

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4300108号
(P4300108)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年4月24日(2009.4.24)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/16 (2006.01)

C O 7 D 207/16

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 1 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508713 (P2003-508713)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月26日(2002.6.26)
 (65) 公表番号 特表2005-518337 (P2005-518337A)
 (43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/020466
 (87) 国際公開番号 W02003/002530
 (87) 国際公開日 平成15年1月9日(2003.1.9)
 審査請求日 平成17年3月29日(2005.3.29)
 (31) 優先権主張番号 60/301,333
 (32) 優先日 平成13年6月27日(2001.6.27)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/387,011
 (32) 優先日 平成14年6月6日(2002.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 597173680
 スミスクライン ビーチラム コーポレー
 ション
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19
 101 フィラデルフィア市 フランクリ
 ン プラザ 1番
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤としてのピロリジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(4R)-3-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル}-1,3-チア
 ゾリジン-4-カルボニトリルの塩酸塩;
 (2S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン
 -2-カルボニトリルの塩酸塩;
 (2S)-1-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}ピロ
 リジン-2-カルボニトリルの塩酸塩;
 (4R)-3-{(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-1,3
 -チアゾリジン-4-カルボニトリル 1,1-ジオキシドの塩酸塩;および
 (2S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]ピロリジン-2-カル
 ボニトリルの塩酸塩;
 から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はジペプチジルペプチダーゼII(DPP-II)およびIV(DPP-IV)などのジペプチジ
 ルペプチダーゼを阻害する化合物、その製造方法、およびその治療用途に関する。

【背景技術】

【0002】

ジベプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) は、腎臓、肝臓、および腸などの様々な身体組織に存在するポストプロリン / アラニン分解セリンプロテアーゼである。DPP-IVは、多数の生理学的に重要なペプチド、例えば限定するものではないが、GLP1、GIP、GLP2、GRP、血管作用性腸ペプチド、ペプチドヒスチジンメチオニン、PYY、P物質、 α -カソモルフィン、NPY、PACAP38、プロラクチン、絨毛性ゴナドトロピン、アプロチニン、コルチコトロピン様中葉ペプチド、下垂体アデニリルシクラーゼ活性化ペプチド、(Tyr)メラノスタチン、LD78 (3-70)、RANTES、エオタキシンプロコリパーゼ、エンテロスタチン、バソスタチン1、エンドモルフィン、モルヒセプチン、ストロマ細胞由来因子、マクロファージ由来ケモカイン、顆粒球走化性蛋白-2、およびGHRH/GRFなどの活性を調節すると考えられている。DPP-IVの治療的価値の例として、DPP-IVは色々な代謝性、胃腸性、ウイルス性、および炎症性疾患、例えば限定するものではないが、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、自己免疫疾患、例えば脳脊髄炎、補体介在疾患、例えば糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、および組織の損傷、心身性、抑うつ性および神経精神性疾患、例えば不安、抑うつ、不眠、精神分裂、てんかん、けいれん、および慢性疼痛、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス起因流産（例えば、サイトカイン介在のマウスの流産）などに関与していると考えられている。例えば、DPP-IV (CD26とも呼ばれる) は、T細胞活性化およびHIV感染に介在している (Ohtsuki et al., 2000)。DPP-IV/CD26発現T細胞はHIV感染患者においては優先的に感染すると共に枯渇する (Ohtsuki et al., 2000)。DPP-IV阻害剤は関節炎の動物実験において抗炎症効果を示した (Tanaka et al., 1997)。さらに、DPP-IV阻害は心臓移植後の生存を延長することが示された (Korom et al., 1997)。インビトロの研究では、DPP-IV/CD26発現は皮膚悪性黒色腫の癌進行と相関していることが示唆されている (Van den Oord, 1998)。さらに、DPP-IVは、例えばグルカゴン様ペプチド (GLP) および神経ペプチドY (NPY) などのポリペプチドのアミノ末端で末端から2番目のプロリン / アラニンを開裂することで代謝を調節していると考えられている (Mentlein, 1999)。

【0003】

より具体的には、GLPはグルコース代謝を助けるので、GLPの制御は恐らく糖尿病などの代謝異常の治療に有用である筈である。例えばII型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) または成人発症型糖尿病ともいう) のような糖尿病では、インスリンが絶対的にまたは相対的に不十分であるため高い血糖値になる。II型糖尿病は糖尿病のより多く見られる病態であり、糖尿病をもった人の90%、すなわち約1600万人の米国人がII型である。大部分のII型糖尿病患者は安定しない、時々正常な量のインスリンをつくるが、彼等には、肝細胞および筋細胞にその作用を妨害する異常がある。インスリンは細胞の受容体に結合するがグルコースが中に入っていない、すなわちインスリン抵抗性と呼ばれる病態である。多くのII型糖尿病患者はインスリン抵抗性に打ち勝つだけの十分なインスリンを分泌することができないようである。GLP-1はインスリン分泌を増大させる。従って、GLP-1の制御はインスリン分泌の制御に関連している。その上、GLP-1は肝臓のグルコース生成、胃内容排出、および食物摂取を減じる (Deacon et al., 1995)。さらに、GLP-2は、胃の運動性、栄養吸収、陰窩細胞の増殖とアポトーシス、および腸の透過性に対する腸の粘膜上皮通路作用の完全性を維持する (Drucker, 2001)。

【0004】

DPP-IV阻害剤はGLP-1の作用をより長い時間維持させる (Balka, 1999)。従って、DPP-IV阻害剤は、満腹感、体重減少、およびGLP-1の抗糖尿病効果を促進する可能性がある (Deacon et al., 1995; HolstおよびDeacon, 1998)。例えば、公知化合物であるNVP-DPP728によるDPP-IVの阻害は肥満 Zucker ラットにおいて血漿GLP-1 (2-36アミド) 濃度を増大させると共に経口グルコース耐糖能を改善する。Diabetologia 42: 1324-1331を参照されたい。皮下のおよび静脈内に投与されたGLP-1は、II型糖尿病患者および健康被験者のいずれにおいてもそのNH₂-末端から急速に分解される。Diabetes 44:1126, 1995を参照されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

さらには、DPP-IV阻害剤はGLP-2をより長い時間維持させるので、腸機能不全症および粘膜疾患を治療するのに有用である可能性がある (Hartmann B et al., 2000)。

【 0 0 0 6 】

DPP-IVはGLPの代謝回転を調節する有力なプロテアーゼであるが、類似の基質または阻害因子特異性は同族のプロテアーゼにおいても存在する。同族のセリンプロテアーゼとしては、限定するものではないが、ジペプチジルペプチダーゼ-II (DPP-II)、ジペプチジルペプチダーゼ IV、ジペプチジルペプチダーゼ 8、ジペプチジルペプチダーゼ 9、アミノペプチダーゼ P、線維芽細胞活性化蛋白 (セプラーゼ)、プロリルトリペプチジルペプチダーゼ、プロリルオリゴペプチダーゼ (エンドプロテイナーゼ Pro-C)、アトラクチン (可溶性ジペプチジル-アミノペプチダーゼ)、アシルアミノアシル-ペプチダーゼ (N-アシルペプチドヒドロラーゼ; fMet アミノペプチダーゼ) およびリソソームPro-X カルボキシペプチダーゼ (アンギオテンシナーゼ C、プロリルカルボキシペプチダーゼ) が挙げられる。DPP-IVに類似の基質または阻害因子特異性を持つプロリン開裂メタロペプチダーゼとしては、膜Pro-X カルボキシペプチダーゼ (カルボキシペプチダーゼ P)、アンギオテンシン変換酵素 (ペプチジル-ジペプチダーゼ A マルチペプチダーゼ)、コラゲナーゼ1 (間質性コラゲナーゼ; マトリクスメタロプロテイナーゼ 1; MMP-1; Mco1-A)、ADAM 10 (-セクレターゼ、ミエリン関連ディスインテグリンメタロプロテイナーゼ)、ネプリライシン (アトリオペプチダーゼ; CALLA; CD10; エンドペプチダーゼ 24.11; エンケファリナーゼ)、マクロファージエラスターゼ (メタロエラスターゼ; マトリクスメタロプロテイナーゼ 12; MMP-12)、マトリリシン (マトリクスメタロプロテイナーゼ 7; MMP-7)、および神経溶解素 (エンドペプチダーゼ 24.16; ミクロソームエンドペプチダーゼ; ミトコンドリアオリゴペプチダーゼ) が挙げられる。 <http://merops.iapc.bbsrc.ac.uk/> を参照。

