

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4361275号
(P4361275)

(45) 発行日 平成21年11月11日(2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月21日(2009.8.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/04 (2006.01)

C O 7 D 231/04 C S P

C O 7 D 231/06 (2006.01)

C O 7 D 231/06 A

C O 7 D 261/02 (2006.01)

C O 7 D 231/06 D

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

C O 7 D 261/02

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

請求項の数 12 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-580932 (P2002-580932)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月5日(2002.4.5)
 (65) 公表番号 特表2004-532220 (P2004-532220A)
 (43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/010936
 (87) 国際公開番号 W02002/083128
 (87) 国際公開日 平成14年10月24日(2002.10.24)
 審査請求日 平成17年3月1日(2005.3.1)
 (31) 優先権主張番号 60/283,438
 (32) 優先日 平成13年4月12日(2001.4.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

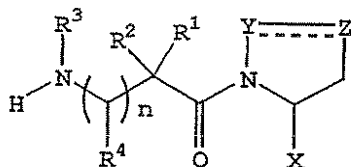
(54) 【発明の名称】 ジペプチジル・ペプチダーゼ 1V の 2, 1-オキサゾリンおよび 1, 2-ピラゾリンに基づくイ
 ンヒビターおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



[式中、n は 0 または 1 ;

X は C N ;

Y は N、N H または O ;

Z は C H または C H₂、但し、Y が O または N H のとき、Z は C H₂ で Y - Z 結合が単結
 合、および Y が N のとき、Z は C H で Y - Z 結合が二重結合 ;

R¹, R², R³ および R⁴ は同一もしくは異なって、それぞれ独立して水素、アルキル、
 アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ピシクロアルキル
 、ピシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、
 シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、

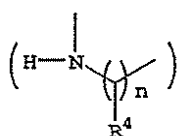
シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルから選ばれ、これらの基は必要に応じて有効炭素原子を介して、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドまたはスルホニルから選ばれる 1、2、3、4 もしくは 5 個の基で置換されてよく；

また R^1 と R^3 は必要に応じて、共に合して $-(CR^5R^6)_m-$ (ここで、 m は 2 ~ 6、および R^5 および R^6 は同一もしくは異なって、それぞれ独立してヒドロキシ、アルコキシ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルアミノカルボニルアミノから選ばれ) を形成してもよく、あるいは

R^1 と R^4 は必要に応じて、共に合して $-(CR^7R^8)_p-$ (ここで、 p は 3 ~ 6、および R^7 および R^8 は同一もしくは異なって、それぞれ独立してヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルアミノカルボニルアミノから選ばれ) を形成してもよく、あるいは

R^1 と R^3 は必要に応じて、

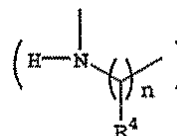
【化 2】



と共に合して N、O、S、SO または SO₂ から選ばれるトータル 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員環を形成してもよく、あるいは

R^1 と R^3 は必要に応じて、

【化 3】



と共に合して 4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環 (ここで、シクロヘテロアルキル環は必要に応じて、これに縮合するアリール環もしくは 3 ~ 7 員シクロアルキル環を有し) を形成してもよい]

で示される化合物、またはその全ての立体異性体あるいはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

式：

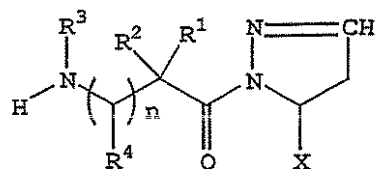
10

20

30

40

【化 4】



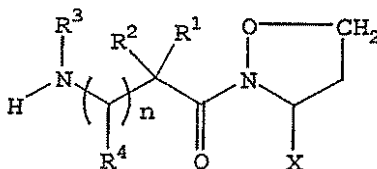
で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式：

10

【化 5】



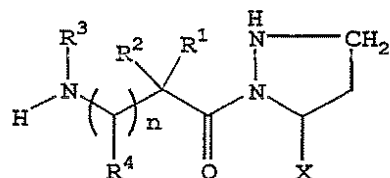
で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式：

20

【化 6】



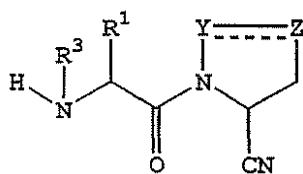
で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式：

30

【化 7】



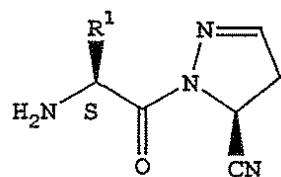
で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式：

40

【化 8】



[2(2S), 3S]

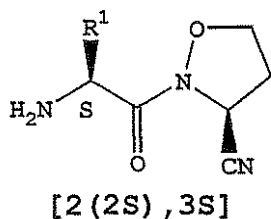
[式中、R¹はH、アルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキルである]
で示される請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 7】

式：

【化 9】



10

[式中、 R^1 はH、アルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキルである]
 で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 がHまたはアルキル、 R^1 がH、アルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキル、 R^2 がHまたはアルキル、 n が0、およびXがCNである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

XがCNで、

【化 10】



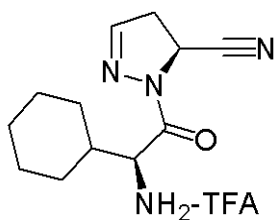
20

の配置を有する請求項 1 に記載の化合物。

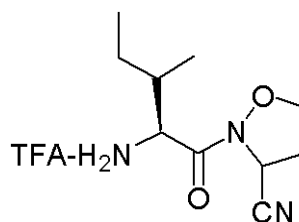
【請求項 10】

式：

【化 11】



または



30

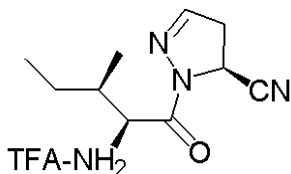
(式中、T F Aはトリフルオロ酢酸を表す)

で示される請求項 1 に記載の化合物。

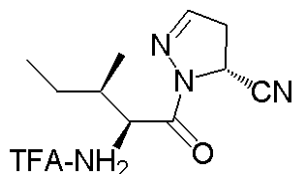
【請求項 11】

式：

【化 12】



または



40

(式中、T F Aはトリフルオロ酢酸を表す)

で示される化合物、またはその全ての立体異性体あるいはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 12】

式：

【化 13】



(式中、T F Aはトリフルオロ酢酸を表す)

で示される化合物、またはその全ての立体異性体あるいはその医薬的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ(DP-4)のオキサゾリンおよびピラゾリンに基づくインヒビター、およびかかるオキサゾリンおよびピラゾリンに基づくインヒビター単独またはこれと他種の抗糖尿病剤および/または他種の治療剤との組合せを用いる、糖尿病、特にⅠⅡ型糖尿病、並びにグルコースホメオスタシス障害、グルコース耐性障害、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、薄志弱行、関節炎、移植における同種移植片拒絶、自己免疫疾患、AIDS、腸疾患、炎症性腸症候群、神経性食欲不振、骨粗しょう症、高血糖症、X症候群、糖尿病合併症、高インスリン血症、肥満症、アテローム硬化症および関連疾患、並びに各種の免疫調節疾患および慢性炎症性腸疾患(たとえばクローン病や潰瘍性大腸炎)を処置する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ(DP-4)は、膜組織に結合する非古典的なセリン・アミノジペプチダーゼであって、種々の組織(腸、肝臓、肺、腎臓)並びに循環するT-リンパ球(この場合、酵素はCD-26として公知)に位置する。それは、インビボで一定の内因性ペプチド(GLP-1(7~36)、グルカゴン)の代謝開裂の原因であり、かつインビトロで種々の他のペプチド(GHRH、NPY、GLP-2、VIP)に対するたん白質分解活性を立証する。

【0003】

GLP-1(7~36)は、小腸におけるプログルカゴンの翻訳後の処理によって誘導される29アミノ酸ペプチドである。GLP-1(7~36)は、インスリン分泌の刺激、グルカゴン分泌の抑制、飽満の促進、および胃部空腹の遅延を含むインビボの多様な作用を有する。GLP-1(7~36)の作用は、その生理学的プロフィールに基づき、ⅠⅡ型糖尿病やもしかして肥満症の予防や処置に有益であることが予想される。

30

【0004】

この主張の裏付けとして、糖尿病患者におけるGLP-1(7~36)の外因性投与(継続注入)は、この患者母集団において効力を立証する。残念なことに、GLP-1(7~36)は、インビボで急速に分解し、そしてインビボの半減期が短いことが知られている($t_{1/2} \sim 1.5$ 分)。遺伝学的に交配したDP-4 KOマウスの実験および選択的DP-4インヒビターを用いるインビボ/インビトロ実験に基づき、DP-4はインビボでGLP-1(7~36)の最初に分解する酵素であることが認められる。

40

【0005】

GLP-1(7~36)は、DP-4によって有効に分解されてGLP-1(9~36)となり、これはGLP-1(7~36)に対し生理学的アンタゴニストとして作用することが推測されている。すなわち、インビボのDP-4の抑制は、GLP-1(7~36)の内因性レベルを増強し、かつそのアンタゴニストGLP-1(9~36)の形成を減じ、従って、糖尿病症状を改善するのに役立つべきである。

【0006】

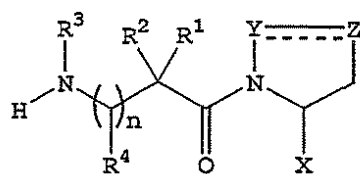
(発明の説明)

本発明によれば、下記式Ⅰで示され、かつDP-4を抑制するオキサゾリンおよびピラ

50

ゾリンに基づく化合物が提供される。

【化 1】



【 0 0 0 7 】

式中、 n は 0 または 1 ;

X は H または CN (すなわち、シアノ) ;

Y は N、NH または O ;

Z は CH または CH_2 、但し、 Y が O または NH のとき、 Z は CH_2 で $Y-Z$ 結合が単結合、および Y が N のとき、 Z は CH で $Y-Z$ 結合が二重結合、 X が H のとき $Y-Z \neq NH-CH_2$;

【 0 0 0 8 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一もしくは異なって、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルから選ばれ、これらの基は必要に応じて有効炭素原子を介して、水素、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルキルヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホンニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミドまたはスルホニルから選ばれる 1、2、3、4 もしくは 5 個の基で置換されてよく ;

【 0 0 0 9 】

また R^1 と R^3 は必要に応じて、共に合して $-(CR^5R^6)_m-$ (ここで、 m は 2 ~ 6、および R^5 および R^6 は同一もしくは異なって、それぞれ独立してヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルアミノカルボニルアミノから選ばれ) を形成してもよく、あるいは

R^1 と R^4 は必要に応じて、共に合して $-(CR^7R^8)_p-$ (ここで、 p は 3 ~ 6、および R^7 および R^8 は同一もしくは異なって、それぞれ独立してヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルアミノカルボニルアミノから選ばれ) を形成してもよく、あるいは

10

20

30

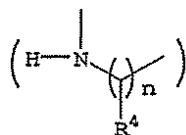
40

50

【 0 0 1 0 】

R¹ と R³ は必要に応じて、

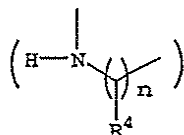
【 化 2 】



と共に合して N、O、S、SO または SO₂ から選ばれるトータル 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員環を形成してもよく、あるいは

R¹ と R³ は必要に応じて、

【 化 3 】



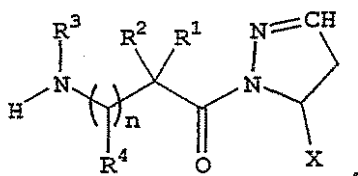
と共に合して 4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環（ここで、シクロヘテロアルキル環は必要に応じて、これに縮合するアリール環もしくは 3 ~ 7 員シクロアルキル環を有し）を形成してもよい。またこれらの化合物には、その全ての立体異性体およびその医薬的に許容する塩、そのプロドラッグエステルも包含される。

【 0 0 1 1 】

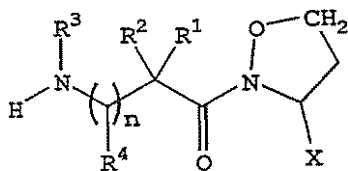
すなわち、本発明の式 I の化合物には、下記式で示されるものが包含される。

【 化 4 】

IA

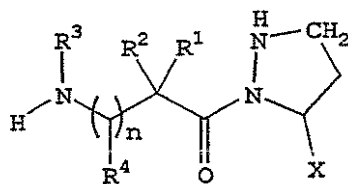


IB



または

IC



【 0 0 1 2 】

さらに、本発明によれば、糖尿病、特に II 型糖尿病、並びにグルコースホメオスタシス障害、グルコース耐性障害、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、薄志弱行、関節炎、移植における同種移植片拒絶、自己免疫疾患（たとえば強皮症および多発硬化症）、各種免疫調節疾患（たとえば紅斑性狼瘡または乾癬）、AIDS、腸疾患（たとえば壊死性腸炎、微小絨毛封入疾患または腹腔疾患）、炎症性腸症候群、化学療法 - 誘発腸粘膜萎

10

20

30

40

50

縮または損傷、神経性食欲不振、骨粗しょう症、X症候群、代謝障害症候群、糖尿病合併症、高インスリン血症、肥満症、アテローム硬化症および関連疾患、並びに炎症性腸疾患（たとえばクローン病および潰瘍性大腸炎）を処置する方法が提供され、該方法において、上記の処置を必要とするヒト患者に対し、治療上有効量の化合物I（DP-4を抑制する）を投与する。

【0013】

“X症候群”または代謝障害症候群と集合的に称せられる症状、疾患および疾病の詳細は、Johannsson の「J. Clin. Endocrinol. Metab.」(82、727-734、1997年)にある。

