

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年2月2日(2006.2.2)

【公表番号】特表2005-527492(P2005-527492A)

【公表日】平成17年9月15日(2005.9.15)

【年通号数】公開・登録公報2005-036

【出願番号】特願2003-561604(P2003-561604)

【国際特許分類】

C 07 D 209/44	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 15/08	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 217/26	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 409/12	(2006.01)
C 07 B 53/00	(2006.01)
C 07 B 61/00	(2006.01)
C 07 C 67/343	(2006.01)
C 07 C 69/73	(2006.01)
C 07 C 69/734	(2006.01)

【F I】

C 07 D 209/44	C S P
A 61 K 31/496	
A 61 K 45/00	
A 61 P 3/04	
A 61 P 3/10	
A 61 P 15/08	
A 61 P 15/10	
A 61 P 43/00	1 2 1
C 07 D 217/26	
C 07 D 401/12	
C 07 D 405/12	
C 07 D 409/12	
C 07 B 53/00	G
C 07 B 61/00	3 0 0
C 07 C 67/343	
C 07 C 69/73	
C 07 C 69/734	B
C 07 M 7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成17年12月6日(2005.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

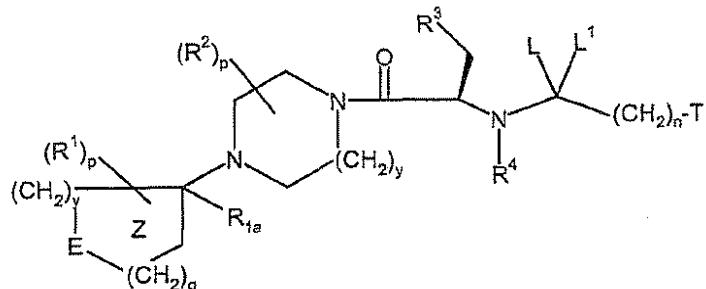
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

の化合物、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物または立体異性体

[式中、

L および L<sup>1</sup> は、ともに水素、または一緒にオキソ基を形成し；

E は : O、S、NR<sup>1</sup><sup>b</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるが、但し、E が CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるとき、R<sup>9</sup> は、隣接する R<sup>1</sup> と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルおよび(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルにより置換されていることがあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sub>1a</sub> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> であり；

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることがあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sup>1b</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub>(D)フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよびC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあります；

R<sup>2</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、CONHC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)フェニル、オキソまたは(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルであるが、但し、R<sup>2</sup> がオキソであるとき

、  $R^2$  は  $Z$  環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；  
 $R^3$  は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ  $C_1 - C_4$  アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$  アルキル、(D)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3つの置換基により置換されていることもあります；

$R^4$  は：水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $CH_2(CH_2)_mC_1 - C_4$  アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$  アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$  アルキルであり；

$R$  は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル、 $C_1 - C_8$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、(D)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール；(D)  $C(O)C_1 - C_4$  アルキル、(D)  $C(O)OC_1 - C_4$  アルキル、(D)  $C(O)HC_1 - C_4$  アルキル、(D)  $N(R^8)_2$ 、(D)  $NR^8C(O)C_1 - C_4$  アルキル、(D)  $NR^8SO_2(C_1 - C_4$  アルキル)、(D)  $OC_1 - C_4$  アルキル、(D)  $OCC_1 - C_4$  アルキル、(D) ヘテロ環式、(D)  $SC_1 - C_4$  アルキルまたは(D)  $SO_2N(R^8)_2$  であり；

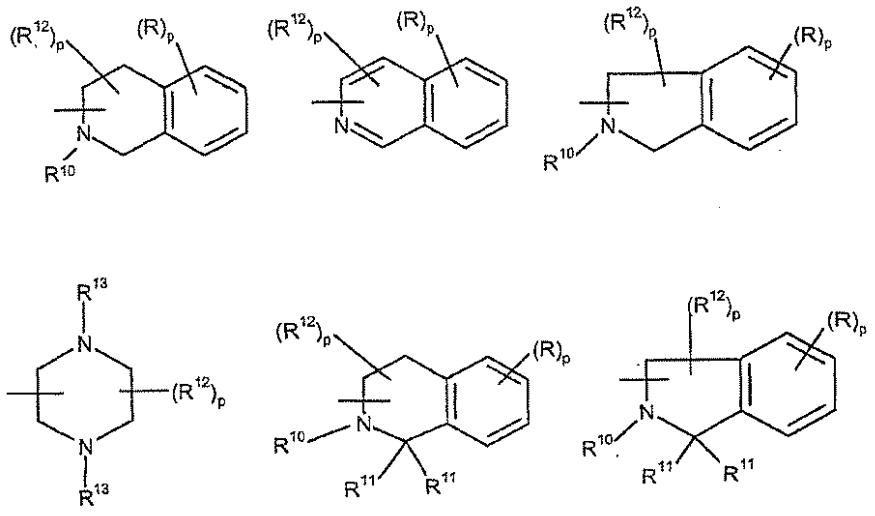
ここに、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_1 - C_8$  アルコキシ、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 $R^8$  から独立して選択される1～5つの置換基により置換されていることがあるが；但し、 $R$  がハロまたはヒドロキシであるとき、 $R$  はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各  $R^8$  は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$  アルキル、(D)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$  アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される1～3つの置換基により置換されていることがあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