【 0 0 0 7 】

さらに、哺乳動物のセリンペプチダーゼおよびプロリン-開裂メタロペプチダーゼのほかに、他の非哺乳動物プロテアーゼもDPP-IVに類似の基質または阻害因子特異性を持つことがある。そのような非哺乳動物セリンプロテアーゼの非限定的な例としては、プロリルアミノペプチダーゼ (プロリルイミノペプチダーゼ)、IgA1-特異的セリン型プロリルエンドペプチダーゼ (IgA プロテアーゼ、Neisseria、Haemophilus)、ジペプチジルアミノペプチダーゼ A (STE13) (*Saccharomyces cerevisiae*)、ジペプチジルアミノペプチダーゼ B (真菌)、プロリルオリゴペプチダーゼ同族体 (*Pyrococcus*種)、オリゴペプチダーゼ B (*Escherichia coli* アルカリプロテイナーゼ II; プロテアーゼ II)、ジペプチジルアミノペプチダーゼ B1 (*Pseudomonas*種)、ジペプチジル-ペプチダーゼ IV (細菌)、ジペプチジルアミノペプチダーゼ (*Aureobacterium*)、ジペプチジル-ペプチダーゼ IV (昆虫)、ジペプチジル-ペプチダーゼ V、アレルゲンTri t 4 (*Trichophyton tonsurans*)、分泌アラニルDPP (*Aspergillus oryzae*)、ペプチダーゼ II-メス (*Prosopis velutina*)、およびバンブーセリンプロテイナーゼ (*Pleuroblastus hindsii*) が挙げられる。非哺乳動物プロリン-開裂メタロペプチダーゼの非限定的な例としては、ペニシロリシン (真菌酸メタロエンドペプチダーゼ)、プロリン-特異的ペプチジル-ジペプチダーゼ (*Streptomyces*)、コッコリシン (ゲラチナーゼ、*Enterococcus faecalis*)、アミノペプチダーゼ Ey、(鶏卵黄) (apdE g.p.; *Gallus gallus domesticus*)、ガメトリシン (*Chlamydomonas*細胞壁分解プロテアーゼ)、ならびにヘビ毒プロリン-開裂メタロプロテアーゼ類が挙げられる。さらなる参考情報については<http://merops.iapc.bbsrc.ac.uk/> を参照されたい。

【 0 0 0 8 】

ジペプチジルペプチダーゼ II (DPP II) は細胞のリソソームに局在するセリンプロテアーゼであり、リソソーム分解および蛋白代謝回転に関与していると考えられている。DPP-II発現の順位は腎臓>精巣>または=心臓>脳>または=肺臓>脾臓>骨格筋>または=肝臓である (Araki H et al., J Biochem (Tokyo) 2001, 129:279-88)。この発現は、腎臓また

10

20

30

40

50

はリソソーム関連の疾患に用途がありうることを示唆するものである。基質特異性の研究により精製DPP-IIは酸性pH(4.5~5.5)においてアラニンまたはプロリン残基を特異的に加水分解することが示された。DPP-IIは、休止細胞のプロリンジペプチダーゼおよびプロリルカルボキシペプチダーゼに比較して有意な配列相同性ならびに基質特異性をもっており、このことはこれらのプロテアーゼ間において重複する機能が存在しうることを示唆するものである(Araki H et al., J Biochem(Tokyo) 2001, 129:279-88)。

【0009】

本発明は新規なDPP-IIおよび/またはDPP-IV阻害剤ならびにその治療における使用方法およびその製造方法を含む。限定するものではないが、本発明の化合物は色々な代謝性、胃腸性、ウイルス性、および炎症性の疾患を治療するのに有用であると考えられ、例えば限定するものではないが、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、自己免疫疾患、例えば脳脊髄炎、補体介在疾患、例えば糸球体腎炎、脂肪異栄養症、および組織の損傷、心身性、抑うつ性および神経精神性の障害、例えば不安、抑うつ、不眠、精神分裂、てんかん、けいれん、および慢性疼痛、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、ならびにストレス起因流産(例えば、サイトカイン-介在のマウスの流産)などである。

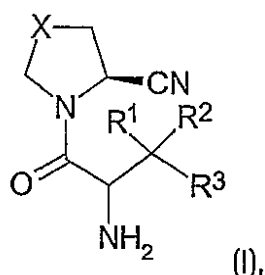
【発明の開示】

【0010】

本発明は次式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物、および医薬的に機能する誘導体を含む。

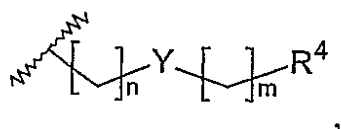
【0011】

【化1】



式中、Xは-S(O)_b-または-CH₂-であり、bは0~2であり、R¹およびR²はそれぞれHであるか、アルキルであるか、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであるか、または結合して、場合によっては1個以上のヘテロ原子を有していてもよい、また1以上の不飽和度を有していてもよい3~14員の環系であり、R¹およびR²が置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである場合はR³はHまたはアルキルであり、R¹およびR²がそうでない場合はR³は

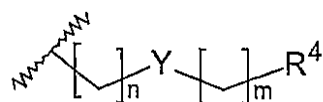
【化2】



であり、この式中nは0~5であり、mは0~12であり、YはS(O)_p、O、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、または結合であり、pは0~2であり、YがS、O、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、または結合である場合はR⁴はR⁵であり、ここでR⁵はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、YがS(O)またはS(O)₂である場合はR⁴はR⁶であり、ここでR⁶はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはシクロアルキルアミノである。

【0012】

1つの実施形態では R^1 および R^2 はそれぞれアルキルであり、 R^3 は
【化3】



である。好ましくはそれぞれのアルキルは C_1 - C_6 アルキルである。より好ましくはそれぞれのアルキルはメチルである。

【0013】

10

本発明に含まれる1つの特定の化合物では、Xが $-S(O)_b-$ であり、bが0であり、nが0であり、mが1であり、Yが $-S(O)_p-$ であり、pが0であり、 R^4 が R^5 であり、 R^5 が置換されていてもよいアリールである。好ましくは R^5 はアルコキシで置換されたフェニルである。

【0014】

本発明に含まれる1つの特定の化合物では、Xが $-CH_2-$ であり、nが0であり、mが1であり、Yが $-S(O)_p-$ であり、pが0であり、 R^4 が R^5 であり、 R^5 が置換されていてもよいアリールである。好ましくは R^5 はアルコキシで置換されたフェニルである。

【0015】

本発明に含まれる1つの特定の化合物では、Xが $-CH_2-$ であり、nが0であり、mが1であり、Yが $S(O)_p$ であり、pが2であり、 R^4 が R^6 であり、 R^6 が置換されていてもよいアリールである。好ましくは R^6 はアルコキシで置換されたフェニルである。

20

【0016】

本発明に含まれる1つの特定の化合物では、Xが $S(O)_b$ であり、bが2であり、nが0であり、mが1であり、Yが $S(O)_p$ であり、pが2であり、 R^4 が R^6 であり、 R^6 が置換されていてもよいアリールである。好ましくは R^6 はアルコキシで置換されたフェニルである。

【0017】

いくつかの実施形態では好ましくは式中の NH_2 基が式中のニトリル弾頭に対してシスである。他の実施形態では好ましくは式中の NH_2 基が式中のニトリル弾頭に対してトランスである。

【0018】

30

本発明の特に好ましい化合物としては、
塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル;
塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイルピロリジン-2-カルボニトリル;
塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイルピロリジン-2-カルボニトリル;
塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル 1,1-ジオキソド;および
塩酸(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]ピロリジン-2-カルボニトリル
が挙げられる。

40

【0019】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の化合物を含む医薬製剤も包含する。より好ましくはこの医薬製剤はさらに医薬的に許容される担体を含む。

【0020】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の化合物を投与することを含んでなる、ポストプロリン/アラニン開裂プロテアーゼの阻害方法も含む。好ましくはこのポストプロリン/アラニン開裂プロテアーゼはセリンプロテアーゼである。このましくはこのセリンプロテアーゼはジペプチジルペプチダーゼである。1つの態様では好ましくはこのジペプチジ

50

ルペプチダーゼはDPP-IIである。別の態様では好ましくはこのジペプチジルペプチダーゼはDPP-IVである。

【0021】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の化合物を投与することを含んでなる、代謝異常、胃腸障害、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、組織の損傷、心身性、抑うつ性、および神経精神性の障害、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス起因流産の治療または予防方法も含む。好ましくは本明細書に記載の本発明の化合物を糖尿病、より好ましくはII型糖尿病を治療または予防するのに投与する。

10

【0022】

本発明はまた、ポストプロリン/アラニン開裂プロテアーゼを阻害する医薬の製造における、本明細書に記載の本発明の化合物の使用も包含する。上記したように、好ましくはこのポストプロリン/アラニン開裂プロテアーゼはセリンプロテアーゼである。より好ましくはこのセリンプロテアーゼはジペプチジルペプチダーゼである。1つの態様では好ましくはこのジペプチジルペプチダーゼはDPP-IIである。別の態様では好ましくはこのジペプチジルペプチダーゼはDPP-IVである。

【0023】

本発明はまた、代謝異常、胃腸障害、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、組織の損傷、心身性、抑うつ性、および神経精神性の障害、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス起因流産を治療または予防する医薬の製造における、本明細書に記載の本発明の化合物の使用も包含する。

20

【0024】

本発明はまた、活性治療用物質として使用される、本明細書に記載の本発明の化合物も包含する。さらに本発明は、セリンプロテアーゼを阻害する医薬の製造に使用される、本明細書に記載の本発明の化合物を包含する。さらに本発明は、代謝異常、胃腸障害、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、組織の損傷、心身性、抑うつ性、および神経精神性の障害、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス起因流産を治療または予防する医薬の製造に使用される、本明細書に記載の本発明の化合物を包含する。

