

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-528693

(P2006-528693A)

(43) 公表日 平成18年12月21日(2006. 12. 21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 1 5 3	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/551 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006. 01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-532933 (P2006-532933)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成16年5月10日 (2004. 5. 10)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月27日 (2005. 12. 27)		レーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/014642		MERCK & COMPANY INC
(87) 国際公開番号	W02004/103276		OPERATED
(87) 国際公開日	平成16年12月2日 (2004. 12. 2)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(31) 優先権主張番号	60/470, 564		ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
(32) 優先日	平成15年5月14日 (2003. 5. 14)		ュー 1 2 6
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062007
			弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 糖尿病を治療又は予防するためのジペプチジルペプチダーゼ阻害剤としての3-アミノ-4-フェニルブタン酸誘導体

(57) 【要約】

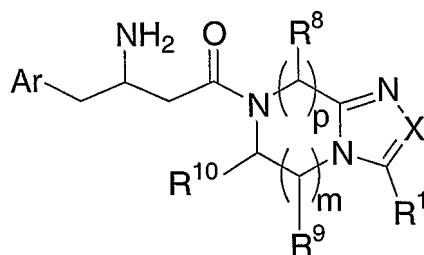
本発明は、ジペプチジルペプチダーゼー I V 酵素の阻害剤（「D P - I V 阻害剤」）であり、糖尿病、特に2型糖尿病等の、ジペプチジルペプチダーゼー I V 酵素が関与する疾病の治療又は予防に有用である3-アミノ-4-フェニルブタン酸誘導体に関する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、並びにジペプチジルペプチダーゼー I V 酵素が関与する疾病の予防又は治療におけるこれらの化合物及び組成物の使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I の化合物：

【化 1】



(I)

10

(式中、

各 n は、独立に、0、1 又は 2 であり； m は、1 又は 2 であり； $m + p$ が 3 になるという条件のもと、 p は、1 又は 2 であり； X は、N 又は CR^2 であり； Ar は、1 個から 5 個の R^3 置換基で置換されたフェニルであり； R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、

20

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

シアノ、

C_{1-10} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

C_{1-10} アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

C_{1-10} アルキルチオ（アルキルチオは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

30

C_{2-10} アルケニル（アルケニルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOC_{1-6}$ アルキル、

$(CH_2)_n CONR^4 R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は、水素、テトラゾリル、チアゾリル、 $(CH_2)_n$ -フェニル、 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択されるか（アルキルは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

40

又は、 R^4 及び R^5 は、それらが結合している窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される複素環を形成しており、前記複素環は、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

 $(CH_2)_n - NR^4 R^5$ 、 $(CH_2)_n - OCONR^4 R^5$ 、 $(CH_2)_n - SO_2 NR^4 R^5$ 、

50

$(\text{CH}_2)_n - \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^7 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^7 \text{CONR}^4 \text{R}^5$ 、
 $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^7 \text{COR}^7$ 、
 $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^7 \text{CO}_2 \text{R}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n - \text{COR}^6$ 、

$(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル（シクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）

10

$(\text{CH}_2)_n$ - アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{NR}^7 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）

$(\text{CH}_2)_n$ - ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）

$(\text{CH}_2)_n$ - ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、置換されていないか、又はオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）

20

からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 中のいずれのメチレン (CH_2) 炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されており；

各 R^3 は、

水素、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

30

C_{1-6} アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）

C_{1-6} アルコキシ（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）からなる群から独立に選択され；

R^6 は、テトラゾリル、チアゾリル、 $(\text{CH}_2)_n$ - フェニル、 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル及び C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）からなる群から独立に選択され、 R^6 中のいずれのメチレン (CH_2) 炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されており；

40

各 R^7 は、水素又は R^6 であり；

各 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、

水素、

50

シアノ、

カルボキシ、

C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、

C_{1-10} アルキル（置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル及びフェニル- C_{1-3} アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）、

$(CH_2)_n$ -アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）、

$(CH_2)_n$ -ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）、

$(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、置換されていないか、又はオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）、

$(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル（シクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）、

$(CH_2)_n CONR^4 R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は、水素、テトラゾリル、チアゾリル、 $(CH_2)_n$ -フェニル、 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択されるか（アルキルは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）、又は、

R^4 及び R^5 は、それらが結合している窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される複素環を形成しており、前記複素環は、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。)

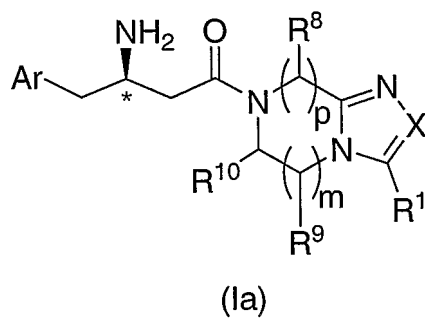
からなる群から独立に選択され；

R^8 、 R^9 及び R^{10} 中のいずれのメチレン (CH_2) 炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されている。)

【請求項2】

*の印が付された炭素原子がR立体化学配置である、構造式 Ia：

【化 2】



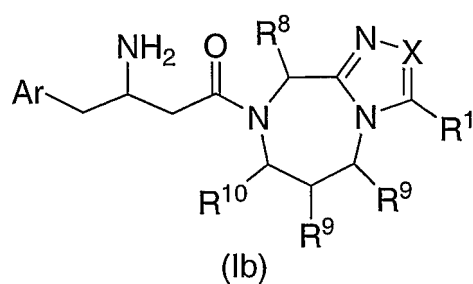
10

の、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造式 I b :

【化 3】



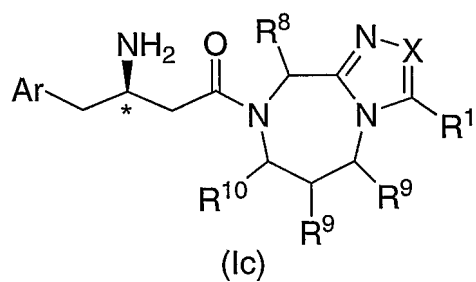
20

の、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項4】

*の印が付された炭素原子が、R 立体化学配置をとる、構造式 I c :

【化 4】



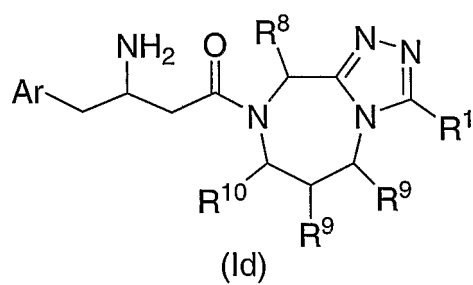
30

の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

構造式 I d :

【化 5】



40

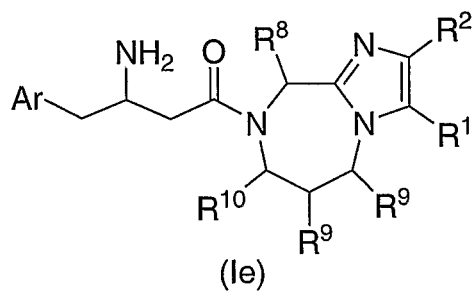
50

の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

構造式 I e :

【化 6】



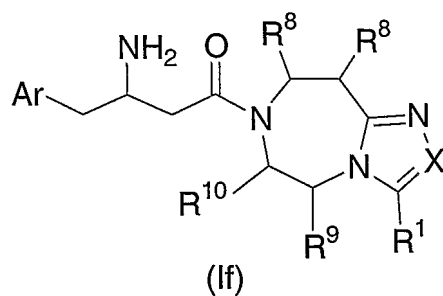
10

の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

構造式 I f :

【化 7】



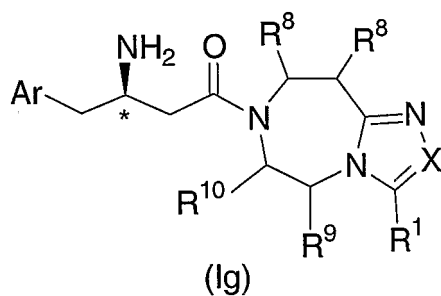
20

の、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

*の印が付された炭素原子が、R 立体化学配置をとる、構造式 I g :

