

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 7 月 19 日 (2007.7.19)

【公表番号】特表 2007-500202 (P2007-500202A)

【公表日】平成 19 年 1 月 11 日 (2007.1.11)

【年通号数】公開・登録公報 2007-001

【出願番号】特願 2006-530700 (P2006-530700)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 401/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 401/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 409/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 417/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 409/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/14 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4025 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/427 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4433 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 409/04

C 0 7 D 405/14

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年5月25日(2007.5.25)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

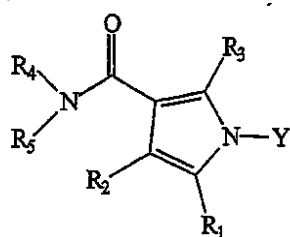
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式Iの構造を有する化合物、その製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたはN-オキシド：

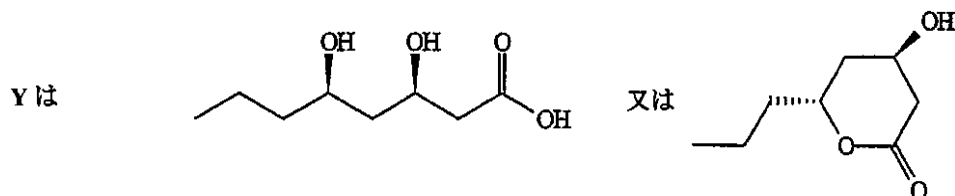
【化1】



式I

式中、

【化2】



$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合3個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合2個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され；

$R_3$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であり；

$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は〔水素、場合より置換されている $C_1 - C_6$ アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン

、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$ シクロアルキル [ この場合任意の置換基 (群) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 (群) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 (群) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子 (群) は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル (この場合任意の置換基 (群) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される) ; ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール (この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される) ] から選択される } であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない。

#### 【請求項 2】

以下に挙げる化合物：

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 1)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 3)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 4)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 5)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 6)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 7)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 8)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル

ル - 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ]  
- 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 9 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - アセチルフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 11 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオ  
フェン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1  
- イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 12 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオ  
フェン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1  
- イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 13 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール  
- 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 14 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール  
- 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 15 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 4 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 16 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 17 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 18 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1  
- イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 19 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 20 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 4 - イル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 -  
イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 21 ) 、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ  
ジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1  
- イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 22 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 23 )、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 24 )、

およびそのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグおよびN - オキシド。

【請求項3】

リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、アミノ酸、アンモニウム、モノアルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムおよびN - メチルグルカミンから選択される、請求項1の化合物の製薬的に許容される塩。

【請求項4】

塩がヘミカルシウム塩である、請求項3の製薬的に許容される塩。

【請求項5】

以下に挙げる化合物である、請求項4の製薬的に許容される塩：

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ) のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩。

【請求項 6】

治療有効量の、請求項 1 の化合物を、製薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 7】

コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、脳血管疾患または循環器疾患を患う哺乳類の処置方法であって、該哺乳類に、治療有効量の、請求項 1 の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 8】

コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、脳血管疾患または循環器疾患を患う哺乳類の処置方法であって、該哺乳類に、治療有効量の、請求項 6 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 9】

疾患が、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、高血圧症、ストローク、虚血、内皮、機能障害、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、冠性心疾患、心筋梗塞、脳梗塞、心筋微小血管疾患、痴呆、アルツハイマー病、骨粗鬆症および / または骨減少症、アンギナおよび再狭窄を含む群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

疾患が高脂血症である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

疾患が高コレステロール血症である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

疾患が高リポタンパク血症である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

疾患が高トリグリセリド血症である、請求項 9 に記載の方法。

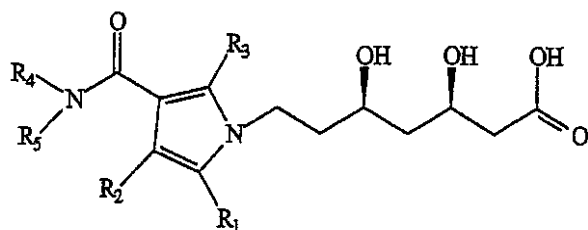
【請求項 14】

疾患が高血圧症である、請求項 9 に記載の方法。

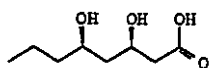
【請求項 15】

以下の式 XI の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシド：

【化 3】



式 XI

[ 式 I 中、Y は  ]

式中、

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合3個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合2個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され；

