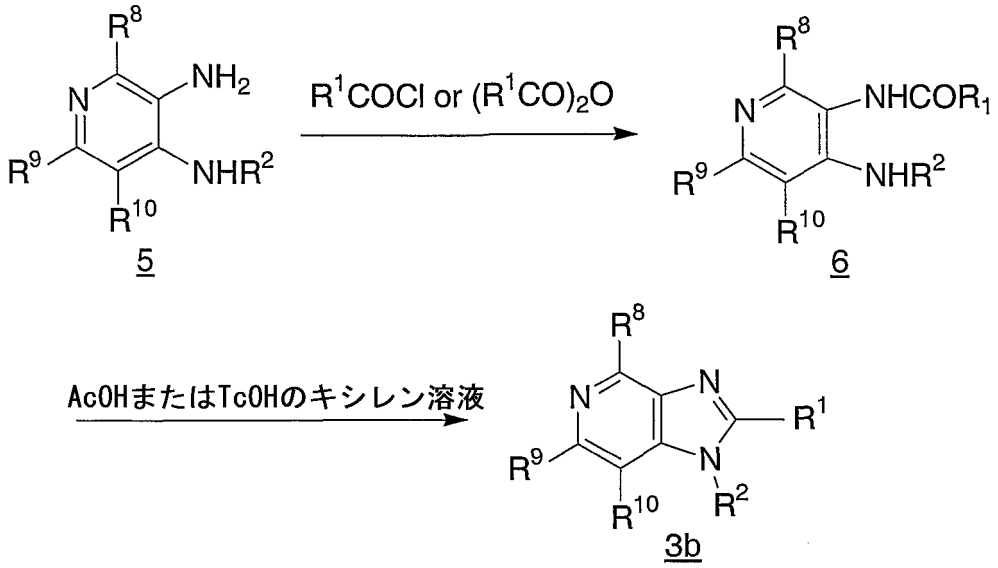
【０２０７】

図式２からの中間体３は、それ自体市販されているか、文献で公知であるか、当業者であれば習熟している各種方法によって簡便に製造することができる。ＸおよびＹがＮであり、ＺがＮＲ^{2}であるそのような方法の一つを図式３に示した。ピリジン４を、通常は加熱しながらエタノールなどの溶媒中にて１級アミンで処理し、それに続いて例えばジメチルホルムアミド中にて高温で塩化スズ（ＩＩ）でニトロ基を還元して、あるいは接触水素化を行ってジアミン５を得る。塩酸中にてジアミン５を亜硝酸ナトリウムで処理することで、ＸおよびＹがＮであり、ＺがＮＲ^{2}である中間体３ａを得る。

【０２０８】

【化７６】

図式４



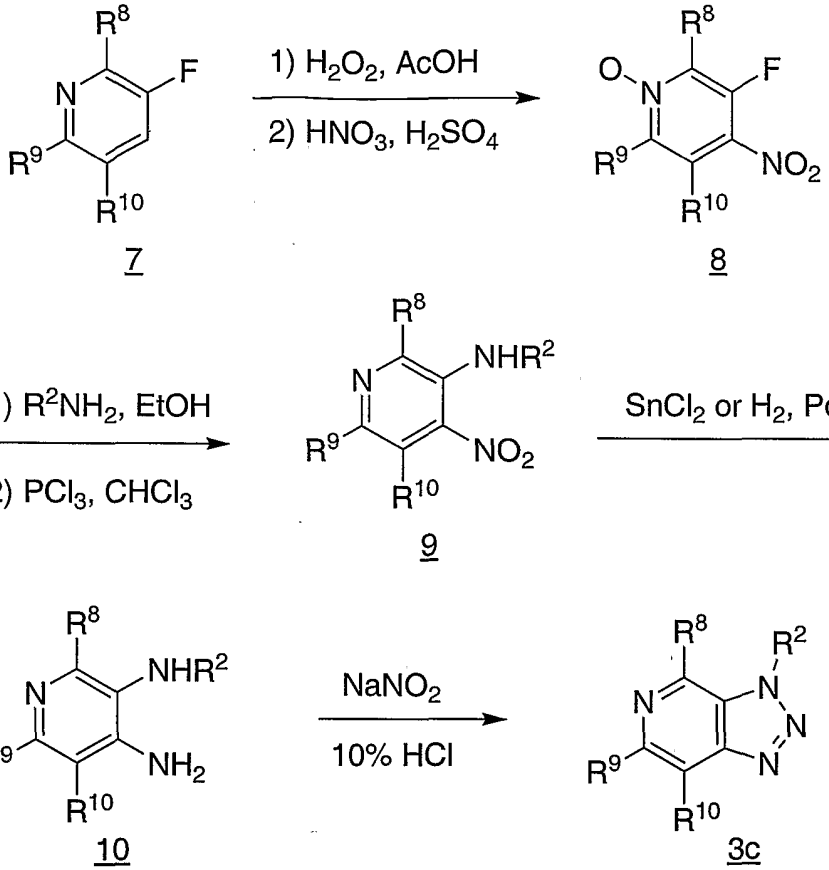
【０２０９】

ＸがＮであり、ＹがＣＲ[1]であり、ＺがＮＲ[2]である中間体３ｂは、図式４に示した方法に従って製造することができる。図式３に記載の方法で製造したジアミン５を、適切な酸塩化物または無水物でアシル化することで、アミド６を得る。高温にて酢酸またはｐ－トルエンスルホン酸でキシレンなどの溶媒中で処理することで、ＸがＮであり、ＹがＣＲ[1]であり、ＺがＮＲ[2]である中間体３ｂを得る。Ｒ[1]がＣＦ[3]である場合、ジアミン５をトリフルオロ酢酸で処理することで直接３ｂに変換することができる。

【０２１０】

【化７７】

図式５



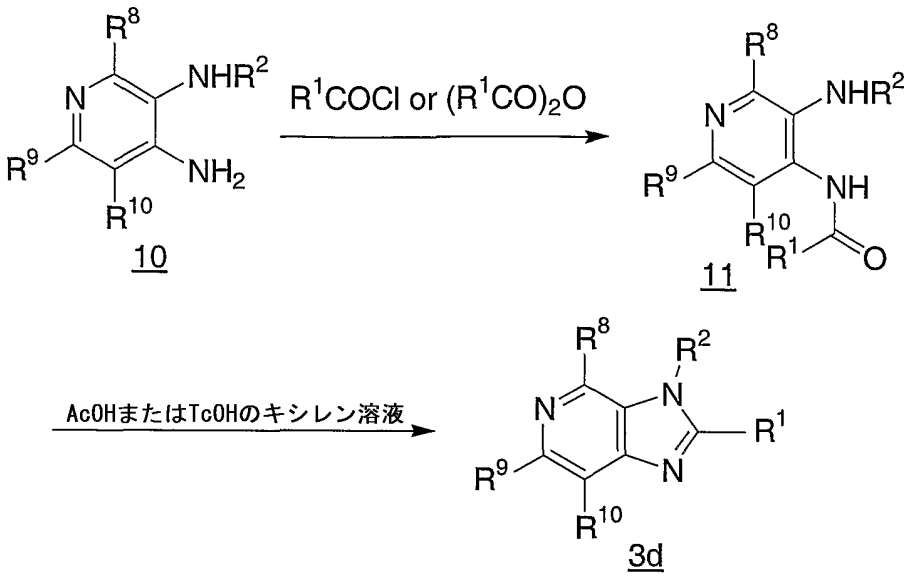
【０２１１】

ＸがＮＲ^{2}であり、ＹがＮであり、ＺがＮである中間体３ｃは、図式５に示した方法に従って製造することができる。フルオロピリジン７を過酸化水素で処理し、得られたＮ－オキサイドを標準的な条件下でニトロ化して、ニトロ類縁体８を得る。フッ化物を適切なアミンで置き換え、次に三塩化リンで処理してアミノピリジン９を得る。例えばジメチルホルムアミド中にて高温で塩化スズ（ＩＩ）でニトロ基を還元することで、あるいは接触水素化を行うことで、ジアミン１０を得る。塩酸中にてジアミン１０を亜硝酸ナトリウムで処理することで、ＸがＮＲ^{2}であり、ＹがＮであり、ＺがＮである中間体３ｃを得る。

【０２１２】

【化７８】

図式６



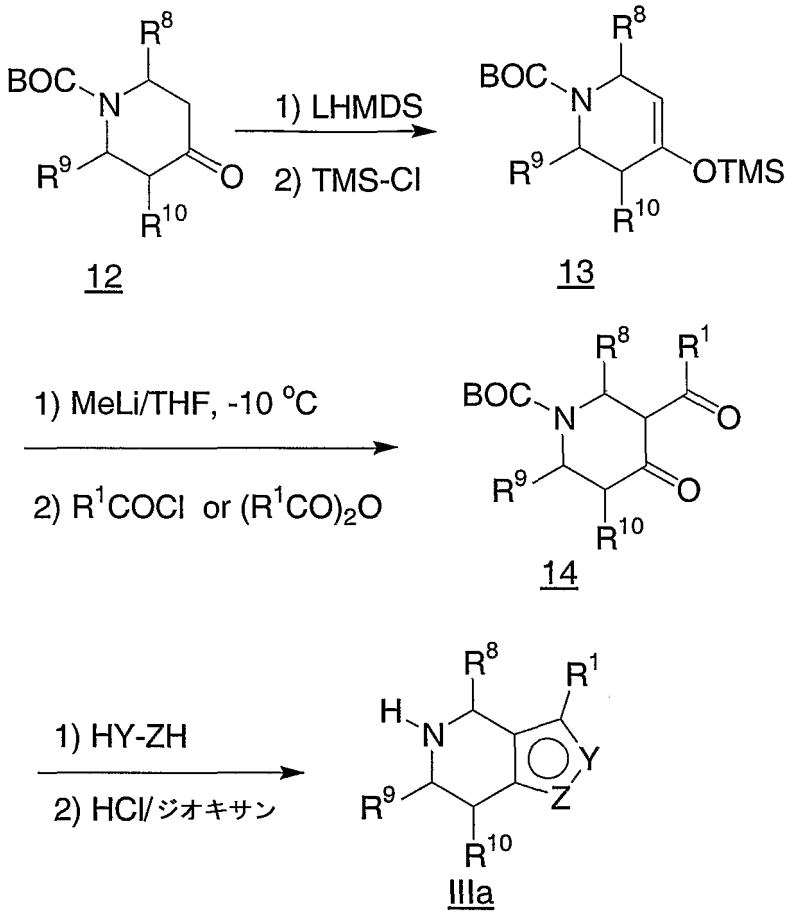
【０２１３】

ＸがＮＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{1}であり、ＺがＮである中間体３ｄは、図式６に示した方法に従って製造することができる。図式５に記載の方法に従って製造したジアミン１０を、適切な酸塩化物または無水物でアシル化して、アミド１１を得る。高温でキシレンなどの溶媒中にて酢酸またはｐ－トルエンスルホン酸で処理することで、ＸがＮＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{1}であり、ＺがＮである中間体３ｄを得る。Ｒ^{1}がＣＦ$_{3}$である場合、ジアミン１１をトリフルオロ酢酸で処理することで直接３ｄに変換することができる。

【０２１４】

【化７９】

図式７



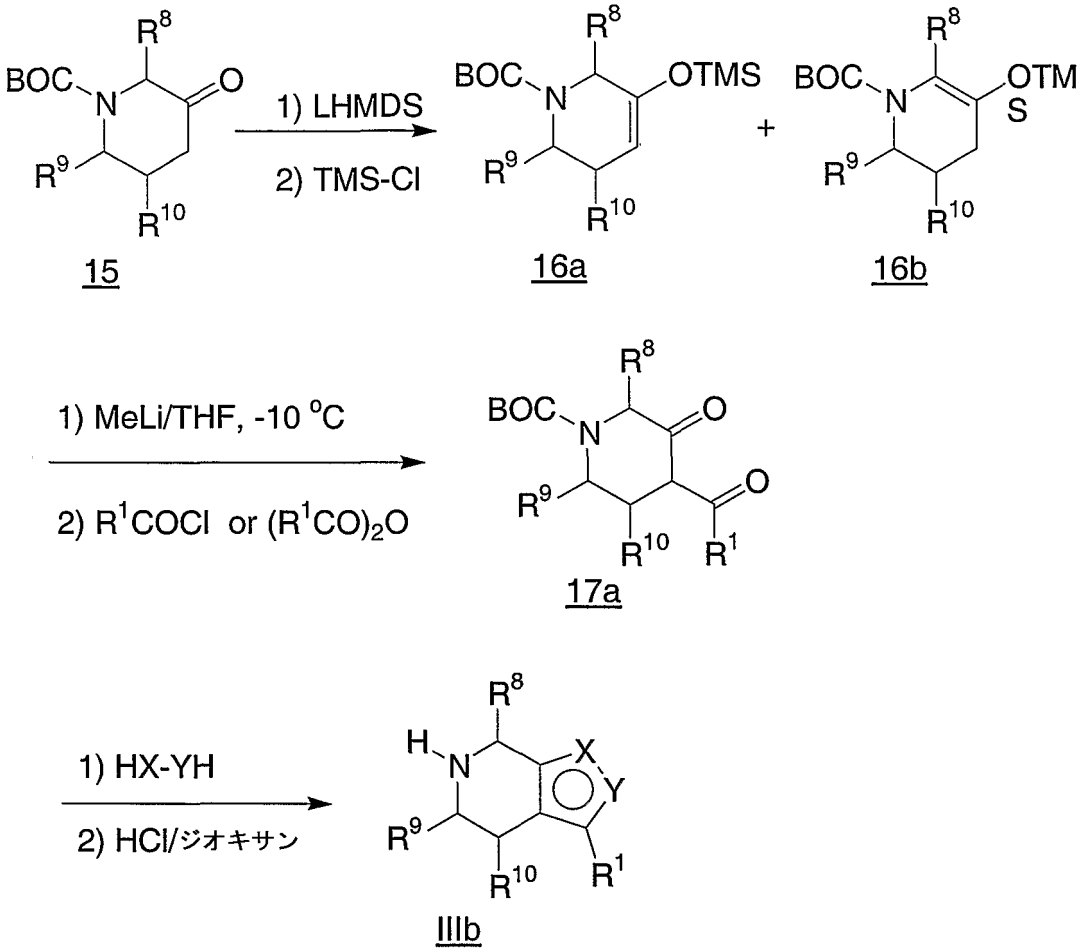
【０２１５】

ＸがＣＲ[1]である化合物ＩＩＩａの有用な製造経路を図式７に示した。Ｎ－保護４－ケトピペリジン誘導体１２を簡便には低温でＴＨＦなどの非プロトン系溶媒中にてリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基で処理し、次にトリメチルシリルクロライドで反応停止することでトリメチルシリルエノールエーテル１３に変換する。次に、エノールエーテル１３をメチルリチウムで処理し、得られたリチウムエノレートを適切な酸塩化物または無水物で処理してアシル化してジケトン１４を得ることができる。還流エタノール、還流酢酸または場合によっては高温での水酸化ナトリウムのエタノール溶液などの適切な条件下でヒドラジン（Ｙ＝Ｚ＝ＮＨ）、Ｎ－メチルヒドラジンまたはヒドロキシルアミンなどの試薬ＨＹ－ＺＨで処理し、次にＢＯＣの場合には簡便には塩化水素／ジオキサンを用いて脱保護を行うことで、ＸがＣＲ[1]である化合物ＩＩＩａを得る。場合により、ＩＩＩａの水和化合物（またはＢＯＣ－保護ＩＩＩａ）を、この一連の反応から単離することができる。その水和誘導体を、例えば還流酢酸で処理することでＩＩＩａ（またはＢＯＣ保護ＩＩＩａ）に変換することができる。あるいは、ＩＩＩａの水和類縁体をそのまま用いることができ、それをカップリング反応で脱水することができる。

【０２１６】

【化８０】

図式８



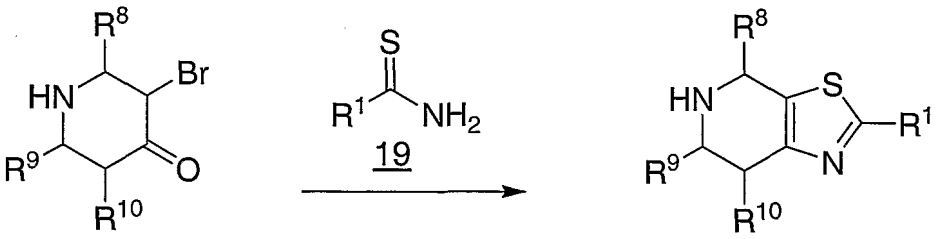
【０２１７】

ＺがＣＲ[1]である化合物ＩＩＩｂの合成を図式８に示した。Ｎ－保護４－ケトピペリジン誘導体１５を、上記のエノールエーテル１３の合成について記載の方法に従って、トリメチルシリルエノールエーテル１６ａおよびその位置異性体１６ｂに変換する。簡便には、混合物を次の段階で用い、非所望の異性体をクロマトグラフィーによって分離する。次に、エノールエーテル１６ａをメチルリチウムで処理し、得られたリチウムエノレートを適切な酸塩化物または無水物で処理することでアシル化して、ジケトン１７ａを得ることができる。還流エタノール、還流酢酸または場合によっては高温での水酸化ナトリウムのエタノール溶液などの適切な条件下でヒドラジン（Ｙ＝Ｙ＝ＮＨ）、Ｎ－メチルヒドラジンまたはヒドロキシルアミンなどの試薬ＨＸ－ＹＨで処理し、次にＢＯＣの場合には簡便には塩化水素／ジオキサンを用いて脱保護を行うことで、ＺがＣＲ[1]である化合物ＩＩＩｂを得る。場合により、水和類縁体ＩＩＩｂ（またはＢＯＣ－保護ＩＩＩｂ）をこの一連の反応から単離することができる。その水和誘導体を、例えば還流酢酸で処理することでＩＩＩｂ（またはＢＯＣ－保護ＩＩＩｂ）に変換することができる。あるいは、ＩＩＩｂの水和類縁体をそのまま用いることができ、それについてカップリング反応での脱水を行うことができる。