30

【発明を実施するための最良の手段】

【0025】

用語「アルキル」とは、場合によっては置換されていてもよい（複数の置換が許される）直鎖または分岐鎖飽和脂肪族炭化水素を意味する。「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソブチルなどが挙げられる。

【0026】

本明細書で炭素原子の好ましい数は、例えば本明細書で定義のアルキル基を意味する、指定された数の炭素原子を持つ表現「C_x-C_yアルキル」で表わすこととする。同様の表現をその他のものの好ましい範囲に対しても適用することとする。

40

【0027】

用語「アルキレン」とは、場合によっては置換されていてもよい（複数の置換が許される）二価の直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基を意味する。「アルキレン」の例としては、限定するものではないが、メチレン、すなわち-CH₂-が挙げられる。

【0028】

用語「アルケニル」とは、場合によっては置換されていてもよい（複数の置換が許される）、1つ以上の炭素・炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味す

50

る。例としては、限定するものではないが、ビニルなどが挙げられる。

【0029】

本明細書で用いる場合用語「アルケニレン」とは、場合によっては置換されていてよい（複数の置換が許される）、1つ以上の炭素・炭素二重結合を有する二価の直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基を意味する。「アルケニレン」の例としては、限定するものではないが、ビニレン、すなわち-CH=CH-が挙げられる。

【0030】

本明細書で用いる場合用語「アルキニル」とは、場合によっては置換されていてよい（複数の置換が許される）、1つ以上の三重結合を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味する。本明細書で用いる「アルキニル」の例としては、限定するものではないが、エチニルなどが挙げられる。

10

【0031】

本明細書で用いる場合用語「アルキニレン」とは、さらに置換されていてよい（複数の置換が許される）、少なくとも1つの炭素・炭素三重結合を有する二価の直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基を意味する。「アルキニレン」の例としては、限定するものではないが、エチニレン、すなわち-C≡C-が挙げられる。

【0032】

用語「アリール」とは、例えばフェニルのような、置換されていてよいベンゼン環系などの芳香族環系を意味する。この用語は、1以上の場合によっては置換されていてよいベンゼン環が、例えばアントラセン、フェナントレン、またはナフタレンの環系を形成する縮合系も包含する。またこの用語は、置換されていてよい（複数の置換が許される）1以上の環と任意のアルキレンリンカー、例えばC₁-C₆アルキレンとを有しており、このリンカーを介してアリール基が結合し得るものも包含する。「アリール」基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ベンジル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル、ならびにこれらの置換された誘導体が挙げられる。

20

【0033】

用語「ヘテロアリール」とは、単環式芳香族環系または、2つ以上の芳香族環を有する縮合二環式芳香族環系を意味する。これらのヘテロアリール環は1個以上の窒素原子、硫黄原子、および/または酸素原子を有しており（ヘテロ原子の置換としてN-オキシド、S-オキシド、およびジオキシドが許される）、ヘテロ環は場合によっては置換されていてよい（複数の置換が許される）。この用語は置換されていてよい（複数の置換が許される）1以上の環と例えばC₁-C₆アルキレンのような任意のアルキレンリンカーとを有しており、このリンカーを介してヘテロアリール基が結合し得るものも包含する。本明細書で用いる「ヘテロアリール」基の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、ならびにこれらの置換された変形体が挙げられる。

30

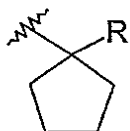
【0034】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」とは単環式または二環式炭化水素環系を意味し、これはさらに置換されていてよく（複数の置換が許される）、場合によってはアルキレンリンカーを有していて、このリンカーを介してそのシクロアルキルが結合し得る。「シクロアルキル」基の例としては、限定するものではないが、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、およびシクロヘプチルが挙げられる。置換される場合、本発明のシクロアルキル基にとっての1つの好ましい置換基位置は「1-位」である。図説すると、限定するものではないが、置換基の好ましい位置は、置換基を「R」として表わして次式中に示す。

40

【0035】

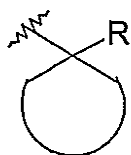
【化 4】



より一般的には次式で表される。

【 0 0 3 6 】

【化 5】



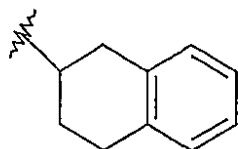
10

用語「シクロアルキル」は、例えばヒドリンダン、デカリン、またはアダマンチルなどの橋架けまたは縮合環系も包含する。また、例えばシクロヘキシルなどのシクロアルキルがベンゼン環などの芳香族環と縮合して以下のような基を形成しているシクロアルキル/アリール縮合系もこの用語に含まれる。

【 0 0 3 7 】

20

【化 6】



【 0 0 3 8 】

本明細書で用いる用語「ヘテロ環式」または用語「ヘテロシクリル」とは、好ましくは 3 ~ 12 員の、飽和または 1 以上の不飽和度を持つヘテロ環を意味する。これらのヘテロ環は、窒素原子、硫黄原子、および/または酸素原子のような 1 以上のヘテロ原子を有しており、この場合ヘテロ原子の置換として N-オキシド、S-オキシド、およびジオキシドが許される。本明細書で用いるヘテロ環基は場合によっては置換されていてもよく（複数の置換が許される）、また C_1 - C_6 アルキレンのような任意のアルキレンリンカーを有していて、このリンカーを介してそのヘテロシクリル基の結合を行うことができる。このような環は場合によっては 1 以上の他の「ヘテロ環式」環、アリール環、またはシクロアルキル環に縮合していてもよい。「ヘテロ環式」の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェンなどが挙げられる。

30

40

【 0 0 3 9 】

用語「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いる用語「アルコキシ」とは基-OR_a（式中 R_a は本明細書で定義されたアルキルである）を意味する。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いる用語「アミノ」とは基-NH₂を意味する。

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いる用語「アルキルアミノ」とは基-N(R_a)₂（式中 1 つの R_a は本明細書で定義されたアルキルであり、もう 1 つの R_a は独立に H または本明細書で定義されたアルキ

50

ルである)を意味する。

【0043】

本明細書で用いる用語「シクロアルキルアミノ」とは基- $N(R_a)_2$ (式中1つの R_a は本明細書で定義したシクロアルキルであり、もう1つの R_a は独立にHまたは本明細書で定義したシクロアルキルである)を意味する。

【0044】

本明細書で用いる用語「アリアルアミノ」とは基- $N(R_a)_2$ (式中1つの R_a はアリアルであり、もう1つの R_a は独立にHまたは本明細書で定義したアリアルである)を意味する。

【0045】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリアルアミノ」とは基- $N(R_a)_2$ (式中1つの R_a はヘテロアリアルであり、もう1つの R_a は独立にHまたは本明細書で定義したヘテロアリアルである)を意味する。

【0046】

また、本明細書を通して用いる表現「場合によっては置換された」とは、アシル；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；シアノ；ハロゲン；ハロアルキル；ヒドロキシ；ニトロ；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいアリアル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリアル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいアリアルスルホニル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリアルスルホニル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいアリアルオキシ；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリアルオキシ； $-R^1OR^4$ ；または $-NR^4R^5$ (これらの式中 R^1 はそれぞれアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立にH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、またはヘテロアリアルスルホニルから選択され、この場合そのようなアリアルまたはヘテロアリアルはそれぞれ1以上のアシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロで置換されていてもよいし、あるいは R^4 および R^5 は結合して、場合によってはさらなるヘテロ原子を有し、場合によっては1以上の不飽和度を有し、場合によってはアシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロでさらに置換されていてもよい環を形成していてもよい)による1つ以上の任意の置換を意味する。

【0047】

本発明の化合物は、多形現象と呼ばれる特性、すなわち複数の形態に結晶化する能力を有することがある。全ての多形形態(「多形体」)は本発明の範囲内である。多形現象は一般に温度もしくは圧力またはその両者の変化に対する応答として起こりえ、また結晶化過程における変動からも起こりえる。多形体は、X線回折パターン、溶解度、および融点のような当技術分野で公知の種々の物理的特性により区別することができる。

【0048】

本明細書に記載された化合物の一部は1つ以上のキラル中心を有しているか、またはその他複数の立体異性体として存在することができる場合がある。本発明の範囲には純粋な立体異性体ならびに、精製された鏡像異性体/ジアステレオマー混合物または鏡像異性体

10

20

30

40

50

的ノジアステレオマー的に濃縮された混合物のような立体異性体の混合物も入る。本発明の化合物の個々の異性体自体ならびにそれらの完全または部分的平衡化混合物もまた本発明の範囲内に入る。本発明は上記の式で表される本化合物の個々の異性体を、1つ以上のキラル中心が反転しているそれらの異性体との混合物として包含する。