【化 8】



30

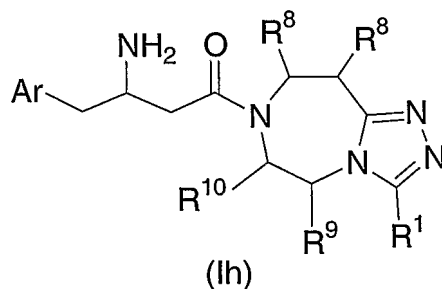
の、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

構造式 I h :

40

【化 9】



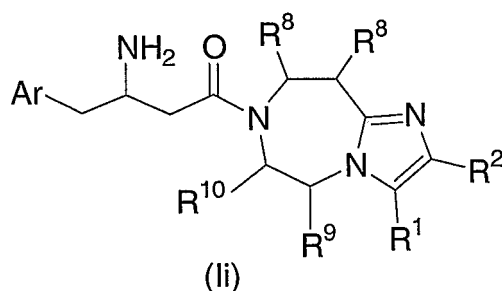
10

の、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

構造式 I i :

【化 10】



20

の、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル及びメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 が、水素、フルオロ及びクロロからなる群から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

R^1 が、

水素、

ハロゲン、

C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

$(CH_2)_n$ - アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、ヒドロキシ、 $NR^7SO_2R^6$ 、 SO_2R^6 、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

40

$(CH_2)_n$ - ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されている。）からなる群から選択され、

R^1 中のいずれのメチレン (CH_2) 炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルキル（置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 2 個の基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

R^1 が、
水素、
メチル、
トリフルオロメチル、
フェニル、
4-フルオロフェニル、
4-(トリフルオロメチル)フェニル、
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル及び
5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、

からなる群から選択される、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

R^2 が、
水素、
ハロゲン及び

$C_1 - 6$ アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が、水素及びトリフルオロメチルからなる群から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

R^8 、 R^9 及び R^{10} が、
水素及び

$C_1 - 6$ アルキル（置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ及びフェニル $C_1 - 3$ アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）

からなる群から独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^8 、 R^9 及び R^{10} が、水素及びメチルからなる群からそれぞれ独立に選択される、請求項 17 に記載の化合物。

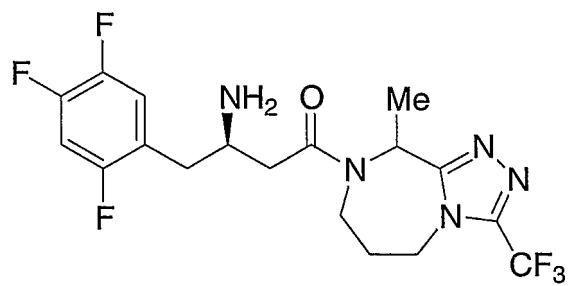
30

【請求項 19】

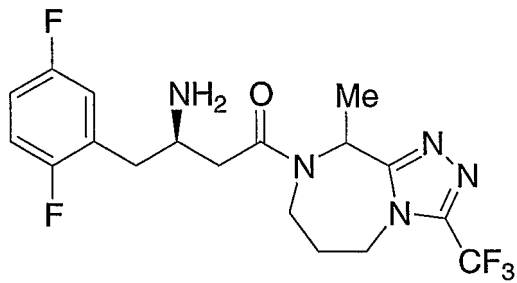
R^9 及び R^{10} が、水素である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

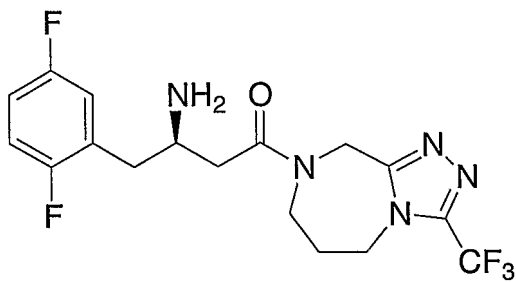
【化 1 1】



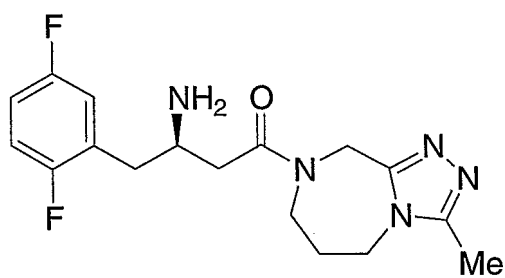
10



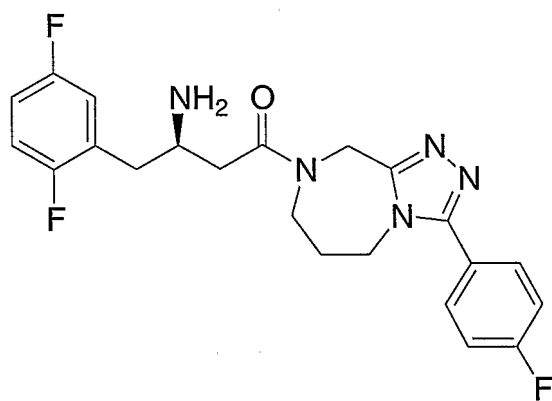
20

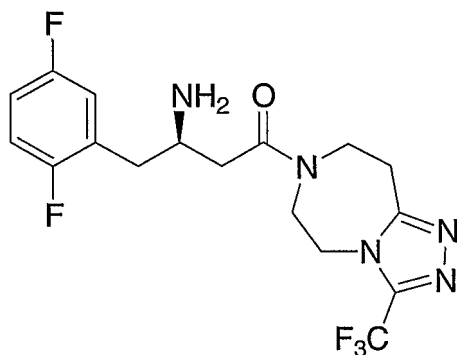
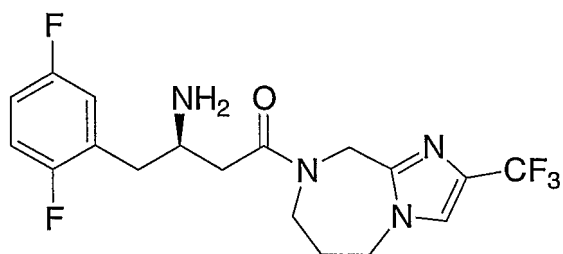


30

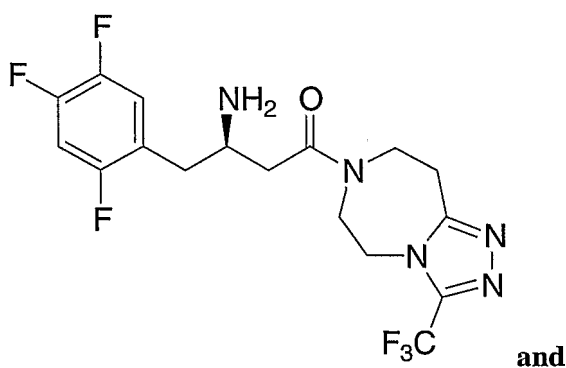


40

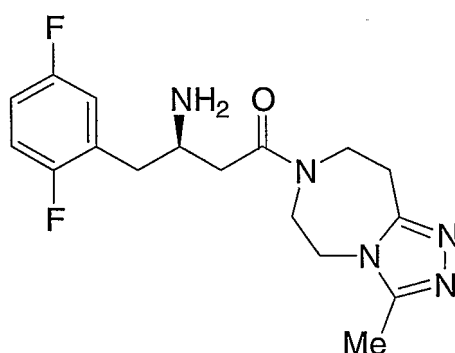




10



20



30

40

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物又は医薬適合性のその塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物と医薬適合性の担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療を必要とする哺乳動物における糖尿病を治療する方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、インスリン非依存性（2 型）糖尿病の治療を必要としている哺乳動物におけるインスリン非依存性（2 型）糖尿病を治療する方法。

50

【請求項 24】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、高血糖の治療を必要としている哺乳動物における高血糖を治療する方法。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、肥満の治療を必要としている哺乳動物における肥満を治療する方法。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL 及び高 LDL の群から選択される 1 つ又は複数の脂質疾患の治療を必要とする哺乳動物における前記脂質疾患を治療する方法。 10

【請求項 27】

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、(1) 高血糖、(2) 低グルコース耐性、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質疾患、(6) 異脂肪血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低 HDL レベル、(11) 高 LDL レベル、(12) アテローム性動脈硬化症及びその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロウン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) その他の炎症性症状、(17) 膵炎、(18) 腹部肥満、(19) 神経変性疾患、(20) 網膜症、(21) 腎症、(22) 神経障害、(23) シンドローム X、(24) 卵巣アンドロゲン過剰症（多嚢胞性卵巣症候群）、並びにインスリン抵抗性を要素とする他の疾患、からなる群から選択される 1 つ又は複数の症状の治療を必要としている哺乳動物における前記疾患を治療する方法。 20