$T$  は：

【化2】



であり；

$R^9$  は独立して：水素、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^{10}$  は：水素、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、 $C_3 - C_8$  アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^{11}$  は独立して：水素、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり；

$R^{12}$  は独立して： $C_1 - C_8$  アルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、(C

$\text{H}_2$ )<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[O]<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルヘテロ環式であり；および

ここに、R<sup>1-2</sup>について、R<sup>1-2</sup>がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されているとき、nは2~8であり；

R<sup>1-3</sup>は独立して：水素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、(D)C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、(D)フェニル、C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたはSO<sub>2</sub>-フェニルであり；

Dは：結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

gは：0、1または2であり；

yは：1または2であり；

mは：1~4であり；

nは：0~8であり；

pは：0~4であり；および

qは：0~1である]。

#### 【請求項2】

Z環についてyが1または2である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

Z環が飽和である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Z環がシクロペンチルまたはシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項5】

EがO、S、NR<sup>1-b</sup>、SO<sub>2</sub>、SOまたはCHR<sup>9</sup>である、請求項3に記載の化合物。

。

#### 【請求項6】

EがCH<sub>2</sub>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項7】

EがCHR<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>が隣接するR<sup>1</sup>と結合してベンゼン環を形成する、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項8】

Z環についてR<sup>1</sup>が水素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、2-フルオロベンジル、(D)フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；Dが結合またはCH<sub>2</sub>であり；およびpが1であり；およびmが1である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

Rが水素、メチル、トリフルオロメチル、フェニルまたはベンジルであり、該フェニルおよび該ベンジル基がハロまたはヒドロキシにより置換されていることもあります、pが1である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項10】

R<sup>1-a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、(D)フェニル、(D)COR<sup>8</sup>、(D)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>または(D)NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項11】

R<sup>1-a</sup>がイソプロピル、イソブチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、2-フルオロベンジルまたはベンジルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項12】

Eが-NCH<sub>3</sub>、-NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S、CR<sup>9</sup>、C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-NC(O)C

$\text{H}_3$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ および $\text{O}$ からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

$E$ が $\text{CR}^9$ または $\text{C}(\text{R}^9)_2$ であり、該 $\text{R}^9$ がそれぞれ水素および $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルから独立して選択され、および隣接する $\text{R}^1$ と結合して5または6員環炭素環を形成してもよい、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

$R^2$ が水素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ シクロアルキル、 $(\text{D})$ フェニルまたは $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

$R^3$ がクロロ、ブロモ、ベンジルオキシ、メトキシまたはメチルによりパラ-置換されていることもあるフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

$R^3$ がクロロによりパラ-置換されたフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

$R^{10}$ が水素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

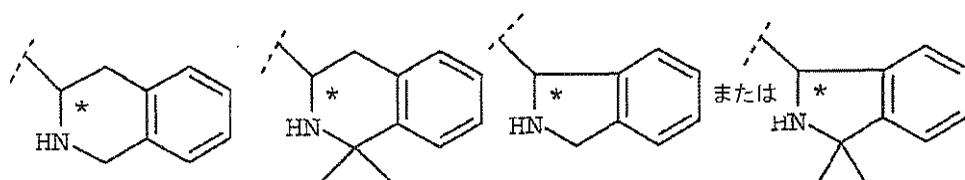
【請求項18】

$R^{10}$ がそれぞれの場合において水素である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

「T」が式：

【化4】

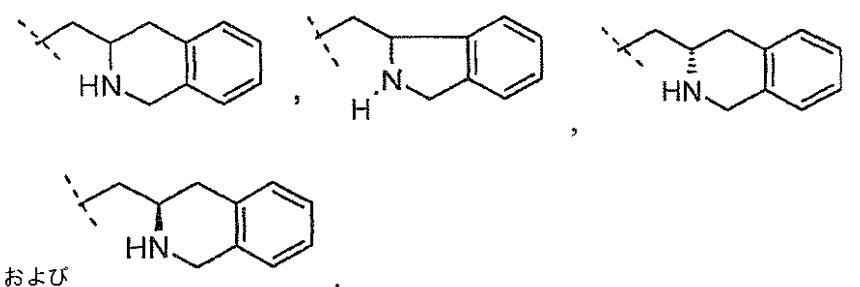


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

「T」が

【化5】

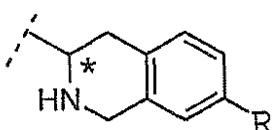


からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

Tが式：

【化6】

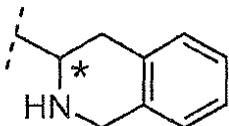


[式中、Rは請求項1と同意義であり；\*印の炭素原子はキラル中心を示す]である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項22】**