【０２１８】

【化８１】

図式９



18 IIIc

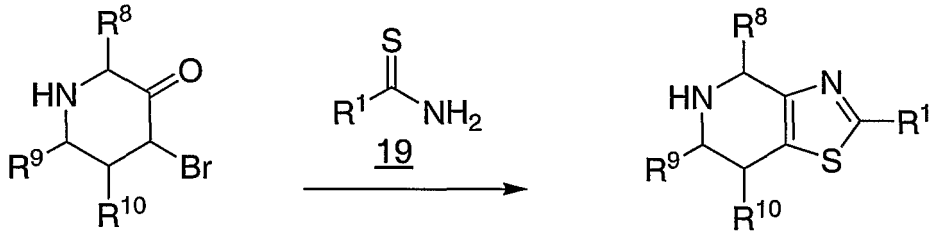
【０２１９】

ＸがＳであり、ＹがＣＲ[1]であり、ＺがＮである化合物ＩＩＩｃは、図式９に示した方法に従ってブロモケトピペリジン１８から製造することができる。市販されているか、文献で公知であるか、あるいは当業者であれば習熟している各種方法によって簡便に製造することができる１８を、簡便には高温（例えば１００℃）でのＤＭＦなどの溶媒中でチオアミド１９で処理して、ＩＩＩｃを得る。場合により、窒素上の保護基を用いることができる。あるそのような保護基は、２－（トリメチルシリル）エチルスルホニル基である。代表的には還流ベンゼンまたはトルエン中でのチオアミド１９との反応後に、フッ化セシウムで処理してその基を脱離させることができる。

【０２２０】

【化８２】

図式１０



20 IIId

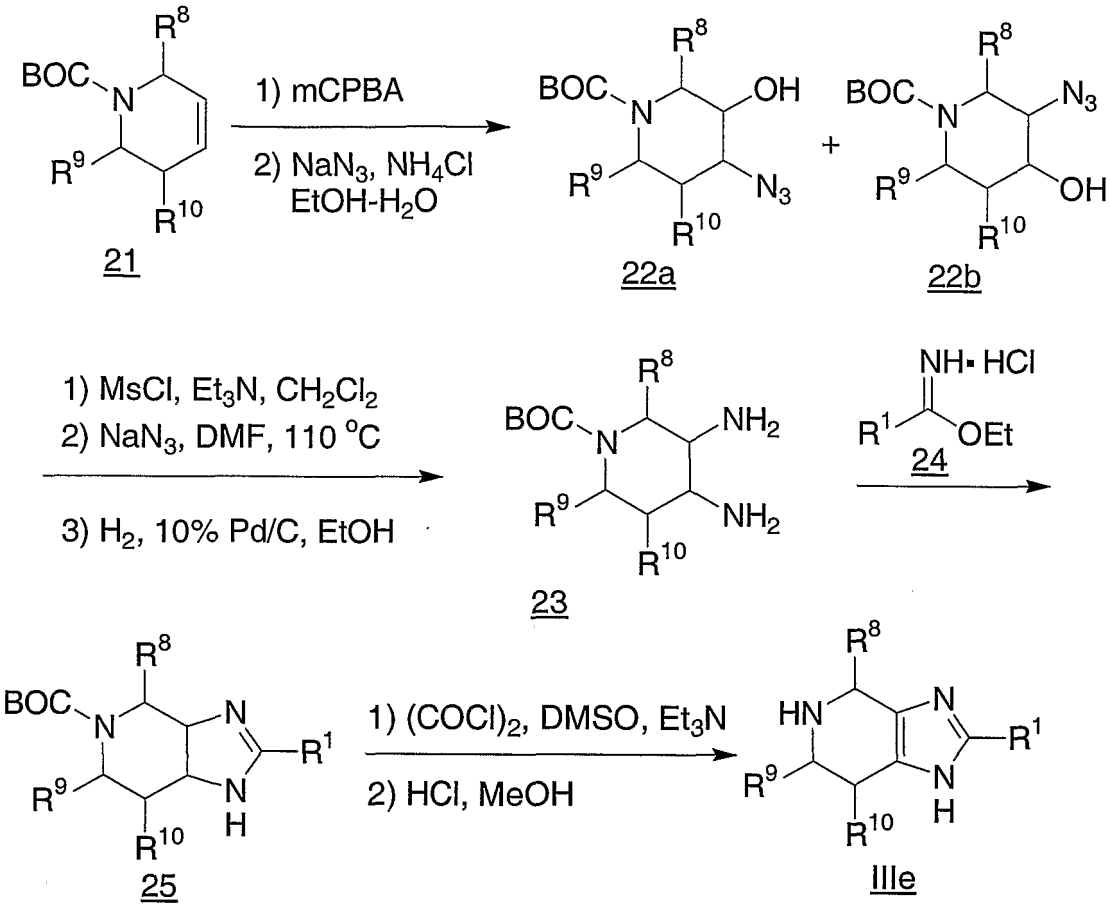
【０２２１】

図式１０に示したように、ＸがＮであり、ＹがＣＲ[1]であり、ＺがＳである化合物ＩＩＩｄを、図式９でのＩＩＩｃの合成について記載の方法に従って、異性体のブロモケトピペリジン２０から同様にして製造することができる。

【０２２２】

【化８３】

図式１１



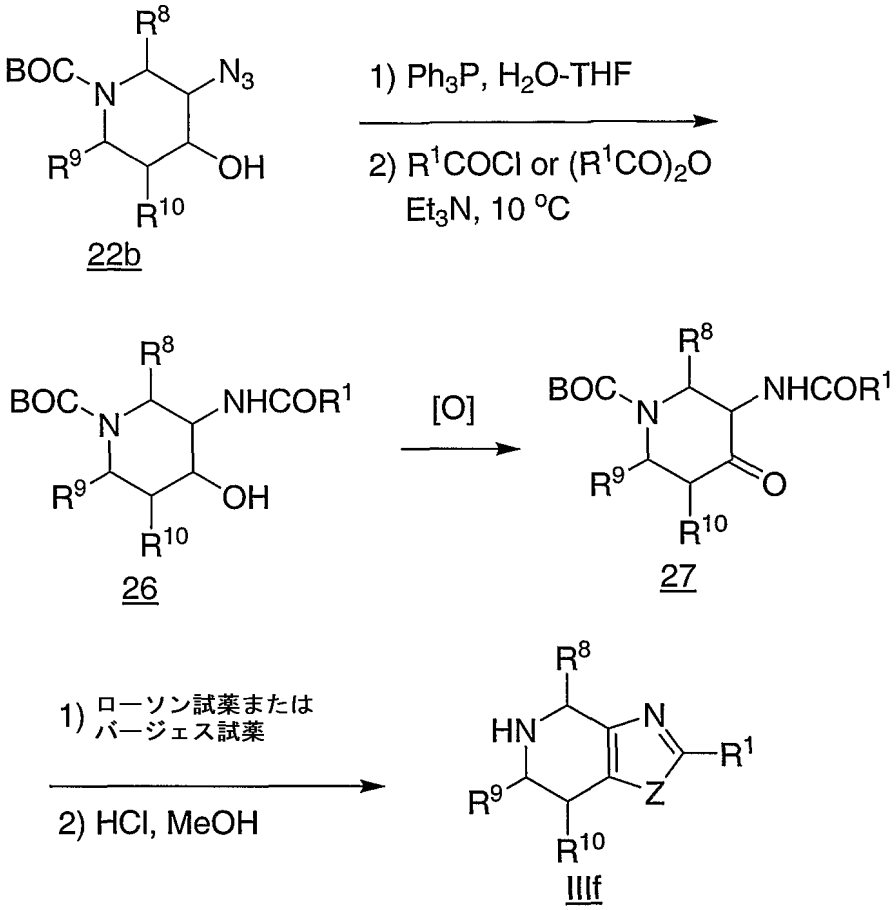
【０２２３】

ＸがＮであり、ＹがＣ－Ｒ^{1}であり、ＺがＮ－Ｈである化合物ＩＩＩｅ（およびそれの互変異体）の有用な製造方法を図式１１に示した。Ｎ－保護テトラヒドロピリジン２１をｍ－クロロ過安息香酸を用いて簡便にエポキシ化し、エタノール－水などの極性溶媒中にてアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムで処理することでアジドで得られたエポキシドを開環させて、アジドアルコール類２２ａおよび２２ｂを得る。相当するジアミン２３への変換は、トリエチルアミンなどの塩基存在下にメタンスルホニルクロライドで処理し、得られたメシレートを簡便にはＤＭＦ中にて高温でアジ化ナトリウムで置換し、次に例えば水素雰囲気下にパラジウム／炭素などの触媒で処理することでジアジドによる還元を行うことで実施することができる。２３をイミデート２４で処理することで、ヘキサヒドロイミダゾピリジン２５を得る。簡便にはスウェルン条件を用いる酸化と、次に例えばＢＯＣの場合にはメタノール性塩化水素での処理による脱保護によって、ＸがＮであり、ＹがＣ－Ｒ^{1}であり、ＺがＮ－ＨであるＩＩＩｅおよびそれの互変異体を得る。

【０２２４】

【化８４】

図式１２



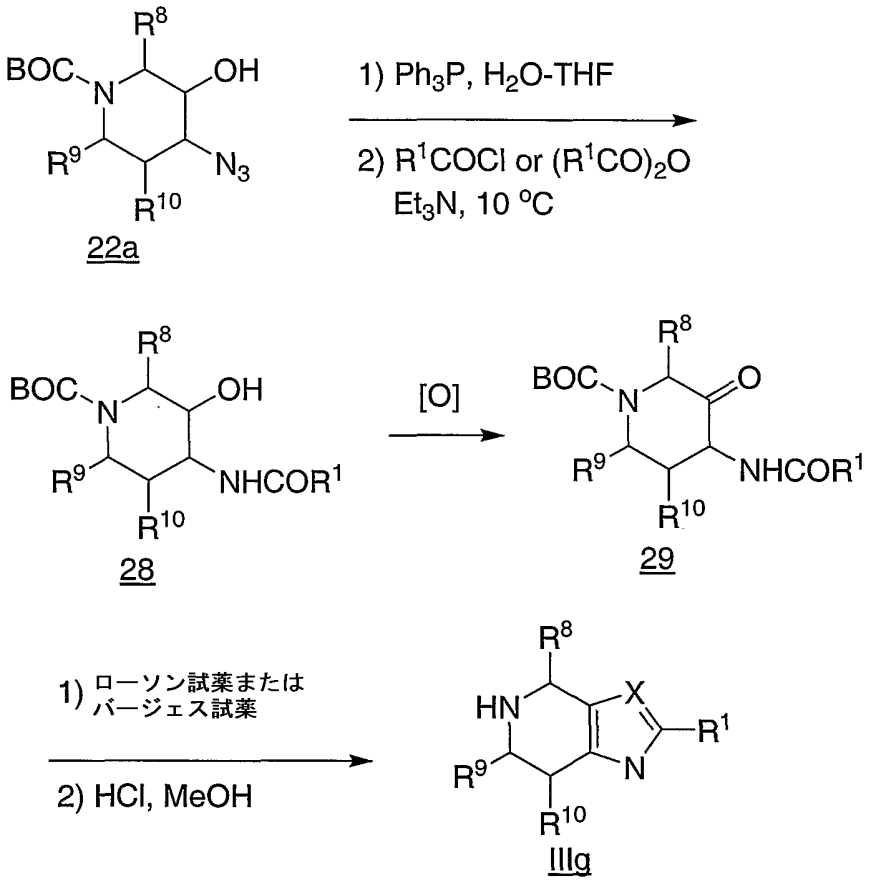
【０２２５】

ＸがＮであり、ＹがＣ－Ｒ[1]であり、ＺがＳまたはＯである化合物ＩＩＩｆの合成を図式１２に示した。図式１１からのアジドアルコール２２ｂを、例えば接触水素化によって、あるいは加温しながらのテトラヒドロフラン水溶液などの溶媒中トリフェニルホスフィンによる処理によって還元し、得られたアミンをアシル化して、アミドアルコール２６を得る。ケトン２７への酸化を、簡便にはデス－マーチンペルヨージナン条件を用いて行って、ケトン２７を得ることができる。２７を２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン－２，４－ジスルフィド（ローソン試薬）で処理し、次に酸性条件下で脱保護することで、ＺがＳであるＩＩＩｆを得る。あるいは、ケトン２７を（メトキシカルボニルスルファモイル）トリエチルアンモニウム・ヒドロキシド（バージェス試薬）で処理して、脱保護後にＺがＯであるＩＩＩｆを得ることができる。

【０２２６】

【化８５】

図式１３



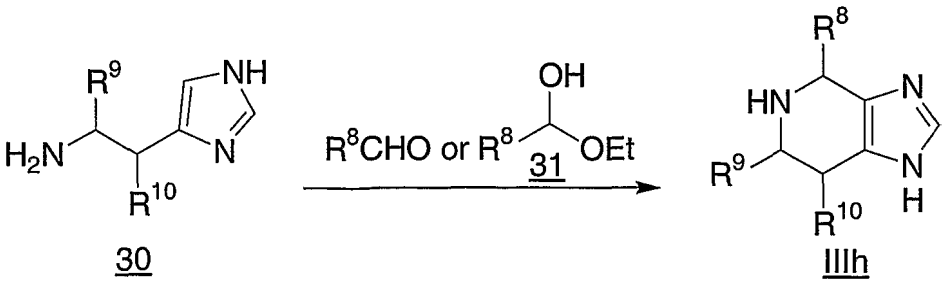
【０２２７】

同様にして、ＸがＳまたはＯであり、ＹがＣ－Ｒ[1]であり、ＺがＮである化合物ＩＩＩｇを、図式１２について前述の経路に従い、図式１３に示した方法でアジドアルコール２２ａ（図式１１）から製造することができる。ケトン２９をローソン試薬で処理し、次に酸性条件下で脱保護することで、ＸがＳであるＩＩＩｇを得る。ケトン２９をバージェス試薬で処理することで、脱保護後にＸがＯであるＩＩＩｇを得る。

【０２２８】

【化８６】

図式１４

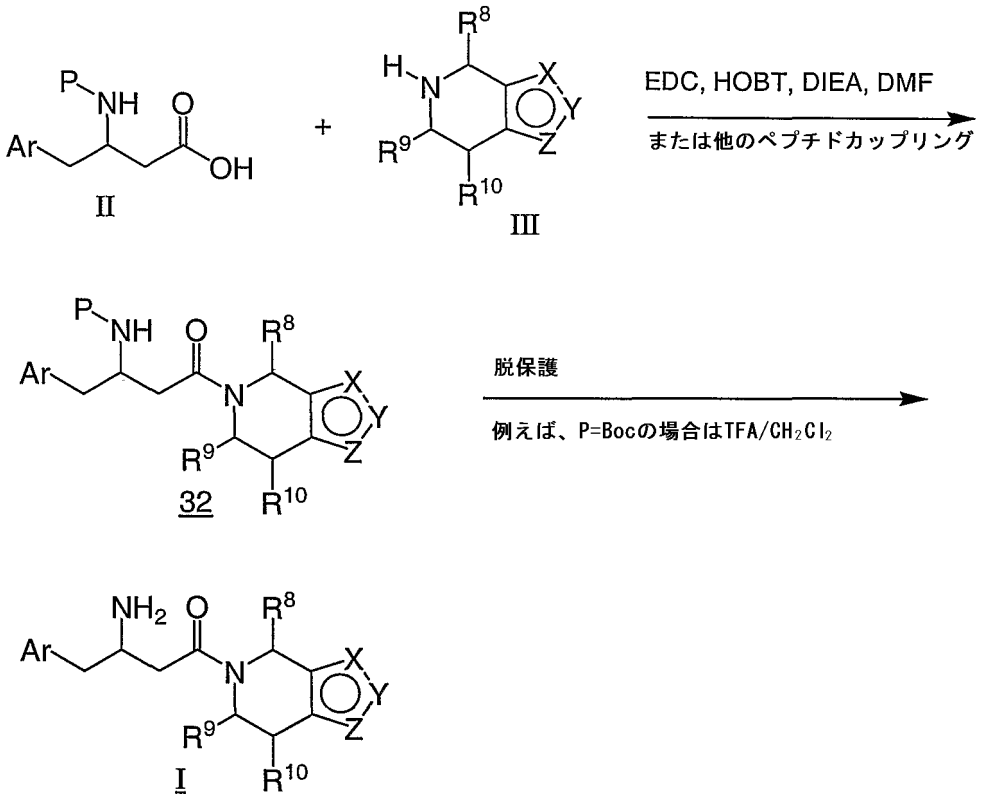


【０２２９】

ＸがＮであり、ＹがＣ－Ｈであり、ＺがＮ－Ｈである化合物ＩＩＩｈ（およびそれの互変異体）を図式１４に示した。ヒスタミン誘導体３０を、代表的には高温でアルデヒドまたはヘミアセタール３１で処理して、ＩＩＩｈおよびそれの互変異体を得ることができる。

