

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4711959号
(P4711959)

(45) 発行日 平成23年6月29日(2011.6.29)

(24) 登録日 平成23年4月1日(2011.4.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 513/04	(2006.01)	C 07 D 513/04	3 2 5
A61K 31/429	(2006.01)	C 07 D 513/04	C S P
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 31/429	
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 K 45/00	
A61P 9/10	(2006.01)	A 61 P 3/10	

請求項の数 14 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-520735 (P2006-520735)
(86) (22) 出願日	平成16年7月14日 (2004.7.14)
(65) 公表番号	特表2006-528602 (P2006-528602A)
(43) 公表日	平成18年12月21日 (2006.12.21)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/007767
(87) 国際公開番号	W02005/012312
(87) 国際公開日	平成17年2月10日 (2005.2.10)
審査請求日	平成19年7月9日 (2007.7.9)
(31) 優先権主張番号	10333935.3
(32) 優先日	平成15年7月25日 (2003.7.25)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	397056695 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ 50
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

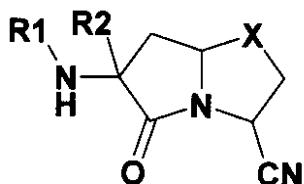
(54) 【発明の名称】新規なシアノチアゾリド、その製造方法、及びその薬剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

式 I

[式中、R1は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリルであり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO2R3、CONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOR3、(

20

$C_1 - C_6$) - アルキレン - CONR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - O - P(O)(OR3)₂、SR3、SOR3、SO₂NR3R4、SO₂R3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - $(C_6 - C_{10})$ - アリール、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_6 - C_{10})$ - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I、CN及びNO₂以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I、CN及びNO₂以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、N_O₂、OH、-CF₃、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

R2は、H、 $(C_1 - C_{10})$ - アルキル、 $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、 $(C_6 - C_{10})$ - アリール、ヘテロシクリル、COR3、COOR3、CONR3R4、CNであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、-CF₃、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)₂、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、OCOOR3、COOR3、CONR3R4、OCONR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - OR3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - NR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - S(O)R3、アルキレン - S(O)₂R3、アルキレン - S(O)₂NR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COR3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COOR3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_6 - C_{10})$ - アリール、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I、CN及びNO₂以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、OR3、NR3R4、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I、CN及びNO₂以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、OR3、NR3R4、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

R3とR4は、互いに独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、-CF₃、 $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_6 - C_{10})$ - アリール、ヘテロシクリル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CONR5R6、CONR5R6、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COOR5、COOR5、COR5、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COR5、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - OR5、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - NR5R6、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - SR5、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - S(O)R5、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - S(O)₂R5、S(O)R5、S(O)₂R5、 $(C_1 - C_4)$ - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、又は(C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、-(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

Xは、S、SO、SO₂である】
の化合物又はこれらの生理的に許容される塩。

【請求項2】

R1は、H、 $(C_1 - C_{10})$ - アルキル、 $(C_3 - C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、 $(C_6 - C_{10})$ - アリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリールの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - OR3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - NR3R4、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COR3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CO₂R3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - P(O)(OR3)₂、SR3、SOR3、SO₂NR3R4、SO₂R3、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレ

10

20

30

40

50

ン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、又は(C₆ - C₁₀) - アリールの 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうち F、Cl、Br、I、CN 及び NO₂ 以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4 の 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく；

R2は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、COR3、CO₂R3、CONR3R4、CN であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)₂、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、CO₂R3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、アルキレン - SO₂NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリールの 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうち F、Cl、Br、I、CN 及び NO₂ 以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうち F、Cl、Br、I、CN 及び NO₂ 以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4 の 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく；

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - CO₂R5、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - SOR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂R5、(C₁ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、又は(C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、-(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

X は S である；

ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はこれらの生理的に許容される塩。

【請求項 3】

R1は H であり；

R2は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、COR3、CO₂R3、CONR3R4、CN であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)₂、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、CO₂R3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、アルキレン - S(O)₂NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリールの 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうち F、Cl、Br、I、CN 及び NO₂ 以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4 の 1 つ又はそれ以上によって置換されてよく；

10

20

30

40

50

、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I、CN及びNO₂以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - CO₂R5、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - SOR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂R5、(C₁ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、又は(C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり； 10

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、-(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

XはSである；

ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式Iの化合物、又はこれらの生理的に許容される塩。

【請求項4】

R1はHであり；

R2は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、又はホモピペラジノ基であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、ホモピペラジノ、及びアリールの各基は、F、Cl、Br、CN、SF₅、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂ - C₆) - アルケニル、OR3、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、CO₂R3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - S(O)R3、アルキレン - S(O)₂R3、アルキレン - S(O)₂NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br及びCN以外の基はさらに、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらのうちF、Cl、Br、I及びCN以外の基はさらに、F、Cl、Br、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく； 30

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR5、(C₁ - C₆) - アルキレン - S(O)R5、(C₁ - C₆) - アルキレン - S(O)₂R5、(C₁ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、又は(C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり； 40

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、-(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

XはSである；

ことを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物、又はこれらの生理的に許容される塩。 50

【請求項 5】

R1はHであり；

R2は、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、フェニル、(C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、又はホモピペラジノ基であり；

XはSである；

ことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の式Iの化合物、又はこれらの生理的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物を1つ又はそれ以上含む医薬。 10

【請求項 7】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の1つ又はそれ以上と、少なくとも1つの別の活性成分を含む医薬。

【請求項 8】

別の活性成分として、1つ又はそれ以上の抗糖尿病薬、低血糖活性成分、HMGCoA還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、PPAR-/アゴニスト、フィブロート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリマーの胆汁酸吸着剤、LDLレセプターインデューサー、ACAT阻害剤、酸化防止剤、リポタンパク質リバーゼ阻害剤、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンテーゼ阻害剤、リポタンパク質アンタゴニスト、リバーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、細胞のATP感受性カリウムチャンネルに作用する活性成分、CAR-Tアゴニスト、NPYアゴニスト、MC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、カンナビノイド1受容体アンタゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアンタゴニスト、CRFBPアンタゴニスト、ウロコルチニアゴニスト、3アゴニスト、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、CCKアゴニスト、セトロニン再摂取阻害剤、混合型のセロトニン作動性とノルアドレナリン作動性の化合物、5HTアゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2又は3修飾物質、レプチンアゴニスト、DAAアゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシン)、リバーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPA修飾物質、RXR修飾物質、TR-アゴニスト、又はアンフェタミンを含むことを特徴とする請求項6に記載の医薬。 20

【請求項 9】

血糖を低下させる医薬を製造するための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

2型糖尿病を治療する医薬を製造するための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

脂質と炭水化物の代謝障害を治療する医薬を製造するための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の使用。 40

【請求項 12】

動脈硬化の症状を治療する医薬を製造するための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

インスリン抵抗性を治療する医薬を製造するための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

活性成分と医薬的に適切な担体を混合し、この混合物を投与に適した形態にすることを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の1つまたはそれ以上を含む医 50

薬の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたシアノチアゾリド類、及びそれらの生理的に許容された塩に関する。

【背景技術】

【0002】

同様な構造の化合物とスクリーニングにおけるそれらの使用は、従来技術において既に記載されている (WO 99/31507)。 10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

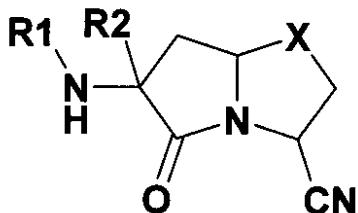
本発明は、治療的に有用な血糖低下効果を示し、とりわけ糖尿病の治療に適する化合物の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0004】

したがって、本発明は式 I の化合物：

【化1】



20

式 I

ここで、R1は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOR3、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR3R4、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - P(O)(OR3)₂、SR3、SOR3、SO₂NR3R4、SO₂R3、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく； 40

【0005】

R2は、H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、COR3、COOR3、CONR3R4、CNであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁ - C₆) - ア 50

ルキル、-CF₃、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)₂、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、OCOOR3、COOR3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - OR3、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - S(O)R3、アルキレン - S(O)₂R3、アルキレン - S(O)₂NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - COR3、(C₁-C₆) - アルキレン - COOR3、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリール、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

【0006】

10

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR5R6、CONR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - COOR5、COOR5、COR5、(C₁-C₆) - アルキレン - COR5、(C₁-C₆) - アルキレン - OR5、(C₁-C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - SR5、(C₁-C₆) - アルキレン - S(O)R5、(C₁-C₆) - アルキレン - S(O)₂R5、S(O)R5、S(O)₂R5、(C₁-C₄) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、又は(C₁-C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、-(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

20

Xは、S、SO、SO₂であり；

並びに、これらの生理的に許容される塩に関わる。

【0007】

好ましくは、1つ又はそれ以上の基が次のような式Iの化合物：

R1は、H、(C₁-C₁₀) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、(C₆-C₁₀) - アリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリールの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - OR3、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、(C₁-C₆) - アルキレン - COR3、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - 0-P(O)(OR3)₂、SR3、SOR3、SO₂NR3R4、SO₂R3、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、又は(C₆-C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

30

【0008】

R2は、H、(C₁-C₁₀) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、COR3、CO₂R3、CONR3R4、CNであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)₂、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、CO₂R3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - OR3、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3SO₂R4、(C₁-C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、アルキレン - SO₂NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - COR3、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

40

50

置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、又はCONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

【0009】

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R5、(C₁-C₆) - アルキレン - COR5、(C₁-C₆) - アルキレン - OR5、(C₁-C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - SR5、(C₁-C₆) - アルキレン - SOR5、(C₁-C₆) - アルキレン - SO₂R5、(C₁-C₄) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、又は(C₁-C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、-(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

Xは、Sであり、

並びに、これらの生理的に許容される塩である。

【0010】

さらに好ましくは、1つ又はそれ以上の基が次のような式Iの化合物：

R1はHであり、

R2は、H、(C₁-C₁₀) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、COR3、CO₂R3、CONR3R4、CNであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びヘテロシクリルの各基は、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、OP(O)(OR3)2、NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、CO₂R3、CONR3R4、OCONR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - OR3、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - NR3SO₂R4、(C₁-C₆) - アルキレン - SR3、アルキレン - SOR3、アルキレン - SO₂R3、アルキレン - S(O)₂NR3R4、(C₁-C₆) - アルキレン - COR3、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R3、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR3R4、SR3、SOR3、SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、CONR3R4、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、OR3、NR3R4、COR3、CO₂R3、又はCONR3R4の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

【0011】

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R5、(C₁-C₆) - アルキレン - COR5、(C₁-C₆) - アルキレン - OR5、(C₁-C₆) - アルキレン - NR5R6、(C₁-C₆) - アルキレン - SR5、(C₁-C₆) - アルキレン - SOR5、(C₁-C₆) - アルキレン - SO₂R5、(C₁-C₄) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、又は(C₁-C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、-(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

XはSであり、

並びに、これらの生理的に許容される塩である。

【0012】

10

20

30

40

50

さらに好ましくは、1つ又はそれ以上の基が次のような式Iの化合物：

R1は、Hであり；

R2は、H、(C₁-C₁₀) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、(C₆-C₁₀) - アリール、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、又はホモピペラジノ基であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、ホモピペラジノ、及びアリールの各基は、F、Cl、Br、CN、SF₅、OH、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₂-C₆) - アルケニル、OR₃、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆) - アルキレン - OR₃、(C₁-C₆) - アルキレン - NR₃R₄、(C₁-C₆) - アルキレン - NR₃S₂R₄、(C₁-C₆) - アルキレン - SR₃、アルキレン - S(O)R₃、アルキレン - S(O)₂R₃、アルキレン - S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆) - アルキレン - COR₃、(C₁-C₆) - アルキレン - CO₂R₃、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、(C₁-C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリールの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄、又はヘテロシクリルの1つ又はそれ以上によって置換されてよく、これらはさらに、F、Cl、Br、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆) - アルキル、OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、又はCONR₃R₄の1つ又はそれ以上によって置換されてよく；

【0013】

R3とR4は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - CONR₅R₆、(C₁-C₆) - アルキレン - COOR₅、(C₁-C₆) - アルキレン - COR₅、(C₁-C₆) - アルキレン - OR₅、(C₁-C₆) - アルキレン - NR₅R₆、(C₁-C₆) - アルキレン - SR₅、(C₁-C₆) - アルキレン - S(O)R₅、(C₁-C₆) - アルキレン - S(O)₂R₅、(C₁-C₄) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、又は(C₁-C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり；

R5とR6は、互いに独立して、H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₆-C₁₀) - アリール、-(C₆-C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆) - アルキレン - (C₃-C₁₀) - ヘテロシクリルであり；

XはSであり；

並びに、これらの生理的に許容される塩である。

【0014】

さらに好ましくは、1つ又はそれ以上の基が次のような式Iの化合物：

R1は、Hであり；

R2は、(C₁-C₁₀) - アルキル、(C₃-C₁₀) - シクロアルキル、フェニル、(C₁-C₆) - アルキレン - フェニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、ピペラジノ、チオモルホリノ、又はホモピペラジノ基であり、

XはSであり、

並びに、これらの生理的に許容される塩である。

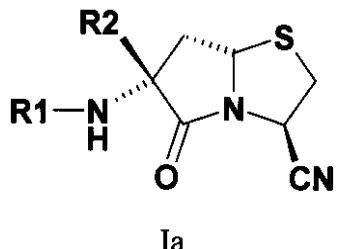
【0015】

本発明は、ラセミ体、ラセミ体とエナンチオマーの混合物、及び純粋なエナンチオマーとジアステレオマーのような、全ての立体異性体の形態における式Iの化合物に関する。

【0016】

下記のジアステレオマー形態Iaを有する式Iの化合物が特に好ましい。

【化2】



【0017】

10

基又は置換基が、式Iの化合物に複数にわたって発現する場合、それらはいずれも上記に説明したものであって、互いに独立して、同じ又は相違してよい。

【0018】

20

薬剤上容認される塩は、水の中での溶解度が最初又は基本の化合物のものよりも大きいため、医療用途に特に適する。これらの塩は、薬剤上容認されるアニオン又はカチオンを有する必要がある。本発明の化合物の適切な薬剤上容認される酸付加塩は、塩酸、臭酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、及び硫酸のような無機酸の塩、及び、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオニン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、及び酒石酸のような有機酸の塩である。適切な薬剤上容認される塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例、マグネシウム塩、カルシウム塩）、及びトロメタモール（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リジン、又はエチレンジアミンの塩である。

【0019】

例えば、トリフルオロ酢酸塩のような薬剤上容認されないアニオンの塩は、同様に、薬剤上容認されない塩の製造や精製のため及び／又は非治療上の用途例えばインビトロの使用のための有用な中間体として、本発明の範疇に属する。

【0020】

30

本願における用語「生理的機能性誘導体」は、本発明の式Iの化合物の生理的に許容されるあらゆる誘導体を指称し、例えば、ヒトのような哺乳類に投与すると、式Iの化合物又はその活性代謝体を生成することができる（直接又は間接に）エステルである。

【0021】

生理的機能性誘導体には、例えば「H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61」に記載のように、本発明の化合物のプロドラッグが挙げられる。こうしたプロドラッグは、本発明の化合物に生体内で代謝させることができる。これらのプロドラッグは、それ自体は活性でもそうでなくてもよい。

【0022】

40

また、本発明の化合物は、例えば、非晶質や結晶質の多形体のように種々の多形体として存在することができる。本発明の化合物のいずれの多形体も本発明の範囲に属し、本発明の別な局面である。

【0023】

以下、「式Iの化合物」についての全ての説明は、上記の式Iの化合物、さらに本願に記載のように、それらの塩、溶媒和物、及び生理的機能性誘導体に言及するものである。

【0024】

アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ネオペンチル、tert-ブチル、ヘキシルのような1つ又はそれ以上の炭素を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。

【0025】

アルキル基は、1つ又はそれ以上の適切な基によって置換されてよく、例えば、次の基

50

であり、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆)アルキル、CON[(C₁ - C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アリール、O - COO - (C₁ - C₆) - ヘテロシクリル；PO₃H₂、P(O)(O - アルキル)₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - P(O)(O - アルキル)₂、O - P(O)(OH)₂、O - P(O)(O - アルキル)₂、SO₃H、SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - アリール、S - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - アリール、SO - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - アリール、SO₂ - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - NH(CH₂)_n - アリール、SO₂ - NH(CH₂)_n - ヘテロシクリル、S 10 O₂ - N[((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - アリール]、SO₂ - N[((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - ヘテロシクリル]、SO₂ - N((CH₂)_n - アリール)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (ヘテロシクリル))₂、ここで、nは0 ~ 6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって最大3つまで置換されてよく、

