

【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 07 D 401/04	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
C 07 D 417/12	(2006.01)
C 07 D 405/04	(2006.01)
C 07 D 409/04	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
A 61 K 31/4025	(2006.01)
A 61 K 31/427	(2006.01)
A 61 K 31/4433	(2006.01)
A 61 P 3/06	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 19/08	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04	
C 07 D 401/14	C S P
C 07 D 405/12	
C 07 D 409/14	
C 07 D 417/12	
C 07 D 405/04	
C 07 D 409/04	
C 07 D 405/14	
A 61 K 31/4025	
A 61 K 31/427	
A 61 K 31/4433	
A 61 P 3/06	
A 61 P 3/10	
A 61 P 9/00	
A 61 P 9/10	1 0 1
A 61 P 9/12	
A 61 P 25/28	
A 61 P 19/10	
A 61 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

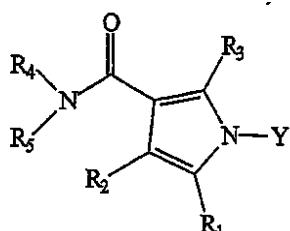
【補正の内容】

【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】

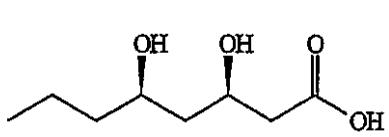


式I

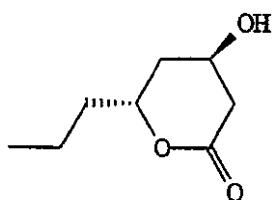
式中、

【化2】

Yは



又は



R₁は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆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、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシル、C₁-C₃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、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、SO₂R₆、COR₆、CONHR₆(式中R₆はC₁-C₆アルキルまたはアリールである)、C₁-C₃アルコキシカルボニル、シアノおよびC₁-C₃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；

R₃は、場合により置換されているC₁-C₆アルキルまたはC₃-C₆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、C₁-C₃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-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は、場合により置換されているC₁-C₆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、C₁-C₃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；

R₂、R₄およびR₅は：水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆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、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆カルボニルアルキル、C₁-C₆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、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₃過フルオロアルキル、SO₂NH₂、式中R₆はC₁-C₆アルキル、またはアリールである)、COR₆、式中R₆はC₁-C₆アルキル、またはアリールである、および-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は{水素、場合により置換されているC₁-C₆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、C₁-C₃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C₃-C₆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、C₁-C₃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]、SO₂R₆、COR₆、CONH₂、CONHR₆、COOR₆[式中R₆はC₁-C₆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、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシル、C₁-C₃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R₂、R₄およびR₅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C₁-C₆アルキルまたはC₃-C₆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、C₁-C₃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、C₁-C₃アルコキシ、シアノ、C₁-C₃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、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C₁-C₃アルコキシ、シアノ、およびC₁-C₃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、R₂、R₄およびR₅の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R₂がヘテロ環でない場合、R₄またはR₅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 - 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 - 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-(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-(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-(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-(2,4-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-(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-(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-(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-(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-(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-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-(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-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。

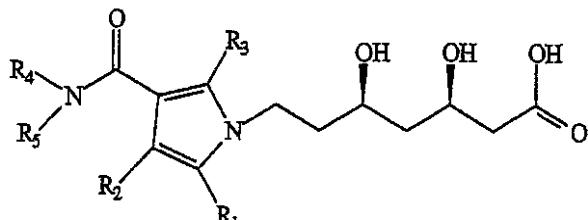
【請求項 14】

疾患が高血圧症である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

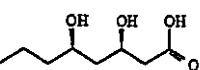
以下の式 XI の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたはN-オキシド：

【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；

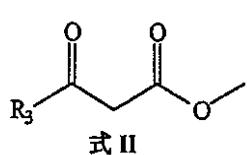
R_2 、 R_4 および R_5 は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール(この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 SO_2NH 、式中 R_6 は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである)、 $COOOR_6$ 、式中 R_6 は $C_1 - C_6$ 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、

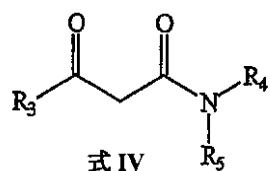
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させて式IVの化合物を得る段階；