【請求項 28】

(a) 第二のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤；
 (b) PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ デュアルアゴニスト、PPAR α アゴニスト、ビッグアニド及びタンパク質チロシンホスファターゼ-1 B 阻害剤からなる群から選択されるインスリン増感剤；
 (c) インスリン又はインスリン模倣物；
 (d) スルホニル尿素又はその他のインスリン分泌促進物質；
 (e) α -グルコシダーゼ阻害剤； 30
 (f) グルカゴン受容体アンタゴニスト；
 (g) GLP-1、GLP-1 模倣物又は GLP-1 受容体アゴニスト；
 (h) GIP、GIP 模倣物又は GIP 受容体アゴニスト；
 (i) PACAP、PACAP 模倣物又は PACAP 受容体アゴニスト；
 (j) (i) HMG-CoA 還元酵素阻害剤、(ii) 金属イオン封鎖剤、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩、(iv) PPAR α アゴニスト、(v) PPAR α/γ デュアルアゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、及び(viii) 抗酸化剤などの、コレステロール降下剤；
 (k) PPAR δ アゴニスト； 40
 (l) 肥満抑制化合物；
 (m) 回腸の胆汁酸輸送体阻害剤；
 (n) 抗炎症剤；並びに
 (o) 降圧剤、
 からなる群から選択される 1 つ又は複数のさらなる活性成分をさらに含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

PPAR α/γ デュアルアゴニストが KRP-297 である、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

PPAR α / γ デュアルアゴニスト KRP-297とともに、請求項1に記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療を必要としている哺乳動物における糖尿病を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

糖尿病とは、複数の原因因子に由来し、絶食状態又は経口グルコース負荷試験時のグルコースの投与後における血漿グルコースレベルの上昇又は高血糖を特徴とする疾病過程を指す。高血糖が持続する場合、又は制御されない場合、早期の罹病及び死亡並びに罹病率及び死亡率の増加が伴う。異常なグルコースホメオスタシスには、直接的及び間接的に、脂質、リポタンパク質及びアポリポタンパク質の代謝の変化並びに他の代謝性及び血行性疾患を伴うことが多い。従って、2型糖尿病患者は、冠状動脈性心疾患、発作、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経障害及び網膜症を含む、大血管及び微小血管の合併症を発症するリスクが極めて高くなる。従って、糖尿病の臨床管理及び治療では、グルコースのホメオスタシス、脂質代謝及び高血圧を治療によって管理することが非常に重要である。

10

【0002】

糖尿病には、一般に認知されている2つの形態が存在する。1型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病（IDDM）では、患者は、グルコースの利用を制御するホルモンであるインスリンをほとんど、又は全く産生しない。2型糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）では、非糖尿病の個体と比較した場合、患者の血漿インスリンレベルが同じであることが多く、上昇している場合さえある。しかし、これらの患者においては、主要なインスリン感受性組織である筋肉、肝臓及び脂肪組織中でのグルコース及び脂質代謝へのインスリンの刺激効果に対する耐性が生じており、血漿インスリンレベルが上昇しているにもかかわらず、顕著なインスリン抵抗性を乗り越えるには十分でない。

20

【0003】

インスリン抵抗性は、インスリン受容体数の減少が主たる原因ではなく、未だ理解されていないインスリン受容体結合後の欠陥が原因である。インスリン応答性に対するこのような抵抗性は、インスリンによる筋肉中へのグルコースの取り込み、酸化及び保存の活性化を不十分なものとし、脂肪組織中での脂肪分解のインスリンによる抑制及び肝臓中でのグルコース産生と分泌のインスリンによる抑制を不十分なものとする。

30

【0004】

2型糖尿病に対して実施できる治療は、長年にわたって実質的に変化しておらず、限界が認められている。身体的な運動及び食事におけるカロリー摂取を抑えることにより、糖尿病の症状が劇的に改善するものと思われるが、デスクワーク中心のライフスタイルと過度の食物消費（特に、飽和脂肪を大量に含有する食物の消費）が確立されているために、この治療はほとんど遵守されない。スルホニル尿素（例えば、トルブタミド及びグリピジド）若しくはメグリチニド（膵臓の β 細胞を刺激して、より多くのインスリンを β 細胞に分泌させる。）を投与することによって、及び／又はスルホニル尿素若しくはメグリチニドが有効でなくなったときにはインスリンを注射することによって、インスリンの血漿レベルを増加させると、インスリン抵抗性が極めて強い組織を刺激するのに十分な濃度までインスリン濃度を高くすることができる。しかしながら、インスリン又はインスリン分泌促進物質（スルホニル尿素又はメグリチニド）の投与によって、血漿グルコースレベルが危険なまでに低下する場合があります、血漿インスリンレベルがさらに高まる可能性があるため、インスリン抵抗性のレベルが上昇し得る。ビッグアナイドは、インスリン感受性を向上させ、それにより高血糖をある程度是正する。しかしながら、2種類のビッグアナイド、フェンホルミン及びメトホルミンは、乳酸アシドーシス及び悪心／下痢を引き起こし得る。メトホルミンは、フェンホルミンに比べて副作用が少なく、2型糖尿病の治療のために処方されることが多い。

40

【0005】

グリタゾン（すなわち、5-ベンジルチアゾリジン-2-4-ジオン）は、さらに最近

50

になって報告された化合物のクラスであり、2型糖尿病の数多くの症候を軽減する可能性を秘めている。これらの薬剤は、幾つかの2型糖尿病の動物モデルにおいて、筋肉、肝臓及び脂肪組織中のインスリン感受性を大きく向上させ、その結果、低血糖を生じさせずに、血漿グルコースレベルの上昇をある程度、又は完全に是正する。現在市販されているグリタゾンは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）、主にPPAR- γ サブタイプのアゴニストである。一般に、グリタゾンを用いた場合に見られるインスリン感受性の向上は、PPAR- γ のアゴニズムによるものと考えられている。1型糖尿病の治療に向けて試験されている、さらに新しいPPARアゴニストは、 α 、 γ 若しくは δ サブタイプ又はこれらの組み合わせのアゴニストであり、多くの場合、グリタゾンとは化学的に異なっている（すなわち、それらは、チアゾリジンジオンではない。）。トログリタゾンなど、グリタゾンの一部には、深刻な副作用（例えば、肝臓毒性）が生じるものがある。 10

【0006】

本疾病を治療するさらなる方法が、今なお研究途上にある。最近導入された、又は現在開発中である新しい生化学的アプローチには、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）及びタンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤を用いた治療がある。

【0007】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV（「DPP-IV」又は「DPP-IV」）酵素の阻害剤である化合物も、糖尿病、特に2型糖尿病の治療において有用であり得る薬物として研究中である。例えば、WO 97/40832号、WO 98/19998号、米国特許第5,939,560号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163-1166 (1996); 及びBioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748 (1996)を参照されたい。2型糖尿病の治療におけるDPP-IV阻害剤の有用性は、DPP-IVがインビボで即座にグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1、glucagon like peptide-1）及び胃抑制ペプチド（GIP、gastric inhibitory peptide）を不活化するという事実に基づいている。GLP-1及びGIPはインクレチンであり、食物を摂取する際に産生される。インクレチンは、インスリンの産生を刺激する。DPP-IVの阻害により、インクレチンの不活化が抑制され、次いで、その結果、膵臓によるインスリンの産生を刺激する上でのインクレチンの有効性が向上する。従って、DPP-IVの阻害により、血清インスリンのレベルが向上する。インクレチンは、食物を摂取した時のみ身体によって産生されるので、DPP-IVの阻害により、有利に、食間などの不適切な時間にインスリンレベルが向上する（これは、極度に低い血糖（低血糖）をもたらす得る。）ことはないと思われ 30

【0008】

DPP-IV阻害剤は、本明細書に述べられているように、他の治療用途も有している。DPP-IV阻害剤は、現在まで、とりわけ糖尿病以外の用途については深く研究されていない。糖尿病の治療のために使用され、その他の疾病及び症状にも使用できる可能性がある改善されたDPP-IV阻害剤を発見できるように、新しい化合物が必要とされている。2型糖尿病の治療におけるDPP-IV阻害剤の治療剤としての可能性に関して、D. J. Drucker (Exp. Opin. Invest. Drugs, Vol. 12, No. 1, pp. 87-100 (2003))により考察が行われている。 40

