

## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年7月13日 (13.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/073167 A1

## (51) 国際特許分類:

C07D 20/16 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
 A61K 31/4025 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)  
 A61K 31/41 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)  
 A61K 31/4178 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
 A61K 31/4245 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)  
 A61K 31/427 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)  
 A61K 31/428 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
 A61K 31/433 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)  
 A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
 A61K 31/4535 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)  
 A61K 31/4545 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
 A61K 31/495 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
 A61K 31/497 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)  
 A61K 31/4985 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
 A61K 31/551 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)  
 A61P 1/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)  
 A61P 3/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
 A61P 3/06 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
 A61P 3/10 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)  
 A61P 7/06 (2006.01)

LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町  
二丁目1番5号 Osaka (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中井 久郎  
(NAKAI, Hisao) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内  
Osaka (JP). 近藤 隆史 (KONDO, Takashi) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 太田 素寛 (OTA,  
Motohiro) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka  
(JP).

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

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

## 添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/300061

(22) 国際出願日: 2006年1月6日 (06.01.2006)

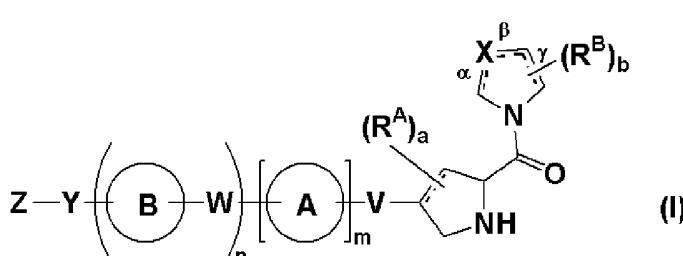
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2005-003063 2005年1月7日 (07.01.2005) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,

(54) Title: PYRROLIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ピロリジン誘導体



Z represents H or a substituent; X represents carbon or sulfur; R<sup>A</sup> and R<sup>B</sup> represent each a substituent; a and b are each 0 or an integer of from 1 to 4; and m and n are each 0 or 1; a salt thereof, an N-oxide thereof or solvates or prodrugs of the same have a DPP4 inhibitory activity and, therefore, are usable as preventives and/or remedies for DPP4-mediated diseases such as diabetes (postprandial hyperglycemia, type 2 diabetes, etc.).

**(57) Abstract:** [PROBLEMS] To provide compounds having a DPP4 inhibitory activity as preventives and/or remedies for DPP4-mediated diseases. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A compound represented by the general formula (I): (I) wherein V, W and Y represent each a bond or a spacer having from 1 to 8 atoms in the main chain; the rings A and B are each a cyclic group optionally further having a substituent;

WO 2006/073167 A1

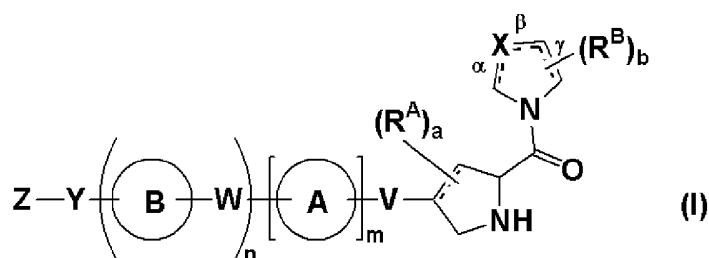
[続葉有]



## (57) 要約:

[課題] DPP4介在性疾患の予防および／または治療剤としてDPP4阻害活性を有する化合物を提供すること。

[解決手段] 一般式(I)



(式中、V、W、Yは結合手または主鎖の原子数1—8のスペーサー;環A、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基;ZはH、置換基;Xは炭素、硫黄;R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>は置換基;a、bは0または1～4の整数;m、nは0または1を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグはDPP4阻害活性を有するため、糖尿病(食後過血糖、2型糖尿病等)等のDPP4介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

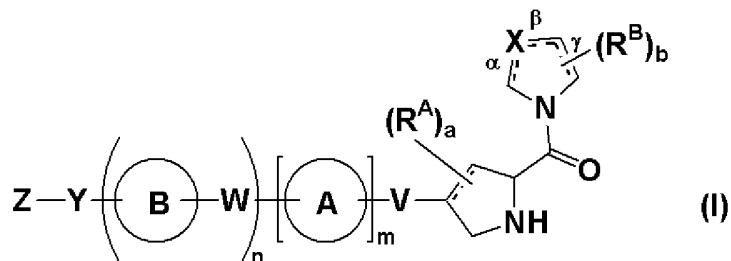
## 明細書

## ピロリジン誘導体

## 技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なピロリジン誘導体に関する。さらに詳しくは、  
 (1)一般式(I)

[0002] [化1]



[0003] (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、  
 (2)それらの製造方法、および  
 (3)それらを有効成分とする医薬に関する。

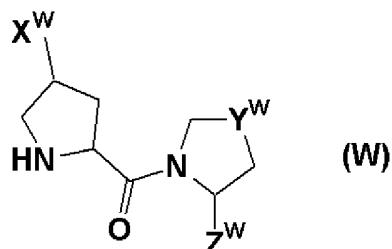
## 背景技術

[0004] ジペプチジルベプチダーゼIV(DPP4、DPP-IV、DP4、DPPIVとも呼ばれる。以下、DPP4と略記する。)はN末端から2番目にプロリン又はアラニンを有するペプチド鎖からジペプチドXaa-Pro、Xaa-Alaを産生するセリンプロテアーゼである。DPP4は哺乳動物組織中に広く分布し、特に腎臓、肝臓、腸管上皮、胎盤およびに血漿中に存在することが知られており、様々な生理活性ペプチドの代謝に関与している。中でも、強力なインスリン分泌促進能を有し、食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド(GLP-1)を不活性化する酵素としてのDPP4の役割が注目されている。

[0005] GLP-1の生理作用として、膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、胃排出時間延長作用、摂食抑制作用が知られている。実際、GLP-1を皮下に持続投与することによる、インスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)の治療が試みられている。しかしながら、GLP-1は生体内においては数分で代謝される。その中でも、特に、D

PP4による代謝は重要であり、DPP4はGLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を产生する。この不活性型GLP-1がGLP-1受容体に対して拮抗することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化する可能性がある。従って、DPP4阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法は、GLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP4を阻害することにより、GLP-1の作用を高め、インスリン分泌を亢進し糖代謝を改善することができ、2型糖尿病や耐糖能異常の治療に有用である。また、摂食抑制作用から抗肥満薬としても期待できる。

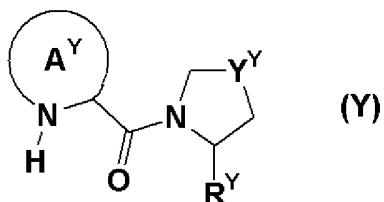
- [0006] また、DPP4は神経ペプチドであるニューロペプチドY、種々のサイトカイン類やケモカイン類の代謝や、免疫担当細胞であるT細胞の活性化、癌細胞の内皮細胞への接着等に関与していることが知られている。これらの作用を介して、DPP4の阻害は、自己免疫疾患、癌、HIV感染、不妊、貧血、血小板減少症および創傷等の治療に有用であると考えられる。
- [0007] さらに、乾癬、慢性関節リウマチおよび偏平苔癬患者の皮膚線維芽細胞において高いDPP4の発現が見出されていること、前立腺肥大の患者で高いDPP4活性が見出されていることから、DPP4の阻害は、皮膚病および前立腺肥大にも有効であることが期待される。
- [0008] これら以外にも高脂血症、シンドロームX(メタボリックシンドローム)、糖尿病合併症、高グリセリン血症、動脈硬化症、多囊胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の拒絶反応、腸炎等の治療および／または予防に有用であると考えられる。
- [0009] また、食後過血糖等の糖尿病疾患は慢性疾患であり、1日あたり服用する回数が少ない薬物、すなわち長時間持続作用を有する、血中安定性が高い薬物が望まれている。
- [0010] 一方、DPP4阻害活性を有する化合物として、一般式(W)
- [0011] [化2]



[0012] (式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。)で示される化合物が知られている(特許文献1参照)。

[0013] また、一般式(Y)

[0014] [化3]



[0015] (式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。)で示される化合物もDPP4阻害活性を有する化合物として知られている(特許文献2参照)。

[0016] 特許文献1:国際公開第02/14271号パンフレット

特許文献2:国際公開第04/16587号パンフレット

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0017] 食後過血糖等の糖尿病疾患の予防および／または治療剤として有効性に優れ、かつ長時間持続作用を有する、血中安定性が高い薬剤が非常に切望されている。

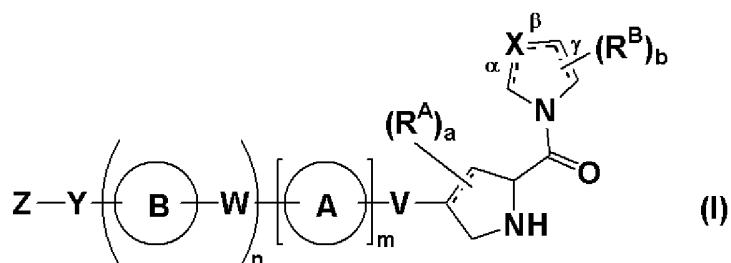
#### 課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、長時間持続作用を有する、血中安定性が高いDPP4阻害化合物を見出すべく銳意研究を行なった結果、驚くべきことに一般式(I)で示されるピロリジン誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

[0019] すなわち本発明は、

[1] 一般式(I)

[0020] [化4]



[0021] (式中、V、WおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bはそれぞれ独立してさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、Zは水素原子または置換基を表わし、Xは炭素原子または硫黄原子を表わし、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>はそれぞれ独立して置換基を表わし、aおよびbはそれぞれ独立して0または1~4の整数を表わし、mおよびnはそれぞれ独立して0または1を表わし、

[0022] [化5]

-----

[0023] で示される記号は一重結合または二重結合を表わす(ただし、 $\alpha$ および $\beta$ 、または $\beta$ および $\gamma$ は同時に二重結合を表わさず、Xが硫黄原子であるとき、 $\alpha$ および $\beta$ はともに一重結合を表わす。)。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

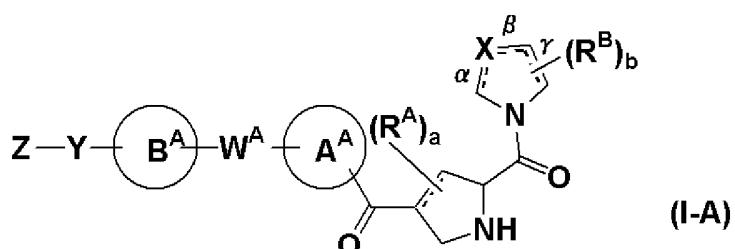
[2] mが1であり、環Aがさらに置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパンまたはジアゼパン環である前項[1]記載の化合物、

[3] nが1であり、環Bがさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環であり、Wが結合手またはカルボニル基である前項[1]記載の化合物、

[4] Vがカルボニル基である前項[1]記載の化合物、

[5] 一般式(I-A)

[0024] [化6]

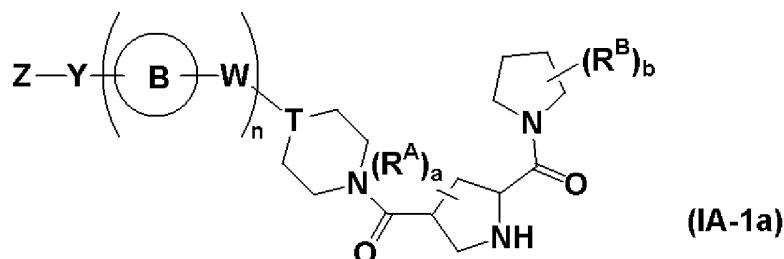


[0025] (式中、環A<sup>A</sup>はさらに置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパンまたはジアゼパン環を表わし、環B<sup>A</sup>はさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環を表わし、W<sup>A</sup>は結合手またはカルボニル基を表わし、その他の記号は請求項1記載と

同じ意味を表わす。)で示される前項[1]記載の化合物、

[6] 一般式(IA-1a)

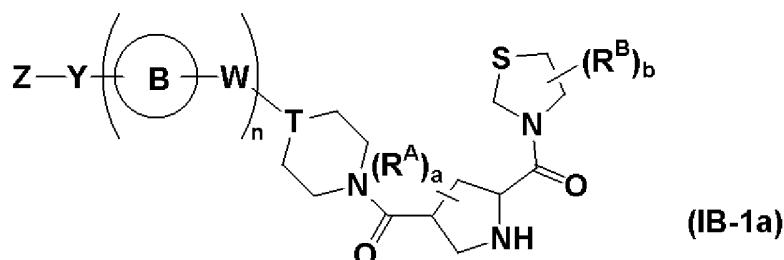
[0026] [化7]



[0027] (式中、TはCHまたは窒素原子を表わし、その他の記号は前記[1]記載と同じ意味を表わす。)で示される前記[1]記載の化合物、

[7] 一般式(IB-1a)

[0028] [化8]



[0029] (式中、すべての記号は前記[6]記載と同じ意味を表わす。)で示される前記[1]記載の化合物、

[8] Tが窒素原子である前記[6]または[7]記載の化合物、

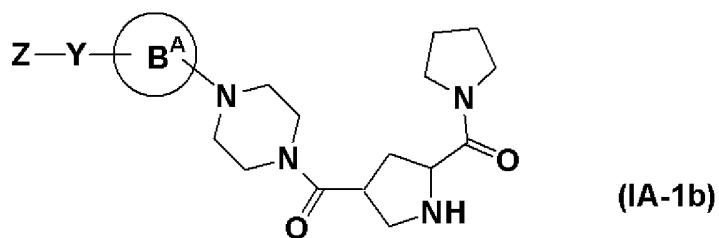
[9] R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>が、それぞれ独立して、C1～4アルキル基またはハロゲン原子である前記[8]記載の化合物、

[10] aおよびbのいずれかが0である前記[8]記載の化合物、

[11] Wが結合手であり、環Bがさらに置換基を有していてよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環であり、かつnが1である前記[8]記載の化合物、

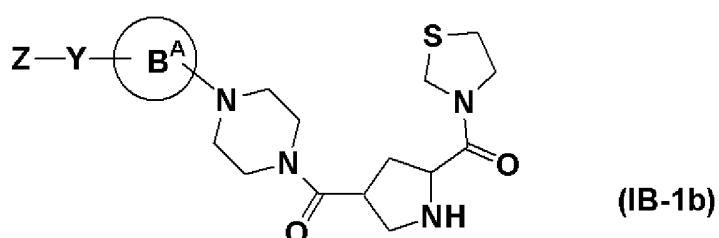
[12] 一般式(IA-1b)

[0030] [化9]



[0031] (基中、すべての記号は前記[1]および[5]記載と同じ意味を表わす。)で示される[6]記載の化合物、  
[13]一般式(IA-1b)

[0032] [化10]



[0033] (基中、すべての記号は前記[1]および[5]記載と同じ意味を表わす。)で示される前記[7]記載の化合物、

- [14] (1) 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
 (2) 1-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
 (3) 3-メトキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、  
 (4) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
 (5) 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン、  
 (6) 2-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ピラジン、

- (7) 6-(ジメチルアミノ)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-4-イル)ニコチンアミド、
- (8) 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、
- (9) 1-(4-メチル-1, 3-チアジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (10) 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (11) 1-{3-[(メチルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (12) 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (13) 1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン、
- (14) 1-(4-メチル-1, 3-チアジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (15) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (16) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (17) [5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]メ

タノール、

- (18) 1-[3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (19) 1-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (20) 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (21) 1-{3-[(メチルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (22) 1-({(3S, 5S)-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (23) 1-({(3S, 5S)-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン、
- (24) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (25) 1-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (26) 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (27) 1-{3-[(メチルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-

- イル]カルボニル}ピペラジン、  
(28) 1-{3-[（メチルスルホニル）メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(29) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(30) 1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(31) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(32) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(33) 1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 2, 3, 4-チアトリアゾール-5-イル)ピペラジン、  
(34) 1-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン、  
(35) 1-{[(3S, 5S)-5-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、  
(36) 5-(4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-アミン、  
(37) 1-{3-[（フェニルスルホニル）メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン、

- (38) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}ピペラジン、
- (39) 1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、および
- (40) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアジアゾール-3-イルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジンから選択される前項[1]記載の化合物、
- [15] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、
- [16] DPP4阻害剤である前記[15]記載の医薬組成物、
- [17] GLP-1分解抑制剤である前記[15]記載の医薬組成物、
- [18] DPP4介在性疾患の予防および／または治療剤である前項[15]記載の医薬組成物、
- [19] DPP4介在性疾患が糖尿病、耐糖能異常、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染症、皮膚病、前立腺肥大、高脂血症、メタボリックシンドローム、糖尿病性合併症、高グリセリン血症、動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の拒絶反応および腸炎からなる群から選択される1種以上である前項[18]記載の医薬組成物、
- [20] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグとスルホニル尿素系薬、ビグアナイド系薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン分泌促進薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン増感薬、インスリン製剤、PPARアゴニスト、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、グルカゴン拮抗薬、フルクトース・ビスフォスファターゼ阻害薬、GSK-3 $\beta$ 阻害薬、高低親和性ナトリウム／グルコース共輸送体阻害薬、Glut4移行促進剤、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、糖尿病性合併症治療薬およびアルドース還元酵素阻害薬からなる群から選択される1種以上を組み合わせてなる医薬、

[21] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするDPP4阻害方法、

[22] DPP4阻害剤を製造するための前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用、

[23] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、DPP4介在性疾患の治療および／または予防方法、ならびに

[24] DPP4介在性疾患の治療および／または予防剤を製造するための前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用に関する。

[0034] 本発明明細書中の一般式で示される化合物に示される基の具体的態様としては、以下の通りである。

[0035] 本発明明細書中、環Aまたは環Bによって表わされる「さらに置換基を有していてよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。該炭素環としては、例えば、C3～15の単環または多環式炭素環、スピロ結合した多環式炭素環または架橋した多環式炭素環等が挙げられる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペントデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペントラレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレン、ヘプタレン、パーキドロヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、

ビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビシクロ[3. 2. 1]オクタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、アダマンタンおよびノルアダマンタン環等が挙げられる。該複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の单環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環または架橋した多環式複素環等が挙げられる。該单環または多環式複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、ブテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ペーヒドロオキセピン、チラン、チ

エタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロシノリン、テトラヒドロシノリン、パーヒドロシノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジ

ヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーキドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーキドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーキドロジベンゾフラン、パーキドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオランおよびベンゾジチアン環等が挙げられる。該スピロ結合した多環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカンおよびアザスピロ[5. 5]ウンデカン環等が挙げられる。該架橋した多環式複素環としては、例えば、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンおよびアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。

- [0036] 本発明明細書中、環Aまたは環Bによって表わされる「さらに置換基を有していてよい環状基」における「置換基」、または後記R<sup>P</sup>によって表わされる「置換基」としては、例えば、(a)置換されていてよいアルキル基、(b)置換されていてよいアルケニル基、(c)置換されていてよいアルキニル基、(d)置換基を有していてよい炭素環基、(e)置換基を有していてよい複素環基、(f)置換されていてよい水酸基、(g)置換されていてよいメルカプト基、(h)置換されていてよいアミノ基、(i)置換されていてよいカルバモイル基(例えば、無置換のカルバモイル基、N—モノ—C1～6アルキルカルバモイル(例えば、N—メチルカルバモイル、N—エチルカルバモイル、N—プロピルカルバモイル、N—イソプロピルカルバモイル、N—ブチルカルバモイル、N—イソブチルカルバモイル、N—(tert—ブチル)カルバモイル、N—ペンチルカルバモイルまたはN—ヘキシルカルバモイル等)、N—フェニルカルバモイル等のN—モノ—C6～10アリールカルバモイル、N, N—ジ—C1～6アルキルカルバモイル(例えば、N, N—ジメチルカルバモイル、N, N—ジエチルカルバモイル、N, N—ジプロピルカルバモイル、N, N—ジブチルカルバモイル、N, N—ジペンチルカルバモイル、N, N—ジヘキシルカルバモイルまたはN—メチル—N—エチルカルバモイル等)、N, N—ジフェニルカルバモイル等のN—ジ—C6～10アリールカルバモイル、N—C6～10アリール—N—C1～6アルキルカルバモイル(例えば、N—フェニル—N—メチルカルバモイル、N—フェニル—N—エチルカルバモイル、N—フェニル—

N—プロピルカルバモイル、N—フェニル—N—ブチルカルバモイル、N—フェニル—N—ペンチルカルバモイルまたはN—フェニル—N—ヘキシルカルバモイル等)等)、(j)置換されていてもよいスルファモイル基(例えば、無置換のスルファモイル基、N—モノ—C1～6アルキルスルファモイル(例えば、N—メチルスルファモイル、N—エチルスルファモイル、N—プロピルスルファモイル、N—イソプロピルスルファモイル、N—ブチルスルファモイル、N—イソブチルスルファモイル、N—(tert—ブチル)スルファモイル、N—ペンチルスルファモイルまたはN—ヘキシルスルファモイル等)、N—フェニルスルファモイル等のN—モノ—C6～10アリールスルファモイル、N, N—ジC1～6アルキルスルファモイル(例えば、N, N—ジメチルスルファモイル、N, N—ジエチルスルファモイル、N, N—ジプロピルスルファモイル、N, N—ジブチルスルファモイル、N, N—ジペンチルスルファモイル、N, N—ジヘキシルスルファモイルまたはN—メチル—N—エチルスルファモイル等)、N, N—ジフェニルスルファモイル等のN—ジ—C6～10アリールスルファモイル、N—C6～10アリール—N—C1～6アルキルスルファモイル(例えば、N—フェニル—N—メチルスルファモイル、N—フェニル—N—エチルスルファモイル、N—フェニル—N—プロピルスルファモイル、N—フェニル—N—ブチルスルファモイル、N—フェニル—N—ペンチルスルファモイルまたはN—フェニル—N—ヘキシルスルファモイル等)等)、(k)カルボキシ基、(l)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはtert—ブトキシカルボニル等のC1～6アルコキシカルボニル基等)、(m)スルホ基、(n)スルフィノ基、(o)ホスホノ基、(p)ニトロ基、(q)オキソ基、(r)チオキソ基、(s)シアノ基、(t)アミジノ基、(u)イミノ基、(v)ジヒドロボロノ基、(w)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等)、(x)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニルまたはエチルスルフィニル等のC1～6アルキルスルフィニル基等)、(y)アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6～10アリールスルフィニル基等)、(z)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニルまたはエチルスルホニル等のC1～6アルキルスルホニル基等)、(aa)アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6～10アリールスルホニル基等)、(bb)アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイルまたはピバロイル等のC1～6アルカノイル基、ベンゾ

イル等のC6～10アリールカルボニル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していくてもよい。

- [0037] 置換基としての「(a)置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルもしくはデシル等の直鎖状または分枝鎖状のC1～10アルキル基等が挙げられる。
- [0038] 置換基としての「(b)置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペントジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニルもしくはデカジエニル基等の直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルケニル基等が挙げられる。
- [0039] 置換基としての「(c)置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニルもしくはデカジイニル基等の直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルキニル基等が挙げられる。
- [0040] ここで、「(a)置換されていてもよいアルキル基」、「(b)置換されていてもよいアルケニル基」および「(c)置換されていてもよいアルキニル基」における「置換基」としては、例えば、(1)置換されていてもよい水酸基、(2)置換されていてもよいメルカプト基、(3)置換されていてもよいアミノ基、(4)置換基を有していてもよい炭素環(炭素環としては、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝鎖状のC1～10アルキル基(前記「(a)置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」と同じ意味を表わす。)、直鎖状または分枝鎖状C2～10アルケニル基(前記「(b)置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」と同じ意味を表わす。)、直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルキニル基(前記「(c)置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」と同じ意味を表わす。)、水酸基、C1

～10アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシまたはデシルオキシ等)、メルカプト基、C1～10アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオまたはデシルチオ等)、アミノ基、モノーまたはジーC1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノまたはN-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子(前記と同じ意味を表わす。)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していくてもよい。)、(5)置換基を有していてもよい複素環(複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。複素環の置換基としては、前記(4)の炭素環の置換基と同じ意味を表わす。)、(6)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表わす。)、(7)オキソ基、(8)カルボキシ基および(9)アルコキシカルボニル基(前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

- [0041] ここで、前記「(1)置換されていてもよい水酸基」、「(2)置換されていてもよいメルカプト基」、「(3)置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(i)直鎖状または分枝鎖状のC1～10アルキル基(前記「(a)置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」と同じ意味を表わす。)、(ii)直鎖状または分枝鎖状C2～10アルケニル基(前記「(b)置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」と同じ意味を表わす。)、(iii)直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルキニル基(前記「(c)置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」と同じ意味を表わす。)、(iv)置換されていてもよい炭素環基(前記(d)と同じ意味を表わす。)、(v)置換されていてもよい複素環基(前記(e)と同じ意味を表わす。)、(vi)アシル基(前記(bb)と同じ意味を表わす。)、(vii)置換されていてもよいカルバモイル基(前記(i)と同じ意味を表わす。)、(viii)アルキルスルホニル基(前記(z)と同じ意味を表

わす。)および(ix)アリールスルホニル基(前記(aa)と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

- [0042] 置換基としての「(d)置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝鎖状のC1～10アルキル基(前記「(a)置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」と同じ意味を表わす。)、直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルケニル基(前記「(b)置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」と同じ意味を表わす。)、直鎖状または分枝鎖状のC2～10アルキニル基(前記「(c)置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」と同じ意味を表わす。)、水酸基、C1～6アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシまたはヘキシルオキシ等)、メルカプト基、C1～6アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等)、アミノ基、モノーまたはジーC1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノまたはN-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子(前記と同じ意味を表わす。)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換してもよい。
- [0043] 置換基としての「(e)置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、前記「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。複素環の置換基としては前記「(d)置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。
- [0044] 置換基としての「(f)置換されていてもよい水酸基」、「(g)置換されていてもよいメルカプト基」および「(h)置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(i)置換されていてもよいアルキル基(前記(a)と同じ意味を表わす。)、(ii)置

換されていてもよいアルケニル基(前記(b)と同じ意味を表わす。)、(iii)置換されていてもよいアルキニル基(前記(c)と同じ意味を表わす。)、(iv)置換基を有していてもよい炭素環基(前記(d)と同じ意味を表わす。)、(v)置換基を有していてもよい複素環基(前記(e)と同じ意味を表わす。)、(vi)アシル基(前記(bb)と同じ意味を表わす。)、(vii)置換されていてもよいカルバモイル基(前記(i)と同じ意味を表わす。)、(viii)アルキルスルホニル基(前記(x)と同じ意味を表わす。)および(ix)アリールスルホニル基(前記(aa)と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

- [0045] 本発明明細書中、V、WまたはYによって表わされる「主鎖の原子数1～8のスペーサー」は、原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基(基中、C1～8アルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンおよびオクチレン等が挙げられる。)、置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基(基中、C2～8アルケニレンとしては、例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン等が挙げられる。)、置換基を有していてもよいC2～8アルキニレン基(基中、C2～8アルキニレンとしては、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン等が挙げられる。)等が挙げられる。ここで、C1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基およびC2～8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(S、S<sup>2-</sup>、SO<sub>2</sub>)または置換されていてもよい窒素原子[置換基としては、(i)置換されていてもよいアルキル基(前記(a)と同じ意味を表わす。)、(ii)置換基を有していてもよい炭素環基(前記(d)と同じ意味を表わす。)、(iii)置換基を有していてもよい複素環基(前記(e)と同じ意味を表わす。)、(iv)アシル基(前記(bb)と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。]に置き換わっていてもよい。ここで、「置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基」および「置換

基を有していてもよいC2～8アルキニレン基」における「置換基」としては、例えば、置換されていてもよいアルキル基(前記(a)と同じ意味を表わす。)、ハロゲン原子(前記(w)と同じ意味を表わす。)、置換されていてもよい水酸基(前記(f)と同じ意味を表わす。)、置換されていてもよいアミノ基(前記(h)と同じ意味を表わす。)、オキソ基および置換されていてもよいイミノ基(例えば、C1～6アルキルイミノ基(例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、ブチルイミノ、ペンチルイミノまたはヘキシリイミノ等)、ヒドロキシイミノ基、C1～6アルコキシイミノ基(例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ、プロポキシイミノイミノ、ブトキシイミノ、ペンチルオキシイミノまたはヘキシリオキシイミノ等)またはシアノイミノ基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していくてもよい。

[0046] 本発明明細書中、R<sup>A</sup>またはR<sup>B</sup>によって表わされる置換基は、(a)置換されていてもよいアルキル基、(b)置換されていてもよいアルケニル基、(c)置換されていてもよいアルキニル基、(d)置換基を有していてもよい炭素環基、(e)置換基を有していてもよい複素環基、(f)置換されていてもよい水酸基、(g)置換されていてもよいメルカプト基、(h)置換されていてもよいアミノ基、(i)置換されていてもよいカルバモイル基、(j)置換されていてもよいスルファモイル基、(k)カルボキシ基、(l)アルコキシカルボニル基、(m)スルホ基、(n)スルフィノ基、(o)ホスホノ基、(p)ニトロ基、(q)オキソ基、(r)チオキソ基、(s)シアノ基、(t)アミジノ基、(u)イミノ基、(v)ジヒドロボロノ基、(w)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表わす。)、(x)アルキルスルフィニル基、(y)アリールスルフィニル基、(z)アルキルスルホニル基、(aa)アリールスルホニル基および(bb)アシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していくてもよい(これらの基の定義は前記の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」中の定義と同じ意味を表わす。)。

[0047] また、2個のR<sup>A</sup>が結合する炭素原子と一緒にになって炭素環または複素環を形成していくてもよく、2個のR<sup>B</sup>が結合する炭素原子と一緒にになって炭素環または複素環を形成していくてもよい。R<sup>A</sup>またはR<sup>B</sup>が結合する炭素原子と一緒にになって形成する炭素環は、C3～15の単環式または多環式の炭素環を表わし、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノ

ナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペントジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インデン、インダンおよびフルオレン環等が挙げられる。一方、R<sup>A</sup>またはR<sup>B</sup>が結合する炭素原子と一緒にになって形成する複素環は、3～10員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む单環または多環式複素環を表わし、例えば、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロインドールおよびパーヒドロインドール環等が挙げられる。