加えて、本発明によれば、糖尿病および上記および下記の関連疾患並びに上述の他の疾患状態のいずれかの処置法であって、該処置を必要とするヒト患者に対し、化合物Iと、他種の抗糖尿病剤（糖尿病および関連疾患の処置に使用しうる）の1、2、3種またはそれ以上および/または他種の治療剤の1、2、3種またはそれ以上との組合せの治療上有効量を投与する処置法も提供される。

【0014】

語句“糖尿病および関連疾患”とは、II型糖尿病、I型糖尿病、グルコース耐性障害、肥満症、高血糖症、X症候群、代謝障害症候群、糖尿病合併症、および高インスリン血症を指称する。

“糖尿病合併症”と集合的に称せられる症状、疾患および疾病としては、網膜症、神経障害および腎症、および他の公知の糖尿病の合併症が挙げられる。

【0015】

本発明で用いる語句“他種の治療剤”とは、抗糖尿病剤（式IのDP4インヒビター以外）の1種以上、抗肥満剤の1種以上、および/または脂質調節剤（抗アテローム硬化剤を含む）の1種以上、および/または不妊症剤の1種以上、多嚢胞性卵巣症候群を処置する作用物質の1種以上、成長障害を処置する作用物質の1種以上、薄志弱行を処置する作用物質の1種以上、関節炎を処置する作用物質の1種以上、移植における同種移植片拒絶を防止する作用物質の1種以上、自己免疫疾患を処置する作用物質の1種以上、抗AIDS剤の1種以上、抗骨粗しょう症剤の1種以上、免疫調節疾患を処置する作用物質の1種以上、慢性炎症性腸疾患もしくは症候群を処置する作用物質の1種以上および/または神経性食欲不振を処置する作用物質の1種以上を指称する。

【0016】

本発明で用いる語句“脂質調節”剤とは、LDLを低下および/またはHDLを上昇および/またはトリグリセリドを低下および/または総コレステロールを低下する作用物質および/または脂質障害を治療処置する他の公知のメカニズムを指称する。

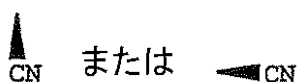
本発明の上記方法において、使用する化合物Iと抗糖尿病剤または他種の治療剤との重量比は、その施用モードに応じて、約0.01:1~500:1、好ましくは約0.1:1~100:1、より好ましくは約0.2:1~10:1の範囲内にある。

【0017】

式Iの化合物にあって、 R^3 がHまたはアルキル、 R^1 がH、アルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキル、 R^2 がHまたはアルキル、nが0、XがCNである化合物が好ましい。

最も好ましい式Iの化合物は、上記好ましい化合物にあってXが

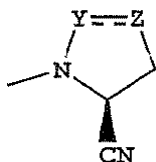
【化5】



の場合である。

このように、本発明の好ましい化合物Iは、成分：

【化 6】



を有する。

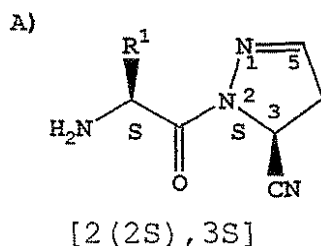
【0018】

特に好ましいのは、下記式の化合物である。

10

【化 7】

ID

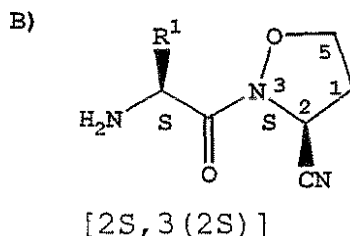


(式中、 R^1 はアルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキルである)

20

【化 8】

IE



(式中、 R^1 はアルキル、シクロアルキルまたはビスシクロアルキルである)

30

【0019】

(発明の詳細)

式 I の化合物は、下記の反応式 1 ~ 3 およびその説明で示される方法によって生成する。

反応式 1 において、 X^1 が H または CO_2R^9 および Y が N で Z が CH (Y - Z 結合が二重結合) または Y が O で Z が CH_2 (Y - Z 結合が単結合) である化合物 1 は、本明細書の記載あるいは技術文献 [たとえば Carreira らの「J. Am. Chem. Soc.」(119、8379 - 8380 頁、1997 年); Henke らの Ger. Offen. DE 3 643 012; Vasella らの「Helv. Chim. Acta.」(66、1241 - 1252 頁、1983 年) 参照] に記載の方法によって生成する。

40

【0020】

アミン 1 を種々の保護された α - または β - アミノ酸、たとえば 2 (ここで、 PG_1 は一般のアミン保護基、たとえば Boc、Cbz または FMOC) と、標準ペプチドカップリング条件 (たとえば EDAC / HOAT、i-BuCOCl / TEA、PyBop / NMM) を用いてカップリング反応させ、対応するジペプチド 3 を得ることができる。 PG_1 基を通常の方法 [たとえば (1) PG_1 が Boc のとき、TFA または HCl; (2) PG_1 が Cbz のとき、 H_2 / Pd / C, TMSI; または (3) PG_1 が FMOC のとき、 Et_2NH] で脱離して、 $X = H$ の本発明化合物 Ia を得る。

【0021】

$X^1 = CO_2R^9$ (ここで、 R^9 はアルキル、シクロアルキルまたはアラルキル基、た

50

たとえばメチル、エチル、*t*-ブチルまたはベンジルである)の場合、該エステルを種々の条件下で、たとえばメタノール、THFまたはジオキサンなどの適当な溶媒中水性NaOHを用いる加水分解に付し、酸4を得る。酸基を第一カルボキサミドに変換して5を得るには、酸基の活性化(たとえば*i*-BuOCCl/TEAまたはEDACを使用)を行った後、ジオキサン、エーテルまたはメタノールなどの溶媒中、NH₃またはアンモニア等価物で処理することによって行うことができる。

【0022】

アミド官能基を、種々の標準条件(たとえばPOCl₃/ピリジン/イミダゾールまたはシアヌル酸クロリド/DMF)によって、ニトリル基に変換することにより、6を得ることができる。最後に、PG₁保護基を上記と同様に脱離して、本発明化合物Ibを得る。

10

同様に、反応式2において、X¹がHまたはCO₂R⁹およびYがN-PG₁(PG₁は前記と同じ)でZがCH₂(Y-Z結合が単結合)である化合物1は、技術文献[たとえばCarreiraらの「J. Am. Chem. Soc.」(119、8379-8380頁、1997年)参照]に記載の方法によって生成しうる。残りのIaおよびIbをもたらす化学作用については、上述の通りである。

【0023】

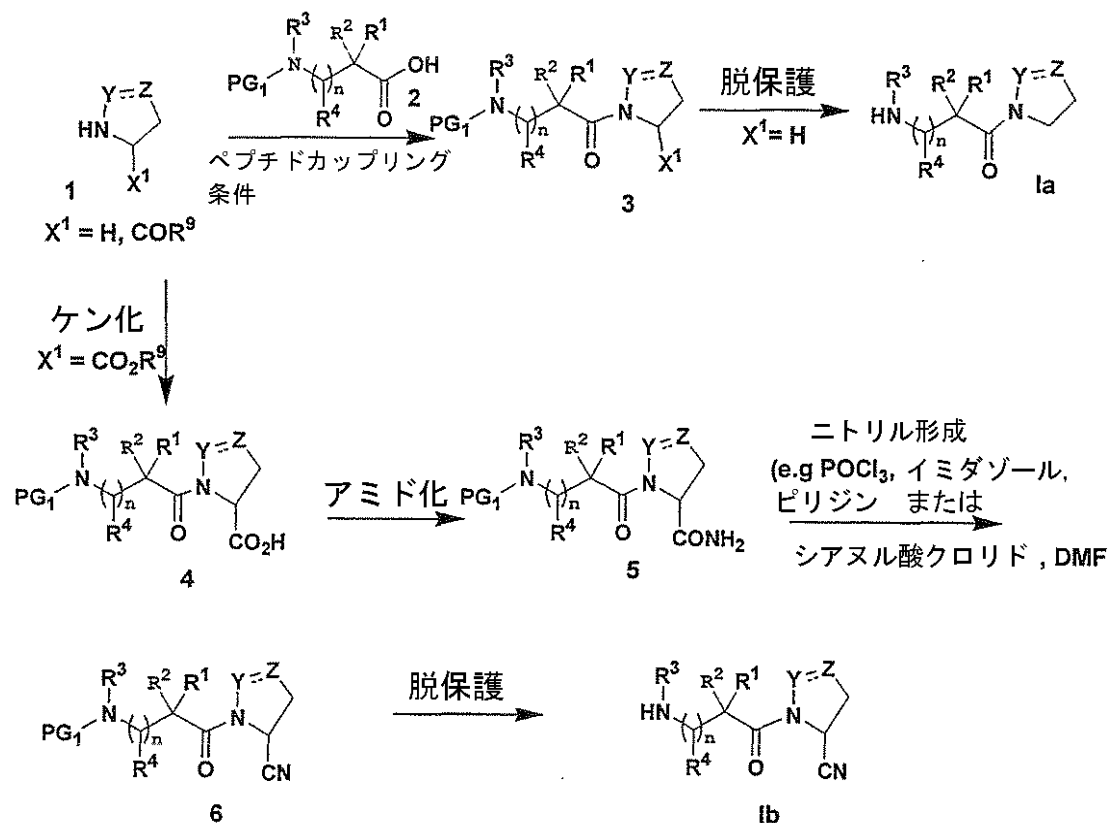
X¹ = CON(SO₂R⁹)R¹⁰(ここで、R⁹は前記と同じおよびR¹⁰はアルキル、アリール、アラルキルであるか、またはシクロアルキルまたはビスシクロアルキル基の一部としてR⁹に含まれてよい)である類似のシーケンス(反応式3)において、化合物1をアンモノリシスに付してアミド7を得、これを標準ペプチドカップリング条件に付し、Ibの合成中間体である5を得る。

20

【0024】

反応式1:

【化9】



30

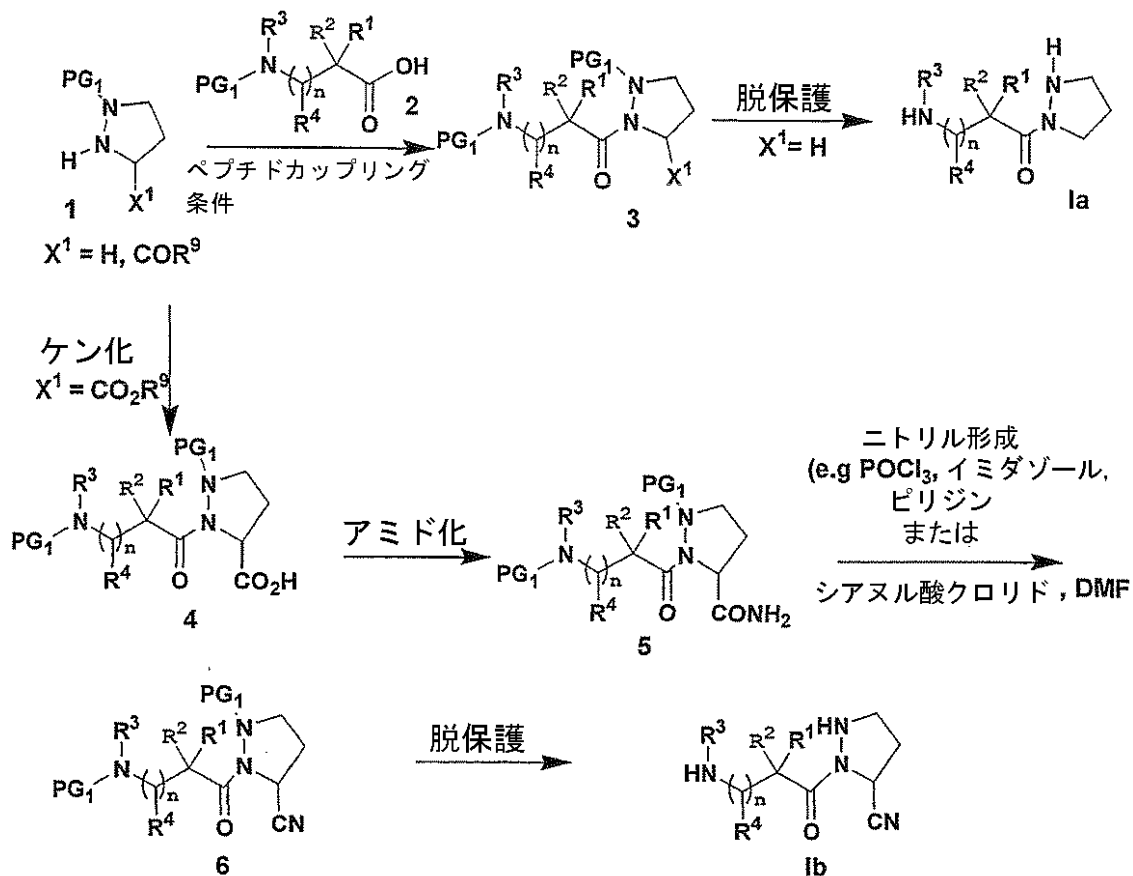
40

【0025】

反応式2:

50

【化10】



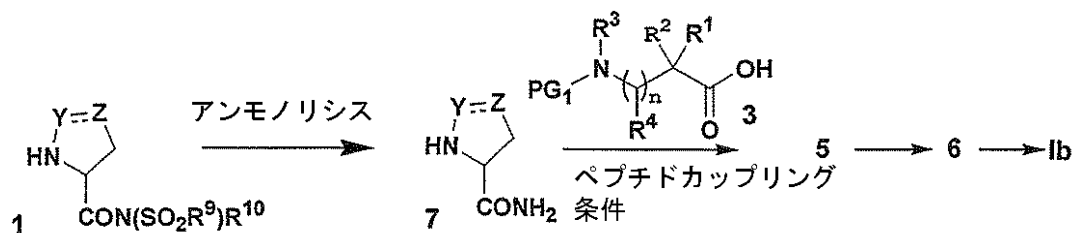
10

20

【0026】

反応式3:

【化11】



30

【0027】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルキル”、“アルキル”または“alk”としては、ノルマル鎖の炭素数1~20、好ましくは1~10、より好ましくは1~8の直鎖および分枝鎖炭化水素の両方が含まれ、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、これらの各種分枝鎖異性体等、並びにかかる基にあって1~4個の置換基、たとえばF、Br、ClもしくはIなどのハロまたはCF₃、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)またはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールオキシアリール、アルキルアミ

40

50

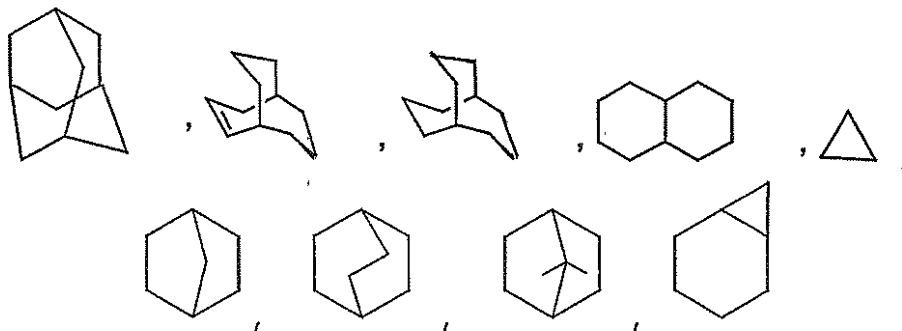
ド、アルカノイルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオを有するものが挙げられる。

【0028】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“シクロアルキル”としては、モノ環式アルキル、ビ環式アルキル（またはビスシクロアルキル）およびトリ環式アルキルを含む1～3つの環を有し、該1つの環を形成する炭素総数3～20、好ましくは3～10の、後記アリアルの場合に記載の如く1または2つの芳香族環に縮合してもよい、飽和または部分不飽和（1または2つの二重結合を含有）の環式炭化水素基が含まれ、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

10

【化12】



20

が挙げられ、これらの基のいずれも、必要に応じて1～4個の置換基、たとえばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、アリアルオキシ、アリアルアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリアルカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオおよび/またはアルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。

【0029】

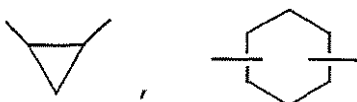
本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“シクロアルケニル”とは、3～12個、好ましくは5～10個の炭素および1または2つの二重結合を含有する環式炭化水素を指称する。シクロアルケニル基の具体例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニルおよびシクロヘプタジエニルが挙げられ、これらは必要に応じてシクロアルキルの場合と同様に置換されてもよい。

30

【0030】

本発明で用いる語句“シクロアルキレン”とは、自由結合を有する“シクロアルキル”基を指称し、従って、

【化13】



40

などの連結基であって、必要に応じて“シクロアルキル”の場合と同様に置換されてもよい。

本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“アルカノイル”とは、アルキルがカルボニル基に結合したものを指称する。

【0031】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ自体または他の基の一部として用いる語句“低級アルケニル”または“アルケニル”とは、ノルマル鎖の炭素数2～20、好ましくは2～12、より好ましくは2～8の、かつノルマル鎖に1～6つの二重結合を有する直鎖

50

または分枝鎖基を指称し、たとえばビニル、2 - プロピニル、3 - ブテニル、2 - ブテニル、4 - ペンテニル、3 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、4 - ヘプテニル、3 - オクテニル、3 - ノネニル、4 - デセニル、3 - ウンデセニル、4 - ドデセニル、4 , 8 , 12 - テトラデカトリエニル等が挙げられ、これらは必要に応じて1 ~ 4 個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオおよび/または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかで置換されてもよい。

【0032】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ自体または他の基の一部として用いる語句“低級アルキニル”または“アルキニル”とは、ノルマル鎖の炭素数2 ~ 20、好ましくは2 ~ 12、より好ましくは2 ~ 8の、かつ1つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖基を指称し、たとえば2 - プロピニル、3 - ブチニル、2 - ブチニル、4 - ペンチニル、3 - ペンチニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、2 - ヘプチニル、3 - ヘプチニル、4 - ヘプチニル、3 - オクチニル、3 - ノニニル、4 - デシニル、3 - ウンデシニル、4 - ドデシニル等が挙げられ、これらの基は必要に応じて1 ~ 4 個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、および/または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかで置換されてもよい。

【0033】

それ単独または他の基の一部として用いる語句“アリールアルケニル”および“アリールアルキニル”とは、アリール置換基を有する上記のアルケニルおよびアルキニル基を指称する。

上述のアルキル基が、2つの異なる炭素原子で他の基に結合する単結合を有する場合、それらは“アルキレン”基と称せられ、かつ必要に応じて上記“アルキル”の場合の記載に準じ置換されてよい。

【0034】

上述のアルケニル基およびアルキニル基がそれぞれ、2つの異なる炭素原子で結合する単結合を有する場合、それらはそれぞれ“アルケニレン”基および“アルキニレン”基と称せられ、かつ必要に応じて上記“アルケニル”および“アルキニル”の場合の記載に準じ置換されてよい。

【0035】

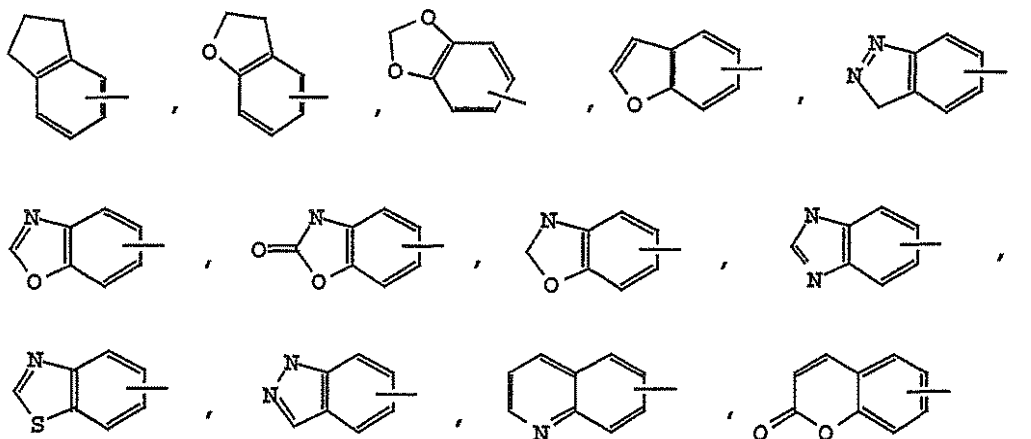
それ単独または他の基の一部として用いる語句“ハロゲン”または“ハロ”とは、塩素、臭素、フッ素およびヨ素、並びに CF_3 を指称し、塩素またはフッ素が好ましい。

語句“金属イオン”とは、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオンおよびマグネシウムやカルシウムなどのアルカリ土類金属イオン、並びに亜鉛およびアルミニウムを指称する。

【0036】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“アリール”とは、環部に6 ~ 10 個の炭素を含有するモノ環式およびジ環式芳香族基（たとえばフェニルまたは1 - ナフチルや2 - ナフチルを含むナフチル）を指称し、かつ必要に応じて、炭素環式環または複素環式環に縮合する1 ~ 3 つの追加の環（たとえばアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環、たとえば

【化 1 4】



10

)を有してもよく、また必要に応じて、有効炭素原子を介して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ（ここで、アミノは1または2個の置換基、すなわちアルキル、アリールまたは定義の説明での他のアリール化合物のいずれかを有する）、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノカルボニルおよび/または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかから選ばれる1、2または3個の基で置換されてもよい。

20

30

【0037】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルコキシ”、“アルコキシ”、“アリールオキシ”または“アラルコキシ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が酸素原子に結合したものが包含される。

【0038】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる“置換アミノ”とは、1または2個の置換基で置換されたアミノを指称し、該置換基は同一もしくは異なってよく、たとえばアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはチオアルキルが挙げられる。これらの置換基はさらに、カルボン酸および/または上記R¹基もしくはR¹の置換基のいずれかで置換されてもよい。さらに、アミノ置換基は、それらが結合する窒素原子と共に合して、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、または必要に応じてアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換された、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルもしくは1-アゼピニルを形成してもよい。

40

【0039】

50

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルキルチオ”、“アルキルチオ”、“アリールチオ”または“アラルキルチオ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が硫黄原子に結合したものが含まれる。

【0040】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルキルアミノ”、“アルキルアミノ”、“アリールアミノ”または“アリールアルキルアミノ”としては、上記アルキル、アリールまたはアリールアルキル基が窒素原子に結合したものが含まれる。

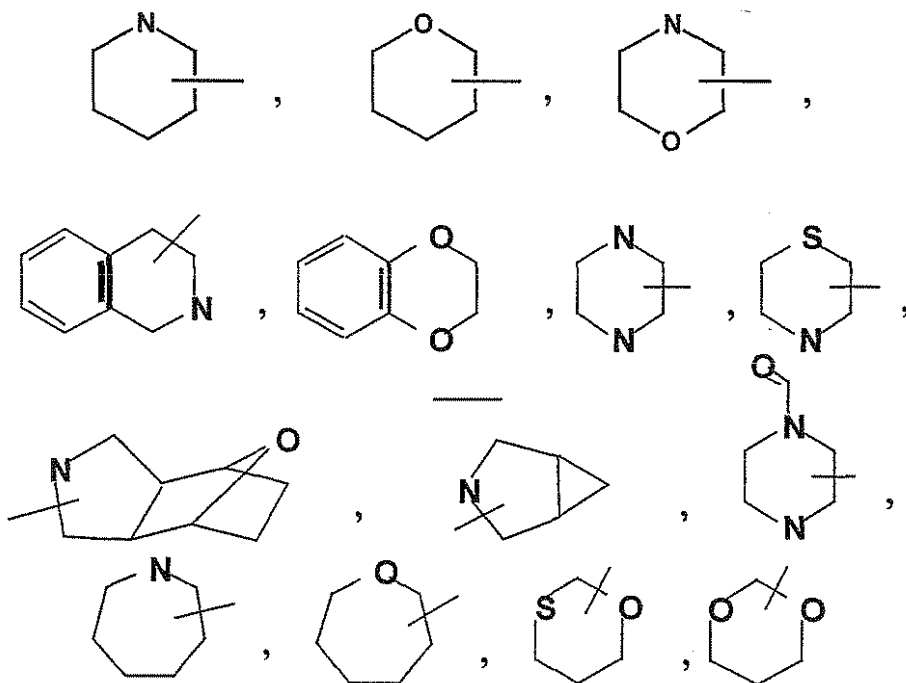
【0041】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ自体または他の基の一部として用いる語句“アシル”とは、有機基がカルボニル($C=O$)基に結合したものを指称し、アシル基の具体例としては R^1 基のいずれかがカルボニルに結合したものの、たとえばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル等が挙げられる。

【0042】

他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキル”とは、窒素、酸素および/または硫黄などの1または2個のヘテロ原子を有し、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合し、また可能な場合、必要に応じて結合基(CH_2) r (ここで、 r は1、2または3)によって結合する5、6または7員

【化15】



等が挙げられる。

【0043】

これらの環基は、1~4個の置換基、たとえばアルキル、ハロ、オキソおよび/または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかを有してもよい。加えて、シクロヘテロアルキル環はいずれも、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環に縮合することができる。

【0044】

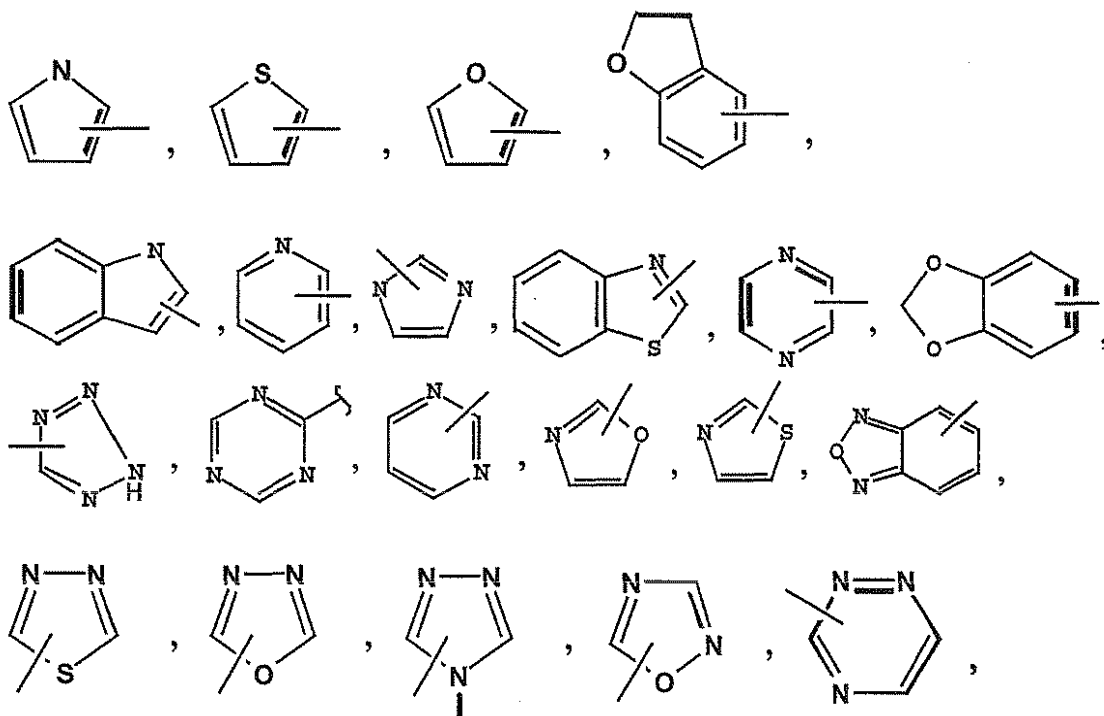
他に特別な指示がない限り、本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“ヘテロアリール”とは、窒素、酸素または硫黄などの1、2、3または4個のヘテロ原子