【0026】

また、次の基によって置換されてよく：C(NH)(NH₂)、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - ヘテロシクリル、NH - COO - アリール、NH - COO - ヘテロシクリル、NH - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - (アリール)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - (ヘテロシクリル)₂、N(アリール) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(ヘテロシクリル) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - (アリール)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N - (アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、ここで、nは0 ~ 6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - 40 アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SF₅、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって最大3つまで置換されてよい。

【0027】

アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、ペンテニルのような2つ又はそれ以上の炭素と1つ又はそれ以上の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。

【0028】

アルケニル基は、1つ又はそれ以上の適切な基によって置換されてよく、例えば、次の基であり、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆)アルキル、CONH₂、CO NH(C₁ - C₆)アルキル、CON[(C₁ - C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - 50

(C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アリール、O - CO - (C₁ - C₆) - ヘテロシクリル； PO₃H₂、P(O)(Oアルキル)₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - P(O)(Oアルキル)₂、O - P(O)(OH)₂、O - P(O)(Oアルキル)₂、SO₃H、SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - アリール、S - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、S O - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - アリール、SO - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - アリール、SO₂ - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - NH(CH₂)_n - アリール、SO₂ - NH(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - アリール、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((CH₂)_n - アリール)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (ヘテロシクリル))₂、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって最大2つまで置換されてよく；

【 0 0 2 9 】

また、次の基によって置換されてよく：C(NH)(NH₂)、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - ヘテロシクリル、NH - COO - アリール、NH - COO - ヘテロシクリル、NH - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(アリール)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(ヘテロシクリル)₂、N(アリール) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(ヘテロシクリル) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N(アリール) - CO - N(アリール)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N(アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、1～3つのF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SF₅、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって置換されてよい。

[0 0 3 0]

アルキニル基は、例えば、エチニル、プロピニル、ヘキシニルのような2つ又はそれ以上の炭素と1つ又はそれ以上の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。

【 0 0 3 1 】

アルキニル基は、1つ又はそれ以上の適切な基によって置換されてよく、例えば、次の基であり、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆)アルキル、CONH₂、CO NH(C₁ - C₆)アルキル、CON[(C₁ - C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₁ - C₁₀) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アリール、O - CO - (C₁ - C₆) - ヘテロシクリル；PO₃H₂、P(O)(O - アルキル)₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - P(O)(O - アルキル)₂、O - P(O)(OH)₂、O - P(O)(O - アルキル)₂、S O₃H、SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - 50

アルキル、S - (CH₂)_n - アリール、S - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - アリール、SO - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - アリール、SO₂ - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - NH(CH₂)_n - アリール、SO₂ - NH(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - アリール、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((CH₂)_n - アリール)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (ヘテロシクリル))₂、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は最大で2つまでのF、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって置換されてよく；

【 0 0 3 2 】

また、次の基によって置換されてよく：C(NH)(NH₂)、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - ヘテロシクリル、NH - COO - アリール、NH - COO - ヘテロシクリル、NH - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(アリール)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(ヘテロシクリル)₂、N(アリール) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(ヘテロシクリル) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(アリール) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(アリール) - CO - N(アリール)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N(アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、1～3つのF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SF₅、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって置換されてよい。

【 0 0 3 3 】

アリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、- もしくは - テトラロン - 、インダニル、又はインダン - 1 - オン - イル基を意味する。

[0 0 3 4]

アリール基は、1つ又はそれ以上の適切な基によって置換されてよく、例えば、次のような基であり：F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、 SF_5 、 N_3 、CN、COOH、 $\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)\text{アルキル}]_2$ 、シクロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ -アルキニル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、O-CO- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、O-CO- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -ヘテロシクリル； PO_3H_2 、P(O)(O-アルキル) $_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキレン-P(O)(O-アルキル) $_2$ 、O-P(O)(OH) $_2$ 、O-P(O)(O-アルキル) $_2$ 、 SO_3H 、 SO_2 -NH $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル] $_2$ 、S- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、S- $(\text{CH}_2)_n$ -アリール、S- $(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $\text{SO}-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $\text{SO}_2-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル。

キル) $(CH_2)_n$ - アリール、 $SO_2 - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル}) (CH_2)_n$ - ヘテロシクリル、 $SO_2 - N(CH_2)_n - \text{アリール}_2$ 、 $SO_2 - N((CH_2)_n - (\text{ヘテロシクリル}))_2$ 、ここで、 n は 0 ~ 6 でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、最大で 2 つまでの F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、 SF_5 、CN、 OCF_3 、O - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 NH_2 によって置換されてよい。

【 0 0 3 5 】

また、次の基によって置換されてよく : $C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $NH(C_1 - C_7) - \text{アシル}$ 、 $NH - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $NH - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $NH - CO - \text{アリール}$ 、 $NH - CO - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $NH - COO - \text{アリール}$ 、 $NH - COO - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $NH - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $NH - CO - NH - \text{アリール}$ 、 $NH - CO - NH - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - \text{アリール}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - \text{アリール}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - \text{アリール}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル}) - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N(Aリール)_2$ 、 $N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N(Aリール) - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリール}) - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - \text{アリール}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - COO - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - COO - \text{アリール}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - COO - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - NH - \text{アリール}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - NH - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔})_2$ 、 $N(\text{ヘテロシクリル}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $N(\text{アリール}) - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{アリール}$ 、 $O - (CH_2)_n - \text{アリール}$ 、 $O - (CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、ここで、 n は 0 ~ 6 でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、1 ~ 3 つの F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔})_2$ 、 SF_5 、 $SO_2 - CH_3$ 、 CO 、 OH 、 $COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ によって置換されてよい。

【 0 0 3 6 】

シクロアルキル基は、もっぱら炭素原子からなる飽和又は部分的不飽和（1 つ又はそれ以上の二重結合）であって、1 つ又はそれ以上の環を有する環系を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリル、又はアダマンチルが挙げられる。

【 0 0 3 7 】

シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の次のような適切な基によって置換されてよく : 例えは、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 CO 、 $NH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、シクロアルキル、 $(C_1 - C_{10}) - \text{アルキル}$ 、 $(C_2 - C_6) - \text{アルケニル}$ 、 $(C_2 - C_6) - \text{アルキニル}$ 、 $O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $O - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $O - CO - (C_1 - C_6) - \text{アリール}$ 、 $O - CO - (C_1 - C_6) - \text{ヘテロシクリル}$ ； PO_3H_2 、 $P(O)(O\text{アルキル})_2$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキレン}$ - $P(O)(O - \text{アルキル})_2$ 、 $O - P(O)(OH)_2$ 、 $O - P(O)(O\text{アルキル})_2$ 、 SO_3H 、 $SO_2 - NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $S - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S - (CH_2)_n - \text{アリール}$ 、 $S - (CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $S - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO - (CH_2)_n - \text{アリール}$ 、 $SO - (CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2 - (CH_2)_n - \text{アリール}$ 、 $SO_2 - (CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $SO_2 - NH(CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $SO_2 - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})(CH_2)_n - \text{アリール}$ 、 $SO_2 - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})(CH_2)_n - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $SO_2 - N((CH_2)_n - \text{アリ}$

ー_ル)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (ヘテロシクリル))₂、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、最大で2つまでのF、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって置換されてよく；

【0038】

また、次の基によって置換されてよく：C(NH)(NH₂)、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシリル、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - ヘテロシクリル、NH - COO - アリール、NH - COO - ヘテロシクリル、NH - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - ヘテロシクリル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(アリール)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N(ヘテロシクリル)₂、N(アリール) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(ヘテロシクリル) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル) - CO - N(アリール)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N(アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリルは、1～3つのF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SF₅、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって置換されてよい。

【0039】

ヘテロシクリル又は複素環基は、炭素とは別に、例えば、窒素、酸素、又は硫黄のようなヘテロ原子をさらに含む環又は環系を意味する。ヘテロ環又は複素環基がベンゼン核に縮合した環系もまたこの定義に包含される。

【0040】

適切なヘテロシクリル基又は「複素環基」は、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリニアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカハイドロキノリニル、2H,6H - 1,5,2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3 - b] - テトラヒドロフラン、フリル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - イミダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ピュリニル、ピラニル

、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、チアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、アジリジニル、アゼチニル、アゼパニル、アゾカニル、及びキサンテニルである。

【 0 0 4 1 】

ピリジルは、2-、3-、及び4- ピリジルを表す。チエニルは、2- 及び 3- チエニルを表す。フリルは、2- 及び 3- フリルを表す。

10

【 0 0 4 2 】

また、これらの化合物の対応するN-酸化物が含まれ、即ち、例えば、1-オキシ-2-、3-又は4-ピリジルである。

【 0 0 4 3 】

また、1つ又はそれ以上がベンゼン環に縮合したこれらの複素環の誘導体も含まれる。

【 0 0 4 4 】

複素環又は複素環基は、1つ又はそれ以上の適切な基によって置換されてよく：例えば
 、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆)アルキル、CON[(C₁ - C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、O - CO - (C₁ - C₆) - アリール、O - CO - (C₁ - C₆) - ヘテロシクリル；PO₃H₂、P(O)(O - アルキル)₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - P(O)(O - アルキル)₂、O - P(O)(OH)₂、O - P(O)(O - アルキル)₂、SO₃H、SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - アリール、S - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - アリール、SO - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - アリール、SO₂ - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - NH(CH₂)_n - アリール、SO₂ - NH(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - アリール、SO₂ - N((C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - ヘテロシクリル、SO₂ - N((CH₂)_n - アリール)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (ヘテロシクリル))₂、ここで、nは0 ~ 6であることができ、アリール基又はヘテロシクリル基は、最大で2つまでのF、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、O - CF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって置換されてよく、

30

【 0 0 4 5 】

また、次の

$((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2, NH(C_1 - C_7) - \text{アシル}, NH - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}, NH - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}, NH - CO - \text{アリール}, NH - CO - \text{ヘテロシクリル}, NH - COO - \text{アリール}$
 $, NH - COO - \text{ヘテロシクリル}, NH - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}), NH - CO - NH - \text{アリール}$
 $, NH - CO - NH - \text{ヘテロシクリル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - \text{アリール}$
 $, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - \text{ヘテロシクリル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - \text{アリール}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - COO - \text{ヘテロシクリル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}), N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - \text{アリール}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - NH - \text{ヘテロシクリル}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}] - CO - N((C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}) - \text{ヘテロシクリ尔}, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}] - CO - N(\text{アリール})_2, N[(C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}] - CO - N(\text{ヘテロシクリ尔})_2, N(\text{アリール}) - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{ヘテロシクリ尔}) - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{アリール}) - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{アリール}) - COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{アリール}) - CO - \text{アリール}, N(\text{ヘテロシクリ尔}) - CO - \text{アリール}, N(\text{アリール}) - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{ヘテロシクリ尔}) - CO - NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキ尔}, N(\text{アリール}) - CO - NH - \text{アリール}, N(\text{ヘテロシクリ尔}) - CO$

40

- NH - アリール、N(アリール) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、N(アリール) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(ヘテロシクリル) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(アリール) - CO - N(アリール)₂、N(ヘテロシクリル) - CO - N(アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - ヘテロシクリル、ここで、nは0～6でよく、アリール基又はヘテロシクリル基は、1～3つのF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、SF₅、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SF₅、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって置換されてよい。

【0046】

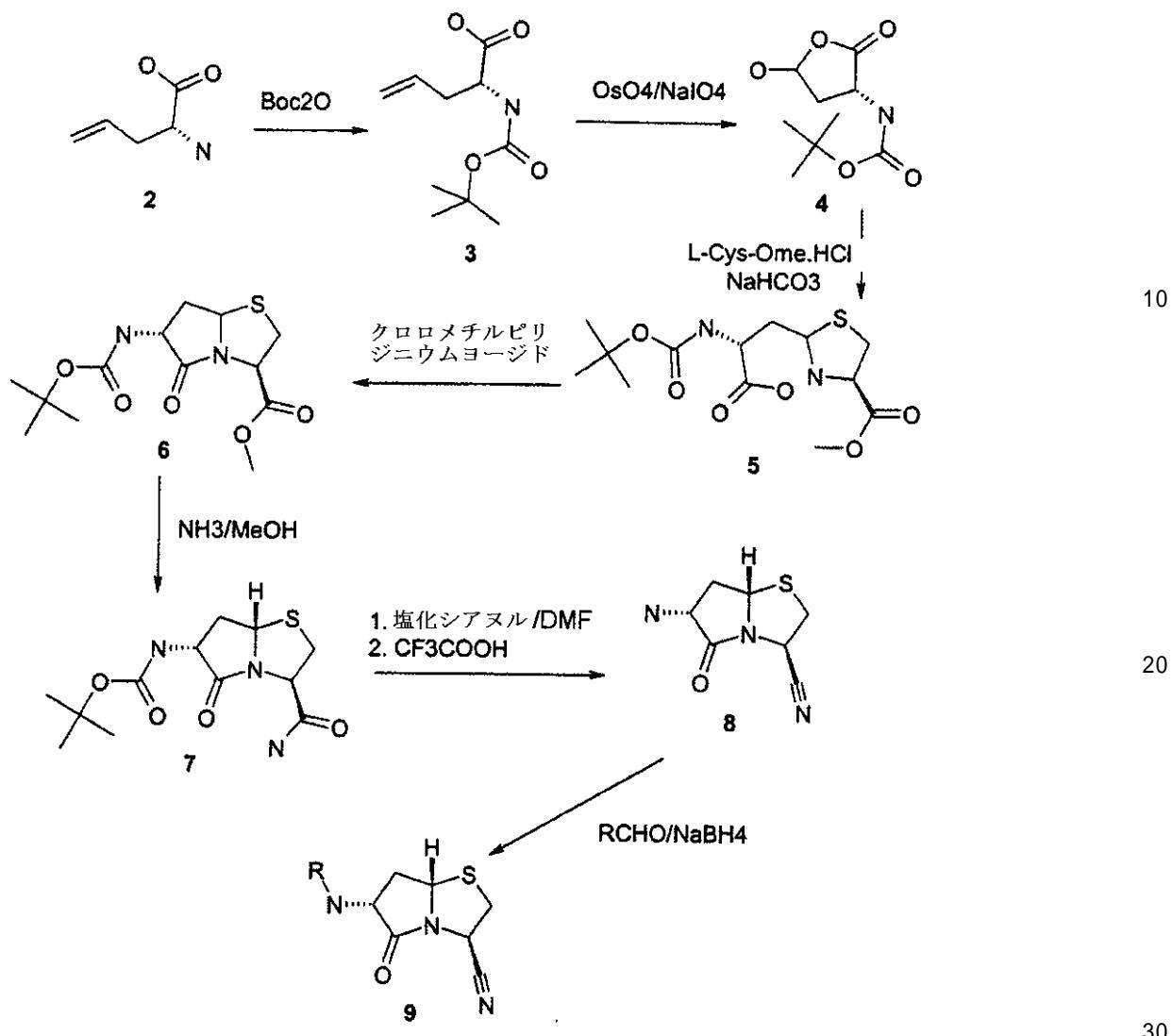
式Iの化合物は、それ自体は公知の方法によって製造することができる。即ち、市販のD - アリルグリシン2から出発して、Bocのような通常の保護基によってアミノ基を3まで保護し、オゾン又は四酸化オスミウム/過ヨウ素酸ナトリウムによってアリル基を環状アルデヒド誘導体4まで酸化し、システイン誘導体の例えばメチルエステルと反応させて5にし、DCC又はクロロメチルピリジニウムヨージドのような通常の酸活性化試薬を用いて環化し、得られた二環式チアゾリジンエステル6をメタノールのアンモニア溶液を用いて加アンモニア分解し、得られたアミド7をニトリル8に変化させ、ハロゲン化アルキルを用いたアルキル化又はアルデヒドやケトンを用いた還元性アルキル化のような通常の方法によってアミンを誘導体化してニトリル9にすることができる。一方、市販の出発化合物としてL - アリルグリシンを用い、誘導体8と9の立体異性体を製造することもできる。通常の方法によってシステイン誘導体を用いた環化後に得られたジアステレオ異性体混合物5は、例えば、カラムクロマトグラフィや適切な溶媒からの再結晶のような公知の方法によって、個々のジアステレオマーに区分することができる。ここで、立体異性体は、合成のさらに後の段階で、通常の方法によって分離・精製することもできる。