- [0048] 本発明明細書中、Zによって表わされる「置換基」は、前記の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。
- [0049] 本発明明細書中、環Aとしては、さらに置換基を有していてもよい炭素環および複素環のいずれも好ましいが、より好ましくは、さらに置換基を有していてもよい1～3個の窒素原子を含有する複素環(例えば、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)またはジアゼパン(パーヒドロジアゼピン)環であり、さらに好ましくはピペリジンまたはピペラジンである。
- [0050] 本発明明細書中、環Bとしては、置換基を有していてもよい炭素環および複素環のいずれも好ましいが、より好ましくは、C3～8シクロアルカン、芳香族炭素環または芳香族複素環である。C3～8シクロアルカンとして好ましくは、シクロプロパンまたはシクロブタンであり、芳香族炭素環として好ましくは、ベンゼンまたはナフタレンである。芳香族複素環として好ましくは、ピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジン、オキサジアゾール、オキサゾール、チオフェン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾールまたはチアゾリンである。環Bとしてさらに好ましくは、ピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環である。
- [0051] 本発明明細書中、Vとして好ましくは、結合手、C1～3アルキレン、C2～3アルケニレン、-C(=O)-、-C(=O)-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-等であり、より好

ましくは $-C(=O)-$ である。

- [0052] 本発明明細書中、Wとして好ましくは、結合手、 $-C(=O)-$ 、C1～4アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等)、 $-NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-CH=CH-C(=O)NR-$ 、 $-C(=O)NR-$ または $-C(=O)CH_2O-$ (結合の向きは限られない。)であり(Rは、前記「置換されていてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表わす。Rとして好ましくは、水素原子、C1～4アルキルである。)、より好ましくは、結合手またはカルボニル( $-C(=O)-$ )である。
- [0053] 本発明明細書中、Yとして好ましくは、結合手、直鎖または分枝鎖状のC1～8アルキレン、酸素原子、硫黄原子、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ (Rは前記と同じ意味を表わす。)、 $-O-$ または $-SO_2-$ であり、より好ましくは、結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、メチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレンである。
- [0054] 本発明明細書中、Zとして好ましくは、水素原子、C1～8アルキル、シアノ、トリハロメチル、炭素環、複素環、水酸基、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ、C1～4アルキルチオ、C1～4アシルまたはC1～4アルキルスルホニルであり、より好ましくは、水素原子、C1～6アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、シクロヘンチル、シクロヘキシリル、フェニル、ピラジニル、水酸基、フッ素、塩素、メキシ、ペンチルオキシ、メチルチオ、アセチル、メチルスルホニルまたはチアトリアゾールである。
- [0055] 本発明明細書中、R<sup>A</sup>として好ましくは、C1～4アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子またはトリフルオロメチルであり、より好ましくは、メチルまたはエチルである。また、2個のR<sup>A</sup>が結合する炭素原子と一緒にになって形成するC3～6炭素環も好ましく、より好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタンまたはシクロヘキサンである。
- [0056] 本発明明細書中、aとして好ましくは、0または1～2の整数であり、より好ましくは0である。
- [0057] 本発明明細書中、R<sup>B</sup>として好ましくは、C1～4アルキル、トリフルオロメチルまたはハロゲン原子であり、より好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはフッ素原子

である。

[0058] 本発明明細書中、bとして好ましくは、0または1～2の整数であり、より好ましくは0である。

[0059] 本発明明細書中、mは0および1の両方が好ましい。

[0060] 本発明明細書中、nは0および1の両方が好ましいが、より好ましくは1である。

[0061] 本発明明細書中、Xは炭素原子、硫黄原子の両方が好ましい。

[0062] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニルおよびアルキレン、アルキリデン、アルケニリデン、アルキニリデンには直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体(D、L、d、l体、+、-体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0063] 本発明において、記号

[0064] [化11]



[0065] は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前( $\beta$ 面)に結合していることを表わし、記号

[0066] [化12]



[0067] は、特に断わらない限り紙面の向こう側( $\alpha$ 面)に結合していることを表わす。

[0068] 記号

[0069] [化13]



[0070] は紙面の手前または向こう側に結合している化合物の任意の割合の混合物であることを表わし、

[0071] [化14]



[0072] は紙面の手前( $\beta$ 面)への結合または向こう側( $\alpha$ 面)への結合の一方であるが、その絶対配置は未決定であることを表わす。

[0073] 二重結合を表わす

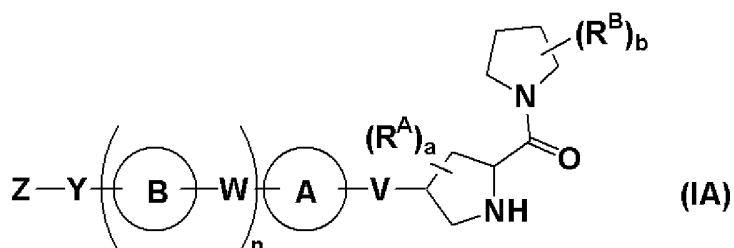
[0074] [化15]



[0075] は、二重結合の幾何異性体のうち、E体とZ体の任意の割合の混合物であることを表わす。

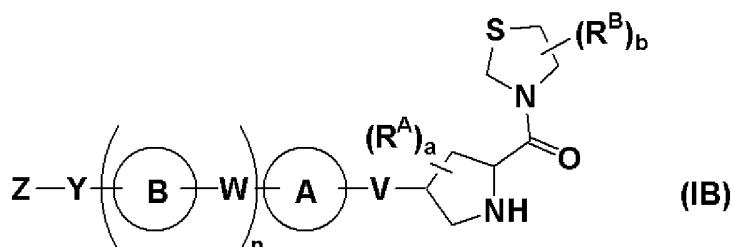
[0076] 本発明において、好ましい化合物としては、一般式(IA)

[0077] [化16]



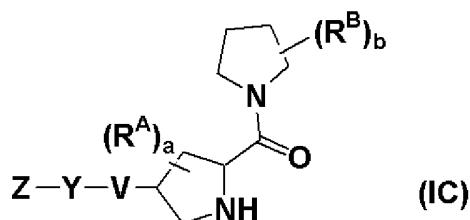
[0078] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB)

[0079] [化17]



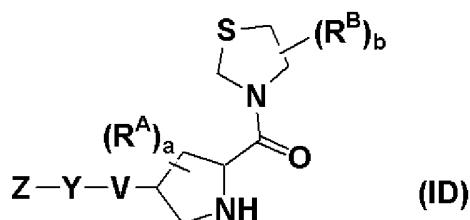
[0080] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IC)

[0081] [化18]

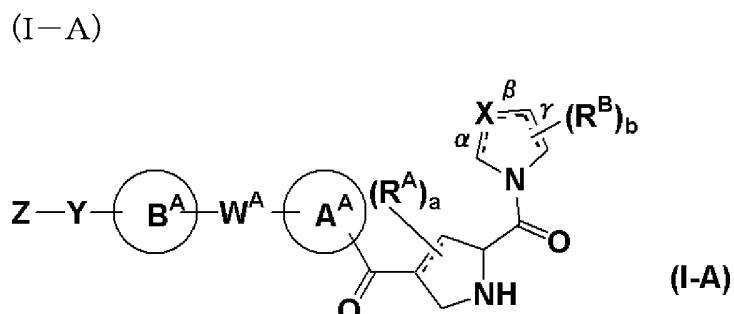


[0082] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(ID)

[0083] [化19]

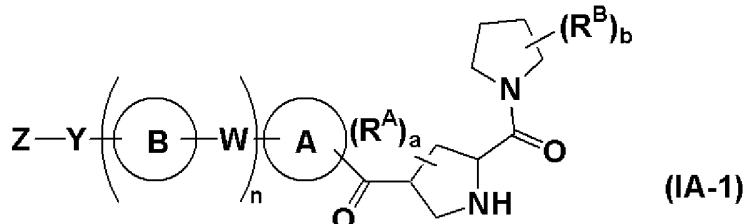


[0084] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物および一般式



[0085] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの塩、そのN-オキシド体ならびにそれらの溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグである。  
一般式(IA)で示される化合物として好ましくは、一般式(IA-1)

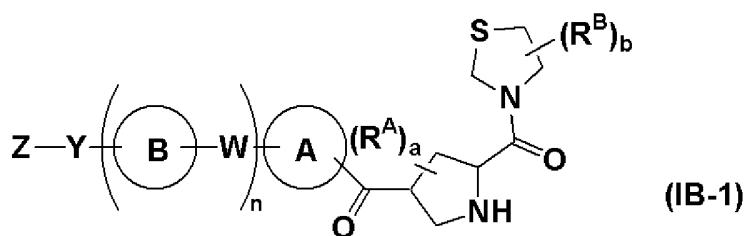
[0086] [化20]



[0087] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

一般式(IB)で示される化合物として好ましくは、一般式(IB-1)

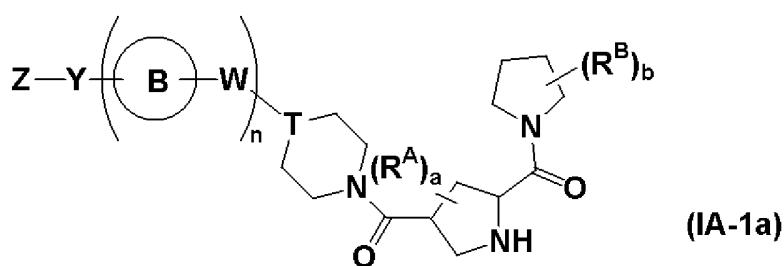
[0088] [化21]



[0089] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

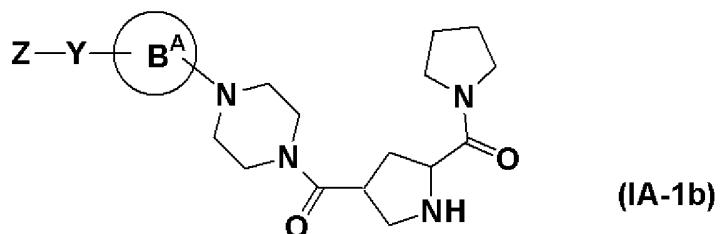
一般式(IA-1)で示される化合物として好ましくは、一般式(IA-1a)

[0090] [化22]



[0091] (式中、TはCHまたは窒素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、より好ましくは、一般式(IA-1a)におけるTが窒素原子である化合物であり、さらに好ましいくは、一般式(IA-1b)

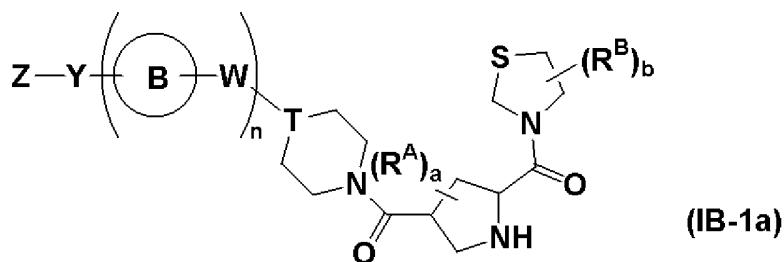
[0092] [化23]



[0093] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

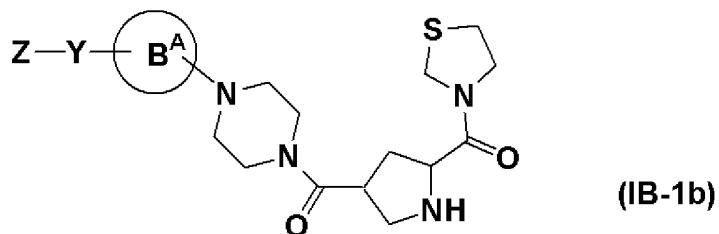
一般式(IB-1)で示される化合物として好ましくは、一般式(IB-1a)

[0094] [化24]



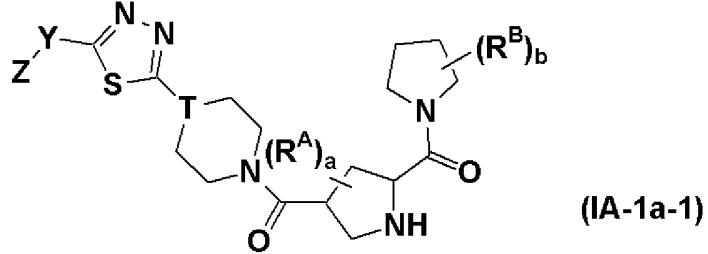
[0095] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、より好ましくは、一般式(IV-1a)におけるTが窒素原子である化合物であり、さらに好ましくは、一般式(IV-1b)

[0096] [化25]



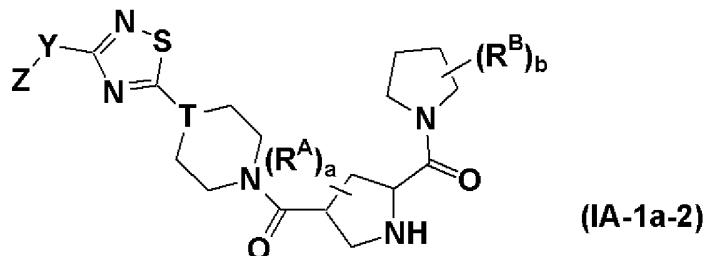
[0097] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。一般式(IV-1a)で示される化合物として好ましくは、一般式(IV-1a-1)

[0098] [化26]



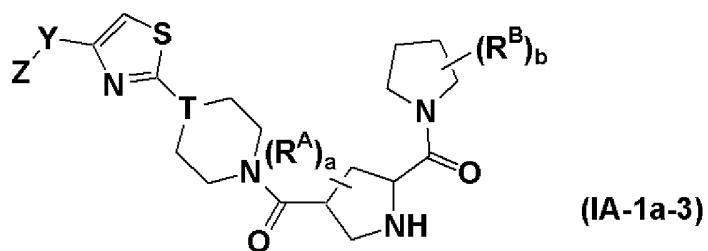
[0099] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IV-1a-2)

[0100] [化27]



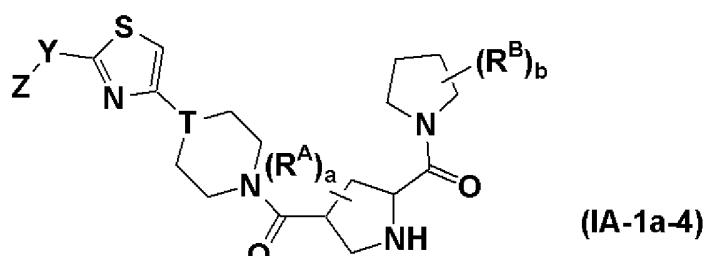
[0101] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IV-1a-3)

[0102] [化28]



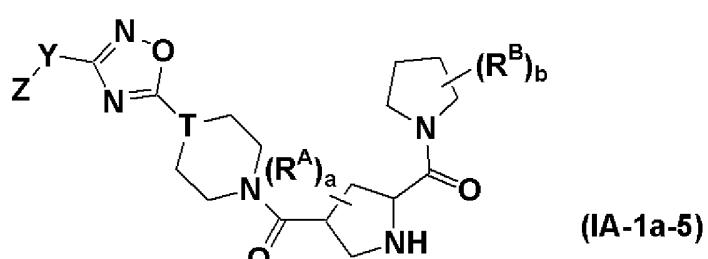
[0103] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-4)

[0104] [化29]



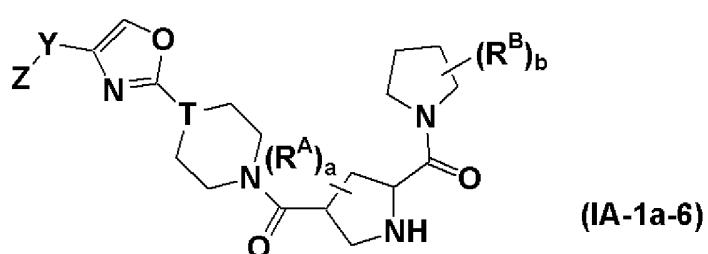
[0105] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-5)

[0106] [化30]



[0107] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-6)

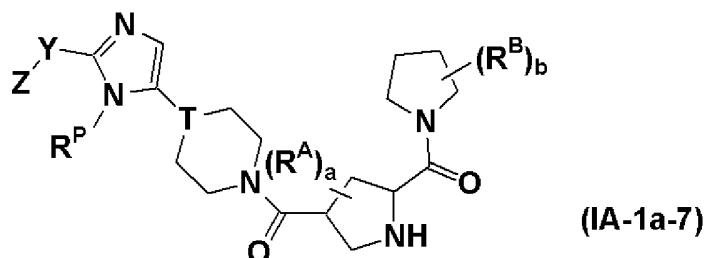
[0108] [化31]



[0109] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA

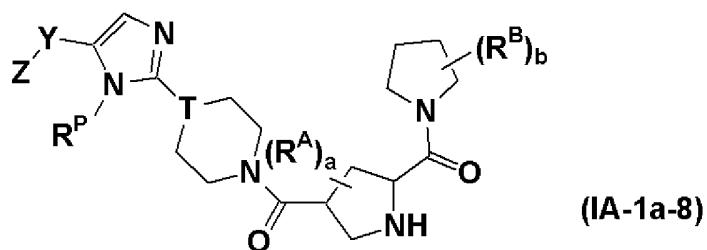
– 1a – 7)

[0110] [化32]



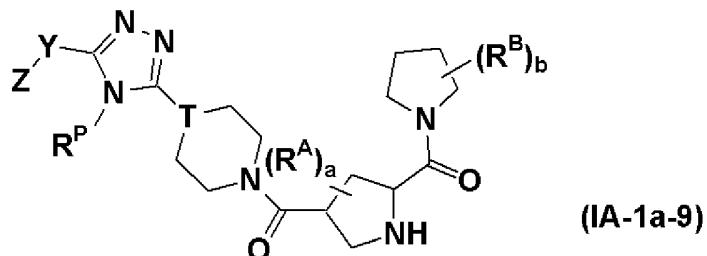
[0111] (式中、 $R^P$ は水素原子または置換基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA – 1a – 8)

[0112] [化33]



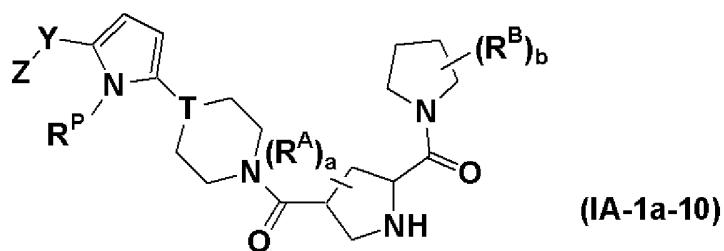
[0113] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA – 1a – 9)

[0114] [化34]



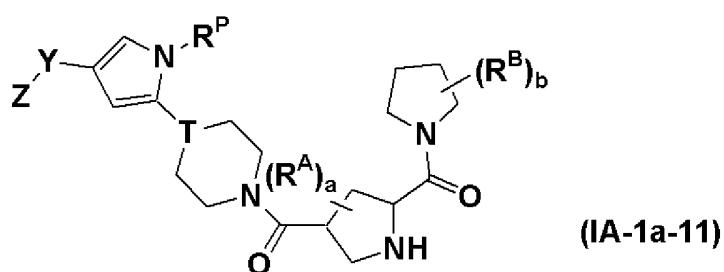
[0115] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA – 1a – 10)

[0116] [化35]



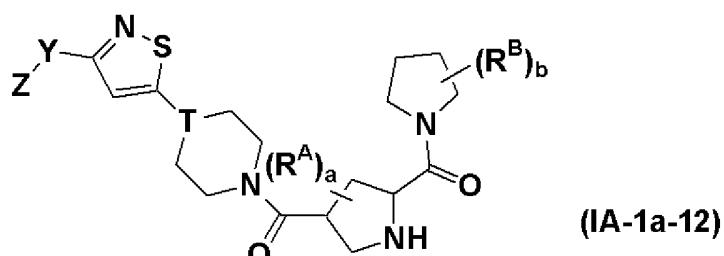
[0117] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-11)

[0118] [化36]



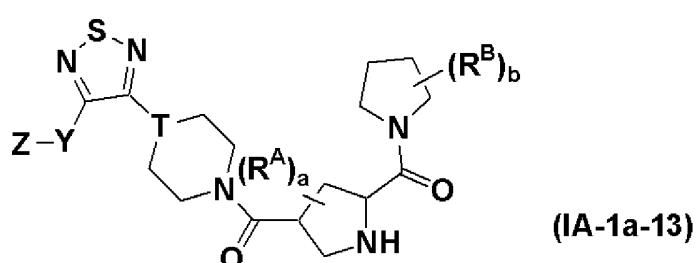
[0119] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-12)

[0120] [化37]



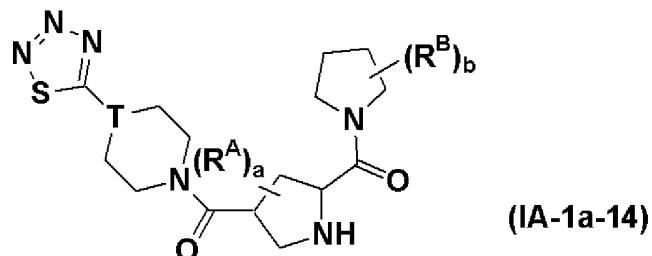
[0121] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-13)

[0122] [化38]



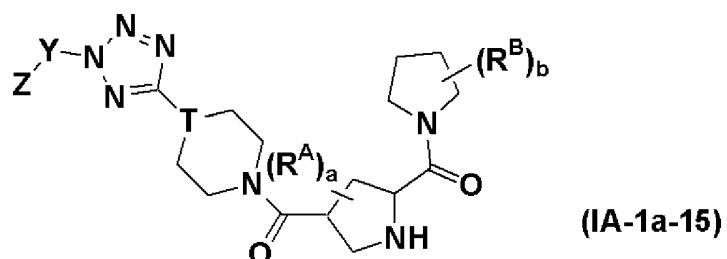
[0123] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IA-1a-14)

[0124] [化39]



[0125] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物または一般式(IA-1a-15)

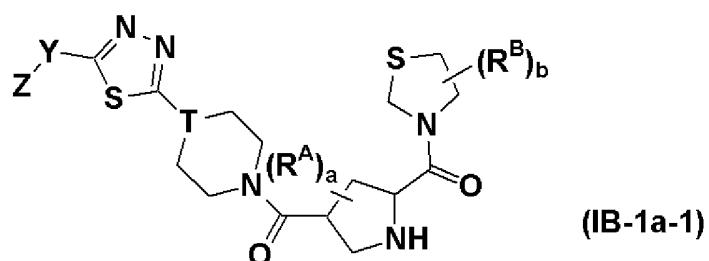
[0126] [化40]



[0127] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

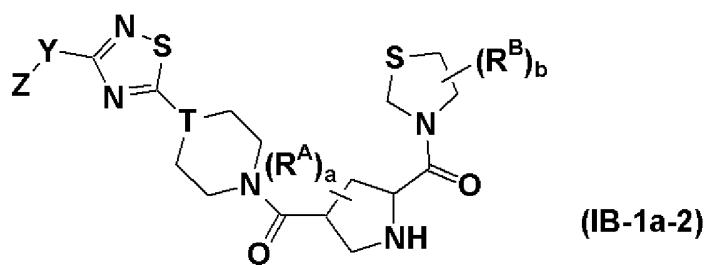
一方、一般式(IB-1a)で示される化合物として好ましくは、一般式(IB-1a-1)

[0128] [化41]



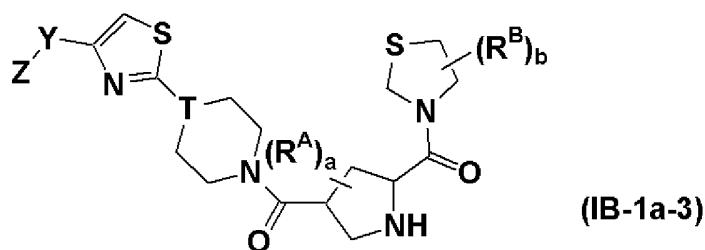
[0129] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-2)

[0130] [化42]



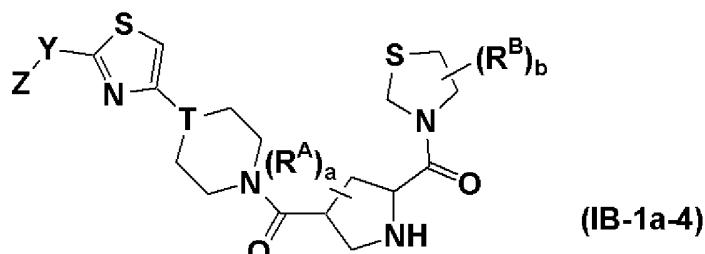
[0131] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-3)

[0132] [化43]



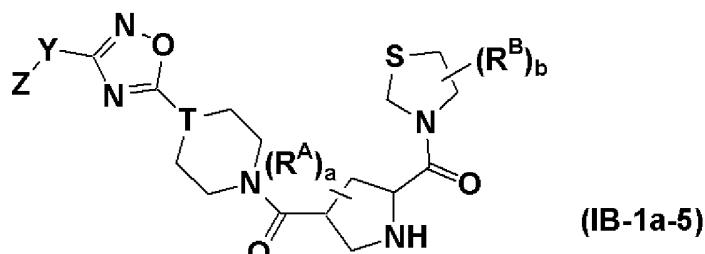
[0133] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-4)

[0134] [化44]



[0135] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-5)

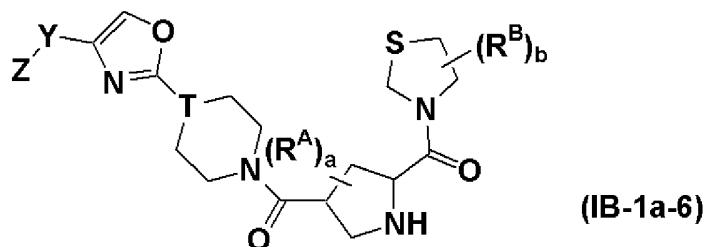
[0136] [化45]



[0137] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB

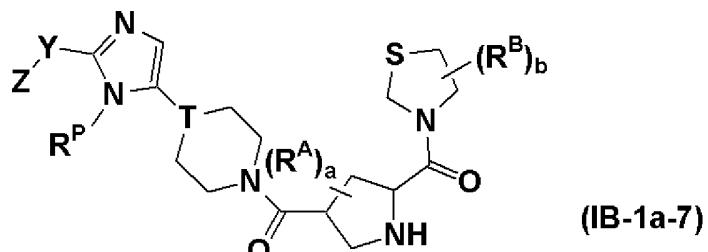
– 1a – 6)

[0138] [化46]



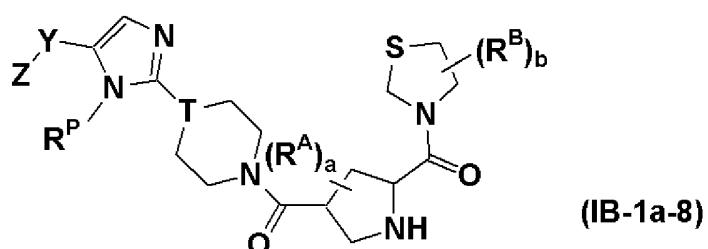
[0139] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB  
– 1a – 7)

[0140] [化47]



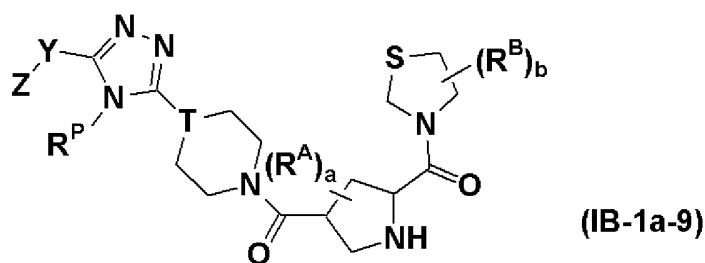
[0141] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB  
– 1a – 8)

[0142] [化48]



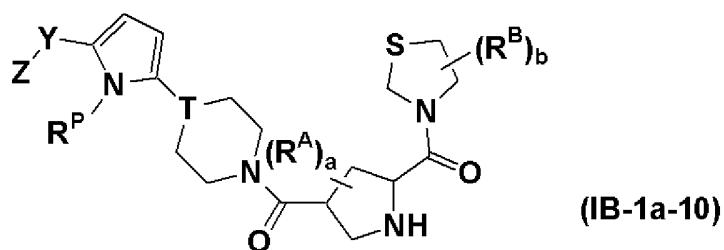
[0143] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB  
– 1a – 9)

[0144] [化49]



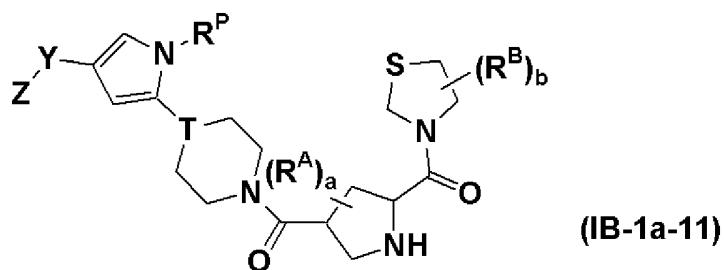
[0145] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-10)

[0146] [化50]



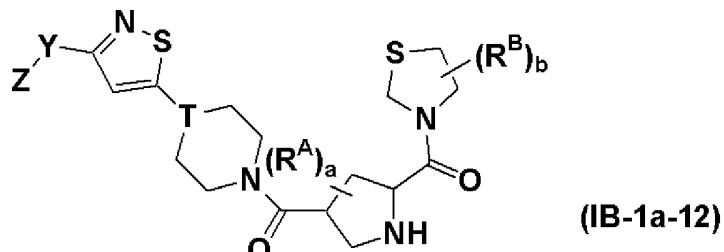
[0147] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-11)

[0148] [化51]



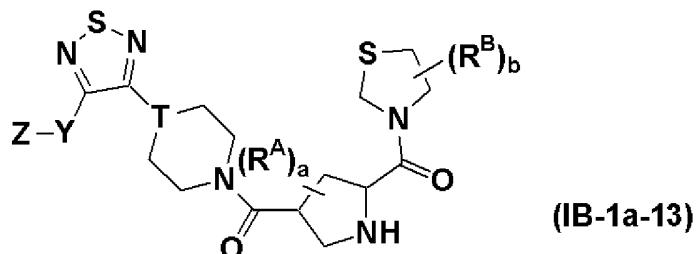
[0149] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IB-1a-12)

[0150] [化52]



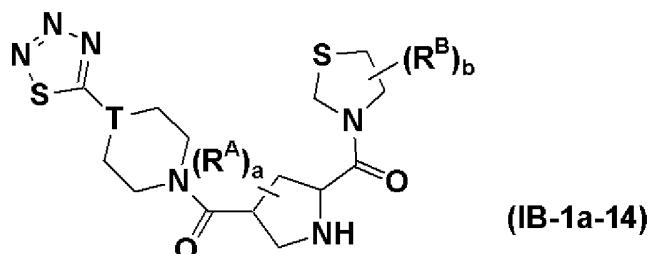
[0151] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IV-1a-13)

[0152] [化53]