【化4】

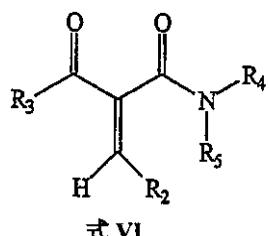


R_4R_5NH
式III



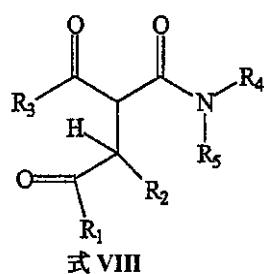
式IVの化合物を式Vのアルデヒドで処理して式VIの化合物を得る段階；

【化5】



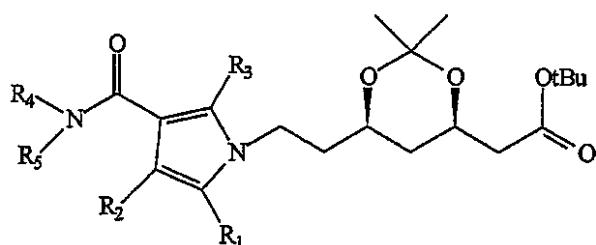
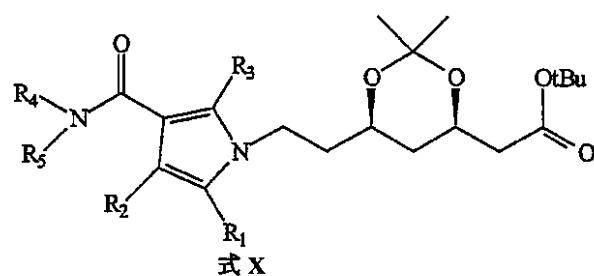
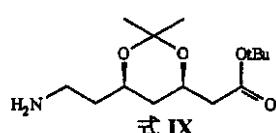
式 V I の化合物を式 V I I のアルデヒドで処理して式 V I I I の化合物を得る段階；

【化6】



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、(R4 または R5 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 R4 または R5 は 2 - ヒドロキシフェニルである) を得る段階；および

【化7】



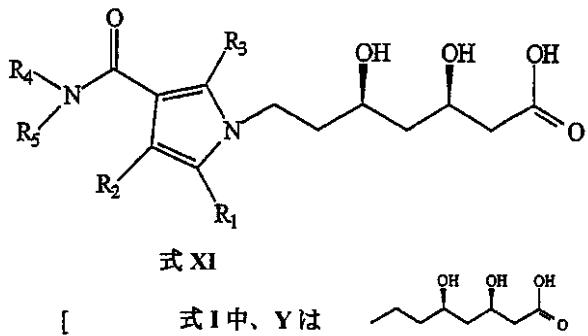
式 X-A (式中 R4 または R5 は 2 - ヒドロキシフェニルである)

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 1 6】

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、純粹なエナンチオマー、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】



式中、

R₁は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆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、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₃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、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、SO₂R₆、COR₆、CONHR₆(式中R₆はC₁ - C₆アルキルまたはアリールである)、C₁ - C₃アルコキシカルボニル、シアノおよびC₁ - C₃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;

R₃は、場合により置換されているC₁ - C₆アルキルまたはC₃ - C₆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、C₁ - C₃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-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は、場合により置換されているC₁ - C₆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、C₁ - C₃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;

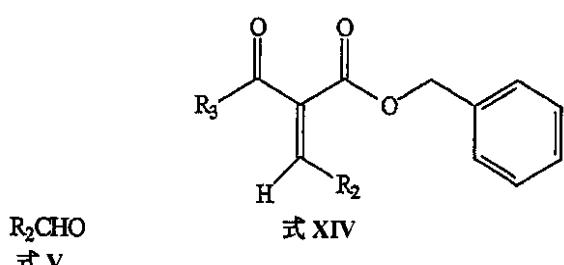
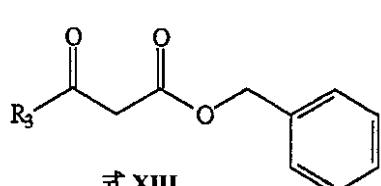
R₂、R₄およびR₅は:水素、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール(この場合置換基は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆カルボニルアルキル、C₁ - C₆ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₃過フルオロアルキル、SO₂NH₂、式中R₆はC₁ - C₆アルキル、またはアリールである)、COR₆、式中R₆はC₁ - C₆アルキル、またはアリールである、および-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は{水素、場合により置換されているC₁ - C₆アルキル[この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - C₃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C₃ - C₆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、C₁ - C₃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]、SO₂R₆、COR₆、CONH₂、CONHR₆、COOR₆[式中R₆はC₁ - C₆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、C₁ - C₃アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₃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R₂、R₄およびR₅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C₁ - C₆アルキルまたはC₃ - C₆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、C₁ - C₃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、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、C₁ - C₃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、C₁ - C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、およびC₁ - C₃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、R₂、R₄およびR₅の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R₂がヘテロ環でない場合、R₄またはR₅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 9】