LおよびL<sup>1</sup>がそれぞれ水素であり；Tが式：

**【化7】**

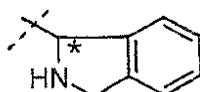


である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項23】**

LおよびL<sup>1</sup>がそれぞれ水素、およびTが式：

**【化8】**



である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項24】**

\*印の炭素原子がRまたはS配置を有する、請求項21、22または23に記載の化合物。

**【請求項25】**

請求項1に記載の化合物および製薬的な担体を含む、医薬組成物。

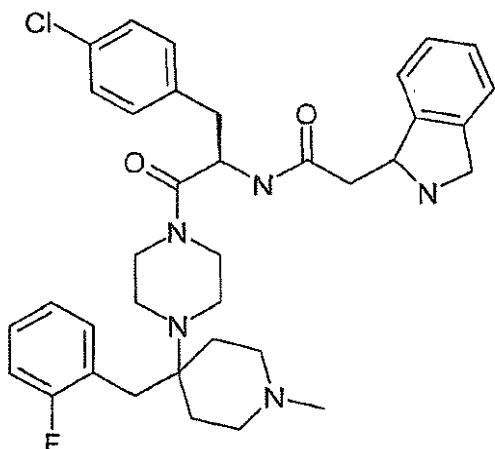
**【請求項26】**

インスリン増感剤、インスリン模倣剤、スルホニル尿素剤、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、コレステロール低下剤、ベータ3アドレナリン作動性受容体アゴニスト、ニューロペプチドYアンタゴニスト、ホスホジエステルV阻害剤およびアルファ2アドレナリン作動性受容体アンタゴニストからなる群から選択される第二活性成分をさらに含む、請求項25に記載の医薬組成物。

**【請求項27】**

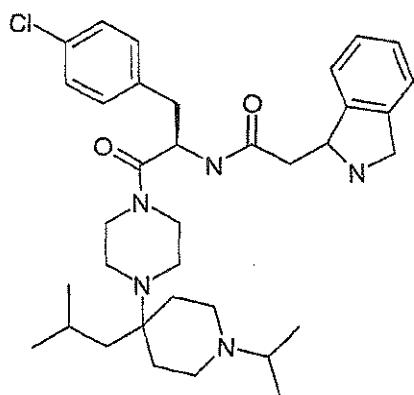
以下の構造式からなる群から選択される化合物、およびその製薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグおよび鏡像異性体：

**【化11】**



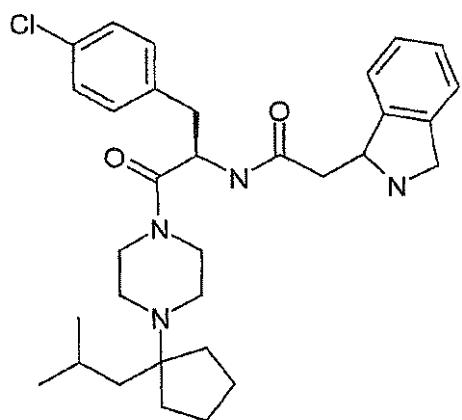
N - (1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - {4 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド、

## 【化12】



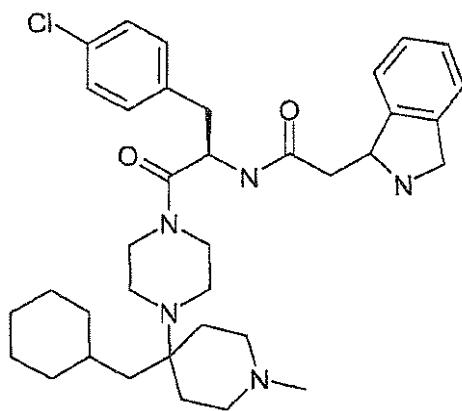
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化13】



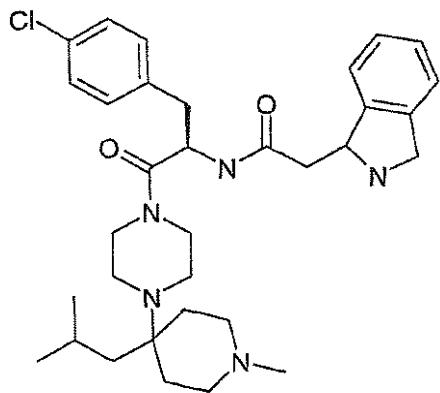
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 1 - イソブチル - シクロヘキシル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化14】



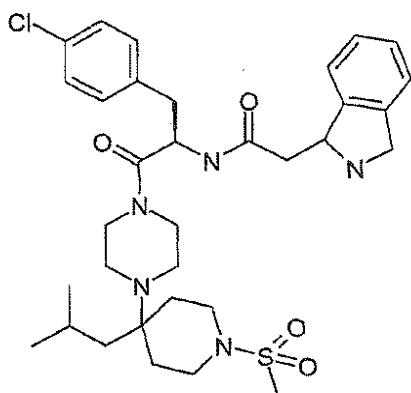
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシルメチル - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

【化 1 5】



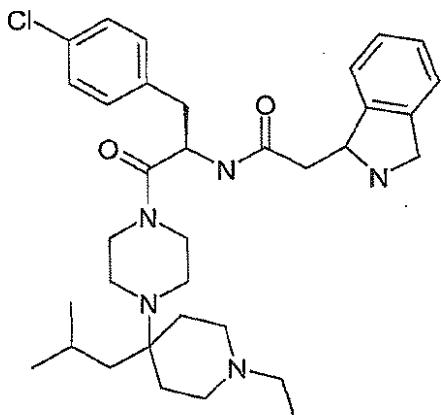
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

【化 1 6】



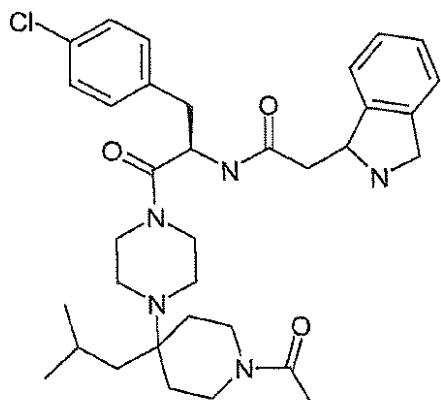
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - 1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