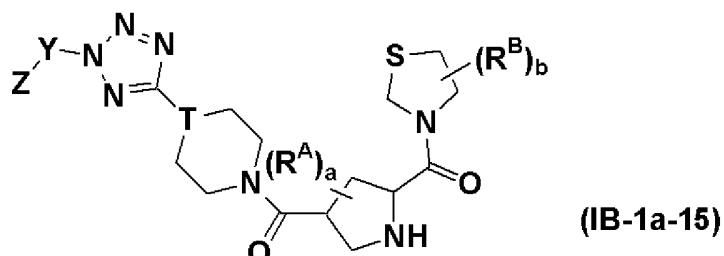
[0153] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(IV-1a-14)

[0154] [化54]



[0155] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物または一般式(IV-1a-15)

[0156] [化55]



[0157] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

[0158] 一般式(IA)、一般式(IVB)、一般式(IVC)、一般式(IVD)、一般式(IA-1)、一般式(IV-1)、一般式(IA-1a)、一般式(IVB-1a)、一般式(IVC-1a)、一般式(IVD-1a-1)乃至(IA-1a-15)および一般式(IVB-1a-1)乃至(IVB-1a-15)で示される化合物として好ましくは、各式中のTが窒素原子である化合物であり、より好ましくは、各式中のTが窒

素原子である化合物であり、かつR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がそれぞれ独立してC1～4アルキル基またはハロゲン原子であり(ここで、aおよびbがそれぞれ独立して0である場合も含む。)、さらに好ましくは、各式中のTが窒素原子であり、かつR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がそれぞれ独立してメチル基またはハロゲン原子であり(ここで、aおよびbがそれぞれ独立して0である場合も含む。)、最も好ましくは、各式中のTが窒素原子であり、かつaおよびbが0である化合物である。

- [0159] 一般式(IA-1a)で示される化合物の具体的な化合物としては、1-(シクロプロピルカルボニル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、3-メキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン、2-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ピラジン、6-(ジメチルアミノ)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ニコチンアミド、1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、1-(4-メチル-1, 3-チアジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{3-[(メチルスルファンイル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{[(

3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–(1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、1–{[(2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、[5–(4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン–1–イル)–1, 2, 4–チアジアゾール–3–イル]メタノール、1–{3–[(メチルスルホニル)メチル]–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル}–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン、1–({(3S, 5S)–5–[(3, 3–ジフルオロピロリジン–1–イル)カルボニル]ピロリジン–3–イル}カルボニル)–4–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、1–({(3S, 5S)–5–[(3, 3–ジフルオロピロリジン–1–イル)カルボニル]ピロリジン–3–イル}カルボニル)–4–(4–メチル–1, 3–チアゾール–2–イル)ピペラジン、1–{[(2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–(1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、1–(3–メチルイソチアゾール–5–イル)–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン、1–[3–(メキシメチル)–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル]–4–{[(2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン、1–{[(2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–[3–(トリフルオロメチル)–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル]ピペラジン、1–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}–4–(1, 2, 3, 4–チアトリアゾール–5–イル)ピペラジンおよび、1–(3–メキシ–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)–4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン、5–(4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}–1–ピペラジニル)–1, 2, 4–チアジアゾール–3–アミン、1–{3–[(フェニルスルホニル)メチル]–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル}–4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}

ボニル}ピペラジン、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}ピペラジン、および1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 3-チアゾール-5-イル)ピペラジン、それらの塩、それらのN-オキシド体ならびにそれらの溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグが挙げられる。

- [0160] 一方、一般式(IB-1a)で示される化合物の具体的な化合物としては、1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン、1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-[3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-[3-(メトキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{3-[(メチルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{3-[(メチルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、および1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(

2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(1, 3–チアゾリジン–3–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン、および1–{[(2S, 3S, 5S)–2–メチル–5–(1, 3–チアゾリジン–3–イルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}–4–(1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、それらの塩、それらのN–オキシド体ならびにそれらの溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグが挙げられる。

[0161] また、一般式(I–A)で示される化合物の具体的な化合物としては、1–{[(3S, 5S)–5–(2, 5–ジヒドロ–1H–ピロール–1–イルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}–4–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン、それらの塩、それらのN–オキシド体およびそれらの溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグが挙げられる。

#### [塩、N–オキシド体および溶媒和物]

一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えばアルカリ金属(例えば、カリウム、ナトリウム、またはリチウム等)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウムまたはマグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(例えば、テトラメチルアンモニウム塩またはテトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(例えば、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リシン、アルギニン、またはN–メチル–D–グルカミン等)の塩、酸付加物塩(例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、または硝酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニ酸塩、グルクロン酸塩、またはグルコン酸塩等)等)が挙げられる。

[0162] 一般式(I)で示される化合物のN–オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。また本発明化合物のN–オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となつ

ていてもよい。

- [0163] 一般式(I)で示される化合物の適當な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は毒性が低く、水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。
- [0164] 本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、N-オキシド体または溶媒和物に変換することができる。

#### [プロドラッグ]

また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、またはtert-ブチル化された化合物等)が挙げられ、一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)が挙げられ、一般式(I)で示される化合物がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、またはメチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合

物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

#### [薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。

#### [0165] ラットでの反復経口糖負荷試験

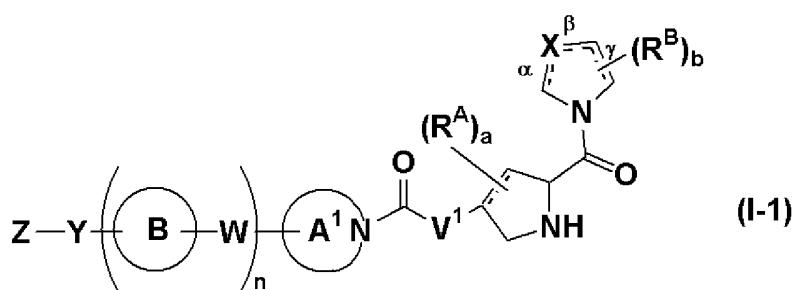
ラットでの反復経口糖負荷試験は後記実験例4で示される単回経口糖負荷試験の方法に基づいて行なうことができる。ただし、経口糖負荷は計3度(本発明化合物を経口投与した30分後に1度目の経口糖負荷を実施し、1度目の経口糖負荷6時間後に2度目、および12時間後に3度目の経口糖負荷を行なう。)実施し、採血は本発明化合物経口投与直前、1度目の経口糖負荷後、および残り2回の経口糖負荷直前、経口糖負荷後にそれぞれ行なう。この試験によって本発明化合物の血糖降下作用を測定することができる。

#### [本発明化合物の製造方法]

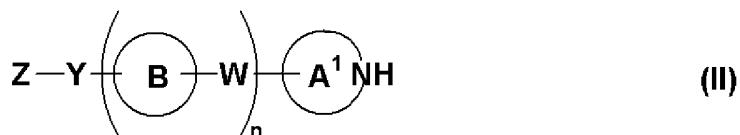
一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations、第2版)(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法等を適宜改良した、例えば、以下に示す方法、または実施例に示す方法を組み合わせることによって製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いることができる。

[1]一般式(I)で示される化合物のうち、mが1であり、V中の環Aと結合する部分がカルボニル基であり、かつ環A中のVと結合する原子が窒素原子である化合物、すなわち一般式(I-1)

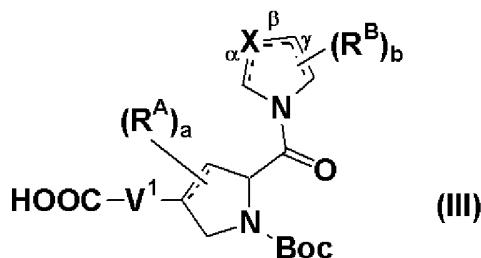
#### [0166] [化56]



- [0167] (式中、環A<sup>1</sup>は環AのうちVと結合する原子が窒素原子であるものを表わし、V<sup>1</sup>は結合手または原子数1-7のスペーサーを表わす。)で示される化合物は、一般式(II)
- [0168] [化57]



- [0169] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)
- [0170] [化58]



- [0171] (式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続きBoc基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- [0172] アミド化反応は公知であり、例えば、
- (1)酸ハライドを用いる方法、
  - (2)混合酸無水物を用いる方法、および
  - (3)縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- [0173] これらの方法を具体的に説明すると、
- (1)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、クロロホル

ム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、またはテトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(例えば、オキザリルクロライドまたはチオニルクロライド等)と-20°C～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミン誘導体と有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、またはテトラヒドロフラン等)中、0～40°Cの温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(例えば、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと0～40°Cで反応させることにより行なうこともできる。

(2)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、またはテトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、またはジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(例えば、ピバロイルクロライド、トシリクロライド、またはメシリクロライド等)、または酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチルまたはクロロギ酸イソブチル等)と、0～40°Cで反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、またはテトラヒドロフラン等)中、アミン誘導体と0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

(3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミン誘導体を、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、またはジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、または1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

[0174] これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(例えば、アルゴンまたは

窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- [0175] Boc基の脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、またはアニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、またはp-トルソル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素／酢酸等)中、0～100℃の温度で行なわれる。
- [0176] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、t-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Broc)、トリフルオロアセチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル(BOM)、および2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)等が挙げられる。
- [0177] カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、アリル、t-ブチル、トリクロロエチル、ベンジル(Bn)、フェナシル、p-メトキシベンジル、トリチル、および2-クロロトリチルならびにそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。
- [0178] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル、トリチル、メトキシメチル(MOM)、1-エトキシエチル(EE)、メトキシエトキシメチル(MEM)、2-テトラヒドロピラニル(THP)、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、アセチル(Ac)、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、および2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)等が挙げられる。
- [0179] メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル、メトキシベンジル、メトキシメチル(MOM)、2-テトラヒドロピラニル(THP)、ジフェニルメチル、およびアセチル(Ac)等が挙げられる。
- [0180] カルボキシル基、水酸基、アミノ基および／またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。
- [0181] 窒素原子の保護基、ならびにカルボキシル基、水酸基、アミノ基および／またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、および
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

[0182] これらの方針を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、またはジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウムまたは水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40°Cの温度で行なわれる。

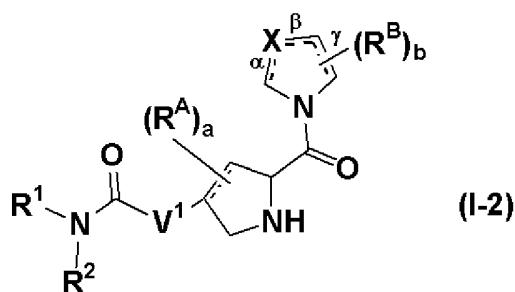
[0183] (2) 酸性条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、またはアニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、またはp-トルソル酸等)、または無機酸(例えば、塩酸または硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素／酢酸等)中、0～100°Cの温度で行なわれる。

[0184] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(例えば、エーテル系(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、またはジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノールまたはエタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼンまたはトルエン等)、ケトン系(例えば、アセトンまたはメチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、またはラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200°Cの温度で行なわれる。

[0185] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒド

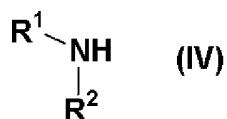
ロフランまたはアセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。

- [0186] (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40°Cの温度で行なわれる。
- [0187] (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、またはエタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリプチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、またはピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、または2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウムまたは2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、または塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。
- [0188] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。
- [0189] 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。
- [2]一般式(I)で示される化合物のうち、mおよびnがともに0であり、VのうちYと結合する部分がカルボニル( $-C(=O)-$ )であり、 $-Y-Z$ が置換されていてもよいアミノ基である化合物、すなわち一般式(I-2)
- [0190] [化59]



[0191] (基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、前記「(h)置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(III)で示される化合物と一般式(IV)

[0192] [化60]

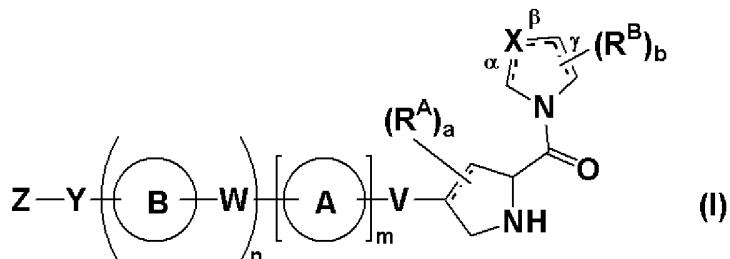


[0193] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続きBoc基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0194] アミド化反応、Boc基の脱保護反応、および水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。

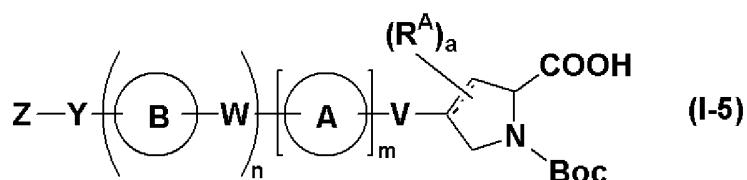
[3]一般式(I)

[0195] [化61]



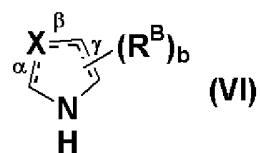
[0196] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-5)

[0197] [化62]



[0198] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(VI)

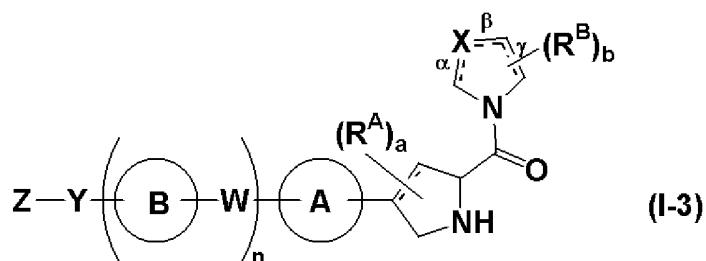
[0199] [化63]



[0200] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続きBoc基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

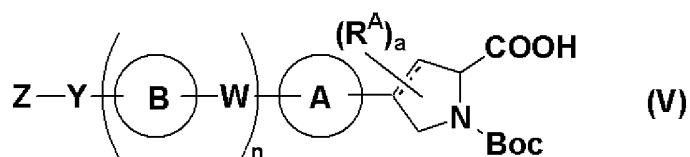
[4]一般式(I)で示される化合物のうち、Vが結合手であり、mが1である化合物、すなわち一般式(I-3)

[0201] [化64]



[0202] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(V)

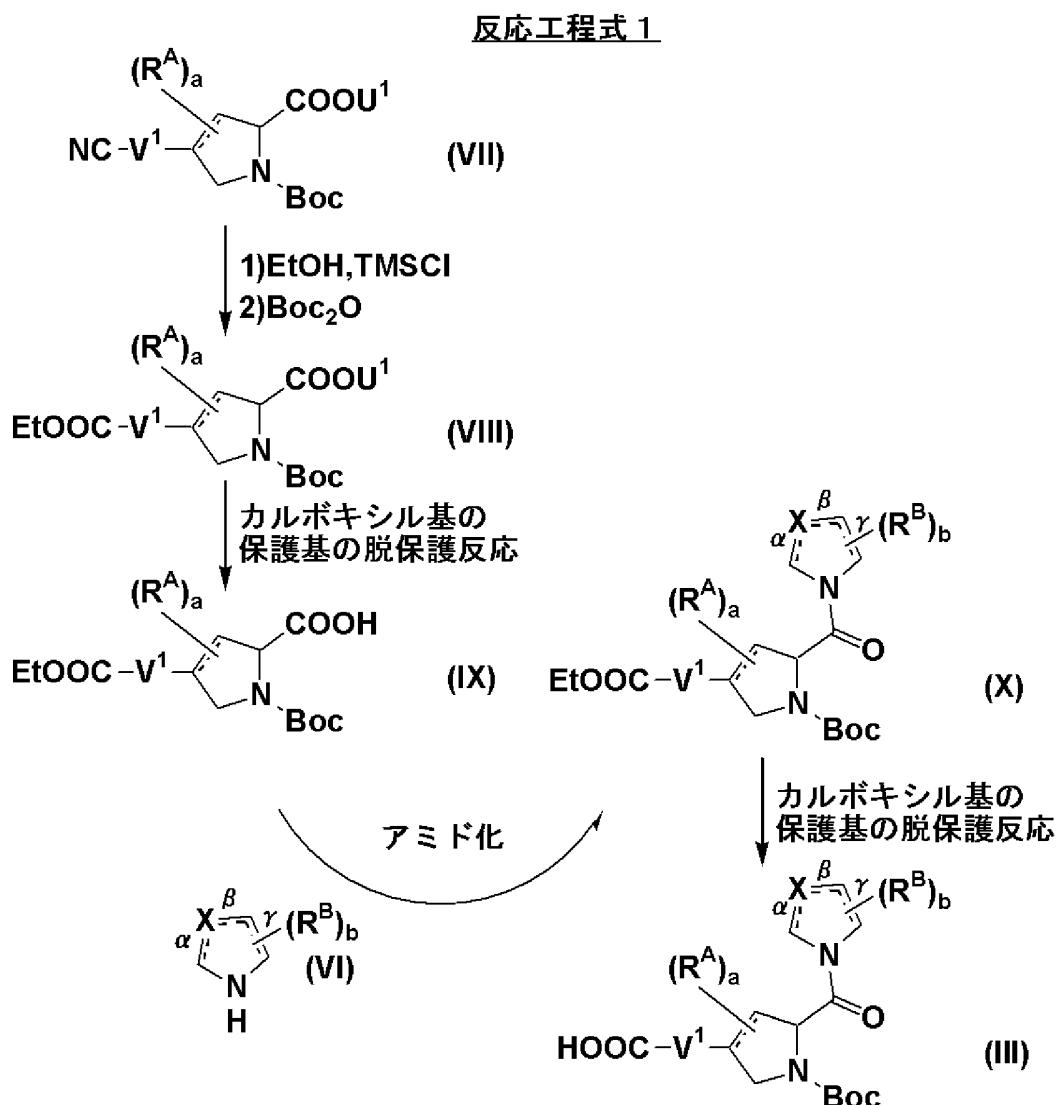
[0203] [化65]



[0204] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(VI)

で示される化合物を、前記[3]に記載した方法と同様の方法に付すことにより、製造することができる。

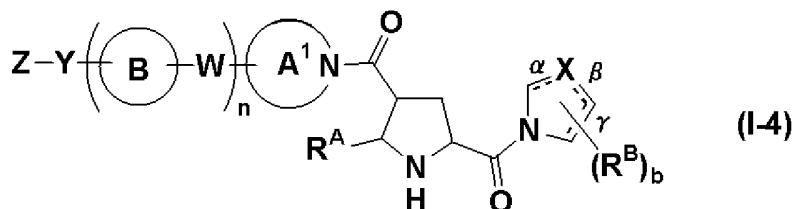
- [0205] アミド化反応、Boc基の脱保護反応、および水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。
- [0206] 一般式(III)で示される化合物は以下の反応工程式1に示される方法に従って製造することができる。
- [0207] [化66]



- [0208] 反応工程式1中、U<sup>1</sup>はカルボキシル基の保護基を表わし、Etはエチル基を表わし、Boc<sub>2</sub>Oはジ-tert-ブチルジカルボナートを表わし、TMSClはトリメチルシリルクロリドを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

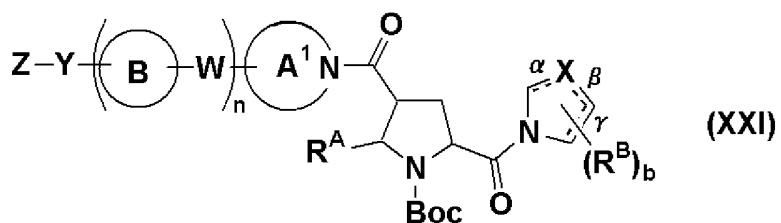
[0209] また、上記以外にも、一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(I-4)

[0210] [化67]



[0211] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の一般式(XXI)

[0212] [化68]

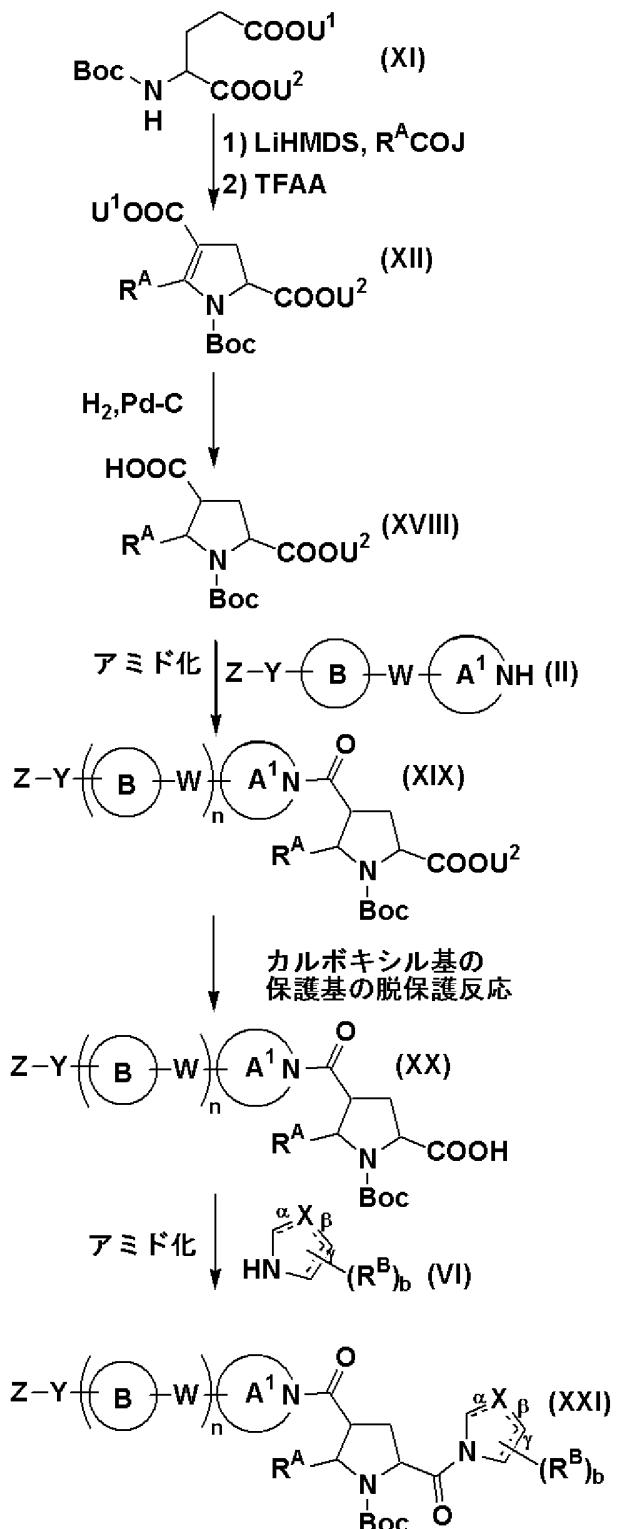


[0213] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をBoc基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて、水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0214] Boc基の脱保護反応、および水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。

[0215] 一般式(XXI)で示される化合物は、例えば、以下の反応工程式2または反応工程式2-1に示される方法によって製造することができる。

[0216] [化69]

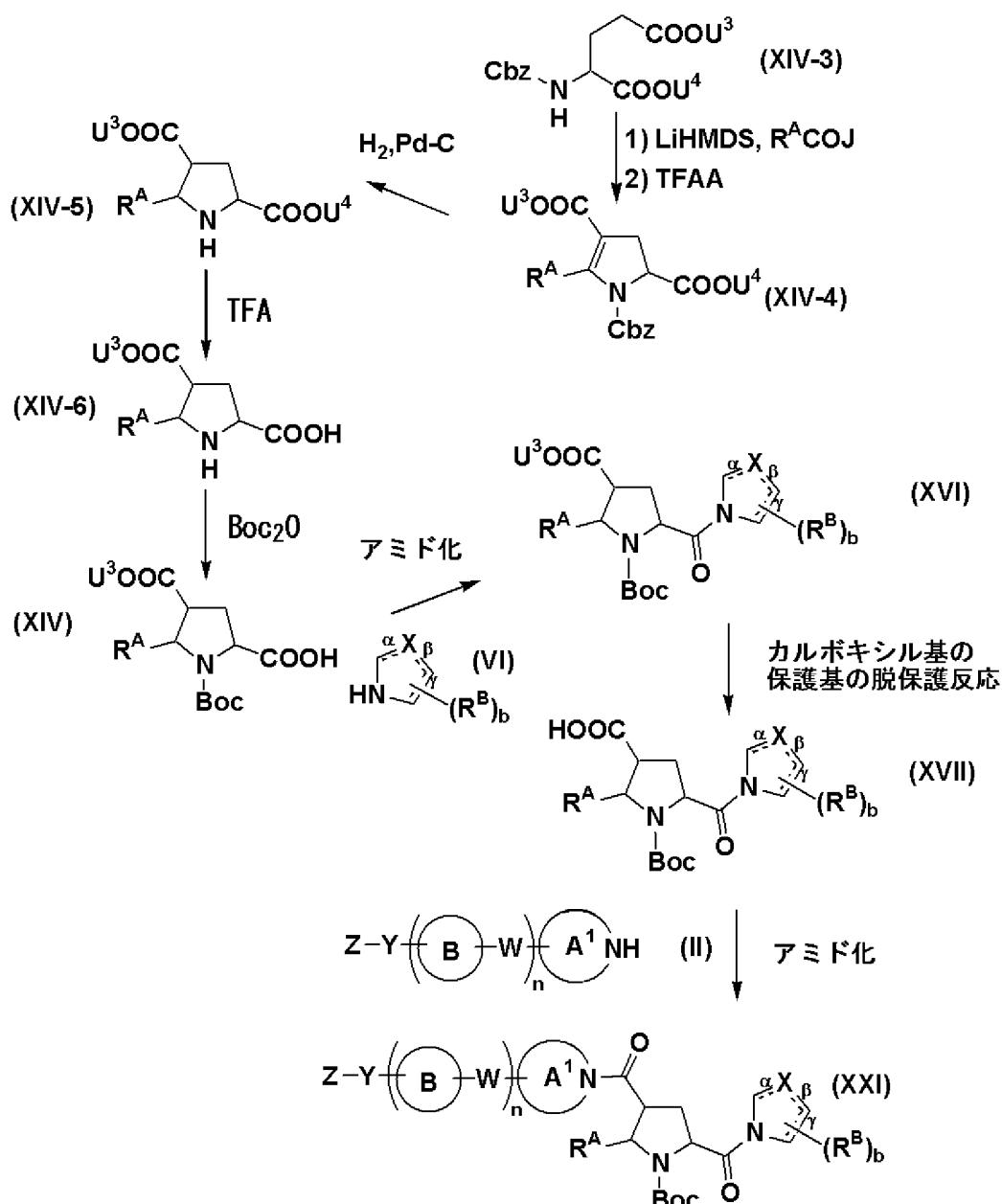
反応工程式2

[0217] 反応工程式2中、U<sup>1</sup>はカルボキシル基の保護基(例えば、ベンジル基等)を表わし、U<sup>2</sup>はカルボキシル基の保護基(例えば、メチル基等)を表わし、LiHMDSはリチウ

ムヘキサメチルジシラザンを表わし、TFAAは無水トリフルオロメチル酢酸を表わし、Jはハロゲン原子(例えば、塩素、臭素等)、 $-OC(O)R^A$ 基等を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

[0218] [化70]

反応工程式 2-1

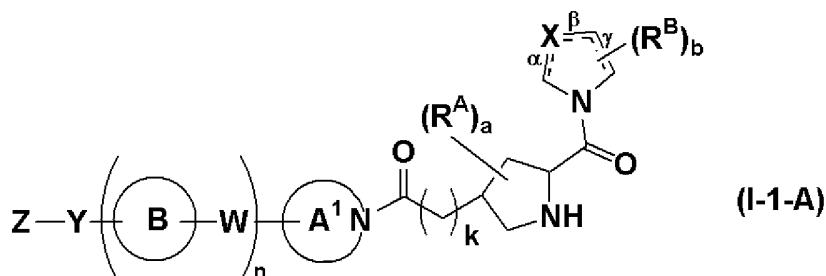


[0219] 反応工程式2-1中、 $U^3$ はカルボキシル基の保護基(例えば、メチル基等)を表わし、 $U^4$ はカルボキシル基の保護基(例えば、tert-ブチル基など)を表わし、TFAは

トリフルオロ酢酸を表わし、その他の記号は前記反応工程式2と同じ意味を表わす。

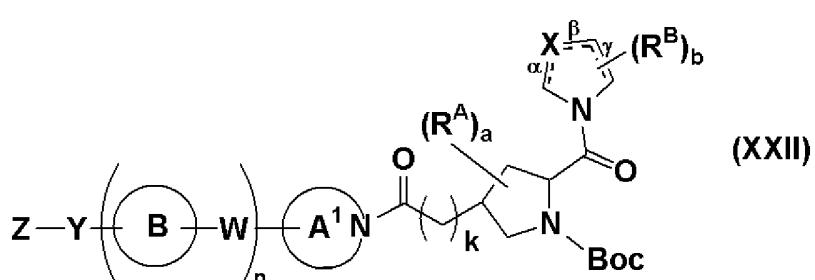
[0220] また、一般式(I-1)で示される化合物のうち、例えば、一般式(I-1-A)

[0221] [化71]



[0222] (基中、kは1または2の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式(XXII)

[0223] [化72]