$R_3$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であり；

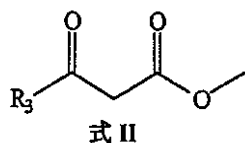
$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は〔水素、場合より置換されている $C_1 - C_6$ アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$ 〔式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである〕、および場合により置換されているアリール〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕〕から選択される、から選択される）から独立して選択され、ならびにまた $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環〔この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない、

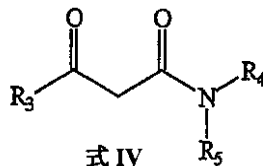
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させて式 I V の化合物を得る段階；

【化 4】



$R_4R_5NH$   
式 III

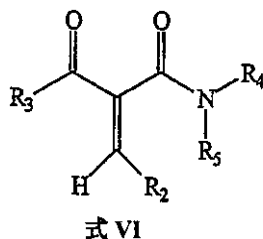


式 I V の化合物を式 V のアルデヒドで処理して式 V I の化合物を得る段階；



## 【化 5】

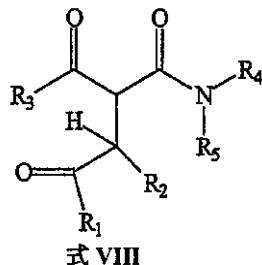
$R_2CHO$   
式 V



式 V I の化合物を式 V I I のアルデヒドで処理して式 V I I I の化合物を得る段階；

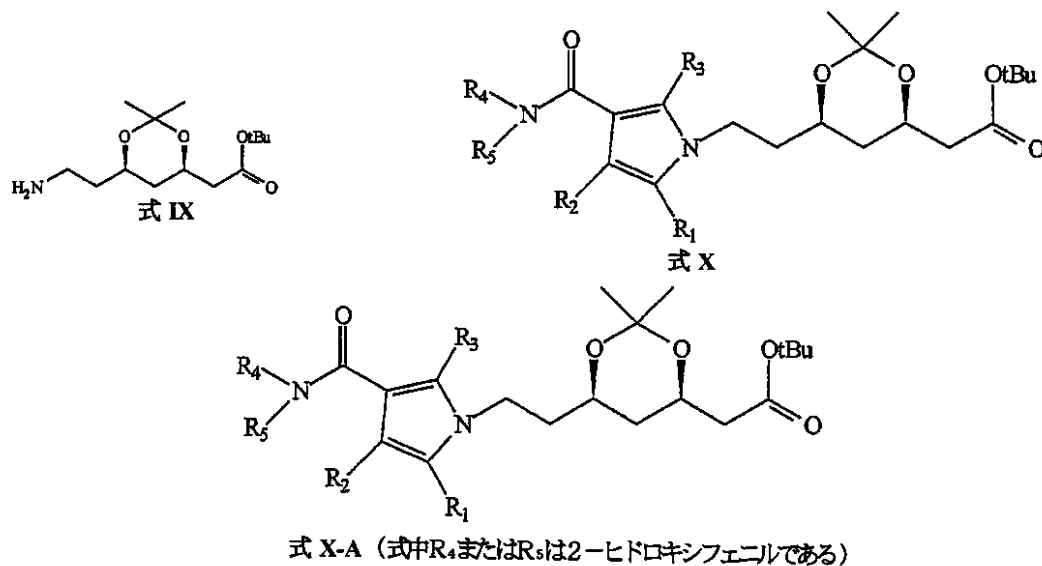
## 【化 6】

$R_1CHO$   
式 VII



式 V I I I の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X の化合物を得、（ $R_4$ または $R_5$ が 2 - ベンジルオキシフェニルである場合）この化合物を脱ベンジル化して式 X - A の化合物（式中 $R_4$ または $R_5$ は 2 - ヒドロキシフェニルである）を得る段階；および

## 【化 7】

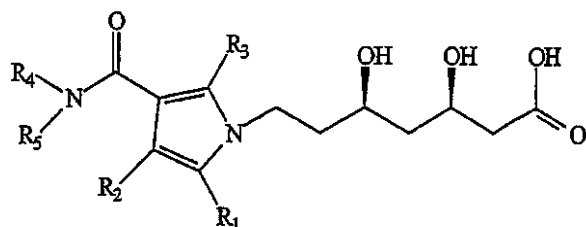


式 X または X - A の化合物を加水分解して式 X I の化合物を得る段階。

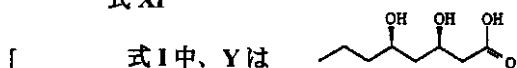
## 【請求項 16】

以下の式 X I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、純粋なエナンチオマー、プロドラッグ、代謝産物、多形、ジアステレオ異性体または N - オキシド；