【化 1 7】



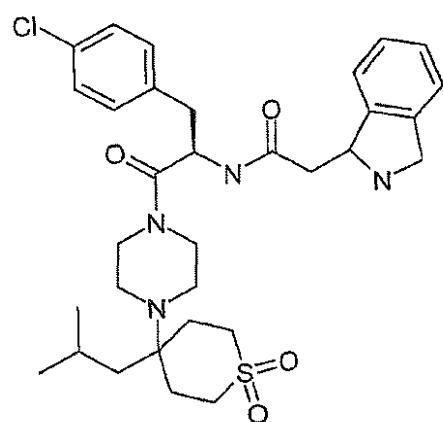
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 1 - エチル - 4 - イソブチル - ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化 18】



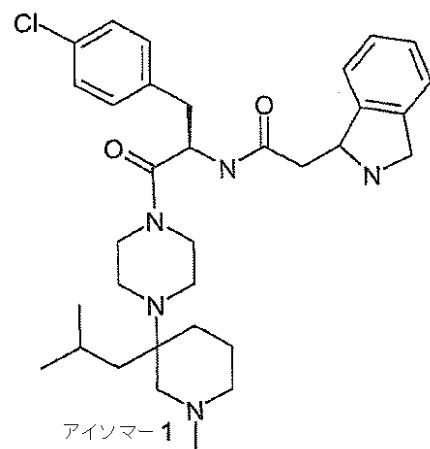
N - [ 2 - [ 4 - ( 1 - アセチル - 4 - イソブチル - ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化 19】



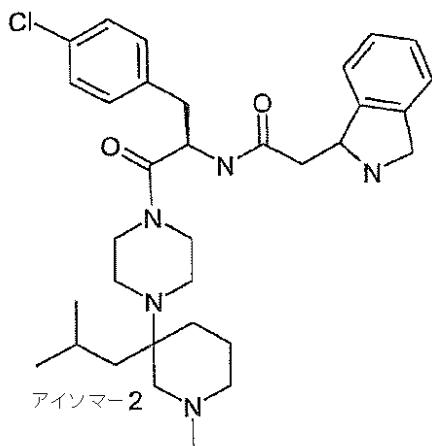
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1H6 - チオピラン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド

## 【化 20】



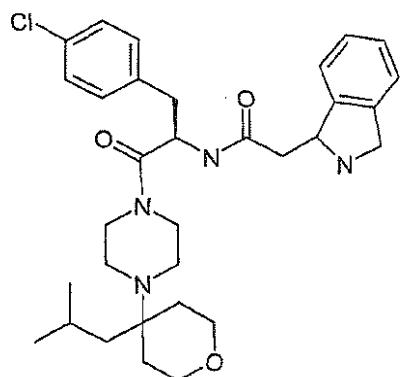
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - イソブチル - 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化21】



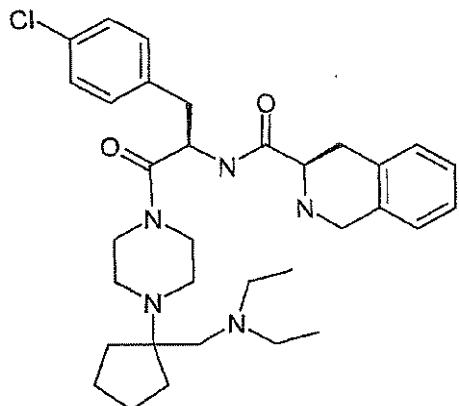
N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - イソブチル - 1 - メチル - ピペラジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、

## 【化22】



N - { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) アセトアミド、および

## 【化23】

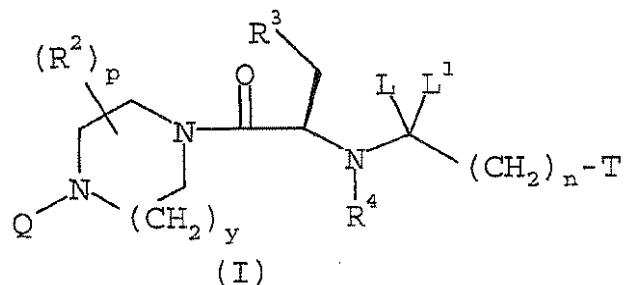


1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 1 - ジエチルアミノメチル - シクロペンチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } アミド。

## 【請求項28】

式I：

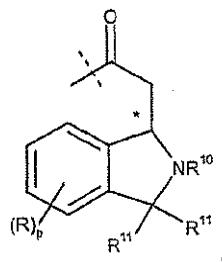
## 【化24】



[式中、

- C L L' - (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - T は：

## 【化25】

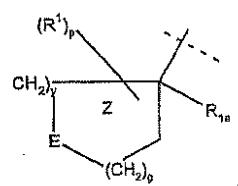


であり、

R<sup>10</sup> は、CBz または Boc 保護基、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Q は：

## 【化26】



を示し、

L および L' は、ともに水素、または一緒にオキソ基を形成し；

E は：O、S、NR<sup>1</sup><sup>b</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるが、但し、E が CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるとき、R<sup>9</sup> は、隣接する R<sup>1</sup> と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルおよび(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sub>1a</sub> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アル