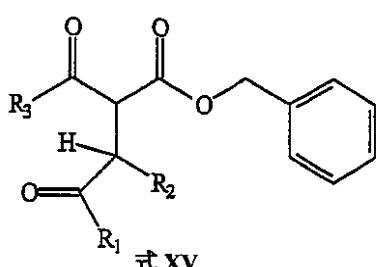


R₂CHO
式 V

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；

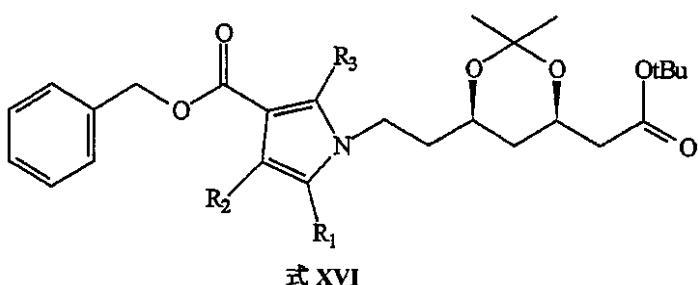
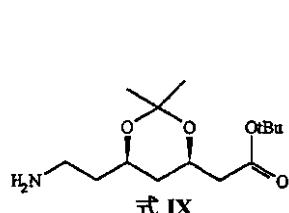
【化 10】

R₁CHO
式 VII



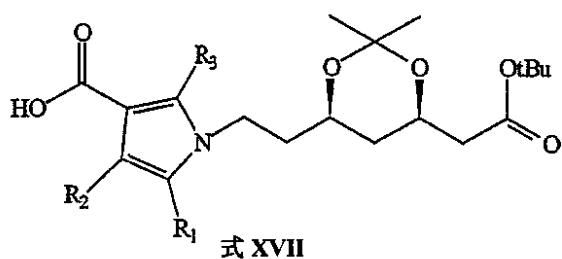
式 X V の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X V I の化合物を得る段階；

【化 11】



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 12】

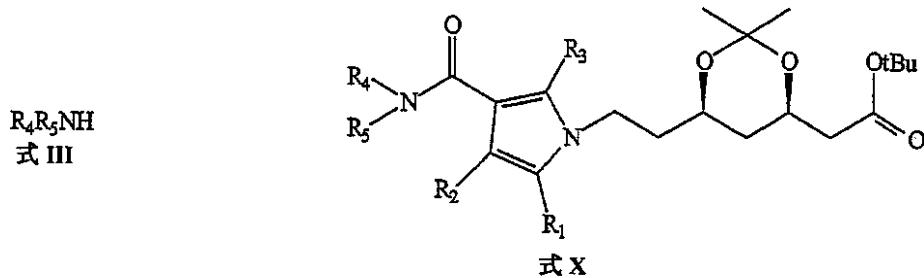


式 X V I I の化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式 X V I I の化合物を式 I I I 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 X I の化合物を得る段階。

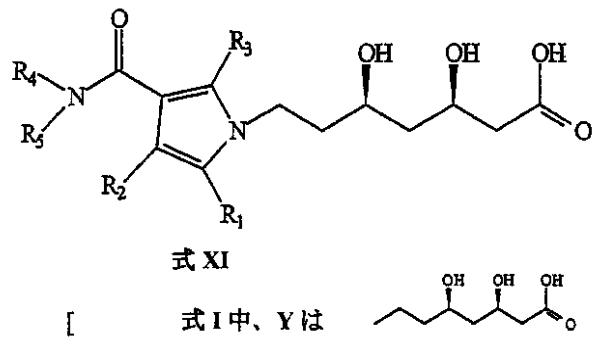
【化13】



【請求項17】

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、純粹なエナンチオマー、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14】



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；

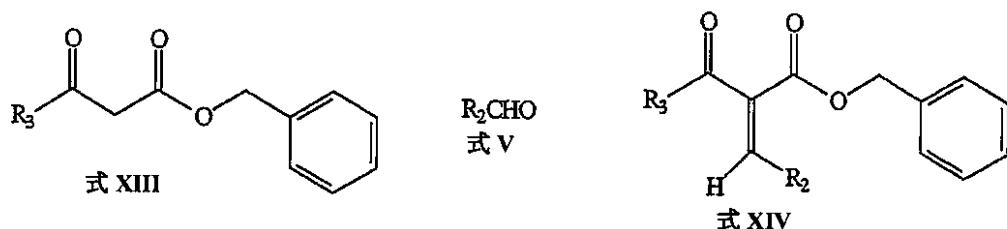
R_2 、 R_4 および R_5 は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール (この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 SO_2NH R_6 (式中 R_6 は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである) 、 COR_6 、式中 R_6 は $C_1 - C_6$ 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、C₁ - C₃アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₃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）から独立して選択され、ならびにまたR₂、R₄およびR₅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C₁ - C₆アルキルまたはC₃ - C₆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、C₁ - C₃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、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、C₁ - C₃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、C₁ - C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、およびC₁ - C₃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、R₂、R₄およびR₅の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R₂がヘテロ環でない場合、R₄またはR₅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：