## 【化 8】



式 XI



式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであってよく、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であってよく；

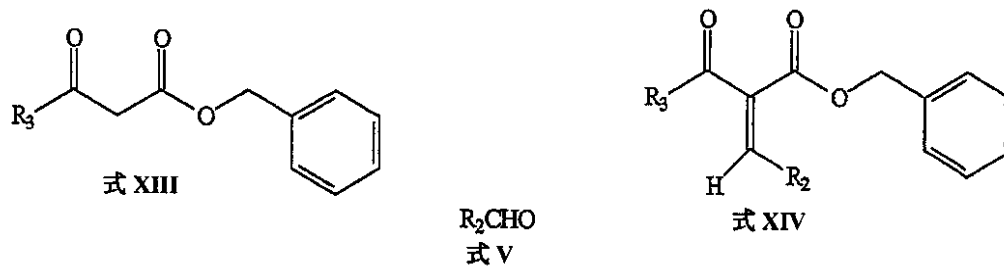
$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである )、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 ( 群 ) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子 ( 群 ) は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ) ；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール ( この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから選択される ) ] から選択される } であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、

の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

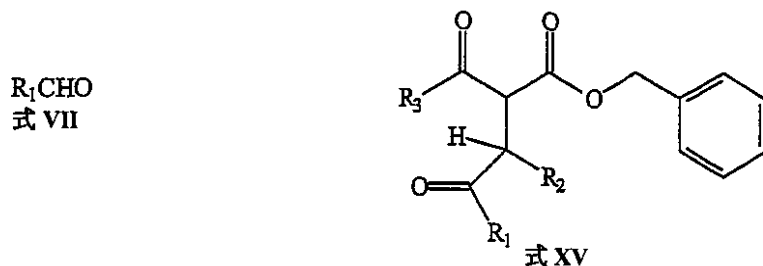
式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化9】



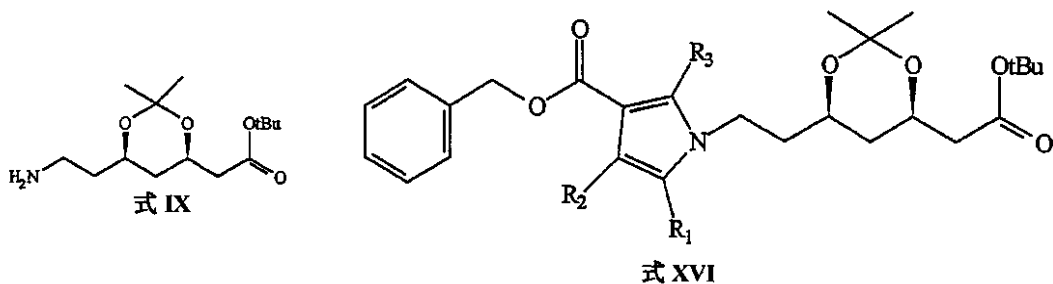
式XIVの化合物を式VIIの化合物と反応させて式XVの化合物を得る段階；

【化10】



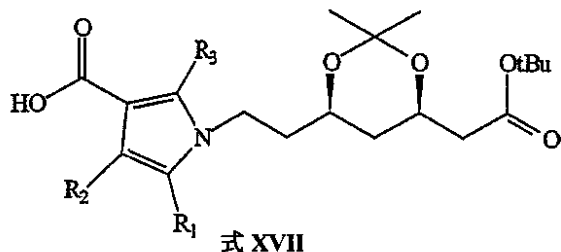
式XVの化合物を式IXの化合物で処理して式XVIの化合物を得る段階；

【化11】



式XVIの化合物を脱ベンジル化して式XVIIの化合物を得る段階；

【化12】



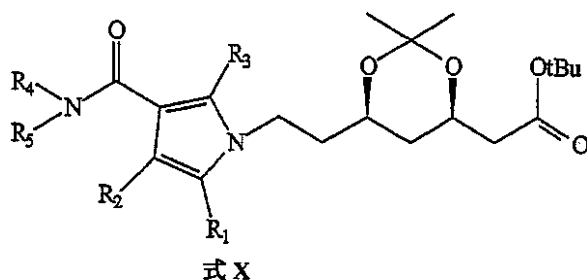
式XVIIの化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式XVIIの化合物を式IIIのアミンと反応させて式Xの化合物を得る段階；および