【0049】

上記したように、本発明は本発明の化合物の塩、溶媒和物、および医薬的に機能する誘導体を包含する。塩としては付加塩、金属塩、またはアルキル化されていてもよいアンモニウム塩が挙げられる。そのような塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、10 磷酸、硫酸、トリフロロ酢酸、トリクロロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、マンデル酸、安息香酸、ケイヒ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ピクリン酸などの塩が挙げられる。さらなる塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。なおさらなる塩としては酢酸塩、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、臭化物、エデト酸カルシウム塩、ショウノウスルホン酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシラート、フマル酸塩、グルセプテート、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、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、20 乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸モノカリウム塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミン、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシル酸塩、トリエチオグライド、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が挙げられる。塩に関するものとしてはJournal of Pharmaceutical Science ; 1997 ; 66 ; 2も参照されたい（参照により本明細書に組み入れる）。

【0050】

本明細書で用いる用語「溶媒和物」とは溶質またはその塩もしくは医薬的に機能する誘導体と溶媒によって形成される可変化学量論量の複合体を意味する。そのような溶媒は本発明の目的のためには溶質の生物学的活性を妨害するものであってはならない。溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げら30 れる。好ましくは用いる溶媒は医薬的に許容される溶媒である。医薬的に許容される溶媒の例としては、水、エタノール、および酢酸が挙げられる。

【0051】

用語「医薬的に機能する誘導体」とは、哺乳動物に投与したとき本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残基を（直接または間接的に）提供することができる例えばエステルまたはアミドなどの本発明の化合物の医薬的に許容される誘導体を意味する。そのような誘導体は必要以上の実験をすることなく当業者には分っているものである。とは35 いうものの、医薬的に機能する誘導体を教示するものとしてBurger's Medicinal ChemistryおよびDrug Discovery、5th Edition、Vol 1: PrinciplesおよびPractice（参照により本明細書に組み入れることとする）の教示を参照されたい。

【0052】

本発明の化合物は生の化学物質として投与することもできるが、好ましくは本発明の化合物は当技術分野で周知のように、医薬製剤中の活性成分として提供する。従って、本発明にはさらに、1以上の医薬的に許容される担体と一緒に本発明の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは医薬的に機能する誘導体を含む医薬製剤が包含される。場合によっては、本医薬製剤には他の治療的および/または予防的（「活性」）成分を含ませることも40 できる。例えば、本発明の化合物を、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進薬、またはインスリン増感薬などの1以上の他の抗糖尿病薬と組み合わせることができる。 α -グルコシダーゼ阻害薬の非限定的な例としてはアカルボース、エミグリテート、ミグリトール、およびバグリボースが挙げられる。ピグアナイド50

剤の非限定的な例としては、メトホルミン、ブホルミン、およびフェンホルミンが挙げられる。インスリン分泌促進薬の非限定的な例としてはスルホニル尿素が挙げられる。インスリン増感薬の非限定的な例としては、例えばActos (商標)およびAvandia(商標)などのPPAR- α 作動薬のようなペルオキシソーム増殖薬活性化受容体(PPAR)リガンドが挙げられる。

【0053】

本発明の剤形としては、経口、経頬、非経口、経皮、吸入、鼻腔内、経粘膜、埋め込み、または直腸投与用に特に剤形化されたものが挙げられる。種々の投与の中でも経口投与が通常好ましい。経口投与用タブレット、カプセル、およびキャプレットには、結合剤、増量剤、潤滑剤、崩壊剤、および/または湿潤剤を含ませてもよい。結合剤の非限定的な例としては、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン粘液、またはポリビニルピロリドン(PVP)が挙げられる。増量剤の非限定的な例としては、例えばラクトース、糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトールが挙げられる。潤滑剤の非限定的な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカが挙げられる。崩壊剤の非限定的な例としては、例えばジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。湿潤剤の非限定的な例としてはラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。タブレットはさらに当技術分野で公知の方法によりコーティングしてもよい。

【0054】

別の形態として、本発明の化合物を、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、またはエリキシルなどの経口用液体製剤中に組み込んでもよい。さらに、本発明の化合物を含有する製剤を、使用前に水またはその他の適当なビヒクルと一緒に構成される乾燥製品として提供することもできる。液体製剤は慣用の添加剤を含んでもよい。そのような添加剤の非限定的な例としては、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂などの懸濁剤が挙げられる。さらには、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシアなどの乳化剤、アーモンドオイル、ヤシ油、油状エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコールなどの非水性ビヒクル（これらは食用油を含んでもよい）が入っていてもよい。さらに、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、またはソルビン酸などの保存剤を本製剤中に組み込んでもよい。本製剤は例えばカカオ脂またはその他のグリセリドなどの慣用の座薬用基剤を含有する座薬として剤形化することもできる。

【0055】

さらには、本発明の製剤は注射または連続輸液による非経口投与用に剤形化することもできる。注射用の製剤は懸濁液、溶液、または油性もしくは水性ビヒクル中のエマルジョンの形態をとることができ、また懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化用試剤を含んでもよい。別の形態として、本活性成分は、使用前に適当なビヒクル、例えば滅菌された発熱物質なしの水と一緒に構成される粉末形態であってもよい。

【0056】

本発明の製剤はデポ製剤として剤形化することもできる。このような長期間作用する製剤は埋め込み、例えば皮下または筋内的埋め込みにより、あるいは筋内注射により投与することができる。従って本発明の化合物を、許容される油中のエマルジョン、イオン交換樹脂などの適当な高分子性または疎水性材料で製剤化することができ、あるいはやや溶けにくい塩などのやや溶けにくい誘導体として製剤化することができる。

【0057】

医薬製剤は、単位用量当り所定量の活性成分を含有する単位用量の形態で提供することができる。そのような1つの単位には、治療される病状、投与の経路、ならびに患者の年齢、体重および健康状態に応じて本発明の化合物の一定量を含有させることができる。そのような量の例として活性成分を約0.1~約99.9%含有する製剤が挙げられる。好ましい単位用量製剤は、例えば活性成分の1日用量、あるいはその適当な分割用量のような所定

の用量を含有するものである。そのような医薬製剤は製薬技術分野で周知の方法により製造することができる。

【0058】

本明細書で用いる用語「有効量」とは、例えば研究者または臨床医が求める組織、器官系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を引き起こすと考えられる薬剤または医薬の量を意味する。さらに、用語「治療的に有効な量」とは、そのような量を受けていない対照の被験者と比較して、それよりも一層よい治療、治癒、予防、または疾患、障害、もしくは副作用の改善、あるいは疾患または障害の進行速度の低下をもたらす量を意味する。この用語には正常な生理学的機能を高くするのに有効な量もその範囲内に含まれる。

10

【0059】

本発明の化合物の治療的に有効な量は数多くの因子、例えば被験動物の年齢と体重、治療を必要としている正確な病状とその重大度、製剤の内容、および投与の経路などに依存するものと考えられる。治療の有効量は最終的には担当の医師または獣医の判断に委ねられるものとする。本発明の化合物の塩もしくは溶媒和物、または医薬的に機能する誘導体の有効量は本発明の化合物自体の有効量に比例するものとして決定することができる。投薬量決定は種々の代謝性、胃腸性、ウイルス性、および炎症性の疾患、例えば限定するものではないが、糖尿病、肥満症、高脂血症、皮膚または粘膜疾患、乾癬、腸窮迫、便秘症、脳脊髄炎などの自己免疫疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、および組織の損傷などの補体介在疾患、HIV感染、アレルギー症、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、およびストレス起因流産（例えば、サイトカイン介在のマウスの流産）などの治療または予防目的に対するDPP-IVの適切な阻害に依存して変わりうる。

20

【0060】

本発明の化合物を上記の用量範囲で投与する場合毒物学上の作用は適応 / 予期されない。

【0061】

本発明は、本明細書に記載された特定の群および好ましい群の全ての組み合わせを包含するものと解釈すべきである。この明細書および特許請求の範囲がその一部をなす本出願は以降の出願に対して優先権主張の基礎として使用しうる。そのような以降の出願の特許請求の範囲は本明細書に記載された特徴または特徴の組み合わせでありうる。それらは化合物、組成物、製法、または使用特許の形をとり得、例えば限定するものではないが、特許請求の範囲に記載の請求項を含みうる。

30

【実施例】

【0062】

以下実施例により本発明の態様を説明するが、本発明を限定するものと解釈すべきでない。これらの製法、反応系列および実施例で用いられる、本明細書で用いる記号および記法は現代の科学雑誌、例えばJournal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistryで用いられているものと一致している。特に断らない限り全ての出発原料は供給業者から入手し、さらに精製することなく使用した。

40

【0063】

^1H NMRスペクトルはVarian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400計測装置、またはGeneral Electric QE-300に記録した。化学シフトは百万部当りの部(ppm、単位)で表した。結合定数はヘルツ(Hz)の単位である。分割パターンは見掛けの多重度を表し、s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(幅広)として表されている。

【0064】

低解像度マスマスペクトル(MS)をJOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、またはSCIEX-APIiii分光器に記録し、高解像度MSをJOEL SX-102A分光器により得た。全てのマスマスペクトルはエレクトロスプレーイオン化(ESI)法、化学イオン化(CI)法、電子衝撃(EI)法または高速原子衝撃(FAB)法により得た。赤外線(IR)スペクトルは1-mm NaClセルを用いてNicolet