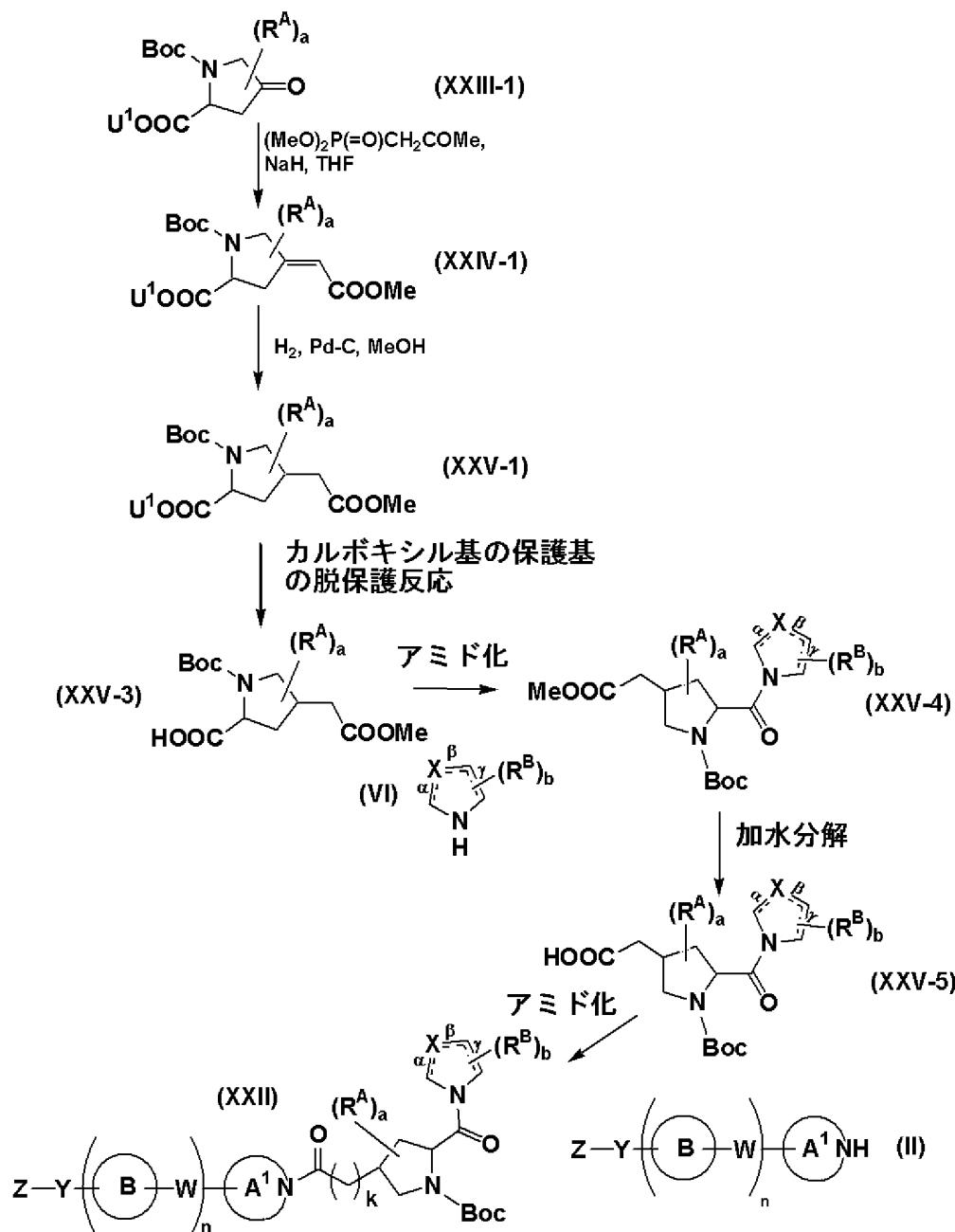
[0224] (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をBoc基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0225] アミド化反応、Boc基の脱保護反応、および水酸基、メルカプト基、アミノ基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。

[0226] 一般式(XXII)で示される化合物のうちkが1である化合物は反応工程式3に従って製造することができる。

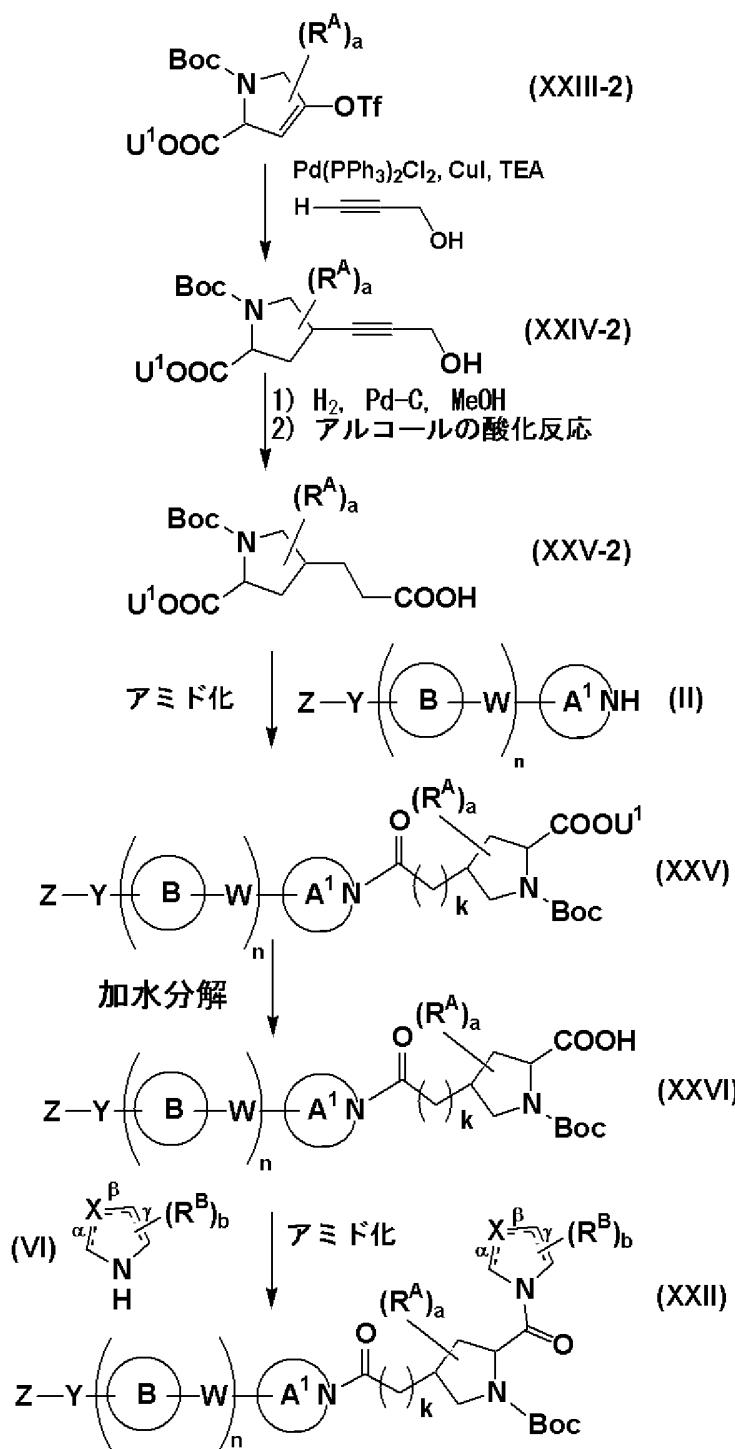
[0227] [化73]

## 反応工程式 3



[0228] 一般式(XXII)で示される化合物のうちkが2である化合物は反応工程式3-1に従って製造することができる。

[0229] [化74]

反応工程式3－1

[0230] 反応工程式3および反応工程式3－1中、Meはメチル基、Phはフェニル基、TEAはトリエチルアミン、THFはテトラヒドロフランを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。アルコールの酸化反応は公知であり、例えば、ジョーンズ試薬を用いる

方法等が挙げられる。

- [0231] 一般式(I-5)、(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XI)、(XIV-3)、(XXIII-1)および(XXIII-2)で示される化合物は公知であるか、公知の方法に従って製造することができる。
- [0232] 上記反応工程式中に記載された出発物質および試薬は、公知であるか、または公知化合物を用いて公知の方法に従って製造することができる。
- [0233] その他、上記の反応工程式、実施例に記載された方法またはそれと同様の方法によつても製造することができる。
- [0234] 各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。
- [0235] 本明細書中の各反応において、反応生成物は、通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なつてもよいし、いくつかの反応終了後に行なつてもよい。

#### [毒性]

一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明化合物と略記することがある。)の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

#### [医薬品への適用]

本発明化合物は、DPP4介在性疾患、例えば、糖尿病(例えば、2型糖尿病、1型糖尿病、ケトーシス抵抗性糖尿病、若年者の成人発症型糖尿病、ケトーシスに傾きやすい糖尿病、インスリン不足性糖尿病、潜在性糖尿病(ポテンシャル糖尿病)、無症状糖尿病、臍性糖尿病もしくは糖尿病前症(境界型糖尿病)および食後過血糖等、特に、2型糖尿病および食後過血糖等)、耐糖能異常、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、不妊、貧血、血小板減少症、創傷、皮膚病、前立腺肥大、高脂血症、シンドロームX(メタボリックシンドローム)、高グリセリン血症、動脈硬化症、多嚢胞

性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の拒絶反応、腸炎等の予防および／または治療剤として有用である。

- [0236] さらに、糖尿病性合併症、例えば、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性多発性神経障害、糖尿病性ミエロパシー、糖尿病性リポイド類壞死病、糖尿病性胃不全麻痺、糖尿病性黄色腫、糖尿病性壞疽、糖尿病性関節炎、糖尿病性亀頭炎、糖尿病性胸髄神経根障害、糖尿病性筋萎縮症、糖尿病性昏睡、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性脂肪血症、糖尿病性歯肉炎、糖尿病性湿疹、糖尿病性神経症性悪質液、糖尿病性脊髄ろう、糖尿病性大呼吸、糖尿病性虹彩ルベオーシス、糖尿病性白内障、糖尿病性皮膚炎、糖尿病性腎症および糖尿病性網膜症から選択される1種以上の合併症の予防剤として有用である。
- [0237] また、その他DPP4介在性疾患、例えば、グルカゴノーマもしくはグルカゴノーマ症候群および高グルカゴン血症等の予防および／または治療剤として有用である。
- [0238] 本発明化合物は、
- 1) 本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
  - 2) 本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
  - 3) 本発明化合物の副作用を軽減するために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。
- [0239] 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。
- [0240] 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。
- [0241] 本発明化合物の作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、スルホニル尿素系薬、ビグアナイド系薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン

分泌促進薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン増感薬、インスリン製剤、PPA Rアゴニスト(PPAR  $\alpha$ アゴニスト、PPAR  $\gamma$ アゴニスト、PPAR  $\alpha + \gamma$ アゴニスト、PP AR  $\delta$ アゴニスト、PPAR  $\alpha + \gamma + \delta$ アゴニスト等)、 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬、グルカゴン拮抗薬、フルクトース・ビスフォスファターゼ阻害薬、GSK-3  $\beta$ 阻害薬、高低親和性ナトリウム／グルコース共輸送体阻害薬、Glut4移行促進剤、11  $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、糖尿病性合併症治療薬およびアルドース還元酵素阻害薬等と併用することが考えられる。

- [0242] スルホニル尿素系薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。
- [0243] ビグアナイド系薬としては、例えば、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。
- [0244]  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。
- [0245] インスリン分泌促進薬としては、例えば、エクセナチド、リラグルチドおよびAVE-0010等が挙げられる。
- [0246] 速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。
- [0247] インスリン増感薬としては、例えば、YM-440、JTT-501、NN-2344等が挙げられる。
- [0248] PPARアゴニストとしては、例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン等が挙げられる。
- [0249]  $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ9677、L750355、CP331648等が挙げられる。
- [0250] グルカゴン拮抗薬としては、例えば、NN-2501等が挙げられる。
- [0251] フルクトース・ビスフォスファターゼ阻害薬としては、例えば、MB-05032およびCS-017等が挙げられる。
- [0252] GSK-3  $\beta$ 阻害薬としては、例えば、CT-98023、CT-98014、GI-179186

X、CP-70949、GW-784752XおよびGW-784775等が挙げられる。

- [0253] 高低親和性ナトリウム／グルコース共輸送体阻害薬としては、例えば、T-1095、KGT-1251およびAVE-2268等が挙げられる。
- [0254] Glut4移行促進剤としては、例えば、YM-1919等が挙げられる。
- [0255] 11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えば、BVT-3498等が挙げられる。
- [0256] 免疫抑制薬としては、例えば、tlimotide、AVE-0277、NBI-6024およびrh GAD65等が挙げられる。
- [0257] アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、エパルレstatt、フィダレstatt、ゼナレstatt等が挙げられる。
- [0258] その他高脂血症に代表される生活習慣病の治療および／または予防には、本発明化合物をHMG-CoA阻害薬と併用することが好ましい。
- [0259] HMG-CoA阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびピタバスタチン等が挙げられる。
- [0260] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を有効成分として含有する医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。
- [0261] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1ngから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1ngから10mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- [0262] もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。
- [0263] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の配合剤を有効成分として含有する医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択すること

が望ましい。

- [0264] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。
- [0265] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。
- [0266] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、またはデンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはメタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の中層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。
- [0267] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。
- [0268] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、またはポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤

等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- [0269] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。
- [0270] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリストン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリストン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、またはオレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、またはセレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、またはセトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、または流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはマクロゴール等)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、またはテレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、またはスクワレン等)、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、および着香剤等を含んでいてもよい。
- [0271] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース

、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはエチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミンまたはジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、および着香剤等を含んでいてもよい。

- [0272] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコールまたは1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエレンアルキルエーテル類または脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、および着香剤等を含んでいてもよい。
- [0273] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、またはメチルセルロース等)、湿潤剤(例えば、尿素、グリセリン、またはプロピレングリコール等)、充填剤(例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、またはマグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、および着香剤等を含んでいてもよい。
- [0274] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、および着香剤

等を含んでいてもよい。

- [0275] リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるものの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。
- [0276] 噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。
- [0277] 点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー(噴霧)投与される。
- [0278] 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。
- [0279] これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤(例えば、植物油等)等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤(例えば、塩化ナトリウムまたは濃グリセリン等)、緩衝化剤(例えば、リン酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウム等)、界面活性化剤(例えば、ポリソルベート80(商品名)、ステアリン酸ポリオキシル40、またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤(例えば、クエン酸ナトリウムまたはエデト酸ナトリウム等)、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウムまたはパラベン等)等を必要に応じて適宜選択して含んでいてよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- [0280] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液

剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

- [0281] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。
- [0282] 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウムまたはパラベン等)、着色剤、緩衝化剤(例えば、リン酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウム等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウムまたは濃グリセリン等)、増粘剤(例えば、カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0283] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(例えば、ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(例えば、デンプンまたはデキストリン等)、賦形剤(例えば、乳糖またはセルロース等)、着色剤、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウムまたはパラベン等)、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0284] 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。
- [0285] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

### 発明の効果

- [0286] 本発明化合物は、DPP4阻害活性を有することから、DPP4介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0287] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。
- [0288] NMRは<sup>1</sup>H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、特に断わらない場合は、重DMSO(DMSO-d<sub>6</sub>)を用いた。
- [0289] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development I

nc.社製)またはACD/Nameバッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

実施例1:2-ベンジル 1-tert-ブチル 4-エチル (2S, 4S)-1, 2, 4-ピロリジントリカルボキシラート

エタノール(100 mL)を0°Cに冷却し、クロロトリメチルシラン(70 mL)を滴下後、2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S, 4S)-4-シアノ-1, 2-ピロリジンジカルボキシラート(9.9 g)のジクロロメタン(60 mL)溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却後、水(100 mL)を滴下した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH8とし、ジクロロメタン(700 mL)で抽出した。抽出液にジ-tert-ブチル ジカーボナート(6.6 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→7:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(8.87 g)を得た。

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム:メタノール=19:1)。

実施例2: (4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニル)-L-プロリン

実施例1で製造した化合物(6.21 g)をメタノール(50 mL)に溶解後、10%パラジウム炭素(1 g)を加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に1M炭酸水素ナトリウム水溶液をえた後、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層に2N塩酸を加え、pH2とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(3.40 g)を得た。

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル)。

実施例3: 1-tert-ブチル 3-エチル (3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1, 3-ピロリジンジカルボキシラート

実施例2で製造した化合物(23.4 g)をジクロロメタン(160 mL)に溶解し、ピロリジン(7.1 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(13.7 g)、N-メチルモルホリンおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(18.7 g)を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を10%クエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(27.0 g)を得た。

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=1:4)。

実施例4: (3S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-3-ピロリジンカルボン酸

実施例3で製造した化合物(27.0 g)をメタノール(160 mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(79 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層を10%クエン酸水溶液でpH3とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に酢酸エチル(125 mL)およびヘキサン(250 mL)を加え、生成した結晶をろ過後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(20.9 g)を得た。

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

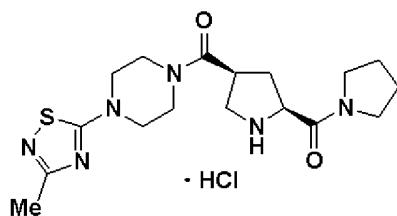
実施例5: tert-ブチル (2S, 4S)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1-ピロリジンカルボキシラート

実施例4で製造した化合物(200 mg)、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩(213 mg)、N-メチルモルホリン(0.37 mL)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(127 mg)をジクロロメタン(3 mL)に懸濁し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(160 mg)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=95:5→88:12)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(235 mg)を得た。

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

実施例6: 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

[0290] [化75]



[0291] 実施例5で製造した化合物(230 mg)をエタノール(6 mL)に溶解し、4N塩化水素－酢酸エチル溶液(6 mL)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、粉末をろ過後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(173 mg)を得た。

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=75:20:5);

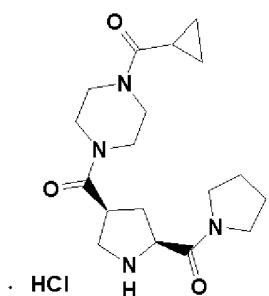
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.84 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.48 (m, 15H), 4.44 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)。

#### 実施例7(1)～実施例7(179)

2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S, 4S)-4-シアノ-1, 2-ピロリジンジカルボキシラートまたはその代わりに2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S, 4R)-4-シアノ-1, 2-ピロリジンジカルボキシラートを用い、ピロリジンまたはその代わりに1, 3-チアゾリジン、3, 3-ジフルオロピロリジンまたは5-アザスピロ[2. 4]ヘプタンを用い、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩またはその代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。なお、実施例7(103)、7(108)および7(157)ないし7(159)の化合物については、実施例6の工程の代わりにp-トシル酸を用いてBoc基(tert-ブキシカルボニル基)の脱保護反応を行なった。

実施例7(1) : 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

[0292] [化76]



[0293] TLC : Rf 0.43(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.64–0.81 (m, 4H), 1.66–2.09 (m, 6H), 2.65–2.84 (m, 1H), 3.22–3.93 (m, 15H), 4.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)。

実施例7(2):1-[ (4-クロロフェノキシ)アセチル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.53(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.66–2.00 (m, 5H), 2.60–2.85 (m, 1H), 3.21–3.85 (m, 15H), 4.27–4.58 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.82–7.03 (m, 2H), 7.25–7.38 (m, 2H), 9.16–9.64 (m, 2H)。

実施例7(3):2-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)ピラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72–1.99 (m, 5H), 2.66–2.83 (m, 1H), 3.24–3.61 (m, 15H), 4.36–4.54 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.07 (s, 1H)。

実施例7(4):1-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.71–1.98 (m, 5H), 2.65–2.87 (m, 1H), 3.22–3.82 (m, 15H), 4.35–4.55 (m, 1H), 7.40–7.52 (m, 3H), 8.03–8.17 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

実施例7(5):3-メトキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.26–1.59 (m, 2H), 1.70–2.00 (m, 7H), 2.62–2.86 (m, 2H), 3.10–3.26 (m,

m, 1H), 3.27–3.47 (m, 6H), 3.55–3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89–4.15 (m, 2H), 4.26–4.37 (m, 1H), 4.39–4.53 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.29–7.49 (m, 3H), 8.31 (dd, 1H), 8.54–8.86 (m, 1H), 10.04–10.26 (m, 1H)。

実施例7(6):4-メトキシ-N-(1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.26–1.56 (m, 2H), 1.66–2.00 (m, 7H), 2.62–2.87 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.27–3.49 (m, 5H), 3.48–3.66 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.88–4.11 (m, 2H), 4.24–4.38 (m, 1H), 4.38–4.58 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.17 (t, 1H), 8.53–8.75 (m, 1H), 10.16–10.40 (m, 1H)。

実施例7(7):4-メチル-N-(1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:15:5);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.41 (m, 2H), 1.84 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.18 (t, 1H), 3.39 (m, 5H), 3.55 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.22 (m, 1H)。

実施例7(8):N-(1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:15:5);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.41 (m, 2H), 1.83 (m, 7H), 2.73 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.39 (m, 5H), 3.56 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)。

実施例7(9):N-(1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-ナフタミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.60(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.25–1.61 (m, 2H), 1.69–2.02 (m, 7H), 2.65–2.95 (m, 2H), 3.12–3.70 (m, 8H), 3.92–4.02 (m, 1H), 4.03–4.20 (m, 1H), 4.25–4.55 (m, 2H), 7.49–7.72 (m, 2

H), 7.87–8.10 (m, 4H), 8.37–8.57 (m, 2H), 8.61–8.77 (m, 1H), 9.82–10.23 (m, 1H)。

実施例7(10):4-tert-ブチル-N-(1-[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド

塩酸塩

TLC : Rf 0.33(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.28 (s, 9H), 1.31–1.58 (m, 2H), 1.64–2.01 (m, 7H), 2.62–2.90 (m, 2H), 3.10–3.28 (m, 1H), 3.26–3.69 (m, 7H), 3.85–4.12 (m, 2H), 4.24–4.38 (m, 1H), 4.36–4.51 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.11–8.31 (m, 1H), 8.57–8.76 (m, 1H), 9.96–10.20 (m, 1H)。

実施例7(11):4-(ペンチルオキシ)-N-(1-[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.88 (t, 3H), 1.22–1.58 (m, 6H), 1.61–2.00 (m, 9H), 2.62–2.85 (m, 2H), 3.09–3.26 (m, 1H), 3.27–3.68 (m, 7H), 3.85–4.11 (m, 4H), 4.24–4.37 (m, 1H), 4.37–4.53 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.06–8.21 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

実施例7(12):4-プロピル-N-(1-[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.87 (t, 3H), 1.28–1.51 (m, 2H), 1.51–1.66 (m, 2H), 1.68–1.98 (m, 7H), 2.58 (t, 2H), 2.65–2.82 (m, 2H), 3.10–3.26 (m, 1H), 3.27–3.69 (m, 7H), 3.86–4.11 (m, 2H), 4.23–4.38 (m, 1H), 4.37–4.54 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.13–8.30 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

実施例7(13):4-エチル-N-(1-[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.21(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.16 (t, 3H), 1.32–1.56 (m, 2H), 1.66–2.01 (m, 6H), 2.63 (q, 2H), 2.69–2.86 (m, 2H), 3.04–3.27 (m, 1H), 3.26–3.61 (m, 8H), 3.83–4.12 (m, 2H), 4.27–4.35 (m, 1H), 4.38–4.51 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.14–8.34 (m, 1H), 8.57–8.78 (m, 1H), 9.95–10.28 (m, 1H)。

実施例7(14):4-エトキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.24(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.32 (t, 3H), 1.35–1.53 (m, 2H), 1.67–1.99 (m, 6H), 2.63–2.84 (m, 2H), 3.17 (t, 1H), 3.26–3.64 (m, 8H), 3.94–4.00 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.24–4.36 (m, 1H), 4.39–4.51 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.06–8.27 (m, 1H), 8.54–8.77 (m, 1H), 9.92–10.32 (m, 1H)。

実施例7(15):4-ブチル-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.88 (t, 3H), 1.20–1.62 (m, 7H), 1.69–1.96 (m, 7H), 2.54–2.66 (m, 2H), 2.65–2.84 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.26–3.46 (m, 4H), 3.47–3.66 (m, 2H), 3.82–4.10 (m, 2H), 4.21–4.37 (m, 1H), 4.37–4.55 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.16–8.29 (m, 1H), 8.55–8.83 (m, 1H), 9.91–10.27 (m, 1H)。

実施例7(16):4-(ヘキシリオキシ)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.79–0.93 (m, 3H), 1.18–1.54 (m, 9H), 1.60–2.04 (m, 9H), 2.64–2.85 (m, 2H), 3.06–3.25 (m, 1H), 3.26–3.47 (m, 4H), 3.47–3.69 (m, 2H), 3.84–4.11 (m, 4H), 4.20–4.55 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.05–8.25 (m, 1H), 8.53–8.84 (m,

, 1H), 9.82–10.19 (m, 1H)。

実施例7(17) : N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.31–1.55 (m, 2H), 1.70–1.97 (m, 6H), 2.64–2.87 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.38–3.67 (m, 8H), 3.94 (brd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.38–7.58 (m, 3H), 7.83 (d, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.68 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H)。

実施例7(18) : (2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アクリルアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.21–1.46 (m, 2H), 1.71–1.95 (m, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.34–3.46 (m, 6H), 3.46–3.63 (m, 2H), 3.80–3.97 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.35–7.45 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.64–7.78 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.61 (brs, 1H), 9.88 (brs, 1H)。

実施例7(19) : N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.10–1.37 (m, 2H), 1.48–1.95 (m, 7H), 2.56–2.85 (m, 2H), 3.00–3.14 (m, 1H), 3.16–3.60 (m, 8H), 3.64–3.81 (m, 1H), 3.89–4.14 (m, 1H), 4.31–4.45 (m, 1H), 7.51–7.69 (m, 3H), 7.77–7.94 (m, 3H), 8.52–8.73 (m, 1H), 9.91–10.17 (m, 1H)。

実施例7(20) : 4-メチル-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.11–1.38 (m, 2H), 1.48–1.95 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.55–2.86 (m, 2H), 2.97–3.57 (m, 9H), 3.65–3.80 (m, 1H), 3.93–4.11 (m, 1H), 4.28–4.47 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.63–7.81 (m, 3H), 8.45–8.80 (m, 1H), 9.89–10.17 (m, 1H)。

実施例7(21) : 3-メトキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.11–1.42 (m, 2H), 1.46–1.96 (m, 7H), 2.58–2.89 (m, 2H), 2.99–3.15 (m, 1H), 3.17–3.58 (m, 8H), 3.68–3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86–4.14 (m, 1H), 4.31–4.49 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.31–7.44 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.81–7.92 (m, 1H), 8.45–8.81 (m, 1H), 10.07–10.40 (m, 1H)。

実施例7(22) : 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.75(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.67–0.80 (m, 4H), 1.15 (d, 3H), 1.68–2.07 (m, 5H), 2.10–2.30 (m, 1H), 2.53–2.66 (m, 2H), 3.15–3.75 (m, 12H), 3.84–4.01 (m, 1H), 4.33–4.56 (m, 1H), 7.65–8.28 (m, 1H), 9.99–10.72 (m, 1H)。

実施例7(23) : 1-(シクロプロピルメチル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-2-ピペラジノン 塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.17–0.26 (m, 2H), 0.39–0.50 (m, 2H), 0.89–1.03 (m, 1H), 1.65–1.96 (m, 5H), 2.66–2.81 (m, 1H), 3.11–3.84 (m, 13H), 3.99 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.35–4.50 (m, 1H), 8.56–8.73 (m, 1H), 10.24–10.53 (m, 1H)。

実施例7(24) : 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.45(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.98 (m, 5H), 2.64–2.86 (m, 1H), 3.23–3.81 (m, 15H), 4.38–4.51 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.41–8.95 (m, 1H), 10.26–10.49 (m, 1H)。

実施例7(25) : 2-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 3-ベンゾチアゾール 塩

酸塩

TLC : Rf 0.50(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.63–2.01 (m, 5H), 2.65–2.85 (m, 1H), 3.21–3.88 (m, 15H), 4.37–4.53 (m, 1H), 7.08–7.20 (m, 1H), 7.25–7.39 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.60–8.78 (m, 1H), 10.18–10.47 (m, 1H)。

実施例7(26):4-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.36(クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.56–1.94 (m, 7H), 2.03–2.27 (m, 2H), 2.62–2.79 (m, 1H), 2.84–3.01 (m, 1H), 3.20–3.67 (m, 9H), 3.94–4.08 (m, 1H), 4.22–4.39 (m, 1H), 4.38–4.55 (m, 1H), 7.49–7.71 (m, 3H), 7.93–8.09 (m, 2H), 8.47–8.79 (m, 1H), 9.96–10.21 (m, 1H)。

実施例7(27):1-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)カルボニル]-4-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.71–1.97 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.67–2.81 (m, 1H), 3.20–3.91 (m, 15H), 4.33–4.53 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)。

実施例7(28):1-[(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)カルボニル]-4-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.74–1.96 (m, 5H), 2.67–2.84 (m, 1H), 3.22–3.99 (m, 15H), 4.32–4.55 (m, 1H), 7.52–7.72 (m, 3H), 7.94–8.14 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

実施例7(29):N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-ピペリジンアミン 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.37 (m, 2H), 1.87 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 8H), 3.87 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.32 (m, 1H)。

実施例7(30):2-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ピラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.84 (m, 5H), 2.76 (m, 1H), 3.55 (m, 15H), 4.46 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.75 (m, 2H), 9.31 (d, 1H), 10.27 (s, 1H)。

実施例7(31):1-(ピリジン-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68-1.96 (m, 5H), 2.63-2.84 (m, 1H), 3.21-3.99 (m, 15H), 4.37-4.55 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.80-8.20 (m, 2H), 8.48-8.97 (m, 1H), 10.29-10.54 (m, 1H)。

実施例7(32):N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-ピリミジンアミン 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.22-1.60 (m, 2H), 1.63-2.08 (m, 6H), 2.59-2.97 (m, 2H), 3.08-3.72 (m, 8H), 3.78-4.97 (m, 5H), 6.83 (t, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.56-8.81 (m, 1H), 10.19-10.56 (m, 1H)。

実施例7(33):4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.58-1.96 (m, 6H), 2.02-2.22 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 3.23-3.67 (m, 10H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.58-8.73 (m, 1H), 10.05-10.20 (m, 1H)

◦

実施例7(34) : 6-(ジメチルアミノ)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ニコチンアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=7:2:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.28–1.61 (m, 2H), 1.66–1.97 (m, 7H), 2.62–2.85 (m, 2H), 3.05–4.14 (m, 10H), 3.22 (s, 6H), 4.22–4.54 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.44–8.78 (m, 3H), 10.15 (s, 1H)。

実施例7(35) : N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-ピリミジンアミン 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.30–1.64 (m, 2H), 1.69–2.02 (m, 6H), 2.64–2.82 (m, 1H), 2.82–3.00 (m, 1H), 3.15–3.70 (m, 9H), 3.84–4.07 (m, 1H), 4.15–4.35 (m, 2H), 4.35–4.55 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.51–8.72 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 10.18–10.39 (m, 1H)。

実施例7(36) : 4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.37–1.71 (m, 2H), 1.71–2.10 (m, 6H), 2.62–2.81 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.89–3.08 (m, 1H), 3.08–3.26 (m, 1H), 3.25–3.47 (m, 6H), 3.48–3.70 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.31–4.54 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.45–8.83 (m, 1H), 10.13–10.52 (m, 1H)

◦

実施例7(37) : 4-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.40–1.70 (m, 2H), 1.71–1.94 (m, 4H), 1.98–2.16 (m, 2H), 2.66–2.89 (

m, 2H), 2.97–3.67 (m, 10H), 3.89–4.14 (m, 1H), 4.36–4.54 (m, 2H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.43–7.54 (m, 3H), 7.78–8.03 (m, 2H), 8.52–8.83 (m, 1H), 9.95–10.33 (m, 1H)。

実施例7(38) : 4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.45–2.11 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.63–2.79 (m, 1H), 2.81–2.96 (m, 1H), 3.15–3.65 (m, 10H), 3.87–3.99 (m, 1H), 4.16–4.34 (m, 1H), 4.37–4.49 (m, 1H), 8.54–8.74 (m, 1H), 10.02–10.23 (m, 1H)。