式Xの化合物を加水分解して式XIの化合物を得る段階。

## 【化 1 3】

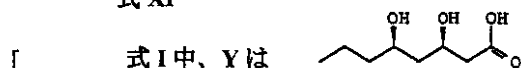
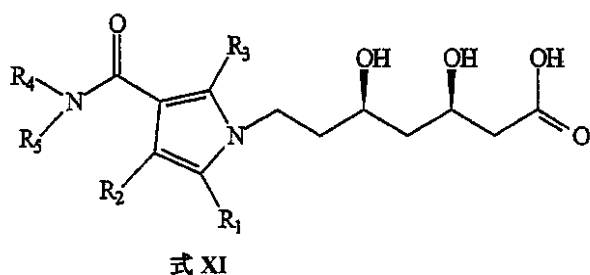
$R_4R_5NH$   
式 III



## 【請求項 1 7】

以下の式 X I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、純粋なエナンチオマー、プロドラッグ、代謝産物、多形、ジアステレオ異性体または N - オキシド：

## 【化 1 4】



式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであってよく、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であってよく；

$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである )、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この

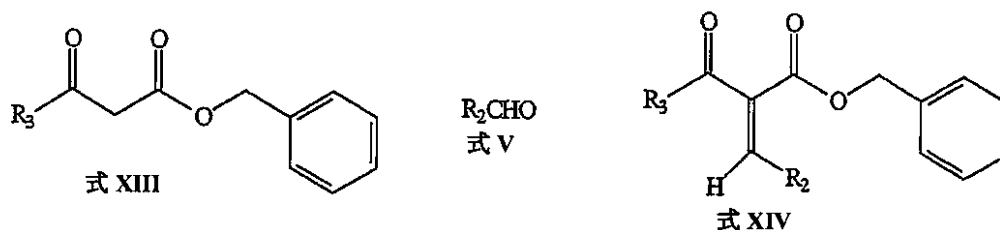
場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される } } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル (この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される) ; ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール (この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される) ] から選択される } であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、

の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

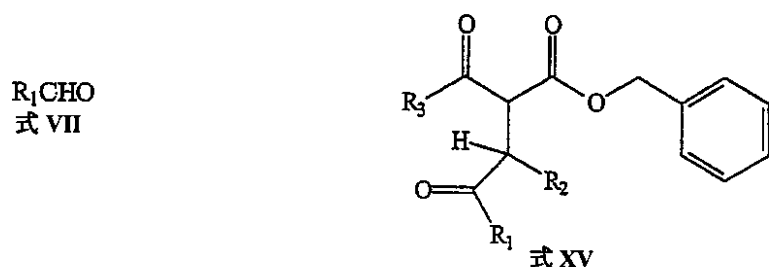
式 X I I I の化合物を式 V の化合物と反応させて式 X I V の化合物を得る段階；

【化 1 5】



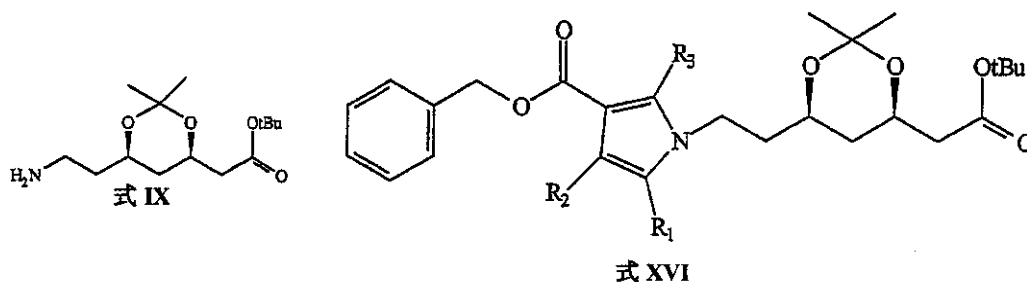
式 X I V の化合物を式 V I I の化合物と反応させて式 X V の化合物を得る段階；

【化 1 6】



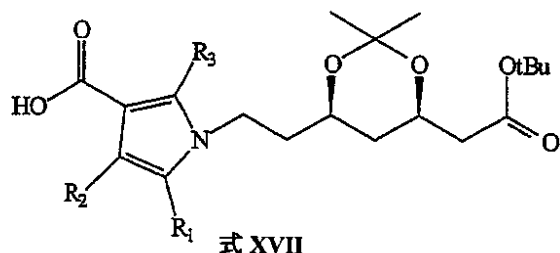
式 X V の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X V I の化合物を得る段階；