キル)、 $(\text{CH}_2)_m \text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル) または  $(\text{CH}_2)_m \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2$  であり；

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルコキシおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

$\text{R}^1$ <sup>b</sup> は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{CON}(\text{R}^8)_2$  または  $\text{SO}_2(\text{D})\text{フェニル}$  であり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあります；

$\text{R}^2$  は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{CONHC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{フェニル}$ 、オキソまたは $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキルであるが、但し、 $\text{R}^2$  がオキソであるとき、 $\text{R}^2$  は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

$\text{R}^3$  は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあります；

$\text{R}^4$  は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m \text{C}_1 - \text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキルであり；

$\text{R}$  は：ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$  アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、 $(\text{D})\text{アリール}$ 、 $(\text{D})\text{ヘテロアリール}$ ； $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{ヘテロアリール}$ 、 $(\text{D})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル)、 $(\text{D})\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{OCC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $(\text{D})\text{ヘテロ環式}$ 、 $(\text{D})\text{SC}_1 - \text{C}_4$  アルキルまたは $(\text{D})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$  であり；

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 $\text{R}^8$  から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあります；但し、 $\text{R}$  がハロまたはヒドロキシであるとき、 $\text{R}$  はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各  $\text{R}^8$  は、独立して：水素、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあります；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

$\text{R}^9$  は独立して：水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$  アルケニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$  アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$\text{R}^{11}$  は独立して：水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$  アルキル、 $(\text{D})\text{フェニル}$  またはアリールであり；

$\text{D}$  は：結合または $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルであり；

$\text{g}$  は：0、1 または 2 であり；

$\text{y}$  は：1 または 2 であり；

$\text{m}$  は：1 ~ 4 であり；

$\text{n}$  は：0 ~ 8 であり；

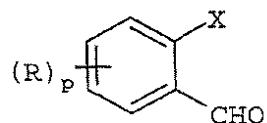
$\text{p}$  は：0 ~ 4 であり；および

q は : 0 ~ 1 である ]

の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含んでなる製造方法：

a ) 構造式 I :

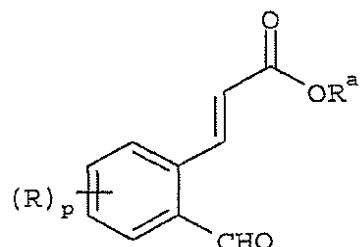
【化 2 7】



(1)

を有する化合物と  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C(OOR}^{\text{a}})$  (ここに、 $\text{R}^{\text{a}}$  は水素または  $\text{C}_1\text{-C}_8$  アルキル、および X はハロ) とを適切な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下で反応させて、式 2 :

【化 2 8】

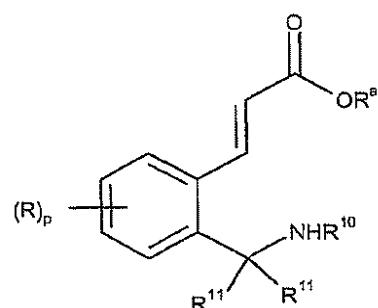


(2);

の化合物を得；

b ) アミンの存在下、酸性条件下で式 2 の化合物の還元的にアミノ化して、式 3 :

【化 2 9】

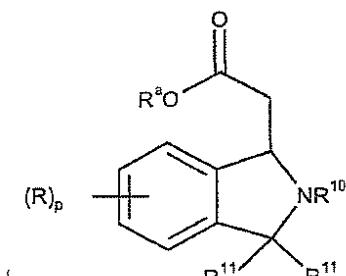


(3);

の化合物を得；

c ) 式 3 の化合物のマイケル付加により環化して、式 4 :

## 【化30】

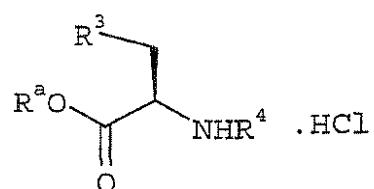


(4);

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式4の化合物またはその立体異性体(ここに、 $R^a$ はH)と式5：

## 【化31】



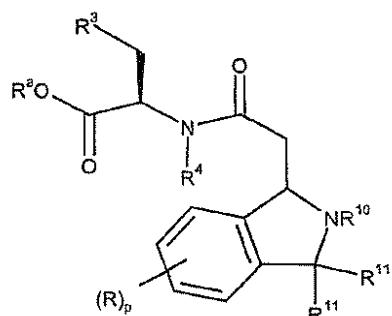
(5);

[式中、 $R^a$ はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル]

の化合物とをカップリングさせて、

式6：

## 【化32】

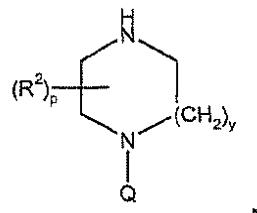


(6); および

の化合物を得；そして

e) 式6の化合物(ここに、 $R^a$ はH)と構造式：

## 【化33】

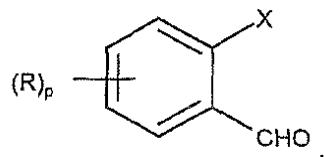


を有する化合物とをカップリングさせて、式1の化合物を得る。

## 【請求項29】

工程(a)における

## 【化34】



が、2-ブロモベンズアルデヒドである、請求項28に記載の製造方法。

## 【請求項30】

工程(a)における $\text{CH}_2\text{CH} = \text{C(OOR)}^a$ がアクリル酸メチルである、請求項28に記載の製造方法。

## 【請求項31】

工程(a)における触媒が $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2 / \text{CuI}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P-Bu}_4\text{NBr}$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2 / \text{H}_2$ および $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{P(O-tolyl)}_3$ からなる群から選択され；および工程(a)における塩基が $\text{N}(\text{R})_3$ （ここに、Rは水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル）である、請求項28に記載の製造方法。