【0047】

10

20

【化3】

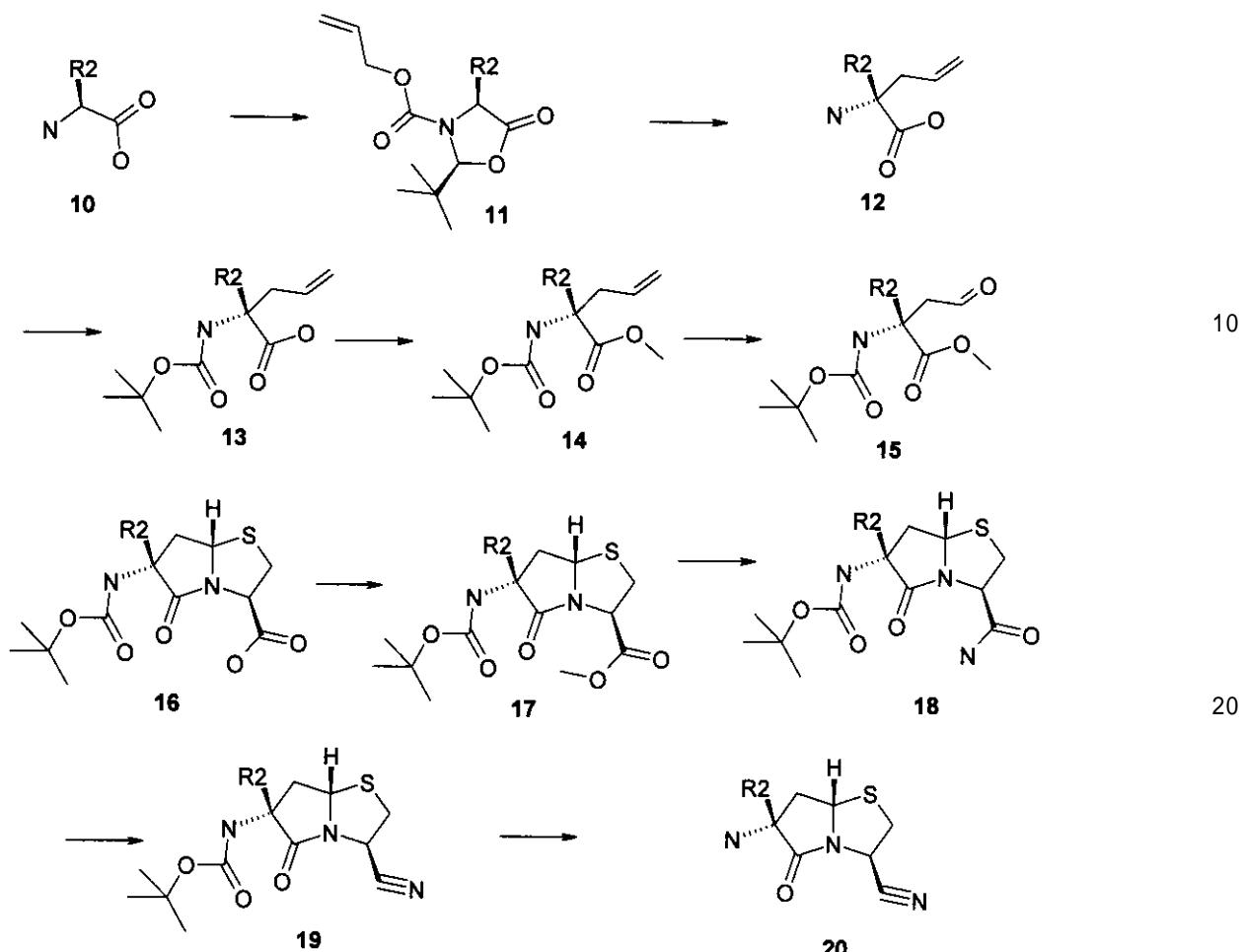


【0048】

式Iの本発明の化合物を製造するためのもう1つの方法は、それ自体は公知であるが、ピバルアルデヒドとアリルクロロホルメートの作用により、市販の酸10（R2が水素ではない）をオキサゾリドン11に変化させることからなる。次いで11から、例えば、カリウムビストリメチルシリルアミドのような強塩基との反応と臭化アリルを用いたアルキル化、及びそれに続く適切な条件下での保護基の除去と開環によって、例えば、BOC基のようなN保護基の導入により13にして、例えば、ジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンを用いたエステル化により14にした後、四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化によって、アルデヒド15を得ることが可能なアミノ酸12(Heterocycles 34 (5), 1992 903 - 906)を製造することができる。これらのアルデヒドをピリジン中のL-システインとともに加熱することにより二環式誘導体16を得ることができ、それからエステル化による公知の方法により物質17、加アンモニア分解によりアミド18を得ることができる。公知のプロセスによる、例えば、トリフルオロ酢酸無水物や塩化シアヌルを用いたアミド18のニトリル19への転化と保護基の脱離は、本発明の物質20をもたらし、これは塩や遊離塩基として適切に単離することができる。

【0049】

【化4】



【0050】

一般式Iの化合物を製造するためのもう1つの可能性は、強塩基（例、カリウムヘキサメチルジシラジド（KHMDS））を用いた脱プロトンとアリル誘導体（例、臭化アリル）を用いたアルキル化により、市販の化合物21を化合物22に転化する(Synlett 1992, 249 - 251)ことからなる。これに、強塩基（例、15-クラウン-5の存在下のナトリウムヘキサメチルジシラジド（NaHMDS））を用いた再度の脱プロトンと、次いでアルキル化剤R2X（X = 離脱基、例えば、Cl、Br、I、メシリル、トシリル、トリフレート）を用いた反応が追従し、化合物23を与える。液体アンモニア中でのアルカリ金属（例、ナトリウム）を用いた開裂は化合物24を提供する。次いで、四酸化オスミウム/過ヨウ素酸ナトリウム又はオゾンを用いた酸化は、環状アルデヒド誘導体25をもたらす。これに、塩基（例、トリエチルアミン又はHunig's base）の存在下でのL-システイン誘導体（例、L-システインメチルエステル塩酸塩）を用いた反応が追従し、例えば、カルボジイミド（例、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩）のような酸活性試薬の存在下で環化するチアゾリジン中間体をもたらし、2つのジアステレオ異性のチアゾリジド26と27を与える。再結晶やクロマトグラフィーの方法のような適切な方法を用いてジアステレオマーを分離した後、アンモニアを用いて化合物26をアミド28に転化させる。通常の方法によりニトリル29を与える反応（例、トリフルオロ酢酸無水物とトリエチルアミン、又は塩化シアヌル）と酸性条件下（例、チオアニソールの存在下のトリフルオロ酢酸）でのBoc基の離脱は、次に上記のように物質31に転化され得る化合物30を与える。

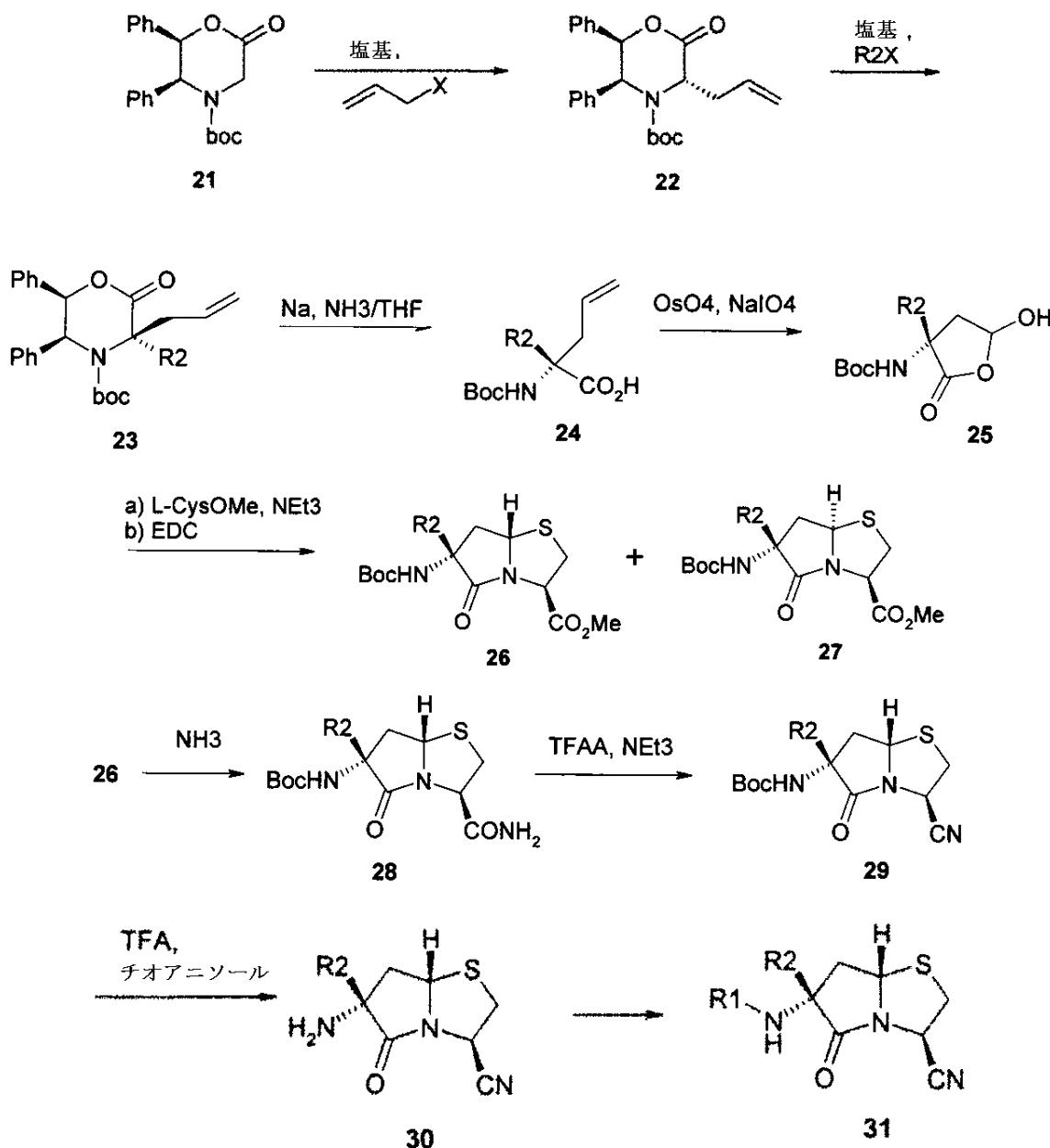
【0051】

これらの化合物のジアステレオマーは、相応して別なエナンチオマーの出発化合物21から出発し、あるいは、式30と式31に類似の立体异性誘導体を与えるジアステレオマ

-27のさらなる反応により、製造することができる。

【0052】

【化5】



【0053】

式Iの本発明の物質を製造するためのもう1つの方法は、市販のエステル32から出発する。NaHMDSのような適切な塩基を用いた32の脱プロトンと臭化アリルを用いたアルキル化は33を与える、これは、例えば水酸化ナトリウム溶液を用いた加水分解と例えばオゾン又は四酸化オスミウム/過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化によって、環状アルデヒド誘導体34に転化させることができる。L-システインメチルエステル塩酸塩を用いたチアゾリジンを与える縮合と、例えば、トリエチルアミンの存在下での2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドのような酸活性化剤を用いたそれに続く環化は、三環系チアゾリジド35を提供し、これは、カラムクロマトグラフィーのような通常の分離プロセスによって、この構成の別なジアステレオマーの他に、単離することができる。次いで、公知の仕方でアンモニアを用いてアミド36が得られ、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下で、トリフルオロ酢酸無水物を用いてニトリル37に転化させる。次いで、トリフルオロ酢酸のような酸性試薬を用いた保護基の脱離は化合物38を提供し、これは、

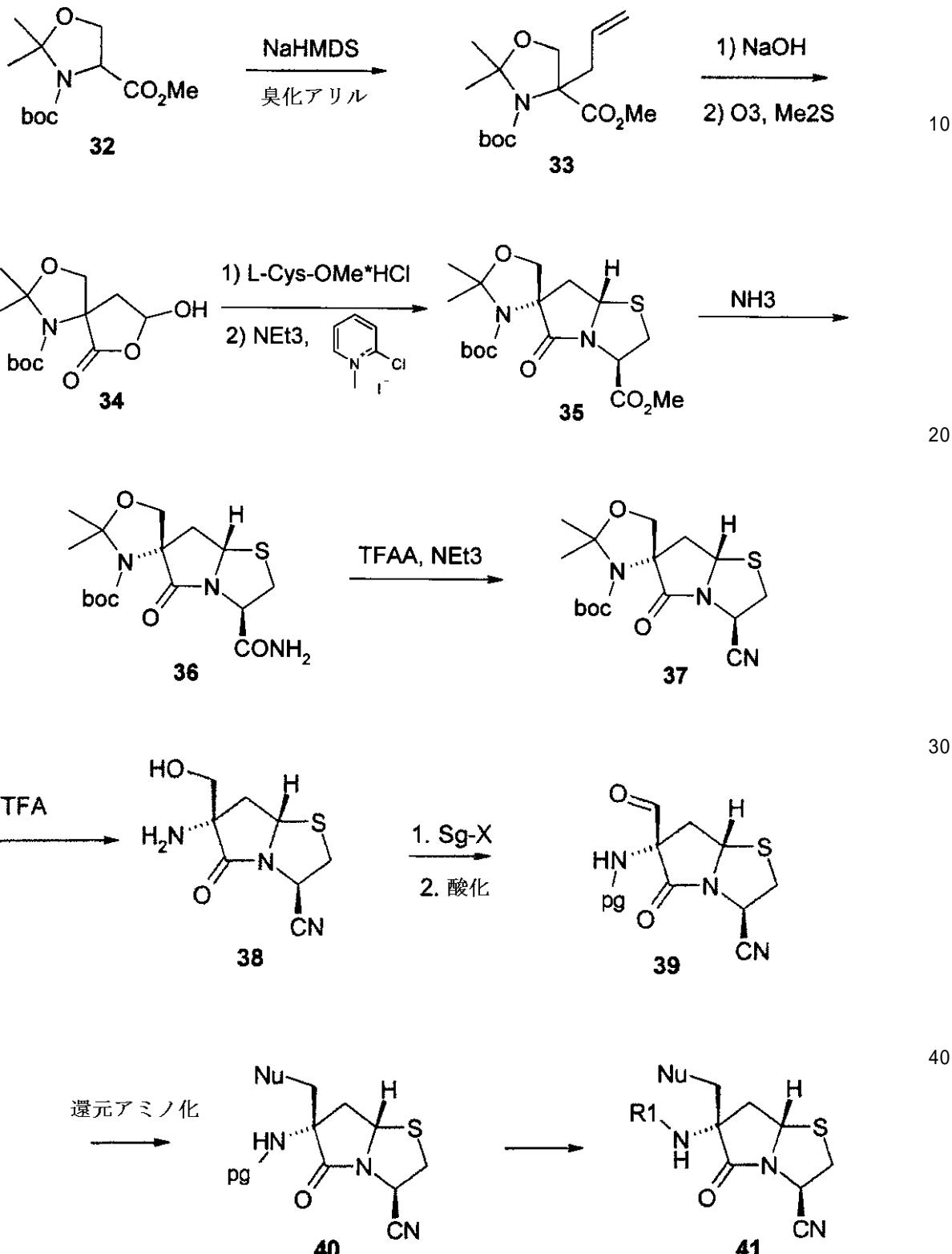
40

50

保護アルデヒド 39 (pg = 保護基) に転化させた後、還元性アミノ化 (Nu = 第二級アミンの残基) によって 40 まで、さらに上記のように、式 41 の物質まで転化させることができる。