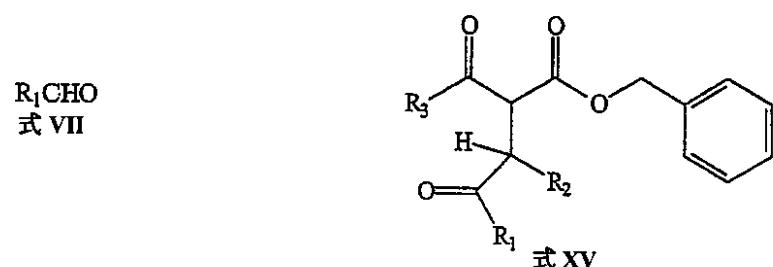
式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化15】



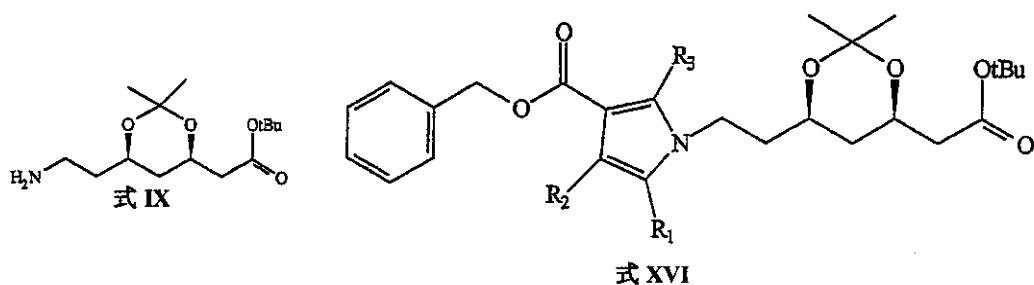
式XIVの化合物を式VIIの化合物と反応させて式XVの化合物を得る段階；

【化16】



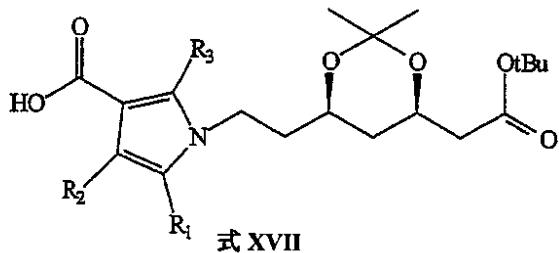
式XVの化合物を式IXの化合物で処理して式XVIの化合物を得る段階；

【化17】



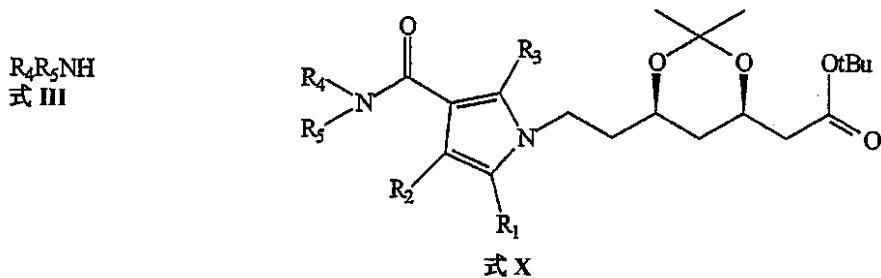
式XVIの化合物を脱ベンジル化して式XVIIの化合物を得る段階；

【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XIの化合物を得る段階。

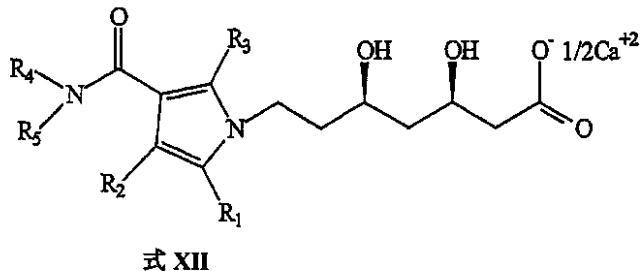
【化19】



【請求項18】

以下の式XI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、

R₁は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆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、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシリ、C₁-C₃アルコキシ、保護ヒドロキシリ、カルボキシリ、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、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、SO₂R₆、COR₆、CONHR₆(式中R₆はC₁-C₆アルキルまたはアリールである)、C₁-C₃アルコキシカルボニル、シアノおよびC₁-C₃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；