を有する5または6員芳香族環、およびかかる環がアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環（たとえばベンゾチオフェニル、インドリル）に縮合したものを指称し、また可能なN - オキシド体も含まれる。

【0045】

ヘテロアリール基は必要に応じて、1～4個の置換基、たとえば上記アルキルの場合に記載した置換基のいずれかを有してもよい。ヘテロアリール基の具体例としては、

【化16】



等が挙げられる。

【0046】

本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキルアルキル”とは、上記シクロヘテロアルキル基がC原子またはヘテロ原子を介して(C₂H₅)_r鎖に結合したものを指称する。

本発明でそれ単独または他の基の一部として用いる語句“ヘテロアリールアルキル”または“ヘテロアリールアルケニル”とは、上記ヘテロアリール基がC原子またはヘテロ原子を介して上述の-(C₂H₅)_r-鎖、アルキレンまたはアルケニレンに結合したものを指称する。

【0047】

本発明で用いる語句“ポリハロアルキル”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl(好ましくはF)を有する上記“アルキル”基を指称し、たとえばCF₃CH₂、CF₃またはCF₃CF₂CH₂が挙げられる。

本発明で用いる語句“ポリハロアルコキシ”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl(好ましくはF)を有する上記“アルコキシ”または“アルキルオキシ”基を指称し、たとえばCF₃CH₂O、CF₃OまたはCF₃CF₂CH₂Oが挙げられる。

【0048】

本発明化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋もしくは実質的純粋形状のいずれかが意図される。本発明化合物は、R置換基のいずれか1つを含む炭素原子のいずれかに不斉中心を有することができる。従って、式Iの化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマー形状またはこれらの混合物で存在しうる。製造方法で、出発物質としてラセミ化合物、エナンチオマーまたはジアステレオマーを使用できる。ジアステレオマーま

10

20

30

40

50

たはエナンチオマー生成物を製造するとき、それらは通常の方法、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶法で分離することができる。

【 0 0 4 9 】

式 I の化合物は要すれば、他種の抗糖尿病剤（糖尿病および関連疾患の処置に使用しうる）の 1 種以上および / または同じ投与剤形で経口投与しうる他種の治療剤の 1 種以上と組合せて、別々の経口投与剤形でまたは注射によって使用しうる。

【 0 0 5 0 】

必要に応じて式 I の D P 4 インヒビターと組合せて使用しうる他種の抗糖尿病剤は、インスリン分泌促進薬またはインスリン感作物質を含む抗糖尿病剤または抗高血糖症剤、または好ましくは D P 4 抑制と異なる作用メカニズムを有する他の抗糖尿病剤の 1、2、3 種またはそれ以上であってよく、かつ具体例としてビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ・インヒビター、P P A R γ アゴニスト（たとえばチアゾリジンジオン化合物）、P P A R α / γ 二元アゴニスト、S G L T 2 インヒビター、a P 2 インヒビター、グリコゲン・ホスホリラーゼ・インヒビター、アドバンスト・グリコシレーション・エンド（A G E）プロダクツ・インヒビター、および / またはメグリニチド、並びにインスリン、および / またはグルカゴン様ペプチド - 1（G L P - 1）もしくはその擬似体が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

式 I の化合物と他の抗糖尿病剤の 1、2、3 種またはそれ以上との組合せ使用は、これら薬物のそれぞれ単独によって起こりうるものより大きく、かつこれら薬物によって生じる抗高血糖症効果の総和を超える抗高血糖症結果をもたらすと確信される。

他の抗糖尿病剤は、経口用の抗高血糖症剤、好ましくはメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはこれらの塩、好ましくは塩酸メトホルミンなどのビグアニドであってよい。

【 0 0 5 2 】

他の抗糖尿病剤がビグアニドである場合、使用される式 I の化合物とビグアニドの重量比は、約 0.01 : 1 ~ 100 : 1、好ましくは約 0.1 : 1 ~ 5 : 1 の範囲内で選定される。

また他の抗糖尿病剤は好ましくは、スルホニル尿素、たとえばグリブリド（グリベンクラミドとしても公知）、グリメピリド（glimepiride）（U. S. 特許 No. 4 3 7 9 7 8 5 に開示）、グリピジド、グリクラジド（gliclazide）もしくはクロルプロパミド、他の公知のスルホニル尿素化合物または β - 細胞の A T P - 依存チャンネルに作用する他の抗高血糖症剤であってもよく、グリブリドおよびグリピジドが好ましく、これらの薬物は同一または別々の経口投与剤形で投与されうる。

【 0 0 5 3 】

使用される式 I の化合物とスルホニル尿素の重量比は、約 0.01 : 1 ~ 100 : 1、好ましくは約 0.05 : 1 ~ 5 : 1 の範囲内で選定される。

また経口用の抗糖尿病剤は、グルコシダーゼ・インヒビター、たとえばアカーボース（acarbose）（U. S. 特許 No. 4 9 0 4 7 6 9 に開示）またはミグリトール（miglitol）（U. S. 特許 No. 4 6 3 9 4 3 6 に開示）であってもよく、これらの薬物は同一または別々の経口投与剤形で投与されうる。

【 0 0 5 4 】

使用される式 I の化合物とグルコシダーゼ・インヒビターの重量比は、約 0.01 : 1 ~ 100 : 1、好ましくは約 0.2 : 1 ~ 50 : 1 の範囲内で選定される。

【 0 0 5 5 】

式 I の化合物は、P P A R γ アゴニスト、たとえばチアゾリジンジオン経口用抗糖尿病剤または他のインスリン感作物質（N I D D M 患者においてインスリン感受性効果を有する）、たとえばトログリタゾン（troglitazone）（U. S. 特許 No. 4 5 7 2 9 1 2 に開示の、Warner - Lambert の Rezulin（登録商標））、ロシグリタゾン（rosiglitazone）（S K B）、ピオグリタゾン（pioglitazone）（武田）、三菱の M C C - 5 5 5（U. S. 特許 No. 5 5 9 4 0 1 6 に開示）、Glaxo - Wellcome の G L - 2 6 2 5 7 0、エン

10

20

30

40

50

グリタゾン (englitazone) (C P - 6 8 7 2 2、Pfizer) またはダーグリタゾン (darglitazone) (C P - 8 6 3 2 5、Pfizer)、イサグリタゾン (isaglitazone) (M I T / J & J)、J T T - 5 0 1 (J P N T / P & U)、L - 8 9 5 6 4 5 (メルク)、R - 1 1 9 7 0 2 (三共 / W L)、N N - 2 3 4 4 (Dr. Reddy / N N)、または Y M - 4 4 0 (山之内)、好ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾンと組合せて使用されてよい。

【 0 0 5 6 】

使用される式 I の化合物とチアゾリジンジオンの重量比は、約 0 . 0 1 : 1 ~ 1 0 0 : 1、好ましくは約 0 . 1 : 1 ~ 1 0 : 1 の範囲内で選定される。

スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、約 1 5 0 mg の経口用抗糖尿病剤より少ない量で、式 I の化合物と共に単一錠剤に加えることができる。

【 0 0 5 7 】

また式 I の化合物は、抗高血糖症剤、たとえばインスリンと、またはグルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)、たとえば G L P - 1 (1 - 3 6) アミド、G L P - 1 (7 - 3 6) アミド、G L P - 1 (7 - 3 7) (Habener の U . S . 特許 No . 5 6 1 4 4 9 2 に開示) もしくは G L P - 1 擬似体、たとえば A C 2 9 9 3 もしくはエクセンジン (Exendin) - 4 (Amylin) および L Y - 3 1 5 9 0 2 もしくは L Y - 3 0 7 1 6 7 (リリー) および N N 2 2 1 1 (Novo - Nordisk) と組合せて使用されてもよく、これらの薬物は注射、鼻腔内もしくは経皮により、または口内具を介して投与されてよい。

【 0 0 5 8 】

存在させる場合の、メトホルミン、スルホニル尿素化合物、たとえばグリブライド、グリメピリド、グリピリド、グリピシド、クロルプロパミドおよびグリクラジド、およびグルコシダーゼ・インヒビター、たとえばアカーボースまたはミグリトールまたはインスリン (注射、肺、口内または経口) は、上述の製剤にて、かつフィジシヤンズ・デスク・リファレンス (the Physician's Desk Reference) (P D R) に記載の量および投与法で使用されてよい。

【 0 0 5 9 】

存在させる場合の、メトホルミンまたはその塩は、1 日当り約 5 0 0 ~ 2 0 0 0 mg の範囲内の量で使用でき、そして 1 日 1 回の単一または 2 ~ 4 回の分割用量で投与されてよい。

存在させる場合の、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤は、1 日当り約 0 . 0 1 ~ 2 0 0 0 mg の範囲内の量で使用でき、そして 1 日 1 回の単一または 2 ~ 4 回の分割用量で投与されてよい。

【 0 0 6 0 】

存在させる場合の、インスリンは、P D R に記載の製剤、量および投与法で使用されてよい。

存在させる場合の、G L P - 1 ペプチドは、U . S . 特許 No . 5 3 4 6 7 0 1 (Thera Tech)、5 6 1 4 4 9 2 および 5 6 3 1 2 2 4 に記載の如く、経口口内用製剤にて鼻腔内投与 (たとえば吸入噴霧) により、または非経口で投与されてよい。

【 0 0 6 1 】

また他の抗糖尿病剤は、P P A R α / γ 二元アゴニスト、たとえば A R - H O 3 9 2 4 2 (Astra / Zeneca)、G W - 4 0 9 5 4 4 (Glaxo - Wellcome)、K R P 2 9 7 (Kyorin Merck) 並びにムラカミらの「Diabetes」(4 7、1 8 4 1 - 1 8 4 7、1 9 9 8 年)、「新規インスリン感作物質はペルオキシソーム増殖のコリガンドとして作用 - 活性化レセプタ・アルファ (P P A R アルファ) および P P A R ガンマ . Zucker 脂肪ラットの肝臓における異常脂質代謝に対する P P A R アルファ活性化の効果」、および U . S . 特許出願 No . 0 9 / 6 6 4 5 9 8 (2 0 0 0 年 9 月 1 8 日出願) (代理人ファイル: L A 2 9 N P) に記載の薬物 (これらの文献記載の用量を用い、好ましいとされる化合物が本発明での使用に好ましい) であつてもよい。

【 0 0 6 2 】

他の抗糖尿病剤は、たとえばU.S.特許出願No. 09/679027(2000年10月4日出願)(代理人ファイル: LA49NP)に開示のSGLT2インヒビター(該文献記載の用量を使用)であってもよい。好ましい化合物は、該文献で好ましいとされるものである。

【0063】

必要に応じて式IのD P 4インヒビターと組合せて使用しうる他の抗糖尿病剤は、たとえばU.S.特許出願No. 09/391053(1999年9月7日出願)およびU.S.特許出願No. 09/519079(2000年3月6日出願)(代理人ファイル: LA27NP)に開示のa P 2インヒビター(これらの文献記載の用量を使用)であってもよい。好ましい化合物は、該文献で好ましいとされるものである。

10

【0064】

必要に応じて式IのD P 4インヒビターと組合せて使用しうる他の抗糖尿病剤は、たとえばWO96/39384、WO96/39385、EP978279、WO2000/47206、WO99/43663、およびU.S.特許No. 5952322および5998463、WO99/26659およびEP1041068に開示のグリコゲン・ホスホリラーゼ・インヒビターであってもよい。

【0065】

必要に応じて式Iの本発明化合物と組合せて使用しうるメグリチニドは、レパグリニド(repaglinide)、ナテグリニド(nateglinide)(Novartis)またはKAD1229(PF/Kissei)であってもよく、レパグリニドが好ましい。

20

【0066】

使用される式IのD P 4インヒビターと、メグリチニド、P P A R γ アゴニスト、P P A R α / γ 二元アゴニスト、SGLT2インヒビター、a P 2インヒビターまたはグリコゲン・ホスホリラーゼ・インヒビターの重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.1:1~10:1の範囲内で選定される。

【0067】

必要に応じて式Iの本発明化合物と組合せて使用しうる低脂血剤もしくは脂質調節剤としては、MTPインヒビター、HMG CoAレダクターゼ・インヒビター、スクアレンシンセターゼ・インヒビター、フィブリック酸(fibric acid)誘導体、ACATインヒビター、リポキシゲナーゼ・インヒビター、コレステロール吸収インヒビター、回腸Na⁺/胆汁酸コトランスポーター・インヒビター、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、コレステリルエステル転移たん白インヒビター、胆汁酸金属イオン封鎖剤、および/またはニコチン酸およびその誘導体の1、2、3種またはそれ以上であってもよい。

30

【0068】

本発明で使用されるMTPインヒビターとしては、U.S.特許No. 5595872、5739135、5712279、5760246、5827875および5885983、およびU.S.特許出願No. 09/175180(1998年10月20日出願)(現U.S.特許No. 5962440)に開示のMTPインヒビターが挙げられる。上記特許および特許出願のそれぞれに開示の好ましい各MTPインヒビターが好ましい。

【0069】

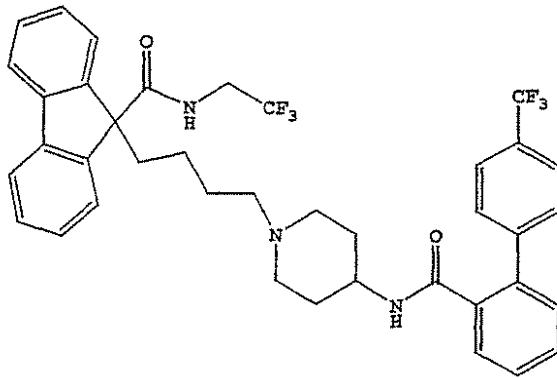
本発明に従って使用すべき最も好ましいMTPインヒビターとしては、U.S.特許No. 5739135、5712279および5760246に記載の好ましいMTPインヒビター並びにインプリタピド(implitapide)(バイエル)が挙げられる。