【0054】

【化6】



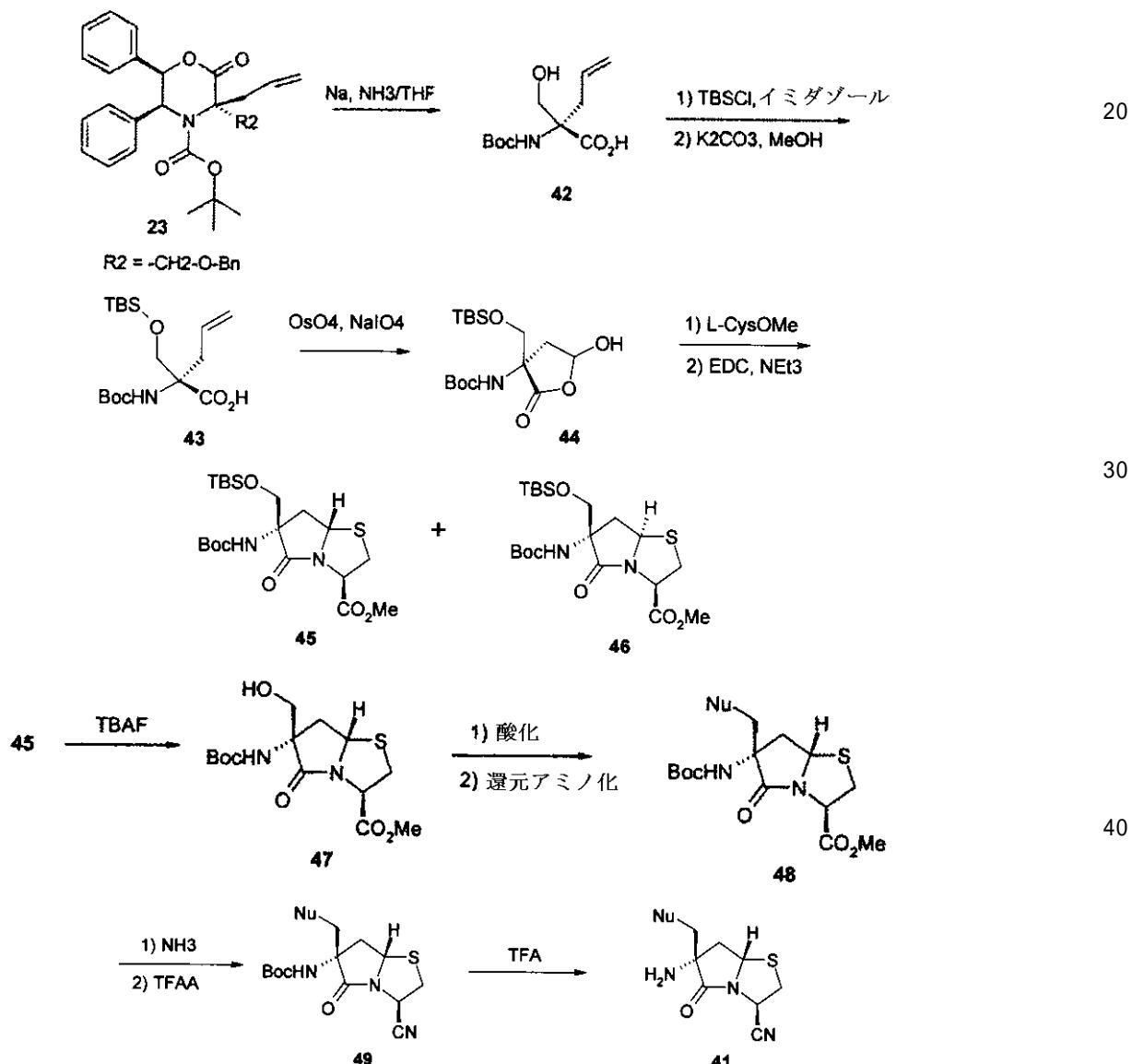
【0055】

式 41 の化合物を製造するもう 1 つの可能性は、下記に示すように、23 (R2 = CH₂ - O Bn) から金属還元によって化合物 42 を最初に製造することからなる。tert - プチル - ジ

メチルシリルクロリド (TBSCl) とイミダゾールによるヒドロキシ基とカルボン酸の二重の保護、及びそれに続くシリルエステルの加水分解は化合物 43 を提供する。環状アルデヒド誘導体 44 は、四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムを用いた反応によって得られる。システイン誘導体（例、L-システインメチルエステル塩酸塩）を用いた縮合と、例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) のような酸活性化剤を用いたそれに続く環化は、ジアステレオ異性の二環系 45 と 46 をもたらす。これらは、クロマトグラフィーのような通常の方法によって分離することができる。通常の方法（例、THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオライド）による 45 からのシリル基の脱離は 47 を提供する。次いで、公知のプロセス（例、Dess-Martin・ペルヨージナン）によるアルコール官能基の酸化と、還元性アミノ化（Nu = 第一級又は第二級アミンの残基）は、化合物 48 を生成する。アンモニアを用いてそれからアミドが製造され、酸活性化剤（例、トリエチルアミンの存在下のトリフロオロ酢酸無水物）を用いてニトリル 49 に転化される。次いで、酸性試薬（例、トリフルオロ酢酸）を用いた Boc 保護基の離脱は化合物 41 を提供する。

【0056】

【化7】



【0057】

所望の生体効果を得るために必要な式 I の化合物の量は、例えば、選択される具体的な化合物、意図された用途、投与の仕方、及び患者の病態のような多くの因子によって決ま

50

る。日々の投与量は、一般に、体重 1 kgあたり 1 日あたりで 0.3 mg から 100 mg までの範囲（典型的に 3 mg ~ 50 mg）であり、例えば、3 ~ 10 mg / kg・日である。静脈内投与量は、例えば、0.3 ~ 1.0 mg / kg の範囲でよく、1 kgあたりの 1 分間あたりに 10 mg ~ 100 mg の注入として適切に投与することができる。これらの目的のために適切な注入溶液は、例えば、1 ミリリットルあたり 0.1 mg から 10 mg、典型的に 1 mg から 10 mg を含むことができる。一回の投与量は、例えば、1 mg から 10 g の活性成分を含むことができる。即ち、注射用アンプルは、例えば、1 mg から 100 mg を含むことができ、例えば、カプセル剤や錠剤のような経口投与が可能な 1 回投与分の製剤は 1.0 ~ 1000 mg、典型的に 10 ~ 600 mg を含むことができる。

上記条件の治療について、式 I の化合物は、化合物そのものとして使用されてよいが、好みしくは、容認できる担体と一緒に薬剤組成物の形態である。担体は、もちろん、その組成物の他の成分と適合でき、かつ患者の健康にとって有害でないといった意味で、許容できる必要がある。担体は、固体もしくは液体又はその双方でよく、好みしくは、0.05 ~ 95 重量 % の活性成分を含んでよい例えば錠剤として、1 回分の投与量でその組成物とともに製剤される。式 I の別な化合物等のこの他の薬剤的活性物質も同様に存在してよい。本発明の薬剤組成物は、公知の製薬方法の 1 つによって製造可能であり、その方法は、本質的に、成分を薬剤的に容認される担体及び / 又は賦形剤とともに混合することからなる。

【 0058 】

本発明の薬剤組成物は、経口、直腸、局所、口内（例、舌下）、及び非経口（例、皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内）の投与に適切なものであるが、最も適切な投与の仕方は、各々の個々の場合において、治療されるべき状態の性質と重症度、及び各々の場合に使用される式 I の化合物の性質によって決まる。コーティングされた製剤やコーティングされた徐放製剤もまた本発明の及ぶ範囲に属する。好みしくは、酸や胃液に耐える製剤である。胃液に耐える適切なコーティングは、酢酸セルロースフタレート、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びメタクリル酸とメチルメタクリレートのアニオンポリマーである。

【 0059 】

経口投与に適切な薬剤化合物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、吸入錠剤、又は錠剤のような個別単位の形態であることができ、それらの各々が、粉末もしくは顆粒として、水系もしくは非水系の液体中の溶液もしくはサスペンションとして、又は水中油型もしくは油中水型エマルジョンとして、所定量の式 I の化合物を含む。これらの組成物は、前述のように、活性成分と担体（1 つ又はそれ以上の付加的な成分を含んでよい）を接触させる段階を含む任意の適切な製薬方法によって製造することができる。その組成物は、一般に、活性成分と液体及び / 又は微細に分割された固体担体の均一で一様な混合によって製造され、その後、必要によりその生成物が成形される。このようにして、例えば、1 つ又はそれ以上の付加的な成分を適切に含めて、配合物の粉末又は顆粒を圧縮又は注形することによって錠剤を製造することができる。圧縮錠剤は、例えば、適切な機械でバインダー、流動促進剤、不活性希釈剤、及び / 又は 1 つ又はそれ以上の表面活性剤 / 分散剤を適切に混合した粉末又は顆粒のような易流動形態の配合物を錠剤化することによって製造することができる。湿製錠剤は、適切な機械で不活性な液体希釈剤を用いて湿潤した粉末状の配合物を成形することによって製造可能である。

【 0060 】

口内（舌下）の投与に適切な薬剤組成物は、式 I の化合物と通常はサッカロースとアラビアゴム又はトラガントの香味料を含んでなる吸入錠剤、及びゼラチンとグリセロール又はサッカロースとアラビアゴムのような不活性基剤の中にその化合物を含んでなるトローチ剤を含む。

【 0061 】

非経口投与に適切な薬剤組成物は、好みしくは、予定の被投与者の血液と等張性である、式 I の化合物の無菌水性製剤を含んでなることが好みしい。これらの製剤は、好みしく

10

20

30

40

50

は、静脈内に投与されるが、皮下、筋肉内、又は皮内の注入によって投与を行うこともできる。これらの製剤は、好ましくは、配合物に水を混合し、得られた溶液を無菌にし、血液と等張性にすることによって製造することができる。本発明の注射可能な組成物は、一般に、0.1～5重量%の活性化合物を含む。

【0062】

直腸投与に適する薬剤組成物は、好ましくは、1回投与分の坐薬の形態である。これらは、式Iの化合物に1つ又はそれ以上の従来の固体担体、例えばカカオ脂を混合し、得られた混合物を成形することによって製造することができる。

【0063】

皮膚上の局所用途に適する薬剤組成物は、好ましくは、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、パスタ剤、スプレー剤、エアロゾル剤、又は油剤の形態である。使用可能な担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレンゴリコール類、アルコール類、及びこれらの物質の2つ又はそれ以上の組み合わせである。活性成分は、一般に、組成物の0.1～15重量%、例えば0.5～2%の濃度で存在する。10

【0064】

経皮的投与もまた可能である。経皮的用途に適する薬剤組成物は、患者の表皮に長時間にわたって密接するのに適する1つの硬膏剤の形態であることができる。こうした硬膏剤は、緩衝される水溶液中に活性成分を適切に含み、そこで適切に、接着剤中に溶解及び/又は分散され、又はポリマー中に分散される。適切な活性成分の濃度は約1%～35%であり、好ましくは約3%～15%である。活性成分についての特定の可能性は、例えば、「Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)」に記載のように、電気的輸送又はイオン泳動によって放出されることである。20

【0065】

また、式Iの化合物は、別な活性成分と組み合わせて投与されることもできる。

【0066】

組み合わせ製品に適するさらなる活性成分は、「Rote Liste 2003, chapter 12」に記載の全ての抗糖尿病薬である。それらは、とりわけ効果の相乗的改良のために本発明の式Iの化合物と組み合わせることができる。活性成分の組み合わせ投与は、患者に対する活性成分の別々の投与によって、又は複数の活性成分が1つの薬剤調合に存在する組み合わせ製品の形態で行うことができる。下記に掲げるの活性成分の殆どは、「USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001」に開示されている。30

【0067】

抗糖尿病薬には、インスリン、インスリン誘導体の例えばLantus（登録商標）（www.lantus.com参照）又はHMR1964、即効性インスリン（米国特許第6221633号参照）、GLP-1誘導体の例えばWO97/26265、WO99/03861、WO01/04156、WO00/34331、WO00/34332、WO91/11457、及び米国特許第6380357号に記載のもの、及び経口有効性の低血糖活性成分が挙げられる。

【0068】

経口有効性の低血糖活性成分には、好ましくは、スルホニル尿素、ビグアニジン、メグリニチド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開口剤例えばNovo Nordisk A/SのWO97/26265とWO99/03861に記載のもの、インスリン増感剤、グルコース新生及び/又はグリコゲノリシスの刺激に伴う肝臓酵素の阻害剤、グルコース摂取の修飾物質、脂質代謝を変える化合物の例えば抗高脂血症活性成分や抗脂質活性成分、食料摂取量を減らす化合物、PPARとPXRのアゴニスト、及び細胞のATP感受性のカリウムチャンネルに作用する活性成分が挙げられる。40

【0069】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、シンバスタチン、フルバスタチン

50

、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンのようなHMG Co A還元酵素阻害剤と組み合わされて投与される。

【0070】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、エゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、又はWO02/50027もしくはWO04/007455に記載の化合物のようなコレステロール吸収阻害剤と組み合わされて投与される。

【0071】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、G1262570のようなPPAR-アゴニストと組み合わされて投与される。

10

【0072】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW9578、GW7647のようなPPAR-アゴニストと組み合わされて投与される。

【0073】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW1536、AVE8042、AVE8134、AVE0847、又はPCT/US00/11833、PCT/US00/11490、DE10142734.4に記載のような混合型のPPAR-/アゴニストと組み合わされて投与される。

【0074】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、フェノフィブラーート、クロフィブラーート、ベザフィブラーートのようなフィブラーートと組み合わされて投与される。

20

【0075】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、インプリタピド、BMS-201038、R-103757のようなMTP阻害剤と組み合わされて投与される。

【0076】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、インプリタピド、BMS-201038、R-103757のようなMTP阻害剤と組み合わされて投与される。

【0077】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1741のような胆汁酸吸収阻害剤（例えば、米国特許第6245744号、同6221897号参照）と組み合わされて投与される。

30

【0078】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、JTT-705のようなCETP阻害剤と組み合わされて投与される。

【0079】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、コレスチラミン、コレセベラムのようなポリマーの胆汁酸吸着剤と組み合わされて投与される。

【0080】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1171、HMR1586のようなLDIレセプターインデューサー（米国特許第6342512号参照）と組み合わされて投与される。

40

【0081】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、アバシミベのようなACAT阻害剤と組み合わされて投与される。

【0082】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、OPC-14117のような酸化防止剤と組み合わされて投与される。

【0083】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、NO-1886のようなリポタンパク質リバーゼ阻害剤と組み合わされて投与される。

50

【0084】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、SB-204990のようなATP-クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わされて投与される。

【0085】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、BMS-188494のようなスクアレンシンテターゼ阻害剤と組み合わされて投与される。

【0086】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、CI-1027又はニコチン酸のようなリポタンパク(a)アンタゴニストと組み合わされて投与される。

【0087】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、オーリスタットのようなリバーゼ阻害剤と組み合わされて投与される。

【0088】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、インスリンと組み合わされて投与される。

【0089】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、又はグリメピリドのようなスルホニル尿素と組み合わされて投与される。

【0090】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、メトホルミンのようなビグアニドと組み合わされて投与される。

【0091】

1つのさらなる実施態様において、式Iの化合物は、例えば、レパグリニドのようなメグリチニドと組み合わされて投与される。

【0092】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、又は「Dr. Reddy's Research Foundation」のWO 97/41097に記載の化合物、とりわけ5-[[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン、のようなチアゾリジンジオンと組み合わされて投与される。

【0093】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ミグリトール又はアカルボースのような-グルコシダーゼ阻害剤と組み合わされて投与される。

【0094】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド、又はレパグリニドのような、細胞のATP感受性カリウムチャネルに作用する活性成分と組み合わされて投与される。

【0095】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、1つよりも多い上記の化合物と組み合わされて投与され、例えば、スルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチン等の組み合わせである。

【0096】

さらなる実施態様において、式Iの化合物は、CART修飾物質(「"Cocaine - amphetamine - regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554 - 558」参照)、NPYアンタゴニスト(例、ナフタレン-1-スルホン酸{4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]-シクロヘキシリメチル}アミド塩酸塩(CGP71683A))、MC4アゴニスト(例、1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロナフタレン - 2 - カルボン酸[2 - (3a - ベンジル - 2 - メチル - オキソ - 2,3,3a,4,6,7 - ヘキサヒドロピラゾロ[4,3 - c]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - アミド (WO 01 / 91752))、オレキシンアンタゴニスト (例、1 - (2 - メチルベンズオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1,5]ナフチリジン - 4 - イル - ウレア塩酸塩 (SB - 334867 - A))、カンナビノイド1受容体アンタゴニスト (例、リモナバント又はWO 02 / 28346に記載の化合物)、H3アゴニスト (3 - シクロヘキシル - 1 - (4,4 - ジメチル - 1,4,6,7 - テトラヒドロイミダゾ[4,5 - c]ピリジン - 5 - イル)プロパン - 1 - オン蔥酸塩 (WO 00 / 63208))、TNFアゴニスト、CRFアンタゴニスト (例、[2 - メチル - 9 - (2,4,6 - トリメチルフェニル) - 9H - 1,3,9 - トリアザフルオレン - 4 - イル]ジプロピルアミン (WO 00 / 66585))、CRF BPアンタゴニスト (例、ウロコルチン)、ウロコルチニアゴニスト、3アゴニスト (例、1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2,3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)エチルアミノ] - エタノール塩酸塩 (WO 01 / 83451))、MSH (メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、CCK - Aアゴニスト (例、{2 - [4 - (4 - クロロ - 2,5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5,7 - ジメチルインドール - 1 - イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩 (WO 99 / 15525))、セトロニン再摂取阻害剤 (例、デクスフェンフルラミン)、混合型のセロトニン作動性 (sertoninergic) とノルアドレナリン作動性の化合物 (例、WO 00 / 71549)、5HTアゴニストの例えは1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル)ピペラジン蔥酸塩 (WO 01 / 09111)、ボンベシアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン (例、ヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物 (6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸第三級ブチルエステル (WO 01 / 85695))、TRHアゴニスト (例えは、EP 0462884参照)、脱共役タンパク質2又は3修飾物質、レプチニアゴニスト (例えは「Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya - Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873 - 881」参照)、DAアゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシン (Doprexin))、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤 (例、WO 00 / 40569)、PPAR修飾物質 (例、WO 00 / 78312)、RXR修飾物質、又はTR - アゴニストと組み合わせて投与される。