R₃は、場合により置換されているC₁-C₆アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル(この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシリ、C₁-C₃アルコキシ、および保護ヒドロキシリから選択される)；または-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は、場合により置換されているC₁-C₆アルキル(この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシリ、C₁-C₃アルコキシ、および保護ヒドロキシリから選択される)である、であり；

R₂、R₄およびR₅は：水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆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、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆カルボニルアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₃過フルオロアルキル、SO₂NH

R₆ (式中 R₆ は C₁ - C₆ アルキル、またはアリールである)、COOR₆、式中 R₆ は C₁ - C₆ アルキル、またはアリールである、および -NR₇R₈、式中 R₇ および R₈ は { 水素、場合により置換されている C₁ - C₆ アルキル [この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、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 C₃ - C₆ シクロアルキル [この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、およびシアノから選択される]、SO₂R₆、COR₆、CONH₂、CONHR₆、COOR₆ [式中 R₆ は C₁ - C₆ 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、C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、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 R₂、R₄ および R₅ 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 C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキル (この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、およびシアノから選択される) ; ハロゲン、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、シアノ、C₁ - C₃ 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、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、C₁ - C₃ アルコキシ、シアノ、および C₁ - C₃ 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：

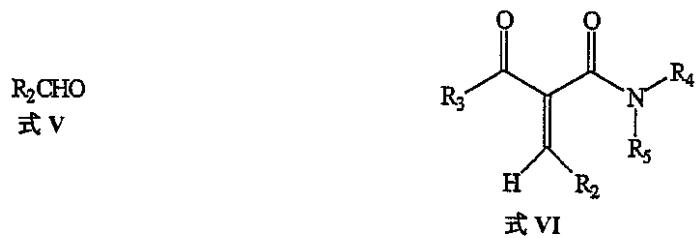
式 I II の化合物を式 I III の化合物と反応させて式 IV の化合物を得る段階

【化 2 1】



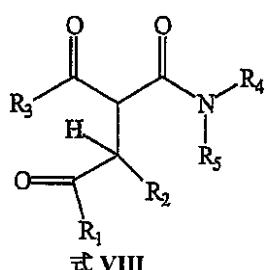
式 I V の化合物を式 V のアルデヒドで処理して式 V I の化合物を得る段階:

【化 2 2】



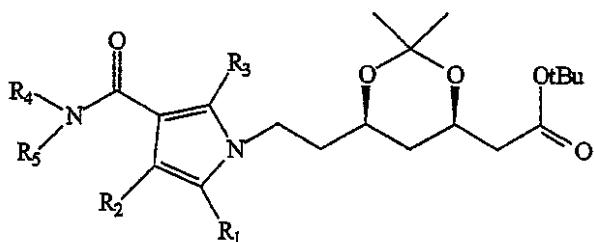
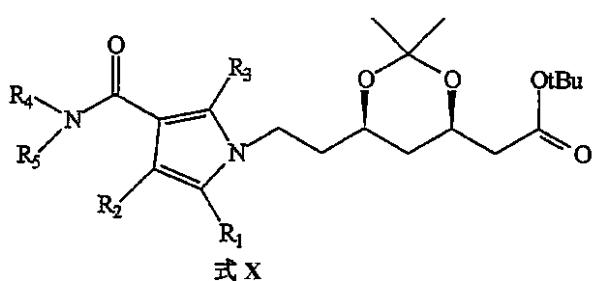
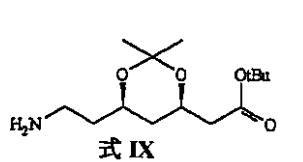
式VIIの化合物を式VIIのアルデヒドで処理して式VIIの化合物を得る段階；

【化23】

 $R_1\text{CHO}$
式VII

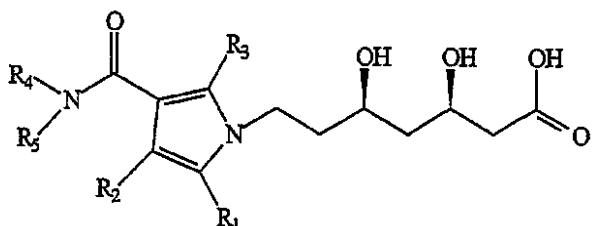
式VIIの化合物を式IXの化合物で処理して式Xの化合物を得、(R₄またはR₅が2-ベンジルオキシフェニルである場合)この化合物を脱ベンジル化して式X-Aの化合物(式中R₄またはR₅は2-ヒドロキシフェニルである)を得る段階;および