【化 1 7】



式 X V I の化合物を脱ベンジル化して式 X V I I の化合物を得る段階；

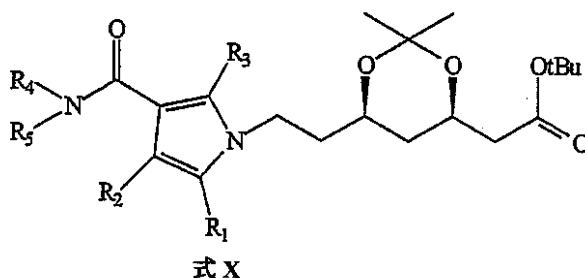
## 【化 18】



式 XVII の化合物を式 III のアミンおよびカップリング剤と反応させて式 X の化合物を得る段階、および式 X の化合物を加水分解して式 XII の化合物を得る段階。

## 【化 19】

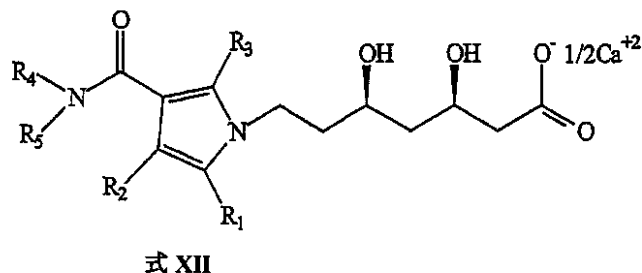
$R_4R_5NH$   
式 III



## 【請求項 18】

以下の式 XII の化合物、その製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシド：

## 【化 20】



式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

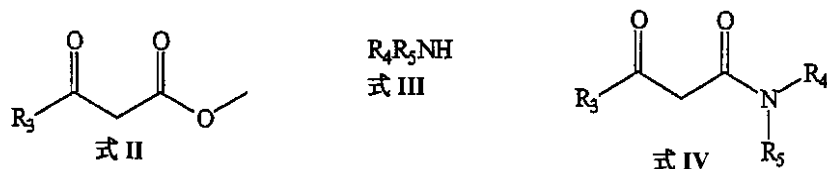
$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NH$

$R_6$  (式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである)、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 ( 群 ) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子 ( 群 ) は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ) ; ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール ( この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから選択される ) ] から選択される } であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、  
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

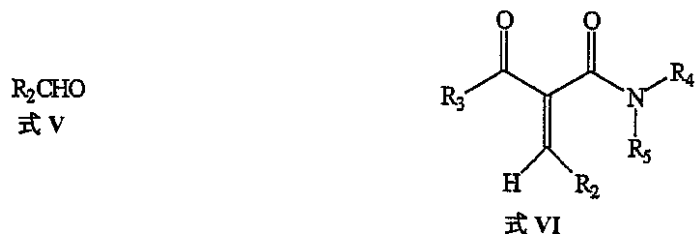
式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させて式 I V の化合物を得る段階；

【化 2 1】



式 I V の化合物を式 V のアルデヒドで処理して式 V I の化合物を得る段階；

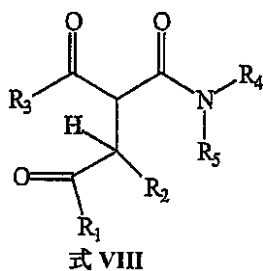
【化 2 2】



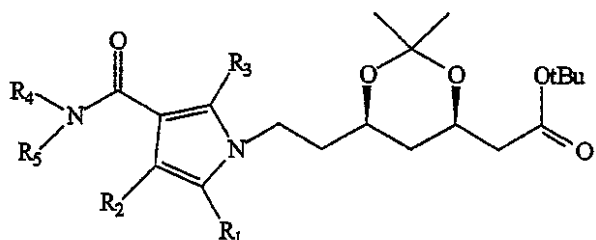
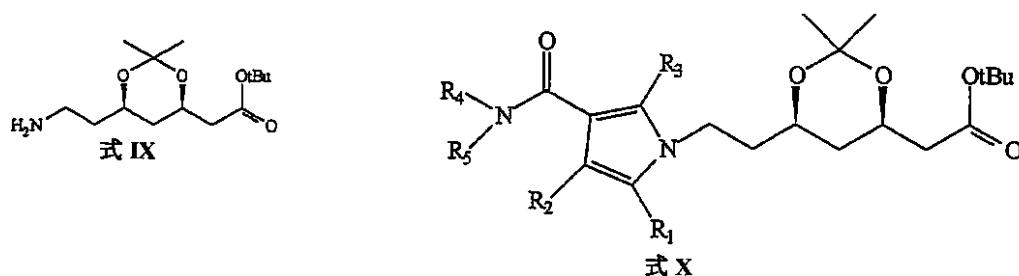
式 V I の化合物を式 V I I のアルデヒドで処理して式 V I I I の化合物を得る段階；