【発明の開示】

【0009】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素の阻害剤（「DPP-IV阻害剤」）であり、ジペプチジルペプチダーゼ-IV酵素が関与する、糖尿病、特に2型糖尿病などの疾病の治療又は予防に有用である3-アミノ-4-フェニルブタン酸誘導体に関する。本 50

発明は、これらの化合物を含む医薬組成物並びにジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素が関与するこのような疾病の予防又は治療におけるこれらの化合物及び組成物の使用にも関する。

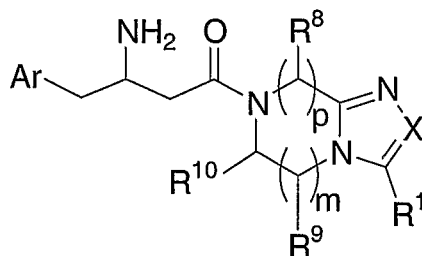
【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V の阻害剤として有用である、3-アミノ-4-フェニルブタン酸誘導体に関する。本発明の化合物は、構造式 I :

【0011】

【化12】



(I)

(式中、

各 n は、独立に、0、1 又は 2 であり；

m は、1 又は 2 であり；

m + p が 3 になるという条件のもと、p は、1 又は 2 であり；

X は、N 又は C R² であり；

Ar は、1 個から 5 個の R³ 置換基で置換されたフェニルであり；

R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

シアノ、

C₁₋₁₀ アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）、

C₁₋₁₀ アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）、

C₁₋₁₀ アルキルチオ（アルキルチオは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）、

C₂₋₁₀ アルケニル（アルケニルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）、

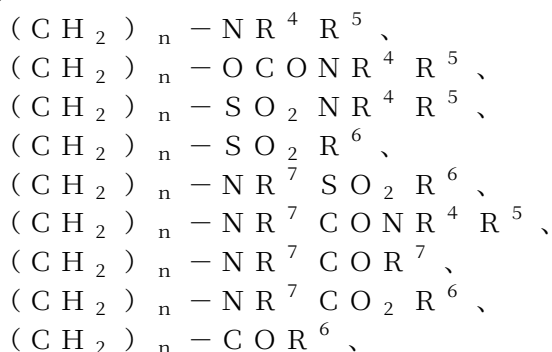
(CH₂)_n COOH、

(CH₂)_n COOC₁₋₆ アルキル、

(CH₂)_n CONR⁴ R⁵（式中、R⁴ 及び R⁵ は、水素、テトラゾリル、チアゾリル、(CH₂)_n-フェニル、(CH₂)_n-C₃₋₆ シクロアルキル及び C₁₋₆ アルキルからなる群から独立に選択されるか（アルキルは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は 1 個から 5 個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される 1 個から 5 個の置換基で置換されている。）、又は、

R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合している窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される複素環を形成しており、前記複素環は、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆

アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）



10

$(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル（シクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。））、

$(\text{CH}_2)_n$ - アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{NR}^7 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1

20

個から5個の置換基で置換されている。））、
 $(\text{CH}_2)_n$ - ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。））、

$(\text{CH}_2)_n$ - ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、置換されていないか、又はオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。））

からなる群から選択され；

30

R^1 及び R^2 中のいずれのメチレン（ CH_2 ）炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されており；

各 R^3 は、

水素、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。））、

40

C_{1-6} アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）からなる群から独立して選択され；

R^6 は、テトラゾリル、チアゾリル、 $(\text{CH}_2)_n$ - フェニル、 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル及び C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）からなる群から独立に選択され、 R^6 中のいずれのメチレン（ CH_2 ）炭素原子も、置換されていないか、又

50

はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル及び $C_1 - 4$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されており；

各 R^7 は、水素又は R^6 であり；

各 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、

水素、

シアノ、

カルボキシ、

$C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル、

$C_1 - 10$ アルキル（置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル及びフェニル- $C_1 - 3$ アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。））、

$(CH_2)_n$ -アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。））、

$(CH_2)_n$ -ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選

択される1個から3個の置換基で置換されている。））、

$(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、置換されていないか、又はオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。））、及び、

$(CH_2)_n CONR^4 R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は、水素、テトラゾリル、チアゾリル、 $(CH_2)_n$ -フェニル、 $(CH_2)_n$ - $C_3 - 6$ シクロアルキル及び $C_1 - 6$ アルキルからなる群から独立に選択されるか（アルキルは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されており、フェニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。））、又は、

R^4 及び R^5 は、それらが結合している窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される複素環を形成しており、前記複素環は、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）からなる群から独立に選択され；

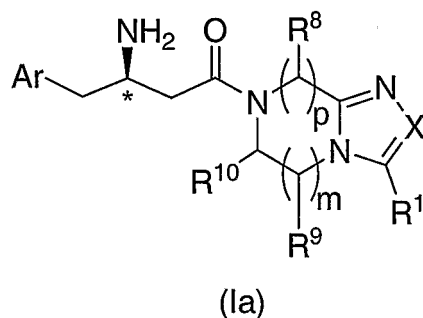
R^8 、 R^9 及び R^{10} 中のいずれのメチレン (CH_2) 炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び $C_1 - 4$ アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されている。）により説明される。

【0012】

本発明の化合物のある実施形態において、*の印が付された炭素原子は、式 I a

【0013】

【化 1 3】



10

(式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、m及びpは、本明細書に定義されているとおりである。)

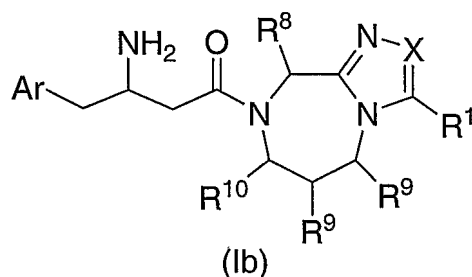
に図示されたR立体化学配置を有する。

【0014】

本発明の化合物の第二の実施形態において、式Ib：

【0015】

【化 1 4】



20

(式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書に定義されているとおりである。)

に図示されるように、pは1であり、mは2である。

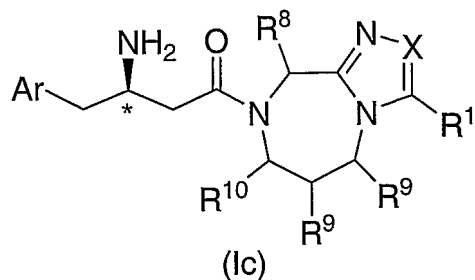
30

【0016】

この第二の実施形態のクラスにおいて、*の印が付された炭素原子は、式Ic

【0017】

【化 1 5】



40

(式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書に定義されているとおりである。)

に図示されるR立体化学配置を有する。

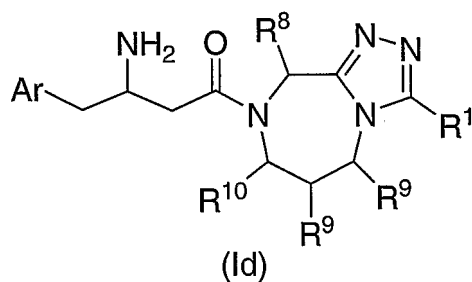
【0018】

この第二の実施形態の別のクラスにおいて、式Id：

【0019】

50

【化 1 6】



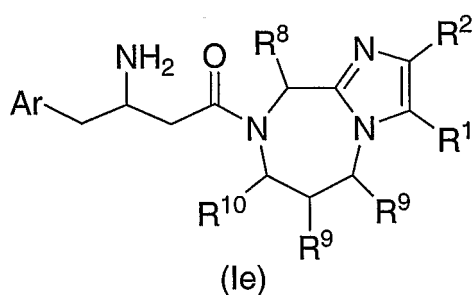
(式中、Ar、R¹、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおりである
。)で図示されるように、XはNである。 10

【0020】

この第二の実施形態の第三のクラスにおいて、式 I e :

【0021】

【化 1 7】



20

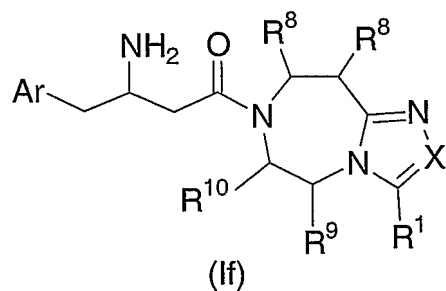
(式中、Ar、R¹、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおりである
。)で図示されるように、XはCR²である。