40

【0070】

最も好ましいMTPインヒビターは、式：

【化 17】



10

の 9 - [4 - [4 - [[2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゾイル] アミノ] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9 H - フルオレン - 9 - カルボキサミドである。

【 0 0 7 1 】

低脂血剤は、HMG CoAレダクターゼ・インヒビターであってよく、たとえばこれらに限定されないが、U.S.特許No. 3983140に開示のメバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許No. 4231938に開示のロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、U.S.特許No. 4346227に開示のプラバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許No. 4448784および4450171に開示のシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられる。

20

【 0 0 7 2 】

本発明で使用する他のHMG CoAレダクターゼ・インヒビターとしては、これらに限定されないが、U.S.特許No. 5354772に開示のフルバスタチン、U.S.特許No. 5006530および5177080に開示のセリバスタチン、U.S.特許No. 4681893、5273995、5385929および5686104に開示のアトルバスタチン(atorvastatin)、U.S.特許No. 5011930に開示のアタバスタチン(ニッサン/三共のニスバスタチン(nisvastatin)(NK-104))、U.S.特許No. 5260440に開示の塩野義-Astra/Zenecaビスバスタチン(visastatin)(ZD-4522)が挙げられる。

30

【 0 0 7 3 】

本発明での使用に好適なスクアレンシンセターゼ・インヒビターとしては、これらに限定されないが、U.S.特許No. 5712396に開示の α -ホスホノスルホネート化合物、Billerらの「J. Med. Chem.」(Vol. 31、No. 10、1869-1871頁、1988年)に記載の、イソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート化合物を含むもの、並びにたとえばU.S.特許No. 4871721および4924024およびBiller S.A.、Neuenschwander K.、Ponpipom M.M.およびPoulter C.D.の「Current Pharmaceutical Design」(2、1-40、1996年)に開示の他の公知スクアレンシンセターゼ・インヒビターが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

さらに、本発明での使用に好適な他のスクアレンシンセターゼ・インヒビターとしては、P. Ortiz de Montellanoらの「J. Med. Chem.」(20、243-249、1977年)に開示のテルペノイド・ピロホスフェート化合物、CoreyおよびVolanteの「J. Am. Chem. Soc.」(98、1291-1293、1976年)に開示のファルネシル・ジホスフェート類縁体Aおよびプレスクアレン・ピロホスフェート(PSQ-PP)類縁体、McClard R.W.らの「J. A. C. S.」(109、5544、1987年)に報告のホスフィニルホスホネート化合物、およびCapson T.L.のPhD論文、Dept. Med. Chem. U of Utah, アブストラクト、目次、16、17、40-43、48-51頁、要約(1987年6月)に報告のシクロプロパン化合物が挙げられる。

40

50

【 0 0 7 5 】

本発明での使用に好適な他の低脂血剤としては、これらに限定されないが、フェノフィブレート (fenofibrate)、ゲムフィプロジル、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレートなどのフィブリン酸誘導体、U.S. 特許 No. 3 6 7 4 8 3 6 に開示のプロブコールおよび関連化合物 (プロブコールおよびゲムフィプロジルが好ましい)、コレステラミン、コレステポールおよび D E A E - セファデックス (Secholex (登録商標)、Policexide (登録商標))、並びにリポスタビル (lipostabil) (Rhône - Poulenc)、エイザイ E - 5 0 5 0 (N - 置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル (imanixil) (H O E - 4 0 2)、テトラヒドロリプスタチン (T H L)、イスチグマスタニルホスホリルコリン (istigmastanylphosphorylcholine) (S P C、Roche)、アミノシクロデキストリン (田辺製薬)、味の素 A J - 8 1 4 (アズレン (azulene) 誘導体)、メリナミド (住友)、サンド 5 8 - 0 3 5、アメリカン・シアナミド C L - 2 7 7 0 8 2 および C L - 2 8 3 5 4 6 (ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモクス (acipimox)、アシフラン (acifran)、ネオマイシン、p - アミノサリチル酸、アスピリン、U.S. 特許 No. 4 7 5 9 9 2 3 に開示の如きポリ (ジアリルメチルアミン) 誘導体、U.S. 特許 No. 4 0 2 7 0 0 9 に開示の如き第 4 級アミンポリ (ジアリルジメチルアンモニウムクロリド) およびイオネン化合物、および他の公知の血清コレステロール低下剤が挙げられる。

【 0 0 7 6 】

他の低脂血剤は、たとえば「Drugs of the Future 2 4」(9 - 1 5、1 9 9 9 年、Avasimibe)、「A C A T インヒビターの C 1 - 1 0 1 1 は、ハムスターにおける大動脈脂肪線条領域の予防および後退に有効である」; Nicolosi らの「Atherosclerosis」(Shannon Irel、1 3 7 (1)、7 7 - 8 5、1 9 9 8 年)、「F C E 2 7 6 7 7 の薬理学的プロフィール: Apo B 1 0 0 - 含有リポたん白の肝分泌の選択的抑制によって仲介される効力ある低脂血活性を持つ新規な A C A T インヒビター」; Ghiselli G iancarlo の「Cardiovasc. Drug Rev.」(1 6 (1)、1 6 - 3 0、1 9 9 8 年)、「R P 7 3 1 6 3: 生物学的利用能のアルキルスルフィニル - ジフェニルイミダゾール A C A T インヒビター」; Smith C. らの「Bioorg. Med. Chem. Lett.」(6 (1)、4 7 - 5 0、1 9 9 6 年)、「A C A T インヒビター: 実験動物における低脂血および抗アテローム硬化活性の生理学的メカニズム」; Krause らの「Inflammation: Media tors Pathways」(Ruffolo Robert R., Jr., Hollinger Manfred A. 編、1 7 3 - 1 9 8、1 9 9 5 年、フロリダ州ボカ・レートンの C R C 出版)、「A C A T インヒビター: 潜在的抗アテローム硬化剤」; Sliskovic らの「Curr. Med. Chem.」(1 (3)、2 0 4 - 2 2 5、1 9 9 4 年)、「アシル - C o A のインヒビター: 低コレステロール血症剤としてのコレステロール O - アシルトランスフェラーゼ (A C A T) . 6 . 脂質調節活性を持つ第一水溶性 A C A T インヒビター. アシル - C o A のインヒビター: コレステロール・アシルトランスフェラーゼ (A C A T) . 7 . 高い抗コレステロール血症活性を持つ一連の置換 N - フェニル - N' - [(1 - フェニルシクロペンチル)メチル] 尿素の開発」; Stout らの「Chemtracts: Org. Chem.」(8 (6)、3 5 9 - 3 6 2、1 9 9 5 年)に開示の A C A T インヒビター、または T S - 9 6 2 (大正製薬) であってよい。

【 0 0 7 7 】

低脂血剤は、L D 2 レセプタ活性のアップレギュレーター、たとえば M D - 7 0 0 (大正製薬) および L Y 2 9 5 4 2 7 (イーライ・リリー) であってよい。

低脂血剤は、コレステロール吸収インヒビター、好ましくは Schering - Plough の S C H 4 8 4 6 1 並びに「Atherosclerosis」(1 1 5、4 5 - 6 3、1 9 9 5 年) および「J. Med. Chem.」(4 1、9 7 3、1 9 9 8 年)に開示のものであってもよい。

【 0 0 7 8 】

低脂血剤は、たとえば「Drugs of the Future」(2 4、4 2 5 - 4 3 0、1 9 9 9 年)に開示の回腸 N a⁺ / 胆汁酸コトランスポーター・インヒビターであってよい。

脂質調節剤は、コレステリルエステル転移たん白 (C E T P) インヒビター、たとえば P f i z e r の C P 5 2 9 4 1 4 (W O / 0 0 3 8 7 2 2 および E P 8 1 8 4 4 8) および P h a r m a c i a の S C - 7 4 4 および S C - 7 9 5 であってよい。

【 0 0 7 9 】

好ましい低脂血剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよび Z D - 4 5 2 2 である。

上述の U . S . 特許を参考までに、本明細書に導入する。使用される量や投与量については、P D R および / または上記の特許文献に示される通りである。

【 0 0 8 0 】

使用される式 I の本発明化合物と低脂血剤 (但し、存在させる場合) の重量比は、約 5 10
0 0 : 1 ~ 1 : 5 0 0 、好ましくは約 1 0 0 : 1 ~ 1 : 1 0 0 の範囲内で選定される。

投与量は、患者の年令、体重および症状、並びに投与ルート、投与剤形および生活規制や所望結果に応じて注意して調整しなければならない。

【 0 0 8 1 】

低脂血剤の投与量や配合については、上述の各種特許および特許出願に開示されている。

また適用可能な場合に、使用される他の低脂血剤の投与量や配合についても、P D R の最新版に記載がある。

【 0 0 8 2 】

経口投与の場合、M T P インヒビターを約 0 . 0 1 ~ 5 0 0 m g / k g 、好ましくは約 20
0 . 1 ~ 1 0 0 m g / k g の量にて、1日 1 ~ 4 回に分けて使用すれば、満足な結果を得ることができよう。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、M T P インヒビターを約 1 ~ 5 0 0 m g 、好ましくは約 2 ~ 4 0 0 m g 、より好ましくは約 5 ~ 2 5 0 m g の量にて、1日 1 ~ 4 回分として含有する。

【 0 0 8 3 】

経口投与の場合、H M G 、 C o A レダクターゼ・インヒビター、たとえばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンを、P D R に示されるような使用量で、たとえば約 1 ~ 2 0 0 0 m g 、好ましくは約 4 ~ 2 0 0 m g の範囲内の量で使用すれば、満足な結果を得ることができよう。 30

【 0 0 8 4 】

スクアレンシンセターゼ・インヒビターは、約 1 0 ~ 2 0 0 0 m g 、好ましくは約 2 5 ~ 2 0 0 m g の範囲内の用量で使用されてよい。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、H M G C o A レダクターゼ・インヒビターは、約 0 . 1 ~ 1 0 0 m g 、好ましくは約 5 ~ 8 0 m g 、より好ましくは約 1 0 ~ 4 0 m g の量で含有する。

【 0 0 8 5 】

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、スクアレンシンセターゼ・インヒビターを約 1 0 ~ 5 0 0 m g 、好ましくは約 2 5 ~ 2 0 0 m g の量で含有する。

【 0 0 8 6 】

また他の低脂血剤は、1 5 - リポキシゲナーゼ (1 5 - L O) インヒビターを含むリポキシゲナーゼ・インヒビター、たとえば W O 9 7 / 1 2 6 1 5 に開示のベンズイミダゾール誘導体、W O 9 6 / 3 8 1 4 4 に開示のイソチアゾロン化合物、および S e n d o b r y らの「Brit. J. Pharmacology」(1 2 0 、 1 1 9 9 - 1 2 0 6 、 1 9 9 7 年) , “ラビットにおける食事規制 - 誘発アテローム硬化の、重要な抗酸化薬特性を欠く高選択的 1 5 - リポキシゲナーゼ・インヒビターによる減衰作用” および C o r n i c e l l i らの「Current Pharmaceutical Design」(5 、 1 1 - 2 0 、 1 9 9 9 年) , “ 1 5 - リポキシゲナーゼおよびその抑制：血管病に対する新しい治療標的” に開示の 1 5 - L O インヒビターであってよい。

【 0 0 8 7 】

式 I の化合物と低脂血剤は共に、同一の経口投与剤形で、あるいは別々の経口投与剤形で同時に投与して使用されてよい。

上述の組成物は、上記投与剤形にて、1日1回の単一用量もしくは2～4回の分割用量で投与されてよい。患者への投与は低用量で開始し、次いで徐々に高用量にするのが望まれる。

【0088】

好ましい低脂血剤は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ビスタチンまたはイタバスタチンである。

必要に応じて式 I の D P 4 インヒビターと共に使用しうる他種の治療剤は、ベータ3アドレナリン作用性アゴニスト、リパーゼ・インヒビター、セロトニン（およびドパミン）再摂取インヒビター、甲状腺レセプタ・ベータ化合物、食欲抑制剤、および/または脂肪酸酸化アップレギュレーターを含む抗肥満剤の1、2、3種またはそれ以上であってよい。

10

【0089】

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうるベータ3アドレナリン作用性アゴニストは、A J 9 6 7 7（武田/大日本）、L 7 5 0 3 5 5（メルク）、もしくはC P 3 3 1 6 4 8（Pfizer）、またはU.S.特許No. 5 5 4 1 2 0 4、5 7 7 0 6 1 5、5 4 9 1 1 3 4、5 7 7 6 9 8 3および5 4 8 8 0 6 4に開示の他の公知のベータ3アゴニストであってよく、A J 9 6 7 7、L 7 5 0 3 5 5およびC P 3 3 1 6 4 8が好ましい。

【0090】

20

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうるリパーゼ・インヒビターは、オルリスタット（orlistat）またはA T L - 9 6 2（Alizyme）であってよく、オルリスタットが好ましい。

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうるセロトニン（およびドパミン）再摂取インヒビターは、シブトラミン（sibutramine）またはトピラメート（topiramate）（ジョンソン・アンド・ジョンソン）であってよい。

【0091】

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうる甲状腺レセプタ・ベータ化合物は、W O 9 7 / 2 1 9 9 3（U. Cal S F）、W O 9 9 / 0 0 3 5 3（KaroBio）およびG B 9 8 / 2 8 4 4 2 5（KaroBio）に開示の甲状腺レセプタ・リガンドであってよく、上記KaroBio出願の化合物が好ましい。

30

【0092】

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうる食欲抑制剤は、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、またはマチンドールであってよく、デキサンフェタミンが好ましい。