## 【化 2 3】

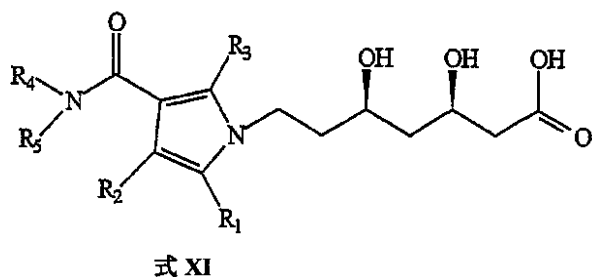
$R_1CHO$   
式 VII

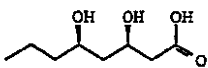


式 V I I I の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X の化合物を得、(  $R_4$  または  $R_5$  が 2 - ベンジルオキシフェニルである場合 ) この化合物を脱ベンジル化して式 X - A の化合物 ( 式中  $R_4$  または  $R_5$  は 2 - ヒドロキシフェニルである ) を得る段階 ; および  
【化 2 4】



式 X または X - A の化合物を加水分解して式 X I の化合物を得る段階 ;  
【化 2 5】



[ 式 I 中、Y は 

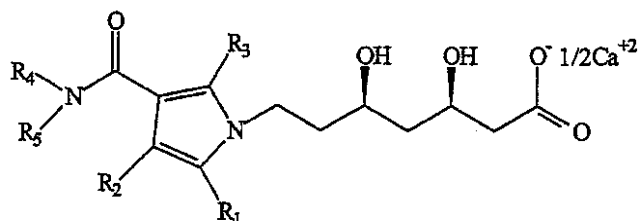
式 X I の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 X I I のヘミカルシウム塩を得る段階。

## 【請求項 19】

以下の式 X I I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、プロドラッグ、代謝産物、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体または N - オキシド :



## 【化 26】



式 XII

式中、

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され；

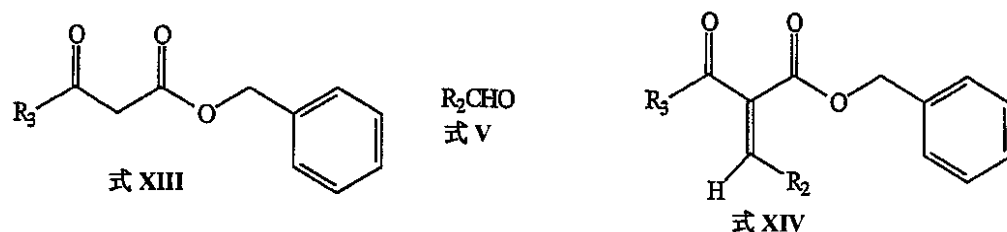
$R_3$ は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であり；

$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は〔水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$ アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕場合により置換されている  $C_3 - C_6$ シクロアルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$ 〔式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである〕、および場合により置換されているアリール〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕〕から選択される、から選択される〕から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環〔この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

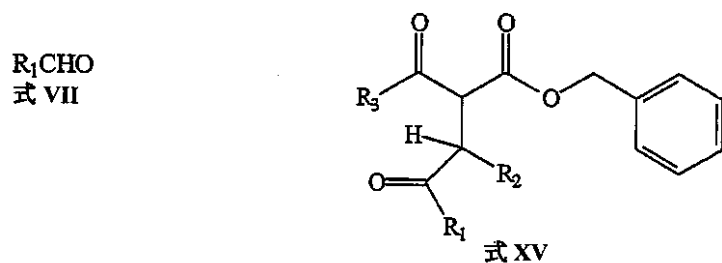
式 X I I I の化合物を式 V の化合物と反応させて式 X I V の化合物を得る段階；

## 【化 2 7】



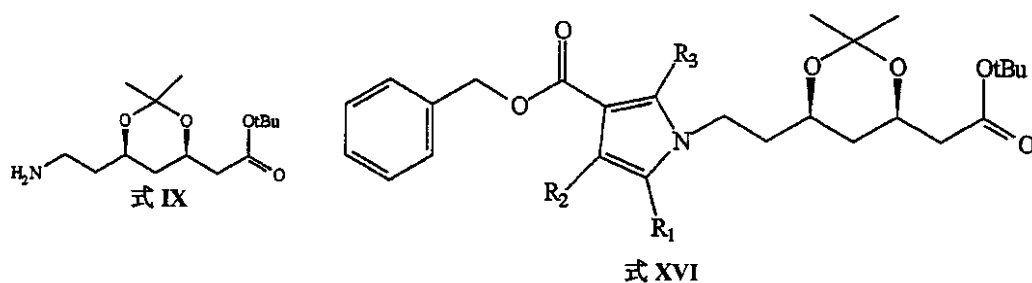
式 XIV の化合物を式 VII の化合物と反応させて式 XV の化合物を得る段階；