【0022】

本発明の化合物の第三の実施形態において、式 I f :

【0023】

【化 1 8】



30

(式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおり
である。)

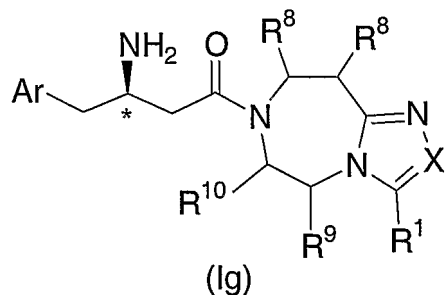
に図示されるように、pは2であり、mは1である。

【0024】

本発明の化合物のこの第三の実施形態のクラスにおいて、*の印が付された炭素原子は
、式 I g :

【0025】

【化 1 9】



10

(式中、A r、X、R¹、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおりである。)

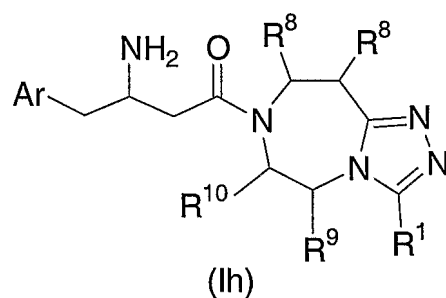
に図示される R 立体化学配置を有する。

【0026】

本発明の化合物のこの第三の実施形態の別のクラスにおいて、式 I h :

【0027】

【化 2 0】



20

(式中、A r、R¹、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおりである。) で図示されるように、X は N である。

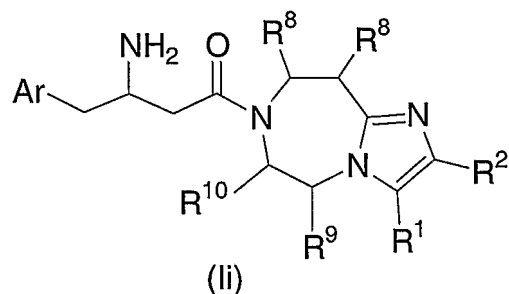
【0028】

本発明の化合物のこの第三の実施形態の第三のクラスにおいて、式 I i :

30

【0029】

【化 2 1】



40

(式中、A r、R¹、R²、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、本明細書に定義されているとおりである。) で図示されるように、X は C R² である。

【0030】

本発明の化合物の第四の実施形態において、R³ は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。

【0031】

この実施形態のクラスにおいて、R³ は、水素、フルオロ及びクロロからなる群から選択される。このクラスのサブクラスにおいて、R³ は、水素又はフルオロである。

【0032】

50

本発明の化合物の第五の実施形態において、 R^1 は、
水素、
ハロゲン、

C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。））、

$(CH_2)_n$ -アリール（アリールは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、ヒドロキシ、 NR^7 $SO_2 R^6$ 、 $SO_2 R^6$ 、 $CO_2 H$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。））、

10

$(CH_2)_n$ -ヘテロアリール（ヘテロアリールは、置換されていないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ（アルキル及びアルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から3個の置換基で置換されている。）からなる群から選択され、

R^1 中のいずれのメチレン(CH_2)炭素原子も、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルキル（置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から2個の基で置換されている。

【0033】

本発明の化合物のこの実施形態のクラスにおいて、

R^1 は、

20

水素、

メチル、

トリフルオロメチル、

フェニル、

4-フルオロフェニル、

4-(トリフルオロメチル)フェニル、

4-(トリフルオロメトキシ)フェニル及び

5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択される。

【0034】

本発明の化合物の第六の実施形態において、

30

R^2 は、

水素、

ハロゲン及び

C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはヒドロキシから独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）からなる群から選択される。

【0035】

本発明の化合物のこの実施形態のクラスにおいて、

R^2 は、

水素及び

40

トリフルオロメチルからなる群から選択される。

【0036】

本発明の化合物の第七の実施形態において、

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、

水素及び

C_{1-6} アルキル（アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ及びフェニル C_{1-3} アルコキシ（アルコキシは、置換されていないか、又は1個から5個のハロゲンで置換されている。）から独立に選択される1個から5個の置換基で置換されている。）からなる群から独立に選択される。

【0037】

50

本発明の化合物のこの実施形態のクラスにおいて、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ、水素及びメチルからなる群から独立に選択される。

【0038】

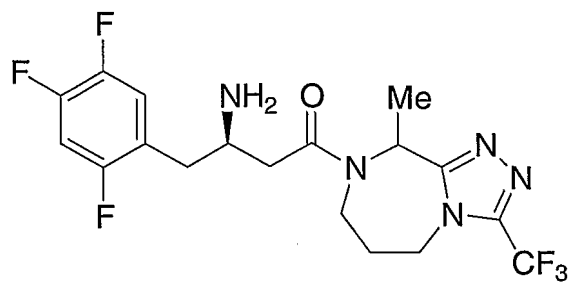
このクラスのサブクラスにおいて、 R^9 及び R^{10} は、水素である。

【0039】

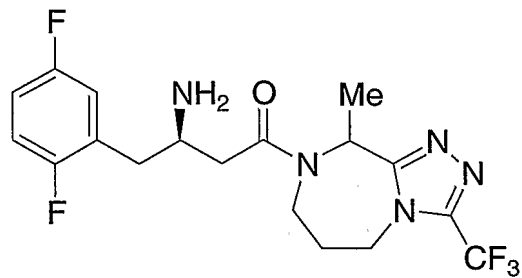
ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤として有用である本発明の化合物の説明のための例（但し、非限定的な例である。）は、以下のとおりである。

【0040】

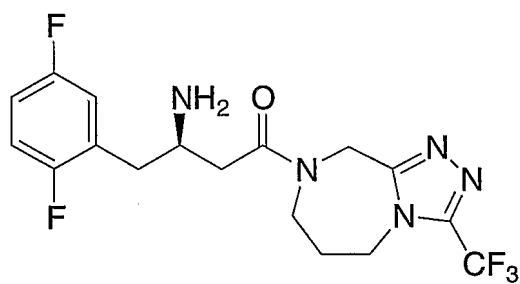
【化 2 2】



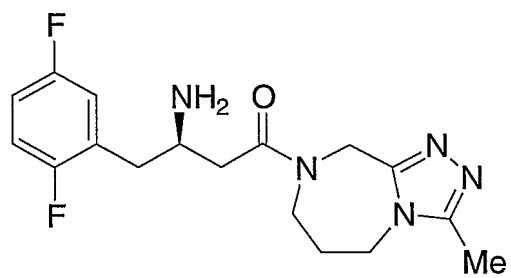
10



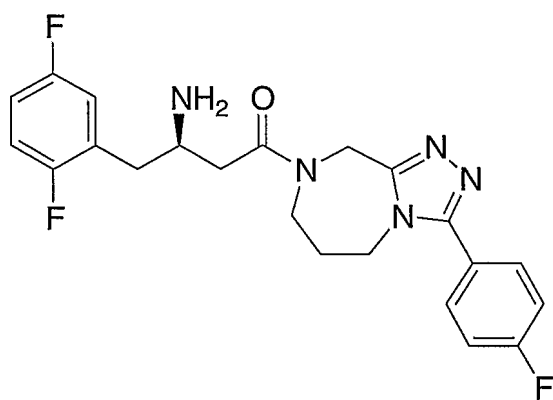
20

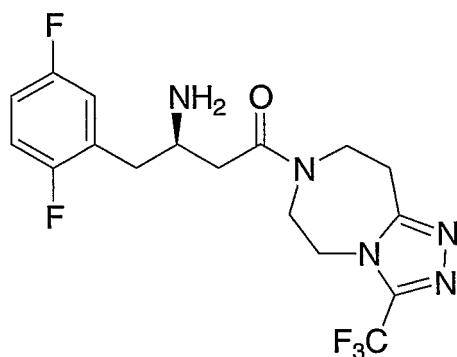
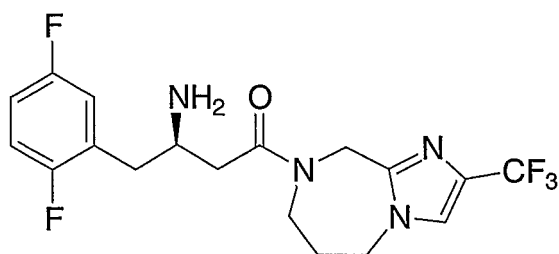