【化24】

式X-A (式中R₄またはR₅は2-ヒドロキシフェニルである)

式XまたはX-Aの化合物を加水分解して式XIの化合物を得る段階;

【化25】



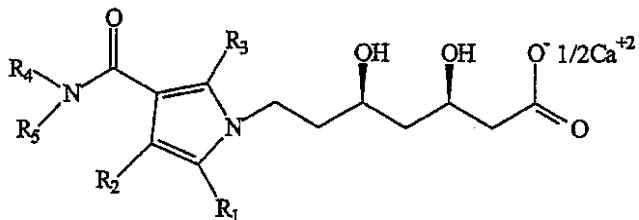
[式I中、Yは

式XI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XIIのヘミカルシウム塩を得る段階。

【請求項19】

以下の式XII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、

R₁は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆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、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₃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、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、SO₂R₆、COR₆、CONHR₆(式中R₆はC₁ - C₆アルキルまたはアリールである)、C₁ - C₃アルコキシカルボニル、シアノおよびC₁ - C₃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；

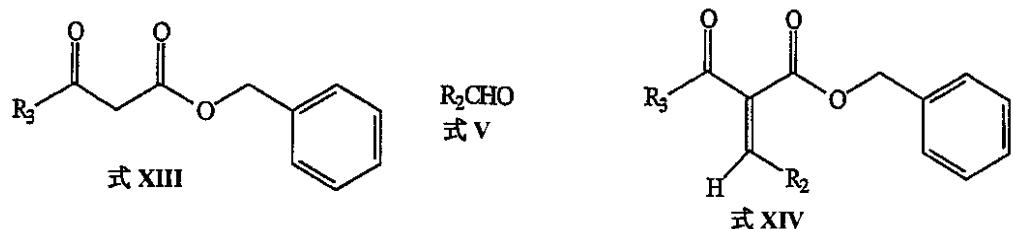
R₃は、場合により置換されているC₁ - C₆アルキルまたはC₃ - C₆シクロアルキル(この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - C₃アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される)；または-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は、場合により置換されているC₁ - C₆アルキル(この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - C₃アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される)である、であり；

R₂、R₄およびR₅は：水素、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆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、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆カルボニルアルキル、C₁ - C₆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、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₃過フルオロアルキル、SO₂NH R₆(式中R₆はC₁ - C₆アルキル、またはアリールである)、COOR₆、式中R₆はC₁ - C₆アルキル、またはアリールである、および-NR₇R₈、式中R₇およびR₈は{水素、場合より置換されているC₁ - C₆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、C₁ - C₃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C₃ - C₆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、C₁ - C₃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]、SO₂R₆、COR₆、CONH₂、CONHR₆、COOR₆[式中R₆はC₁ - C₆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、C₁ - C₃アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₃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、から選択される)から独立して選択され、ならびにまたR₂、R₄およびR₅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C₁ - C₆アルキルまたはC₃ - C₆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、C₁ - C₃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、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、C₁ - C₃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、C₁ - C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C₁ - C₃アルコキシ、シアノ、およびC₁ - C₃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、R₂、R₄およびR₅の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R₂がヘテロ環でない場合、R₄またはR₅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：

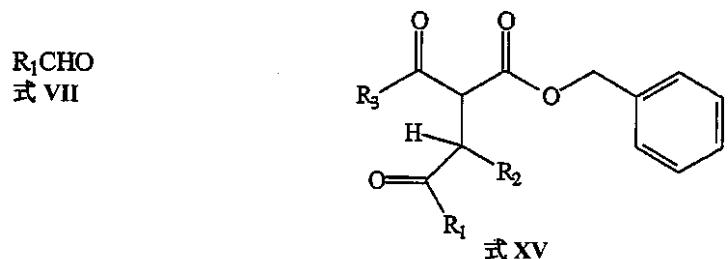
式XIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化 2 7】