## 【請求項32】

工程(b)におけるアミンがベンジルアミン、アルファ-メチルベンジルアミンおよび $\text{BocNH}_2$ からなる群から選択される、請求項28に記載の製造方法。

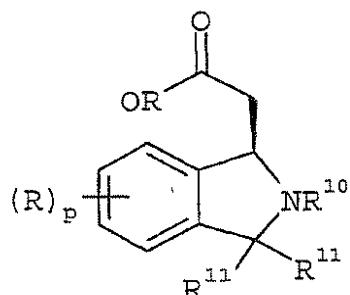
## 【請求項33】

工程(b)が、 $\text{NaCNBH}_3$ 、 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ 、 $\text{NaBH}_4 / \text{H}^+$ からなる群から選択される還元剤、およびにアセトニトリルまたはジクロロメタン中のトリエチルシリランとトリフルオロ酢酸の組み合わせの存在下で、中間体のイミン化合物を還元する工程をさらに含む、請求項32に記載の製造方法。

## 【請求項34】

工程(c)における式(7)の化合物の立体異性体が式7a：

## 【化35】



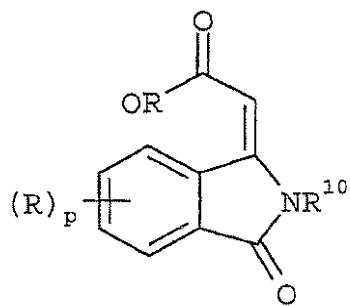
(7a).

の化合物である、請求項28に記載の製造方法。

## 【請求項35】

式7aの化合物を構造式

## 【化36】



を有する化合物の不斉水素化により製造する、請求項34に記載の製造方法。

## 【請求項36】

塩基性の処理条件下で、工程(c)におけるマイケル付加を実行する、請求項28に記載の製造方法。

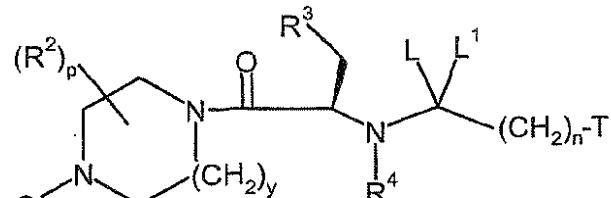
## 【請求項37】

工程(e)が、式(4)の化合物のNR¹⁰における脱保護または保護をさらに含む、請求項28に記載の製造方法。

## 【請求項38】

式I:

## 【化37】

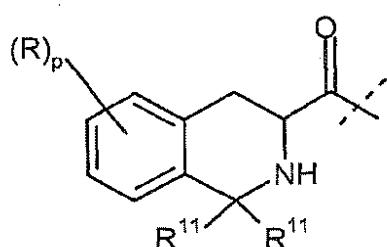


(I)

[式中、

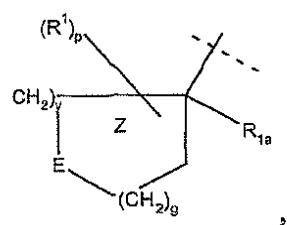
-L-L'-(CH₂)n-Tは：

## 【化38】



により示され、およびQは：

## 【化39】



を示し、

Eは：O、S、NR¹ᵇ、SO、SO₂、CR⁹またはC(R⁹)₂であるが、但し、

E が C R<sup>9</sup> または C (R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるとき、R<sup>9</sup> は、隣接する R<sup>1</sup> と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D) フェニル、アリール、C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルおよび(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルにより置換されていることがあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sub>1a</sub> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D) フェニル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール；(D) C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> であり；

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることがあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sup>1b</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、(D) C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub>(D) フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよびC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあります；

R<sup>2</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、CONHC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) フェニル、オキソまたは(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルであるが、但し、R<sup>2</sup> がオキソであるとき、R<sup>2</sup> は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R<sup>3</sup> は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあります；

R<sup>4</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはC(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール；(D) C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) C(O)ヘテロアリール、(D) N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(D) NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(D) OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) OC(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D) ヘテロ環式、(D) SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは(D) SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> であり；

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、R<sup>8</sup> から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることがあるが；但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R<sup>8</sup> は、独立して：水素、オキソ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D) C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される1~3つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R<sup>9</sup> は独立して：水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R<sup>10</sup> は：水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R<sup>11</sup> は独立して：水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり；

D は：結合またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

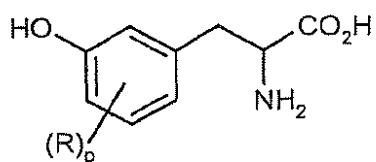
p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である]