【０２３０】
【化８７】

図式１５



【０２３１】
図式１５に示した方法に従い、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）または塩化メチレンなどの溶媒中室温で３～４８時間にわたって、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドおよび１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＥＤＣ／ＨＯＢＴ）またはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートおよび１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＡＴＵ／ＨＯＡＴ）を用いる標準的なペプチドカップリング条件下で中間体ＩＩおよびＩＩＩをカップリングさせることで、中間体３２を得る。場合により、中間体ＩＩＩは塩酸塩またはトリフルオロ酢酸塩などの塩であることができ、その場合にはカップリング反応に塩基（通常はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン）を加えると有利である。次に、例えばＢｏｃの場合にはトリフルオロ酢酸またはメタノール性塩化水素で保護基を脱離させて所望のアミンＩを得る。必要に応じて再結晶、磨砕、分取薄層クロマトグラフィー、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（バイオテージ（Ｂｉｏｔａｇｅ；登録商標）装置などを使用）またはＨＰＬＣによって、生成物を望ましくない副生成物から精製する。ＨＰＬＣによって精製される化合物は、相当する塩として単離することができる。中間体の精製は、同様にして行われる。

【０２３２】
場合によって、図式１５に記載の方法に従って製造した生成物Ｉを、例えばＡｒ、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｘ、ＹまたはＺ上の置換基を操作することでさらに修飾することができる。それらの操作には、当業者には一般に公知の還元反応、酸化反応、アルキル化反応、アシル化反応および加水分解反応などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

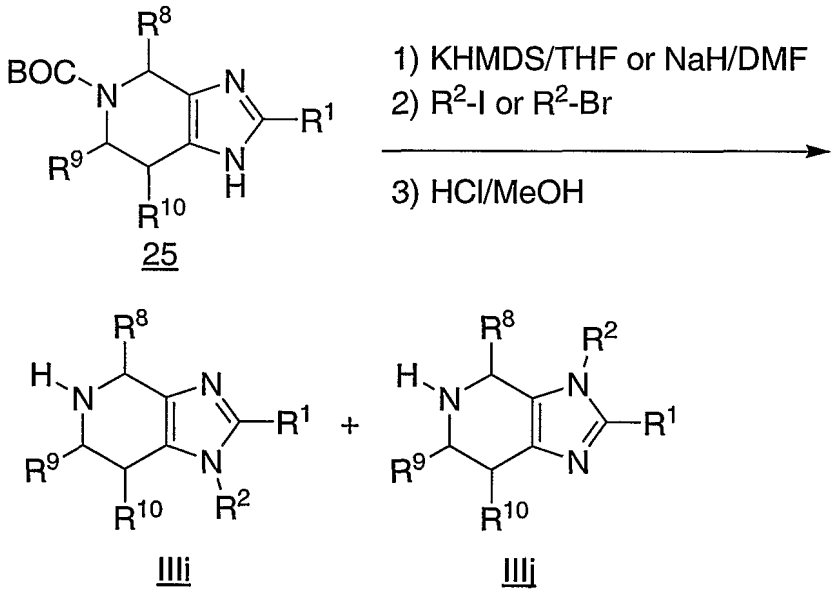
【０２３３】
場合により、上記図式に記載の中間体を修飾してから、例えばＡｒ、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｘ、ＹまたはＺ上の置換基を操作することで手順を完了させることができる。それら

の操作には、当業者には一般に公知の還元反応、酸化反応、アルキル化反応、アシル化反応および加水分解反応などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【０２３４】

【化８８】

図式１６



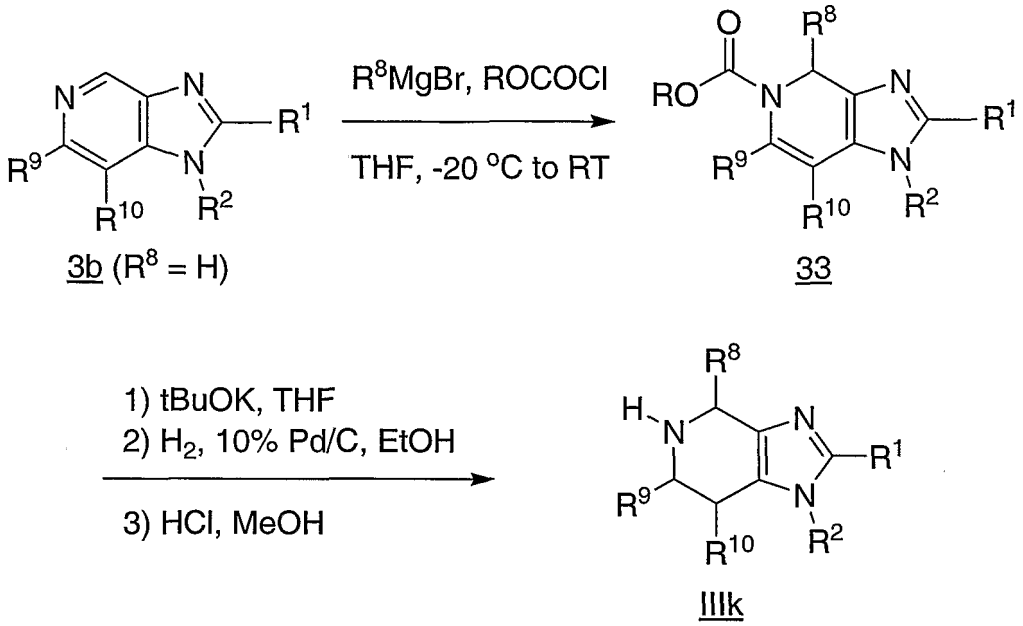
【０２３５】

あるそのような例を図式１６に示した。図式１１に記載の方法に従って、あるいは化合物ＩＩＩｈ（図式１４）のＮ－保護によって製造した中間体２５を、図式１６に示したように、テトラヒドロフラン中カリウムヘキサメチルジシラジドまたはジメチルホルムアミド中の水酸化ナトリウムなどの強塩基で脱保護することができる。得られたアニオンをアルキルハライドで処理し、次に酸性条件下で脱保護することで、アルキル化誘導体ＩＩＩｉおよびＩＩＩｊを得る。

【０２３６】

【化８９】

図式１７



【０２３７】

別のそのような例を図式１７に示した。Ｒ^{8}がＨである中間体３ｂを図式４に記載の方法に従って製造する。テトラヒドロフランなどの溶媒中にてグリニャル試薬およびクロルギ酸エステル（簡便にはクロルギ酸フェニル）で３ｂを処理して、アルキル化カーバメート３３を得る。それを、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドで処理して化合物ＩＩＩｋに変換して、相当するＢＯＣ誘導体を得ることができる。還元と酸性条件下での脱保護によって、ＩＩＩｋを得る。

【０２３８】

場合により、上記反応図式を行う順序を変えて、反応を促進したり、望ましくない反応生成物を回避することができる。本発明についての理解を深めることを目的として、下記の実施例を提供する。これらの実施例は例示のみを目的としたものであって、いかなる形でも本発明を限定するものと解釈すべきではない。

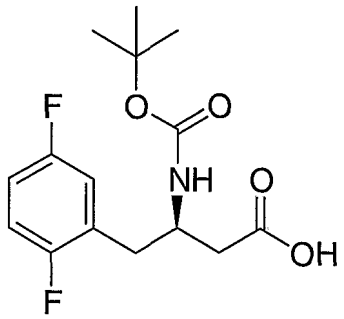
【実施例】

【０２３９】

中間体１

【０２４０】

【化９０】



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

【０２４１】

段階Ａ：（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジフルオロフ

ェニルアラニン

２，５－ジフルオロ－ＤＬ－フェニルアラニン０．５ｇ（２．４９ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（５ｍＬ）溶液に、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１．５ｍＬおよびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート５４３ｍｇをその順に加えた。反応液を室温で１６時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を１Ｎ塩酸およびブラインの順で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、９７：２：１塩化メチレン：メタノール：酢酸）によって精製して、標題化合物６７１ｍｇを得た。ＬＣ／ＭＳ３０２（Ｍ＋１）。

【０２４２】

段階Ｂ：（Ｒ，Ｓ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－１－ジアゾ－４－（２，５－ジフルオロ－フェニル）ブタン－２－オン

（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジフルオロフェニルアラニン２．２３ｇ（７．４ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１００ｍＬ）溶液に０℃で、トリエチルアミン１．３７ｍＬ（８．１ｍｍｏｌ）およびクロルギ酸イソブチル０．９３１ｍＬ（７．５ｍｍｏｌ）をこの順序で加え、反応液をその温度で１５分間攪拌した。冷却したジアゾメタンのエーテル溶液を黄色が消えなくなるまで加え、攪拌をさらに１６時間続けた。過剰のジアゾメタンを酢酸滴下によって分解し、反応液を酢酸エチルで希釈し、５％塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、４：１ヘキサン：酢酸エチル）による精製によって、ジアゾケトン１．５ｇを得た。

【０２４３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０３～６．９５（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８８（ｍ、２Ｈ）、５．４３（ｂｓ、１Ｈ）、５．１８（ｂｓ、１Ｈ）、４．４５（ｂｓ、１Ｈ）、３．１９～３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．９７～２．８０（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０２４４】

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

メタノール１００ｍＬに溶かした（Ｒ，Ｓ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－アミノ］－１－ジアゾ－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブタン－２－オン２．１４ｇ（６．５８ｍｍｏｌ）の溶液に－３０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン３．３ｍＬ（１９ｍｍｏｌ）および安息香酸銀３０２ｍｇ（１．３２ｍｍｏｌ）をその順序で加えた。反応液を９０分間攪拌してから、酢酸エチルで希釈し、２Ｎ塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し、エナンチオマーを分取キラルＨＰＬＣ（キラルパック（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ）ＡＤカラム、５％エタノール／ヘキサン）で分離して、所望の（Ｒ）－エナンチオマー５５０ｍｇを最初の溶離物として得た。この取得物をテトラヒドロフラン：メタノール：１Ｎ水酸化リチウム水溶液（３：１：１）の混合物５０ｍＬに溶かし、５０℃で４時間攪拌した。反応液を冷却し、５％希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物３６０ｍｇを白色泡状固体として得た。

【０２４５】

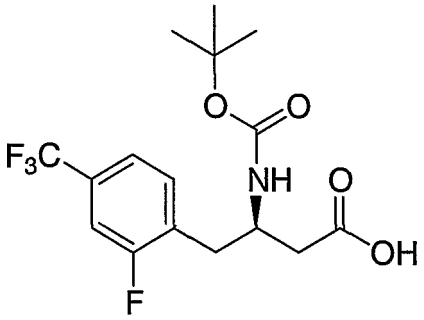
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．１０（ｂｓ、１Ｈ）、５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．２１（ｍ、１Ｈ）、２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．６０（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０２４６】

中間体２

【０２４７】

【化９１】



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

【０２４８】

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

市販の（２Ｓ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピルピラジン３．３２ｇ（１８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液に－７０℃で、１．６Ｍブチルリチウムのヘキサン溶液１２ｍＬ（１９ｍｍｏｌ）を加えた。その温度で２０分間攪拌後、２－フルオロ－４－トリフルオロメチルベンジルブロマイド５ｇ（１９．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を加え、攪拌を３時間続けてから、反応液を昇温させて室温とした。水で反応停止し、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０％から５％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物５．５ｇを得た。

【０２４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３３～７．２５（ｍ、３Ｈ）、４．３５～４．３１（ｍ、１Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、３．６０（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝３．４Ｈｚ）、３．３３（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝４．６、１３．５Ｈｚ）、３．０３（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝７，１３．５Ｈｚ）、２．２５～２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．０（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）、０．６６（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）。

【０２５０】

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

（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－（２′－フルオロ－４′－（トリフルオロメチル）ベンジル）－５－イソプロピルピラジン５．５ｇ（１５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル：塩化メチレン混合物（１０：１）（５０ｍＬ）中溶液に、１Ｎトリフルオロ酢酸水溶液８０ｍＬを加えた。反応液を６時間攪拌し、有機溶媒を減圧下に除去した。溶液が塩基性（＞ｐＨ８）となるまで炭酸ナトリウムを加え、反応液をテトラヒドロフラン１００ｍＬで希釈し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート１０ｇ（４６ｍｍｏｌ）を加えた。得られたスラリーを１６時間攪拌し、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物５．１ｇを得た。

【０２５１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３８～７．２８（ｍ、３Ｈ）、５．１０（ｂｄ、１Ｈ）、４．６５～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）、３．３２～３．２５（ｍ、１Ｈ）、３．１３～３．０５（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【０２５２】

段階Ｃ：（Ｒ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－フルオロ－４－（トリ

フルオロメチル）フェニルアラニン

（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアラニンメチルエステル５．１ｇ（１４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：メタノール：１Ｎ水酸化リチウム水溶液の混合物（３：１：１）（３５０ｍＬ）溶液を、５０℃で４時間攪拌した。反応液を冷却し、５％塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して標題化合物４．８ｇを得た。

【０２５３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ７．４５～７．３８（ｍ、３Ｈ）、４．４４～４．４０（ｍ、１Ｈ）、３．３８～３．３３（ｍ、１Ｈ）、２．９８（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝９．６、１３．５Ｈｚ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０２５４】

段階Ｄ：（３Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）－フェニル］－ブタン酸

段階Ｃからの生成物３．４ｇ（９．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２．３ｍＬ（１３ｍｍｏｌ）およびクロルギ酸イソブチル１．７ｍＬ（１３ｍｍｏｌ）をその順序で加え、反応液をその温度で３０分間攪拌した。冷却したジアゾメタンのエーテル溶液を、黄色が消えなく成るまで加え、攪拌をさらに１６時間続けた。過剰のジアゾメタンを酢酸の滴下によって分解し、反応液を酢酸エチルで希釈し、５％塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、９：１ヘキサン：酢酸エチル）によって、ジアゾケトン０．５ｇを得た。前記ジアゾケトン０．５ｇ（１．３３ｍｍｏｌ）をメタノール１００ｍＬに溶かした溶液に０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０．７ｍＬ（４ｍｍｏｌ）および安息香酸銀３２ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）をその順序で加えた。反応液を２時間攪拌してから、酢酸エチルで希釈し、２Ｎ塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し、テトラヒドロフラン：メタノール：１Ｎ水酸化リチウム水溶液混合物（３：１：１）５０ｍＬに溶かし、５０℃で３時間攪拌した。反応液を冷却し、５％塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物４１０ｍｇを白色泡状固体として得た。

【０２５５】

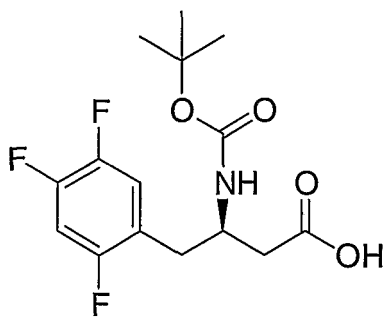
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ７．４７～７．３３（ｍ、３Ｈ）、４．８８（ｂｓ、１Ｈ）、４．２６～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．０６～３．０１（ｍ、１Ｈ）、２．８３～２．７７（ｍ、１Ｈ）、２．５８～２．５０（ｍ、２Ｈ）、１．２９（ｓ、９Ｈ）。

【０２５６】

中間体３

【０２５７】

【化９２】



（３Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－（２，４，５－ト

リフルオロフェニル）ブタン酸

【０２５８】

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

中間体２段階Ａについて記載の手順を用いて、（２Ｓ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピルピラジン３．４２ｇ（１８．５ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリフルオロベンジルブロマイド５ｇ（２２．３ｍｍｏｌ）から標題化合物（３．８１ｇ）を製造した。

【０２５９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０１（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｍ、１Ｈ）、４．２２（ｍ、１Ｈ）、３．７８（ｍ、３Ｈ）、３．６４（ｍ、３Ｈ）、３．６１（ｍ、１Ｈ）、３．２０（ｍ、１Ｈ）、２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．２０（ｍ、１Ｈ）、０．９９（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝８Ｈｚ）、０．６２（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝８Ｈｚ）。

【０２６０】

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

（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピル－５－（２′，４′，５′－トリフルオロベンジル）ピラジン３．８１ｇ（１１．６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、２Ｎ塩酸２０ｍＬを加えた。反応液を７２時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレン３０ｍＬに溶かし、トリエチルアミン１０ｍＬ（７２ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート９．６８ｇ（４４．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１６時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸およびブラインの順で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、９：１ヘキサン：酢酸エチル）によって精製して、標題化合物２．４１ｇを得た。

【０２６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．９９（ｍ、１Ｈ）、６．９４（ｍ、１Ｈ）、５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．５８（ｍ、１Ｈ）、３．７８（ｍ、３Ｈ）、３．１９（ｍ、１Ｈ）、３．０１（ｍ、１Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０２６２】

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

中間体２段階Ｃについて記載の手順を用い、標題化合物（２．０１ｇ）を（Ｒ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，４，５－トリフルオロフェニルアラニンメチルエステル２．４１ｇ（７．５ｍｍｏｌ）から製造した。

【０２６３】

ＬＣ－ＭＳ２２０．９（Ｍ＋１－ＢＯＣ）。

【０２６４】

段階Ｄ：（３Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－（２，４，５－トリフルオロフェニル）－ブタン酸