30

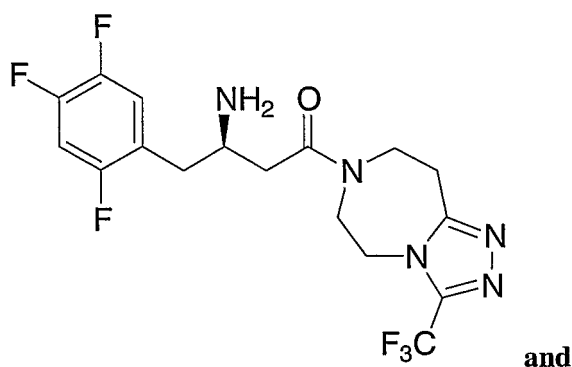


40



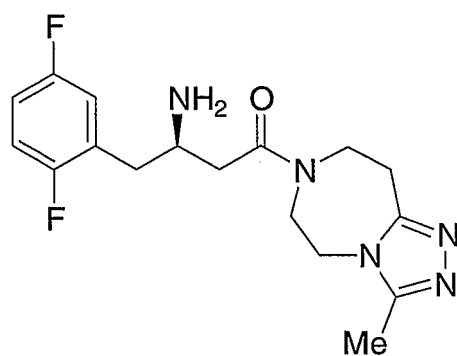


10



20

and



30

40

又は医薬適合性のその塩。

【0041】

本明細書では、以下の定義が使用される。

【0042】

「アルキル」、並びにアルコキシ及びアルカノイルなどの接頭語「アルク (alk)」を有する他の基は、炭素鎖に別段の定義が与えられていなければ、線状又は分枝及びそれらの組み合わせであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどである。炭素原子の指定された数が、例えば、C₃₋₁₀を許容する場合、アルキルという用語には、シクロアルキル基及びシクロアルキル

50

構造と組み合わされた線状又は分枝アルキル鎖の組み合わせも含まれる。炭素原子の数が指定されていない場合には、 C_{1-6} を意味するものとする。

【0043】

「シクロアルキル」は、アルキルのサブセットであり、炭素原子の指定された数の飽和炭素環式環を意味する。シクロアルキルの例は、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、シクロオクチルなどである。特段の記載がなければ、シクロアルキル基は、一般的には、単環式である。特段の記載がなければ、シクロアルキル基は飽和している。

【0044】

「アルコキシ」という用語は、指定された炭素原子の数の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシド（例えば、 C_{1-10} アルコキシ）又はこの範囲に属する任意の数の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシド（すなわち、メトキシ（ $MeO-$ ）、エトキシ、イソプロポキシなど）を表す。

10

【0045】

「アルキルチオ」という用語は、指定された炭素原子の数の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルフィド（例えば、 C_{1-10} アルキルチオ）、又はこの範囲に属する任意の数の直鎖若しくは分枝鎖アルキルチオ（すなわち、メチルチオ（ $MeS-$ ）、エチルチオ、イソプロピルチオなど）を表す。

【0046】

「アルキルアミノ」という用語は、指定された炭素原子の数の直鎖若しくは分枝鎖アルキルアミン（例えば、 C_{1-6} アルキルアミノ）又はこの範囲に属する任意の数の直鎖若しくは分枝鎖アルキルアミン（すなわち、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、 t -ブチルアミノなど）を表す。

20

【0047】

「アルキルスルホニル」という用語は、指定された炭素原子の数の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルホン（例えば、 C_{1-6} アルキルスルホニル）又はこの範囲に属する任意の数の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホン（すなわち、メチルスルホニル（ $MeSO_2-$ ）、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど）を表す。

【0048】

「アルキルオキシカルボニル」という用語は、指定された炭素原子の数を有する本発明のカルボン酸誘導体の直鎖若しくは分枝鎖エステル（例えば、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル）又はこの範囲に属する任意の数を有する本発明のカルボン酸誘導体の直鎖若しくは分枝鎖エステル（すなわち、メチルオキシカルボニル（ $MeOCO-$ ）、エチルオキシカルボニル又はブチルオキシカルボニルなど）を表す。

30

【0049】

「アリール」は、炭素環原子を含有する単環又は多環式芳香族環系を意味する。好ましいアリールは、単環又は二環式の6員から10員環芳香族環系である。フェニル及びナフチルは、好ましいアリールである。最も好ましいアリールは、フェニルである。

【0050】

「複素環」及び「ヘテロシクリル」は、O、S及びNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、さらに硫黄の酸化型（すなわち、 SO 及び SO_2 ）を含む、飽和又は不飽和非芳香族環又は環系を意味する。複素環の例には、テトラヒドロフラン（THF）、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどが含まれる。

40

【0051】

「ヘテロアリール」は、O、S及びNから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含有する芳香族又は部分的芳香族複素環を意味する。ヘテロアリールには、アリール、シクロアルキル及び芳香族でない複素環などの他の種類の環に融合したヘテロアリールも含

50

まれる。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、2-オキソ-(1H)-ピリジニル(2-ヒドロキシーピリジニル)、オキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンズジオキサソリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、[1, 2, 4-トリアゾロ][4, 3-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4-トリアゾロ][1, 5-a]ピリジニル、2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾリル、4-オキソ-3H-キナゾリニル、3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]-2H-ピリジニル、5-オキソ-[1, 2, 4]-4H-オキサジアゾリル、2-オキソ-[1, 3, 4]-3H-オキサジアゾリル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾリル、3-オキソ-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾリルなどがある。ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基の場合、3個から15個の原子を含有する環及び環系が含まれ、1個から3個の環を形成する。

10

【0052】

20

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。塩素及びフッ素が、一般に好ましい。アルキル又はアルコキシ基に対してハロゲンが置換される場合には、フッ素が最も好ましい(例えば、 CF_3O 及び $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)。

【0053】

本発明の化合物は、1又は複数の不斉中心を含有することができ、このため、ラセミ体及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物並びに個別のジアステレオマーとして存在することができる。本発明の化合物は、式Ia中の*印が付された炭素原子に1つの不斉中心を有する。分子上に存在する様々な置換基の性質に応じて、不斉中心がさらに存在することがあり得る。このような不斉中心のそれぞれが、独立に、2つの光学異性体を与え、混合物として及び純粋な又は部分的に精製された化合物として、想定し得る全ての光学異性体及びジアステレオマーが本発明の範囲に含まれるものとする。本発明は、これらの化合物のかかる異性体形態を全て包含するものとする。

30

【0054】

本明細書に記載されている化合物の中には、オレフィン二重結合を含有するものがあり、別段の記載がなければ、E及びZ幾何異性体の両方を含むものとする。

【0055】

本明細書に記載されている化合物の中には、互変異性体として存在し得るものがあり、1又は複数の二重結合の移動に付随して水素の結合点に変化が生じる。例えば、ケトンとそのエノール型は、ケト-エノール互変異性体である。各互変異性体及びそれらの混合物が、本発明の化合物とともに包含される。

40

【0056】

式Iには、好ましい立体化学を表さずに、化合物のクラスの構造が示されている。式Iaは、これらの化合物の調製源であるβアミノ酸のアミノ基が結合された炭素原子における好ましい立体化学を示している。

【0057】

これらのジアステレオマーの独立した合成又はクロマトグラフィーによるこれらの分離は、本明細書に開示されている方法を適切に改変することによって、本分野で知られているとおりに行うことができる。それらの絶対的な立体化学は、必要であれば、絶対配置が知られた不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶産物又は結晶中間体のX線結晶構造解析によって決定し得る。

50

【0058】

必要であれば、各鏡像異性体が単離されるように、前記化合物のラセミ混合物を分離することができる。分離は、鏡像異性体として純粋な化合物に化合物のラセミ混合物を結合させてジアステレオマー混合物を形成させた後に、分別再結晶又はクロマトグラフィーなどの標準的な方法によって各ジアステレオマーを分離するような、本分野で周知の方法によって実施することができる。結合反応は、多くの場合、鏡像異性体として純粋な酸又は塩基を用いた塩の形成である。次いで、付加されたキラル残基を切断することによって、ジアステレオマー誘導体を純粋な鏡像異性体に変換させることができる。前記化合物のラセミ混合物は、本分野で周知の方法であるキラル固定相を用いたクロマトグラフィー法によって、直接分離することも可能である。