必要に応じて式 I の化合物と組合せて使用しうる脂肪酸酸化アップレギュレーターは、ファミキシン（famoxin）（Genset）であってよい。

上記の各種抗肥満剤は、一般に当該分野もしくはP D Rで公知の用量および生活規制で、式 I の化合物と同じ投与剤形または異なる投与剤形にて使用されてよい。

【0093】

40

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて使用しうる不妊症作用物質は、クエン酸クロミフェン（Clomid（登録商標）、Aventis）、プロモクリプチン・メシレート（Parlodel（登録商標）、Novartis）、L H R H 類縁体、ルプロン（Lupron）（T A P Pharm.）、ダナゾール、ダノクリン（Danocrine）（サノフィ）、プロゲストロンまたはグルココルチコイドの1、2種またはそれ以上であってよく、これらはP D Rに記載の量で使用されてよい。

【0094】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて使用しうる多嚢胞性卵巣症候群の作用物質は、ゴナドトロピン放出ホルモン（G n R H）、ロイプロリド（Lupron（登録商標））、Clomid（登録商標）、Parlodel（登録商標）、経口避妊薬もしくはインスリ

50

ン感作物質、たとえばP P A R アゴニスト、またはかかる使用のための他の通常の作用物質の1、2種またはそれ以上であってよく、これらはP D Rに記載の量で使用されてよい。

【0095】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて使用しうる、成長障害および/または薄志弱行を処置する作用物質は、成長ホルモンもしくは成長ホルモン分泌促進薬、たとえばM K - 6 7 7 (メルク)、C P - 4 2 4 3 9 1 (Pfizer)、およびU . S . 特許出願No . 0 9 / 5 0 6 7 4 9 (2000年2月18日出願)(代理人ファイル:L A 2 6)に開示の化合物、並びに選択的アンドロゲンレセプタ・モジュレーター(S A R M s)の1、2種、またはそれ以上であってよく、これらはP D Rに記載の量で使用されてよい。

10

【0096】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて使用しうる関節炎を処置する作用物質は、アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナック・ナトリウム、ナプロキセン、ナブメトン(nabumetone)(Relafen(登録商標)、スミスクライン・ビーチャム)、トルメチン・ナトリウム(Tolactin(登録商標)、Ortho-McNeil)、ピロキシカム(Feldene(登録商標)、Pfizer)、ケトロラック(ketorolac)・トロメタミン(Toradol(登録商標)、ロッシュ)、セレコキシブ(celecoxib(登録商標)、Searle)、ロフェコキシブ(rofecoxib)(Vioxx(登録商標)、メルク)等の1、2種またはそれ以上であってよく、これらはP D Rに記載の量で使用されてよい。

20

【0097】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて、移植における同種移植片拒絶を防止する通常の作用物質、たとえばシクロスポリン、サンドイムーン(Sandimmune)(Novartis)、アザチオプリン、イムラン(immuran)(Faro)またはメトトレキサートが使用されてよく、これらはP D Rに記載の量で使用しうる。

【0098】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて、自己免疫疾患、たとえば多発硬化症や紅斑性狼瘡、乾癬などの免疫調節疾患を処置する通常の作用物質、たとえばアザチオプリン、イムラン、シクロホスファミド、イブプロフェンなどのN S A I D S、VioxxやCelebrexなどのcox 2 インヒビター、グルココルチコイドおよびヒドロキシクロロキンが使用されてよく、これらはP D Rに記載の量で使用しうる。

30

【0099】

必要に応じて本発明のD P 4 インヒビターと組合せて使用しうるA I D S 作用物質は、非ヌクレオシド逆トランスクリプターゼ・インヒビター、プロテアーゼ・インヒビターおよび/または抗感染のA I D S 補助薬であって、かつドロナピノール(Marinol(登録商標)、Roxane Labs)、ジダノシン(didanosine)(Videx(登録商標)、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ)、酢酸メゲストロール(Megace(登録商標)、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ)、スタブジン(stavudine)(Zerit(登録商標)、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ)、デラビルジン(delavirdine)・メシレート(Rescriptor(登録商標)、Pharmacia)、ラミブジン(lamivudine)/ジドブジン(zidovudine)(C ombivir(登録商標)、Glaxo)、ラミブジン(Epivir(登録商標)、Glaxo)、ザルシタピン(zalcitabine)(Hivid(登録商標)、デラビルジン(delavirdine)・メシレート(Rescriptor(登録商標)、Pharmacia)、ラミブジン/ジドブジン(Combivir(登録商標)、Glaxo)、ラミブジン(Epivir(登録商標)、Glaxo)、ザルシタピン(Hivid(登録商標)、ロッシュ)、ジドブジン(Retrovir(登録商標)、Glaxo)、硫酸インジナビア(indinavir)(Crixivan(登録商標)、メルク)、サキナビア(saquinavir)(Fortovase(登録商標)、ロッシュ)、サキナビア・メシレート(Invirase(登録商標)、ロッシュ)、リトナビア(ritonavir)(Norvir(登録商標)、アボット)、ネルフィナビア(nelfinavir)(Viracept(登録商標)、Agouron)の1、2種またはそれ以上であってよい。

40

50

【0100】

上記抗AIDS剤は、PDRに記載の量で使用する。

必要に応じて本発明のDP4インヒビターと組合せて使用しうる、炎症性腸疾患もしくは症候群を処置する作用物質は、スルファサラジン、サリチレート、メサラミン（Asacol（登録商標）、P & G）またはZelmac（登録商標、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ）の1、2種またはそれ以上であってよく、これらはPDRまたはその他公知の量で使用する。

【0101】

必要に応じて本発明のDP4インヒビターと組合せて使用しうる、骨粗しょう症を処置する作用物質は、アレンドロネート（alendronate）・ナトリウム（Fosamax（登録商標）、メルク）、チルドロネート（tiludronate）（Skelid（登録商標）、サノフィ）、エチドロロン酸二ナトリウム（Didronel（登録商標）、P & G）、ラロキシフェン（raloxifene）HCl（Evista（登録商標）、リリー）の1、2種またはそれ以上であってよく、これらはPDRに記載の量で使用する。

10

【0102】

本発明方法の実施において、式Iの化合物に、別の抗糖尿病剤および/または他種治療剤を加えてまたは加えずに、これらを医薬用ビヒクルまたは希釈剤と共に含有する医薬組成物が使用される。医薬組成物は、所望の投与方法に適する種類の通常の固体または液体ビヒクルもしくは希釈剤および医薬用添加成分を用いて、配合することができる。

20

【0103】

かかる配合物をヒト、サル、イヌ等を含む哺乳動物種に対し、経口ルートにより、たとえば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉剤の形状で投与、あるいは非経口ルートにより注射可能製剤の形状で投与することができる。成人の場合の用量は、10～1000mg/日が好ましく、1日当たり1回の単一用量または2～4回の分割用量で投与することができる。

【0104】

経口投与用の典型的カプセル剤は、式Iの化合物（250mg）、ラクトース（75mg）およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含有する。混合物を60メッシュ篩に通し、No. 1ゼラチンカプセルに詰める。

【0105】

典型的な注射製剤は、式Iの化合物250mgをバイアルへ無菌状態で入れ、無菌状態で凍結乾燥およびシールすることによって製造される。使用に際し、バイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混ぜて、注射製剤を生成する。

30

【0106】

本発明化合物のDP4インヒビター活性は、DP4の抑制の相乗作用を測定するインビトロのアッセイシステムの使用によって判定しうる。本発明のDP4インヒビターの抑制定数（ K_i 値）は、下記の方法によって決定することができる。

【0107】

ブタのジペプチジル・ペプチダーゼIVの精製：

ブタ酵素を後記文献（1）の記載に準じ、幾つかの改変を行って精製した。15～20匹のブタから腎臓を得、次いで皮質を切り離し、-80℃で凍結させる。凍結した組織（2000～2500g）を、ウォーリング（Waring）ブレンダーにて、12Lの0.25Mスクロース中で均質化する。次いでホモジネートを37℃で18時間放置して、細胞膜からのDP-4の開裂を促進する。

40

【0108】

開裂工程後、ホモジネートを4℃にて、7000×gの遠心分離を20分間行って清澄化し、上澄み液を集める。硫酸アンモニウム固体を加えて60%飽和とし、次いで沈殿物を10000×gの遠心分離で集め、捨てる。上澄み液にさらに硫酸アンモニウム固体を加えて80%飽和とし、次いで80%ペレットを集め、20mM-Na₂HPO₄（pH 7.4）に溶解する。

50

【0109】

20 mM - Na_2HPO_4 (pH 7.4) への透析後、調製物を 10000 × g の遠心分離で清澄化する。次いで清澄化した調製物を、同じ緩衝液中で平衡させた 300 mL の ConA セファロース (Sephacrose) に加える。緩衝液で洗浄して定数 A_{280} した後、カラムを 5% (W/V) メチル α -D-マンノピラノシドで溶離する。

【0110】

活性画分をプールし、濃縮し、次いで 5 mM - 酢酸ナトリウム (pH 5.0) に透析する。次いで透析物質を、同じ緩衝液中で平衡させた 100 mL のファーマシア・リゾース (Pharmacia Resource) S カラムに流通する。流通物質を集め、これは酵素活性のほとんどを含有する。活性物質を再度濃縮し、20 mM - Na_2HPO_4 (pH 7.4) に透析する。

10

【0111】

最後に、濃縮した酵素を Pharmacia S-200 ゲル濾過カラムにて、クロマトグラフィーに付し、低分子量不純物を除去する。カラム画分の純度を、SDS-PAGE の還元 (reducing) によって分析し、次いで最も純粋な画分をプールし、濃縮する。精製した酵素を -80 °C にて、20% グリセロールに貯蔵する。

【0112】

ブタのジペプチジル・ペプチダーゼ IV のアッセイ：

酵素を後記文献 (2) に記載の定常状態条件下、基質として gly-pro-p-ニトロアニリドを用い、以下の如く改変を行って検定する。反応液は、25 °C、pH 7.4 にて、最終容量 100 μL で、100 mM の Aces、52 mM の TRIS、52 mM のエタノールアミン、500 μM の gly-pro-p-ニトロアニリド、0.2% DMSO、および 4.5 nM の酵素を含有する。10 μM 試験化合物の単一アッセイの場合、96 ウェル (well) ミクロタイター・プレートのウェルに、緩衝液、化合物および酵素を加え、室温で 5 分間培養する。

20

【0113】

基質の添加によって、反応を開始させる。モレキュラー・デバイシーズ (Molecular Devices) T_{max} プレート読取り装置を用い、9 秒毎に読取って、p-ニトロアニリンの連続産生を 405 nM で 15 分間測定する。各プログレス (progress) 曲線の直線部分上の、p-ニトロアニリン産生の直線割合 (linear rate) を得る。各実験の最初に、p-ニトロアニリン吸光度の標準曲線を得、次いで標準曲線から、酵素触媒の p-ニトロアニリン産生を定量する。さらに分析のため、50% 以上の抑制を示す化合物を選定する。

30

【0114】

ポジティブ化合物の分析のため、基質およびインヒビター濃度両方の関数として、定常状態動的抑制定数を決定する。gly-pro-p-ニトロアニリド濃度 60 μM ~ 3600 μM にて、基質飽和曲線を得る。またインヒビター存在下での、別の飽和曲線も得る。

【0115】

完全な抑制実験には、11 の基質濃度と 7 のインヒビター濃度が含まれ、各プレートにつき 3 回の測定を行なう。K_is が 20 nM 以下の密結合 (tight binding) インヒビターの場合、酵素濃度を 0.5 nM に下げ、反応時間を 120 分に長くする。3 つのプレートからのプールしたデータセットを、競合的阻害、非競合的阻害または不競合的阻害のいずれかの場合の適切な方程式を適合させる。

40

【0116】

文献 (1) : Rahfeld J., Schutkowski, M., Faust, J., Neubert, Barth A., および Heins J. の「Biol. Chem. Hoppe-Seyler」(372, 313-318, 1991 年)

文献 (2) : ナガツ・T., ヒノ・M., フヤマダ・H., ハヤカワ・T., サカキバラ・S., ナカガワ・Y. および タケモト・T. の「Anal. Biochem.」(74, 466-476, 1976 年)

50

【 0 1 1 7 】

なお、実施例およびその他の箇所で、以下に示す略語を用いる。

P h = フェニル

B n = ベンジル

i - B u = イソブチル

M e = メチル

E t = エチル

T M S = トリメチルシリル

F M O C = フルオレニルメトキシカルボニル

B o c = t - ブトキシカルボニル

C b z = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

10

H O A c または A c O H = 酢酸

【 0 1 1 8 】

T F A = トリフルオロ酢酸

E t ₂ N H = ジエチルアミン

N M M = N - メチルモルホリン

n - B u L i = n - ブチルリチウム

P d / C = パラジウム / 炭素

P t O ₂ = 酸化プラチナ

T E A = トリエチルアミン

E D A C = 3 - エチル - 3 ' - (ジメチルアミノ) プロピル - カルボジイミド塩酸塩 (または 1 - [(3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩)

20

【 0 1 1 9 】

H O B T または H O B T · H ₂ O = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

H O A T = 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

P y B O P 試薬 = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート

m i n = 分

h または h r = 時間

L = リットル

m L = ミリリットル

μ L = ミクロリットル

30

【 0 1 2 0 】

g = グラム

m g = ミリグラム

m o l = モル

m m o l = ミリモル

m e q = ミリ当量

R T = 室温

s a t または s a t ' d = 飽和

a q . = 水性

40

【 0 1 2 1 】

T L C = 薄層クロマトグラフィー

H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー

L C / M S = 高性能液体クロマトグラフィー / マススペクトロメトリー

M S または Mass S p e c = マススペクトロメトリー

N M R = 核磁気共鳴

m p = 融点

【 実施例 】

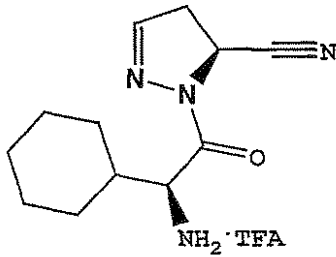
50

【 0 1 2 2 】

次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。

実施例 1

【 化 1 8 】

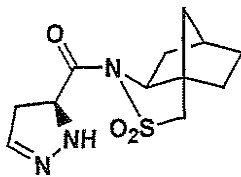


10

【 0 1 2 3 】

A .