## 【化 2 8】



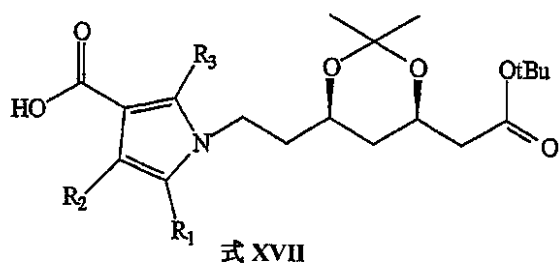
式 XV の化合物を式 IX の化合物で処理して式 XVI の化合物を得る段階；

## 【化 2 9】



式 XVI の化合物を脱ベンジル化して式 XVII の化合物を得る段階；

## 【化 3 0】



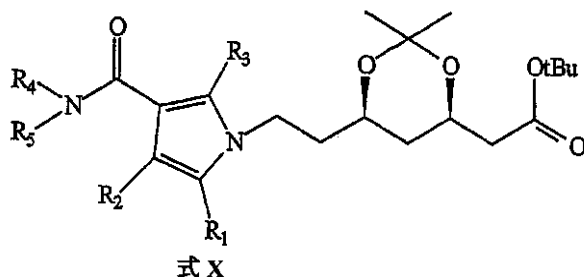
式 XVII の化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式 XVII の化合物を式 III のアミンと反応させて式 X の化合物を得る段階；および

式 X の化合物を加水分解して

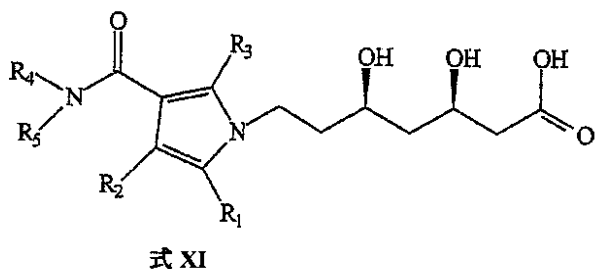
## 【化 3 1】

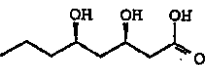
$R_4R_5NH$   
式 III



式 X I の化合物を得る段階；

## 【化 3 2】



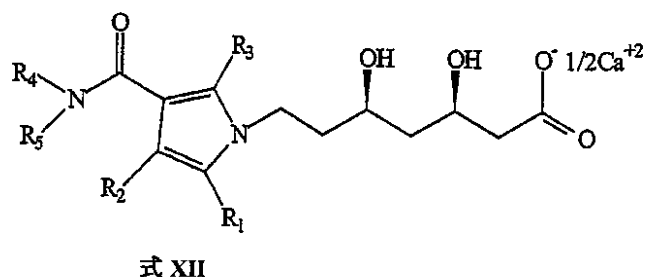
[ 式 I 中、Y は  ]

式 X I の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 X I I のヘミカルシウム塩を得る段階。

## 【請求項 20】

以下の式 X I I の化合物、その製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、プロドラッグ、代謝産物、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体または N - オキシド：

## 【化 3 3】



式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

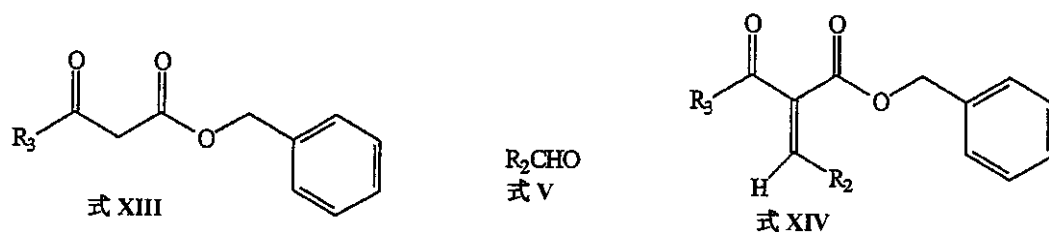
$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NH$  $R_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は{水素、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル[この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]}場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル[この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである]、および場合により置換されているアリール[この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]}から選択される、から選択される）から独立して選択され、ならびにまた $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環{この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は[場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）]}から選択される}であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない、の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