【0097】

本発明の1つの実施態様において、別な活性成分はレプチニンであり、例えは、「“Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez - Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615 - 1622」を参照されたい。

【0098】

1つの実施態様において、別な活性成分はデキサンフェタミン又はアンフェタミンである。

1つの実施態様において、別な活性成分は、例えは、ACE阻害剤のような血圧降下剤である。

1つの実施態様において、別な活性成分は、フェンフルラミン又はデキスフェンフルラミンである。

【0099】

もう1つの実施態様において、別な活性成分は、シブトラミンである。

1つの実施態様において、別な活性成分は、オーリリストットである。

1つの実施態様において、別な活性成分は、マジンドール又はフェンテルミンである。

1つの実施態様において、別な活性成分は、リモナバントである。

【0100】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、充てん剤と組み合わされて投与され、好ましくは不溶性の充てん剤である (例えは「キャロブ / Caromax^(R) (Zunft H J; et al., C

10

20

30

40

50

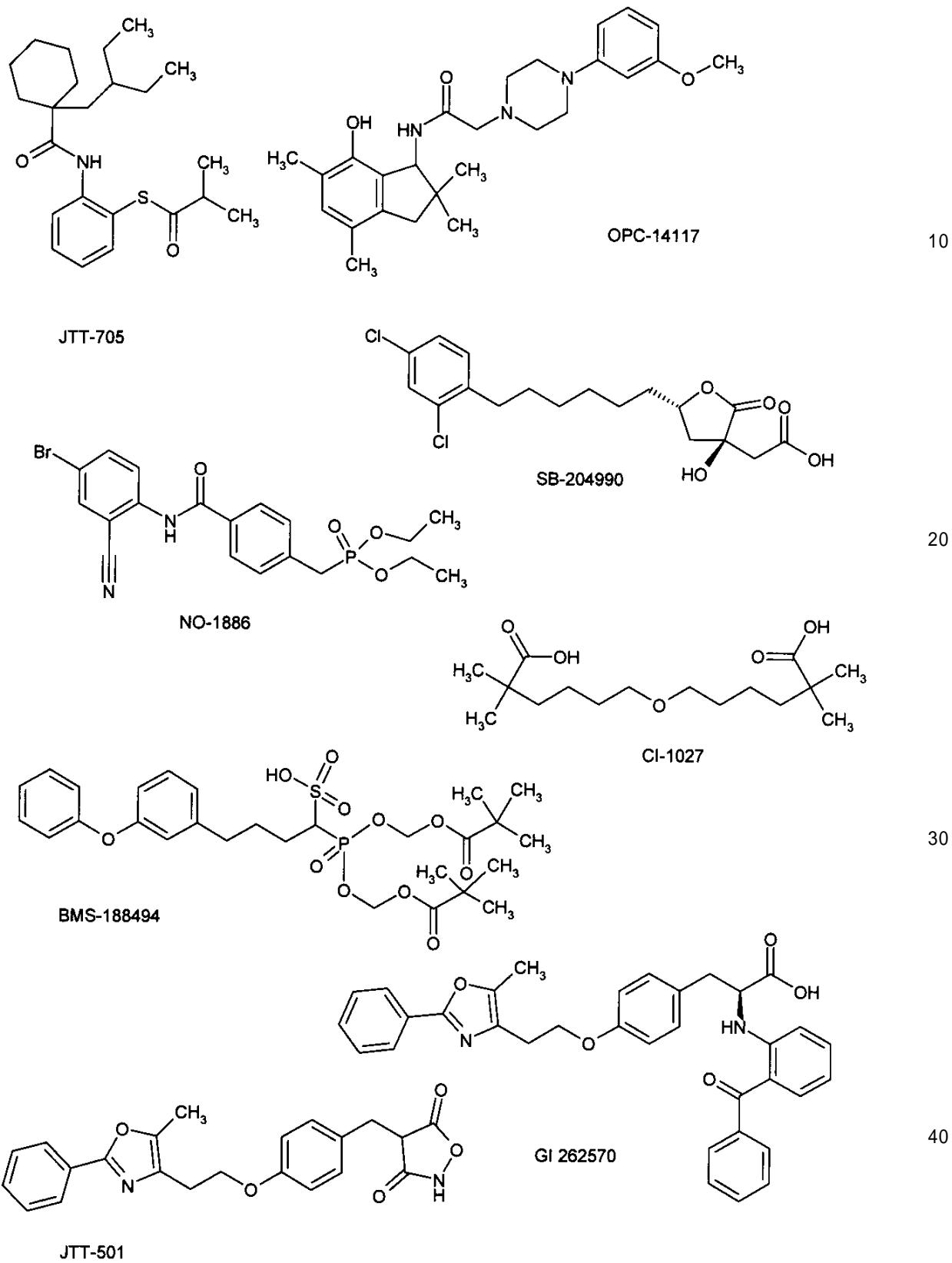
arob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep - Oct), 18(5), 230-6)」を参照；Caromaxは「Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hochst, 65926 Frankfurt/Main」からのキャロブを含有する製品である）。Carbomax（登録商標）との組み合わせは、1つの調合でよく、あるいは、式Iの化合物とCarbomax（登録商標）の別々の投与でもよい。これに関し、Carbomax（登録商標）は、例えば、ベーカリー製品やムースリバーのような食品の形態で投与することもできる。

【0101】

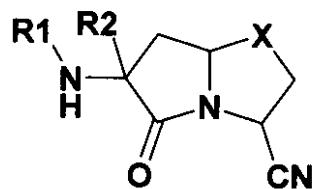
本発明の化合物と、1つ又はそれ以上の上記に述べた化合物、及び場合による1つ又はそれ以上の別な薬理的活性物質とのあらゆる適切な組み合わせは、本発明に与えられる保護の範囲に含まれることが認識されるであろう。 10

【0102】

【化 8】



【表1】



式I

表1

10

	R1	R2	X
a	H	メチル	S
b	H	イソプロピル	S
c	H	メチル	SO
d	H	メチル	SO ₂
e	H	c-ヘキシル	S
f	メチル	H	S
g	イソプロピル	H	S
h	イソプロピル	H	SO
I	イソプロピル	メチル	S
j	1-アダマンチル	H	S
k	1-ヒドロキシアダマンタ-3-イル	H	S
l	フェニル	H	S
m	2-ピリジル	H	S
n	-(CH ₂) ₂ -NH-2-ピリジル	H	S
o	1,1-ジメチル-2-フェニル	H	S
p		H	S

20

30

【0105】

40

【表2】

(表1 続き)

q		H	S
r	メチル	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂	S
s	エチル		S
t	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	S
u	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃		S
v	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	S
w	2-ピリジル	メチル	S
x	2-チエニル		S
y	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	S
aa	シクロヘンチル	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	S
ba	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₃	S
ca	H	CH ₃	S
da	H	CH ₂ -CH ₃	S
ea	H	CH ₂ OH	S
fa	H	CH ₂ -O-CH ₃	S
ga	H	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	S
ha	H	CH ₂ -S-CH ₃	S
ia	H	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	S
ja	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	S
la	H	C(CH ₃) ₃	S
ma	H	CH(CH ₃)(Ph)	S
na	H	CH ₂ -S-Ph	S
oa	H	CH ₂ -O-(C ₆ H ₄ -4-Cl)	S
pa	H	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	S
qa	H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	S

10

20

30

40

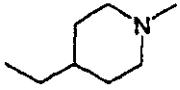
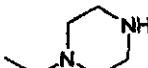
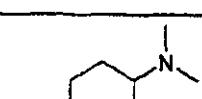
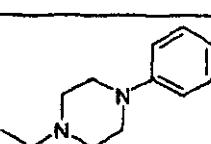
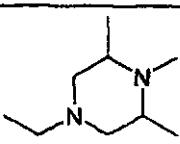
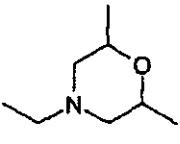
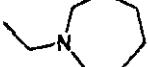
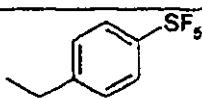
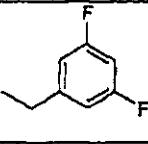
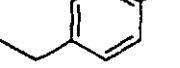
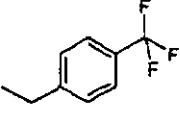
【表3】

(表1続き)

ra	H	$\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$	S
sa	H		S
ta	H		S
ua	H		S
va	H		S
wa	H		S
xa	H		S
ya	H		S
za	H		S
ab	H		S
bb	H		S
cb	H		S
db	H		S
eb	H		S
fb	H		SO

【表4】

(表1続き)

gb	H		S
hb	H		S
ib	H		S
jb	H		S
kb	H		S
lb	H		S
mb	H		S
nb	H		S
ob	H		S
pb	H		S
qb	H		S
rb	H		S
sb	H		S

【表5】

(表1続き)

tb	H		S
ub	H		S
vb	H		S
wb	H		S
xb	H		S
yb	H		S
zb	H		S
ac	H		S
bc	H		S
cc	H		S
cd	H	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	SO
ce	H		SO
cf	H		SO
cg	H	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	SO2

【0109】

式Iの化合物は、脂質や炭水化物の代謝に及ぼす有益な効果が顕著であり、とりわけ、血糖値を低下させ、2型糖尿病、インスリン抵抗性、異常脂質血症、及び代謝症候群／シンドロームXの治療に適する。また、それらの化合物は、動脈硬化性の症状の予防と治療にも適する。それらの化合物は、単独で、又は別の血糖値低下用活性成分と組み合わせて使用することができる。それらの化合物は、DPP-IV阻害剤として作用し、例えば、うつ病、不安状態、不安神経症、総合失調症のような安寧障害やその他の精神病的適応症の治療、概日リズムに関わる障害の治療、哺乳類の体重減少、免疫障害の治療、及び薬物乱用の治療にも適する。

【0110】

また、それらは、癌、関節炎、変形性関節症、骨粗鬆症、睡眠障害、睡眠時無呼吸、性同一障害、炎症、座瘡、皮膚の色素沈着、ステロイド代謝の疾患、皮膚病、乾癬、真菌症

10

20

30

40

50

、神経変性病、多発性硬化症、及びアルツハイマー病の治療にも適する。

【0111】

それらの化合物の活性は次のようにして試験される。

【0112】

DPP - IV活性の測定：

材料：ブタ腎臓からのDPP - IV (Sigma, Munich)

H - Ala - Pro - AFC (Bachem, Weil am Rhein)

試験条件：

DPP - IV (1 mU/ml、最終濃度)

H - Ala - Pro - AFC (15 μM、最終濃度)

Tris / HCl (40mM、pH7.4) の中、全体積0.2ml

10

【0113】

反応は、室温でいろいろな時間（典型的に10分間）にわたって行い、20 μlのZnCl₂ (1 M)を添加することによって反応の最後に停止させた。H - Ala - Pro - AFCの転化率は、蛍光により、405 nmで励起の後、535 nmの発光を測定することにより求めた。阻害剤を添加したとき、添加するバッファーの体積は、試験混合物について200 μlの全体積が維持されるようにした。

【0114】

阻害剤のIC50は、上記の基質濃度15 μMとして阻害剤濃度を変えることにより測定した。KiとKmの値は、「Dixon, M. and Webb, E.C. (1979) Enzymes, third edition, pp. 47-206, Academic Press」に記載のように、基質濃度と抑制剤濃度の適切な変化により見出した。Km、IC50、及びKiの値は、市販のソフトウェアーパッケージ(Leatherbarrow, R.J. (1992) GraFit Version 3.0, Erihacus Software Ltd. Staines, U.K.)を用いて計算した。

20

【0115】

測定により次の値が得られた：

【表6】

例示の実施態様番号	IC-50	摘要
1)	48nM	トリフルオロ酢酸塩
2)	47nM	トリフルオロ酢酸塩
6)	2 μM	トリフルオロ酢酸塩
7)	18nM	トリフルオロ酢酸塩
8)	400nM	トリフルオロ酢酸塩
9)	110nM	トリフルオロ酢酸塩
10)	300nM	ビストリフルオロ酢酸塩
11)	500nM	ビストリフルオロ酢酸塩

30

【0116】

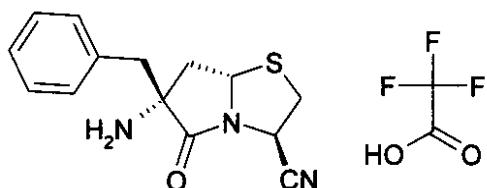
例示の実施態様1～11は次のようにして製造した。

【0117】

1) (3R,6R,7aS)-6-アミノ-6-ベンジル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

40

【化9】



【0118】

1 a) アリル(2S,4S) - 4 - ベンジル - 2 - tert - プチル - 5 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート

10

(S) - フェニルアラニン 5 g と 1 モル濃度 (molar) の水酸化ナトリウム溶液 30.5 mL からなる混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した後、真空中の 60° で蒸発させて乾燥させた。トルエン 50 mL の添加の後、再度 40° で蒸発させて乾燥させ、残留物を n - ペンタン 100 mL の中に懸濁させ、トリメチルアセトアルデヒド 7.7 mL と混合し、ウォータートラップを備えたオイルバスの中で還流下において 15 時間にわたって攪拌した。揮発性成分を減圧下の 40° で除去し、残留物にそのつどトルエン 40 mL を混合し、そして真空中で蒸発させて乾燥させた。次いで、残留物を塩化メチレン 100 mL の中に懸濁させ、氷浴の中で攪拌し、クロロギ酸アリル 3.53 mL を添加した。氷浴をそのままにして混合物を攪拌しながら、4 日間かけて徐々に室温まで到達させた。生成混合物を、塩化メチレン 100 mL と飽和ブライン 75 mL の間で分配し、不溶性の固体を吸引濾過によって除去し、有機相を飽和の重炭酸ナトリウム溶液で 3 回 (1 回につき 30 mL) 洗浄した後、飽和ブラインでもう 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。油状残留物をカラムクロマトグラフィで精製した (シリカゲル、移動相はヘプタン : 酢酸エチル = 45 : 5)。

20

収量 : 3.4 g m.p. : オイル状 M + H : 274

【0119】

1 b) アリル(2S,4S) - 4 - アリル - 4 - ベンジル - 2 - tert - プチル - 5 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート

テトラヒドロフラン 20 mL 中の 3.16 g のアリル(2S,4S) - 4 - ベンジル - 2 - tert - プチル - 5 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボキシレートをアルゴン雰囲気下のドライアイス浴で -65° まで冷却し、トルエン中の 0.5 モル濃度溶液のカリウムビストリメチルシリルアミドの 20.9 mL を滴加し、その混合物をこの温度で 30 分間にわたって攪拌した。次いで、臭化アリル 0.861 mL を滴加し、室温まで徐々に暖めながらその混合物を攪拌した。一晩静置した後、飽和の塩化アンモニウム溶液 15 mL を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。飽和ブラインを用いた酢酸エチル溶液の洗浄の後、減圧下での蒸発とカラムクロマトグラフィによる生成物の精製を行った (シリカゲル、移動相は酢酸エチル : ヘプタン = 5 : 45)。

30

収量 : 2.0 g m.p. : オイル状 M + H : 358

【0120】

1 c) (S) - 2 - アミノ - 2 - ベンジルペント - 4 - エンカルボン酸

40

2 g のアリル(2S,4S) - 4 - アリル - 4 - ベンジル - 2 - tert - プチル - 5 - オキソオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート、テトラヒドロフラン 60 mL、モルホリン 4.88 mL、及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 300 mg の混合物を室温で 20 分間にわたって攪拌した後、真空中で濃縮した。残留物を、冰酢酸 6 mL と水 20 mL の混合物中で 30 分間にわたって攪拌した。揮発性成分を 40° の減圧下で除去した後、カラムクロマトグラフィによって生成物を精製した (シリカゲル、移動相は塩化メチレン : メタノール = 9 : 1)。

収量 : 680 mg m.p. : 221.2 M + H : 206

【0121】

1 d) (S) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノペント - 4 - エンカル

50

ポン酸

1 N の水酸化ナトリウム溶液 2.2 m l を、ジオキサン 8 m l と水 6 m l の中の(S) - 2 - アミノ - ベンジルペント - 4 - エンカルボン酸の溶液 450 mg に添加した後、1.6 g のジ - tert - ブチルジカーボネートと炭酸カリウム 350 mg をその混合物に添加し、それを 40 度で 7 時間にわたって攪拌した。次いで、ジオキサンを減圧下の室温で除去し、水相を 10 % 強度のクエン酸を用いて pH = 3 ~ 4 に調節し、酢酸エチル (10 m l) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムの上で乾燥・濃縮し、オイル状残留物をさらなる反応のために未精製で使用した。

収量 : 490 mg m.p. : オイル状 M + H : 306

【0122】

1 e) メチル(S) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノペント - 4 - エンカルボキシレート

ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの 2 モル濃度溶液の合計で 5 m l を、室温で攪拌下にあるメタノール 8 m l の中の 490 mg の(S) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノペント - 4 - エンカルボン酸の溶液に、小分けして添加した。反応が完了した後、余剰のトリメチルシリルジアゾメタンを、氷酢酸の滴加によって分解し、揮発性成分を 40 度のロータリーエバポレーターで除去した。残留物をカラム上で精製した(シリカゲル、移動相は塩化メチレン : メタノール = 95 : 5)。

収量 : 410 mg m.p. : オイル状 M + H : 320

【0123】

1 f) メチル(R) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - オキソブチレート

テトラヒドロフラン 15 m l と水 5 m l の中の 410 mg のメチル(S) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノペント - 4 - エンカルボキシレート溶液に、tert - ブタノール中の四酸化オスミウムの 2.5 % 強度の溶液 1.1 m l と、次いで 686 mg の過ヨウ素酸ナトリウムを小分けして窒素雰囲気下で添加し、その混合物を室温で終夜にわたって攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、残留物を 26 m l の 1 N の重炭酸ナトリウム溶液に採取し、生成物をジエチルエーテルで抽出した。乾燥し、濃縮するとオイル状物を生成した。

収量 : 400 mg m.p. : オイル状 M + H : 322

【0124】

1 g) (3R,6R,7aS) - 6 - ベンジル - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボン酸

400 mg のメチル(R) - 2 - ベンジル - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - オキソブチレート、5 m l のビリジン、及び 166 mg の L - システインからなる混合物を、還流下で 4 時間にわたって加熱した。真空中 50 度で濃縮した後、生成物をカラムクロマトグラフィで精製した(シリカゲル、移動相は塩化メチレン : メタノール : 氷酢酸 = 90 : 10 : 1)。

収量 : 375 mg m.p. : オイル状 M + H : 393

【0125】

1 h) メチル(3R,6R,7aS) - 6 - ベンジル - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート

ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの 2 モル濃度溶液の合計で 1.5 m l を、室温で攪拌下にあるメタノール 8 m l の中の 250 mg の(3R,6R,7aS) - 6 - ベンジル - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボン酸の溶液に、小分けして添加した。反応が完了した後、余剰のトリメチルシリルジアゾメタンを、氷酢酸の滴加によって分解し、揮発性成分を 40 度のロータリーエバポレーターで除去した。残留物をカラム上で精製した(シリカゲル、移動相は酢酸エチル : n - ヘプタン = 1 : 1.5)。

収量 : 250 mg m.p. : オイル状 M + H : 407

10

20

30

40

50

【0126】

1 i) (3R,6R,7aS)-6-ベンジル-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミド

170mgのメチル(3R,6R,7aS)-6-ベンジル-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートと、メタノール中の7NのNH₃溶液の10mlとの混合物を室温で一晩静置した。揮発性成分を真空中で除去し、残留物をtert-ブチルメチルエーテルとともに攪拌し、固体を吸引濾過によって除去し、減圧下の40で乾燥させた。

収量：130mg m.p.：76.5 M+H：392

【0127】

1 j) tert-ブチル(3R,6R,7aS)-(6-ベンジル-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イル)カルバメート

100mgの(3R,6R,7aS)-6-ベンジル-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミドを3mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、室温で28.25mgの塩化シアヌルと反応させた。2時間後、揮発性成分を真空中で40で除去し、残留物をカラム上で精製した（シリカゲル、移動相はジイソプロピルエーテル：塩化メチレン=100:10）。

収量：50mg m.p.：オイル状 M+H：374

【0128】

1 k) (3R,6R,7aS)-6-アミノ-6-ベンジル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

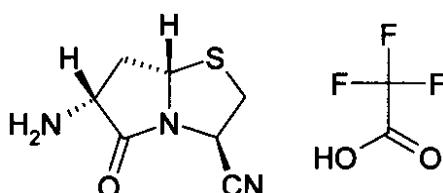
50mgのtert-ブチル(3R,6R,7aS)-(6-ベンジル-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イル)-カルバメート、0.1mlのチオアニソール、及び1mlのトリフルオロ酢酸からなる混合物を氷浴中で15分間にわたって攪拌した。室温に達した後、その混合物を真空中40で濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルとともに攪拌し、固体生成物を吸引濾過によって除去した。

収量：35mg m.p.：209 M+H：274

【0129】

2) (3R,6R,7aS)-6-アミノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

【化10】



【0130】

2 a) tert-ブチル(R)-(5-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-カルバメート

5.3gの(R)-N-BOC-アリル-グリシン、80mlのテトラヒドロフラン、30mlの水、及びtert-ブタノール中の四酸化オスミウムの2.5%強度溶液の16mlからなる混合物に、合計で13.4gの過ヨウ素酸を小分けして添加した。室温で終夜にわたって攪拌した後、沈殿を吸引濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を1Nの重炭酸ナトリウム溶液500mlに採取し、ジエチルエーテル250mlの2回分で抽出した。2Nの塩酸を用いて水相をpH=2に調節し、再びエーテルで抽出した。混合有機相を硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、真空中室温で蒸発乾燥させた。残留物をn-ヘプタンとともに攪拌し、生成物の固体を吸引濾過によって除去し、濾液を濃縮して、若干不純なオイル状生成物を得た。

収量：1.58g m.p.：112.4 M+H：218

10

20

30

40

50

収量 : 1.2 g m.p. : オイル状 M + H : 218

【0131】

2 b) メチル(2RS,4R) - 2 - ((R) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - カルボキシエチル) - チアゾリジン - 4 - カルボキシレート

2.7 g の tert - ブチル(R) - (5 - ヒドロキシ - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イル) - カルバメート、エタノール 4.6 ml、及び水 4.6 ml の混合物を重炭酸ナトリウムを用いて pH = 5 に調節し、2.2 g の L - システインメチルエステルハイドロクロライドを添加した後、室温で 3 時間にわたって攪拌した。真空中 4.0 で揮発性溶媒を除去し、水相は約 7 の pH を有し、酢酸エチルで抽出し、この有機相を廃棄した。残存する水溶液を氷酢酸の添加によって pH = 5 に調節し、生成物を酢酸エチル 2.0 ml の各 2 回分を用いて調節した。有機相を硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、真空中で濃縮した。

収量 : 1.2 g m.p. : 樹脂状 M + H : 335

【0132】

濃縮と塩化メチレンとの攪拌により、水相から 2.4 g の不純な生成物をさらに得ることができた。

【0133】

2 c) メチル(3R,6R,7aS) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート、及び

2 d) メチル(3R,6R,7aR) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート

3.6 g のメチル(2RS,4R) - 2 - ((2R) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - カルボキシエチル) - チアゾリジン - 4 - カルボキシレート、6.2 ml の塩化メチレン、3.3 g の 2 - クロロメチルピリジニウムヨージド、及び 3.6 ml のトリエチルアミンを室温で 2 日間にわたって静置した。この混合物を、1 N のクエン酸溶液 5.0 ml と次に 1 N の重炭酸ナトリウム溶液 3.0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、移動相は酢酸エチル : n - ヘプタン = 1 : 1) によってオイル状残留物から 2 つの生成物が得られた。

(3R,6R,7aS)異性体、無極性化合物 2 c :

収量 : 1080 mg m.p. : 樹脂状 M + H : 317

(3R,6R,7aR)異性体、極性化合物 2 d :

収量 : 820 mg m.p. : 樹脂状 M + H : 317

【0134】

2 e) tert - ブチル(3R,6R,7aS) - (3 - カルバモイル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 6 - イル)カルバメート

8.50 mg のメチル(3R,6R,8S) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート (2 c) を、メタノール中の 7 N の NH₃ 溶液 3.0 ml に溶かし、室温で終夜にわたって静置した。真空中 4.0 で濃縮した後、tert - ブチルメチルエーテル中の乾燥と吸引濾過によって生成物を精製し、減圧下で乾燥させた。

収量 : 250 mg m.p. : 189.4 M + H : 302

【0135】

2 f) tert - ブチル(3R,6R,7aR) - (3 - カルバモイル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 6 - イル)カルバメートを、5.40 mg のメチル(3R,6R,8R) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート (2 d) から出発し、2 e) の合成と同様にして得た。

収量 : 250 mg m.p. : 樹脂状 M + H : 317

【0136】

2 g) tert - ブチル(3R,6R,7aS) - (3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 6 - イル)カルバメート

テトラヒドロフラン 3.5 ml 中の 5.38 mg の tert - ブチル(3R,6R,7aS) - (3 - カルバ

10

20

30

40

50

モイル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 6 - イル)カルバメートを氷浴中で冷却し、トリエチルアミン 0.75 ml とトリフルオロ酢酸無水物 0.37 ml を添加した後、室温で終夜にわたって攪拌した。揮発性成分を真空中 30° で除去し、オイル状の残留物をカラムクロマトグラフィで精製した（シリカゲル、移動相は酢酸エチルと n - ヘプタン = 1 : 1）。

収量：320 mg m.p. : 191.2 M + H : 284

【0137】

2 h) tert - ブチル(3R,6R,7aR) - (3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 6 - イル)カルバメートを、238 mg のtert - ブチル(3R,6R,7aR) - (3 - カルバモイル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 6 - イル)カルバメートから出発し、2 g) の合成と同様にして得た。

収量：130 mg m.p. : オイル状 M + H : 284

【0138】

2 i) (3R,6R,7aS) - (6 - アミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 3 - カルボニトリルトリフルオロアセテート

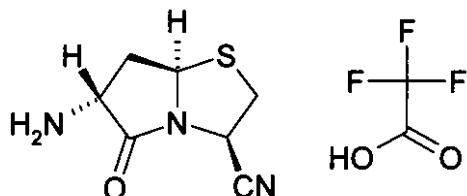
塩化メチレン 10 ml 中の 300 mg のtert - ブチル(3R,6R,7aS) - (3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 6 - イル) - カルバメートの溶液を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸 1.5 ml を添加し、2 時間かけて徐々に室温まで到達させながら、混合物を攪拌した。揮発性成分を真空中 40° で除去し、残留物をジイソプロピルエーテルとともに攪拌し、固体物を吸引濾過で除いた。

収量：280 mg m.p. : 180.3 M + H : 184

【0139】

3) (3R,6R,7aR) - 6 - アミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 3 - カルボニトリルトリフルオロアセテート

【化11】



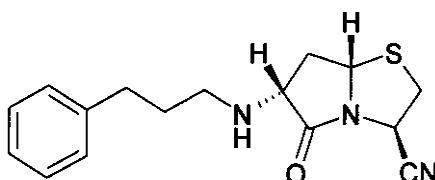
を、130 mg のtert - ブチル(3R,6R,7aR) - (3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 6 - イル) - カルバメートから出発し、2 i) の合成と同様にして得た。

収量：105 mg m.p. : 173.5 M + H : 184

【0140】

4) (3R,6R,7aS) - 5 - オキソ - 6 - (3 - フェニルプロピルアミノ) - ヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 3 - カルボニトリル

【化12】



30 mg の(3R,6R,7aS) - 6 - アミノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口 [2,1 - b] チアゾール - 3 - カルボニトリルトリフルオロアセテート、0.0132 ml の3 - フェニルプロピオンアルデヒド、及び 0.115 ml の氷酢酸を 1.5 ml の塩化メチレンの中で 40° で 20 分間にわたって加熱した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、酢酸ナトリウム 8.3 mg、ジメトキシエタン 0.5 ml、及び 27.8 mg のナトリウムトリアセトキシボ

10

20

30

40

50

ロハイドライドを添加し、その混合物を室温で終夜にわたって攪拌した。混合物の濃縮の後、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した（シリカゲル、移動相は酢酸エチル：n-ヘプタン = 8 : 1）。

収量：13 mg m.p.：オイル状 M + H : 302

【0141】

5) (3R,6R,7aS)-6-ベンジルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリル

20 mg の(3R,6R,7aS)-6-アミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテートを1 ml の1,2-ジクロロエタンに溶かした。2 μl の酢酸、7 μl のベンズアルデヒド、及び29 mg のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを続けて添加した。混合物を45 ℃で2時間にわたって加熱した。次いで、真空中で溶媒を除去した。残留物を分取用HPLC (Merck RP18、アセトニトリル／水(0.5%トリフルオロ酢酸)、直線勾配(0~80%アセトニトリル)によって精製した。

収量：5 mg の(3R,6R,(S))-6-ベンジルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

M S : 274 (M + H)

【0142】

6) (3R,6R,7aS)-6-シクロペンチルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

20 mg の(3R,6R,7aS)-6-アミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテートを1 ml の1,2-ジクロロエタンに溶かした。2 μl の酢酸、6 μl のシクロペンタノン、及び29 mg のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを続けて添加した。混合物を45 ℃で2時間にわたって加熱した。次いで、真空中で溶媒を除去した。残留物を分取用HPLC (Merck RP18、アセトニトリル／水(0.5%トリフルオロ酢酸)、直線勾配(0~80%超(0->80%)アセトニトリル)によって精製した。

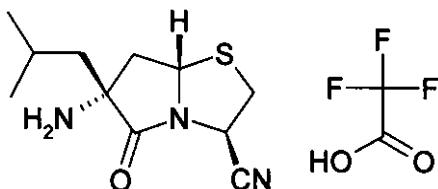
収量：15 mg の6-シクロペンチルアミノ-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

M S : 252 (M + H)

【0143】

7) (3R,6R,7aS)-6-アミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

【化13】



【0144】

7a) *tert*-ブチル(3S,5S,6R)-3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレート

10 g の*tert*-ブチル(5S,6R)-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレートを200 ml のTHFに溶かし、-78 ℃に冷却した。トルエン中のKHMDSの0.5 M 溶液の63 ml を滴加し、3.7 ml の臭化アリルを滴状で加えた。この混合物を3時間かけて-78 ℃から-20 ℃まで暖め、次いで300 ml の飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。200 ml の酢酸エチルを添加し、相を分離させた。水相を各100 ml の酢酸エチルで3回抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、ジイソプロピルエーテルとともに残留物を

10

20

30

40

50

搅拌した。

収量：7.3 g のtert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート

M S : 338 (M + H - t B u)

【0145】

7 b) tert - ブチル(3R,5S,6R) - 3 - アリル - 3 - イソブチル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート

1 g のtert - ブチル(3R,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレートを20m1のTHFに溶解させた。3m1の15 - クラウン - 5を添加し、その混合物を-78まで冷却した。次いで、THF中のNaHMDSの2M溶液の1.4m1を滴加した。その混合物を10分間にわたって搅拌した後、300μlのイソブチルヨージドを滴加した。温度を6時間かけて0まで上昇させた後、50m1の飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。水相を各50m1の酢酸エチルで3回抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物を10:1のヘプタン / 酢酸エチルを用いてシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：620mg のtert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 3 - イソブチル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート

M S : 338 (M + H - t B u)

【0146】

7 c) (R) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - イソブチルペント - 4 - エン酸60m1のアンモニアを-78で液化させた。次いで、624mgのナトリウムを10分間の間隔を設けて2回に分けて添加した。その混合物を20分間にわたって搅拌した。-60において、1.22gのtert - ブチル(3R,5S,6R) - 3 - アリル - 3 - イソブチル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレートと、THF 20m1中のエタノール1.6m1との溶液を、それに滴加した。その混合物を-45で1.5時間にわたって搅拌し、ブルー色が消えるまで固体の塩化アンモニウムを添加することによって反応を停止させた。次いで、アンモニアを揮散させ、水50m1を残留物に添加した。THFを真空中で除去した。1NのHClを用いて水相をpH2に調節し、各60m1の酢酸エチレンで3回にわたって抽出した。MgSO₄を用いて混合有機相を乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、シリカゲル上のクロマトグラフィによって残留物を精製した。

収量：508mg の(R) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - イソブチルペント - 4 - エン酸

M S : 172 (M + H - B o c)

【0147】

7 d) メチル(3R,6R,7aS) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 6 - イソブチル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート、及び

7 e) メチル(3R,6R,7aR) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 6 - イソブチル - 5 - オキソヘキサヒドロピロ口[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート

500mgの(R) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - イソブチルペント - 4 - エン酸をTHF 20m1と水5m1に溶かした。THF 2m1中の四酸化オスミウム24mgの溶液をそれに滴加し、5分間の搅拌の後、過ヨウ素酸ナトリウム985mgを添加した。その混合物を3時間にわたって搅拌した後、珪藻土を通して濾過した。各10m1のTHFで2回にわたってその濾過ケーキを洗浄した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル60m1と水30m1の間で分割した。1NのHCl溶液を用いてpHを2に調節した。相が分離し、水相を各20m1の酢酸エチルで2回にわたって抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物をジクロロメタン中の5%メタノールを用いてシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。これにより、410mgの環状アルデヒド誘導体が得られ、それをジクロロメタン10m1に溶かした。搅拌しながら、230μlのトリエチルアミンと258mgのL - システインメチルエステル