（Ｒ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，４，５－トリフルオロフェニルアラニン０．３７ｇ（１．１６ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）溶液に－２０℃で、トリエチルアミン０．１９３ｍＬ（１．３ｍｍｏｌ）およびクロルギ酸イソブチル０．１８ｍＬ（１．３ｍｍｏｌ）をその順序で加え、反応液をその温度で１５分間攪拌した。冷却したジアゾメタンのエーテル溶液を、黄色が消えなくなるまで加え、攪拌をさらに１時間続けた。過剰のジアゾメタンを酢酸の滴下によって分解し、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、３：１ヘキサン：酢酸エチル）によって、ジアゾケトン０．３６ｇを得た。そのジアゾケトン０．３５ｇ（１．１５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン：水（５：１）１２ｍＬに溶

かした溶液に、安息香酸銀２６ｍｇ（０．１１３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２時間超音波処理してから、酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸およびブラインの順で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、９７：２：１塩化メチレン：メタノール：酢酸）によって、標題化合物４０１ｍｇを得た。

【０２６５】

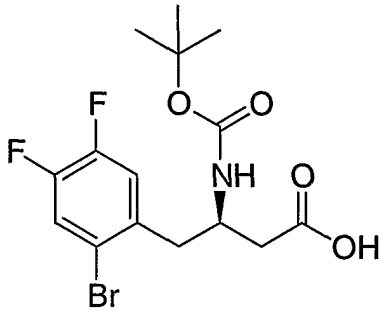
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０６（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｍ、１Ｈ）、５．０６（ｂｓ、１Ｈ）、４．１８（ｍ、１Ｈ）、２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．６１（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０２６６】

中間体４

【０２６７】

【化９３】



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

２－ブロモ－４，５－ジフルオロ安息香酸［ブライシュらの報告（Ｂｒａｉｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｙｎ．　Ｃｏｍｍ．，　３０６７－３０７４　（１９９２）の手順に従って製造］２．４ｇ（１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）溶液に、１，１′－カルボニルジイミダゾール２．４３ｇ（１５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を３．５時間加熱還流し、冷却して室温とし、水素化ホウ素ナトリウム０．３８ｇ（１０ｍｍｏｌ）の水溶液（水１５ｍＬ）を加えた。反応液を１０分間攪拌し、酢酸エチルと１０％重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層を温水で２回とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、４：１ヘキサン：酢酸エチル）によって、２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンジルアルコール１．９ｇを得た。２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンジルアルコール１．９ｇ（８．４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３０ｍＬ）溶液に０℃で、四臭化炭素３．４ｇ（１０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン２．７ｇ（１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をその温度で２時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去し、残留物をジエチルエーテル１００ｍＬとともに攪拌した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０：１ヘキサン：酢酸エチル）によって精製して、四臭化炭素を不純物として含む２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンジルブロマイド２．９ｇを得た。それをそれ以上精製せずに用いた。中間体２～４の製造について説明した手順を用い、ベンジルブロマイド誘導体を標題化合物に変換した。

【０２６８】

ＬＣ／ＭＳ３９４および３９６（Ｍ＋１）。

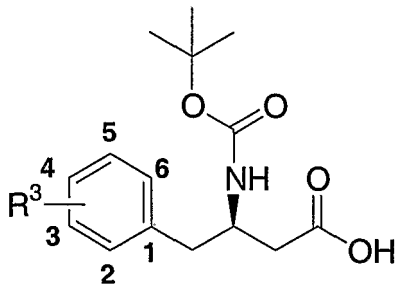
【０２６９】

中間体１～４の製造について記載の手順にほぼ従って、表１における中間体を製造した。

【０２７０】

【表１】

表１

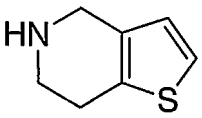


中間体	R^3	特定の^{1}H NMRデータ
5	2-F,4-Cl,5-F	7.11 (dd, 1 H, J = 8.9, 6.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 9.0, 6.6)
6	2-F,5-Cl	7.27 (dd, 1 H, J = 6.4, 2.5 Hz), 7.21 (m. 1 H), 7.03 (t, 1 H, J = 9.2 Hz)
7	2-Me,5-Cl	7.16 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.11-7.07 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H)
8	2-Cl,5-Cl	7.34 (d, 1 H, J = 9.0), 7.33 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.5, 2.5 Hz)
9	2-F,3-Cl,6-F	7.35 (td, 1 H, J = 8.5, 5.8 Hz), 6.95 (t, 1 H, J = 8.5 Hz)
10	3-Cl,4-F	7.33 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.19-7.11 (m, 2 H)
11	2-F,3-F,6-F	7.18-7.12 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H)
12	2-F,4-F,6-F	6.81 (t, 2 H, J = 8.4 Hz)
13	2-OCH_2Ph,5-F	7.49 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.96-6.89 (m, 3 H), 5.11 (d, 1 H, J = 11.7 Hz), 5.08 (d, 1 H, J = 11.9 Hz)

ピペリジン中間体１４

【０２７１】

【化９４】



４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン・塩酸塩

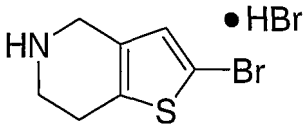
この化合物を前述の経路によって製造した（Ｓ．　Ｇｒｏｎｏｗｉｔｚ　ａｎｄ　Ｅ．　Ｓａｎｄｂｅｒｇ，　Ａｒｋｉｖ．　ｆｏｅｒ　Ｋｅｍｉ，　１９７０，　３２，　２１７）。

【０２７２】

ピペリジン中間体１５

【０２７３】

【化９５】



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン臭化水素酸塩

【０２７４】

段階Ａ：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン

４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン塩酸塩の塩化メチレン（１５０ｍＬ）懸濁液を、トリエチルアミン（１１．７０ｍＬ、８４ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１０．１ｇ、４６ｍｍｏｌ）の順で処理した。得られた溶液を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル５００ｍＬに溶かした。溶液を水（７５ｍＬ）、１０％硫酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）および飽和ブライン（７５ｍＬ）の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物を粘稠油状物として得た。それは静置していると結晶化した。

【０２７５】

段階Ｂ：２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン・臭化水素酸塩

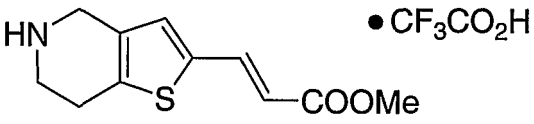
上記段階Ａからの生成物（９．５７ｇ、４０ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５０ｍＬ）溶液を氷冷下に攪拌しながら、それに臭素（２．１ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた白濁混合物を、終夜で昇温させて室温とした。沈殿固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、標題化合物をオフホワイト粉末として得た。

【０２７６】

ピペリジン中間体１６

【０２７７】

【化９６】



（２Ｅ）－３－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）プロプ－２－エン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩

【０２７８】

段階Ａ：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体１５段階Ｂからの生成物（６．１ｇ、２３ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５０ｍＬ）懸濁液を氷冷し、それをトリエチルアミン（６．４ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）の順で処理した。得られた溶液を昇温させて室温とし、１８時間後に溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル１５０ｍＬと水１００ｍＬとの間で分配し、水層をさらに追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を、１０％重硫酸カリウム水溶液（７５ｍＬ）で３回および飽和ブライン（７５ｍＬ）で１回の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物を淡黄色固体として得た。

【０２７９】

段階Ｂ：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－（２Ｅ）－３－（４，５，６，７）－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）プロプ－２－エン酸メチル

上記段階Ａからの化合物（３．１８ｇ、１０ｍｍｏｌ）、アクリル酸メチル（４．３０ｇ、５０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２２４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（１．８３ｇ、６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．８ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）の脱水アセトニトリル（１５ｍＬ）中混合物を、再封止可能なガラス管中にて９０℃で２０時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル３００ｍＬで希釈し、濾過して不溶物を除去し、１０％重硫酸カリウム水溶液で２回および飽和ブラインで１回の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた黄色固体をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、１５％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を淡黄色固体として得た。

【０２８０】

段階Ｃ：（２Ｅ）－３－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）プロプ－２－エン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩

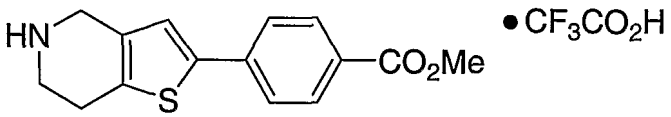
上記段階Ｂからの生成物（１００ｍｇ）の塩化メチレン（１．５ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸０．５ｍＬを加えた。その溶液を室温に１時間維持し、窒素気流下に濃縮し、真空乾燥して標題化合物を得た。

【０２８１】

ピペリジン中間体１７

【０２８２】

【化９７】



４－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）安息香酸メチル・トリフルオロメチル酢酸塩

【０２８３】

段階Ａ：Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）安息香酸

ピペリジン中間体１６段階Ａからの生成物（３．１８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）溶液に、パラ－カルボキシフェニルボロン酸（１．６６ｇ、１０ｍｍｏｌ）、０．３Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２０ｇ）をこの順序で加え、反応混合物を室温で７時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、得られた水系混合物を追加の水５０ｍＬで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を１０％重硫酸カリウム水溶液で酸性とし、混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機抽出液を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して暗色油状物を得た。それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（シリ

カゲル、９７：２：１クロロホルム／メタノール／酢酸溶離液）。得られた黄褐色の粘稠固体をヘキサン（５０ｍＬ）およびエーテル（１５ｍＬ）で磨砕し、沈殿を回収し、真空乾燥して、標題化合物をベージュ粉末として得た。

【０２８４】

段階Ｂ：４－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）安息香酸メチル・トリフルオロ酢酸塩

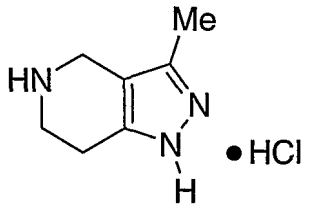
上記段階Ａからの生成物０．１００ｇに、メタノールおよび塩化メチレン各１．０ｍＬを加えた。トリメチルシリルジアゾメタン（２．０Ｍヘキサン溶液、０．２８ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた黄色溶液を室温で２時間攪拌した。酢酸（３滴）を加え、溶液をトルエンで希釈し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレン１．５ｍＬに溶かし、トリフルオロ酢酸０．５ｍＬで処理した。１時間後、溶液を窒素気流下に濃縮し、真空乾燥して標題化合物を得た。

【０２８５】

ピペリジン中間体１８

【０２８６】

【化９８】



３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０２８７】

段階Ａ：４－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

乾燥フラスコを窒素でパージし、１Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液２３ｍＬ（２３ｍｍｏｌ）と追加の脱水テトラヒドロフラン７２ｍＬを入れた。溶液を窒素下に－７８℃で攪拌しながら、市販の４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル４．０ｇ（２０ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン（４３ｍＬ）溶液を４０分間かけて徐々に加えた。添加完了後、混合物を－７８℃で３０分間攪拌した。次に、クロロトリメチルシラン３．６ｍＬ（３．０８ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）を加えた。－７８℃で１５分間攪拌後、反応混合物を急速に昇温させて室温とした。さらに１５分後、溶媒を減圧下での濃縮によって除去した。残留物をヘキサンと飽和炭酸ナトリウム水溶液および水の２：１混合物との間で分配した。水相を追加のヘキサンで抽出した。合わせた有機画分をブラインで２回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過した溶液を減圧下に濃縮して、それ以上精製せずに使用に好適な標題化合物を得た［別途製造についてはカストロらの報告（Ｃａｓｔｒｏ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　４１，　２６６７－２６７０　（１９９８））参照］。

【０２８８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．８２（広い見かけのｓ、１Ｈ）、３．９０（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．５６（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．１４（広い見かけのｓ、２Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）、０．２３（ｓ、９Ｈ）。

【０２８９】

段階Ｂ：３－アセチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

乾燥フラスコを窒素でパージし、１．４Ｍメチルリチウムのジエチルエーテル溶液２．６４ｍＬを入れた。空気に曝露することなく、ジエチルエーテルを減圧下での溶媒留去によって除去し、脱水テトラヒドロフラン１０ｍＬと交換した。得られた溶液を－１５℃で

攪拌し、段階Ａからの４－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１．００ｇ（３．６８ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を１０分間かけて滴下した。－１５℃で４０分間攪拌した後、反応混合物を冷却して－７８℃とし、予め冷却して－７８℃としておいた塩化アセチル０．２６５ｍＬ（２９３ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）溶液にカニューレを介して徐々に移し入れた。反応混合物をその温度で３時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％から３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することで標題化合物を得た。それはケトおよびエノール互変異体の混合物として存在する。

【０２９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．４（広いｓ、＜１Ｈ）、４．２２（広い見かけのｓ、１Ｈ）、４．０１（広い見かけのｓ、１Ｈ）、３．６２（広い見かけのｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４８（広い見かけのｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．３１（広いｍ、１Ｈ）、２．１７（ｓ、３Ｈ）、１．５２、１．５１（重複ｓ、計９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２６４（Ｍ＋Ｎａ）。

【０２９１】

段階Ｃ：３－メチル－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

段階Ｂからの３－アセチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１００ｍｇ（０．４１４ｍｍｏｌ）、９８％ヒドラジン・１水和物０．０２４６ｍＬ（２５．４ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）およびエタノール１．５ｍＬの混合物を、還流温度で１時間攪拌した。冷却した溶液を塩化メチレンと水との間で分配した。水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０％から９０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。

【０２９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．４１（広いｓ、２Ｈ）、３．７３（広いｍ、２Ｈ）、２．７８（広いｍ、２Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２３８（Ｍ＋１）。

【０２９３】

段階Ｄ：３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

段階Ｃからの３－メチル－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサン溶液２ｍＬで処理した。混合物を窒素下に室温で４５分間攪拌した。ジエチルエーテルを加えることで生成物を沈殿させた。その固体をフィルター上に回収し、ジエチルエーテルおよび石油エーテルの順で洗浄して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０２９４】

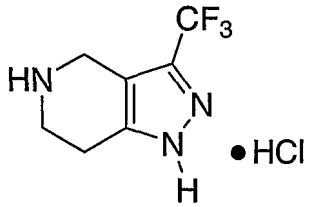
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$＋少量のＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ３．４１（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．２３（ｓ、２Ｈ）、３．０６（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１３８（Ｍ＋１）。

【０２９５】

ピペリジン中間体１９

【０２９６】

【化９９】



３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０２９７】

段階Ａ：４－オキソ－３－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｂについて用いた手順に実質的に従って、ピペリジン中間体１８段階Ａからの４－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無水トリフルオロ酢酸と反応させて標題化合物を得た。

【０２９８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．４０（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．６８（見かけのｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４（広い見かけのｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）。

【０２９９】

段階Ｂ：３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｃについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ａからの４－オキソ－３－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをヒドラジン・１水和物と反応させて、後処理後に、標題化合物および脱保護生成物の混合物を得た。その混合物を精製せずに、次の段階で直接用いた。

【０３００】

段階Ｃ：３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

ピペリジン中間体１８段階Ｄについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの粗３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０３０１】

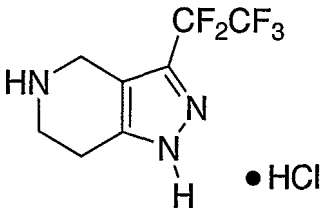
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$＋少量のＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ３．７６（広いｍ、２Ｈ）、３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．４０（広いｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１９２（Ｍ＋１）。

【０３０２】

ピペリジン中間体２０

【０３０３】

【化１００】



３－（ペンタフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４

，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３０４】

段階Ａ：４－オキソ－３－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパノイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｂについて用いた手順に実質的に従って、ピペリジン中間体１８段階Ａからの４－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無水ペンタフルオロプロピオン酸と反応させて標題化合物を得た。

【０３０５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．４４（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．６７（見かけのｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（広い見かけのｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２４６（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３０６】

段階Ｂ：３－（ペンタフルオロエチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｃについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ａからの４－オキソ－３－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパノイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをヒドラジン・１水和物と反応させて、標題化合物を得た。粗生成物を精製せずに、次の段階で直接用いた。

【０３０７】

段階Ｃ：３－（ペンタフルオロエチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体１８段階Ｄについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの粗３－（２，２，３、３、３－ペンタフルオロプロパノイル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０３０８】

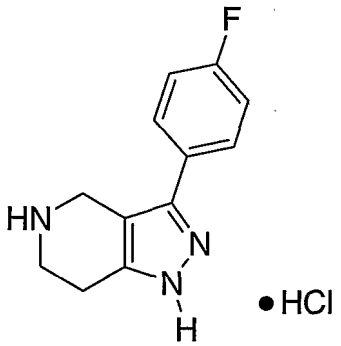
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ４．３５（ｓ、２Ｈ）、３．５９（ｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２４２（Ｍ＋１）。

【０３０９】

ピペリジン中間体２１

【０３１０】

【化１０１】



３－（３－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３１１】

段階Ａ：３－（４－フルオロベンゾイル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｂについて用いた手順に実質的に従って、ピペリジン中間体

１８段階Ａからの４－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４－フルオロベンゾイルクロライドと反応させて標題化合物を得た。

【０３１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９５（広いｍ、１Ｈ）、７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．１６（ｍ、２Ｈ）、４．３０（ｓ、２Ｈ）、３．６８（見かけのｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２２２（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３１３】

段階Ｂ：３－（４－フルオロフェニル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｃについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ａからの３－（４－フルオロベンゾイル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをヒドラジン・１水和物と反応させて標題化合物を得た。粗生成物を精製せずに、次の段階で直接用いた。

【０３１４】

段階Ｃ：３－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

ピペリジン中間体１８段階Ｄについて用いた手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの粗３－（４－フルオロフェニル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０３１５】