で示される化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含んでなる製造方法：

a ) 式 1

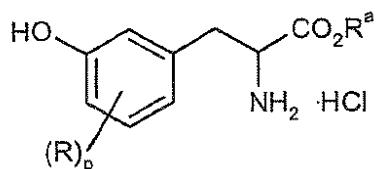
【化 4 0】



1;

の化合物をアルコール R<sup>a</sup> OH でエステル化して、構造式 2：

【化 4 1】

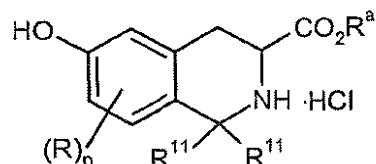


2;

[式中、R<sup>a</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルおよび(D) フェニルから選択される基である] の化合物を形成し；

b ) 式 2 の化合物と R<sup>11</sup> COR<sup>11</sup> とを反応させて、式：

【化 4 2】



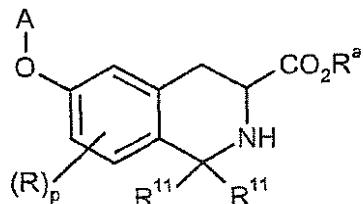
3;

[式中、R<sup>11</sup> は独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである]

の化合物を形成し；

c) 式3の化合物と活性化基とを反応させて、式4：

【化4-3】



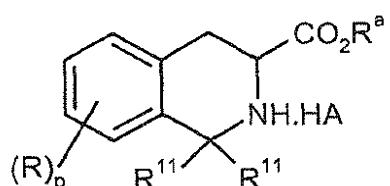
4;

[式中、Aは活性化基である]

の化合物を形成し；

d) 水素化により式4の化合物の脱酸素化して、式5：

【化4-4】

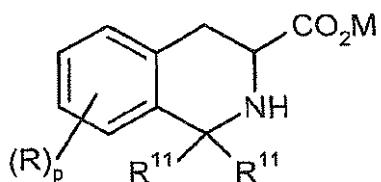


5;

の化合物を得；

e) 場合により、式5の化合物（ここに、HAは酸性基）と無機塩基とを反応させて、式6：

【化4-5】



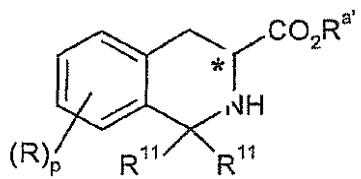
6;

[式中、Mは1価のカチオンである]

の化合物を形成し；

f) 式5の化合物または式6の化合物（ここに、Mは水素）を分割して、式7：

【化4-6】



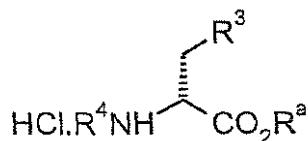
7;

[式中、R^{a'}はHまたはR^aである]

のキラル化合物を得；

g) 式7の化合物と式8：

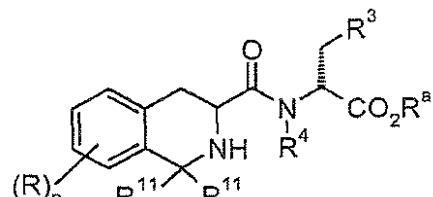
【化47】



8;

の化合物とをカップリングさせて、式9：

【化48】

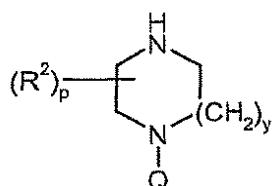


9;

の化合物を得；

h) 式9の化合物と式10：

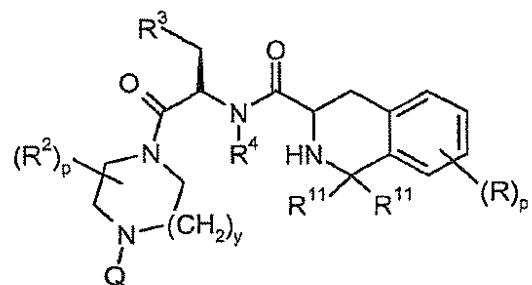
【化49】



10;

の化合物とをカップリングさせて、式I：

【化50】



I.

の化合物を得る。

【請求項39】

前記エステル化が、化合物(1)と塩化チオニルまたは塩化オキサリルとの反応により形成されるハロゲン化アシリル中間体を経由して行われる、請求項38に記載の製造方法。

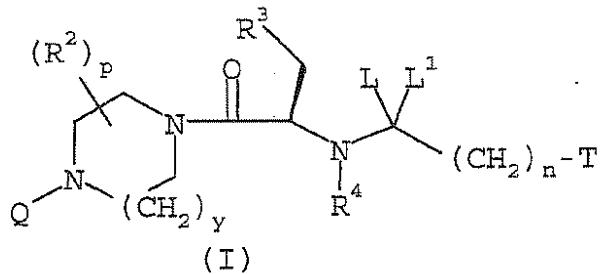
【請求項40】

トリフレートを形成するための活性化試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸無水物である、請求項38に記載の製造方法。

【請求項41】

式I：

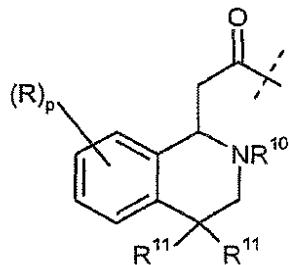
## 【化51】



[式中、

- L L' (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - T は：

## 【化52】

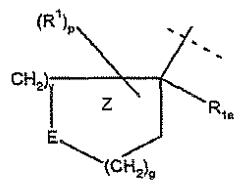


により示され：

R<sup>10</sup> は、CBz または Boc 保護基、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Q は：