10

20

30

40

50

ハイドロクロライドを添加した。その混合物を室温で2.5時間にわたって搅拌した後、317mgの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライドを添加した。室温で14時間にわたって搅拌した後、ジクロロメタン80mlで反応物を希釈し、各80mlの水で2回にわたって洗浄した。有機相をMgSO₄を用いて乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。ジアステレオ異性体化合物のメチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートと、メチル(3R,6R,7R)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートが、シリカゲル上のクロマトグラフィによって分離された。

収量：75mgの7d)メチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 373 (M + H)

及び

304mgの7e)メチル(3R,6R,7aR)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 373 (M + H)

【0148】

7f) (3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミド

71mgのメチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートを、10mlのアンモニア飽和のメタノールに溶かし、0まで冷やした。その混合物を、ゆっくりと室温まで到達させ、14時間にわたって搅拌した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物を、さらなる精製をせずに次の反応に使用した。

MS : 302 (M + H - tBu)

【0149】

7g) tert-ブチル(3R,6R,7aS)-(3-シアノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-6-イル)-カルバメート

2eの粗生成物をTHF5mlに溶かした。トリエチルアミン63μlとトリフルオロ酢酸29μlをそれに加えた。その混合物を室温で3時間にわたって搅拌した後、水60mlと酢酸エチル60mlの間で分配した。水相を各50mlの酢酸エチルで2回抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

収量：57mgのtert-ブチル(3R,6R,7aS)-(3-シアノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-6-イル)-カルバメート

MS : 284 (M + H - tBu)

【0150】

7h) (3R,6R,7aS)-6-アミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

53mgのtert-ブチル(3R,6R,7aS)-(3-シアノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-6-イル)-カルバメートを、トリフルオロ酢酸3mlとチオアニソール600μlに、0で30分間にわたって反応させた。次いで、溶媒を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテル中で搅拌し、吸引濾過し、乾燥させた。

収量：39mgの(3R,6R,7aS)-6-アミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

MS : 240 (M + H)

【0151】

7i) (3R,6R,7aR)-6-アミノ-6-イソブチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

10

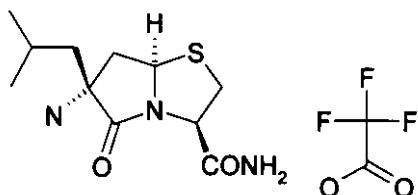
20

30

40

50

【化14】



をジアステレオマー7e)から出発して、実施例7f)、7g)、及び7h)と同様にして得た。

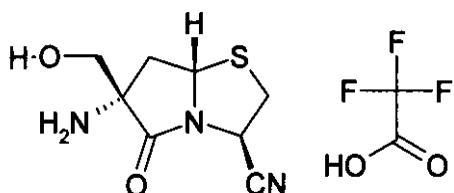
10

M S : 240 (M + H)

【0152】

8) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

【化15】



20

【0153】

8a) 3-tert-ブチル-4-メチル-4-アリル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシレート

10 g の3-tert-ブチル-4-メチル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボネートを270 ml のTHFに溶かした。-78まで冷却させた後、トルエン中のKH MDSの0.5 M 溶液の100 ml を滴加した。-78で30分間にわたって攪拌した後、臭化アリル5.4 ml を滴加した。その混合物をゆっくりと室温まで到達させ、14時間にわたって攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム溶液の400 ml を添加することにより、反応を停止させた。THFを真空中で除去し、各150 ml の酢酸エチルで3回にわたって水相を抽出した。混合の有機相を300 ml の飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

30

収量：5.58 g の3-tert-ブチル-4-メチル-4-アリル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシレート

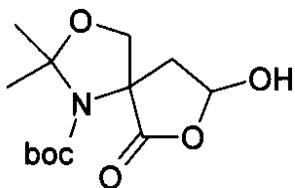
M S : 322 (M + Na)

【0154】

8b) tert-ブチル-8-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-オキソ-3,7-ジオキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート

【化16】

40



1.7 g の3-tert-ブチル-4-メチル-4-アリル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシレートをメタノール20 ml に溶かし、1 N のNaClを8 ml 添加した。その混合物を60で3時間にわたって加熱し、放冷し、減圧下でメタノールを除去した。1 N のHClを用いて水相のpHを2に調節し、各50 ml のジクロロメタンで3

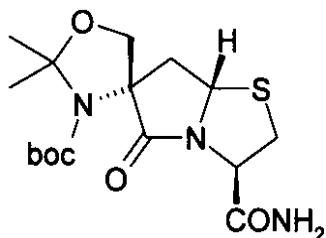
50

回にわたって抽出した。混合の有機相を $MgSO_4$ によって乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物をジクロロメタン 80 ml とメタノール 10 ml の中に採取した。溶液を -78 ℃ まで冷却し、淡いブルー色を帯びるまでオゾンを流通させた。次いで、ブルー色が完全に消えるまでアルゴンを流通させた。3 ml の硫化ジメチルを添加し、一晩かけて混合物を室温まで到達させた。次いで、減圧下で溶媒を除去した。この仕方で得られた粗生成物を次の反応に直接使用した。

【0155】

8c) (3R,6S,7aS)-6-(tert-ブチロキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミドのアセトニド
【化17】

10



8b) の粗生成物をエタノール 40 ml に溶かした。その溶液を 0 ℃ まで冷やし、アルゴン雰囲気下で水 5 ml 中の重炭酸ナトリウム 500 mg と 1 g の L-システインメチルエステル塩酸塩を添加した。水中 1 % の重炭酸ナトリウム溶液を用いてその溶液の pH を 6.5 に調節した。その混合物をゆっくりと室温まで到達させ、14 時間にわたって攪拌した。次いで、その体積を減圧下で約 1/2 まで減少させた。1 N の HCl を用いて pH を 6 に調節し、水相を酢酸エチル 70 ml を用いて抽出した。この手順を 3 回繰り返した。 $MgSO_4$ を用いて混合有機相を乾燥させた。次いで溶媒を真空中で除去した。残留物を 400 ml の 1,2-ジクロロエタンに採取し、1.7 g の 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドと 1.9 ml のトリエチルアミンを添加した。その混合物を 4 時間にわたって 50 ℃ に加熱した。次いで、150 ml の 1 N の HCl と 150 ml の飽和の重炭酸ナトリウム溶液を用いて 1 回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をアンモニア飽和のメタノール 60 ml に採取した。混合物を 18 時間にわたって攪拌し、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

20

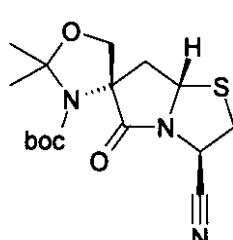
収量：230 mg の上記式の化合物

MS : 316 (M + H - tBu)

【0156】

8d) (3R,6S,7aS)-6-(tert-ブチロキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリル
【化18】

30



40

200 mg の化合物 8c) を THF 5 ml に溶かした。トリエチルアミン 188 μl とトリフルオロ酢酸無水物 114 μl を続けて添加した。次いで、その混合物を室温で 6 時間にわたって攪拌した。その溶液を飽和の重炭酸ナトリウム溶液 60 ml と酢酸エチル 60 ml の間で分配した。水相を各 30 ml の酢酸エチルで 2 回にわたって抽出し、混合有機相を $MgSO_4$ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

50

収量 : 90 mg の上記式のアセトニド

M S : 240

【0157】

8e) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルトリフルオロアセテート

5 mg の化合物 8d) をジクロロメタン 2 ml に溶かし、0 まで冷却した。300 μl の TFA を添加し、その混合物を 0 で 4 時間にわたって攪拌した。次いで、真空中で溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルとともに攪拌した。

収量 : 5 mg

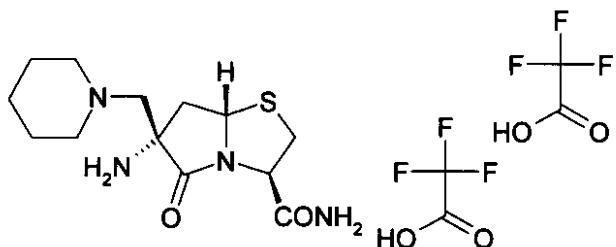
M S : 214 (M + H)

10

【0158】

9) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-ピペリジン-1-イルメチル-ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

【化19】



20

【0159】

9a) tert-ブチル(3S,5S,6R)-3-アリル-3-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレート

5.7 g の tert-ブチル(3S,5S,6R)-3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレートを THF 150 ml に溶かした。8.6 ml の 15-クラウン-5 を添加し、その混合物を -78 まで冷却した。次いで、THF 中の NaHMDS の 2 M 溶液 8 ml を滴加した。その混合物を 10 分間にわたって攪拌した後、ベンジルオキシメチルクロライド 6.7 ml を滴加した。その混合物を 6 時間かけて 0 まで暖めた後、200 ml の飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。水相を各 150 ml の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出し、混合有機相を MgSO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をヘプタン / 酢酸エチル 10 : 1 を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量 : 620 mg の tert-ブチル(3S,5S,6R)-3-アリル-3-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレート

M S : 458 (M + H - tBu)

30

【0160】

9b) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチルペンタ-4-エン酸

40

450 ml のアンモニアを -78 で液化させた。ナトリウム 4.4 g を各 10 分間の間隔を設けて 4 分割で添加し、その混合物を 20 分間にわたって攪拌した。-60 において、9.8 g の tert-ブチル(3S,5S,6R)-3-アリル-3-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレートと、THF 150 ml 中のエタノール 11.2 ml との溶液を、それに滴加した。その混合物を -45 にて 1.5 時間にわたって攪拌し、ブルー色が消えるまで固体の塩化アンモニウムを添加することによって反応を停止させた。次いで、アンモニアを揮散させ、水 400 ml を残留物に添加した。THF を真空中で除去した。1 N の HCl を用いて水相を pH 2 に調節し、各 200 ml の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出した。混合有機相を MgSO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

50

収量：2.6 g の(S) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチルペンタ - 4 - エン酸

M S : 146 (M + H - B o c)

【0161】

9c) (S) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - ペンタ - 4 - エン酸

1.3 g の(S) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチルペンタ - 4 - エン酸を 10 m l のジメチルホルムアミドに溶かした。それに 1.44 g のイミダゾールと 1.7 g のtert - ブチル - ジメチルシリルクロライドを添加した。その混合物を室温で 14 時間にわたって攪拌した後、水 150 m l とジメチルエーテル 200 m l の間で分配した。水相を各 100 m l のジエチルエーテルで 2 回にわたって抽出し、混合有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物を THF 20 m l とメタノール 60 m l に採取した。1 M の重炭酸ナトリウム溶液の 11 m l を添加し、その混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。次いで、150 m l の飽和塩化ナトリウム溶液を添加し、1 M の HCl 溶液を用いて溶液の pH を 2 に調節した。水相を各 100 m l の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出し、混合有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をさらに精製することなく次の反応に使用した。

収量：1.8 g の(S) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - ペンタ - 4 - エン酸

M S : 260 (M + H - B o c)

【0162】

9d) メチル(3R,6S,7aS) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 6 - (tert - ブチルジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート

及び

9e) メチル(3R,6S,7aR) - 6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 6 - (tert - ブチルジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボキシレート

3.7 g の(S) - 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - ペンタ - 4 - エン酸を THF 1220 m l と水 30 m l に溶かした。四酸化オスミウム 131 mg を添加し、その混合物を 5 分間にわたって攪拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム 5.5 g を添加した。その混合物を室温において 2 時間にわたって攪拌した後、珪藻土を通して濾過した。濾過ケーキを各 30 m l の THF で 2 回にわたって洗浄した。THF を減圧下で除去した後、残留物をジエチルエーテル 150 m l と飽和の重炭酸ナトリウム溶液 100 m l の間で分配した。水相を 1 N の HCl を用いて pH 1 に調節し、各 100 m l の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出した。混合有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をエタノール 40 m l に採取した。その混合物を -20 まで冷却し、アルゴン雰囲気下で、水 40 m l に溶かした 864 mg の重炭酸ナトリウムを添加した。次いで、1.77 g のL - システインメチルエーテル塩酸塩を添加し、1 % 強度の重炭酸ナトリウム溶液を用いて、その溶液の pH を 6.5 に調節した。その混合物を室温で 14 時間にわたって攪拌した。次いで、溶液を真空中で半分の体積まで濃縮した。1 N の HCl を用いて pH を 6 に調節し、その溶液を 100 m l の酢酸エチルで抽出した。pH を 6 に調節することと酢酸エチルを用いた抽出を 3 回繰り返した。混合有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物を 200 m l の THF に採取した。3.2 m l のトリエチルアミンと 2.9 g の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を添加した。次いで、その混合物を室温で 1 時間とそして 50 で 3 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を 100 m l の 1 N の HCl と 100 m l の酢酸エチルの間で分配した。水相を各 50 m l の酢酸エチルで 2 回にわたって抽出し、混合有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製

10

20

30

40

50

した。

収量：340mgの9d)メチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 405 (M + H - tBu)

及び

1.1gの9e)メチル(3R,6S,7aR)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 405 (M + H - tBu)

10

【0163】

9f) メチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

337mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-(tert-ブチルジメチル-シラニルオキシメチル)-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートを10mlのTHFに溶かし、0まで冷却した。フッ化テトラブチルアンモニウムの1M溶液を滴加し、その混合物を2時間以内に室温まで到達させた。次いで、それを120mlの飽和塩化アンモニウム溶液と120mlの酢酸エチルの間で分配した。水相を各40mlの酢酸エチルで2回にわたって抽出した。混合有機相を、80mlの飽和塩化ナトリウム溶液を用いて1回洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

20

収量：180mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 291 (M + H - tBu)

【0164】

9g) メチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

30

170mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-5-オキソ-ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートをジクロロメタン5mlに溶かした。ピリジン400μlとDess-Martin・ペルヨージナン230mgを添加した。次いで、その混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。その溶液を20mlの0.5MのHClと20mlのジクロロメタンの間で分配した。水相を各10mlのジクロロメタンで2回にわたって抽出し、混合有機相を、MgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物を5mlの1,2-ジクロロエタンに採取した。49μlのピペリジン、15μlの酢酸、及び209mgのナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを続けて添加した。次いで、その混合物を室温で14時間にわたって攪拌した。溶液を30mlの飽和の重炭酸ナトリウム溶液と20mlのジクロロメタンの間で区分けした。水相を、各10mlのジクロロメタンで2回にわたって抽出し、混合有機相を、MgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

40

収量：30mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 414 (M + H)

【0165】

9h) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

50

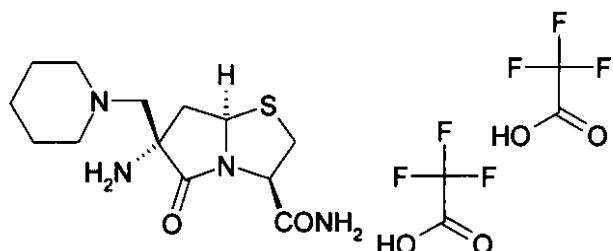
30 mg のメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イル-メチル)-ヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートを、アンモニア飽和のメタノール30 ml にて溶解させた。その溶液を、4時間かけて室温まで到達させた後、溶媒を真空中で除去した。残留物を5 ml のTHFに採取し、トリエチルアミン40 μl とトリフルオロ酢酸無水物20 μl を続けて加えた。その混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、さらにトリエチルアミン40 μl とトリフルオロ酢酸無水物20 μl を添加した。2時間の攪拌の後、60 ml の0.5 M のHC1と60 ml の酢酸エチルの間で分配した。水相を各20 ml の酢酸エチルで2回にわたって抽出し、混合有機相を30 ml の飽和の重炭酸ナトリウム溶液で1回洗浄した。MgSO₄を用いた乾燥の後、溶媒を真空中で除去した。残留物をトリフルオロ酢酸1 ml とチオアニソール200 μl との混合物に採取し、室温で20分間にわたって攪拌した。次いで、トリフルオロ酢酸を真空中で除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水を100:10:1:1としてシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：31 mg の(3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)ヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

MS : 281 (M + H)

【0166】

9i) (3R,6S,7aR)-6-アミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-ヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート
【化20】

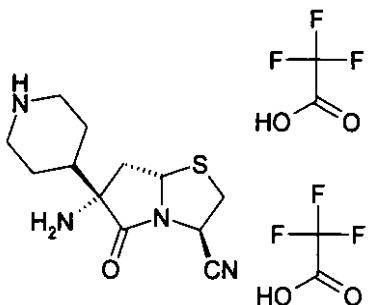


を、ジアステレオマー9e)から出発して、実施例の9f)、9g)、及び9h)と同様にして製造した。

MS : 281 (M + H)