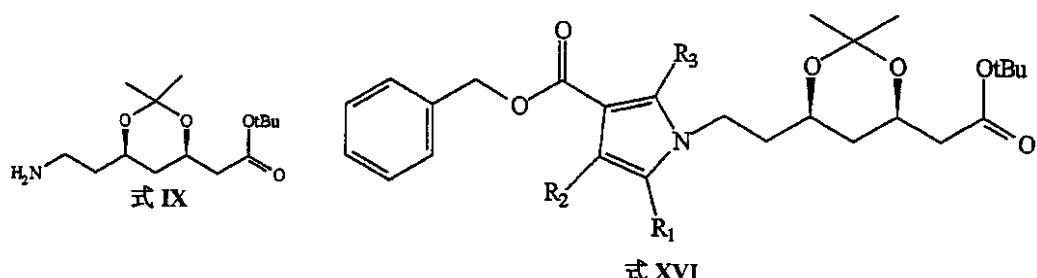
式 X IV の化合物を式 V II の化合物と反応させて式 X V の化合物を得る段階；

【化 2 8】



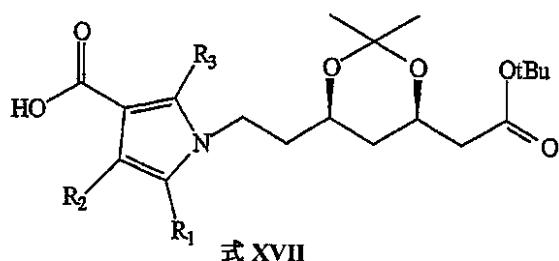
式 $X \times V$ の化合物を式 $I \times X$ の化合物で処理して式 $X \times V \cdot I$ の化合物を得る段階:

【化 2 9】



式XVIIの化合物を脱ベンジル化して式XVIIIの化合物を得る段階：

【化 3 0】

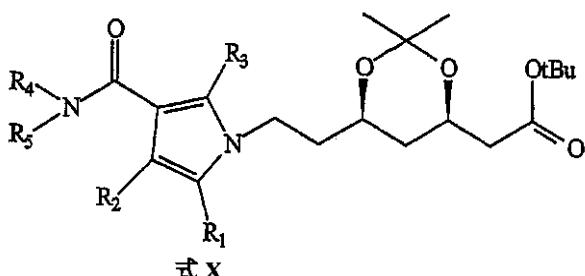


式XVIIの化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式 $X \text{VII}$ 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

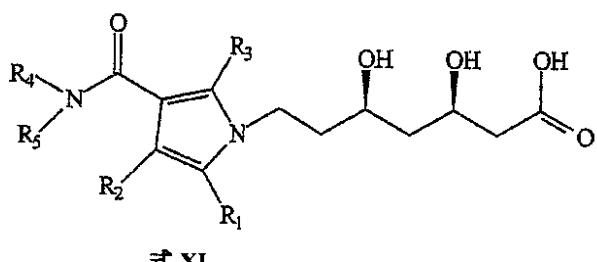
式 X の 化 合 物 を 加 水 分 解 し て

【化31】

 R_4R_5NH
式III

式X I の化合物を得る段階；

【化32】



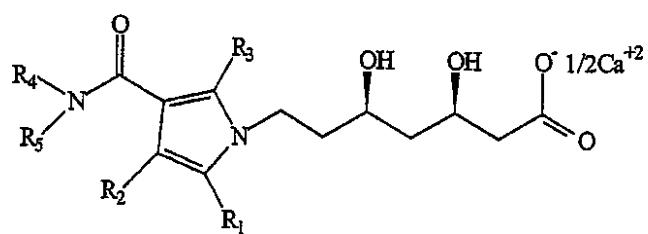
[式I中、Yは

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 II のヘミカルシウム塩を得る段階。

【請求項20】

以下の式X II 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33】



式中、

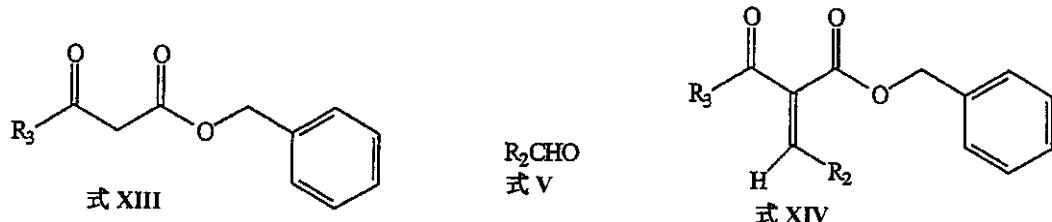
R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合3個までの置換基は [ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシリル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシリル、カルボキシリル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合2個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $S O_2 R_6$ 、 $C O R_6$ 、 $C O N H R_6$ (式中 R_6 は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである)、 $C_1 - C_3$ 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、ヒドロキシリル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシリルから選択される)；または $-N R_7 R_8$ 、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、ヒドロキシリル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシリルから選択される) である、であり；