## 【化53】



を示し、

E は：O、S、NR<sup>1b</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるが、但し、E が CR<sup>9</sup> または C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> であるとき、R<sup>9</sup> は、隣接する R<sup>1</sup> と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルおよび(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルにより置換されていることがあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sub>1a</sub> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>

)<sub>2</sub> であり；

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～5つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R<sup>1</sup><sup>b</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> またはSO<sub>2</sub>(D)フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよびC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルから選択される1～5つの置換基により置換されていることもあります；

R<sup>2</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、CONHC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)フェニル、オキソまたは(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルであるが、但し、R<sup>2</sup> がオキソであるとき、R<sup>2</sup> はZ環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R<sup>3</sup> は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3つの置換基により置換されていることもあります；

R<sup>4</sup> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはC(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)C(O)ヘテロアリール、(D)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、(D)NR<sup>8</sup>C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、(D)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)OC(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(D)ヘテロ環式、(D)SC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは(D)SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> であり；

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、R<sup>8</sup> から独立して選択される1～5つの置換基により置換されていることもあります；但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各R<sup>8</sup> は、独立して：水素、オキソ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、(D)C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される1～3つの置換基により置換されていることもあります；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R<sup>9</sup> は独立して：水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup><sup>1</sup> は独立して：水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(D)フェニルまたはアリールであり；

D は：結合またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1～4 であり；

n は：0～8 であり；

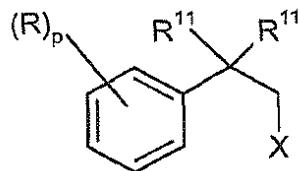
p は：0～4 であり；および

q は：0～1 である]

で示される化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含んでなる製造方法：

a) 式 1：

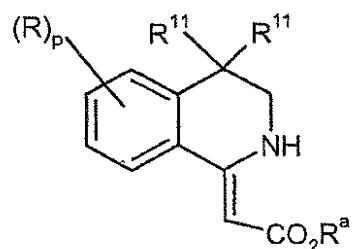
【化 5 4】



1;

[式中、Xはハロ、およびR<sup>1-1</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである]の化合物とC<sub>N</sub>C<sub>H</sub><sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>（ここに、R<sup>a</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたはベンジル）とを反応させて、式2：

【化 5 5】

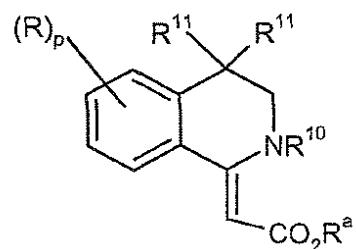


2;

の化合物を得；

b) 式2の化合物を保護して、式3：

【化 5 6】

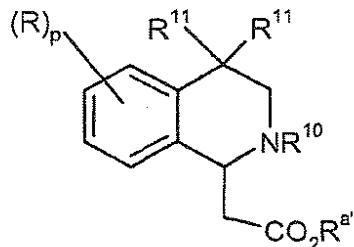


3;

の化合物を形成し；

c) 式3の化合物を水素化して、式4：

【化 5 7】

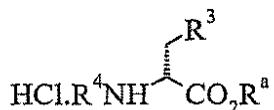


4;

の化合物を得；

d) 式4の化合物（ここに、R<sup>a</sup>は水素）と式5：

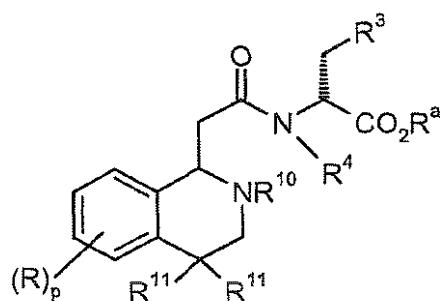
【化 5 8】



5

の化合物とをカップリングさせて、式 6 :

【化 5 9】

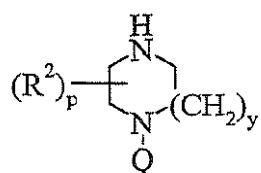


6;

の化合物を得;

e) 式 6 の化合物と式 7 :

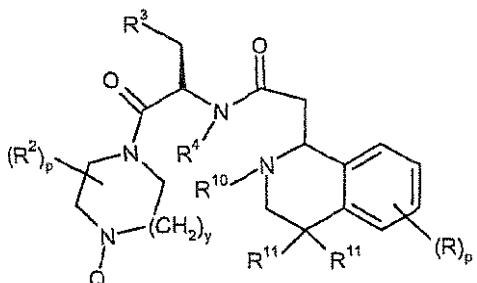
【化 6 0】



7.

の化合物とをカップリングさせて、式 I :

【化 6 1】



1

の化合物を得る。

【請求項 4 2】

ほ乳類における肥満の予防または処置のための、請求項1記載の化合物を含有する医薬組成物。

#### 【請求項 4 3】

ほ乳類における糖尿病の予防または処置のための、請求項1記載の化合物を含有する医薬組成物

【請求項 44】

【請求項 1】  
ほ乳類における雄性または雌性の性機能不全の予防または処置のための、請求項 1 記載の化合物を含有する医薬組成物

**【請求項 4 5】**

雄性または雌性の性機能不全が勃起障害である、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。