50

510 FT-IR分光器により得た。全ての反応を0.25mm E. Merckシリカゲル板(60F-254)上の薄層クロマトグラフィーによりUV光線、5%エタノール性ホスホモリブデン酸またはp-アニスアルデヒド溶液で可視化してモニターした。フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲル(230-400メッシュ、Merck)上で行った。旋光度はPerkin Elmer Model 241 Polarimeterにより得た。融点はMel-Temp II装置を使って求め、補正は行わなかった。

【0065】

さらに本発明の特定の化合物を同定するためにIUPAC名を併記した。ここで記載されるIUPAC名は断じて本発明の範囲を限定するものでない。

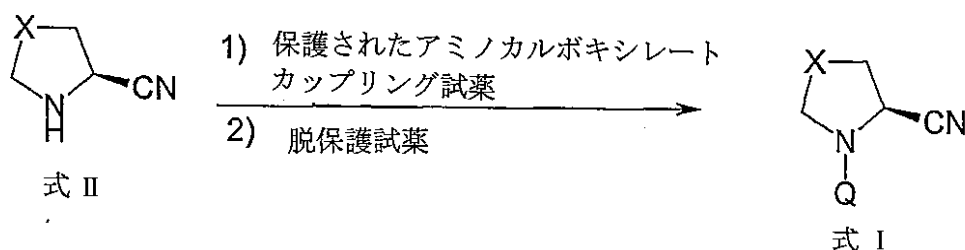
【0066】

実験

本発明により以下のように、標準的なカップリング条件下、例えばHATU、DMF、Hunigs塩基で、式IIの化合物を、本明細書では一般化してアミノカルボキシレートとして表される -アミノカルボキシレートまたは -アミノ活性化カルボキシレートと反応させることにより本発明の化合物の1つの実施形態を調製することができる。

【0067】

【化7】



より具体的には、式IIの化合物を、アミノカルボキシレートが例えばその -窒素において適当な保護基、例えばt-ブチルカルボキシ保護基で適切に保護されたアミノカルボキシレートと反応させることができる。

【0068】

別の実施形態では、式IIの化合物を、アミノ活性化カルボキシレートが例えばその -窒素において適当な保護基、例えばt-ブチルカルボキシ保護基で適切に保護されたアミノ活性化カルボキシレート、例えばN-ヒドロキシスクシンイミドエステルまたは酸塩化物と反応させることができる。適当な条件下、例えばt-ブチルカルボキシを脱離させるトリフルオロ酢酸で保護基を脱離させると式(I)の化合物が生成する。

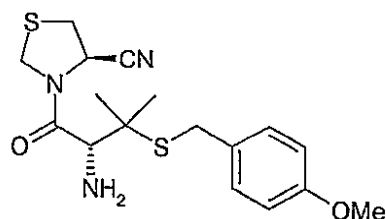
【0069】

本発明の化合物の調製に使用されるアミノカルボキシレートの調製についてさらに詳しくはWO 95/15309およびWO 98/19998を参照することができる(それぞれを参照によりそのような反応体の調製に関するものとして本明細書に組み入れる)。

【0070】

実施例 1

【化8】



【0071】

塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル-1,3-チ

アゾリジン-4-カルボニトリル

A. t-ブチル (1R)-1-[(4R)-4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾリジン-3-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバマート

DMF (8mL) 中のN-BOC-L-Pen(MOB)-OH (300mg、0.812ミリモル) の攪拌溶液に塩酸(4R)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (149mg、0.812ミリモル)、HATU (309mg、0.812ミリモル)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.424mL、2.44ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。水 (8mL) を加え、その反応混合物を5倍量のEtOAcで抽出した。合わせた抽出液を水、飽和CuSO₄、ブラインで洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:EtOAc) にかける化合物A 288mg (収率74%) を無色の油状物として得た。

10

【0072】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.18 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.9 (br s, 1H)、6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.52 (br s, 1H)、5.41 (d, J=9.4 Hz, 1H)、5.10 (dd, J=6.9, 2.8 Hz, 1H)、4.87 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.70 (m, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.43 (d, J=14.1 Hz, 1H)、3.15 (dd, J=11.7, 7.0 Hz, 1H)、1.45 (s, 3H)、1.43 (s, 9H)、1.41 (s, 3H) ppm。

【0073】

B. t-ブチル (1R)-1-[(4R)-4-シアノ-1,3-チアゾリジン-3-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバマート

CH₂Cl₂ (6mL) 中の化合物A (288mg、0.595ミリモル) の攪拌溶液に無水トリフルオロ酢酸 (0.168mL、1.19ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (2:1 ヘキサン:EtOAc) により精製して化合物B 84mg (収率30%) を無色の油状物として得た。

20

【0074】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.28 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.40 (d, J=8.9 Hz, 1H)、5.29 (dd, J=5.6, 3.7 Hz, 1H)、4.90-4.83 (m, 2H)、4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.33-3.26 (m, 2H)、1.44 (s, 3H)、1.43 (s, 9H)、1.40 (s, 3H) ppm。

【0075】

C. 塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル

30

1,4-ジオキサン (1mL) 中の化合物B (84mg、0.18ミリモル) の攪拌溶液に1,4-ジオキサン (1.0mL、4.0ミリモル) 中のHCl 4.0M溶液を加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物をEt₂Oで摩砕して薄黄色固形物を生成させた。この固形物を真空中で濾過し、数倍量のEt₂Oで洗い、真空中で乾燥させて粗生成物45mg (収率62%) を得た。この物質を半分取型HPLC (水中アセトニトリル10%が10分で水中アセトニトリル90%となる勾配) により精製したあとEt₂O中のHCl 2.0Mで再塩処理して化合物C 5mg (全収率7%) を薄黄色固形物として得た。

【0076】

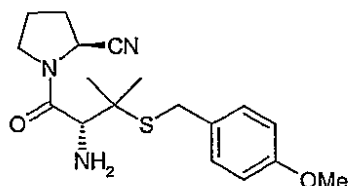
¹H NMR (MeOH-d₄) 400 MHz 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.88 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.29 (t, J=5.5 Hz, 1H)、4.74 (d, J=9.2 Hz, 1H)、4.61 (d, J=9.2 Hz, 1H)、4.17 (s, 1H)、3.91 (dd, J=26.7, 12.7 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.51-3.42 (m, 2H)、1.57 (s, 3H)、1.44 (s, 3H) ppm。

40

【0077】

実施例 2

【化 9】



【 0 0 7 8 】

塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイルピロリジン-2-カルボニトリル

10

A. t-ブチル(1R)-1-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバマート

DMF (6mL) 中のN-BOC-L-Pen(MOB)-OH (200mg、0.541ミリモル) の攪拌溶液に(2S)-ピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート (この化合物は前にBioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1163, Ashworth, D. M. et al. に報告されているようにして調製したが、この文献はその意味において参照により本明細書に組み込む) (145mg、0.541ミリモル)、HATU (206mg、0.541ミリモル)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.380mL、2.164ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で約60時間攪拌した。水 (6mL) を加え、反応混合物を4倍量のEtOAcで抽出した。合わせた抽出液を水、飽和CuSO₄、ブラインで洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:EtOAc) にかける化合物A 213mg (収率84%) を無色油状物として得た。

20

【 0 0 7 9 】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.27 (d, J=8.9 Hz, 2H)、6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.44 (d, J=9.3 Hz, 1H)、4.82-4.79 (m, 1H)、4.52 (d, J=9.5 Hz, 1H)、3.91-3.83 (m, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.77 (s, 3H)、2.29-2.10 (m, 4H)、1.43 (s, 12H)、1.40 (s, 3H) ppm。

【 0 0 8 0 】

B. (2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイルピロリジン-2-カルボニトリル

CH₂Cl₂ (4mL) 中の化合物A (213mg、0.452ミリモル) の攪拌溶液にTFA (1mL) を加えた。この反応系を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、その粗製油状物をEtOAc中に再溶解させ、飽和NaHCO₃で洗った。その水相を3倍量のEtOAcで再抽出した。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、デカンテーションし、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 MeOH 5% (NH₃ 2% と一緒)) による精製により化合物B 75mg (収率45%) を白色泡状物として得た。

30

【 0 0 8 1 】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H)、4.77-4.75 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.74 (s, 2H)、3.63-3.46 (m, 3H)、2.26-2.07 (m, 4H)、1.91 (br s, 2H)、1.45 (s, 3H)、1.36 (s, 3H) ppm。

【 0 0 8 2 】

C. 塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-3-メチルブタノイルピロリジン-2-カルボニトリル

化合物B (75mg、0.215ミリモル) が入っているフラスコにジエチルエーテル (4mL) を加えた。アセトン数滴を加えて溶液を均質化させた。Et₂O (1.0mL) 中のHCl 2.0Mの溶液を加え、その反応混合物を室温で5分間攪拌した。この間に白色固形物が沈殿した。混合物を真空中で濃縮して乾燥物とし、その固形物を一晩高真空下で乾燥させて化合物C 73mg (収率88%) を白色固形物として得た。