【0167】

10) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-4-イル)-ヘキサヒドロピロロ[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート
【化21】



【0168】

10a) 2-トリメチルシリルエチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

6.9 g の4-ヒドロキシピペリジンを150 ml のTHFに溶かした。19.4 g の2-(トリメチルシリル)エチル-4-ニトロフェニルカーボネートと11.9 ml のN,N-ジイ

10

20

40

50

ソプロピルエチルアミンを続けてそれに加えた。その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル400m1に採取し、0.5NのHClの200m1で1回と1NのNaOHの各200m1で2回洗浄した。有機相をMgSO₄を用いて乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

収量：15.4gの2-トリメチルシラニルエチル-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート

MS : 218 (M + H - C₂H₄)

【0169】

10b) 2-トリメチルシラニルエチル-4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート 10

12.5gの2-トリメチルシラニルエチル-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレートを、ジクロロメタン136m1とテトラクロロメタン264m1に溶かした。その溶液を0まで冷却した後、トリフェニルホスфин16g、イミダゾール4.2g、及びヨウ素15.8gを続けて加えた。その混合物をゆっくりと室温に到達させ、14時間にわたって攪拌した。飽和の重炭酸ナトリウム溶液300m1をその溶液に添加した。無色になるまでその混合物を攪拌した。次いで、各200m1のジクロロメタンで2回にわたって水相を抽出した。混合の有機相を、飽和のチオ硫酸ナトリウム溶液200m1で1回と、飽和の塩化ナトリウム溶液200m1で1回洗浄した。MgSO₄を用いた乾燥の後、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。 20

収量：8gの2-トリメチルシラニルエチル-4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート

MS : 328 (M + H - C₂H₄)

【0170】

10c) tert-ブチル(3R,5R,6S)-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレート

4gのtert-ブチル(5R,6S)-2-オキソ-5,6-ジフェニルモルホリン-4-カルボキシレートをTHF50m1に溶かした。9m1の15-クラウン-5を添加し、その混合物を-78に冷やした。次いで、THF中のNaHMDSの2M溶液の6.8m1を滴加した。その混合物を10分間にわたって攪拌した後、8gの2-トリメチルシラニルエチル-4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレートを滴加した。その混合物を6時間かけて0まで暖めた後、200m1の飽和の塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。水相を各150m1の酢酸エチルで3回にわたって抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。 30

収量：1.82gのtert-ブチル(3R,5R,6S)-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレート 40

MS : 497 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0171】

10d) tert-ブチル(3R,5R,6S)-3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレート

1.8gのtert-ブチル(3R,5R,6S)-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレートを20m1のTHFに溶かした。2.5m1の15-クラウン-5を添加し、その混合物を-78に冷やした。次いで、THF中のNaHMDSの2M溶液の1.9m1を滴加した。その混合物を10分間にわたって攪拌した後、805μlの臭化アリルを滴状で添加 50

した。その混合物を6時間かけて0まで暖めた後、100mlの飽和の塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。水相を各100mlの酢酸エチルで3回にわたって抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：916mgのtert-ブチル(3R,5R,6S)-3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレート

MS : 593 (M + H - C₂H₄)

【0172】

10e) 2-トリメチルシラニルエチル-4-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メトキシカルボニルブタ-3-エニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50mlのアンモニアを-78で液化させた。340mgのナトリウムを2回に分けてそれぞれ10分間の間隔を設けて添加し、その混合物を20分間にわたって攪拌した。-60において、916mgのtert-ブチル-(3S,5R,6S)-3-アリル-2-オキソ-5,6-ジフェニル-3-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-4-カルボキシレートとTHF 50ml中のエタノール866μlとの溶液を、滴加した。その混合物を-45で1.5時間にわたって攪拌し、ブルー色が消えるまで固体の塩化アンモニウムを添加することによって反応を停止させた。アンモニアを揮散させ、水150mlを残留物に加えた。THFを真空中で除去した。1NのHClを用いて水溶液をpH2に調節し、各100mlの酢酸エチルで3回にわたって抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタン中の4%メタノールとともにシリカゲルに通して濾過した。この仕方で得られた生成物をメタノール5mlに採取し、0まで冷やした。ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの2N溶液の0.5mlを各1.5時間の間隔で5回にわたってそれに添加した。次いで、酢酸2mlを滴加し、その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：233mgの2-トリメチルシラニルエチル-4-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メトキシカルボニルブタ-3-エニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

MS : 373 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0173】

10f) (3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸

230mgの2-トリメチルシラニルエチル-4-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メトキシカルボニルブタ-3-エニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを、THF 25mlと水5mlに溶かした。アルゴン雰囲気下で、157μlの四酸化オスミウムの4%強度水溶液と269mgの過ヨウ素酸ナトリウムを添加した。その混合物を室温で2時間にわたって攪拌した後、珪藻土を通して濾過した。濾過ケーキを各10mlのTHFで2回にわたって洗浄した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル20mlと飽和の塩化ナトリウム溶液10mlの間で分配した。水相を各10mlの酢酸エチルで2回にわたって抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残留物をピリジン15mlに採取した。L-スタチン61mgを添加し、その混合物を100で24時間にわたって加熱した。ピリジンを真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：230mgの(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸

MS : 446 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0174】

10

20

30

40

50

10 g) メチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

223mgの(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸を、メタノール10mlとジエチルエーテル10mlに溶かし、0まで冷却した。ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの1N溶液の400μlの部分を、1.5時間の間隔で2回にわたって滴加した。その混合物を2時間にわたって攪拌した後、酢酸1mlを滴加した。1時間後、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィで精製した。

収量：153mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 460 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0175】

10h) 2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

153mgのメチル(3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートを30mlのアンモニア飽和のメタノールに0で溶かした。その混合物を4時間かけて室温まで到達させた後、溶媒を真空中で除去した。残留物をTHF5mlに採取し、トリエチルアミン100μlとトリフルオロ酢酸無水物60μlを続けて添加した。その混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。次いで、それを0.5MのHClの60mlと酢酸エチル60mlの間で区分けした。水相を各20mlの酢酸エチルで2回にわたって抽出し、混合有機相を、飽和の重炭酸ナトリウム溶液30mlで1回洗浄した。MgSO₄を用いて乾燥した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：108mgの2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

MS : 427 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0176】

10i) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-ピペリジン-4-イルヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

12mgの2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6S,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを、トリフルオロ酢酸1mlとチオアニソール200μlの混合物中で0で40分間にわたって攪拌した。トリフルオロ酢酸を真空中で除去し、残留物を水6mlと酢酸エチル10mlの間で分配した。水相を各5mlの酢酸エチルで3回にわたって洗浄した。次いで、水を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテルとともに攪拌した。

収量：7mgの(3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-ピペリジン-4-イルヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

MS : 267 (M + H)

【0177】

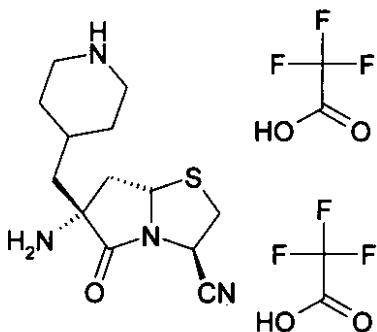
11) (3R,6S,7aS)-6-アミノ-5-オキソ-6-(ピペリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボニトリルビストリフルオロアセテート

10

20

40

【化22】



10

【0178】

11a) 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

10.5 g の 4 - ピペリジニルメタノールを THF 170 ml に溶かした。それに 25.8 g の 2 - (トリメチルシリル)エチル - 4 - ニトロフェニルカーボネートと 15.9 ml の N,N - デイソブロピルエチルアミンを続けて添加した。その混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル 400 ml に採取し、300 ml の 0.5 N の HCl で 1 回、各 250 ml の 1 N の NaOH で 2 回にわたって洗浄した。有機相を MgSO₄ を用いて乾燥し、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

収量： 19.9 g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

MS : 232 (M + H - C₂H₄)

【0179】

11b) 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - プロモメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

19.9 g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを THF 600 ml に溶かした。0 まで冷やした後、テトラブロモメタン 50.7 g を添加した。次いで、トリフェニルホスфин 42.1 g を各 20 分間の間隔を設けて 4 分割で添加した。その混合物を室温まで到達させ、14 時間にわたって攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量： 22.2 g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - プロモメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

MS : 294 (M + H - C₂H₄)

【0180】

11c) tert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニル - 3 - [1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イルメチル]モルホリン - 4 - カルボキシレート

4.9 g の tert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレートを THF 100 ml に溶かした。14.9 ml の 15 - クラウン - 5 を添加し、その混合物を -78 まで冷やした。次いで、THF 中の NaHMDS の 2 M 溶液の 6.8 ml を滴状で添加した。その混合物を 10 分間にわたって攪拌した後、8 g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - プロモメチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートを滴状で添加した。その混合物を 6 時間かけて 0 まで加温した後、飽和の塩化アンモニウム水溶液 500 ml を添加して反応を停止させた。水相を各 400 ml の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出し、混合有機相を MgSO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量： 2.76 g の tert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニル - 3 - [1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニル) - (ピペリジン - 4 - イルメチ

20

30

40

50

ル)】モルホリン - 4 - カルボキシレート

M S : 5 5 1 (M + H - C 2 H 4)

【 0 1 8 1 】

1 1 d) 2 - トリメチルシラニルエチル(S) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - カルボキシペンタ - 4 - エン - イル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

1 1 0 m l のアンモニアを - 7 8 度液化させた。1 g のナトリウムを各 1 0 分間の間隔を設けて 3 分割で添加し、その混合物を 2 0 分間にわたって攪拌した。次いで、 - 6 0 において、2 . 7 6 g のtert - ブチル(3S,5S,6R) - 3 - アリル - 2 - オキソ - 5,6 - ジフェニル - 3 - [1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イルメチル]モルホリン - 4 - カルボキシレートと、T H F 5 0 m l の中のエタノール 2 . 6 m l との溶液を滴加した。その混合物を - 4 5 度にて 1 . 5 時間にわたって攪拌し、ブルー色が消えるまで固体の塩化アンモニウムを添加することによって反応を停止させた。次いで、アンモニアを揮散させ、残留物に水 3 0 0 m l を添加した。真空中で T H F を除去した。1 N のH C 1 を用いて水溶液を pH 2 に調節し、各 2 0 0 m l の酢酸エチルで 3 回にわたって抽出した。混合有機相を M g S O 4 を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：1 . 3 g の2 - トリメチルシラニルエチル(S) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - カルボキシペンタ - 4 - エン - イル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

M S : 3 7 3 (M + H - C 2 H 4 - t B u)

【 0 1 8 2 】

1 1 e) 2 - トリメチルシラニルエチル(S) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニルペンタ - 4 - エンイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

1 . 1 g の2 - トリメチルシラニルエチル(S) - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニル - ペンタ - 4 - エンイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートをメタノール 3 3 m l に溶かし、0 度まで冷やした。ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの 2 N 溶液の 2 . 3 m l を滴加した。その混合物を 3 時間かけて室温に到達させた後、さらに 2 . 3 m l のトリメチルシリルジアゾメタン溶液を滴加した。その混合物を 1 時間にわたって攪拌した後、酢酸 1 m l を添加することによって反応を停止させた。3 0 分間の攪拌の後、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：7 5 5 m g の2 - トリメチルシラニルエチル(S) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニルペンタ - 4 - エンイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

M S : 3 8 7 (M + H - C 2 H 4 - t B u)

【 0 1 8 3 】

1 1 f) 2 - トリメチルシラニルエチル(R) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニル - 4 - オキソブチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

7 5 0 m g の2 - トリメチルシラニルエチル(S) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニルペンタ - 4 - エンイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを T H F 3 0 m l に溶かした。過ヨウ素酸ナトリウム 8 5 2 m g と水 1 0 m l を添加した。次いで、その混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌し、珪藻土を通して濾過した。各 1 0 m l の T H F で 2 回にわたって濾過ケーキを洗浄した。T H F を真空中で除去し、残留物を水 3 0 m l と酢酸エチル 3 0 m l の間で分配した。1 N のH C 1 溶液を用いて水相の pH を 2 に調節した。その相が分離し、水相を各 2 0 m l の酢酸エチルで 2 回にわたって抽出した。混合有機相を M g S O 4 を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量：5 3 0 m g の2 - トリメチルシラニルエチル(R) - 4 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニル - 4 - オキソブチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

M S : 3 8 9 (M + H - C 2 H 4 - t B u)

10

20

30

40

50

【0184】

11 g) (3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸

520 mg の2-トリメチルシラニルエチル(R)-4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニル-4-オキソブチル)ピペリジン-1-カルボキシレートをピリジン25 ml に溶かした。134 mg のL-시스ティンを添加し、その混合物を100度36時間にわたって加熱した。次いで、ピリジンを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル50 ml と0.5 NのHClの50 ml の間で分配した。水相を各20 ml の酢酸エチルで2回にわたって抽出し、混合有機相をMgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。
10

収量：500 mg の(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸

MS : 460 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0185】

11 h) メチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

497 mg の(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボン酸をメタノール8 ml とジエチルエーテル8 ml に溶かし、0度まで冷やした。ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの1 N溶液の914 μl を滴加した。その混合物を1時間にわたって攪拌した後、酢酸1 ml を滴状で添加した。1時間後、溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィで精製した。

収量：345 mg のメチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレート

MS : 474 (M + H - C₂H₄ - tBu)

30

【0186】

11 i) 2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-カルバモイル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

340 mg のメチル(3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-3-カルボキシレートを、0度でアンモニア飽和のメタノール溶液35 ml に溶かした。その混合物を4時間かけて室温まで到達させた後、溶媒を真空中で除去した。残留物をさらに精製することなしに、次の反応に使用した。

収量：300 mg の2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-カルバモイル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
40

MS : 300 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【0187】

11 j) 2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

295 mg の2-トリメチルシラニルエチル-4-((3R,6R,7aS)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-カルバモイル-5-オキソヘキサヒドロピロ口[2,1-b]チアゾール-6-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを20 ml のTHFに溶かした。
16

50

6 μ l のトリエチルアミンと 9 1 μ l のトリフルオロ酢酸無水物を続けて滴加した。その混合物を 1 時間にわたって攪拌した後、同じ量のトリエチルアミンとトリフルオロ酢酸無水物を再度添加した。さらに 1 時間にわたって攪拌した後、その混合物を酢酸エチル 1 5 0 m l と水 1 5 0 m l の間で分配した。有機相を Mg SO₄ を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィに供した。

収量： 2 5 4 m g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - ((3R,6R,7aS) - 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 6 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

MS : 4 4 1 (M + H - C₂H₄ - tBu)

【 0 1 8 8 】

10

1 1 k) (3R,6R,7aS) - 6 - アミノ - 5 - オキソ - 6 - ピペリジン - 4 - イルメチルヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボニトリルビストリフルオロアセテート

1 4 m g の 2 - トリメチルシラニルエチル - 4 - ((3R,6R,7aS) - 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 6 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを、トリフルオロ酢酸 1 m l とチオアニソール 2 0 0 μ l の混合物中で、0 度で 4 0 分間にわたって攪拌した。トリフルオロ酢酸を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテルとともに攪拌した。

収量： 1 0 m g の (3R,6R,7aS) - 6 - アミノ - 5 - オキソ - 6 - ピペリジン - 4 - イルメチルヘキサヒドロピロロ[2,1 - b]チアゾール - 3 - カルボニトリルビストリフルオロアセテート

MS : 2 8 1 (M + H)

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
			A 6 1 P	25/00

(72)発明者 ホルガー・ヴァーグナー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビーベラッハアンデアリス . アムリスヴィルシュトラーセ 7

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー

ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ . ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 ゲアハルト・イエーネ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト . ゼーバッハシュトラーセ 2 2

(72)発明者 ホルガー・ガウル

ドイツ連邦共和国 6 5 5 9 4 ルンケル . アム・ハルプシュタイン 1 a

(72)発明者 クリストアン・ブニング

ドイツ連邦共和国 5 3 1 7 5 ポン . マティーアス - ギュネヴァルス - シュトラーセ 1 7

(72)発明者 ゲオルク・チャンク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 エッセンハイム . アンデアクリンゲルブルク 9 a

(72)発明者 ウルリッヒ・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国 5 6 3 5 7 ミーレン . ハウプトシュトラーセ 8 4

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特開平 0 8 - 1 0 9 1 8 3 (J P , A)

国際公開第 9 9 / 0 3 1 5 0 7 (WO , A 1)

AICHER, THOMAS D. et al , Substituted Tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-ones and Tetrahydropyrrolo[2,1-b]thiazol-5(6H)-ones as Hypoglycemic Agents , J. MED. CHEM. , 1998年 , Vol.41 No.23 , p.4556-4566

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 513/04

A61K 31/429

A61K 31/454

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)