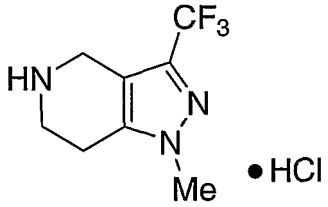
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．６２Ｊ（ｍ、２Ｈ）、７．２７（ｍ、２Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、３．６２（ｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１８（Ｍ＋１）。

【０３１６】

ピペリジン中間体２２

【０３１７】

【化１０２】



１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３１８】

段階Ａ：１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１９段階Ｂからの４－オキソ－３－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１５０ｍｇ（０．５０８ｍｍｏｌ）、９８％メチルヒドラジン０．０３３ｍＬ（２８．６ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）および純粋エタノール２ｍＬの混合物を還流温度で４時間攪拌した。溶液を酢酸エチルと半飽和塩化ナトリウム水溶液との間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、７：３ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して標題化合物を得た。その位置化学を１－メチル基と７位の隣接環プロトンとの間の核オーバーハウザー効果によって

確認した。

【０３１９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．５３（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．７７（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．７３（広い見かけのｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ３０６（Ｍ＋１）。

【０３２０】

段階Ｂ：１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

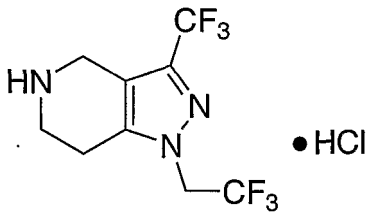
ピペリジン中間体１８段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ａからの１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。ＬＣ／ＭＳ２０６（Ｍ＋１）。この取得物を、それ以上精製せずに中間体１～１３とのカップリング反応に直接用いた。

【０３２１】

ピペリジン中間体２３

【０３２２】

【化１０３】



１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３２３】

段階Ａ：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１９段階Ｂからの４－オキソ－３－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル２００ｍｇ（０．６７７ｍｍｏｌ）、（２，２，２－トリフルオロエチル）ヒドラジン（７０重量％水溶液）０．１０３ｍＬ（１３３ｍｇ、０．８１８ｍｍｏｌ）および純粋エタノール３ｍＬの混合物を、終夜還流攪拌した。反応が完了しなかったことから、エタノールを減圧下での溶媒留去によって除去し、２－メトキシエタノールと交換した。得られた溶液をさらに１日間還流攪拌した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、１０％から４０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。位置化学は、ＮＭＲおよびＴＬＣのデータに基づいて、ピペリジン中間体２２段階Ａからの生成物と同様であると割り当てた。

【０３２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．６８（ｑ、Ｊ＝８Ｈｚ）、４．５５（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．７９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．７７（広いｍ、２Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ３７４（Ｍ＋１）。

【０３２５】

段階Ｂ：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

ピペリジン中間体１８段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ａからの１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

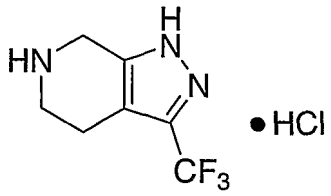
を４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。ＬＣ／ＭＳ２７４（Ｍ＋１）。この取得物を、それ以上精製せずに中間体１～１３とのカップリング反応で直接用いた。

【０３２６】

ピペリジン中間体２４

【０３２７】

【化１０４】



３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３２８】

段階Ａ：５－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

市販の４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをリチウムビス（トリメチルシリル）アミドで脱プロトン化し、クロロトリメチルシランと反応させ、ピペリジン中間体１８段階Ａに関して用いた手順に従って後処理して、標題化合物およびそれの異性体である５－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，４－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの混合物を得た。その混合物を、精製せずに次の段階で直接用いた。

【０３２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$；標題化合物に帰属できるピーク）δ５．０（広い見かけのｓ、１Ｈ）、３．７６（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．４５（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．１５（広い見かけのｓ、２Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）、０．２２（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１７２（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３３０】

段階Ｂ：３－オキソ－４－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体１８段階Ｂについての手順に実質的に従って、段階Ａからの粗５－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無水トリフルオロ酢酸と反応させた。フラッシュクロマトグラフィー（１０％から９０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物を得た。

【０３３１】

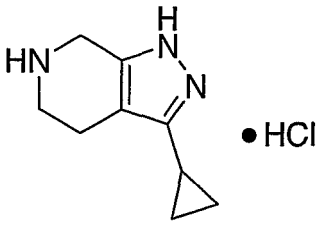
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．６３（広い見かけのｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４（広いｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１９６（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３３２】

段階Ｃ：３－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

還流温度での加熱を終夜続けた以外は、ピペリジン中間体１８段階Ｃについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの３－オキソ－４－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをヒドラジン・１水和物と反応させた。連続フラッシュクロマトグラフィー（第１のカラム：シリカゲル、０％から２％メタノールおよび０％から０．２％水酸化アンモニウム／塩化メチレン；第２のカラム：シリカゲル、３０％から５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって生成物を精製して、標題化合物を得た。

【０３３３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．６８（ｓ、２Ｈ）、３．７４（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．７８（広い見かけのｓ、２Ｈ）、１．５６（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２３６（Ｍ＋１－イソブテン）。
【０３３４】
段階Ｄ：３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩
ピペリジン中間体１８段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの粗３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。その取得物を、それ以上精製せずに中間体１～１３とのカップリング反応に直接用いた。
【０３３５】
ピペリジン中間体２５
【０３３６】
【化１０５】



３－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩
【０３３７】
段階Ａ：４－（シクロプロピルカルボニル）－３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ピペリジン中間体１８段階Ｂについての手順に実質的に従って、ピペリジン中間体２４段階Ａからの粗５－［（トリメチルシリル）オキシ］－３，６－ジヒドロピリジン－１－（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをシクロプロパンカルボニルクロライドと反応させて、標題化合物を得た。それは、それの異性体である２－（シクロプロピルカルボニル）－３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルから分離することができなかった。
【０３３８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$；標題化合物に帰属できるピーク）δ４．１５（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．６３（広いｍ、２Ｈ）、２．６３（広いｍ、２Ｈ）、２．２９（ｍ、１Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）、１．２～０．８（複雑なｍ、４Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１２（Ｍ＋１－イソブテン）。
【０３３９】
段階Ｂ：３－シクロプロピル－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ピペリジン中間体１８段階Ｃについての手順に実質的に従って、上記段階Ａからの粗４－（シクロプロピルカルボニル）－３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをヒドラジン・１水和物と反応させて、標題化合物を得た。それを、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ　Ｐｒｏ－Ｃ１８カラム、勾配溶離、２０％から４５％アセトニトリル／水）によって精製した。
【０３４０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．７４（ｓ、２Ｈ）、３．７７（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．７１（広い見かけのｓ、２Ｈ）、１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．

５４（ｓ、９Ｈ）、１．２４（ｍ、２Ｈ）、１．０９（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２０８（Ｍ＋１－イソブテン）。

【０３４１】

段階Ｃ：３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩

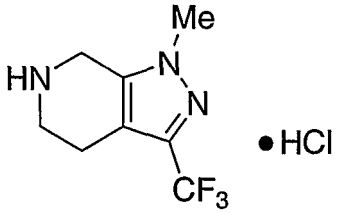
ピペリジン中間体１８段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの３－シクロプロピル－１，４，６，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。ＬＣ／ＭＳ１６４（Ｍ＋１）。この取得物を、それ以上精製せずに中間体１～１３とのカップリング反応に直接用いた。

【０３４２】

ピペリジン中間体２６

【０３４３】

【化１０６】



１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３４４】

段階Ａ：１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体２２段階Ａについての手順に実質的に従って、ピペリジン中間体２４段階Ｂからの３－オキソ－４－（トリフルオロアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをメチルヒドラジンと反応させて、標題化合物を得た。その位置化学は、ＮＭＲおよびＴＬＣデータに基づいてピペリジン中間体２２段階Ａからの生成物と同様であると割り当てた。

【０３４５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．５６（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．６７（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．７２（広い見かけのｔ、Ｊ＝５Ｈｚ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ３０６（Ｍ＋１）。

【０３４６】

段階Ｂ：１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン塩酸塩

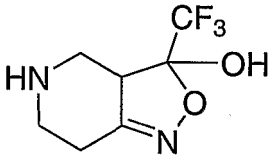
ピペリジン中間体１８段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ａからの１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。ＬＣ／ＭＳ２０６（Ｍ＋１）。この取得物を、それ以上精製せずに中間体１～１３とのカップリング反応に直接用いた。

【０３４７】

ピペリジン中間体２７

【０３４８】

【化１０７】



３－（トリフルオロメチル）－３，３ａ，４，５，６，７－ヘキサヒドロイソオキサゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－オール

関連（しかし、脱水されている）化合物についての文献条件［Ｕｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，　１４５７－１４６２　（１９９４）］と同様にして、ピペリジン中間体１９段階Ｂからの４－オキソ－３－（トリフルオロアセチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル８０ｍｇ（０．２７１ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩２３．３ｍｇ（０．３３５ｍｍｏｌ）および氷酢酸１．５ｍＬの混合物を、３．５時間攪拌還流した。ＢＯＣ保護基の脱離に伴って、閉環が起こった。冷却した反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、少量の純度の低い３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロイソオキサゾロ［４，３－ｃ］ピリジンを得た。水相を、少量のメタノールを含む酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過した溶液を減圧下に濃縮して、十分な純度の標題化合物を得た。次の段階で、イソオキサゾール環の脱水を、手順１方法Ｅに従ってアシル化とともに行った。

【０３４９】

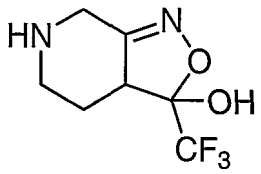
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD含有$CDCl_3$）δ３．２６～３．２０（複雑なｍ、２Ｈ）、３．１４（ｍ、１Ｈ）、２．８７（ｍ、１Ｈ）、２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｍ、１Ｈ）、２．２２（ｍ、１Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１１（Ｍ＋１）。

【０３５０】

ピペリジン中間体２８

【０３５１】

【化１０８】



３－（トリフルオロメチル）－３，３ａ，４，５，６，７－ヘキサヒドロイソオキサゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－オール

ピペリジン中間体２７についての手順に実質的に従って、ピペリジン中間体２４段階Ｂからの３－オキソ－４－（トリフルオロアセチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、氷酢酸中でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させた（加熱時間６時間）。ＢＯＣ保護基の脱離に伴って、閉環が起こった。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（シリカゲル、５％から１０％メタノールおよび０．５％から１％水酸化アンモニウム／塩化メチレン）。次の段階で、イソオキサゾール環の脱水を、手順１方法Ｄに従ってアシル化とともに行った。

【０３５２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ３．８５（ｄ、Ｊ＝１５Ｈｚ、１Ｈ）、３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．４４（ｄ、Ｊ＝１５Ｈｚ、１Ｈ）、３．１６（ｍ、１Ｈ）、２．６７（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１１（Ｍ＋１）。位置化学は、終β－アミノアシルアミド生成物および^{15}Ｎ－標識ヒドロキシルアミンを用いて製

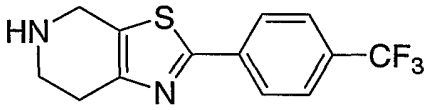
造したアミン前駆体のサンプルについての^{19}Ｆ　ＮＭＲ試験によって確定した。

【０３５３】

ピペリジン中間体２９

【０３５４】

【化１０９】



２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン

３－ブロモピペリジン－４－オン臭化水素酸塩（ガンジーらのの手順（Ｇａｎｇｊｅｅｅｔ　ａｌ．，Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，４１，１４０９－１４１６（１９９８）に従って製造）２００ｍｇ（０．７７３ｍｍｏｌ）、市販の４－（トリフルオロメチル）ベンゼンカルボチオアミド１８０ｍｇ（０．８５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．６ｍＬの混合物を、１００℃で４時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、９５：５：０．５塩化メチレン／メタノール／水酸化アンモニウム）、標題化合物を得た。

【０３５５】

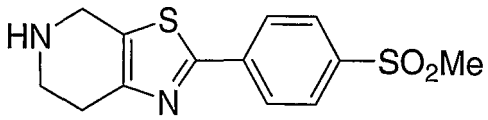
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．１４（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．８１（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、４．５５（ｍ、２Ｈ）、３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．２１（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２８５（Ｍ＋１）。

【０３５６】

ピペリジン中間体３０

【０３５７】

【化１１０】



２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン

【０３５８】

段階Ａ：３－ブロモ－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ベンジル

市販の４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ベンジル６．０ｍＬ（７．１３ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（６０ｍＬ）溶液に窒素下にて５℃で、臭素１．５６ｍＬ（４．８９ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を徐々に加え、溶液を昇温させて室温とした。３０分後、溶液をブラインとともに振盪し、水相を塩化メチレンで４回抽出した。合わせた有機画分を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、１０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０３５９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３７（ｍ、５Ｈ）、５．２２～５．１３（複雑なｍ、３Ｈ）、４．６～３．２（ｍ、６Ｈ）。

【０３６０】

段階Ｂ：２－［４－（メチルチオ）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジル

段階Ａからの３－ブロモ－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ベンジル５２０ｍｇ

（１．６７ｍｍｏｌ）、４－（メチルチオ）ベンゼンカルボチオアミド［オーカワ（Ｏｈｋａｗａ）らの手順（ＰＣＴ特許出願ＷＯ０１／７４８１１（２００１））に従って製造］４５９ｍｇ（２．５１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド約２ｍＬの混合物を、１００℃で２．５時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をジエチルエーテルと炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０３６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８３（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．４２～７．３７（複雑なｍ、５Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、４．７８（ｓ、２Ｈ）、３．９０（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．９９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ３９７（Ｍ＋１）。

【０３６２】

段階Ｃ：２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジル

段階Ｂからの２－［４－（メチルチオ）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１、３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジル７４ｍｇ（０．１８７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）溶液に、３－クロロ過安息香酸８１ｍｇ（０．４６８ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を室温で続けた。４０分後、混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、９９：１塩化メチレン：メタノール）によって、標題化合物を得た。

【０３６３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０９（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．４０（ｍ、５Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、４．８１（ｓ、２Ｈ）、３．８９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）、３．００（広い見かけのｓ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ４２９（Ｍ＋１）。

【０３６４】

段階Ｄ：２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン

段階Ｃからの２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジルの５９ｍｇ（０．１３８ｍｍｏｌ）サンプルを、３０％臭化水素／酢酸２ｍＬで処理し、溶液を室温で攪拌した。３０分後、溶液を塩化メチレンと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で注意深く分配した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物のラジアルクロマトグラフィー（シリカゲル、３％から１０％メタノール／塩化メチレン）による精製によって、標題化合物を得た。

【０３６５】

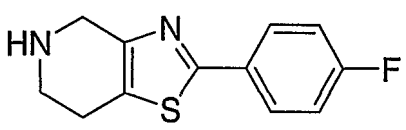
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ８．２０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、４．５９（ｓ、２Ｈ）、３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２９５（Ｍ＋１）。

【０３６６】

ピペリジン中間体３１

【０３６７】

【化１１１】



２－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

【０３６８】

段階Ａ：４－ブロモ－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素酸塩

市販の３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル４．００ｇ（２０．１ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１４０ｍＬ）溶液を窒素下に１５℃で高攪拌しながら、それに臭素１．０２ｍＬ（３．２１ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴下した。その滴下中、臭素の赤色が直ちに消散し、沈殿が生じた。沈殿をフィルター上に回収し、塩化メチレンで洗浄し、乾燥して標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

【０３６９】

段階Ｂ：２－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

段階Ａからの粗４－ブロモ－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素酸塩３１５ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ）、４－フルオロベンゼンカルボチオアミド（ユー（Ｙｕ）らの米国特許第６１５６７７６号（２０００）の手順に従って製造）２８３ｍｇ（１．８３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド６ｍＬの混合物を、１００℃で２．５時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を塩化メチレンと炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２％から１０％メタノールおよび０％から１％水酸化アンモニウム／塩化メチレン）によって精製して、標題化合物を得た。

【０３７０】

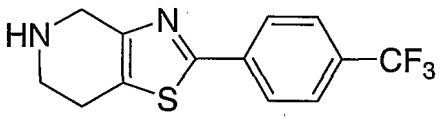
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．２０（見かけのｔ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８（ｓ、２Ｈ）、３．１３（見かけのｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２３５（Ｍ＋１）。

【０３７１】

ピペリジン中間体３２

【０３７２】

【化１１２】



２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体３１段階Ｂについての手順に実質的に従って、ピペリジン中間体３１段階Ａからの粗４－ブロモ－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素酸塩および市販の４－（トリフルオロメチル）ベンゼンカルボチオアミドを反応させて、標題化合物を得た。

【０３７３】

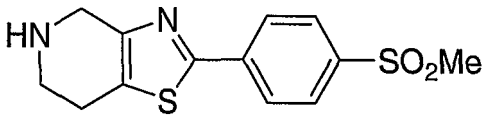
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．０８（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６（ｓ、２Ｈ）、３．１９（見かけのｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２８５（Ｍ＋１）。

【０３７４】

ピペリジン中間体３３

【０３７５】

【化１１３】



２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

【０３７６】

段階Ａ：２－［４－（メチルチオ）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体３１段階Ｂについての手順に実質的に従って、ピペリジン中間体３１段階Ａからの粗４－ブロモ－３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素酸塩および４－（メチルチオ）ベンゼンカルボチオアミド（オーカワ（Ｏｈｋａｗａ）らの手順（ＷＯ　０１／７４８１１（２００１）に従って製造）を反応させて、標題化合物を得た。

【０３７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ７．７９（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｓ、２Ｈ）、３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．８９（ｍ、２Ｈ）、２．５３（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２６３（Ｍ＋１）。