40

【 0 0 8 3 】

¹H NMR (D₂O) 400 MHz 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.88 (d, J=8.4 Hz, 2H)、4.69-4.66 (m, 1H)、3.87-3.74 (m, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.56-3.50 (m, 1H)、3.32-3.26 (m, 1H)

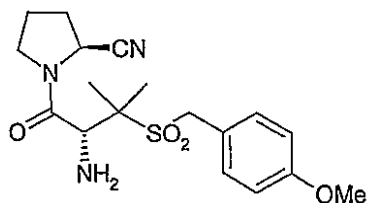
50

、2.28-2.12 (m, 2H)、2.09-1.99 (m, 1H)、1.96-1.89 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.29 (s, 3H) ppm。

【0084】

実施例3

【化10】



10

【0085】

塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルピロリジン-2-カルボニトリル

A. t-ブチル(1R)-1-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバマート

0 のクロロホルム (20mL) 中のt-ブチル (1R)-1-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバマート (427mg、0.905ミリモル) の攪拌溶液に固体m-CPBA (1.56g、9.05ミリモル) を一回で加えた。この反応混合物を0 で30分間、そのあと室温で14時間攪拌した。この間に反応混合物は薄紫色から無色ないし薄黄色に変わった。反応混合物を1M NaOHで洗い、分離した。水相をクロロホルムで再抽出し、合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:EtOAc) による精製により化合物A 355mg (収率82%) を白色固形物として得た。

20

【0086】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.32 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.88 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.49 (d, J=9.6 Hz, 1H)、5.15 (d, J=9.9 Hz, 1H)、4.76-4.73 (m, 1H)、4.22 (s, 2H)、3.93-3.88 (m, 1H)、3.82-3.78 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、2.29-2.12 (m, 4H)、1.55 (s, 3H)、1.47 (s, 3H)、1.42 (s, 9H) ppm。

30

【0087】

B. (2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルピロリジン-2-カルボニトリル

CH₂Cl₂ (6.5mL) 中の化合物A (355mg、0.740ミリモル) の攪拌溶液にTFA (1.5mL) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、そのあと真空中で濃縮した。EtOAc中に再溶解後、その反応混合物を飽和NaHCO₃で洗った。水相を3倍量のEtOAcで再抽出し、合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、デカンテーションし、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中MeOH 5%(NH₃ 2%と一緒に) による精製により化合物B 74mg (収率27%) を薄黄色油状物として得た。

【0088】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.78-4.75 (m, 1H)、4.62 (d, J=13.4 Hz, 1H)、4.39 (s, 1H)、4.35 (d, J=13.3 Hz, 1H)、3.82-3.77 (m, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.68-3.62 (m, 1H)、2.32-2.14 (m, 4H)、1.62 (s, 3H)、1.39 (s, 3H) ppm。

40

【0089】

C. 塩酸(2S)-1-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルピロリジン-2-カルボニトリル

化合物B (74mg、0.198ミリモル) が入っているフラスコにジエチルエーテル (4mL) を加えた。アセトンおよびCH₂Cl₂数滴を加えて溶液を均質化させた。Et₂O (2.0mL) 中のHCl 2.0M溶液を加え、その反応混合物を室温で5分間攪拌した。この間に白色固形物が沈殿し

50

た。この混合物を真空中で濃縮して乾燥物とし、この固形物を一晩高真空下で乾燥させて化合物C 66mg (収率80%) を白色固形物として得た。

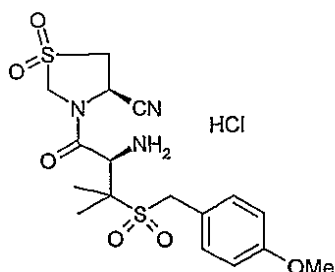
【0090】

^1H NMR (D_2O) 400 MHz 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、4.75-4.71 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.66-3.59 (m, 2H)、2.27-2.17 (m, 2H)、2.09-1.94 (m, 2H)、1.63 (s, 3H)、1.47 (s, 3H) ppm。

【0091】

実施例 4

【化11】



【0092】

塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

A. t-ブチル(1R)-1-[(4R)-4-シアノ-1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジン-3-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-2-メチルプロピルカルバマート

クロロホルム (8mL) 中のt-ブチル (1R)-1-[(4R)-4-シアノ-1,3-チアゾリジン-3-イル]カルボニル-2-[(4-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピルカルバマート (151mg、0.324ミリモル) の攪拌溶液にm-CPBA (560mg、3.24ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を次に1M NaOHで洗い、分離した。水層をクロロホルムで再抽出し、その合わせた抽出液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:EtOAc) による精製により化合物A 121mg (収率70%) を白色固形物として得た。

【0093】

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、5.50-5.42 (m, 2H)、5.21-5.12 (m, 1H)、4.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、4.71 (d, $J=11.5$ Hz, 1H)、4.29-4.20 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.62-3.45 (m, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.52 (s, 3H)、1.43 (s, 9H) ppm。

【0094】

B. (4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

CH_2Cl_2 (2.0mL) 中の化合物A (121mg、0.228ミリモル) の攪拌溶液にTFA (0.5mL) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、そのあと真空中で濃縮した。EtOAc中に再溶解させたあと、その反応混合物を飽和 NaHCO_3 で洗った。水層を3倍量のEtOAcで再抽出し、その合わせた抽出液を MgSO_4 で乾燥させ、デカンテーションし、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中MeOH 2%(NH_3 2%と一緒に) から CH_2Cl_2 中MeOH 5%(NH_3 2%と一緒に) までの勾配) による精製により化合物B 48mg (収率49%) を薄黄色油状物として得た。

【0095】

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz (主要rotomer) 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、5.52 (dd, $J=8.1$ 、5.2 Hz, 1H)、4.91 (d, $J=11.6$ Hz, 1H)、4.56 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、4.53 (d, $J=11.1$ Hz, 1H)、4.32-4.06 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.60-3.51 (m, 2H)、1.99 (br s, 2H)、1.57 (s, 3H)、1.40 (s, 3H) ppm。

【0096】

C. 塩酸(4R)-3-(2R)-2-アミノ-3-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-3-メチルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

化合物B (48mg、0.112ミリモル)が入ったフラスコにジエチルエーテル(4mL)を加えた。アセトン数滴を加えて溶液を均質化させた。Et₂O(1.0mL)中のHCl 2.0M溶液を加え、その反応混合物を室温で5分間攪拌した。この間に白色固形物が沈殿した。この混合物を真空中で濃縮して乾燥物とし、この固形物を一晩高真空下で乾燥させて化合物C 36mg(収率86%)を白色固形物として得た。

【0097】

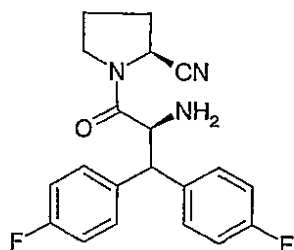
¹H NMR (D₂O) 400 MHz 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.95 (d, J=8.0 Hz, 2H)、5.62-5.59 (m, 1H)、4.98 (d, J=11.5 Hz, 1H)、4.88 (d, J=11.3 Hz, 1H)、4.70 (s, 1H)、4.59-4.51 (m, 2H)、3.99-3.87 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、1.64 (s, 3H)、1.52 (s, 3H) ppm。

10

【0098】

実施例 5

【化12】



20

【0099】

塩酸(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]ピロリジン-2-カルボニトリル

A. t-ブチル(1S)-1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]-2-オキシエチルカルバマート

DMF (12mL)中の(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸(475mg、1.26ミリモル;この化合物の調製については後述する)の攪拌溶液に(2S)-ピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート(338mg、1.26ミリモル)、HATU(479mg、1.26ミリモル)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.658mL、3.78ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、そのあと水(10mL)で希釈した。反応混合物を4倍量のEtOAcで抽出し、その合わせた抽出液を水、ブラインで洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン:EtOAc)にかけて化合物A 335mg(収率58%)を白色泡状物として得た。

30

【0100】

¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz 7.31-7.25 (m, 2H)、7.21-7.16 (m, 2H)、7.05-6.96 (m, 4H)、5.05-4.96 (m, 2H)、4.62 (t, J=5.5 Hz, 1H)、4.40 (d, J=11.0 Hz, 1H)、3.57 (q, J=9.0 Hz, 1H)、2.75-2.70 (m, 1H)、2.10-2.05 (m, 2H)、1.97-1.88 (m, 1H)、1.81-1.70 (m, 1H)、1.33 (s, 9H) ppm。

40

【0101】

B. (2S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]ピロリジン-2-カルボニトリル

CH₂Cl₂ (7mL)中の化合物A(300mg、0.659ミリモル)の攪拌溶液にTFA(0.507mL、6.59ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、そのあと真空中で濃縮した。反応混合物をEtOAc中に再溶解させ、飽和NaHCO₃で洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中MeOH 3%(NH₃ 2%と一緒に)による精製により化合物B 129mg(収率55%)を白色固形物として得た。