実施例7(39) : 1-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.78–0.99 (m, 4H), 1.69–2.11 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.11–3.72 (m, 15H), 4.47 (m, 1H), 8.67 (brs, 1H), 10.27 (brs, 1H)。

実施例7(40) : 1-(3-tert-ブチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.26 (s, 9H), 1.71–1.96 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 3.25–3.62 (m, 15H), 4.45 (m, 1H), 8.68 (brs, 1H), 10.12 (brs, 1H)。

実施例7(41) : 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–2.03 (m, 5H), 2.64–2.84 (m, 1H), 3.18–3.85 (m, 15H), 4.36–4.54 (m, 1H), 8.41–8.96 (m, 1H), 9.80–10.47 (m, 1H)。

実施例7(42) : 1-[3-(ピリジン-3-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]

1-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.97 (m, 5H), 2.67–2.85 (m, 1H), 3.21–3.87 (m, 15H), 4.37–4.56 (m, 1H), 4.87–5.61 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.61–8.75 (m, 1H), 8.81–8.95 (m, 2H), 9.32 (s, 1H), 10.45–10.73 (m, 1H)。

実施例7(43):1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.98 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.63–2.83 (m, 1H), 3.19–3.93 (m, 15H), 4.34–4.54 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 8.54–8.78 (m, 1H), 10.42–10.65 (m, 1H)。

実施例7(44):1-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.71–1.98 (m, 5H), 2.67–2.83 (m, 1H), 3.19–3.82 (m, 15H), 4.36–4.54 (m, 1H), 7.25–7.32 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34–7.42 (m, 2H), 7.80–7.89 (m, 2H), 8.58–8.75 (m, 1H), 10.32–10.56 (m, 1H)。

実施例7(45):1-[3-(ピリジン-2-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.67–2.01 (m, 5H), 2.65–2.92 (m, 1H), 3.21–3.49 (m, 6H), 3.49–3.84 (m, 9H), 4.34–4.57 (m, 1H), 7.68–7.78 (m, 1H), 8.17–8.28 (m, 1H), 8.28–8.36 (m, 1H), 8.59–8.74 (m, 1H), 8.73–8.82 (m, 1H), 10.30–10.64 (m, 1H)。

実施例7(46):1-[3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

ルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.69–1.99 (m, 5H), 2.61–2.91 (m, 1H), 3.22–3.49 (m, 6H), 3.49–3.86 (m, 9H), 4.36–4.57 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.56–8.74 (m, 1H), 8.94 (d, 2H), 10.30–10.65 (m, 1H)。

実施例7(47):N, N-ジメチル-5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル}-1, 2, 4-チアジアゾール-3-アミン 塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68–1.95 (m, 5H), 2.66–2.84 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 3.26–3.73 (m, 15H), 4.37–4.51 (m, 1H), 8.50–8.86 (m, 1H), 10.14–10.40 (m, 1H)。

実施例7(48):1-[3-(メトキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68–2.01 (m, 5H), 2.64–2.86 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.33–3.73 (m, 15H), 4.32 (s, 2H), 4.37–4.52 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)。

実施例7(49):1-(シクロプロピルメチル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-2, 6-ピペラジンジオン 塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.18–0.30 (m, 2H), 0.33–0.46 (m, 2H), 0.91–1.09 (m, 1H), 1.64–2.04 (m, 5H), 2.61–2.82 (m, 1H), 3.16–3.79 (m, 9H), 4.23–4.77 (m, 5H), 8.50–8.85 (m, 1H), 10.12–10.50 (m, 1H)。

実施例7(50):1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.2);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.99 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.66–2.80 (m, 1H), 3.25–3.72 (m, 15H), 4.31 (s, 1H), 4.37–4.50 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。

実施例7(51) : 1-(3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.20 (d, 6H), 1.84 (m, 5H), 2.74 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.49 (m, 15H), 4.43 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

実施例7(52) : 1-(3-プロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.89 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 2.58 (t, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.50 (m, 15H), 4.46 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

実施例7(53) : 1-(3-イソブチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.88 (d, 6H), 1.68–1.96 (m, 5H), 1.99–2.18 (m, 1H), 2.37–2.56 (m, 2H), 2.61–2.84 (m, 1H), 3.15–3.85 (m, 15H), 4.31–4.60 (m, 1H), 8.52–8.81 (m, 1H), 9.01–10.58 (m, 1H)。

実施例7(54) : 1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.2);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.71–2.00 (m, 5H), 2.67–2.83 (m, 1H), 3.24–3.77 (m, 15H), 4.39–4.46 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 7.48–7.59 (m, 3H), 7.83–7.95 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)。

実施例7(55) : 1-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.2);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.71-1.99 (m, 5H), 2.65-2.86 (m, 1H), 3.24-3.77 (m, 15H), 4.36-4.55 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。

実施例7(56) : 1-(3-シクロヘキシル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.06-1.56 (m, 6H), 1.56-2.00 (m, 9H), 2.54-2.82 (m, 2H), 3.23-3.78 (m, 15H), 4.33-4.56 (m, 1H), 8.48-8.89 (m, 1H), 10.12-10.44 (m, 1H)。

実施例7(57) : 1-[3-(2-メキシエチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73-1.96 (m, 5H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.26-3.74 (m, 17H), 4.32-4.58 (m, 1H), 8.44-8.93 (m, 1H), 9.98-10.45 (m, 1H)。

実施例7(58) : 1-{3-[（メチルスルファニル）メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72-1.99 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.26-3.82 (m, 17H), 4.46 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 10.12 (m, 1H)。

実施例7(59) : 1-(3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.19 (t, 3H), 1.71–2.00 (m, 5H), 2.62 (q, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.25–3.62 (m, 15H), 4.44 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.17 (m, 1H)。

実施例7(60):1-[4-(ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68–2.01 (m, 5H), 2.63–2.86 (m, 1H), 3.17–3.91 (m, 15H), 4.31–4.59 (m, 1H), 7.69–7.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32–8.49 (m, 2H), 8.56–8.83 (m, 2H), 10.32–10.60 (m, 1H)。

実施例7(61):1-[4-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.69–2.01 (m, 5H), 2.64–2.87 (m, 1H), 3.17–3.84 (m, 15H), 4.31–4.60 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95–8.07 (m, 1H), 8.58–8.81 (m, 2H), 8.82–8.91 (m, 1H), 9.19–9.32 (m, 1H), 10.19–10.40 (m, 1H)。

実施例7(62):1-(3-シクロヘンチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.75 (m, 13H), 2.74 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.51 (m, 15H), 4.45 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)。

実施例7(63):4-メチル-N-(1-{[(3R, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-4-イル)ベンズアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.42–1.66 (m, 2H), 1.70–2.04 (m, 6H), 2.10–2.29 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40–2.58 (m, 1H), 2.79–3.22 (m, 4H), 3.25–3.70 (m, 5H), 3.85–4.30 (m, 3H), 4.3

9-4.54 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.86-8.03 (m, 1H), 9.14-9.83 (m, 2H)。

実施例7(64) : 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.74-1.96 (m, 5H), 2.66-2.82 (m, 1H), 3.25-3.77 (m, 15H), 4.32-4.53 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.53-8.80 (m, 1H), 10.25-10.48 (m, 1H)。

実施例7(65) : 1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72-1.96 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.62-2.83 (m, 1H), 3.19-3.72 (m, 15H), 4.31-4.55 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

実施例7(66) : 1-(5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70-2.01 (m, 5H), 2.65-2.84 (m, 1H), 3.26-3.76 (m, 15H), 4.34-4.58 (m, 1H), 7.52-7.77 (m, 3H), 7.97-8.09 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)。

実施例7(67) : 1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70-1.97 (m, 5H), 2.21-2.34 (m, 3H), 2.65-2.84 (m, 1H), 3.21-3.82 (m, 15H), 4.33-4.54 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 8.56-8.78 (m, 1H), 10.27-10.49 (m, 1H)。

実施例7(68) : 1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン 塩酸塩

酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.89 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.63 (m, 13H), 4.57 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 10.46 (m, 1H)。

実施例7(69):1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73-1.96 (m, 5H), 2.11-2.20 (m, 6H), 2.65-2.83 (m, 1H), 3.25-3.77 (m, 15H), 4.28-4.58 (m, 1H), 8.58-8.75 (m, 1H), 10.05-10.36 (m, 1H)。

実施例7(70):1-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-2塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.17 (t, 3H), 1.72-1.97 (m, 5H), 2.58 (q, 2H), 2.66-2.85 (m, 1H), 3.21-3.80 (m, 15H), 4.34-4.56 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 8.52-8.81 (m, 1H), 10.17-10.51 (m, 1H)。

実施例7(71):2-(4-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.65-1.97 (m, 9H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 1H), 3.24-3.77 (m, 15H), 4.34-4.53 (m, 1H), 8.51-8.79 (m, 1H), 10.18-10.52 (m, 1H)。

実施例7(72):1-{[(3S,5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68-2.02 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 3.31-3.85 (m, 15H), 4.45 (dd, 1H), 7

.60 (s, 1H)。

実施例7(73):1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)  
-5-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}  
ビペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.85 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.64 (m, 13H),  
 4.59 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.50 (m, 1H)。

実施例7(74):1-(4-プロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)  
-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ビペラジ  
ン 塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.89 (t, 3H), 1.51–1.69 (m, 2H), 1.70–2.01 (m, 5H), 2.50–2.55 (m, 2H),  
 2.65–2.83 (m, 1H), 3.23–3.80 (m, 15H), 4.34–4.53 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 8.66 (s,  
 1H), 10.13 (s, 1H)。

実施例7(75):6-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-(1-{[(3S,5S)  
-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ビペリジン-4-イ  
ル)ニコチンアミド 塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.49–2.00 (m, 9H), 2.61–2.75 (m, 1H), 2.79–2.85 (m, 3H), 3.02–3.13 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.28–3.72 (m, 9H), 3.90–4.12 (m, 1H), 4.34–4.54 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.50–8.74 (m, 1H), 10.38–10.66 (m, 1H)。

実施例7(76):1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S,  
,5S)  
-5-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボ  
ニル}ビペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.76–1.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.66–2.86 (m, 1H), 2.92–3.20 (m, 2H),  
 3.30–3.97 (m, 13H), 4.34–4.77 (m, 3H), 8.59–8.95 (m, 1H), 10.20–10.55 (m, 1H)

◦

実施例7(77) : 1-[4-(メキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73–2.00 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.30–3.83 (m, 15H), 4.26 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 10.19 (brs, 1H)。

実施例7(78) : 4-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.39–2.22 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 2.60–2.87 (m, 2H), 3.10–3.77 (m, 8H), 3.89–4.14 (m, 1H), 4.27–4.57 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.38–8.83 (m, 1H), 10.34–10.67 (m, 1H)。

実施例7(79) : [5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル]メタノール 塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.68–1.96 (m, 5H), 2.66–2.82 (m, 1H), 3.19–3.83 (m, 15H), 4.36 (s, 2H), 4.42–4.58 (m, 2H), 8.58–8.80 (m, 1H), 10.17–10.41 (m, 1H)。

実施例7(80) : 1-[3-(2-メキシエチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.78–1.95 (m, 1H), 2.67–2.89 (m, 3H), 3.00–3.15 (m, 2H), 3.21–3.22 (m, 3H), 3.34–3.96 (m, 15H), 4.37–4.80 (m, 3H), 8.59–8.90 (m, 1H), 10.33–10.60 (m, 1H)。

実施例7(81) : 1-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラ

ジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.79–1.94 (m, 1H), 2.64–2.85 (m, 1H), 2.97–3.19 (m, 2H), 3.32–3.96 (m, 13H), 4.36–4.80 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.45–8.88 (m, 1H), 10.32–10.81 (m, 1H)。

実施例7(82) : 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラシン 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.78–1.97 (m, 1H), 2.66–2.85 (m, 1H), 2.99–3.16 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.35–3.99 (m, 13H), 4.33 (s, 2H), 4.38–4.78 (m, 3H), 8.60–8.93 (m, 1H), 10.32–10.49 (m, 1H)。

実施例7(83) : 4-[4-(メキシメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.35–2.24 (m, 9H), 2.59–2.86 (m, 2H), 3.08–3.77 (m, 9H), 3.29 (s, 3H), 3.89–4.62 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.46–8.81 (m, 1H), 10.19–10.54 (m, 1H)。

実施例7(84) : 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.37–2.31 (m, 9H), 2.63–2.89 (m, 2H), 3.05–3.79 (m, 9H), 3.84–4.12 (m, 1H), 4.26–4.57 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.45–8.79 (m, 1H), 10.19–10.52 (m, 1H)。

実施例7(85) : 1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペラシン 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72–1.96 (m, 5H), 2.66–2.82 (m, 1H), 3.24–3.78 (m, 15H), 4.36–4.52 (m, 1H), 8.58–8.74 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.12–10.33 (m, 1H)。

実施例7(86) : 1-{3-[（メチルスルホニル）メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[（3S, 5S）-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73–2.03 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.33–3.82 (m, 15H), 4.45 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 8.69 (brs, 1H), 10.05 (brs, 1H)。

実施例7(87) : 2-フェニル-5-{[（3S, 5S）-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.95 (m, 5H), 2.69–3.02 (m, 3H), 3.22–3.96 (m, 9H), 4.35–4.55 (m, 1H), 4.72–4.97 (m, 2H), 7.40–7.55 (m, 3H), 7.81–7.93 (m, 2H), 8.54–8.74 (m, 1H), 10.30–10.47 (m, 1H)。

実施例7(88) : 1-({(3S, 5S)-5-[（3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル）カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.76–1.95 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.34–2.64 (m, 2H), 2.66–2.82 (m, 1H), 3.33–4.04 (m, 13H), 4.24–4.58 (m, 3H), 8.68–8.87 (m, 1H), 10.26–10.44 (m, 1H)。

実施例7(89) : 1-({(3S, 5S)-5-[（3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル）カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.78–1.93 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.33–2.62 (m, 2H), 2.67–2.84 (m, 1H)

), 3.35–4.20 (m, 14H), 4.38–4.62 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 8.70–8.90 (m, 1H), 10.38–10.61 (m, 1H)。

実施例7(90) : 2-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4(5H)-オノ 塩酸塩

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–1.99 (m, 5H), 2.62–2.83 (m, 1H), 3.25–3.73 (m, 13H), 3.73–3.99 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.36–4.55 (m, 1H), 8.41–8.90 (m, 1H), 10.12–10.60 (m, 1H)。

実施例7(91) : 2-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]-2-プロパノール 塩酸塩

TLC : Rf 0.37(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.42 (s, 6H), 1.71–2.02 (m, 5H), 2.66–2.85 (m, 1H), 3.19–3.87 (m, 15H), 4.19–4.65 (m, 2H), 8.46–8.79 (m, 1H), 10.00–10.39 (m, 1H)。

実施例7(92) : 1-[2-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]エタノン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73–1.95 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.24–3.76 (m, 15H), 4.45 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.67 (brs, 1H), 10.17 (brs, 1H)。

実施例7(93) : 1-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.82 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.45 (m, 15H), 4.44 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 10.38 (m, 1H)。

実施例7(94) : 1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3R, 5S)

-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.69–1.98 (m, 4H), 2.08–2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.38–2.57 (m, 1H), 3.20–3.90 (m, 15H), 4.32–4.51 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 8.54–8.92 (m, 1H), 10.18–10.74 (m, 1H)。

実施例7(95):5-[((2S, 4S)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル)カルボニル]-5-アズスピロ[2. 4]ヘプタン 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 0.59 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.48 (m, 15H), 4.44 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 10.40 (m, 1H)。

実施例7(96):4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-[[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.43–1.96 (m, 7H), 1.99–2.19 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.64–2.89 (m, 3H), 3.16–3.60 (m, 8H), 3.92–4.06 (m, 1H), 4.28–4.53 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

実施例7(97):1-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]エタノン 塩酸塩

TLC : Rf 0.49(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73–1.95 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.67–2.83 (m, 1H), 3.13–3.80 (m, 15H), 4.33–4.53 (m, 1H), 8.53–8.79 (m, 1H), 10.03–10.30 (m, 1H)。

実施例7(98):2-[2-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]ピリジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.49–2.01 (m, 7H), 2.04–2.30 (m, 2H), 2.63–2.96 (m, 2H), 3.16–3.76 (m, 9H), 3.94–4.15 (m, 1H), 4.32–4.55 (m, 2H), 7.54–7.75 (m, 1H), 8.16–8.42 (m, 2H), 8.49–8.85 (m, 3H), 10.12–10.63 (m, 1H)。

実施例7(99):4–メチル–2’–(4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン–1–イル)–2, 4’–ビ–1, 3–チアゾール 塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.73–1.97 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.26–3.80 (m, 15H), 4.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.38 (m, 1H)。

実施例7(100):1–{3–[(メチルスルファニル)メチル]–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル}–4–{[(3S, 5S)–5–(1, 3–チアゾリジン–3–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.79–1.93 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.64–2.83 (m, 1H), 2.97–3.21 (m, 2H), 3.35–3.92 (m, 15H), 4.35–4.77 (m, 3H), 8.60–8.86 (m, 1H), 10.15–10.38 (m, 1H)。

実施例7(101):1–(4, 5–ジヒドロ–1, 3–チアゾール–2–イル)–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン 2塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=60:40:0.5);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.70–1.99 (m, 5H), 2.64–2.81 (m, 1H), 3.23–3.77 (m, 17H), 3.96 (t, 2H), 4.35–4.51 (m, 1H), 8.59–8.75 (m, 1H), 10.25–10.48 (m, 1H), 10.66–11.01 (m, 1H)。

実施例7(102):1–[3–(4–メチル–1, 3–チアゾール–2–イル)–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル]–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.76–1.94 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.68–2.83 (m, 1H), 3.32–3.74 (m, 15H), 4.34–4.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.60–8.79 (m, 1H), 9.74–9.94 (m, 1H)。

実施例7(103):5–{(4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン–1–イル)–1, 2, 4–チアジアゾール–3–カルボニトリル 4–メチルベンゼンスルホン酸塩}

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.74–1.96 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.65–2.84 (m, 1H), 3.28–3.77 (m, 15H), 4.45 (t, 1H), 7.03–7.16 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 9.00 (s, 2H)。

実施例7(104):1–{3–[(メチルスルホニル)メチル]–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル}–4–{[(3S, 5S)–5–(1, 3–チアゾリジン–3–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.77–1.97 (m, 1H), 2.65–2.88 (m, 1H), 2.98–3.22 (m, 5H), 3.35–3.93 (m, 12H), 4.35–4.77 (m, 5H), 8.68–8.89 (m, 1H), 10.10–10.38 (m, 1H)。

実施例7(105):1–{[(3S, 5S)–5–(1, 3–チアゾリジン–3–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–[3–(トリフルオロメチル)–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.9 (m, 1H) 2.8 (m, 1H) 3.1 (m, 2H) 3.7 (m, 13H) 4.6 (m, 3H) 9.5 (m, 2H)。

実施例7(106):1–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–1, 4–ジアゼパン 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–2.03 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.58–2.75 (m, 1H), 3.20–3.94 (m, 15H), 4.36–4.56 (m, 1H), 7.85–9.00 (m, 1H), 10.17–11.25 (m, 1H)。

実施例7(107):1–(4–メチル–1, 3–チアゾール–2–イル)–4–{[(3S, 5S)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–1, 4–

ジアゼパン 塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.67–2.04 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.59–2.78 (m, 1H), 3.20–4.06 (m, 15 H), 4.36–4.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 8.01–9.23 (m, 1H), 10.02–11.28 (m, 1H)。

実施例7(108):2-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72–2.00 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.34–3.74 (m, 15H), 4.45 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.00 (brs, 1H)。

実施例7(109):3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-9-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-3, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン 塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

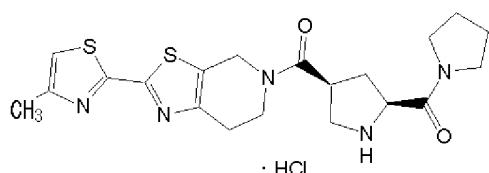
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.49 (m, 8H), 1.83 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 3.50 (m, 15H), 4.43 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 10.40 (m, 1H)。

実施例7(110):2-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.84 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.47 (m, 17H), 4.43 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 10.24 (m, 1H)。

実施例7(111):2-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-5-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン 塩酸塩



[0295] TLC : Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.96 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.52–3.04 (m, 4H), 3.20–3.97 (m, 8H), 4.34–4.57 (m, 1H), 4.75–4.97 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 1H), 8.56–8.79 (m, 1H), 9.91–10.14 (m, 1H)。

実施例7(112) : 1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 2, 3, 4-チアトリアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.70–2.02 (m, 5H), 2.64–2.88 (m, 1H), 3.18–3.87 (m, 15H), 4.31–4.58 (m, 1H), 8.56–8.81 (m, 1H), 9.85–10.26 (m, 1H)。

実施例7(113) : 1-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.73–1.95 (m, 5H), 2.68–2.79 (m, 1H), 3.29–3.66 (m, 15H), 3.85 (s, 3H), 4.38–4.49 (m, 1H), 8.60–8.72 (m, 1H), 10.12–10.28 (m, 1H)。

実施例7(114) : 1-[3-(メチルスルファニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.72–1.98 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.67–2.80 (m, 1H), 3.29–3.68 (m, 15H), 4.38–4.50 (m, 1H), 8.63–8.74 (m, 1H), 9.99–10.13 (m, 1H)。

実施例7(115) : 1-{[(3S, 5S)-5-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)カルボニル]-3-ピロリジニル}カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.53(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.75–1.95 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.65–2.88 (m, 1H), 3.30–3.78 (m, 11 H), 3.91–4.52 (m, 5H), 5.94 (s, 2H), 8.63–8.88 (m, 1H), 10.16–10.37 (m, 1H)。

実施例7(116):1-[((3S, 5S)-5-{[(3S)-3-フルオロー-1-ピロリジニル]カルボニル}-3-ピロリジニル)カルボニル]-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアシアゾール-5-イル)ピペラシン 塩酸塩

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.93 (m, 1H), 2.01–2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.38–2.46 (m, 1H), 2.63–2.90 (m, 1H), 3.28–3.90 (m, 15H), 4.26–4.58 (m, 1H), 5.13–5.63 (m, 1H), 8.63–8.87 (m, 1H), 9.97–10.41 (m, 1H)。

実施例7(117):1-{3-[(フェニルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアシアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラシン 塩酸塩

TLC:Rf 0.32 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.65–2.07 (m, 5H), 2.61–2.86 (m, 1H), 3.12–3.85 (m, 15H), 4.17 (s, 2 H), 4.34–4.55 (m, 1H), 7.07–7.53 (m, 5H), 8.47–8.87 (m, 1H), 9.95–10.28 (m, 1H)。

実施例7(118):7-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラシン 塩酸塩

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.10–1.25 (m, 3H), 2.09–2.38 (m, 1H), 2.56–2.78 (m, 3H), 2.88–3.18 (m, 2H), 3.54–3.71 (m, 1H), 3.69–3.84 (m, 1H), 3.85–4.16 (m, 4H), 4.19–4.33 (m, 1 H), 4.37 – 4.82 (m, 3H), 4.96–5.17 (m, 1H), 8.02–8.33 (m, 1H), 10.20–10.72 (m, 1 H)。

実施例7(119):(3S, 5S)-N-{2-[(3-メチル-1, 2, 4-チアシアゾール-5-イル)アミノ]エチル}-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジンカルボキシアミド 塩酸塩

TLC:Rf 0.14(クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.69–1.96 (m, 5 H), 2.24 (s, 3 H), 2.54–2.74 (m, 1 H), 2.97–3.76 (m, 11 H), 4.32–4.53 (m, 1 H), 8.37–8.50 (m, 1 H), 8.55–8.69 (m, 1 H), 8.68–8.89 (m, 1 H), 10.17–10.38 (m, 1 H)。

実施例7(120):5-(4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-アミン 塩酸塩

TLC:Rf 0.18 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.64–2.04 (m, 5 H), 2.61–2.88 (m, 1 H), 3.20–3.83 (m, 15 H), 4.26–5.52 (m, 3 H), 8.51–8.85 (m, 1 H), 10.24–10.56 (m, 1 H)。

実施例7(121):2-メチル-5-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[4, 5-c]ピリジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.15 (塩化メチレン:メタノール=5:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.96 (m, 5 H), 2.56–2.64 (m, 3 H), 2.68–2.94 (m, 3 H), 3.24–3.89 (m, 9 H), 4.36–4.70 (m, 3 H), 8.57–8.76 (m, 1 H), 10.09–10.32 (m, 1 H)。

実施例7(122):1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 二塩酸塩

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.83 (m, 5 H), 2.72 (m, 1 H), 3.51 (m, 18 H), 4.45 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 14.12 (s, 1 H)。

実施例7(123):1-{3-[(フェニルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール:酢酸 = 8:1:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.65–2.03 (m, 5 H), 2.61–2.85 (m, 1 H), 3.20–3.79 (m, 15 H), 4.33–4.59 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 7.51–7.92 (m, 5 H), 8.54–8.82 (m, 1 H), 10.20–10.48 (m, 1 H)。

実施例7(124) : 1-(4-フェニル-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.66–1.95 (m, 5 H), 2.62–2.81 (m, 1 H), 2.96–3.82 (m, 15 H), 4.28–4.49 (m, 1 H), 7.42–7.61 (m, 3 H), 7.81–7.98 (m, 2 H), 9.00–9.63 (m, 2 H)。

実施例7(125) : 2, 5-ジメチル-1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.99–1.14 (m, 3 H), 1.14–1.30 (m, 3 H), 1.71–1.97 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 2.58–2.98 (m, 1 H), 3.09–3.78 (m, 11 H), 3.85–4.90 (m, 3 H), 8.54–8.87 (m, 1 H), 9.92–10.38 (m, 1 H)。

実施例7(126) : 1-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.65 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.69–2.00 (m, 5 H), 2.64–2.89 (m, 1 H), 3.22–3.84 (m, 15 H), 4.19–4.57 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.11 (d, 2 H), 8.26 (d, 2 H), 8.55–8.81 (m, 1 H), 10.12–10.38 (m, 1 H)。

実施例7(127) : 1-[4-(4-メキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.62 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.66–2.02 (m, 5 H), 2.65–2.86 (m, 1 H), 3.23–3.86 (m, 15 H), 3.76 (s, 3 H), 4.32–4.58 (m, 1 H), 6.94 (d, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 8.53–8.85 (m, 1 H), 10.21–10.48 (m, 1 H)。

実施例7(128) : 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-

4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.60 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.70–2.00 (m, 5 H), 2.67–2.84 (m, 1 H), 3.23–3.83 (m, 15 H), 4.29–4.75 (m, 1 H), 7.15–7.27 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.82–7.95 (m, 2 H), 8.55–8.81 (m, 1 H), 10.17–10.46 (m, 1 H)。

実施例7(129):1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-2-ピペラジノン 塩酸塩

TLC:Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.65–2.03 (m, 5 H), 2.48 (s, 3 H), 2.68–2.90 (m, 1 H), 3.24–3.92 (m, 9 H), 3.91–4.30 (m, 3 H), 4.33–4.71 (m, 2 H), 8.50–8.84 (m, 1 H), 9.97–10.36 (m, 1 H)。

実施例7(130):1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.73–1.98 (m, 5 H), 2.67–2.85 (m, 1 H), 3.24–3.82 (m, 15 H), 4.37–4.53 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60–7.68 (m, 2 H), 8.11–8.23 (m, 2 H), 8.58–8.80 (m, 1 H), 9.94–10.13 (m, 1 H)。

実施例7(131):1-[4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.24 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71–1.97 (m, 5 H), 2.66–2.82 (m, 1 H), 3.25–3.83 (m, 15 H), 3.71 (s, 6 H), 4.38–4.54 (m, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 8.58–8.77 (m, 1 H), 10.23–10.43 (m, 1 H)。

実施例7(132):1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジ

ニル]カルボニル}–4–[4–(5, 5, 8, 8–テトラメチル–5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–2–ナフタレニル)–1, 3–チアゾール–2–イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.23 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 1.58–1.70 (m, 4 H), 1.73–1.97 (m, 5 H), 2.68–2.84 (m, 1 H), 3.24–3.81 (m, 15 H), 4.31–4.55 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 8.59–8.77 (m, 1 H), 9.95–10.12 (m, 1 H)。

実施例7(133):1–[4–(2–クロロフェニル)–1, 3–チアゾール–2–イル]–4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.73–1.96 (m, 5 H), 2.67–2.85 (m, 1 H), 3.27–3.77 (m, 15 H), 4.39–4.52 (m, 1 H), 7.30–7.43 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.48–7.53 (m, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 8.58–8.78 (m, 1 H), 10.10–10.25 (m, 1 H)。

実施例7(134):1–[4–(2, 4–ジメトキシフェニル)–1, 3–チアゾール–2–イル]–4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.84 (m, 5 H), 2.76 (m, 1 H), 3.47 (m, 15 H), 3.79 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 6.58 (dd, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 10.22 (m, 1 H)。

実施例7(135):4–[2–(4–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]カルボニル}–1–ピペラジニル)–1, 3–チアゾール–4–イル]フェニル ベンゾアート 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.85 (m, 5 H), 2.76 (m, 1 H), 3.48 (m, 15 H), 4.46 (m, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.13 (m, 2 H), 8.68 (m, 1 H), 10.13 (m, 1 H)。

実施例7(136):1–[4–(3, 4–ジフルオロフェニル)–1, 3–チアゾール–2–イ

ル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.85 (m, 5 H), 2.74 (m, 1 H), 3.47 (m, 15 H), 4.46 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 10.21 (m, 1 H)。

実施例7(137):1-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.85 (m, 5 H), 2.74 (m, 1 H), 3.47 (m, 15 H), 4.46 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 10.21 (m, 1 H)。

実施例7(138):1-[4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.86 (m, 5 H), 2.75 (m, 1 H), 3.51 (m, 15 H), 3.77 (s, 6 H), 4.45 (m, 1 H), 6.43 (t, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 10.25 (m, 1 H)。

実施例7(139):1-[4-(3-ニトロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.89–10.18 (m, 1 H), 8.59–8.75 (m, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.35–4.55 (m, 1 H), 3.23–3.85 (m, 15 H), 2.67–2.87 (m, 1 H), 1.73–1.97 (m, 5 H)。

実施例7(140):1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-{4-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン 二塩酸塩

TLC:Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.03–10.25 (m, 1 H), 8.55–8.80 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.61 (d, 2 H), 6.10–6.35 (m, 1 H), 4.35–4.54 (m, 1 H), 3.14–3.80 (m, 19 H), 2.68–2.83 (m, 1 H), 1.73–2.04 (m, 9 H)。