【 化 1 9 】



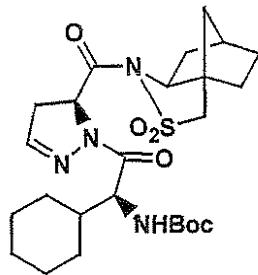
20

Mish Michael R .、 Guerra Francisco M .、 Carreira Erick M . の「
J . Am . Chem . Soc .」 (1 1 9、 8 3 7 9 - 8 3 8 0、 1 9 9 7 年) に記載の手順
に従って、上記 A 化合物を製造する。

【 0 1 2 4 】

B .

【 化 2 0 】



30

上記 A 化合物 (5 4 . 4 mg、 0 . 1 7 5 mmol) / (C H ₂ C l) ₂ (1 mL) の攪拌溶液に窒
素下室温にて、 (S) - N - t - ブトキシカルボニル - シクロヘキシルグリシン (9 0 mg
、 0 . 3 5 mmol)、 H O A t (4 7 mg、 0 . 3 5 mmol)、 E t ₃ N (2 4 μ L、 0 . 1 7 mmol)
および E D A C (6 6 . 6 mg、 0 . 3 5 mmol) を加える。

【 0 1 2 5 】

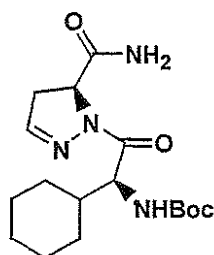
得られる黄色溶液を、室温で 5 日間攪拌する。溶液を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C
O ₃ 溶液で 2 回洗う。有機抽出物をコンバインし、乾燥し (M g S O ₄)、蒸発する。フ
ラッシュクロマトグラフィー (2 . 5 × 5 cm カラム、 E t O A c / C H ₂ C l ₂ = 1 : 1 9)
で精製して、標記 B 化合物を無色油状物で得る (3 0 . 3 mg、収率 3 1 %)。 L C / M S
により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 5 2 3] を得る。

【 0 1 2 6 】

C .

40

【化 2 1】

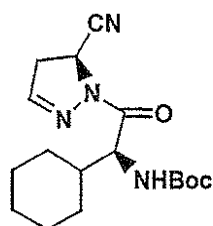


上記 B 化合物 (4 0 3 mg、 0 . 7 3 mmol) / メタノール性アンモニア (2 M、 5 mL、 1 0 mmol) の溶液を、密封ガラスチューブ中室温で 2 4 h 攪拌する。反応混合物を蒸発し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2 . 5 × 5 cm カラム、 EtOAc) で精製して、標記 C 化合物を白色固体で得る (1 5 0 mg、 収率 5 8 %) 。 LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 3 5 3] を得る。

【 0 1 2 7 】

D.

【化 2 2】



ピリジン（2.5 mL）中の上記C化合物（44.0 mg、0.125 mmol）およびイミダゾール（17.1 mg、0.25 mmol）の攪拌溶液に窒素下、-35℃にて、 POCl_3 （52 μL 、0.56 mmol）を、温度を-20℃以下に保持する速度で加える。

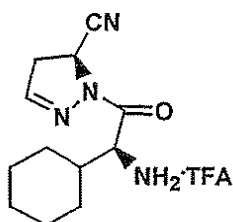
【 0 1 2 8 】

- 20 で 1 h 後、反応混合物を室温まで加温し、蒸発する。残渣を EtOAc と 5 % KHSO₄ 溶液間に分配する。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、蒸発して標記 D 化合物を白色固体で得る (40 mg、収率 96 %)。LC/MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H)⁺ = 335] を得る。

【 0 1 2 9 】

E .

【化 2 3】



上記 D 化合物 (40 mg、0.12 mmol) / CH_2Cl_2 (1 mL) の攪拌溶液に室温にて、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加える。

【 0 1 3 0 】

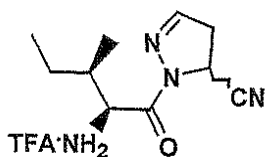
反応混合物を室温で30分間攪拌する。該反応混合物を、 NaHCO_3 (0.8 g) / H_2O (3 mL) の予め冷却したスラリーにゆっくりと加える。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL $\times$ 3) で抽出し、コンバインした CH_2Cl_2 抽出物を蒸発し、逆相分取HPLC (MeOH / H_2O / TFA) で精製して、標記E化合物を白色非晶質固体で得る (32 mg、収率

77%)。LC/MSにより、該所望化合物の正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 235]$ を得る。

【0131】

実施例2

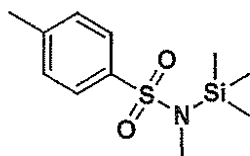
【化24】



10

A.

【化25】



【0132】

トルエン(40mL)およびアセトニトリル(40mL)中のN-メチル-p-トリルスルホンアミド(3.77g、20.4mmol)の攪拌溶液に窒素下室温にて、クロロトリメチルシラン(12.3mL、96.9mmol)を加える。溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(3.30mL、23.7mmol)/トルエン(10mL)の溶液を、温度6℃以下に保持する速度で加える。

20

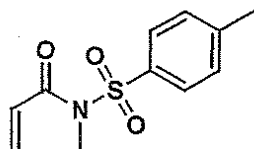
【0133】

添加終了後、反応液を室温まで加温せしめ、14h攪拌する。得られるスラリーを濾過し、その間トルエンで洗う。濾液を蒸発し、残渣をエーテルにスラリー化し、濾過し、再蒸発して標記A化合物をオレンジ色油状物で得る(5.15g、98%)。

【0134】

B.

【化26】



30

上記A化合物(5.15g、20.0mmol)/トルエン(25mL)の攪拌溶液に窒素下室温にて、塩化アクリロイル(6.6mL、81mmol)および塩化第二銅(270mg、2mmol)を加える。

40

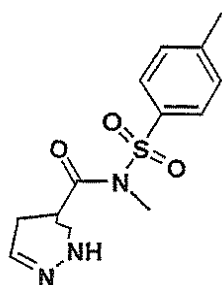
【0135】

反応液を80℃に16h加熱し、次いで温濾過し、トルエンより2回蒸発する。残渣をアセトニトリル(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.38g、10.0mmol)で処理する。1h還流後、反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、濾過し、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィー(5×20cmカラム、EtOAc/ヘキサン=27:73)で精製して、標記B化合物を無色油状物で得る(4.47g、収率90%)。LC/MSにより、該所望化合物の正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 240]$ を得る。

【0136】

C.

【化 2 7】



10

上記 B 化合物 (2 . 0 8 g、8 . 7 0 mmol) / トルエン (1 0 0 mL) の攪拌溶液に窒素下室温にて、トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (ヘキサン中 2 M、1 0 mL、2 0 mmol) を加える。

【 0 1 3 7 】

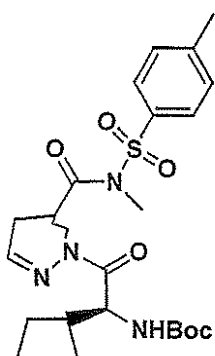
2 0 h 後、反応混合物を蒸発し、 CH_2Cl_2 に溶解し、窒素下室温にて、TFA (0 . 8 5 mL、1 1 mmol) で処理し、1 h 攪拌する。溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 1 回洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィー (5×20 cm カラム、ヘキサン / EtOAc = 1 : 4) で精製して、標記 C 化合物を無色油状物で得る (1 . 7 7 g、収率 7 2 %)。LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) $^+$ = 2 8 2] を得る。

20

【 0 1 3 8 】

D .

【化 2 8】



30

CH_2Cl_2 (9 mL) 中の N - t - ブトキシカルボニル - (S) - イソロイシン (5 1 8 mg、2 . 2 4 mmol)、N - メチルモルホリン (0 . 5 0 mL、4 . 5 mmol) および PyBOP (1 . 7 5 g、3 . 3 5 mmol) の攪拌溶液に窒素下室温にて、上記 C 化合物 (6 3 0 mg、2 . 2 4 mmol) / CH_2Cl_2 (3 mL) の溶液を加える。

【 0 1 3 9 】

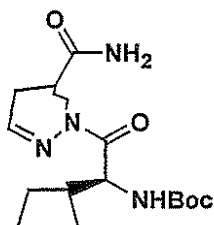
8 7 h 後、出発物質のほぼ半分が消失した。反応液を CH_2Cl_2 で希釈し、5 % 硫酸水素カリウム溶液で 1 回洗う。有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、蒸発する。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (5×15 cm カラム、EtOAc / ヘキサン = 3 : 7) で精製して、標記 D 化合物を白色非晶質固体で得る (2 8 7 mg、収率 2 6 %)。LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) $^+$ = 4 9 5] を得る。

40

【 0 1 4 0 】

E .

【化 2 9】



上記 D 化合物 (2 8 0 mg、0 . 5 7 mmol) / T H F (2 mL) の攪拌溶液に室温にて、メタノール性アンモニア (2 M、2 mL) を加える。

10

【 0 1 4 1】

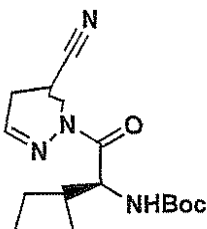
反応混合物を密封チューブ中、8 0 に 1 5 h 加熱する。反応混合物を蒸発し、ヘキサンより再蒸発して、ゴム油状物を得る。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (5 × 1 0 cm カラム、E t O A c) で精製して、標記 E 化合物をジアステレオマー 2 1 : 7 9 混合物で得る (1 1 6 mg、6 3 %)。L C / M S により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 3 2 7] を得る。

【 0 1 4 2】

F .

【化 3 0】

20



ピリジン (2 . 5 mL) 中の上記 E 化合物 (9 2 . 3 mg、0 . 2 8 3 mmol) およびイミダゾール (3 9 mg、0 . 5 7 mmol) の攪拌溶液に窒素下 - 3 5 にて、P O C l ₃ (1 0 6 μ L、1 . 1 4 mmol) を、温度を - 2 0 以下に保持する速度で加える。

【 0 1 4 3】

30

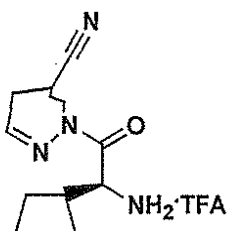
- 2 0 で 1 h 後、反応混合物を室温まで加温し、蒸発する。残渣を E t O A c と 5 % K H S O ₄ 溶液間に分配する。有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄)、蒸発する。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (2 . 5 × 5 cm カラム、E t O A c / ヘキサン = 1 : 1) で精製して、標記 F 化合物を白色固体で得る (2 8 . 5 mg、収率 3 2 %)。L C / M S により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 3 0 9] を得る。

【 0 1 4 4】

G .

【化 3 1】

40



上記 F 化合物 (2 8 . 5 mg、0 . 0 9 1 mmol) / C H ₂ C l ₂ (0 . 2 mL) の攪拌溶液に窒素下室温にて、T F A (0 . 2 mL) を加える。

【 0 1 4 5】

4 0 分後、反応液を蒸発し、水 (5 mL) に溶解し、凍結乾燥する。勾配逆相 H P L C による精製および凍結乾燥を行って、標記 G 化合物を白色吸湿性固体で得る (1 4 . 5 mg、

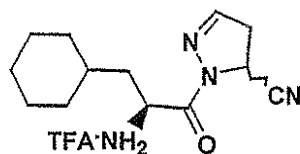
50

収率 49%)。LC/MS により、該所望化合物のその遊離塩基としての正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 209]$ を得る。

【0146】

実施例 3

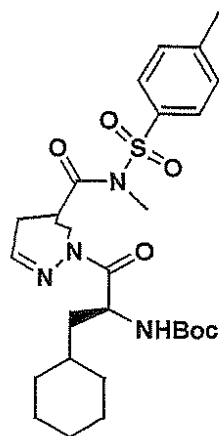
【化 3 2】



10

A.

【化 3 3】



20

【0147】

THF (15 mL) 中の実施例 2 / C 化合物 (1.047 g、3.72 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル - (S) - シクロヘキシルアナリン (1.085 g、4.00 mmol)、N-メチルモルホリン (0.2 mL、0.2 mmol)、HOAt (600 mg、4.4 mmol) および DMAP (50 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に窒素下室温にて、EDAC (843 mg、4.4 mmol) を加える。

30

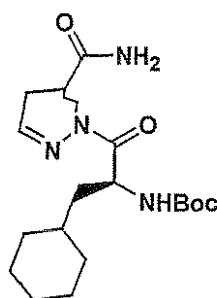
【0148】

96 h 後、反応液を EtOAc で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 1 回洗う。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、蒸発する。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (5 × 12 cm カラム、EtOAc / ヘキサン = 1 : 2) で精製して、標記 A 化合物を白色非晶質固体で得る (1.02 g、収率 51%)。LC/MS により、該所望化合物の正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 535]$ を得る。

【0149】

B.

【化 3 4】



40

50

上記 A 化合物 (9 0 4 mg、1 . 6 9 mmol) / T H F (8 mL) の攪拌溶液に室温にて、メタノール性アンモニア (2 M、8 mL) を加える。

【 0 1 5 0 】

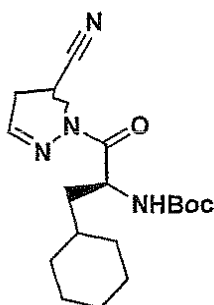
反応混合物を密封チューブ中、8 0 に 1 4 h 加熱する。反応混合物を蒸発し、 CH_2Cl_2 より再蒸発してゴム油状物を得る。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (5 × 1 5 cm カラム、MeOH / EtOAc = 1 : 4 9) で精製して、標記 B 化合物をジアステレオマー 2 : 1 混合物で得る (5 2 6 mg、8 5 %)。LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 3 6 7] を得る。

【 0 1 5 1 】

C .