10

【0059】

あるいは、化合物の任意の鏡像異性体は、立体配置が知られた光学的に純粋な出発物質又は試薬を用いた立体選択的な合成により、本分野で周知の方法によって得ることもできる。

【0060】

本明細書において、構造式 I の化合物と表記した場合には、医薬適合性の塩も含まれること、遊離の化合物若しくは医薬適合性のそれらの塩への前駆体として使用した場合、又はその他の合成操作において使用した場合には、医薬適合性でない塩も含まれることが理解できるであろう。

【0061】

20

本発明の化合物は医薬適合性の塩の形態で投与することができる。「医薬適合性の塩」という用語は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む医薬適合性の非毒性塩基又は酸から調製された塩を表す。「医薬適合性の塩」という用語に包含される塩基性化合物の塩は、一般に、遊離塩基を適切な有機酸又は無機酸と反応させることによって調製される本発明の化合物の非毒性塩を表す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、酢酸塩 (acetate)、ベンゼンスルホン酸塩 (benzenesulfonate)、安息香酸塩 (benzoate)、重炭酸塩 (bicarbonate)、重硫酸塩 (bisulfate)、重酒石酸塩 (bitartrate)、ホウ酸塩 (borate)、臭化物 (bromide)、カンシル酸塩 (camsylate)、炭酸塩 (carbonate)、塩化物 (chloride)、クラブラン酸塩 (clavulanate)、クエン酸塩 (citrate)、二塩酸塩 (dihydrochloride)、エデト酸塩 (edetate)、エジシル酸塩 (edisylate)、エストル酸塩 (estolate)、エシル酸塩 (esylate)、フマル酸塩 (fumarate)、グルセプトン酸塩 (gluceptate)、グルコン酸塩 (gluconate)、グルタミン酸塩 (glutamate)、グリコリルアルサニル酸塩 (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩 (hydrobromide)、塩酸塩 (hydrochloride)、ヒドロキシナフトエ酸塩 (hydroxynaphthoate)、ヨウ化物 (iodide)、イソチオン酸塩 (isothionate)、乳酸塩 (lactate)、ラクトビオン酸塩 (lactobionate)、ラウリン酸塩 (laurate)、リンゴ酸塩 (malate)、マレイン酸塩 (maleate)、マンデル酸塩 (mandelate)、メシル酸塩 (mesylate)、臭化メチル (methylbromide)、硝酸メチル塩 (methylnitrate)、硫酸メチル塩 (methylsulfate)、粘液酸塩 (mucate)、ナプシル酸塩 (napsylate)、硝酸塩 (nitrate)、N-メチルグルカミンアンモニウム塩 (N-methylglucamine ammonium salt)、オレイン酸塩 (oleate)、シュウ酸塩 (oxalate)、パモン酸塩 (pamoate) (エンボナート)、パルミチン酸塩 (palmitate)、パントテン酸塩 (pantothenate)、リン酸塩/二リン酸塩 (phosphate/diphosphate)、ポリガラクトuron酸塩 (polygalacturonate)、サリチル酸

30

40

50

塩 (salicylate,)、ステアリン酸塩 (stearate,)、硫酸塩 (sulfate)、塩基性酢酸塩 (subacetate)、コハク酸塩 (succinate)、タンニン酸塩 (tannate)、酒石酸塩 (tartrate)、テオクル酸塩 (teoclate)、トシル酸塩 (tosylate)、トリエチオダイド (triethiodide) 及び吉草酸塩 (valerate) が含まれるが、これらに限定されるものではない。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有している場合には、医薬適合性の適切なそれらの塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン (manganic)、亜マンガ (mangamous)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの無機塩基から得られる塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩である。医薬適合性の非毒性有機塩基から得られる塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの、一級、二級及び三級アミン、環状アミン並びに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。

10

【0062】

20

さらに、本発明の化合物中に存在するカルボン酸 ($-COOH$) 又はアルコール基の場合には、アルコールのメチル、エチル又はピバロイルオキシメチル又はアシル誘導体 (酢酸エステル又はマレイン酸エステルなど) のような、カルボン酸誘導体の医薬適合性のエステルも使用することができる。徐放又はプロドラッグ製剤として使用するために溶解度又は加水分解特性を改変するための、本分野において公知のエステル及びアシル基が含まれる。

【0063】

溶媒和物、特に、構造式 I の化合物の水和物も、本発明に含まれる。

【0064】

本発明の例は、実施例及び本明細書に開示されている化合物の使用である。

30

【0065】

本発明の化合物は、該化合物の有効量を投与することを含む、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素の阻害を必要とする哺乳動物などの患者のジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素を阻害する方法において有用である。本発明は、本明細書に開示されている化合物の、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素活性の阻害剤としての使用に関する。

【0066】

ヒトなどの霊長類に加えて、本発明の方法に従って、他の様々な哺乳動物を治療することができる。例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット又は他のウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、げっ歯類若しくはマウスの種を含む哺乳動物を治療することができるが、これらに限定されない。しかしながら、前記方法は、鳥類種 (例えば、ニワトリ) などの他の種に対して実施することもできる。

40

【0067】

本発明は、さらに、本発明の化合物を医薬適合性の担体又は希釈剤と混合することを含む、ヒト及び動物中のジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素活性を阻害するための医薬を製造する方法に関する。

【0068】

本方法で治療される患者は、一般的には、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素活性の阻害が所望される雄又は雌の哺乳動物であり、好ましくはヒトの男性又は女性である。「治療的有效量」という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって調べられている組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的反応を惹起させると予想される本発明の

50

化合物の量を意味する。

【0069】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、一定の成分を一定の量で含む生成物の他、一定の成分を一定の量で組み合わせることによって、直接又は間接的に得られるあらゆるの生成物を包含するものとする。医薬組成物に関連したこのような用語には、活性成分及び担体を構成する不活性成分、並びに、任意の成分の2以上の化合、錯化若しくは凝集から又は1若しくは複数の成分の解離から又は1若しくは複数の成分の他の種類の反応又は相互作用から直接又は間接に得られるあらゆる生成物を含む生成物が包含されるものとする。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物と医薬適合性の担体とを混合することによって調製されるあらゆる組成物が包含される。「医薬適合性の」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分に対して適合的であり且つそれらの受容者に対して有害でないことを意味する。

10

【0070】

化合物の「投与」及び／又は「投与する」という用語は、治療を必要としている個体に、本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを与えることを意味するものと理解されたい。

【0071】

ジペプチジルペプチダーゼ－I V酵素活性の阻害剤としての本発明に係る化合物の有用性は、本分野において公知の方法によって実証し得る。阻害定数は、以下のように決定される。DP－I Vによって切断されて蛍光性のAMC脱離基を放出する基質Gly－Pro－AMCを用いた連続的蛍光定量アッセイを利用する。この反応を説明する速度論パラメータは、以下のとおり： $K_m = 50 \mu M$ ； $k_{cat} = 75 s^{-1}$ ； $k_{cat} / K_m = 1.5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ である。典型的な反応系は、100 μL の総反応体積中に、約50 pMの酵素、50 μM のGly－Pro－AMC及び緩衝液（100 mM HEPES、pH 7.5、0.1 mg/mL BSA）を含有する。360 nmの励起波長と460 nmの発光波長とを使用し、96ウェルのプレート蛍光光度計中で、AMCの遊離を連続的にモニターする。これらの条件下では、25℃にて30分間に、約0.8 μM のAMCが生成される。これらの研究に使用される酵素は、バキュロウイルス発現系（Bac－Tobac、Gibco BRL）中で産生された可溶性の（膜貫通ドメインと細胞質伸長が除去された）ヒトタンパク質であった。Gly－Pro－AMC及びGLP－1の加水分解に対する速度定数は、ネイティブ酵素についての文献値と一致することが明らかとなった。化合物の解離定数を測定するために、酵素と基質とを含有する反応液（最終DMSO濃度は1%である。）にDMSO中の阻害剤の溶液を添加した。全ての実験は、上記の標準的な反応条件を用いて、室温で行った。解離定数（ K_i ）を求めるために、非線形回帰により、拮抗阻害のためのミカエリス－メンテンの方程式に対して反応速度のフィッティングを行った。解離定数を再現する際の誤差は、通常2倍未満である。