【0102】

50

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz 7.33-7.30 (m, 2H)、7.22-7.19 (m, 2H)、7.09 (t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.98 (t, $J=8.6$ Hz, 2H)、4.65 (dd, $J=7.7$, 3.5 Hz, 1H)、4.30 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)、4.09 (d, $J=10.1$ Hz, 1H)、3.37 (q, $J=9.0$ Hz, 1H)、2.67 (dt, $J=8.6$, 3.6 Hz, 1H)、2.22-2.00 (m, 4H)、1.96-1.87 (m, 1H)、1.81-1.70 (m, 1H) ppm。

【0103】

C. 塩酸(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]ピロリジン-2-カルボニトリル

化合物B (129mg, 0.363ミリモル)が入ったフラスコにジエチルエーテル (6mL) を加えた。アセトン数滴を加えて溶液を均質化させた。 Et_2O (2.0mL) 中のHCl 2.0M溶液を加え、その反応混合物を室温で5分間攪拌した。この間に白色固形物が沈殿した。固形物を真空濾過によりガラスフリット上に回収し、一晚高真空下で乾燥させて化合物C 117mg (収率82%) を白色固形物として得た。

【0104】

^1H NMR (D_2O) 400 MHz 7.52-7.45 (m, 2H)、7.31-7.24 (m, 2H)、7.10 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)、6.98 (t, $J=7.9$ Hz, 2H)、4.83 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)、4.60-4.54 (m, 1H)、4.41 (d, $J=11.1$ Hz, 1H)、3.44-3.34 (m, 1H)、2.78-2.69 (m, 1H)、2.12-2.01 (m, 1H)、1.97-1.87 (m, 1H)、1.83-1.72 (m, 1H)、1.58-1.46 (m, 1H) ppm。

【0105】

(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸 (上記実施例5で言及されたもの)の調製

A. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

0 のn-ブチルリチウム (2.5M 46mL, 115ミリモル)の無水THF (80mL) 溶液にジイソプロピルアミン (11.13g, 115ミリモル) を滴下で加え、その溶液を10分間攪拌した。溶液を0 に保ち、酢酸 (2.64g, 44ミリモル) を滴下で加え、その混合物を10分間攪拌し、そのあとそれを50 に加熱した。30分後大量の沈殿物が生成したのでその溶液を冷却させた。THF (50mL, 無水) 中4,4'-ジフルオロベンゾフェノン (9.6g, 0.044モル) 溶液を0 で加え、その溶液を室温で一晩攪拌した。水 (100mL) およびジエチルエーテル (100mL) を加え、その水層を分離し、1M HClでpH 3に酸性化した。有機層を酢酸エチルで抽出し (3 × 200mL)、そのあと MgSO_4 で乾燥させた。濾過および真空中での溶媒の除去により粗製白色固形物を得、これを冷 CHCl_3 で洗って痕跡量のベンゾフェノンを除去することができた。この固形物を高真空下で乾燥させて化合物A 5.63g (20.2ミリモル、収率46%) を白色固形物として得た。

【0106】

^1H NMR (d_6 -DMSO) 400 MHz 12.4 (s(br), 1H)、7.48-7.39 (m, 4H)、7.19-7.02 (m, 4H)、5.91 (s(br), 1H)、3.25 (s, 2H) ppm。

【0107】

B. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)アクリル酸

酢酸 (50mL, V/V) 中の硫酸の20%溶液に化合物A (5.6g, 20.2ミリモル)を加え、その混合物を30分間室温で攪拌した。この溶液に H_2O (500mL) を加え、その有機相を酢酸エチルで抽出し (3 × 150mL)、そのあと MgSO_4 で乾燥させた。濾過および真空中での溶媒の除去により白色固形物を得た。固形物を高真空下で乾燥させて化合物B 4.97g (19.1ミリモル、収率95%) を白色固形物として得た。

【0108】

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz 7.27-7.21 (m, 2H)、7.19-7.13 (m, 2H)、7.10-6.95 (m, 4H)、6.26 (s, 1H) ppm。

【0109】

C. 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

酢酸エチル (250mL) 中の化合物B (2.5g, 9.61ミリモル)の溶液に炭素担持10%パラジウムを加え (50% w/w)、水素1気圧で12時間水素化した。この不均質溶液をセライトで濾過し、真空中で濃縮して黄色油状物を得た。この油状物を高真空下で乾燥させて化合物C

2.40g (9.16ミリモル、収率95%)を黄色油状物として得た。

【0110】

^1H NMR (d_6 -DMSO) 400 MHz 12.08 (brs, 1H)、7.40-7.30 (m, 4H)、7.15-7.05 (m, 4H)、4.45 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz)、3.05 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz) ppm。

【0111】

D. (4S,5R)-3-[3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-メチル-5-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

化合物C (2.0g、7.63ミリモル)を含むTHF (50mL、無水)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.18g、9.16ミリモル)を加え、そのあとその溶液を-78 に冷却した。この溶液に塩化トリメチルアセチル (0.97g、8.01ミリモル)を加え、その溶液を0 に1時間かけて加温した。この濁った混合物を濾過し、濾液をゆっくりと10分かけて-78 のリチオ化(4S,5R)-(-)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノン (これは10分間攪拌しておいた-78

の(4S,5R)-(-)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノン (1.35g、7.63ミリモル)のTHF (50mL)溶液にn-ブチルリチウム (2.5M 3.0mL、7.63ミリモル)を滴下で加えてリチオ化(4S,5R)-(-)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノンを生成させることで調製した)の溶液に加えた。この黄色混合物を0 に加温し、 H_2O (50mL)でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出し (3×250mL)、そのあと MgSO_4 で乾燥させた。濾過および真空中での溶媒の除去により固形物を得た。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)により化合物Dを得た。この白色固形物を高真空下で乾燥させて2.31g (5.49ミリモル、収率72%)を白色固形物として得た。

【0112】

^1H NMR (d_6 -DMSO) 400 MHz 7.40-7.25 (m, 9H)、7.18-7.02 (m, 4H)、5.76 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)、4.65 (m, 1H)、4.58 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz)、3.72 (dd, 1H, $J = 16.8$ 、7.0 Hz) 3.57 (dd, 1H, $J = 16.8$ 、7.0 Hz)、0.58 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz) ppm。

【0113】

E. (4S,5R)-3-[(2S)-2-アジド-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-4-メチル-5-[(1E,3Z)-1-メチルヘキサ-1,3,5-トリエンル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

化合物D (2.0g、4.75ミリモル)を含む-78 のTHF (50mL、無水)溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (0.5Mトルエン溶液10.0mL、4.98ミリモル)を滴下で加えた。10分間攪拌したあとTHF (10mL、無水)中の2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド (トリシルアジド) (1.84g、5.94ミリモル)を1回で加えた。3分後酢酸 (1.31g、21.8ミリモル)を-78 で加え、そのあとその反応系を素早く30 に加温し、その温度で1時間攪拌して薄黄色の溶液を得た。この溶液に H_2O (100mL)を加え、その有機相を酢酸エチル (500mL)で抽出した。飽和 NaHCO_3 (100mL)で洗い、 MgSO_4 で乾燥させたあと溶媒を真空中で除去して黄色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9)により化合物Eを白色固形物として得た。HPLCにより単一のジアステレオ異性体であることが示された。この白色固形物を高真空下で乾燥させて1.71g (3.70ミリモル、収率78%)を白色固形物として得た。

【0114】

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz 7.42-7.35 (m, H)、7.25-7.18 (m, H)、7.10-7.06 (m, 2H)、7.05-6.92 (m, 2H)、5.95 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz)、5.05 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz)、4.60 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz)、4.38 (m, 1H)、0.95 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz) ppm。

【0115】

F. (2S)-2-アジド-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

0 の化合物E (1.5g、3.25ミリモル)のTHF/ H_2O (4:1、50mL)溶液に過酸化水素 (H_2O 中の30%溶液1.50mL、48.75ミリモル)中の水酸化リチウム (0.272g、6.49ミリモル)の溶液を加えた。この混合物を0 で1時間攪拌し、そのあと Na_2SO_4 (6.3g、 H_2O 中の1.0M溶液50mL)でクエンチした。THFを真空中で除去し、その溶液を0 で6.0M HClでpH 1に酸性化した。有機相を酢酸エチルで抽出し (2×200mL)、そのあと MgSO_4 で乾燥させた。濾過および真空中での溶媒の除去により透明油状物を得た。カラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘ

キサン/酢酸 50:50:1) により化合物Fを白色固形物として得た。この固形物を高真空下で乾燥させて0.78g (2.60ミリモル、収率80%) を白色固形物として得た。

【0116】

^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz 9.60(s(br)、1H)、7.25-7.10 (m、4H)、7.10-6.95 (m、4H)、4.50 (d、2H、 $J = 8.6$ Hz) ppm。

【0117】

G. (2S)-2-アミノ-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

化合物F (1.5g、4.95ミリモル) の酢酸エチル (250mL) 溶液に炭素担持10%パラジウムを加え (10% w/w)、水素1気圧で12時間水素化させた。この不均質溶液をセライト (1g) で濾過し、濾液を真空中で濃縮して透明油状物を得た。この油状物を高真空下で乾燥させて化合物G 1.30g (4.70ミリモル、収率95%) を白色固形物として得た。