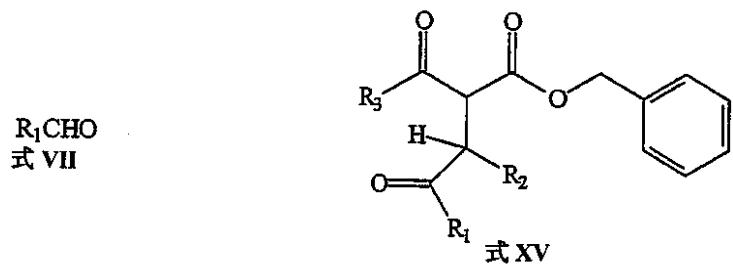
R_2 、 R_4 および R_5 は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 SO_2NH ） R_6 （式中 R_6 は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 R_6 は $C_1 - C_6$ 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、ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、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、ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、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、ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、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、ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシリ、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ 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、ヒドロキシリ、保護ヒドロキシリ、 $C_1 - C_3$ 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 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 3 4】

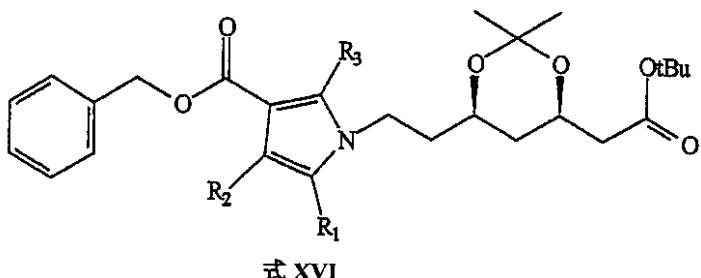
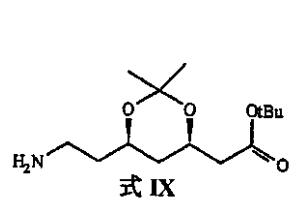


式 X IV の化合物を式 V II の化合物と反応させて式 X V の化合物を得る段階；
【化 3 5】



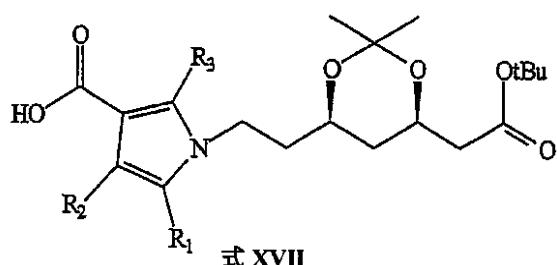
式 $X \times V$ の化合物を式 $I \times$ の化合物で処理して式 $X \times V I$ の化合物を得る段階；

【化36】



式XVIIの化合物を脱ベンジル化して式XVIIの化合物を得る段階；

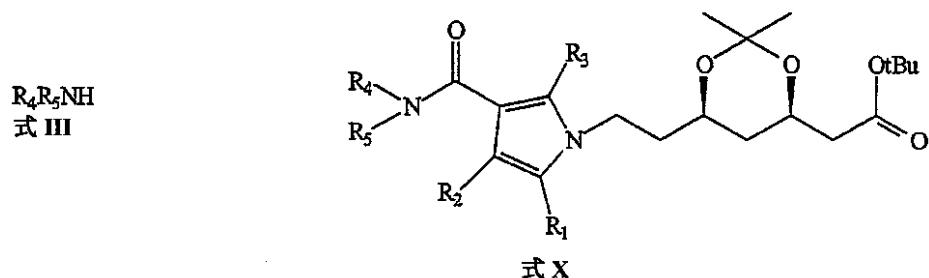
【化37】



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

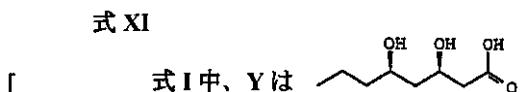
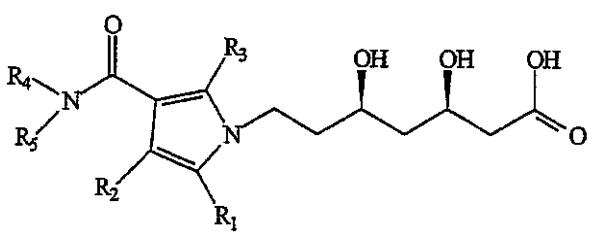
式Xの化合物を加水分解して

【化38】



式XIの化合物を得る段階；

【化39】



式XI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XIのヘミカルシウム塩を得る段階。