実施例7(141):1-[4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.97–10.19 (m, 1 H), 8.60–8.78 (m, 1 H), 8.10 (d, 2 H), 7.93 (d, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 4.37–4.56 (m, 1 H), 3.25–3.89 (m, 15 H), 3.22 (s, 3 H), 2.67–2.84 (m, 1 H), 1.72–1.96 (m, 5 H)。

実施例7(142):1-[4-(2,4-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.11–10.31 (m, 1 H), 8.57–8.77 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.35–4.54 (m, 1 H), 3.23–3.80 (m, 15 H), 2.66–2.84 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.73–1.95 (m, 5 H)。

実施例7(143):1-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.11–10.32 (m, 1 H), 8.58–8.79 (m, 1 H), 7.39 (dd, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 4.38–4.53 (m, 1 H), 3.24–3.79 (m, 15 H), 2.65–2.84 (m, 1 H), 1.73–1.95 (m, 5 H)。

実施例7(144):1-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.64–2.07 (m, 5 H), 2.63–2.88 (m, 1 H), 3.19–3.83 (m, 15 H), 4.33–4.62 (m, 1 H), 7.29–7.41 (m, 2 H), 7.41–7.54 (m, 2 H), 7.70 (d, 4 H), 7.95 (d, 2 H), 8.54–8.83 (m, 1 H), 10.18–10.42 (m, 1 H)。

実施例7(145):1-[4-(3,4-ジメタキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.66–2.00 (m, 5 H), 2.64–2.88 (m, 1 H), 3.25–3.75 (m, 15 H), 3.76 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.30–4.54 (m, 1 H), 6.90–7.02 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.30–7.50 (m, 2 H), 8.54–8.81 (m, 1 H), 10.13–10.44 (m, 1 H)。

実施例7(146):4-{4-[2-(4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.67–2.01 (m, 5 H), 2.66–2.86 (m, 1 H), 3.20–3.29 (m, 4 H), 3.29–3.74 (m, 15 H), 3.78–3.87 (m, 4 H), 4.34–4.61 (m, 1 H), 7.07–7.30 (m, 3 H), 7.78 (d, 2 H), 8.52–8.81 (m, 1 H), 10.24–10.46 (m, 1 H)。

実施例7(147):1-[4-(2-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=5:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.07–10.13 (m, 1 H), 8.64–8.69 (m, 1 H), 7.75–7.82 (m, 2 H), 7.63–7.70 (m, 1 H), 7.51–7.58 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.37–4.45 (m, 1 H), 3.29–3.69 (m, 15 H), 2.70–2.81 (m, 1 H), 1.76–1.92 (m, 5 H)。

実施例7(148):1-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=5:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.99–10.12 (m, 1 H), 8.64–8.73 (m, 1 H), 7.87–7.93 (m, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.30–7.37 (m, 1 H), 4.42–4.50 (m, 1 H), 3.30–3.70 (m, 15 H), 2.71–2.81 (m, 1 H), 1.77–1.94 (m, 5 H)。

実施例7(149):1-[4-(3-メキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.13–10.25 (m, 1 H), 8.63–8.71 (m, 1 H), 7.37–7.46 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.86 (ddd, 1 H), 4.40–4.51 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.30–3.70 (m, 15 H), 2.70–2.81 (m, 1 H), 1.76–1.94 (m, 5 H)。

実施例7(150):1-[4-(2,5-ジメキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.03–10.16 (m, 1 H), 8.64–8.72 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.42–4.49 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.32–3.70 (m, 15 H), 2.71–2.81 (m, 1 H), 1.75–1.94 (m, 5 H)。

実施例7(151):1-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.08–10.18 (m, 1 H), 8.65–8.71 (m, 1 H), 8.00–8.09 (m, 1 H), 7.22–7.38 (m, 4 H), 4.42–4.49 (m, 1 H), 3.30–3.73 (m, 15 H), 2.70–2.82 (m, 1 H), 1.76–1.94 (m, 5 H)。

実施例7(152):1-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.31 (brs, 1 H), 8.67 (brs, 1 H), 7.82–7.93 (m, 2 H), 7.41–7.49 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.25–3.82 (m, 15 H), 2.76 (m, 1 H), 1.70–1.99 (m, 5 H)。

実施例7(153):1-[4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.37 (m, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 3.26–3.78 (m, 15 H), 2.75 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.74–1.97 (m, 5 H)。

実施例7(154):1-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71–1.99 (m, 5 H), 2.76 (m, 1 H), 3.26–3.81 (m, 15 H), 4.47 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.06 (d, 2 H), 8.68 (m, 1 H), 10.28 (m, 1 H)。

実施例7(155):1-[4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.68–1.99 (m, 5 H), 2.28–2.39 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 3.24–3.81 (m, 15 H), 4.45 (m, 1 H), 7.32–7.46 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.65–7.76 (m, 1 H), 7.79–7.93 (m, 1 H), 8.66 (brs, 1 H), 10.30 (brs, 1 H)。

実施例7(156):1-{4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71–2.00 (m, 5 H), 2.76 (m, 1 H), 3.26–3.85 (m, 15 H), 4.46 (m, 1 H)

, 7.41 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.68 (m, 1 H), 10.27 (m, 1 H)。

実施例7(157):1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1,2,3,4-  
テトラヒドロキノキサリン 4-メチルベンゼンスルホナート

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.30 (m, 1 H), 8.66 (m, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 7.40–7.52 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.04–7.16 (m, 3 H), 6.65 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.13–4.14 (m, 12 H), 2.28 (s, 3 H), 2.24 (d, 3 H), 1.65–1.97 (m, 5 H)。

実施例7(158):4-[2-(4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベニゾニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.97 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 2.69–2.83 (m, 1 H), 3.26–3.79 (m, 15 H), 4.40–4.56 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 8.04 (d, 2 H), 8.63–8.84 (m, 1 H), 9.29–9.44 (m, 1 H)。

実施例7(159):3-[2-(4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベニゾニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

TLC:Rf 0.29 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.97 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 2.69–2.84 (m, 1 H), 3.25–3.80 (m, 15 H), 4.40–4.54 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.64–8.83 (m, 1 H), 9.28–9.43 (m, 1 H)。

実施例7(160):1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラシン 塩酸塩

TLC:Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.73–2.01 (m, 5 H), 2.68–2.88 (m, 1 H), 3.26–3.76 (m, 15 H), 4.39–4.50 (m, 1 H), 7.07–7.17 (m, 1 H), 7.37–7.47 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.61–7.73 (m, 2 H), 8.57–8.78 (m, 1 H), 10.13–10.32 (m, 1 H)。

実施例7(161):1-[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72–1.99 (m, 5 H), 2.65–2.84 (m, 1 H), 3.25–3.76 (m, 15 H), 4.37–4.53 (m, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 8.56–8.79 (m, 1 H), 10.07–10.32 (m, 1 H)。

実施例7(162):1-[4-(2-メキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.69–2.00 (m, 5 H), 2.67–2.88 (m, 1 H), 3.26–3.77 (m, 15 H), 3.88 (s, 3 H), 4.38–4.55 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.25–7.32 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 8.60–8.78 (m, 1 H), 10.25–10.50 (m, 1 H)。

実施例7(163):1-[4-(2-ナフチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.70–2.00 (m, 5 H), 2.66–2.91 (m, 1 H), 3.22–3.86 (m, 15 H), 4.37–4.56 (m, 1 H), 7.42–7.57 (m, 3 H), 7.82–8.08 (m, 4 H), 8.40 (s, 1 H), 8.61–8.76 (m, 1 H), 10.31–10.48 (m, 1 H)。

実施例7(164):1-[4-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.26 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.74–1.99 (m, 5 H), 2.69–2.82 (m, 1 H), 3.23–3.83 (m, 15 H), 4.35–4.55 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.50–7.78 (m, 3 H), 8.55–8.80 (m, 1 H), 10.18–10.48 (m, 1 H)。

実施例7(165):(2S)-2-メチル-1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール=9:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.97–1.34 (m, 3 H), 1.66–2.01 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59–2.80 (m, 1 H), 2.80–3.06 (m, 1 H), 3.19–3.75 (m, 10 H), 3.79–4.12 (m, 2 H), 4.14–4.39 (m, 1 H), 4.35–4.53 (m, 1 H), 8.46–8.97 (m, 1 H), 10.28–10.81 (m, 1 H)。

実施例7(166):1-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=4:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.33–10.50 (m, 1 H), 8.56–8.74 (m, 1 H), 4.34–4.54 (m, 1 H), 3.23–3.73 (m, 11 H), 2.66–2.94 (m, 5 H), 2.62 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.71–1.96 (m, 5 H)。

実施例7(167):1-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=4:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.14–10.35 (m, 1 H), 8.56–8.76 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.31–4.54 (m, 1 H), 3.22–3.76 (m, 11 H), 2.92–3.20 (m, 4 H), 2.64–2.81 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.69–2.01 (m, 5 H)。

実施例7(168):1-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1,3-チアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=4:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.12–10.36 (m, 1 H), 8.59–8.75 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.35–4.53 (m, 1 H), 2.95–3.77 (m, 15 H), 2.64–2.82 (m, 1 H), 1.69–1.95 (m, 5 H)

。

実施例7(169):1-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.15–10.33 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.59–8.72 (m, 1 H), 4.34–4.54 (m, 1 H), 3.21–3.75 (m, 11 H), 2.62–2.94 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 1.72–1.95 (m, 5 H)。

実施例7(170):エチル 2-[2-(4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾアート 塩酸塩

TLC:Rf 0.36 (塩化メチレン:メタノール=5:1)

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.11 (t, 3 H), 1.73–1.96 (m, 5 H), 2.69–2.81 (m, 1 H), 3.26–3.75 (m, 1 H), 4.13 (q, 2 H), 4.38–4.52 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.37–7.45 (m, 1 H), 7.48–7.56 (m, 2 H), 7.60–7.67 (m, 1 H), 8.56–8.78 (m, 1 H), 10.13–10.30 (m, 1 H)。

実施例7(171):1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン二塩酸塩

TLC:Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 14.49 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.15–7.58 (m, 7 H), 5.27 (s, 2 H), 4.26–4.57 (m, 1 H), 3.05–3.88 (m, 15 H), 2.61–2.81 (m, 1 H), 1.53–2.12 (m, 5 H)。

実施例7(172):(2R)-2-メチル-1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.43 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 3.79–4.57 (m, 4 H), 3.19–3.77 (m, 10 H), 2.63–3.12 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.57–2.07 (m, 5 H), 0.92–1.27 (m, 3 H)。

実施例7(173):1-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-

ピロリジニルカルボニル)－3－ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 二塩酸塩

TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=8:2:0. 1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 13.07 (s, 2 H), 10.29 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 4.20–4.67 (m, 1 H), 3.14–3.90 (m, 15 H), 2.56–2.91 (m, 1 H), 1.55–2.09 (m, 5 H)。

実施例7(174):1－[3－メチル－1－(2－ピリジニル)－1H－ピラゾール－5－イル]－4－{[(3S, 5S)－5－(1－ピロリジニルカルボニル)－3－ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール:トリエチルアミン=8:2:0. 1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 10.13–10.48 (m, 1 H), 8.56–8.77 (m, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 7.87–8.00 (m, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.27–7.42 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.32–4.50 (m, 1 H), 3.24–3.78 (m, 11 H), 2.83–3.10 (m, 4 H), 2.64–2.80 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.69–1.99 (m, 5 H)。

実施例7(175):1－{[(2S, 3S, 5S)－2－メチル－5－(1, 3－チアゾリジン－3－イルカルボニル)－3－ピロリジニル]カルボニル}－4－(1, 2, 4－チアジアゾール－5－イル)ピペラジン

TLC:Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=20:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.97 (s, 1H), 4.38–4.72 (m, 3H), 3.33–4.08 (m, 12H), 2.94–3.16 (m, 2 H), 2.20–2.44 (m, 2H), 1.16 (d, 3H)。

実施例7(176):(3S, 5S)－N－(4－ニトロフェニル)－5－(1－ピロリジニルカルボニル)－3－ピロリジンカルボキシアミド 塩酸塩

TLC:Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.18–8.25 (m, 2 H), 7.80–7.87 (m, 2 H), 4.82–4.89 (m, 3 H), 4.55–4.70 (m, 1 H), 3.40–3.82 (m, 7 H), 2.84–3.07 (m, 1 H), 2.14–2.33 (m, 1 H), 1.84–2.11 (m, 4 H)。

実施例7(177):(3S, 5S)－N－(2－ブロモフェニル)－5－(1－ピロリジニルカルボニル)－3－ピロリジンカルボキシアミド 塩酸塩

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.03–8.14 (m, 4 H), 4.83–4.89 (m, 3 H), 4.54–4.74 (m, 1 H), 3.34–3.92

(m, 7 H), 2.82–3.11 (m, 1 H), 2.10–2.39 (m, 1 H), 1.82–2.10 (m, 4 H)。

実施例7(178):(3S, 5S)-N-(5-メチル-2-ピリジニル)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジンカルボキシアミド 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 11.02 (s, 1 H), 9.98–10.24 (m, 1 H), 8.61–8.82 (m, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 4.38–4.62 (m, 1 H), 3.26–3.74 (m, 7 H), 2.67–2.87 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.70–2.12 (m, 5 H)。

実施例7(179):メチル 3-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}アミノ}-2-チオフェンカルボキシラート 塩酸塩

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.98 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 4.77–4.94 (m, 3 H), 4.56–4.74 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.38–3.82 (m, 7 H), 2.87–3.11 (m, 1 H), 2.11–2.33 (m, 1 H), 1.87–2.08 (m, 4 H)。

実施例7(180):(2S)-1-[((2S, 4S, 5S)-5-メチル-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル]-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナ  
上

TLC:Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.53–9.83 (m, 1 H) 8.11–8.41 (m, 1 H) 7.47 (d, 2 H) 7.11 (d, 2 H) 4.81 (dd, 1 H) 4.42–4.64 (m, 1 H) 3.30–4.04 (m, 12 H) 2.54–2.81 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 1.90–2.27 (m, 5 H) 1.18 (d, 3 H)。

実施例7(181):(4R)-3-[((2S, 4S, 5S)-5-メチル-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル]-1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

TLC:Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.55–9.85 (m, 1 H) 8.21–8.54 (m, 1 H) 7.46 (d, 2 H) 7.10 (d, 2 H) 5.33 (t, 1 H) 4.47–4.84 (m, 3 H) 3.29–4.03 (m, 12 H) 2.58–2.84 (m, 1 H) 2.12–2.36 (m,

7 H) 1.06–1.30 (m, 3 H)。

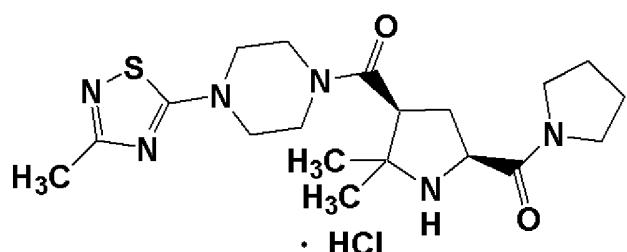
実施例8: (4S)–1–(tert–ブトキシカルボニル)–4–(メキシカルボニル)–5, 5–ジメチル–L–プロリン

(4S)–4–(メキシカルボニル)–5, 5–ジメチル–L–プロリン (200 mg) をテトラヒドロフラン (1.4 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.4 mL) を加え、ジ–tert–ブチル ジカーボナート (244 mg) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液を滴下し、室温で18時間攪拌後、4–ジメチルアミノピリジン (20 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に混合溶媒 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) を加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を1N塩酸でpH2とし、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (159 mg)を得た。

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール = 9:1)。

実施例9: 1–{[(3S, 5S)–2, 2–ジメチル–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–イル]カルボニル}–4–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン 塩酸塩

[0296] [化78]



[0297] 実施例2で製造した化合物の代わりに実施例8で製造した化合物を用いて、実施例3→実施例4→実施例5→実施例6と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する化合物を得た。

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール = 4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.28 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.70–2.03 (m, 4H), 2.09–2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.64–2.83 (m, 1H), 3.18–3.81 (m, 13H), 4.57 (t, 1H), 7.74–8.33 (m, 1H), 9.64–10.34 (m, 1H)。

実施例10: 2–tert–ブチル 4–メチル (2S, 4S, 5S)–5–メチル–2, 4–ピロ

リジンジカルボキシラート

1-ベンジル 2-tert-ブチル 4-メチル (2S)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール-1, 2, 4-トリカルボキシラート(9.5 g)の酢酸(80 mL)溶液に、10%パラジウム炭素(1.2 g)を加え、水素雰囲気下、室温で9時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(1.9 g)を得た。

TLC : Rf 0.07 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例11:(4S, 5S)-4-(メキシカルボニル)-5-メチル-L-プロリン トリフルオロ酢酸塩

実施例10で製造した化合物(1.9 g)を90%トリフルオロ酢酸水溶液(20 mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(2.35 g)を得た。

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)。

実施例12:(4S, 5S)-1-(tert-ブトキカルボニル)-4-(メキシカルボニル)-5-メチル-L-プロリン

実施例11で製造した化合物(2.35 g)をテトラヒドロフラン-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40 mL、1;1)に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボナート(2.56 g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で洗浄した。水層をクエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(2.24 g)を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル)。

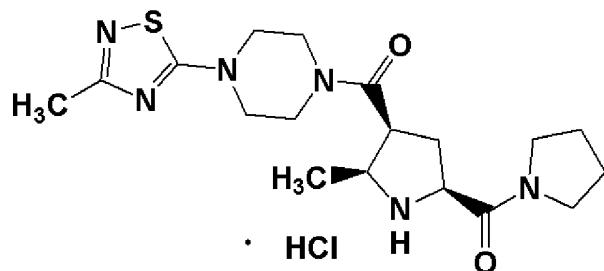
実施例13(1)～実施例13(11)

実施例2で製造した化合物の代わりに実施例12で製造した化合物を用い、ピロリジンまたはその代わりに1, 3-チアゾリジンを用い、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩またはその代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例3→実施例4→実施例5→実施例6と同様の操作に付すことにより、

以下の化合物を得た。なお、実施例13(2)の化合物については、実施例6の工程の代わりにp-トルソル酸を用いてBoc基(tert-ブロトキシカルボニル基)の脱保護反応を行なった。

実施例13(1) : 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

[0298] [化79]



[0299] TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.15 (d, 3H), 1.68–2.00 (m, 4H), 2.12–2.27 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.52–2.67 (m, 1H), 3.18–3.75 (m, 13H), 3.80–4.02 (m, 1H), 4.34–4.55 (m, 1H), 7.89–8.34 (m, 1H), 10.26–10.72 (m, 1H)。

実施例13(2) : (2S, 3S, 5S)-N, N, 2-トリメチル-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 4-メチルベンゼンズルホン酸塩

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.15 (d, 3H), 2.06–2.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.54–2.70 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.01–3.15 (m, 2H), 3.50–3.94 (m, 4H), 4.43 (d, 1H), 4.48–4.76 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.48–9.80 (m, 1H)。

実施例13(3) : 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.16 (d, 3H), 1.69–2.05 (m, 4H), 2.08–2.30 (m, 1H), 2.52–2.70 (m, 1H), 3.24–3.43 (m, 3H), 3.42–3.77 (m, 10H), 3.81–4.05 (m, 1H), 4.11–4.69 (m, 1H), 7.

86–8.20 (m, 2H), 10.41–10.69 (m, 1H)。

実施例13(4):1-[3-(メキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(2S,3S,5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=8:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.15 (d, 3H), 1.70–2.01 (m, 4H), 2.11–2.30 (m, 1H), 2.51–2.67 (m, 1H), 3.24–3.78 (m, 13H), 3.30 (s, 3H), 3.82–4.00 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.37–4.76 (m, 1H), 7.93–8.20 (m, 1H), 10.42–10.70 (m, 1H)。

実施例13(5):1-{[(2S,3S,5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.16 (d, 3H), 1.71–2.01 (m, 4H), 2.11–2.31 (m, 1H), 2.51–2.67 (m, 1H), 3.24–3.41 (m, 3H), 3.42–3.82 (m, 10H), 3.82–4.05 (m, 1H), 4.37–4.54 (m, 1H), 7.91–8.25 (m, 1H), 10.27–10.67 (m, 1H)。

実施例13(6):1-{[(2S,3S,5S)-2-メチル-5-(1,3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.66 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.17 (d, 3H), 2.12–2.34 (m, 1H), 2.54–2.73 (m, 1H), 2.96–3.19 (m, 2H), 3.24–3.99 (m, 12H), 4.36–4.81 (m, 3H), 7.92–8.34 (m, 1H), 10.12–10.57 (m, 1H)。

実施例13(7):1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(2S,3S,5S)-2-メチル-5-(1,3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.11–1.24 (m, 3H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.54–2.70 (m, 1H), 2.99–3.17 (m, 2H), 3.38–3.80 (m, 11H), 3.82–4.00 (m, 1H), 4.38–4.77 (m, 3H), 8.

03–8.23 (m, 1H), 10.37–10.60 (m, 1H)。

実施例13(8):1-[ $(2S, 3S, 5S)-2-$ メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.15 (d, 3H), 1.70–2.01 (m, 4H), 2.09–2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50–2.69 (m, 1H), 3.21–4.10 (m, 14H), 4.35–4.56 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.94–8.19 (m, 1H), 10.39–10.66 (m, 1H)。

実施例13(9):1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.17 (d, 3H), 2.14–2.33 (m, 1H), 2.56–2.69 (m, 1H), 2.99–3.17 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.38–3.81 (m, 11H), 3.82–4.00 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.37–4.79 (m, 3H), 8.01–8.24 (m, 1H), 10.41–10.61 (m, 1H)。

実施例13(10):[2-(4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メタノール 塩酸塩

TLC:Rf 0.11 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=6:1:1);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.15 (d, 3H), 1.68–2.02 (m, 4H), 2.11–2.34 (m, 1H), 2.43–2.69 (m, 1H), 3.22–3.83 (m, 13H), 3.83–4.03 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.31–4.56 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.92–8.19 (m, 1H), 10.44–10.74 (m, 1H)。

実施例13(11):1-[4-(メキシメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=6:1:1);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.16 (d, 3H), 1.71–1.99 (m, 4H), 2.10–2.31 (m, 1H), 2.45–2.69 (m, 1H), 3.21–3.80 (m, 16H), 3.84–4.03 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.35–4.55 (m, 1H), 6.81 (s,

1H), 7.96–8.16 (m, 1H), 10.43–10.70 (m, 1H)。

実施例14:4–ベンジル 1–tert–ブチル 2–メチル (2S)–5–(トリフルオロメチル)–2, 3–ジヒドロ–1H–ピロール–1, 2, 4–トリカルボキシラート

アルゴン雰囲気下、–78°Cでリチウムヘキサメチルジシラジド(1Mテトラヒドロフラン溶液、30 mL)に、5–ベンジル 1–メチル N–(tert–ブトキシカルボニル)–L–グルタメート(5.0 g)のテトラヒドロフラン(14 mL)溶液を滴下し、–78°Cで30分間攪拌した。反応混合物に–78°Cで無水トリフルオロ酢酸(2.4 mL)を滴下し、–78°Cで1時間、水浴で20分間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えてpH3とし、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(28 mL)に溶解し、ピリジン(4.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(3.0 mL)を加え、10時間還流した。反応混合物を室温まで放冷後、水を加え、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出した。有機層を1N塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(2.69 g)を得た。

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例15:(2R, 3S, 5S)–1–(tert–ブトキシカルボニル)–5–(メトキシカルボニル)–2–(トリフルオロメチル)–3–ピロリジンカルボン酸

アルゴン雰囲気下、実施例14で製造した化合物(100 mg)をメタノール(2.3 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(20 mg)を加え、水素置換後、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)でろ過後、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(94 mg)を得た。

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

実施例16:1–tert–ブチル 2–メチル (2S, 4S, 5R)–4–{[4–(3–メチル–1, 2, 4–チアジアゾール–5–イル)ピペラジン–1–イル]カルボニル}–5–(トリフルオロメチル)–1, 2–ピロリジンジカルボキシラート

実施例15で製造した化合物(449 mg)をジクロロメタン(6.6 mL)に溶解し、1–(3–

メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩(507 mg)、N-メチルモルホリン(0.87 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(242 mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(303 mg)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を1N塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(359 mg)を得た。

TLC : Rf 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=1:4)。

実施例17:(4S, 5R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-(トリフルオロメチル)-L-プロリン

実施例16で製造した化合物(280 mg)をメタノール(5.5 mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.1 mL)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水で抽出した。水層を1N塩酸でpH2とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(266 mg)を得た。

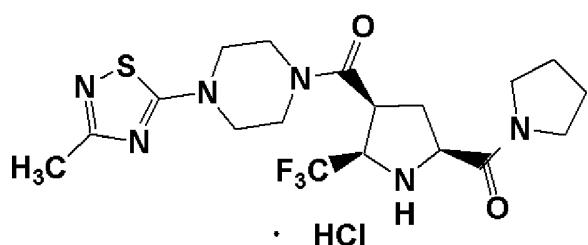
TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル:メタノール=9:1)。

実施例18(1)～実施例18(2)

実施例2で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用い、ピロリジンまたはその代わりに1, 3-チアツリジンを用いて実施例3→実施例6と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例18(1):1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(2R, 3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン 塩酸塩

[0300] [化80]



[0301] TLC : Rf 0.33(酢酸エチル:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.70–1.94 (m, 4H), 2.03–2.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.45–2.47 (m, 1H), 3.23–3.76 (m, 13H), 4.28 (t, 1H), 4.41–4.55 (m, 1H), 4.94–5.51 (m, 2H)。

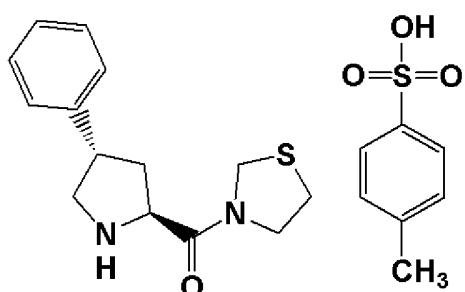
実施例18(2):1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-[(2R,3S,5S)-5-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

TLC : Rf 0.64(酢酸エチル:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.87–2.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50–2.59 (m, 1H), 2.91–3.13 (m, 2H), 3.35–3.94 (m, 11H), 4.11–5.06 (m, 6H)。

実施例19:3-{[(2S,4S)-4-フェニルピロリジン-2-イル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

[0302] [化81]



[0303] 実施例2で製造した化合物の代わりに(4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル-L-プロリンを用い、ピロリジンの代わりに1,3-チアゾリジンを用いて、実施例3と同様の操作に付すことにより、tert-ブチル (2S, 4S)-4-フェニル-2-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)-1-ピロリジンカルボキシラートを得、さらにp-トシリル酸を用いて、Boc基(tert-ブトキシカルボニル基)の脱保護反応を行なうことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.28 (s, 3H), 2.38–2.48 (m, 2H), 2.98–3.24 (m, 3H), 3.37–3.50 (m, 1H), 3.58–3.93 (m, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.58–4.74 (m, 1H), 4.74–4.99 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.23–7.33 (m, 1H), 7.33–7.39 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 8.63–9.01 (m, 1H), 9.45–9.83 (m, 1H)。

実施例20: 2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S)-4-(2-メキシ-2-オキソエチリデン)-1, 2-ピロリジンジカルボキシラート

水素化ナトリウム(0.76 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)懸濁液を0°Cに冷却後、メチルジメチルホスホノアセタート(3.8 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下し、0°Cで10分間攪拌した。2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S)-4-オキソ-1, 2-ピロリジンジカルボキシラート(5.3 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を0°Cに冷却後、先で調整した溶液を滴下し、0°Cで10分間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(3.7 g)を得た。

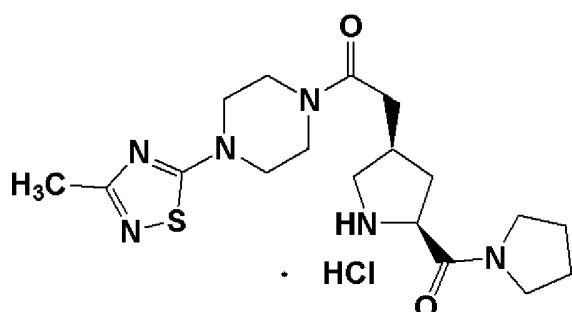
TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル:メタノール=20:1)。

実施例21: (4R)-1-(tert-ブキシカルボニル)-4-(2-メキシ-2-オキソエチル)-L-プロリン

実施例20で製造した化合物(18.7 g)をメタノール(200 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(3.8 g)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を混合溶媒(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(11.8 g)を得た。

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル:メタノール=10:1)。

実施例22: 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3R, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]アセチル}ピペラジン 塩酸塩



[0305] 実施例3で製造した化合物の代わりに実施例21で製造した化合物を用いて、実施例16→実施例17→実施例3→実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.31–1.55 (m, 1H), 1.67–2.00 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.54–2.73 (m, 3H), 2.77–2.92 (m, 1H), 3.20–3.76 (m, 14H), 4.30–4.51 (m, 1H), 8.25–8.80 (m, 1H), 9.78–10.23 (m, 1H)。

実施例23:1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-4-(3-ヒドロキシプロパー-1-イソ-1-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシラート

メチル (2S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-2,5-ジヒドロ-1H'-ピロールカルボキシラート(5.96g)のTHF(32mL)溶液に、トリエチルアミン(10.5mL)、ヨウ化銅(I)(908mg)、二塩化ビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)(1.12 g)、プロパルギルアルコール(1.85 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(4.67 g)を得た。

TLC:Rf 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例24:1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

実施例23で製造した化合物(4.65g)のメタノール(33mL)溶液に10%パラジウム-炭素(500mg)を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応

混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(4.38g)を得た。

TLC:Rf 0.19 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

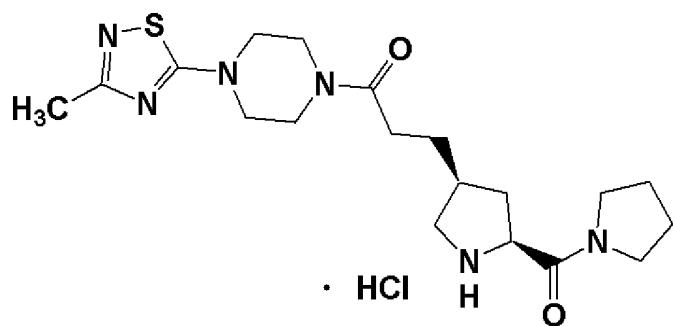
実施例25:3-[*(3S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]プロパン酸*

実施例24で製造した化合物(497 mg)のアセトニトリル(8.7mL)溶液に、テンポ試薬(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル)(3mg)およびpH 6.86リン酸緩衝液(1mL)を加え、混合物を35°Cで攪拌した。反応混合物に2M亜塩素酸ナトリウム水溶液(1.73mL)および12%次亜塩素酸ナトリウム水溶液数滴をそれぞれ数回に分けて同時に滴下し、混合物をさらに2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびtert-ブチルメチルエーテルを加え抽出した。水層を1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物(451 mg)を得た。