【0118】

^1H NMR (d_6 -DMSO) 400 MHz 10.2(s(br)、1H)、7.38-7.27(m、4H)、7.08-6.98 (m、4H)、4.25 (d、1H、 $J = 8.3$ Hz)、3.95 (d、1H、 $J = 8.3$ Hz) ppm。

【0119】

H. (2S)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロパン酸

化合物G (1.30g、4.69ミリモル) を含む CH_2Cl_2 (150mL) 溶液にトリエチルアミン (2.37g、23.4ミリモル) および二炭酸ジ-*t*-ブチル (1.23g、5.63ミリモル) を加えた。12時間攪拌したあと H_2O (50mL) および CH_2Cl_2 (300mL) を加え、その溶液を1.0M HClでpH 3に酸性化した。酢酸エチルの層を分離し、そのあと MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去することにより透明油状物を得た。この油状物を高真空下で乾燥させて化合物H 1.68g (4.4ミリモル、収率95%) を白色固形物として得た。

【0120】

^1H NMR (d_6 -DMSO) 400 MHz 12.4 (s(br)、1H)、7.35-7.22 (m、4H)、7.15-6.95 (m、4H)、4.78 (t、1H、 $J = 8.9$ Hz)、4.25 (d、1H、 $J = 8.9$ Hz)、3.05 (m、1H)、1.20 (s、3H)、1.15 (s、6H) ppm。

【0121】

生物学的データ

材料：

H-Ala-Pro-pNA・HClをBACHEM Bioscience Inc.から購入した (製品番号 L-1115)。500 mMストック溶液をジメチルスルホキシドで調製し、-20 で保存した。Gly-Pro-AMCをEnzyme System Productsから購入し (製品番号 AMC-39)、ジメチルスルホキシド中の10mMストック溶液として-20 で保存した。試験化合物をジメチルスルホキシド中10mMに溶解させ、これをDPP-IV滴定アッセイ用のストック溶液として使用した。Athens Research and Technology、Incにより精製ヒトDPP-IVは調製された。この物質はヒトプロスタソーム(human prostasomes)からDeMeester et al., J. Immunol. Methods 189, 99-105. (1996)の方法 (この点に関し参照により本明細書に組み入れることとする) を用いて単離された。

【0122】

DPP-IVアッセイ：

100%ジメチルスルホキシド中への試験化合物の2倍連続希釈を96ウェルポリスチレン平底プレート (Costar、#9017) 中で行った。ジメチルスルホキシドは入っているが試験化合物は入っていないウェルの平均酵素活性を、阻害パーセントを計算するための対照値として使用した。DPP-IV (20ng/mL) をマイクロタイタープレート中で試験化合物、基質およびアッセイ緩衝剤と混合することで、25mM Tris、pH 7.5、10mM KCl、140mM NaCl中の100 μM H-Ala-Pro-pNA・HClを得た。無傷のペプチドはp-ニトロフェニルアニリドを有しており、これはDPP-IVにより加水分解された場合吸光性のp-ニトロフェニルアニリンを放出する。この吸光度をMolecular Devices SpectraMax 250吸光度プレート読取装置を使って波長387nmで20分間隔でモニターした。酵素活性は得られたデータの最適一次近似を計算することで求めた。酵素活性の値は、吸光度プレート読取装置のソフトウェアにより決定される最適一次近似から直接得た。

【 0 1 2 3 】

データ分析：

酵素活性はデータの最適一次近似を計算することで求めた。データ整理はMicrosoft Excel RoboSageを用いて行った。

【 0 1 2 4 】

IC₅₀ 値の決定：酵素活性を試験化合物の濃度に対して[I] = 0も含めてプロットし、そのデータに対して式(2)を近似させることでIC₅₀を決定した。

【 0 1 2 5 】

$$\text{RATE(速度)} = V_{\max} / (1 + ([I] / IC_{50})) \quad (2)$$

V_{max} は最大酵素活性の最適近似計算値である。

10

【 0 1 2 6 】

K_i 値の決定：K_i 値は、競合モデルを仮定して式(3)を使ってIC₅₀の値から計算した。

【 0 1 2 7 】

【数1】

$$K_i = IC_{50} * [1 - \frac{S}{(S + K_m)}] \quad (3)$$

見掛けのpK_i 値はそれぞれの実施例に対して>5.0であった。

【 0 1 2 8 】

20

DPP-II アッセイ：

プレート全体の2倍連続希釈で中間プレートに試験化合物5.3 μLを含ませた。中間プレートのそれぞれのウェルに基質(H-Lys-Ala-pNA・2HCl；製品番号 L-2085；BACHEM Bioscience Inc.)を含有する緩衝液(pH 5.5の100mM酢酸ナトリウム)209 μL容量を加え、次いで混和した。基質/試験化合物溶液180 μLを、酵素20 μLを含むアッセイプレートに移すことで反応を開始させた。このアッセイにおける最終濃度は、最終容量200 μLにおける100mM NaOAc、pH 5.5、2.5% DMSO中の100nMの酵素および1000 μMの基質であった。吸光度をMolecular Devices SpectraMax 250吸光度プレート読取装置を使って20分毎に387nmで5時間モニターした。

【 0 1 2 9 】

30

データ分析：

酵素活性はデータの最適一次近似を計算することで求めた。データ整理はMicrosoft Excel RoboSageを用いて行った。

【 0 1 3 0 】

IC₅₀ 値の決定：酵素活性を試験化合物の濃度に対して[I] = 0も含めてプロットし、そのデータに対して式(2)を近似させることでIC₅₀を決定した。

【 0 1 3 1 】

$$\text{RATE(速度)} = V_{\max} / (1 + ([I] / IC_{50})) \quad (2)$$

V_{max} は最大酵素活性の最適近似計算値である。

【 0 1 3 2 】

40

K_i 値の決定：K_i 値は、競合モデルを仮定して式(3)を使ってIC₅₀の値から計算した。

【 0 1 3 3 】

【数2】

$$K_i = IC_{50} * [1 - \frac{S}{(S + K_m)}] \quad (3)$$

本発明の一部の化合物はDPP-IIに対して活性を示し、例えば>7.0のpK_i 値が観察されたが、上記で説明したように他の化合物はDPP-IVに対して選択性を示した。

【 0 1 3 4 】

50

In vivo の検討：

年齢と体重を一致させた雄CD1マウスを12時間の明/暗周期のもと、72 ° F、50%相対湿度で個別に収容した。マウスに経口強制飼養によりビヒクル (Tween 80 0.1%が入った0.5%メチルセルロース (HPMC)) 10ml/kgまたはビヒクル中の試験化合物1mg/kgを服用させた。マウスを規定時間(0~6時間)血液採取のためにイソフルオランで麻酔した。血漿のDPP-IV活性を蛍光基質Gly-Pro-AMC (50 μ M) を使って製造者 (Enzyme System Products、Livermore CA) の仕様書に従って測定した。この基質をpH 7.8の50mM Trisおよび20%血漿と混合した。サンプルを30 ° Cで20分間インキュベートし、蛍光を細胞蛍光用分光蛍光光度計を使って、フィルターを360nmの励起および460nmの発光に設定して測定した。

【 0 1 3 5 】

全ての研究において実験室動物管理の原則 (NIH publication No. 85-23、1985改訂版) およびGlaxoSmithKline社の動物使用実験に関する方針を遵守した。

【 0 1 3 6 】

本発明の特定の実施形態を詳細に説明、記載したが、本発明はそれらに限定されるものではない。上記の好ましい実施形態の詳細な説明は単なる例として提供するものであって、本発明の限定を為すものと解釈すべきでない。当業者にとっては改変はすぐできると思われるが、本発明の精神を逸脱しない全ての改変は本特許請求の範囲に含まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	277/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	277/06	

- (72)発明者 ハフナー, コート, デール
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 マクドウガルド, ダリル, リン
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ランドハワ, アマージット, サブ
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 レイスター, スティーブン, マイケル
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 デアトン, デービッド, エヌ.
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 レンハート, ジェームス, マーティン
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー
 オー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

- (56)参考文献 特表平09-509921(JP,A)
国際公開第01/040180(WO,A1)
国際公開第98/008867(WO,A1)
国際公開第00/056297(WO,A1)
特表平11-514378(JP,A)
特表2003-531191(JP,A)
特表2003-531204(JP,A)
特開2002-265439(JP,A)
特開2002-363167(JP,A)
ASHWORTH D M, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, 1996年11月19日, V6N22, P2745-2748
JIANG J D, RESEARCH IN VIROLOGY, フランス, ELSEVIER, 1997年 7月 1日, V4N148, P 255-266
LI J, ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 米国, 1995年10月, V323N1, P148-154
LOREY S, ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, 米国, 1997年, V421, P157-160
STOECKEL - MASCHKE A, ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, 米国, 2000年, V477, P117-123

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/16
C07D 277/06
A61K 31/40
A61K 31/426
CA/REGISTRY(STN)