10

【 化 3 5 】



20

ピリジン (2 5 mL) 中の上記 B 化合物 (5 2 5 mg、1 . 4 3 mmol) およびイミダゾール (1 9 4 mg、2 . 8 6 mmol) の攪拌溶液に窒素下 - 3 5 にて、 POCl_3 (0 . 5 8 mL、5 . 7 mmol) を、温度を - 2 0 以下に保持する速度で加える。

【 0 1 5 2 】

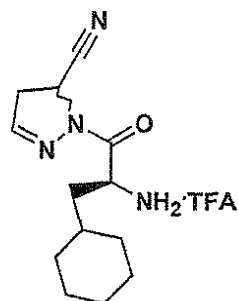
- 2 0 で 1 h 後、反応混合物を室温まで加温し、蒸発する。残渣を EtOAc と 5 % KHSO_4 溶液間に分配する。有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、蒸発する。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (5 × 1 5 cm カラム、EtOAc / ヘキサン = 1 7 : 3) で精製して、標記 C 化合物を白色固体で得る (4 1 0 mg、収率 8 2 %)。LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 3 4 9] を得る。

【 0 1 5 3 】

30

D .

【 化 3 6 】



40

上記 C 化合物 (1 4 1 mg、0 . 4 mmol) / CH_2Cl_2 (0 . 4 mL) の攪拌溶液に窒素下室温にて、TFA (0 . 4 mL) を加える。

【 0 1 5 4 】

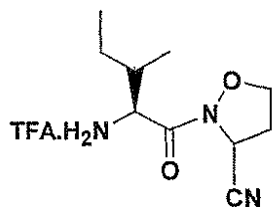
4 h 後、反応液を蒸発し、水 (5 mL) に溶解し、凍結乾燥する。勾配逆相 HPLC による精製および凍結乾燥を行って、標記 D 化合物を白色吸湿性固体で得る (9 4 mg、収率 6 5 %)。LC / MS により、該所望化合物のその遊離塩基としての正しい分子イオン [(M + H) ⁺ = 2 4 9] を得る。

【 0 1 5 5 】

実施例 4

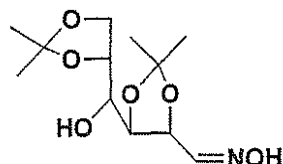
50

【化 3 7】



A.

【化 3 8】



【0 1 5 6】

2,3:5,6 - ジ - O - イソプロピリデン - α - D - マンノフラノース (1.0 g、3.84 mmol) / 乾燥 CH_2Cl_2 (15 mL) の溶液を窒素下、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (267 mg、3.84 mmol)、次いでトリエチルアミン (0.515 mL、3.84 mmol) で処理する。

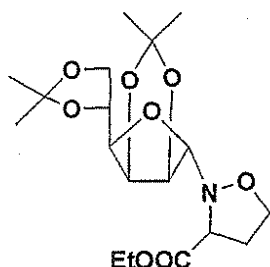
【0 1 5 7】

室温で3日間攪拌後、さらにヒドロキシルアミン塩酸塩 (134 mg、1.92 mmol) および Et_3N (0.20 mL、1.5 mmol) を加え、反応混合物を室温で24 h 攪拌する。反応混合物を濾過し、水 (10 mL) および5%水性重炭酸ナトリウム (10 mL) で洗い、次いで乾燥し (MgSO_4)、蒸発して標記A化合物を白色ゴム状物で得る (500 mg、収率47%)。両異性体の $R_f = 0.56$ および 0.48 (シリカゲル、 EtOAc / ヘキサン = 1 : 1、アニスアルデヒド)。LC / MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [$(M+H)^+$ = 276] を得る。

【0 1 5 8】

B.

【化 3 9】



文献手順 (JCS Chem. Commun.、97、1981年) に従って、クロロホルム (10 mL) 中の上記A化合物 (D - マンノース・オキシム; 2.61 g、9.55 mmol) およびエチルグリオキサール (トルエン中50%溶液、6.0 mLまたは3.06 g、3.0 eq) の混合物を、ポンベのエチレンガスに17 h さらし、その間、温度を75 °C におよび圧力を58 パールに保持する。(3.0 h 後、漏れによって圧力の低下が起こる)

【0 1 5 9】

ポンベを冷却し、ガス抜きをし、反応混合物を濃縮する。シリカゲルにてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 1 : 9、次いで EtOAc / ヘキサン = 1 : 4) を行って、標記B化合物を透明シロップで得る (2.91 g、78%)。 $R_f = 0.58$ (シリカゲル、 EtOAc / ヘキサン = 1 : 1、アニスアルデヒド)。LC / MS により、該所

10

20

30

40

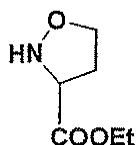
50

望化合物の正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 389]$ を得る。

【0160】

C.

【化40】



上記B化合物 (1.33g、3.42mmol) / 6%水性メタノール (30mL) の溶液を、
1.0N塩酸 (3.86mL、3.86mmol) で処理し、40℃に4h加熱する。

10

【0161】

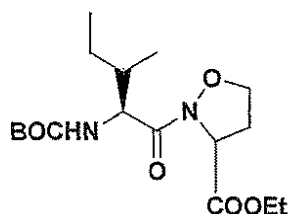
混合物を冷却し、濃縮し、残留油状物を水 (9mL) で希釈する。水溶液を水性炭酸ナトリウム (2.0M、1.25mL、2.5mmol) で中和し、EtOAc (25mL×3) で抽出し、コンバインした抽出物を塩水 (5mL) で洗い、乾燥し (MgSO₄)、濃縮する。シリカゲルにてフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / CH₂Cl₂ = 1 : 19) を行って、標記C化合物を透明シロップで得る (518mg、100%)。R_f = 0.62 (シリカゲル、CH₂Cl₂ / CH₃OH = 9 : 1)。LC/MSにより、該所望化合物の正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 146]$ を得る。

【0162】

20

D.

【化41】



BOC-L-イソロイシン (791.4mg、3.42mmol) / 乾燥CH₂Cl₂ (10mL) の溶液を0℃に冷却し、窒素下にて4-メチルモルホリン (0.38mL、3.42mmol)、HOBt・H₂O (463.4mg、3.42mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (658.8mg、3.42mmol) で処理する。

30

【0163】

反応混合物を0℃で1h撹拌し、次いで上記C化合物 (518.2mg、3.42mmol) / 乾燥CH₂Cl₂ (10mL) の溶液で処理する。反応混合物を0℃で1h、次いで室温で19h撹拌する。4-ジメチルアミノピリジン (417.8mg、3.42mmol) を加え、撹拌を室温でさらに24h続ける。反応混合物を濃縮し、残留シロップをEtOAc (50mL×3) と水 (15mL) 間に分配する。

【0164】

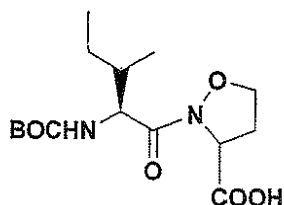
40

コンバインした有機抽出物を塩水 (10mL) で洗い、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮する。シリカゲルにてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 1 : 4、次いでEtOAc / ヘキサン = 1 : 2) を行い、異性体混合物 (1 : 1) を得る。各異性体をさらに分取HPLCで精製して、標記D化合物を2つのジアステレオマー混合物で得る (249mg、20%、透明シロップ)。LC/MSにより、異性体Aの正しい分子イオン $[(M+Na)^+ = 381]$ および異性体Bの正しい分子イオン $[(M+H)^+ = 359]$ を得る。

【0165】

E.

【化 4 2】



MeOH / H₂O (1 : 1、6.2 mL) 中の上記 D 化合物 (249.4 mg、0.70 mmol) の溶液を、水酸化リチウム・モノ水和物 (45.2 mg、1.05 mmol) で処理し、窒素下室

10

温にて 24 h 撹拌し、蒸発する。

【0166】

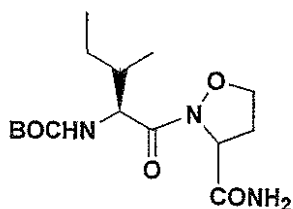
得られるシロップを水 (17 mL) に再溶解し、エーテル (20 mL) で抽出し、10% 水性クエン酸 (4.4 mL) で pH 3.0 に酸性化し、EtOAc (40 mL × 3) で抽出する。EtOAc 抽出物をコンバインし、塩水 (12 mL) で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮してジアステレオマーの標記 E 化合物を透明シロップで得る (249.8 mg、100%)。R_f = 0.08 (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン = 1 : 1、ニンヒドリン)。LC / MS により、該所望化合物の両異性体の正しい分子イオン [(M + Na) = 353] を得る。

【0167】

F.

20

【化 4 3】



上記 E 化合物 (228 mg、0.69 mmol) / 乾燥 THF (6 mL) の溶液を、窒素下 - 15 に冷却し、4 - メチルモルホリン (0.091 mL、0.83 mmol) およびイソブチルクロロホルメート (0.099 mL、0.76 mmol) で処理し、次いで - 15 で 30 分間撹拌する。

30

【0168】

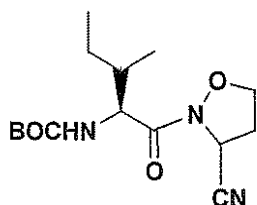
アンモニア / ジオキサンの溶液 (0.5 M、6.9 mL、5.0 eq) を加え、撹拌を - 15 で 30 分間、次いで室温で 20 h 続ける。反応混合物を EtOAc (25 mL × 3) と 5% 重硫酸カリウム溶液 (5 mL) 間に分配し、有機相を塩水 (5 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮する。分取 HPLC により、標記 F 化合物を固体泡状物で得る (124.7 mg、55%)。両異性体の R_f = 0.25 および 0.18 (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン = 4 : 1、ニンヒドリン)。LC / MS により、該所望化合物の両異性体の正しい分子イオン [(M + Na) = 352] を得る。

40

【0169】

G.

【化 4 4】



乾燥ピリジン (5.5 mL) 中の上記 F 化合物 (124.7 mg、0.387 mmol) およびイ

50

ミダゾール (53.1 mg、0.78 mmol) の混合物を、窒素下 -30 に冷却し、オキシ塩化リン (0.14 mL、1.5 mmol) で処理し、窒素下 -20 ~ -30 で 1 h 撹拌する。

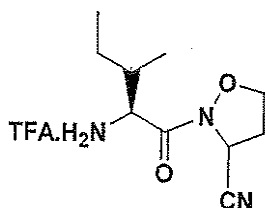
【0170】

混合物をストリッピング乾固し、残留固体を塩化メチレン (13 mL) およびエーテル (19 mL) より連続して蒸発する。25% 酢酸エチル/ヘキサン (1.2 L) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、標記 G 化合物をシロップ形状のジアステレオマー混合物で得る (72.2 mg、シロップ、60%)。両異性体の $R_f = 0.62$ および 0.55 (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 1:1、ニンヒドリン)。LC/MS により、該所望化合物の両異性体の正しい分子イオン [$(M + Na) = 334$] を得る。

【0171】

H.

【化45】



乾燥ジクロロメタン (0.81 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.81 mL) 中の上記 G 化合物 (72.2 mg、0.23 mmol) の溶液を、窒素下室温で 2 h 撹拌する。

【0172】

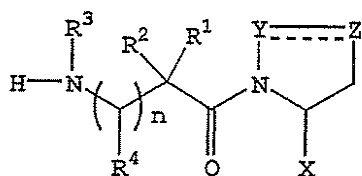
反応混合物を濃縮し、得られるシロップをトルエン (10 mL) およびエーテル (10.0 mL × 2) より連続して蒸発する。粗生成物を分取逆相 HPLC で精製して、標記 H 化合物をシロップ形状の異性体混合物で得る (14.2 mg、19%)。 $R_f = 0.38$ (シリカゲル、CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1、ニンヒドリン)。LC/MS により、該所望化合物の正しい分子イオン [$(M + H)^+ = 212$] を得る。

【0173】

実施例 5 ~ 13

実施例 1 ~ 4 および前記反応式の手順に従って、以下に示す各実施例 (Ex.) の化合物を製造することができる。

【化46】



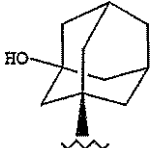
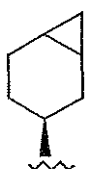
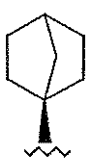
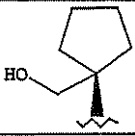
【0174】

10

20

30

【表 1】

Ex. No.	R ³	n	R ⁴	R ²	R ¹	Y—Z	X
5	H	0	—	H		N=CH	CN
6	H	0	—	H		N-CH ₂	H
7	C ₂ H ₅	1	H	C ₂ H ₅		O-CH ₂	CN
8	H	1	H	H		N=CH	H
9	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃		NH-CH ₂	CN
10	H	0	—	H		NH-CH ₂	H
11	H	0	—	H		N=CH	CN
12	H	1	H	CH ₃	H	O-CH ₂	H
13	CH ₃	1	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	NH-CH ₂	CN

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	5/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/06	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 リチャード・ビー・サルスキー

アメリカ合衆国 0 8 6 2 8 ニュージャージー州ウエスト・トレントン、コベントリー・スクエア 2 番

(72)発明者 ジェフリー・エイ・ローブル

アメリカ合衆国 1 9 0 4 7 ペンシルベニア州ニュータウン、チューリップ・ドライブ 7 番

審査官 福井 悟

(56)参考文献 米国特許第 0 4 4 9 4 9 7 8 (U S , A)

Letters in Peptide Science , 1 9 9 5 年 , Vol. 2 , p. 198-202

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 231/04

C07D 231/06

C07D 261/02

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)