TLC:Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)。

実施例26:1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{3-[*(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]プロパノイル}ピペラジン 塩酸塩*

[0306] [化83]



[0307] 実施例15で製造した化合物の代わりに実施例25で製造した化合物を用いて、実施例16→実施例17→実施例3→実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=17:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.25–1.47 (m, 1H), 1.50–1.71 (m, 2H), 1.71–1.96 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.53–2.71 (m, 1H), 2.70–2.95 (m, 1H), 3.27–3.77 (m, 14H), 4.23–4.47 (m, 1H), 8.34–8.63 (m, 1H), 9.91–10.29 (m, 1H)。

実施例27:tert-ブチル (2S, 4R)-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(852mg)をジクロロメタン(6mL)に溶解させ、ピリジン(0.27mL)とジメチルアミノピリジン(18mg)を加えて氷冷した。この溶液にトルエンスルホニルクロリド(572mg)を加えた後、室温下で17時間攪拌した。ジメチルアミノピリジン(54mg)およびトルエンスルホニルクロリド(1.72g)を追加して、室温下でさらに54時間攪拌した。その反応液を酢酸エチルで希釈して、10%クエン酸溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製することにより以下の物性値を有する標題化合物(1.15g)を得た。

TLC:Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.35–1.45 (m, 9 H), 1.76–2.05 (m, 4 H), 2.13–2.56 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.25–3.92 (m, 6 H), 4.45–4.70 (m, 1 H), 4.97–5.24 (m, 1 H), 7.31–7.45 (m, 2 H), 7.69–7.90 (m, 2 H)。

実施例28:tert-ブチル (2S, 4S)-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

水素化ナトリウム(80mg)をジメチルホルムアミド(2mL)に懸濁させ氷冷した。この懸濁液にピリジン-4-オール(190mg)を加えて30分攪拌した後、室温下でさらに1時間攪拌した。発泡が生成しなくなったのを確認した後、実施例27で得られた化合物(438mg)を加えて、50°Cで4時間攪拌した。その反応液をジクロロメタンで希釈して、水を加えて抽出した。水層に再度ジクロロメタンを加えて抽出して、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1)で精製することによって以下の物性

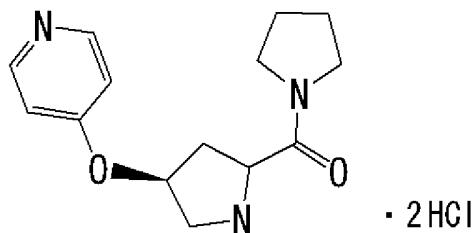
値を有する標題化合物(216mg)を得た。

TLC:Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.35–1.52 (m, 9 H), 1.75–2.08 (m, 4 H), 2.08–2.27 (m, 1 H), 2.63–2.80 (m, 1 H), 3.27–3.77 (m, 5 H), 3.97–4.22 (m, 1 H), 4.45–4.67 (m, 1 H), 4.88–5.05 (m, 1 H), 6.79 (d, 2 H), 8.42 (d, 2 H)。

実施例29:4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]オキシ}ピリジン 二塩酸塩

[0308] [化84]



[0309] 実施例28で製造した化合物(36mg)をジオキサン(0. 2mL)に溶解して、4M-塩化水素ジオキサン溶液(0. 2mL)を加えた。室温下で1時間半攪拌した後、反応液を濃縮して、メタノールで2回共沸することによって以下の物性値を有する本発明化合物(34mg)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.29 (塩化メチレン:メタノール:トリエチルアミン=8:2:0. 1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71–2.01 (m, 4 H), 2.12–2.27 (m, 1 H), 2.93–3.08 (m, 1 H), 3.25–3.75 (m, 6 H), 4.54–4.67 (m, 1 H), 5.52–5.64 (m, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 8.78 (d, 2 H), 8.82–9.04 (m, 1 H), 10.81–11.16 (m, 1 H)。

実施例30

実施例28で製造した化合物(150mg)をメタノール(2mL)および酢酸(0. 2mL)の混合液に溶解させ、酸化白金(60mg)を加えた。4気圧の水素雰囲気下で26時間攪拌した後、その反応液をセライトでろ過して、セライトをメタノールで洗浄した。そのろ液を濃縮した後、得られた残渣をエタノール(1mL)に溶解して、5-クロロ-3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール(7mg)とトリエチルアミン(0. 12mL)を加えて、室温下で19時間攪拌した。その反応液を濃縮して、得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1→ジクロロメタン:酢酸エチル:酢酸=10:2

:1)で精製することによって以下の物性値を有する化合物A(12mg)と化合物B(37mg)を得た。

化合物A:tert-ブチル (4S)-4-{[1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

TLC:Rf 0.64(ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.36-1.52 (m, 9 H), 1.63-2.10 (m, 9 H), 2.40 (s, 3 H), 2.43-2.53 (m, 1 H), 3.27-3.75 (m, 10 H), 3.76-3.96 (m, 1 H), 4.09-4.22 (m, 1 H), 4.28-4.49 (m, 1 H)。

化合物B:tert-ブチル (2S,4S)-4-{(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

TLC:Rf 0.51(ジクロロメタン:酢酸エチル:酢酸=10:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.36-1.48 (m, 9 H), 1.51-1.69 (m, 2 H), 1.76-2.04 (m, 7 H), 2.04-2.19 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.39-2.53 (m, 1 H), 2.60-2.73 (m, 2 H), 3.24-3.75 (m, 6 H), 3.76-3.94 (m, 1 H), 4.03-4.18 (m, 1 H), 4.27-4.47 (m, 1 H)。

実施例31:1-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]オキシ}ピペリジン 塩酸塩

実施例30で製造した化合物A(12mg)をジオキサン(0.1mL)に溶解して、4M-塩化水素ジオキサン溶液(0.1mL)を加えた。室温下で14時間攪拌した後、反応液を濃縮して、メタノールで3回共沸することによって以下の物性値を有する本発明化合物(9.5mg)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.57(ジクロロメタン:酢酸エチル:酢酸=10:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.62-2.12 (m, 8 H) 2.13-2.26 (m, 1 H) 2.35-2.40 (m, 3 H) 2.62-2.79 (m, 1 H) 3.35-3.63 (m, 9 H) 3.63-3.87 (m, 2 H) 4.46-4.59 (m, 2 H)。

実施例31(1):1-メチル-4-{[(3S,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]オキシ}ピペリジン 二塩酸塩

実施例30で製造した化合物Aの代わりに、化合物B(37mg)を用いて実施例31と

同様の方法により、以下の物性値を有する本発明化合物(28mg)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.18 (塩化メチレン:メタノール:トリエチルアミン=8:2:0.1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.52–2.13 (m, 9 H), 2.55–2.81 (m, 4 H), 2.79–3.03 (m, 2 H), 3.05–3.75 (m, 9 H), 4.26–4.49 (m, 2 H), 8.41–8.66 (m, 1 H), 10.30–10.52 (m, 1 H), 10.68–11.02 (m, 1 H)。

実施例32:tert–ブチル (2S, 4S)–4–(ヒドロキシメチル)–2–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–1–カルボキシラート

(3S, 5S)–1–(tert–ブトキシカルボニル)–5–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–3–カルボン酸(3.12g)をジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.75mL)と無水炭酸カリウム(1.66g)を加えて、室温下で3時間攪拌した。その反応液を酢酸エチルで希釈して、その有機層を水で3回、飽和食塩水で順次洗浄した。続いて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン(20mL)を加えて氷冷した。水素化ホウ素リチウム(327mg)を加えて室温下に戻し、14時間攪拌した後、ジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて1時間攪拌した。その有機層を抽出して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製することによって以下の物性値を有する標題化合物(2.87g)を得た。

TLC:Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.33–1.51 (m, 9 H), 1.69–2.09 (m, 5 H), 2.31–2.60 (m, 2 H), 3.32–3.85 (m, 8 H), 4.34–4.56 (m, 1 H)。

実施例33: tert–ブチル (2S, 4S)–4–[(ピリジン–3–イルオキシ)メチル]–2–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–1–カルボキシラート

実施例32で製造した化合物(30mg)とピリジン–3–オール(19mg)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解して、PS–トリフェニルホスフィン樹脂(2.21mmol/g, 90mg)とジエチルアゾジカルボキシラート(0.1mL)を加えて、室温下で15時間振とうした。続いて、MP–カーボネート樹脂(3.14mmol/g, 160mg)を加えて、2時間振と

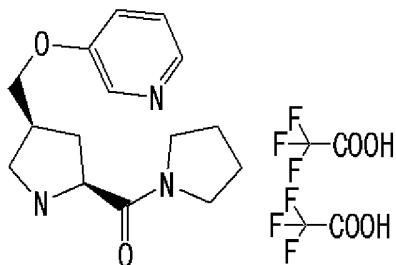
うした。その後、樹脂でろ過して、酢酸エチルで洗浄した。そのろ液を濃縮した後、得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=95:5→1:1)で精製することによって以下の物性値を有する標題化合物(13mg)を得た。

TLC:Rf 0.53(ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.35–1.54 (m, 9 H), 1.72–2.11 (m, 5 H), 2.39–2.56 (m, 1 H), 2.60–2.85 (m, 1 H), 3.30–3.92 (m, 6 H), 3.93–4.18 (m, 2 H), 4.36–4.63 (m, 1 H), 7.12–7.25 (m, 2 H), 8.17–8.34 (m, 2 H)。

実施例34:3-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メキシ}ピリジン ビス(トリフルオロアセタート)

[0310] [化85]



[0311] 実施例33で製造した化合物(13mg)に20%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液(0.5mL)を加えて、室温下で2時間半攪拌した後、反応液を濃縮した。続いて、メタノールで2回共沸することによって以下の物性値を有する本発明化合物(18mg)を油状物として得た。

TLC:Rf 0.09 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.84–2.10 (m, 5 H), 2.71–2.89 (m, 1 H), 3.04–3.19 (m, 1 H), 3.30–3.79 (m, 6 H), 4.15–4.31 (m, 2 H), 4.75 (t, 1 H), 7.72–7.82 (m, 1 H), 7.86–7.93 (m, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H)。

実施例34(1)～実施例34(9)

実施例33におけるピリジン-3-オールの代わりに、相当するフェノールを用いて、実施例33および実施例34と同様の操作に付すことにより以下の化合物を得た。

実施例34(1):3-クロロ-5-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メキシ}ピリジン ビス(トリフルオロアセタート)

TLC:Rf 0.27 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.81–2.18 (m, 5 H), 2.73–2.93 (m, 1 H), 3.06–3.22 (m, 1 H), 3.29–3.67 (m, 5 H), 3.73–3.85 (m, 1 H), 4.14–4.28 (m, 2 H), 4.70–4.87 (m, 1 H), 7.71 (t, 1 H), 7.90–8.16 (m, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 10.37–10.71 (m, 1 H)。

実施例34(2):2–メチル–5–{[(3S, 5S)–5–(1–ピロリジニルカルボニル)–3–ピロリジニル]メトキシ]ピリジン ビス(トリフルオロアセタート)

TLC:Rf 0.09 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.81–2.11 (m, 5 H), 2.71–2.86 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.03–3.17 (m, 1 H), 3.30–3.66 (m, 5 H), 3.72 (dd, 1 H), 4.13–4.27 (m, 2 H), 4.73 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 8.57 (d, 1 H)。

実施例34(3):(2S, 4S)–4–{[4–(メチルスルホニル)フェノキシ]メチル}–2–(1–ピロリジニルカルボニル)ピロリジン トリフルオロアセタート

TLC:Rf 0.29 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.82–2.13 (m, 5 H), 2.71–2.88 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.06–3.14 (m, 1 H), 3.28–3.65 (m, 5 H), 3.71–3.84 (m, 1 H), 4.02–4.17 (m, 2 H), 4.67–4.85 (m, 1 H), 7.00 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H), 7.87–7.96 (m, 1 H), 10.30–10.59 (m, 1 H)。

実施例34(4):(2S, 4S)–4–{[2–(メチルスルホニル)フェノキシ]メチル}–2–(1–ピロリジニルカルボニル)ピロリジン トリフルオロアセタート

実施例33におけるピリジン–3–オールの代わりに、2–(メチルチオ)フェノールを用いて、実施例33および実施例34と同様の操作に付した。得られた化合物(19mg)を塩化メチレン(0.5mL)に溶解して、メタクロロ過安息香酸(30mg)を加えた。1時間後、反応液にジメチルスルホキシド(8 μL)を加えて、30分攪拌した後、その反応液を酢酸エチルと飽和重曹水で抽出した。その有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた化合物を実施例34と同様の操作に付すことにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.81–2.11 (m, 4 H), 2.11–2.29 (m, 1 H), 2.71–2.89 (m, 1 H), 3.09–3.2

0 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.32–3.63 (m, 5 H), 3.74–3.86 (m, 1 H), 4.14–4.31 (m, 2 H), 4.68–4.85 (m, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.57–7.67 (m, 1 H), 7.83–7.98 (dd, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 10.24–10.41 (m, 1 H)。

実施例34(5):(2S, 4S)-4-[ (2, 3-ジメチルオキシフェノキシ)メチル]-2-(1-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン

実施例32で製造した化合物(15mg)と2, 3-ジメチルオキシフェノール(15mg)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解して、PS-トリフェニルホスフィン樹脂(2. 21mmol/g, 45mg)とジエチルアゾジカルボキシラート(0. 05mL)を加えて、室温下で15時間振とうした。続いて、MP-カーボネート樹脂(3. 14mmol/g, 80mg)を加えて、2時間振とうした。その後、ろ液を濃縮して得られた残渣に塩化メチレン(1mL)とMP-トルエンスルホン酸樹脂(1. 46mmol/g, 103mg)を加えて室温下で19時間振とうした。その反応液を濃縮して、イソプロピルアルコール(0. 5mL)を加えて50°C下で3時間振とうした。続いて、MP-トルエンスルホン酸樹脂をろ取して、ジクロロメタンで洗浄した。乾燥して得られたMP-トルエンスルホン酸樹脂に10%アンモニア-メタノール溶液(1mL)を加えて1時間振とうした。その後、樹脂をろ過してメタノールで洗浄して、ろ液を濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物(10mg)を油状物として得た。

TLC:Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.46–1.62 (m, 1 H), 1.77–2.06 (m, 4 H), 2.31–2.48 (m, 1 H), 2.69–2.82 (m, 1 H), 3.04–3.22 (m, 2 H), 3.33–3.62 (m, 4 H), 3.77–4.03 (m, 9 H), 6.52–6.65 (m, 2 H), 6.89–7.02 (m, 2 H)。

実施例34(6):(2S, 4S)-4-[ (2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェノキシ)メチル]-2-(1-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン

TLC:Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.51–1.66 (m, 1 H), 1.80–2.12 (m, 4 H), 2.32–2.48 (m, 1 H), 2.62–2.91 (m, 1 H), 3.00–3.25 (m, 2 H), 3.33–3.64 (m, 4 H), 3.79–4.05 (m, 3 H), 6.36–6.70 (m, 2 H)。

実施例34(7):4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニ

ル]メキシ}ベンゾニトリル

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.37–1.63 (m, 1 H), 1.79–2.08 (m, 4 H), 2.27–2.79 (m, 3 H), 3.00–3.20 (m, 2 H), 3.33–3.61 (m, 4 H), 3.79–4.03 (m, 3 H), 6.88–6.98 (m, 2 H), 7.53–7.61 (m, 2 H)。

実施例34(8):(2S, 4S)–4–[(2, 5–ジクロロフェノキシ)メチル]–2–(1–ピロリジニルカルボニル)ピロリジン

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.47–1.64 (m, 1 H), 1.75–2.07 (m, 4 H), 2.26–2.85 (m, 3 H), 3.00–3.24 (m, 2 H), 3.29–3.65 (m, 4 H), 3.77–4.05 (m, 3 H), 6.82–6.95 (m, 2 H), 7.22–7.28 (m, 1 H)。

実施例34(9):(2S, 4S)–4–[(3, 5–ジメキシフェノキシ)メチル]–2–(1–ピロリジニルカルボニル)ピロリジン

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.40–1.60 (m, 1 H), 1.76–2.08 (m, 4 H), 2.21–2.78 (m, 3 H), 2.88–3.22 (m, 2 H), 3.30–3.67 (m, 4 H), 3.67–3.96 (m, 8 H), 4.00–4.34 (m, 1 H), 6.00–6.18 (m, 3 H)。

実施例35:tert–ブチル (2S, 4S)–4–ホルミル–2–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ピロリジン–1–カルボキシラート

オキサリルクロリド(0. 174mL)をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、–78°Cに冷却した。ジメチルスルホキシド(0. 284mL)をゆっくり滴下して、5分間攪拌した後、実施例32で製造した化合物(300mg)をジクロロメタン(6mL)に溶解した溶液をゆっくり滴下した。続いて、2時間攪拌した後、N–メチルモルホリン(0. 88mL)を加えて、–20°Cまで上昇させて30分攪拌した。その反応液を酢酸エチルで希釈して、10%クエン酸溶液を加えることにより反応を停止させた。その水層を酢酸エチルでさらに2回抽出して有機層を合わせた。さらに、飽和食塩水で洗浄および無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮することにより以下の物性値を有する標題化合物(291mg)を得た。

TLC:Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.37–1.56 (m, 9 H), 1.73–2.09 (m, 4 H), 2.25–2.42 (m, 2 H), 2.81–3.01 (m, 1 H), 3.30–3.96 (m, 5 H), 3.93–4.07 (m, 1 H), 4.36–4.61 (m, 1 H), 9.68 (s, 1 H)。

実施例36:tert-ブチル (2S, 4R)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

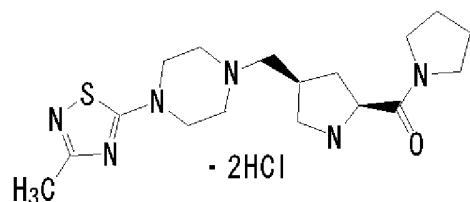
実施例35で製造した化合物(290mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解した溶解液に、1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン塩酸塩(216mg)をジクロロメタン5mLに懸濁して、さらに、N-メチルモルホリン(0.18mL)を加えた懸濁液を加えて15分攪拌した。この反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(312mg)を加えて室温下で40分攪拌した。さらに、この反応液に水を加えて発泡が生成しなくなったのを確認した後、反応液をジクロロメタンで希釈して抽出した。水層に再度ジクロロメタンを加えて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1)で精製することにより以下の物性値を有する標題化合物(317mg)を得た。

TLC:Rf 0.55 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=20:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.35–1.53 (m, 9 H), 1.74–2.12 (m, 5 H), 2.26–2.61 (m, 11 H), 3.13–3.87 (m, 10 H), 4.20–4.61 (m, 1 H)。

実施例37:1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}ピペラジン二塩酸塩

[0312] [化86]



[0313] 実施例36で製造した化合物(309mg)をジオキサン(2mL)に懸濁して、4M-塩化水素ジオキサン溶液(2mL)を加えた。室温下で17時間半攪拌した後、反応液を濃縮して、アセトニトリルで1回共沸した。得られた残渣をアセトニトリルでデカンテーションさせた後、乾燥することによって以下の物性値を有する本発明化合物(286mg)

)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.28 (塩化メチレン:メタノール:トリエチルアミン=8:2:0.1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.55–2.06 (m, 5 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68–2.98 (m, 2 H), 3.00–4.02 (m, 1  
6 H), 4.30–4.59 (m, 1 H), 8.55–8.84 (m, 1 H), 10.41–10.68 (m, 1 H), 11.70–12.11 (m, 1 H)。

実施例38:tert-ブチル (2S)-4-[({2-[(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ]エチル}アミノ)メチル]2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例35で製造した化合物(300mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解した溶解液に、N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)エタン-1,2-ジアミン塩酸塩(222mg)をジクロロメタン(5mL)に懸濁して、さらに、N-メチルモルホリン(0.18mL)を添加した懸濁液を加えて15分攪拌した。この反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(312mg)を加えて室温下で3時間攪拌した。その反応液に水を加えて発泡が生成しなくなったのを確認した後、反応液をジクロロメタンで希釈して、炭酸水素ナトリウムを加え、水層を塩基性にして抽出した。その水層に再度ジクロロメタンを加えて抽出して有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→ジクロロメタン:メタノール=10:1→8:2)で精製することによって以下の物性値を有する標題化合物(85mg)を得た。

TLC:Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=20:2:1);  
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.34–1.51 (m, 9 H), 1.56–2.15 (m, 6 H), 2.28–2.38 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.56–2.94 (m, 4 H), 3.12–3.83 (m, 9 H), 4.22–4.70 (m, 1 H), 6.95–7.21 (m, 1 H)。  
◦

実施例39

実施例38で製造した化合物(81mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解して、トリエチルアミン(56 μL)を加えて–78°Cに冷却した。これにクロロアセチルクロリド(20 μL)を加えて4時間攪拌した後、この反応液をジクロロメタンで希釈して、さらに、飽和重曹水を加えて抽出した。水層に再度ジクロロメタンを加えて抽出し、有機層を合わせ

て無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解して、無水炭酸カリウム(62mg)を加えて室温下で14時間攪拌した。この反応液をジクロロメタンで希釈して、さらに水を加えて抽出した。水層に再度ジクロロメタンを加えて抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をTLCプレート(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製することにより以下の物性値を有する化合物C(58mg)と化合物D(14mg)を得た。

化合物C:tert-ブチル (2S, 4R)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]メチル}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

TLC:Rf 0.70(ジクロロメタン:メタノール:酢酸=20:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.32–1.53 (m, 9 H), 1.60–2.12 (m, 5 H), 2.27–2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.56–2.79 (m, 1 H), 3.17–3.88 (m, 12 H), 4.08 (s, 2 H), 4.30–4.55 (m, 1 H)。

化合物D:tert-ブチル (2S, 4S)-4-{[4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]メチル}-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

TLC:Rf 0.74(ジクロロメタン:メタノール:酢酸=20:2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.36–1.50 (m, 9 H), 1.77–2.14 (m, 5 H), 2.44 (s, 3 H), 2.73–2.95 (m, 1 H), 3.09–3.92 (m, 13 H), 4.10 (s, 2 H), 4.43–4.66 (m, 1 H)。

実施例40:4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}-2-ピペラジン 塩酸塩

実施例39で製造した化合物C(58mg)に4M-塩化水素ジオキサン溶液(0.5mL)を加えて室温下で2時間半攪拌した。この反応液を濃縮してメタノールで2回共沸することにより以下の物性値を有する本発明化合物(45mg)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.13 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.43–1.58 (m, 1 H), 1.72–1.96 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.52–2.79 (m, 2 H), 2.86–3.06 (m, 1 H), 3.24–3.59 (m, 9 H), 3.67–3.78 (m, 2 H), 3.98–4.15 (m, 2 H), 4.29–4.46 (m, 1 H), 8.49–8.67 (m, 1 H), 10.01–10.36 (m, 1 H)。

実施例40(1):4-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-1-{[(3R,5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}-2-ピペラジン-塩酸塩

実施例39で製造した化合物Dについて実施例40と同様の操作に付すことにより以下の物性値を有する本発明化合物(12mg)を非晶質として得た。

TLC:Rf 0.13(酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71–2.21 (m, 5 H), 2.30 (s, 3 H), 2.54–2.72 (m, 1 H), 2.84–3.04 (m, 1 H), 3.25–3.82 (m, 12 H), 4.06 (s, 2 H), 4.34–4.45 (m, 1 H), 8.44–8.62 (m, 1 H), 9.96–10.16 (m, 1 H)。

実施例41:tert-ブチル (2S, 3S, 5S)-5-{[(4R)-4-カルバモイル-1,3-チアジン-3-イル]カルボニル}-2-メチル-3-{[4-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-yl)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-1-カルボキシラート

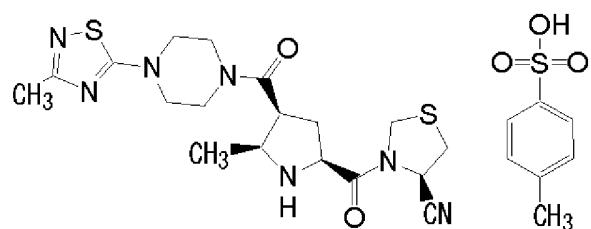
実施例15で製造した化合物の代わりに(3S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メキシカルボニル)-2-メチルピロリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例16→17と同様の操作に付して得られた化合物(300mg)をジクロロメタン(1.4 mL)に溶解し、N-メチルモルホリン(0.18mL)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(125mg)を加えて、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層をクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製した。得られた化合物をジメチルホルムアミド(0.7mL)に溶解して、(4R)-1,3-チアジン-4-カルボキシアミド(138mg)およびN-メチルモルホリン(0.18mL)を加えて、60°Cで16時間攪拌した。その反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製することにより以下の物性値を有する標題明化合物(100mg)を得た。

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.14–1.30 (m, 3 H), 1.34–1.52 (m, 9 H), 2.09–2.38 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.54–2.78 (m, 1 H), 3.11–3.42 (m, 1 H), 3.39–3.85 (m, 9 H), 4.01–5.49 (m, 6 H), 5.52–8.04 (m, 2 H)。

実施例42: (4R)-3-[((2S, 4S, 5S)-5-メチル-4-{[4-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル]-1,3-チアゾリシン-4-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

[0314] [化87]



[0315] 実施例41で製造した化合物をテトラヒドロフラン(0.9mL)に溶解して、ピリジン(0.07mL)を加えて0°Cに冷却し、無水トリフルオロ酢酸(0.03mL)を加えて0°Cで1時間攪拌した。その反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製することによって得られた化合物を、p-トルエンスルホン酸を用いたBoc基(tert-ブキカルボニル基)脱保護反応に付すことにより以下の物性値を有する本発明化合物(43mg)を得た。

TLC:Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.55–9.85 (m, 1 H), 8.21–8.54 (m, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 5.33 (t, 1 H), 4.47–4.84 (m, 3 H), 3.29–4.03 (m, 12 H), 2.58–2.84 (m, 1 H), 2.12–2.36 (m, 7 H), 1.06–1.30 (m, 3 H)。

実施例42: (2S)-1-[((2S, 4S, 5S)-5-メチル-4-{[4-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル]-2-ピロリジンカルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

(4R)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキシアミドの代わりに(2S)-ピロリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例41と同様の操作に付すことによって得られた化合物を、p-トシル酸を用いたBoc基(tert-ブトキカルボニル基)脱保護反応に付すことにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.53–9.83 (m, 1 H), 8.11–8.41 (m, 1 H), 7.47 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 4.81 (dd, 1 H), 4.42–4.64 (m, 1 H), 3.30–4.04 (m, 12 H), 2.54–2.81 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.90–2.27 (m, 5 H), 1.18 (d, 3 H)。

### 生物学的実施例

#### 実験例1 DPP4活性阻害実験

DPP4活性阻害実験は以下の方法に従って行った。DPP4は、ヒト血漿から硫安分画、弱陰イオン交換クロマトグラフィーおよびゲル濾過クロマトグラフィーにより粗精製した。基質となる60 μ mol/l Gly-Pro-MC(グリシルプロリル-7-アミド-4-メチルクマリン)水溶液(50 μ l)、本発明化合物(10 μ l)および蒸留水(20 μ l)を混合し、次いで0.5mol/lトリス塩酸緩衝液(pH7.4; 10 μ l)および酵素溶液(10 μ l)を加えて酵素反応を開始した。蛍光プレートリーダー(Fmax; モレキュラーデバイス社製)を用いて355 nmで励起させたときの460nmの蛍光強度の変化を15分間測定し、初速度を算出し、DPP4活性とした。本発明化合物は10mmol/lDMSOに溶解した後、蒸留水で1mmol/lに希釈し、さらに1%DMSO溶液で希釈した(終濃度: 化合物 ~10 μ mol/l、DMSO 1%)。溶媒存在下の反応速度V<sub>c</sub>および検体化合物存在下の反応速度Vから、下式によりDPP4活性阻害率(%)を求めた。

$$\text{阻害率( \% )} = ( 1 - V/V_c ) \times 100$$

V: 本発明化合物存在下の反応速度(RFU/分)

V<sub>c</sub>: 1%DMSO溶液存在下の反応速度(RFU/分)

IC<sub>50</sub> 値は、阻害率50%を挟む2点の本発明化合物濃度と阻害率から回帰直線の傾き(a)と切片(b)を求めた後、以下の式に従って算出した。

$$y = a \times \ln(x) + b$$

(x: 本発明化合物濃度(μ mol/l)、y: 阻害率(%))

$$IC_{50} = e^{[(50-b)/a]}$$

その結果、本発明化合物はDPP4様活性を阻害した。例えば、実施例6、実施例7(43)および実施例7(76)の化合物のDPP4阻害活性はそれぞれ20nM、52nMおよび18nMであった。一方、その他のジペプチジルベプチダーゼに対しては弱く阻害するにすぎず、本発明化合物は選択性に優れていた。

### 実験例2 血漿中DPP4様活性阻害実験

DPP4を含む血漿は、健常人ボランティアまたはラットの血液を遠心分離することにより調製した。酵素反応は基質となる120  $\mu$  mol/l Gly-Pro-MC溶液(25  $\mu$  l)、本発明化合物(10  $\mu$  l)および蒸留水(15  $\mu$  l)を混合し、次いで血漿(50  $\mu$  l)を加えて開始した。蛍光プレートリーダー(Fmax; モレキュラーデバイス社製)を用いて355nmで励起させたときの460nmの蛍光強度の変化を15分間測定し、初速度を算出し、血漿中DPP4様活性とした。本発明化合物は10mmol/lDMSO溶液とし、蒸留水で1mmol/lに希釈し、さらに10%DMSO溶液で希釈した(終濃度: 化合物 ~10  $\mu$  mol/l、DMSO 1%)。溶媒存在下の反応速度V<sub>c</sub>および検体化合物存在下の反応速度Vから、下式により血漿中DPP4様活性阻害率(%)を求めた。

$$\text{阻害率( \% )} = (1 - V_c / V) \times 100$$

V: 検体化合物存在下の反応速度(RFU/分)

V<sub>c</sub>: 溶媒存在下の反応速度(RFU/分)

IC<sub>50</sub> 値は、阻害率50%を挟む2点の検体化合物濃度と阻害率から回帰直線の傾き(a)と切片(b)を求めた後、以下の式に従って算出した。

$$y = a \times \ln(x) + b$$

(x: 検体化合物濃度( $\mu$  mol/l)、y: 阻害率(%))

$$IC_{50} = e^{[(50-b)/a]}$$

その結果、本発明化合物は血漿中DPP4様活性を阻害した。例えば、実施例6、実施例7(43)および実施例7(76)の化合物のDPP4様活性の阻害率はヒト血漿においてそれぞれ80nM、150nMおよび44nM、ラット血漿においてそれぞれ58nM、61nMおよび76nMであった。