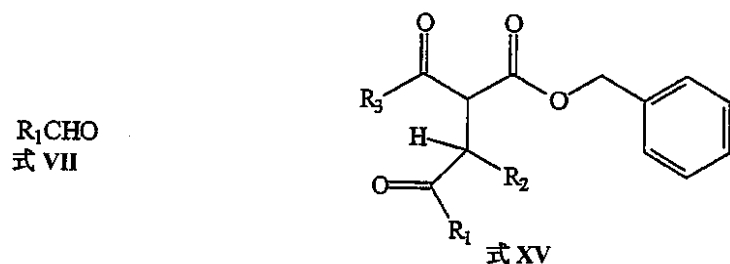
式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化34】



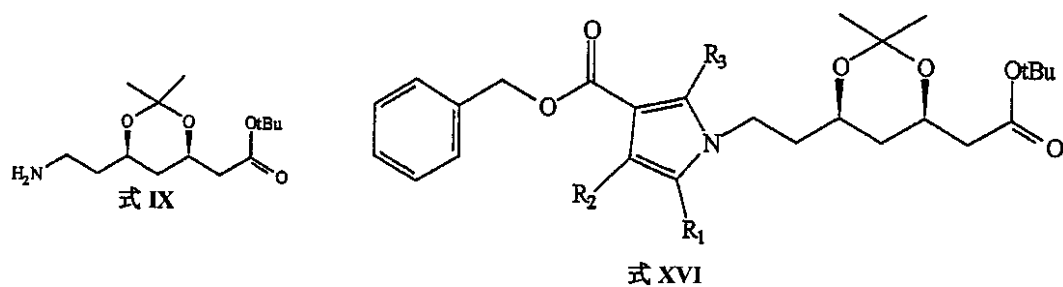
式XIVの化合物を式VIIの化合物と反応させて式XVの化合物を得る段階；

【化35】



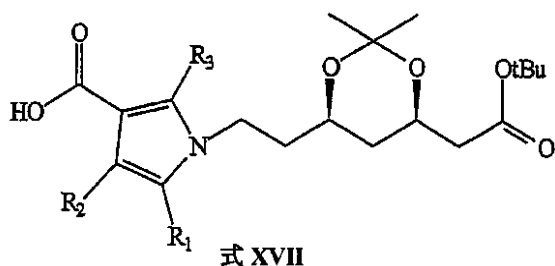
式XVの化合物を式IXの化合物で処理して式XVIの化合物を得る段階；

## 【化 3 6】



式 X V I の化合物を脱ベンジル化して式 X V I I の化合物を得る段階；

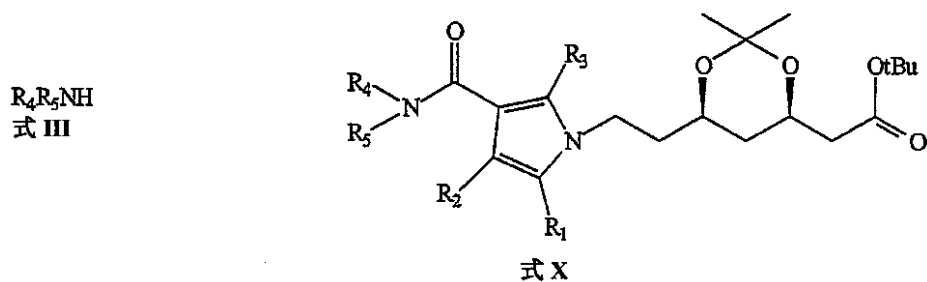
## 【化 3 7】



式 X V I I の化合物を式 I I I のアミンおよびカップリング剤と反応させて式 X の化合物を得る段階；および

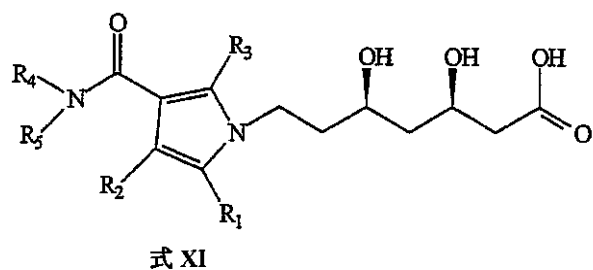
式 X の化合物を加水分解して

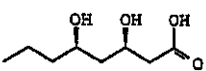
## 【化 3 8】



式 X I の化合物を得る段階；

## 【化 3 9】



[ 式 I 中、Y は  ]

式 X I の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 X I I のヘミカルシウム塩を得る段階。