【０３７８】

段階Ｂ：２－［４－（メチルチオ）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）カルボン酸ベンジル

段階Ａからの２－［４－（メチルチオ）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン１５０ｍｇ（０．５７２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０．２１９ｍＬ（１６２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液を、窒素下に－７８℃で攪拌しながら、クロルギ酸ベンジル０．０９０ｍＬ（１０８ｍｇ、０．６２９ｍｍｏｌ）を注射器によって滴下した。滴下完了後、反応混合物を徐々に昇温させて室温とした。１時間後、混合物を減圧下に濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、０％から２％メタノール／塩化メチレン）、標題化合物を得た。それを次の段階で直接用いた。ＬＣ／ＭＳ３９７（Ｍ＋１）。

【０３７９】

段階Ｃ：２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジル

ピペリジン中間体３０段階Ｃについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの２－［４－（メチルチオ）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１、３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジルを３－クロロ過安息香酸と反応させて、標題化合物を得た。

【０３８０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．１０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．４２～７．３７（ｍ、５Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、４．８１（ｓ、２Ｈ）、３．９１（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．１１（ｓ、３Ｈ）、３．０～２．９（広いｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ４２９（Ｍ＋１）。

【０３８１】

段階Ｄ：２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体３０段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの２－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ベンジルを３０％臭化水素／酢酸で脱保護した

。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、９５：５塩化メチレン：メタノール）、標題化合物を得た。

【０３８２】

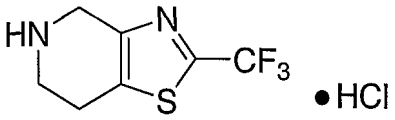
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１１（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、８．０１２（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、２Ｈ）、３．２６（ｍ、２Ｈ）、３．１１（ｓ、３Ｈ）、２．９６（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２９５（Ｍ＋１）。

【０３８３】

ピペリジン中間体３４

【０３８４】

【化１１４】



２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３８５】

段階Ａ：４－ヒドロキシ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

３－アミノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（マルクスらの報告（Ｍａｒｑｕｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，４１，３５６３－３５６７　（１９９８））の手順に従って製造）２６５ｍｇ（１．２３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン０．３４２ｍＬ（２４８ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（１ｍＬ）溶液に窒素下で１０～１５℃にて、無水トリフルオロ酢酸０．２０ｍＬ（２９７ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を徐々に加えた。３０分後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルと５％クエン酸水溶液との間で分配した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過した溶液を減圧下に濃縮して、それ以上精製せずに用いるのに好適な標題化合物を得た。

【０３８６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１Ｊ（広いｓ、１Ｈ）、５．２５（広いｓ、１Ｈ）、４．２～３．３（複雑なｍ、６Ｈ）、２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１３（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３８７】

段階Ｂ：４－オキソ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

段階Ａからの４－ヒドロキシ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３６２ｍｇ（１．１６ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１，１，１－トリス（アセチルオキシ）－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン）５９１ｍｇ（１．３９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で攪拌した。４時間後、追加のデス－マーチンペルヨージナン５００ｍｇ（１．１８ｍｍｏｌ）を、塩化メチレン１０ｍＬとともに加えた。翌日、混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０３８８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３４（広いｓ、１Ｈ）、４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．６～４．４（複雑なｍ、２Ｈ）、３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．７４～２．５９（複雑なｍ、３Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２１１（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０３８９】

段階Ｃ：２－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

段階Ｂからの４－オキソ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１６７ｍｇ（０．５３８ｍｍｏｌ）、ローソン試薬４０５ｍｇ（１ｍｍｏｌ）および脱水トルエン１０ｍＬの混合物を、窒素下に還流攪拌した。１日後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、０％から１０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０３９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．７２（ｓ、２Ｈ）、３．８１（ｍ、２Ｈ）、２．９７（ｍ、２Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ３０９（Ｍ＋１）。

【０３９１】

段階Ｄ：２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン塩酸塩

段階Ｃからの２－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロ［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３９ｍｇ（０．１２７ｍｍｏｌ）および４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサン２ｍＬの混合物を、室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルで繰り返し磨砕することで固体を得て、それをフィルター上に回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を塩酸塩として得た。融点：１８５～１８６℃。

【０３９２】

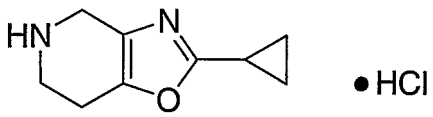
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．５２（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．６４（広い見かけのｓ、２Ｈ）、３．４１（広い見かけのｓ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２０９（Ｍ＋１）。

【０３９３】

ピペリジン中間体３５

【０３９４】

【化１１５】



２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０３９５】

段階Ａ：３－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

３－アミノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｍａｒｑｕｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，４１，３５６３－３５６７（１９９８））の手順に従って製造）２６５ｍｇ（１．２３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン０．２５８ｍＬ（１８７ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（３ｍＬ）溶液に窒素下にて１０℃で、シクロプロパンカルボニルクロライド０．１１２ｍＬ（１２９ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を徐々に加えた。１時間後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルと５％クエン酸水溶液との間で分配した。有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過した溶液を減圧下に濃縮して、それ以上精製せずに用いるのに好適な標題化合物を得た。

【０３９６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ６．２３（広いｓ、１Ｈ）、３．９８（ｄｄ、Ｊ＝１３Ｈｚ、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８８（広いｓ、１Ｈ）、３．８～３．６

５（複雑なｍ、４Ｈ）、３．１０（ｍ、１Ｈ）、３．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．５７（ｍ、１Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）、１．４１（ｍ、１Ｈ）、０．９８（ｍ、２Ｈ）、０．７８（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２８５（Ｍ＋１）。

【０３９７】

段階Ｂ：３－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ピペリジン中間体３４段階Ｂについての手順に実質的に従って、上記段階Ａからの３－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、デス－マーチンペルヨージナンと反応させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０％から３３％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することで、標題化合物を得た。

【０３９８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．５５（広いｓ、１Ｈ）、４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５３（広いｍ、２Ｈ）、３．０５（広いｍ、１Ｈ）、２．６９～２．６１（複雑なｍ、２Ｈ）、２．５４（ｍ、１Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）、１．４７（ｍ、１Ｈ）、１．００（ｍ、２Ｈ）、０．８１（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２８３（Ｍ＋１）。

【０３９９】

段階Ｃ：２－シクロプロピル－６，７－ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

段階Ｂからの３－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５９ｍｇ（０．２０９ｍｍｏｌ）、バージェス試薬１００ｍｇ（０．４１８ｍｍｏｌ）および脱水テトラヒドロフラン３ｍＬの混合物を、終夜還流攪拌した。テトラヒドロフラン相を傾斜法で取り、オイル状相を残してそれを廃棄した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０４００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３０（ｓ、２Ｈ）、３．７３（ｍ、２Ｈ）、２．６８（ｍ、２Ｈ）、２．０６（ｍ、１Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）、１．０５（ｍ、２Ｈ）、１．００（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２６５（Ｍ＋１）。

【０４０１】

段階Ｄ：２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン塩酸塩

ピペリジン中間体３４段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ｃからの２－シクロプロピル－６，７－ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０４０２】

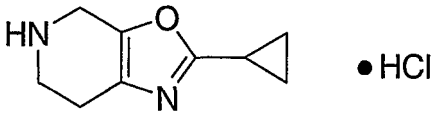
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ４．１４（ｓ、２Ｈ）、３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．００（ｍ、２Ｈ）、２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．１０（ｍ、２Ｈ）、１．０２（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１６５（Ｍ＋１）。

【０４０３】

ピペリジン中間体３６

【０４０４】

【化１１６】



２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン塩酸塩

【０４０５】
段階Ａ：４－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ピペリジン中間体３５段階Ａについての手順に実質的に従って、４－アミノ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｍａｒｑｕｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　４１，　３５６３－３５６７　（１９９８）の手順に従って製造）をシクロプロパンカルボニルクロライドと反応させて、それ以上精製せずに用いるのに好適な標題化合物を得た。
【０４０６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．０７（広いｓ、１Ｈ）、４．３～４．０（複雑なｍ、３Ｈ）、３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．４０（ｍ、１Ｈ）、２．７４（ｍ、１Ｈ）、２．６０（見かけのｔ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９４（広いｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）、１．５～１．４（部分的に不明瞭なｍ、２Ｈ）、１．０３（ｍ、２Ｈ）、０．８２（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１８５（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。
【０４０７】
段階Ｂ：４－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
乾燥フラスコに、脱水塩化メチレン０．３８ｍＬおよび２Ｍオキサリルクロライド０．１１６ｍＬ（０．２３２ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン溶液を入れた。溶液を窒素下に－６０℃で攪拌しながら、ジメチルスルホキシド０．０３６ｍＬ（４０ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（０．１０５ｍＬ）溶液を５分間かけて滴下した。さらに１０分間、－６０℃で攪拌を続けた。次に、段階Ａからの４－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６０ｍｇの溶液を加えた。－６０℃で１５分後、トリエチルアミン０．１６１ｍＬ（１１７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加えた。－６０℃でさらに３０分後、ブラインで反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、３３％から５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。
【０４０８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．５２（広いｓ、１Ｈ）、４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．３６（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（広いｍ、３Ｈ）、３．５５（広いｍ、１Ｈ）、２．７２（ｍ、１Ｈ）、１．６６（ｍ、１Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）、１．０１（ｍ、２Ｈ）、０．８３（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１８３（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。
【０４０９】
段階Ｃ：２－シクロプロピル－６，７－ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ピペリジン中間体３５段階Ｃについての手順に実質的に従って、上記段階Ｂからの４－［（シクロプロピルカルボニル）アミノ］－３－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをバージェス試薬と反応させて、標題化合物を得た。
【０４１０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．４５（ｓ、２Ｈ）、３．６９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．５９（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）、１．０６～１．０２（複雑なｍ、４Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２６５（Ｍ＋１）。
【０４１１】
段階Ｄ：２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン塩酸塩
ピペリジン中間体３４段階Ｄについての手順に実質的に従って、上記段階Ｃからの２－

シクロプロピル－６，７－ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、溶解度を高めるための少量の脱水メタノールの存在下に４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで脱保護して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【０４１２】

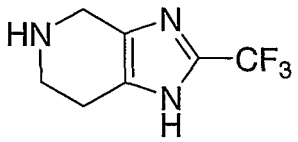
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ４．４４（広いｓ、２Ｈ）、３．６５（広いｍ、２Ｈ）、３．００（広い見かけのｓ、２Ｈ）、２．２６（広い見かけのｓ、１Ｈ）、１．１０（ｍ、２Ｈ）、１．３～１．１５（広いｍ、４Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１６５（Ｍ＋１）。

【０４１３】

ピペリジン中間体３７

【０４１４】

【化１１７】



２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（ジョーンズらの報告（Ｂ．Ｇ．Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．Ｉ，２６８５－２６９１（１９９６））の手順に従って製造）１．２５ｇ（６．６８ｍｍｏｌ）のエタノール（３５ｍＬ）溶液に、酸化白金（０．２５ｇ）を加えた。混合物を約６．８９ＭＰａ（１０００ｐｓｉ）で１８時間水素化した。濾過および溶媒留去後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％から２２％メタノール／塩化メチレン）によって精製して、標題化合物を得た。

【０４１５】

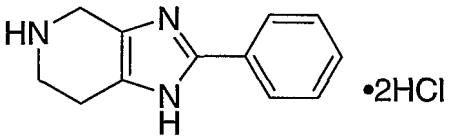
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ３．８２（ｓ、２Ｈ）、３．１０（ｔ、２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、２．６９（ｔ、２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）。ＬＣ／ＭＳ１９２（Ｍ＋１）。

【０４１６】

ピペリジン中間体３８

【０４１７】

【化１１８】



２－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

【０４１８】

段階Ａ：トランス－４－アジド－３－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ツァオらの報告（Ｓ．Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ，３９：１６３－１７０（１９９４））の手順に従って製造）１．８５ｇ（９．２８ｍｍｏｌ）のエタノール（３６ｍＬ）および水（１２ｍＬ）溶液に、アジ化ナトリウム（１．６７ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（０．９８ｇ、１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を攪拌し、油浴で７０℃にて１６時間加熱した。冷却して室温

とした後、混合物をエチルエーテル（１００ｍＬ）とブライン（２５ｍＬ）および水（７ｍＬ）の混合物との間で分配した。水層をエチルエーテル（５０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。残留物を酢酸エチル（２５ｍＬ）に溶かし、得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で除去し、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物を無色油状物として得た。

【０４１９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ４．０５（ｂｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２Ｈｚ）、３．９３（ｄｍ、１Ｈ、Ｊ＝１４Ｈｚ）、３．３８～３．３１（ｍ、２Ｈ）、２．９３～２．８０（ｂｍ、１Ｈ）、２．７７～２．６０（ｂｍ、１Ｈ）、１．９３（ｄｑ、１Ｈ、Ｊ＝１４，３Ｈｚ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．４０～１．２９（ｍ、１Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１４３（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。

【０４２０】

前記シリカゲルカラムを続けて溶離することで、異性体生成物であるトランス－３－アジド－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

【０４２１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ４．４０～３．７３（ｂｍ、２Ｈ）、３．６１～３．５４（ｂｍ、１Ｈ）、３．２７～３．２０（ｂｍ、１Ｈ）、３．０４～２．９３（ｂｍ、１Ｈ）、１．８９（ｄｔｄ、１Ｈ、Ｊ＝１３．５、５，４Ｈｚ）、１．４０～１．４０（ｍ、１Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）。

【０４２２】

段階Ｂ：シス－３，４－ジアジド－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

トランス－４－アジド－３－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．２５ｍＬ、０．９１ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０．０ｍＬ）溶液を氷浴で冷却しながら、それにメタンスルホニルクロライド（０．５０５ｍＬ、７４７ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ）を加え８分間かけて滴下した。１．５時間後、混合物を塩化メチレン（３５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液（２０ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去して、トランス－４－アジド－３－［（メチルスルホニル）オキシ］－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを明琥珀色シロップとして得た。

【０４２３】

粗トランス－４－アジド－３－［（メチルスルホニル）オキシ］－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを含むＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）に、アジ化ナトリウム（１．０３ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、油浴にて１００℃で１６時間、１１０℃で２０時間加熱した。ロータリーエバポレータで３５～４０℃にて、溶媒除去した。残留物を、１：１ヘキサン／酢酸エチル（７５ｍＬ）と水（１０ｍＬ）と混合したブライン（２５ｍＬ）との間で分配した。有機層を水（３５ｍＬで２回）と次にブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して（シリカゲル、１５％から２５％酢酸エチル／ヘキサン）、標題化合物を得た。

【０４２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ４．０８～３．６８（ｍ、４Ｈ）、３．３０～２．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８６～１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）。

【０４２５】

段階Ｃ：シス－３，４－ジアミノ－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

シス－３，４－ジアジド－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９０ｇ、

３．４ｍｍｏｌ）の９５％エタノール溶液に、１０％パラジウム／炭素（０．１０ｇ）を加え、混合物を水素下に（１気圧）３０時間攪拌した。セライト（登録商標）での濾過および溶媒留去によって、標題化合物を無色シロップとして得た。

【０４２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ３．７５（ｄｔ、１Ｈ、Ｊ＝１３，５Ｈｚ）、３．６９（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝１３，４Ｈｚ）、３．１８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１３Ｈｚ）、３．０９～２．９８（ｂｍ、１Ｈ）、２．９１～２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．８６～２．８０（ｂｍ、１Ｈ）、１．６０～１．５４（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１６０（Ｍ＋１－５６）。

【０４２７】

段階Ｄ：２－フェニル－１，３ａ，４，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

シス－３，４－ジアミノ－１－ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の脱水エタノール（１．０ｍＬ）溶液に、ベンズイミド酸エチル塩酸塩（４３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１．５時間後、混合物を７５℃油浴で３０分間加熱した。冷却して室温とし、１時間放置した後、混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレン（１５ｍＬ）と５％重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）との間で分配した。水層を塩化メチレンで抽出し（１５ｍＬで２回）、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で除去し、溶媒留去して、標題化合物を琥珀色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３０２（Ｍ＋１）。

【０４２８】

段階Ｆ：２－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

オキサリルクロライド（０．００８ｍＬ、１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１．０ｍＬ）溶液を冷却して－７０℃とし、それにジメチルスルホキシド（０．０１２ｍＬ、１４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（０．０５０ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。５分後、２－フェニル－１，３ａ，４，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（０．６ｍＬ）溶液をゆっくり加え、１時間後にトリエチルアミン（０．０６０ｍＬ、４４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、冷却浴を外し、混合物を昇温させて室温とした。混合物を水（２０ｍＬ）に加え、塩化メチレンで抽出した（２５ｍＬで３回）。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で除去し、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２．５％から５％メタノール／０．５％から１％濃水酸化アンモニウム／塩化メチレン）による精製によって、標題化合物を琥珀色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３００（Ｍ＋１）。

【０４２９】

段階Ｇ：２－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

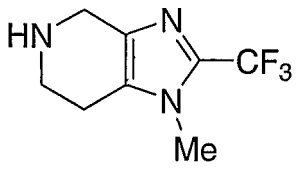
２－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）のメタノール（０．２０ｍＬ）溶液に、メタノール性塩化水素の溶液（約１．６Ｍ、１．０ｍＬ）を加えた。３時間後、溶液を減圧下に濃縮した。メタノール（２回）を加え、各添加後に溶媒を留去した。標題化合物を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ２００（Ｍ＋１）。