### 実験例3 ラットに経口投与したときの血漿中DPP4様活性に対する活性阻害実験

試験実施前日より絶食させたSD系ラット(雄、5週齢)を用い、検体化合物を0.5%メチルセルロース蒸留水溶液に溶解し、3mg/kgの投与量で経口投与した。

[0316] ヘパリン処置済みシリンジを用いて、例えば、本発明化合物投与前および投与後に鎖骨下静脈より採血し、遠心分離後の血漿を調製した。血漿(50μl)および基質となる60μmol/l Gly-Pro-MC(50μl)を混合し、酵素反応を開始した。蛍光プレートリーダー(Fmax; モレキュラーデバイス社製)を用いて355nmで励起させたときの460nmの蛍光強度の変化を15分間測定し、初速度を算出し、DPP4様活性とした。また、本発明化合物投与前の血漿の反応速度V<sub>pre</sub>および本発明化合物投与後の血漿の反応速度V<sub>t</sub>から、下式によりDPP4様活性阻害率(%)を求めた。

$$\text{阻害率( \% )} = ( 1 - V_t / V_{\text{pre}} ) \times 100$$

V<sub>pre</sub>: 本発明化合物投与前の血漿の反応速度(RFU/分)

V<sub>t</sub>: 本発明化合物投与後の血漿の反応速度(RFU/分)

その結果、本発明化合物は長時間にわたり、血漿中DPP4様活性を阻害することが明らかとなった。例えば、投与9時間後における実施例6の化合物は63%、実施例7(43)の化合物は74%、実施例7(76)の化合物は75%のDPP4様活性阻害を示した。

従って、本発明化合物は持続性を有する糖尿病治療薬として有用である。

#### 実験例4 ラットでの経口糖負荷試験

本試験はDiabetologia、42、1324–1331、1999に掲載された方法を適宜改良して行なった。試験には9~11週齢の雄性SD系ラットまたは10週齢の雄性Zucker fattyラット(日本チャールス・リバー社)を、実験前日から絶食して用いた。本発明化合物は0.5%メチルセルロース蒸留水溶液に溶解し、5ml/kgの濃度で経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース蒸留水溶液を同用量投与した。1g/kg体重の糖を日本薬局方注射用水で溶解し、本発明化合物または0.5%メチルセルロース蒸留水溶液投与から30分後に5ml/kgの濃度で経口投与した。薬物経口投与直前、経口糖負荷後にそれぞれヘパリン処理済キャピラリーを用いて尾静脈より採血した。得られた血液は直ちに4°C、12,000rpmで3分間遠心分離した。血漿を得、ドライアイスにより凍結した。血糖値(mg/dl)は、96穴プレートに血漿2.5μLを取り、血糖値測定キット:ダイヤカラーGC<sup>TM</sup>(小野薬品工業(株)製)で測定した。また、血漿中の抗体反応性インスリン(IRI)

は、インスリン測定ELISAキット(森永生化学研究所製)により測定した。

- [0317] その結果、本発明化合物はラットでインスリン分泌を促進し、血糖値の上昇を抑制する作用を示した。例えば、実施例6の化合物は3mg/kgの経口投与で糖負荷8分後のインスリン分泌を溶媒対照群と比較して47%増強し、糖負荷30分後の血糖値の上昇を溶媒対照群と比較して39%抑制した。従って、本発明化合物は血糖値の上昇を抑制し、高いインスリン分泌促進能を示すことから、本発明化合物は2型糖尿病の治療薬として有用である。

#### 実験例5 中性緩衝溶液中での安定性評価実験

本発明化合物の中性緩衝溶液中の安定性を例えば以下の方法により評価した。

- [0318] 本発明化合物(1 mg)を50 mmol/Lトリス塩酸緩衝液(pH7.4; 1 ml)に溶解し、この溶液を溶解直後、および溶解24時間後に高速液体クロマトグラファーにて分析した。化合物の検出は紫外線吸収検出器または蒸発光散乱検出器により行なった。溶解直後の本発明化合物のピーク面積( $A_0$ )および24時間後の本発明化合物のピーク面積( $A_{24}$ )より、24時間後の化合物の残存率を算出した。

$$\text{残存率}(\%) = A_{24} / A_0 \times 100$$

例えば、実施例7(43)および実施例7(76)の化合物の残存率はともに99%以上であった。

#### 製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン…100g
- カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)…20. 0g
- ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)…10. 0g
- 微結晶セルロース…870g

#### 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプ

ルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

・1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン…200g

マンニトール…2kg

・蒸留水…50L

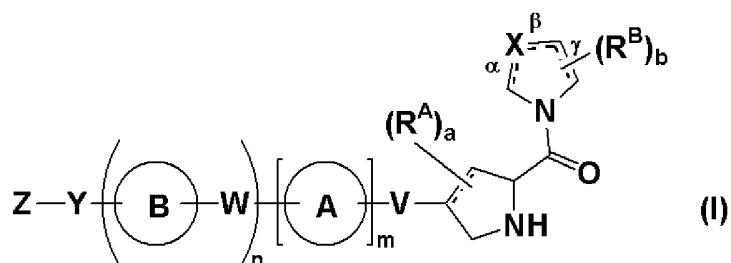
### 産業上の利用可能性

- [0320] 本発明は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。
- [0321] 本発明化合物は、DPP4阻害活性を有するため、DPP4介在性疾患、例えば、糖尿病(特に2型糖尿病、食後過血糖等)、耐糖能異常、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、不妊、貧血、血小板減少症、創傷、皮膚病、前立腺肥大、高脂血症、メタボリックシンドローム、糖尿病性合併症、高グリセリン血症、動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の拒絶反応、腸炎等の疾患の予防および／または治療薬として有用である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



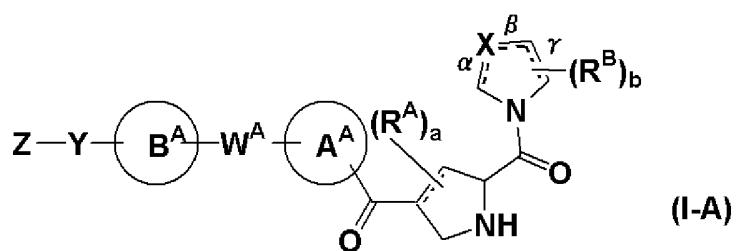
(式中、V、WおよびYは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~8のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して、さらに置換基を有してもよい環状基を表わし、Zは水素原子または置換基を表わし、Xは炭素原子または硫黄原子を表わし、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>は、それぞれ独立して、置換基を表わし、aおよびbは、それぞれ独立して、0または1~4の整数を表わし、mおよびnは、それぞれ独立して、0または1を表わし、

[化2]

-----

で示される記号は一重結合または二重結合を表わす(ただし、αおよびβ、またはβおよびγは同時に二重結合を表わさず、Xが硫黄原子であるとき、αおよびβはともに一重結合を表わす。)。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはこれらの溶媒和物またはこれらのプロドラッグ。

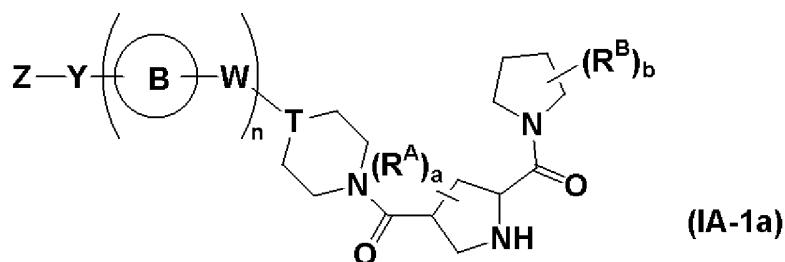
- [2] mが1であり、環Aがさらに置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパンまたはジアゼパン環である請求項1記載の化合物。
- [3] nが1であり、環Bがさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環であり、Wが結合手またはカルボニル基である請求項1記載の化合物。
- [4] Vがカルボニル基である請求項1記載の化合物。
- [5] 一般式(I-A)
- [化3]



(式中、環A<sup>A</sup>はさらに置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパンまたはジアゼパン環を表わし、環B<sup>A</sup>はさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環を表わし、W<sup>A</sup>は結合手またはカルボニル基を表わし、その他の記号は請求項1記載と同じ意味を表わす。)で示される請求項1記載の化合物。

[6] 一般式(IA-1a)

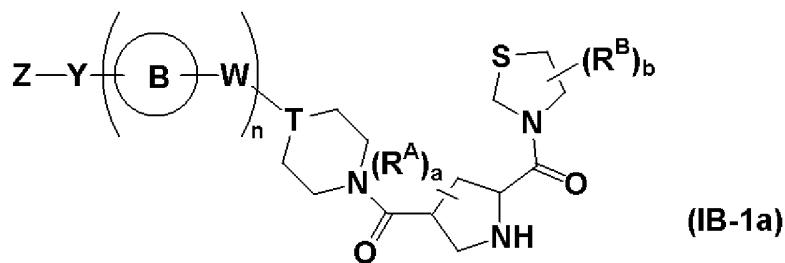
[化4]



(式中、TはCHまたは窒素原子を表わし、その他の記号は請求項1記載と同じ意味を表わす)で示される請求項1記載の化合物。

[7] 一般式(IB-1a)

[化5]

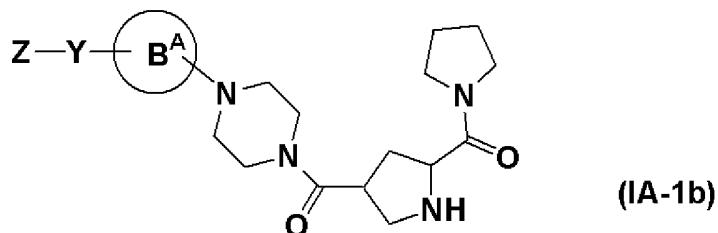


(式中、すべての記号は請求項6記載と同じ意味を表わす。)で示される請求項1記載の化合物。

[8] Tが窒素原子である請求項6または7記載の化合物。

- [9]  $R^A$ および $R^B$ が、それぞれ独立して、C1～4アルキル基またはハロゲン原子である請求項8記載の化合物。
- [10] aおよびbのいずれかがOである請求項8記載の化合物。
- [11] Wが結合手であり、環Bがさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環であり、かつnが1である請求項8記載の化合物。
- [12] 一般式(IA-1b)

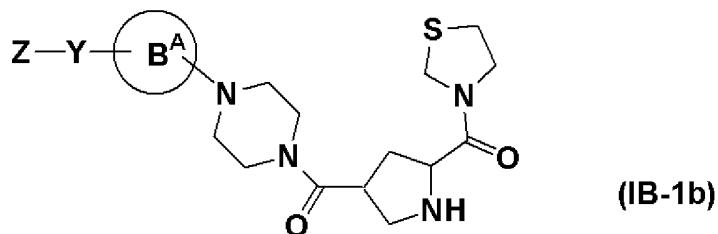
[化6]



(基中、すべての記号は請求項1および請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される請求項6記載の化合物。

- [13] 一般式(IB-1b)

[化7]



(基中、すべての記号は請求項1および請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される請求項7記載の化合物。

- [14] (1) 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
 (2) 1-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン  
 (3) 3-メトキシ-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロ

リジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、  
(4)1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-  
-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(5)1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カ  
ルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン、  
(6)2-[5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-  
3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]  
ピペラジン、  
(7)6-(ジメチルアミノ)-N-(1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボ  
ニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ニコチンアミド、  
(8)1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カ  
ルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピ  
ペラジン、  
(9)1-(4-メチル-1, 3-チアジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリ  
ジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(10)1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S  
, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピ  
ペラジン、  
(11)1-{3-[(メチルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル  
}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カ  
ルボニル}ピペラジン、  
(12)1-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]  
カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、  
(13)1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-  
3-イル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン、  
(14)1-(4-メチル-1, 3-チアジアゾール-2-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1,  
3-チアジリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン  
、

- (15) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (16) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (17) [5-(4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]メタノール、
- (18) 1-[3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (19) 1-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (20) 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (21) 1-{3-[(メチルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、
- (22) 1-({(3S, 5S)-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、
- (23) 1-({(3S, 5S)-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}カルボニル)-4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン、
- (24) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジ

ン、

- (25) 1-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(26) 1-[3-(メキシメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(27) 1-{3-[(メチルスルファニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(28) 1-{3-[(メチルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(29) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(30) 1-{[(3S, 5S)-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(31) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン、  
(32) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン、  
(33) 1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 2, 3, 4-チアトリアゾール-5-イル)ピペラジン、  
(34) 1-(3-メキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン、

(35) 1-{[(3S, 5S)-5-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、  
(36) 5-(4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-アミン、  
(37) 1-{3-[(フェニルスルホニル)メチル]-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル}-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}ピペラジン、  
(38) 1-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-4-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]メチル}ピペラジン、  
(39) 1-{[(3S, 5S)-5-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 3-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン、および  
(40) 1-{[(2S, 3S, 5S)-2-メチル-5-(1, 3-チアジアゾール-3-イルカルボニル)-3-ピロリジニル]カルボニル}-4-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジンから選択される請求項1記載の化合物。

- [15] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。
- [16] DPP4阻害剤である請求項15記載の医薬組成物。
- [17] GLP-1分解抑制剤である請求項15記載の医薬組成物。
- [18] DPP4介在性疾患の治療および／または予防剤である請求項15記載の医薬組成物。
- [19] DPP4介在性疾患が糖尿病、耐糖能異常、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染症、皮膚病、前立腺肥大、高脂血症、メタボリックシンドローム、糖尿病性合併症、高グリセリン血症、動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の拒絶反応および腸炎からなる群から選択される1種以上である請求項18記載の医薬組成物。
- [20] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグとスルホニル尿素系薬、ビグアナイド系薬

、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン分泌促進薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン増感薬、インスリン製剤、PPARアゴニスト、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、グルカゴン拮抗薬、フルクトース・ビスフォスファターゼ阻害薬、GSK-3 $\beta$ 阻害薬、高低親和性ナトリウム／グルコース共輸送体阻害薬、Glut4移行促進剤、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、糖尿病性合併症治療薬およびアルドース還元酵素阻害薬からなる群から選択される1種以上を組み合わせてなる医薬。

- [21] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするDPP4阻害方法。
- [22] DPP4阻害剤を製造するための請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。
- [23] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、DPP4介在性疾患の治療および／または予防方法。
- [24] DPP4介在性疾患の治療および／または予防剤を製造するための請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**C07D207/16**(2006.01), **A61K31/4025**(2006.01), **A61K31/41**(2006.01), **A61K31/4178**(2006.01), **A61K31/4245**(2006.01), **A61K31/427**(2006.01), **A61K31/428**(2006.01), **A61K31/433**(2006.01), **A61K31/437**(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01),

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K31/4025**, **A61K31/41**, **A61K31/4178**, **A61K31/4245**, **A61K31/427**, **A61K31/428**, **A61K31/433**, **A61K31/437**, **A61K31/4439**, **A61K31/4535**, **A61K31/454**, **A61K31/4545**, **A61K31/495**, **A61K31/496**, **A61K31/497**, **A61K31/4985**, **A61K31/506**, **A61K31/551**,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/014271 A1 (Welfide Corp.), 21 February, 2002 (21.02.02),	1-3, 15-20,
Y	Pages 289 to 328; page 26 & CA 2418656 A & AU 2001077754 A5 & EP 1308439 A1 & BR 2001013146 A & NZ 524618 A & NO 2003000619 A & US 2004/106655 A1 & US 2005/245538 A1	22, 24 4-14
X	WO 2003/024942 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 27 March, 2003 (27.03.03),	1-3, 15-20,
Y	Pages 1 to 2, 91 to 99 & CA 2460512 A & EP 1426366 A1 & US 2004/259883 A1	22, 24 4-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 February, 2006 (06.02.06)

Date of mailing of the international search report  
21 February, 2006 (21.02.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/016587 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 February, 2004 (26.02.04), Pages 20 to 30, 131; page 128, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> & EP 1535906 A1 & US 2005/256166 A1	1, 3, 15-20, 22, 24 2, 4-14
X	ASHWORTH, D.M., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, Vol.6, No.10, pages 1163 to 1166	1, 15-20, 22, 24 2-14
X	JP 2003-500417 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM INC., US), 07 January, 2003 (07.01.03), Pages 54 to 57 & WO 2000/71571 A2 & AU 200065591 A & CZ 200104097 A3 & EP 1180116 A2 & BR 200010564 A & NO 200105536 A & SK 200101645 A3 & KR 2002030270 A & HU 200202367 A2 & CN 1374969 A & US 6613879 B1 & MX 2001011401 A1 & NZ 516075 A & AU 777521 B2	1, 15-20, 22, 24 2-14
X	TSUGE, O., Lithium bromide/triethylamine induced cycloaddition of N-alkylidene 2-amino esters and amides to electron-deficient olefins with high regio- and stereoselectivity. J.Org. Chem. (1988), Vol.53, No.7, pages 1384 to 1391	1, 4
X	WO 2004/032834 A2 (MERCK & CO., INC.), 22 April, 2004 (22.04.04), Pages 70 to 78 & AU 2003299901 A1	1, 15, 20
X	WO 2003/105855 A1 (MERCK & CO., INC.), 24 December, 2003 (24.12.03), Pages 168 to 179 & JP 2005-536479 A & AU 2003245453 A1 & BR 200311784 A & EP 1515724 A1 & KR 2005010515 A & NO 200500198 A & MX 2004012642 A1	1, 15, 20
X	JP 2004-509104 A (GENENTECH INC., US), 25 March, 2004 (25.03.04), Page 12 & WO 2002/22575 A1 & US 2002/055469 A1 & US 6410733 B1 & AU 200188819 A & EP 1317429 A1 & US 2003/229133 A1 & US 6838479 B2	1, 15, 20
P, X	WO 2005/073186 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 August, 2005 (11.08.05)	1, 2, 4, 6, 8-10, 15-20, 22, 24
P, Y	(Family: none)	3, 5, 7, 11-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/116014 A1 (PFIZER INC.) , 08 December, 2005 (08.12.05)	1-3, 15-20, 22, 24
P, Y	& US 2005/256310 A1 & NL 1029015 A1	4-14
P, X	US 2005-215603 A1 (ABBOTT LABORATORIES) , 29 September, 2005 (29.09.05)	1-3, 15-20, 22, 24
P, Y	(Family: none)	4-14
P, X	US 2005-209249 A1 (ABBOTT LABORATORIES) , 22 September, 2005 (22.09.05)	1-3, 15-20, 22, 24
P, Y	(Family: none)	4-14
P, X	JP 2005-170792 A (Mitsubishi Pharma Corp.) , 30 June, 2005 (30.06.05)	1, 2, 15-20, 22, 24
P, Y	(Family: none)	3-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

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

**A61K31/4535**(2006.01), **A61K31/454**(2006.01), **A61K31/4545**(2006.01),  
**A61K31/495**(2006.01), **A61K31/496**(2006.01), **A61K31/497**(2006.01),  
**A61K31/4985**(2006.01), **A61K31/506**(2006.01), **A61K31/551**(2006.01),  
**A61P1/04**(2006.01), **A61P3/04**(2006.01), **A61P3/06**(2006.01), **A61P3/10**  
(2006.01), **A61P7/06**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P13/08**(2006.01),  
**A61P15/08**(2006.01), **A61P17/00**(2006.01), **A61P17/06**(2006.01), **A61P19/02**  
(2006.01), **A61P29/00**(2006.01), **A61P31/18**(2006.01), **A61P35/00**(2006.01),  
**A61P37/06**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D401/06**(2006.01),  
**C07D401/12**(2006.01), **C07D401/14**(2006.01), **C07D403/12**(2006.01),  
**C07D409/12**(2006.01), **C07D413/12**(2006.01), **C07D413/14**(2006.01),  
**C07D417/06**(2006.01), **C07D417/12**(2006.01), **C07D417/14**(2006.01),  
**C07D487/04**(2006.01), **C07D513/04**(2006.01)

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

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

**A61P1/04**, **A61P3/04**, **A61P3/06**, **A61P3/10**, **A61P7/06**, **A61P9/10**, **A61P13/08**,  
**A61P15/08**, **A61P17/00**, **A61P17/06**, **A61P19/02**, **A61P29/00**, **A61P31/18**,  
**A61P35/00**, **A61P37/06**, **A61P43/00**, **C07D207/16**, **C07D401/06**, **C07D401/12**,  
**C07D401/14**, **C07D403/12**, **C07D409/12**, **C07D413/12**, **C07D413/14**, **C07D417/06**,  
**C07D417/12**, **C07D417/14**, **C07D487/04**, **C07D513/04**

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2006/300061**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 21, 23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 21 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet (Continuation of Box No. III of Observations where unity of invention is lacking).)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

## &lt;Scope of search&gt;

The inventions according to claims 1, 15 to 20, 22 and 24 relate to compounds represented by the general formula (I) or drugs and so on containing the same as the active ingredient. However, the compounds represented by the general formula (I) are publicly known from the document presented by the applicant (WO 2002/014271A1 (Welfide Corp.) 21 February, 2002 (21.02.02)) and so on. Thus, it does not appear that there is a novel fundamental skeleton common to the chemical structures of the invention compounds. Accordingly, a single invention cannot be clearly understood from the above-described claims in which such compounds are mentioned.

On the other hand, prior art documents were searched on the basis of the contents of the description of the present case. In the course of the search, a large number of compounds corresponding to claims 1 to 4 of the present application have been already found out. Moreover, these claims have expressions ("optionally further having a substituent", "a prodrug" etc.) which make it unclear compounds of what extent of structures are involved in the scope thereof. That is to say, it is impossible in practice to search in detail and present all of documents reporting such compounds.

Although the inventions according to claims 15 to 20, 22 and 24 are inventions of medicinal uses and so on, it appears that no compound other than the compounds 6 and 7(43) and 7(76) is supported by the description or disclosed therein.

Such being the case, claims 1 to 4, 15 to 20, 22 and 24 do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

Complete search was conducted on claims 5 to 14.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300061

<Continuation of Box No.III Observations where unity of invention is lacking>

Claim 1 relates to a pyrrolidine derivative represented by the general formula (I) and claims 15 to 20, 22 and 24 relate to DPP4 inhibitors containing pyrrolidine derivatives represented by the general formula (I) as the active ingredient (hereinafter referred to as the invention group A).

Claim 2 and claim 14 (38) relate to compounds which are pyrrolidine derivatives represented by the general formula (I) wherein m is 1; and the ring A is a piperazine, piperidine, pyrrolidine, azepan or diazepan ring optionally further having a substituent (hereinafter referred to as the invention group B).

Claim 3 relates to a compound which is a pyrrolidine derivative represented by the general formula (I) wherein n is 1; the ring B is a pyrazine, pyridine, thiadiazole, pyrimidine or oxadiazole ring optionally further having a substituent; and W is a bond or a carbonyl group (hereinafter referred to as the invention group C).

Claims 4 to 13 and claim 14 (1) to (37), (39) and (40) relate to pyrrolidine derivatives represented by the general formula (I) wherein V is a carbonyl group (hereinafter referred to as the invention group D).

Although the matter common to the above invention group A and the invention groups B, C and D resides in a pyrrolidine derivative represented by the general formula (I), it is not novel as having been reported by the document presented by the applicant (WO 2002/014271 A1 (Welfide Corp.) 21 February, 2002 (21.02.02)) and soon. Thus, this common matter cannot be regarded as a special technical feature.

Since there is no other matter being common to all of the claims and seemingly being a special technical feature, it appears that the present application has at least four groups of inventions [the inventions relating to the invention group B, the inventions relating to the invention group C, the inventions relating to the invention group D and the inventions relating to the invention group A (a compound of the general formula (I) wherein, for example, m=n=0 and V is a bond)].

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I P C))

Int.Cl. C07D207/16 (2006.01), A61K31/4025 (2006.01), A61K31/41 (2006.01), A61K31/4178 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61K31/428 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/4535 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), 続きあり

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(I P C))

Int.Cl. A61K 31/4025, A61K 31/41, A61K 31/4178, A61K 31/4245, A61K 31/427, A61K 31/428, A61K 31/433, A61K 31/437, A61K 31/4439, A61K 31/4535, A61K 31/454, A61K 31/4545, A61K 31/495, A61K 31/496, A61K 31/497, A61K 31/4985, A61K 31/506, A61K 31/551, A61P 1/04, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, 続きあり

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/014271 A1 (ウェルファイド株式会社) 2002.02.21	1-3, 15-20, 22, 24
Y	第289-328頁, 第26頁 & CA 2418656 A & AU 2001077754 A5 & EP 1308439 A1 & BR 2001013146 A & NZ 524618 A & NO 2003000619 A & US 2004/106655 A1 & US 2005/245538 A1	4-14
X	WO 2003/024942 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003.03.27	1-3, 15-20, 22, 24
Y	第1-2頁, 第91-99頁 & CA 2460512 A & EP 1426366 A1 & US 2004/259883 A1	4-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  0 6 . 0 2 . 2 0 0 6	国際調査報告の発送日  2 1 . 0 2 . 2 0 0 6
国際調査機関の名称及びあて先  日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  安藤 倫世 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 1 4 P 9 8 3 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/016587 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004. 02. 26	1, 3, 15-20, 22, 24
Y	第20-30頁, 第131頁, 第128頁R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> & EP 1535906 A1 & US 2005/256166 A1	2, 4-14
X	ASHWORTH, D. M., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, Vol. 6, No. 10, pp. 1163-1166	1, 15-20, 22, 24
Y		2-14
X	JP 2003-500417 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM INC, US) 2003. 01. 07	1, 15-20, 22, 24
Y	第54-57頁 & WO 2000/71571 A2 & AU 200065591 A & CZ 200104097 A3 & EP 1180116 A2 & BR 200010564 A & NO 200105536 A & SK 200101645 A3 & KR 2002030270 A & HU 200202367 A2 & CN 1374969 A & US 6613879 B1 & MX 2001011401 A1 & NZ 516075 A & AU 777521 B2	2-14
X	TSUGE, O., Lithium bromide/triethylamine induced cycloaddition of N-alkylidene 2-amino esters and amides to electron-deficient olefins with high regio- and stereoselectivity. J. Org. Chem. (1988), VOL. 53, NO. 7, pp. 1384-1391	1, 4
X	WO 2004/032834 A2 (MERCK & CO INC) 2004. 04. 22 第70-78頁 & AU 2003299901 A1	1, 15, 20
X	WO 2003/105855 A1 (MERCK & CO INC) 2003. 12. 24 第168-179頁 & JP 2005-536479 A & AU 2003245453 A1 & BR 200311784 A & EP 1515724 A1 & KR 2005010515 A & NO 200500198 A & MX 2004012642 A1	1, 15, 20
X	JP 2004-509104 A (GENENTECH INC, US) 2004. 03. 25 第12頁 & WO 2002/22575 A1 & US 2002/055469 A1 & US 6410733 B1 & AU 200188819 A & EP 1317429 A1 & US 2003/229133 A1 & US 6838479 B2	1, 15, 20
P, X	WO 2005/073186 A1 (小野薬品工業株式会社) 2005. 08. 11 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 6, 8-10, 15-20, 22, 24
P, Y		3, 5, 7, 11-14
P, X	WO 2005/116014 A1 (PFIZER INC.) 2005. 12. 08 & US 2005/256310 A1 & NL 1029015 A1	1-3, 15-20, 22, 24 4-14

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	US 2005-215603 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2005.09.29	1-3, 15-20, 22, 24
P, Y	(ファミリーなし)	4-14
P, X	US 2005-209249 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2005.09.22	1-3, 15-20, 22, 24
P, Y	(ファミリーなし)	4-14
P, X	JP 2005-170792 A (三菱ウェルファーマ株式会社) 2005.06.30	1, 2, 15-20, 22, 24
P, Y	(ファミリーなし)	3-14

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））の続き

Int.Cl. *A61K31/4545* (2006.01), *A61K31/495* (2006.01), *A61K31/496* (2006.01), *A61K31/497* (2006.01), *A61K31/4985* (2006.01), *A61K31/506* (2006.01), *A61K31/551* (2006.01), *A61P1/04* (2006.01), *A61P3/04* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P3/10* (2006.01), *A61P7/06* (2006.01), *A61P9/10* (2006.01), *A61P13/08* (2006.01), *A61P15/08* (2006.01), *A61P17/00* (2006.01), *A61P17/06* (2006.01), *A61P19/02* (2006.01), *A61P29/00* (2006.01), *A61P31/18* (2006.01), *A61P35/00* (2006.01), *A61P37/06* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D401/06* (2006.01), *C07D401/12* (2006.01), *C07D401/14* (2006.01), *C07D403/12* (2006.01), *C07D409/12* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01), *C07D413/14* (2006.01), *C07D417/06* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D417/14* (2006.01), *C07D487/04* (2006.01), *C07D513/04* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61P 7/06, A61P 9/10, A61P 13/08, A61P 15/08, A61P 17/00, A61P 17/06, A61P 19/02, A61P 29/00, A61P 31/18, A61P 35/00, A61P 37/06, A61P 43/00, C07D 207/16, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 409/12, C07D 413/12, C07D 413/14, C07D 417/06, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 487/04, C07D 513/04

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

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 21, 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 21, 23 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a) (i)及びPCT 規則 39. 1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

特別ページ〈第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見の続き〉参照。

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

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

〈調査の範囲について〉

請求の範囲1及び15-20, 22, 24に係る発明は、一般式(I)で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、一般式(I)で表される化合物が、出願人提示文献(WO 2002/014271 A1 (ウェルファイド株式会社) 2002.02.21)等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願の請求の範囲1-4に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換基を有していてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは实际上不可能である。

また、請求の範囲15-20, 22, 24に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、明細書に裏付けられ、開示されると認められるのは、化合物6及び7(43), 7(76)として記載された化合物についてのみである。

したがって、請求の範囲1-4及び15-20, 22, 24及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

請求の範囲5-14については完全な調査を行った。

〈第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見〉

請求項1は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体に関するものであり、請求項15-20, 22, 24は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体を有効成分として含有するDPP4阻害剤に関するものである(以下、発明Aとする。)。

請求項2及び請求項14の(38)は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体において、mが1であり、環Aがさらに置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、アゼパンまたはジアゼパン環である化合物に関するものである(以下、発明Bとする。)。

請求項3は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体において、nが1であり、環Bがさらに置換基を有していてもよいピラジン、ピリジン、チアジアゾール、チアゾール、ピリミジンまたはオキサジアゾール環であり、Wが結合手またはカルボニル基である化合物に関するものである(以下、発明Cとする。)。

請求項4-13及び請求項14の(1)-(37), (39), (40)は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体において、Vがカルボニル基である化合物に関するものである(以下、発明Dとする。)。

上記発明Aと発明B、C、Dとに共通の事項は、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体であるが、これは出願人提示文献(WO 2002/014271 A1 (Welfide Corporation) 2002.02.21)等に記載されるように新規ではないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は少なくとも4〔発明Bに関するもの、発明Cに関するもの、発明Dに関するもの、発明A(のうち例えば一般式(I)のm=n=0であってVが結合手である化合物)に関するもの〕である。