【０４３０】

ピペリジン中間体３９

【０４３１】

【化１１９】



１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４３２】

段階Ａ：Ｎ－メチル－３－ニトロ－４－ピリジンアミン

酢酸（２．２ｍＬ）に少量の４０％メチルアミン水溶液を加え、その溶液を氷浴で冷却した。追加の４０％メチルアミン水溶液（計３．４ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を加え、次に４－エトキシ－３－ニトロピリジン塩酸塩（２．００ｇ、９．７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１０５℃の油浴で８時間加熱し、室温でさらに１０時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と２．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）との間で分配した。塩化ナトリウムを水層に加え、それを追加の酢酸エチルで抽出した（５０ｍＬで５回）。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で除去し、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１５％酢酸エチル／塩化メチレン）による精製によって、標題化合物を黄色結晶として得た。

【０４３３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ９．０６（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）、６．９５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）、３．０５（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１５４（Ｍ＋１）。

【０４３４】

段階Ｂ：N^4－メチル－３，４－ピリジンジアミン

Ｎ－メチル－３－ニトロ－４－ピリジンアミン（１．２３ｇ、８．０３ｍｍｏｌ）の９５％エタノール（１５ｍＬ）懸濁液に１０％パラジウム／炭素（１００ｍｇ）を加え、混合物を１気圧の水素下に攪拌した。３．５時間後、追加の１０％パラジウム／炭素（１００ｍｇ）を加え、攪拌を４時間続けた。セライト（登録商標）濾過と溶媒留去によって、標題化合物を黄褐色固体として得た。

【０４３５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ７．７１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、７．６９（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、２．８８（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１２４（Ｍ＋１）。

【０４３６】

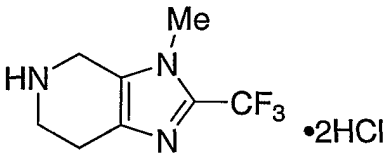
段階Ｃ：１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

N^4－メチル－３，４－ピリジンジアミン（４５０ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）にトリフルオロ酢酸（５．０ｍＬ）を加え、混合物を４８時間加熱還流した。冷却して室温とした後、過剰のトリフルオロ酢酸をロータリーエバポレータで除去した。残留物を、オーブン温度１９０℃まで加熱したクーゲルロール（Ｋｕｇｅｌｒｏｈｒ）装置を用いて減圧下に蒸留した。蒸留物を塩化メチレン（３０ｍＬ）と２．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）との間で分配した。水層を塩化メチレン（３０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去して、標題化合物を白色固体として得た。

【０４３７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ９．０６（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、７．７８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２０２（Ｍ＋１）。

【０４３８】
段階Ｄ：１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（０．２５０ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のエタノール（８．０ｍＬ）溶液に、酸化白金（０．０５０ｇ）を加えた。混合物を、６．８９ＭＰａ（１０００ｐｓｉ）で１４．５時間にわたり３９℃にて水素化した。濾過および溶媒留去によって、標題化合物を得た。
【０４３９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ３．７５（ｓ、２Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｔ、２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、２．６７（ｔ、２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）。ＬＣ／ＭＳ２０６（Ｍ＋１）。
【０４４０】
ピペリジン中間体４０
【０４４１】
【化１２０】



３－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩
【０４４２】
段階Ａ：２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（ピペリジン中間体３７、６００ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）懸濁液を攪拌しながら、それにジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカーボネート（７２０ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を加えた。１５時間後、溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル（４０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した（４０ｍＬで２回）。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。トルエン（３回）を加え、各添加後に減圧下で濃縮を行った。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％から２０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物を得た。
【０４４３】
段階Ｂ：３－メチル－２－（トリフルオロメチル）－３，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）溶液に－２０～－２５℃で、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．５Ｍトルエン溶液、０．９０ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、ヨウ化メチル（０．０３０ｍＬ、６８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を徐々に昇温させて室温とした。１．５時間後、混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し（２５ｍＬで２回）、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０％から４０％エチルエーテル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物を最初に溶出する異性体として得た。ＬＣ／ＭＳ３０６（Ｍ＋１）。
【０４４４】

溶出した第２の異性体は、異性体生成物１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルであった。ＬＣ／ＭＳ３０６（Ｍ＋１）。

【０４４５】

段階Ｃ：３－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

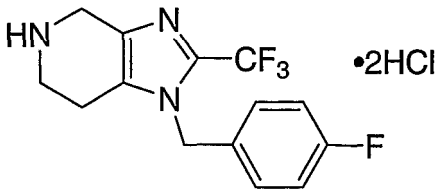
３－メチル－２－（トリフルオロメチル）－３，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）のメタノール（０．２０ｍＬ）溶液に、メタノール性塩化水素溶液（約１．６Ｍ、０．９５ｍＬ）を加えた。３時間後、溶液を減圧下に濃縮した。メタノールを加え、溶媒留去して、標題化合物を白色ガラス状物として得た。ＬＣ／ＭＳ２０６（Ｍ＋１）。

【０４４６】

ピペリジン中間体４１

【０４４７】

【化１２１】



１－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

【０４４８】

段階Ａ：１－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

水素化ナトリウム（６０％オイル中分散品３２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド懸濁液を氷浴で０℃にて攪拌しながら、それに２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン中間体４０段階Ａ、１９７ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液を加えた。次に、氷浴を外し、水素化ナトリウムが消費されてしまうまで反応混合物を攪拌した（３０～４０分）。４－フルオロベンジルブロマイド（０．１４０ｍＬ、２１２ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で４時間攪拌した。－２０℃で終夜放置した後、反応混合物を水（１５ｍＬ）と酢酸エチル（３０ｍＬ）との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し（３０ｍＬで２回）、有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去して琥珀色シロップを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５％エチルエーテル／塩化メチレン）による精製によって、標題化合物を最初に溶出した位置異性体として得た。ＬＣ／ＭＳ４００（Ｍ＋１）。

【０４４９】

溶出した第２の異性体は、異性体生成物である３－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－３，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルであった。ＬＣ／ＭＳ４００（Ｍ＋１）。

【０４５０】

段階Ｂ：１－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

１－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（

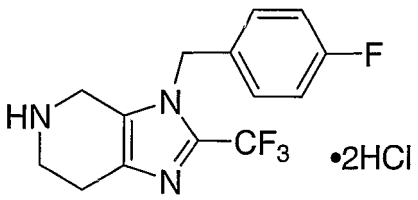
８１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のメタノール（０．２０ｍＬ）溶液に、メタノール性塩化水素溶液（約１．６Ｍ、２．５ｍＬ）を加えた。５時間後、溶液を減圧下に濃縮した。メタノール（５回）を加え、各添加後に溶媒を留去した。標題化合物を明琥珀色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３００（Ｍ＋１）。

【０４５１】

ピペリジン中間体４２

【０４５２】

【化１２２】



３－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン・２塩酸塩

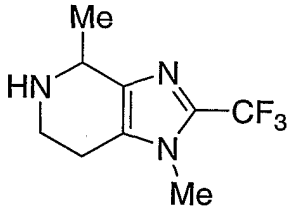
３－（４－フルオロベンジル）－２－（トリフルオロメチル）－３，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン中間体４１段階Ａ、５２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のメタノール（０．２０ｍＬ）溶液に、メタノール性塩化水素溶液（約１．６Ｍ、１．６ｍＬ）を加えた。５時間後、溶液を減圧下に濃縮した。メタノール（５回）を加え、各添加後に溶媒を留去した。標題化合物を明琥珀色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３００（Ｍ＋１）。

【０４５３】

ピペリジン中間体４３

【０４５４】

【化１２３】



１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４５５】

段階Ａ：１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸フェニル

１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（ピペリジン中間体３９段階Ｃからのもの）５０ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を－２０℃冷却浴で冷却したものに、メチルマグネシウムブロマイド（１．４Ｍの７５：２５トルエン／テトラヒドロフラン溶液、０．２０ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を加えた。クロルギ酸フェニル（０．０３１ｍＬ、３９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．６ｍＬ）溶液を１５分間かけて加えた。３０分後、浴温を１時間かけて上げて０℃とした。反応混合物を水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）の順で洗浄した。水層を酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去して、標題化合物を琥珀色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３３８（Ｍ＋１）。

【０４５６】

段階Ｂ：１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸フェニル（８３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）溶液を－４５℃浴中で攪拌しながら、それにカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（約８Ｍテトラヒドロフラン溶液、０．１２５ｍＬ）を１５分間かけて加えた。３０分後、溶液を１．５時間かけて昇温させて室温とした。反応混合物を水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配し、水層を酢酸エチルで抽出した（２５ｍＬで２回）。有機層を１．２５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５％から１０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、標題化合物を無色シロップとして得た。ＬＣ／ＭＳ３１８（Ｍ＋１）。

【０４５７】

段階Ｃ：１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４、５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のエタノール（２．０ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（１１ｍｇ）を加え、得られた混合物を水素（１気圧）下に２．５時間攪拌した。濾過および溶媒留去によって、粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５％から１０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって、ラセミ体の標題化合物を無色油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ３２０（Ｍ＋１）。

【０４５８】

標題化合物のエナンチオマーの分離を、１０％２－プロパノール／ヘキサンで溶離を行うキラルセル（ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ）ＯＤカラムを用いるＨＰＬＣによって行った。カラムから溶出した第２のエナンチオマーにより、表２に挙げた相対的に活性が高いジアステレオマーを得た。

【０４５９】

段階Ｄ：１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

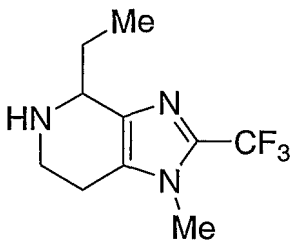
１，４－ジメチル－２－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のメタノール（０．２０ｍＬ）溶液に、メタノール性塩化水素溶液（約１．６Ｍ、１．８ｍＬ）を加えた。２時間後、溶液を減圧下に濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、溶液を再度溶媒留去して標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ２２０（Ｍ＋１）。

【０４６０】

ピペリジン中間体４４

【０４６１】

【化１２４】



４－エチル－１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒド

ロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

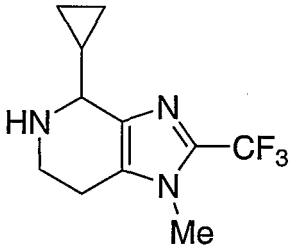
段階Ａでメチルマグネシウムブロマイドに代えてエチルマグネシウムブロマイドを用いた以外は、ピペリジン中間体４３（段階Ａ～Ｄ）について記載の方法に実質的に従って、標題化合物を製造した。段階Ｃでのエナンチオマーの分離は、３％２－プロパノール／ヘキサンで溶離を行うキラルセルＯＪカラムを用いて行った。最初に溶出したエナンチオマーを用いて、表２に挙げた相対的に活性が高い方のジアステレオマーを製造した。ＬＣ／ＭＳ２３４（Ｍ＋１）。

【０４６２】

ピペリジン中間体４５

【０４６３】

【化１２５】



４－シクロプロピル－１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

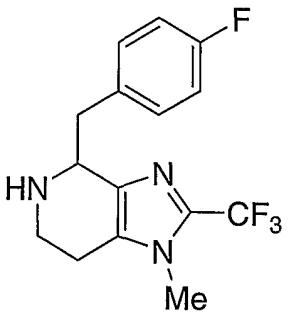
段階Ａでメチルマグネシウムブロマイドに代えてシクロプロピルマグネシウムブロマイドを用いた以外は、ピペリジン中間体４３（段階Ａ～Ｄ）について記載の方法に実質的に従って、標題化合物を製造した。段階Ｃでのエナンチオマーの分離は、１２％２－プロパノール／ヘキサンで溶離を行うキラルセルＯＤカラムを用いて行った。第２に溶出したエナンチオマーを用いて、表２に挙げた相対的に活性が高い方のジアステレオマーを製造した。ＬＣ／ＭＳ２４６（Ｍ＋１）。

【０４６４】

ピペリジン中間体４６

【０４６５】

【化１２６】



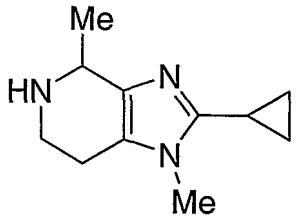
４－（４－フルオロベンジル）－１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

段階Ａでメチルマグネシウムブロマイドに代えて４－フルオロベンジルクロライドを用い、グリニャル試薬の前にクロルギ酸フェニルを加えた以外は、ピペリジン中間体４３（段階Ａ～Ｄ）について記載の方法に実質的に従って、標題化合物を製造した。段階Ｃでのエナンチオマーの分離は、９％エタノール／ヘキサンで溶離を行うキラルセルＯＤカラムを用いて行った。第２に溶出したエナンチオマーを用いて、表２に挙げた相対的に活性が高い方のジアステレオマーを製造した。ＬＣ／ＭＳ３１４（Ｍ＋１）。

【０４６６】

ピペリジン中間体４７

【０４６７】
【化１２７】



１，４－ジメチル－２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４６８】
段階Ａ：２－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
Ｎ^{4}－メチル－３，４－ピリジンジアミン（１２３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．４２０ｍＬ、３０５ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３．５ｍＬ）中混合物を攪拌しながら、それにシクロプロパンカルボニルクロライド（０．１０５ｍＬ、１２１ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を５分間かけて加えた。混合物を室温で１時間攪拌し、溶媒留去した。残留物を酢酸４ｍＬに溶かし、室温で２時間攪拌した。混合物を溶媒留去し、残留物を酢酸エチル（２５ｍＬ）と２．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を含む飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）との間で分配して、水層のｐＨを調節して９とした。水層を追加の酢酸エチルで抽出した（２５ｍＬで３回）。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。

【０４６９】
残留物を酢酸（５ｍＬ）に溶かし、混合物を還流温度で３日間加熱した。酢酸を留去した後、残留物を塩化メチレン（３０ｍＬ）に溶かし、２．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレン（３０ｍＬ）で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２．５％から３．５％メタノール／０．５％から０．７％濃水酸化アンモニウム水溶液／塩化メチレン）による精製によって、標題化合物を固体として得た。

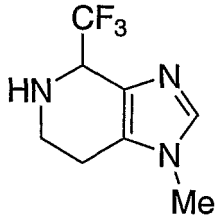
【０４７０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）、７．５４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７Ｈｚ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、２．３１～２．２４（ｍ、１Ｈ）、１．２５～１．１５（ｍ、４Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ１７４（Ｍ＋１）。

【０４７１】
段階Ｂ～Ｅ：１，４－ジメチル－２－シクロプロピル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
１－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンに代えて２－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ピリジンを用いた以外は、ピペリジン中間体４３（段階Ａ～Ｄ）について記載の方法に実質的に従って、標題化合物を製造した。エナンチオマーの分離は、３．５％エタノール／ヘキサンで溶離を行うキラルセルＯＤカラムを用いて行った。第２に溶出するエナンチオマーを用いて、表２に挙げた相対的に活性が高いジアステレオマーを製造した。ＬＣ／ＭＳ１９２（Ｍ＋１）。

【０４７２】
ピペリジン中間体４８

【０４７３】

【化１２８】



１－メチル－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４７４】

段階Ａ：４－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（フジらの報告（Ｓ．　Ｆｕｊｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｆｌｕｏｒｉｎｅ　Ｃｈｅｍ．，　３５：　５８１－５８９　（１９８７））の手順に従って製造）１００ｍｇ（０．５２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２．０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）混合物中の懸濁液を攪拌しながら、それにジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（０．４０ｍＬ）溶液を加えた。４日後、追加のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を続けた。さらに３日後、混合物を減圧下に濃縮し、残留物をメタノール（０．７５ｍＬ）に溶かした。メタノール性アンモニア（２Ｎ、０．７５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を４８時間攪拌してから、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ２９２（Ｍ＋１）。

【０４７５】

段階Ｂ：１－メチル－４－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

４－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）溶液を－２０～－２５℃とし、それにカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．５Ｍトルエン溶液、１．０５ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。２５分後、ヨウ化メチル（０．０３２ｍＬ、７３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間かけて昇温させて室温とし、ブライン（１０ｍＬ）に加え、酢酸エチルで抽出した（２５ｍＬで２回）。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、傾斜法で取り、溶媒留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、３％メタノール／塩化メチレン）による精製によって、位置異性体メチル化生成物のラセミ混合物を得た。主要位置異性体の第１に溶出するエナンチオマーを、１２％２－プロパノール／ヘキサンを溶離液とするキラルセルＯＤカラムでの分取ＨＰＬＣによって単離した。７％エタノール／ヘキサンを溶離液とするキラルパックＡＤカラムでの分取ＨＰＬＣによってさらに精製することで、表２に挙げた相対的に活性が高いジアステレオマーを製造するのに用いられる標題化合物のエナンチオマーを得た。ＬＣ／ＭＳ３０６（Ｍ＋１）。

【０４７６】

段階Ｃ：１－メチル－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

メタノール０．５０ｍＬに溶かした１－メチル－４－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、メタノール性塩化水素溶液（約１．６Ｍ、３．０ｍＬ）を加えた。３時間後、溶液を窒素気流下に濃縮した。メタノール（２回）を加え、各添加後に溶媒を留去した。残留物をバリアン（Ｖａｒｉａｎ）ＳＣＸイオン

交換カラムに乗せ、メタノールで洗浄した。１Ｍメタノール性アンモニアでの溶離と得られた画分の濃縮によって、標題化合物を得た。

【０４７７】

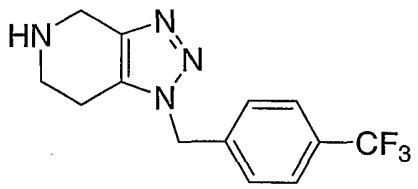
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５５（ｓ、１Ｈ）、４．３３（ｑ、１Ｈ、Ｊ＝８Ｈｚ）、３．６０（ｓ、３Ｈ）、３．２４～３．１７（ｍ、１Ｈ）、３．１１（ｄｔ、１Ｈ、Ｊ＝１３，５Ｈｚ）、２．６６～２．５７（ｍ、２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ２０６（Ｍ＋１）。

【０４７８】

ピペリジン中間体４９

【０４７９】

【化１２９】



１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４８０】

段階Ａ：３－ニトロ－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝ピリジン－４－アミン

４－エトキシ－３－ニトロ－ピリジン１．４ｇ（８．３ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）溶液に、４－（トリフルオロメチル）ベンジルアミン１．４５ｇ（１．１８ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流温度で２０時間加熱した。反応液を冷却し、得られた黄色固体を回収し、少量のエタノールで洗浄して標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ２９８（Ｍ＋１）。

【０４８１】

段階Ｂ：Ｎ^{4}－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピリジン－３，４－ジアミン

３－ニトロ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピリジン－４－アミン５９２ｍｇ（２．０ｍｍｏｌ）の（５ｍＬ）脱水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、塩化スズ（ＩＩ）・２水和物１．３ｇ（６．０ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を６０℃の油浴で４時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。固体を濾去した。水酸化アンモニウムを加えることで濾液を塩基性とし、生成した固体を濾去した。濾液を溶媒留去して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ２６８（Ｍ＋１）。

【０４８２】

段階Ｃ：１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピリジン－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

３－アミノ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピリジン－４－アミン５５０ｍｇ（２．０６ｍｍｏｌ）の１０％塩酸（１０ｍＬ）溶液に０℃で、亜硝酸ナトリウム１．５ｇ（２１．７ｍｍｏｌ）の水溶液（水１０ｍＬ）を滴下した。混合物を０℃で１時間攪拌し、濃縮して乾固させた。残留物をクロロホルムと少量の水との間で分配し、水酸化アンモニウムを加えることで溶液を塩基性とした。有機層を分液し、水層をクロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ２７９（Ｍ＋１）。

【０４８３】

段階Ｄ：１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４

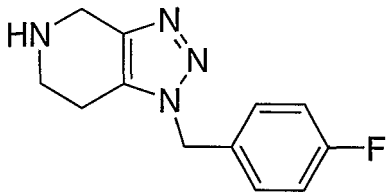
，５－ｃ］ピリジン２００ｍｇ（０．７５ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、酸化白金（ＩＶ）５０ｍｇを加え、混合物を約０．２８ＭＰａ（４０ｐｓｉ）で３日間水素化した。混合物をセライト層で濾過し、セライトを少量のエタノールで洗浄した。濾液を濃縮して標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ２８３（Ｍ＋１）。

【０４８４】

ピペリジン中間体５０

【０４８５】

【化１３０】



１－（４－フルオロベンジル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

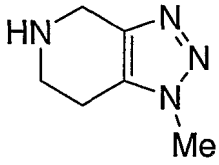
ピペリジン中間体４９の合成について記載の手順に実質的に従って、標題化合物を製造した。ＬＣ／ＭＳ２３３（Ｍ＋１）。

【０４８６】

ピペリジン中間体５１

【０４８７】

【化１３１】



１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

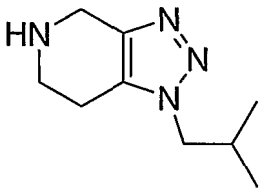
ピペリジン中間体４９の合成について記載の手順に実質的に従って、標題化合物を製造した。ＬＣ／ＭＳ１３９（Ｍ＋１）。

【０４８８】

ピペリジン中間体５２

【０４８９】

【化１３２】



１－イソブチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

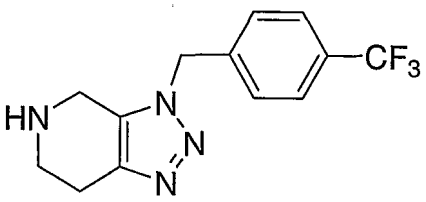
ピペリジン中間体４９の合成について記載の手順に実質的に従って、標題化合物を製造した。ＬＣ／ＭＳ１８１（Ｍ＋１）。

【０４９０】

ピペリジン中間体５３

【０４９１】

【化１３３】



３－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

【０４９２】

段階Ａ：３－フルオロ－４－ニトロ－１λ^{5}－ピリジン－１－オール

３－フルオロピリジン５ｇ（５１ｍｍｏｌ）の酢酸（３０ｍＬ）溶液に、３０％過酸化水素水溶液１１ｍＬ（１０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を７０℃で９時間で加熱し、室温で終夜維持した。減圧下に濃縮した後、残留物を過剰の炭酸ナトリウム（固体）で塩基性とし、クロロホルム３０ｍＬで希釈し、３０分間攪拌した。固体を濾去し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒留去によって、所望のＮ－オキサイドを得た。得られたＮ－オキサイド（４．８７ｇ、３４ｍｍｏｌ）を硫酸２０ｍＬに溶かし、冷却して０℃とした。その冷却溶液に、発煙硝酸３３ｍＬと硫酸２０ｍＬの混合物を注意深く加えた。９０℃で１．５時間攪拌後、混合物を氷に投入し、炭酸アンモニウムを加えることで中和した。有機層を酢酸エチルで３回抽出し、硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒留去によって、標題化合物を得た。

【０４９３】

段階Ｂ：４－ニトロ－３－［［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ］－１λ^{5}－ピリジン－１－オール

３－フルオロ－４－ニトロ－１λ^{5}－ピリジン－１－オール１ｇ（７ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）溶液に、４－（トリフルオロメチル）ベンジルアミン１．２３ｇ（７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流温度で２日間加熱した。反応液を冷却し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、４５％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ３１４（Ｍ＋１）。

【０４９４】

段階Ｃ：４－ニトロ－３－［［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ］ピリジン

４－ニトロ－３－［［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ］－１λ^{5}－ピリジン－１－オール８９０ｍｇ（２．８４ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２０ｍＬ）溶液に、三塩化リン３ｍＬ（過剰）を加え、混合物を還流温度で１時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物を氷および水の混合物に溶かした。溶液を炭酸カリウム（固体）で中和し、エーテルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。粗取得物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。ＬＣ／ＭＳ２９８（Ｍ＋１）。

【０４９５】

段階Ｄ：３－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

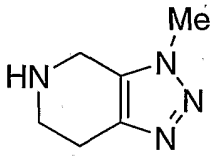
ピペリジン中間体４９段階Ｂ、ＣおよびＤについて記載の手順に実質的に従って、４－ニトロ－３－［［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ］ピリジン５９４ｍｇ（２ｍｍｏｌ）から標題化合物を製造した。ＬＣ／ＭＳ２８３（Ｍ＋１）。

【０４９６】

ピペリジン中間体５４

【０４９７】

【化１３４】



３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

ピペリジン中間体５３の合成について記載の手順に実質的に従って、標題化合物を製造した。ＬＣ／ＭＳ１３９（Ｍ＋１）。

【０４９８】

手順１：酸中間体１～１３の縮合ピペリジン中間体１４～５４とのカップリングによるＮ－Ｂｏｃアミドの取得

【０４９９】

方法Ａ

約１当量の縮合ピペリジン中間体、約１当量のＮ－ＢＯＣ酸中間体および縮合ピペリジン中間体が塩である場合は１～３当量のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンのＤＭＦまたは塩化メチレン溶液に、約１．２当量のＨＯＢＴおよび約１．２当量のＥＤＣを加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌し、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）、ＨＰＬＣまたは分取ＴＬＣによる精製によって、カップリング生成物を得た。

【０５００】

方法Ｂ

約１当量の縮合ピペリジンのＤＭＦ溶液に、約１．１当量のＮ－ＢＯＣ酸中間体を加え、次に過剰のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、約１．１当量の１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールおよび約１．１当量のＨＡＴＵ試薬を加えた。室温で１～１６時間後、反応液を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）、ＨＰＬＣまたは分取ＴＬＣによる精製によって、カップリング生成物を得た。

【０５０１】

方法Ｃ

１当量のＮ－Ｂｏｃ酸中間体および約１．１当量のＮ－メチルモルホリンの塩化メチレン溶液に０℃で、１当量のピバロイルクロライドを加えた。１時間後、約１当量の縮合ピペリジン中間体、約１．１当量のＮ－メチルモルホリンおよび約０．２５当量の４－（ジメチルアミノ）ピリジンの塩化メチレン溶液を加えた。混合物を昇温させて室温とし、終夜撹拌した。反応液を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）、ＨＰＬＣまたは分取ＴＬＣによる精製によって、カップリング生成物を得た。

【０５０２】

方法Ｄ

方法Ａの変法で、約１当量の縮合ピペリジン中間体および約１当量のＮ－ＢＯＣ酸中間体の塩化メチレン（約６～９ｍＬ／縮合ピペリジンｍｍｏｌ）溶液を、約１．５当量のＨＯＢＴ、約１．２当量のＥＤＣおよび約３当量のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンで処理した。得られた混合物を室温で３～２４時間撹拌した。追加のＨＯＢＴ（約１当量）、ＥＤＣ（約０．７５当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（塩化メチレンに対して約２０～２５体積％）を加え、溶液を還流温度で約１～３日間撹拌した。反応混

合物を減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）、ＨＰＬＣまたは分取ＴＬＣによる精製によって、カップリング生成物を得た。

【０５０３】

方法Ｅ

方法Ｂの変法で、約１当量の縮合ピペリジンの塩化メチレン（約６～９ｍＬ／縮合ピペリジンｍｍｏｌ）溶液を、約１当量のＮ－ＢＯＣ酸中間体で処理し、次に約１．２当量の１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール、約１．５当量のＨＡＴＵ試薬および約２．５～３当量のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンで処理した。約１．５～３時間後、大過剰の追加のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（塩化メチレンに対して約２０～４０体積％）を加え、攪拌を室温で１～３日間続けた。反応混合物を減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）、ＨＰＬＣまたは分取ＴＬＣによる精製によって、カップリング生成物を得た。

【０５０４】

手順２：

手順１からのＮ－Ｂｏｃアミドの脱保護による最終生成物の取得

【０５０５】

方法Ａ

手順１からのＮ－ＢＯＣカップリング生成物の１：１トリフルオロ酢酸／塩化メチレン溶液を室温で０．５～２時間攪拌した。濃縮によって、脱保護生成物をそれのＴＦＡ塩として得た。

【０５０６】

生成物をさらに、逆相ＨＰＬＣ（ＹＭＣ　Ｐｒｏ－Ｃ１８カラム、勾配溶離、代表的には０．１％ＴＦＡ含有１０％から９０％アセトニトリル／水）によって精製して、生成物をそれのＴＦＡ塩として得ることができる。

【０５０７】

方法Ｂ

手順１からのＮ－ＢＯＣカップリング生成物の飽和メタノール性塩化水素溶液を、室温で１～２時間攪拌した。濃縮によって、脱保護生成物をそれのＨＣｌ塩として得た。

【０５０８】

生成物をさらに、逆相ＨＰＬＣ（ＹＭＣ　Ｐｒｏ－Ｃ１８カラム、勾配溶離、代表的には０．１％ＴＦＡ含有１０％から９０％アセトニトリル／水）によって精製して、生成物をそれのＴＦＡ塩として得ることができる。

【０５０９】

方法Ｃ

手順１からのＮ－ＢＯＣカップリング生成物を、４Ｍ塩化水素／脱水ジオキサンで処理した。混合物を室温で０．５～２時間攪拌した。濃縮によって、脱保護生成物をそれのＨＣｌ塩として得た。

【０５１０】

生成物をさらに、逆相ＨＰＬＣ（ＹＭＣ　Ｐｒｏ－Ｃ１８カラム、勾配溶離、代表的には０．１％ＴＦＡ含有１０％から９０％アセトニトリル／水）によって精製して、生成物をそれのＴＦＡ塩として得ることができる。

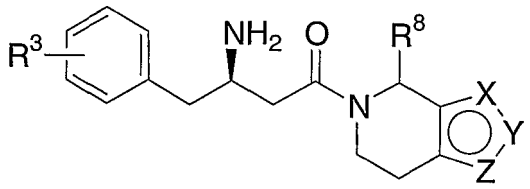
【０５１１】

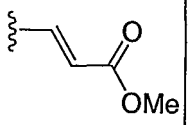
手順１および２に実質的に従って、表２に挙げた化合物を製造した。

【０５１２】

【表２】

表２



実施例	R^3	R^8	X	Y	Z	MS (M+1)
1	2-F	H	CH	CH	S	319.2
2	2-F	H	CH	Br	S	397.1, 399.1
3	2-F,5-F	H	CH		S	421.2
4	2-F,5-F	H	CH	4-COOMe-Ph	S	471.2
5	2-F,5-F	H	C-CH_3	N	NH	335
6	2-F,5-F	H	C-CF_3	N	NH	389
7	2-F,5-F	H	C-CF_2CF_3	N	NH	439
8	2-F,5-F	H	C-(4-F-Ph)	N	NH	415
9	2-F,5-F	H	C-CF_3	N	N-Me	403
10	2-F,5-F	H	C-CF_3	N	N-CH_2CF_3	471
11	2-F,5-F	H	NH	N	C-CF_3	389

12	2-F,5-F	H	NH	N	C-シクロプロピル	361
13	2-F,5-F	H	N-Me	N	C-CF_3	403
14	2-F,5-F	H	C-CF_3	O	N	390
15	2-F,5-F	H	N	O	C-CF_3	390
16	2-F,5-F	H	S	C-(4-CF_3-Ph)	N	482
17	2-F,5-F	H	S	C-(4-SO_2Me-Ph)	N	492
18	2-F,5-F	H	N	C-(4-F-Ph)	S	432
20	2-F,5-F	H	N	C-(4-CF_3-Ph)	S	482
21	2-F,5-F	H	N	C-(4-SO_2Me-Ph)	S	492
22	2-F,5-F	H	N	C-CF_3	S	406
23	2-F,5-F	H	N	C-シクロプロピル	O	362
24	2-F,5-F	H	O	C-CF_3	N	362
25	2-F,5-F	H	N	C-CF_3	NH	390
26	2-F,5-F	H	N	C-Ph	NH	397
27	2-F,5-F	H	N	C-CF_3	N-Me	403
28	2-F,5-F	H	N-Me	C-CF_3	N	403

29	2-F,5-F	H	N	C-CF_3	N-CH_2(4-F-Ph)	497
30	2-F,5-F	H	N-[CH_2(4-F-Ph)]	C-CF_3	N	497
31	2-F,5-F	Me	N	C-CF_3	N-Me	417
32	2-F,4-F,5-F	Me	N	C-CF_3	N-Me	435
33	2-F,4-F,5-F	Et	N	C-CF_3	N-Me	449
34	2-F,4-F,5-F	シクロプロピル	N	C-CF_3	N-Me	461
35	2-F,4-F,5-F	CH_2(4-F-Ph)	N	C-CF_3	N-Me	529
36	2-F,4-F,5-F	Me	N	C-シクロプロピル	N-Me	407
37	2-F,4-F,5-F	CF_3	N	CH	N-Me	421
38	2-F,4-F,5-F	H	N	N	N-CH_2(4-CF_3-Ph)	498
39	2-F,5-F	H	N	N	N-CH_2(4-F-Ph)	430
40	2-F,4-F,5-F	H	N	N	N-Me	336
41	2-F,5-F	H	N	N	N-CH_2CHMe_2	378

42	2-F,4-F,5-F	H	N-CH_2(4-CF_3-Ph)	N	N	498
43	2-F,4-F,5-F	H	N-Me	N	N	354

【０５１３】

医薬製剤の例

経口医薬組成物の具体的な実施形態として、１００ｍｇ効力の錠剤を、本発明のいずれかの化合物１００ｍｇ、微結晶セルロース２６８ｍｇ、クロスカルメロースナトリウム２０ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム４ｍｇから構成する。最初に、有効成分、微結晶セルロースおよびクロスカルメロースを混合する。混合物をステアリン酸マグネシウムで潤滑し、圧縮して錠剤とする。

【０５１４】

以上、本発明について、そのある種の特定の実施形態を参照しながら説明したが、当業者であれば、本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて、手順および手法についての各種の調整、変更、修正、置き換え、削除または追加を行い得ることは明らかであろう。例えば、上記で示した本発明の化合物によっていずれかの適応症について治療を受ける哺乳動物の応答性における変動の結果として、上記で記載したような特定の用量以外の有効な用量を適用できる場合がある。観察される具体的な薬理的応答は、選択される特定の活性化合物または医薬用担体の有無、ならびに製剤の種類および用いる投与形態に応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動もしくは差は、本発明の目的および実務に従って想到されるものである。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によって定義されるものであり、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.
Ａ６１Ｋ 31/437 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/04 (2006.01)

ＦＩ
Ｃ０７Ｄ 495/04 １０５Ａ
Ｃ０７Ｄ 498/04 １０５
Ｃ０７Ｄ 513/04 ３４３
Ａ６１Ｋ 31/4365
Ａ６１Ｋ 31/437
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 3/06
Ａ６１Ｐ 3/04

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 アシユトン，ウオーレス・テイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 コールドウエル，チヤールズ・ジー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 マスビンク，ロバート・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 オーケイ，ヒユン・オー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 リーグル，リア・ビタラク
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ウイーバー，アン・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第０３／００４４９８（WO，Ａ１）
特表２００１－５１４６３１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 471/04
C07D 495/04
C07D 498/04
C07D 513/04
A61K 31/4365
A61K 31/437
CAplus/REGISTRY(STN)