20

30

【0072】

特に、以下の実施例の化合物は、先述したアッセイにおいて、一般的には、約1 μM 未満の IC_{50} で、ジペプチジルペプチダーゼ－I V酵素を阻害する活性を有していた。このような結果は、ジペプチジルペプチダーゼ－I V酵素活性の阻害剤として使用される活性が前記化合物に内在していることを示唆するものである。

40

【0073】

ジペプチジルペプチダーゼ－I V酵素（DP－I V）は、多岐にわたる生物機能への関与が推定されている細胞表面タンパク質である。本酵素は、幅広い組織に分布しており（腸、腎臓、肝臓、膵臓、胎盤、胸腺、脾臓、上皮細胞、血管内皮、リンパ球及び骨髓性細胞、血清）、組織及び細胞の種類に応じて発現レベルが異なる。DP－I Vは、T細胞活性化マーカーCD26と同一であり、インビトロにおいて、多数の免疫制御、内分泌及び神経学的ペプチドを切断することができる。この事実から、ヒト又はその他の種において、該ペプチダーゼが様々な疾病過程に関与している可能性があることが示唆される。

【0074】

50

従って、本化合物は、以下の疾病、疾患及び症状を予防又は治療する方法において有用である。

【0075】

ⅠⅠ型糖尿病及び関連疾患：インクレチンであるGLP-1及びGIPがインビボでDP-IVによって急速に不活化されることは、十分に確定されている。DP-IVを阻害するとGLP-1及びGIPの定常状態濃度が上昇し、グルコース耐性が改善されることが、DP-IV^(-/-)欠損マウスを用いた研究及び予備的な臨床試験によって示されている。GLP-1及びGIPへの類推により、グルコース制御に関わる他のグルカゴンファミリーペプチドもDP-IVによって不活化されるものと思われる（例えば、PACAP、グルカゴン）。DP-IVによるこれらのペプチドの不活化は、グルコースのホメオスタシスにも関与している可能性がある。従って、本発明のDP-IV阻害剤は、ⅠⅠ型糖尿病の治療並びに代謝性シンドロームX、反応性低血糖及び糖尿病性異脂肪血症などのⅠⅠ型糖尿病を伴うことが多い多数の症状の治療及び予防に使用される。以下で考察されている肥満は、ⅠⅠ型糖尿病とともに観察されることが多く、本発明の化合物による治療に反応し得る別の症状である。

10

【0076】

以下の疾病、疾患及び症状は、2型糖尿病に関連しており、従って、本発明の化合物を用いた治療によって治療し、抑制し、又は、幾つかの事例では、予防することができる。

(1) 高血糖、(2) 低グルコース耐性、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質疾患、(6) 異脂肪血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低HDLレベル、(11) 高LDLレベル、(12) アテローム性動脈硬化症及びその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロウン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) その他の炎症性症状、(17) 膵炎、(18) 腹部肥満、(19) 神経変性疾患、(20) 網膜症、(21) 腎症、(22) 神経障害、(23) シンドロームX、(24) 卵巣アンドロゲン過剰症（多嚢胞性卵巣症候群）、並びにインスリン抵抗性を要素とする他の疾患。

20

【0077】

肥満：DP-IV阻害剤は、肥満の治療に有用であり得る。これは、GLP-1及びGLP-2が食物摂取及び胃内容排出に対して阻害的効果を示すことが観察されたことに基づく。GLP-1をヒトに外来投与すると、食物摂取が著しく減少し、胃内容排出が著しく遅くなる(Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999))。GLP-1のラット及びマウスへのICV投与によっても、食物摂取に対して著しい効果が得られる(Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996))。かかる摂食の阻害は、GLP-1R^(-/-)マウスでは観察されないもので、これらの効果には脳のGLP-1受容体が介在することが示唆される。GLP-1への類推により、GLP-2もDP-IVによって調節されるものと思われる。GLP-2のICV投与も、GLP-1について観察された効果と同様に、食物摂取を阻害する(Nature Medicine, 6: 802-807 (2000))。さらに、DP-IV欠損マウスを用いた研究から、これらの動物が食餌により誘発される肥満及び関連病態（例えば、高インスリン血症）に耐性があることが示唆される。

30

40

【0078】

成長ホルモン欠乏症：下垂体前葉からの成長ホルモンの放出を刺激するペプチドである成長ホルモン放出因子(GRF)が、DP-IV酵素によってインビボで切断されるといふ仮説に基づけば、DP-IV阻害は成長ホルモン欠乏症の治療に有用であり得る(WO 00/56297号)。以下のデータは、GRFが内因性基質であるという証拠を提供する。(1) GRFは、インビトロで効率的に切断されて、不活性産物GRF [3-44]を生成する(BBA 1122: 147-153 (1992))。(2) GRFは、血漿中で素早く分解されてGRF [3-44]になるが、これは、DP-IV阻害剤であるジプロチンAによって抑制される。(3) GRF [3-44]は、ヒトGRFトランスジェニックブタの血漿中に見出される(J. Clin. Invest., 83: 15

50

33-1540 (1989))。このため、DP-IV阻害剤は、成長ホルモン分泌促進物質について考えられる適応症と同一の領域に対して有用であり得る。

【0079】

腸の損傷：DP-IVに対する同種の内因性基質であるグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) が、腸上皮に対して栄養性効果を示し得ることを示唆する研究結果から、腸の損傷の治療にDP-IV阻害剤を使用できる可能性があることが示唆されている (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000))。GLP-2の投与は、げっ歯類において小腸重量を増加させ、大腸炎及び腸炎のげっ歯類モデルにおいて腸の損傷を緩和する。

【0080】

免疫抑制：T細胞の活性化及びケモカインのプロセッシングにDP-IV酵素が関与していること、及び疾病のインビボモデルにおいてDP-IV阻害剤が有効であることを示唆する研究に基づく、DP-IVの阻害は、免疫反応の調節に有用であり得る。DP-IVは、活性化された免疫細胞の細胞表面マーカーであるCD26と同一であることが示されている。CD26の発現は、免疫細胞の分化及び活性化状態によって制御される。CD26はT細胞活性化のインビトロモデルにおいて同時刺激分子として機能することが一般に認められている。多数のケモカインは、おそらくは非特異的アミノペプチダーゼによる分解から保護するために、最後から2番目の位置にプロリンを含有している。これらの多くは、DP-IVによってインビトロでプロセッシングを受けることが示されている。複数の事例で (RANTES、LD78- β 、MDC、エオタキシン、SDF-1 α)、切断が化学走性及びシグナル伝達アッセイにおける活性を変化させる。幾つかの事例では (RANTES)、受容体の選択性も修正されるようである。DP-IV加水分解の予想産物を含む数多くのケモカインのN末端切断型が、インビトロ細胞培養系で複数同定されている。

10

20

【0081】

DP-IV阻害剤は、移植及び関節炎の動物モデルにおいて、効果的な免疫抑制物質であることが示されている。DP-IVの不可逆的阻害剤であるプロジピン (Pro-Prorogipenil-Hosbonate) は、ラットにおける心臓同種移植の生存日数を7日から14日まで増大させることが示された (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997))。コラーゲン及びアルキルジアミンでラットに誘発された関節炎においてDP-IV阻害剤が試験され、このモデルでは、後肢の腫脹が統計的に有意に減弱されることが示された [Int. J. Immunopharmacology, 19: 15-24 (1997) 及び Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]。DP-IVは、関節リウマチ、多発性硬化症、グレーブズ病及び橋本甲状腺炎 (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)) を含む、数多くの自己免疫疾患において上方制御される。

30

【0082】

HIV感染：HIV細胞侵入を阻害する数多くのケモカインはDP-IVの基質となり得る可能性があるため、DP-IV阻害は、HIV感染又はAIDSの治療又は予防に有用であり得る (Immunology Today 20: 367-375 (1999))。SDF-1 α の場合には、切断により抗ウイルス活性が低下する (PNAS, 95: 6331-6 (1998))。このため、DP-IVの阻害によりSDF-1 α を安定化させると、HIV感染性が低下すると予想される。

40

【0083】

造血：DP-IVは造血に関与している可能性があるため、DP-IVの阻害は、造血の治療又は予防に有用であり得る。DP-IV阻害剤であるVal-Boro-Proは、シクロホスファミドで誘発した好中球減少症のマウスモデルにおいて造血を刺激した (WO 99/56753号)。

【0084】

ニューロン疾患：ニューロンの様々な過程に関与していることが示唆される多くのペプ

50

チドがDP-I Vによってインビトロで切断されるので、DP-I V阻害は、様々なニューロン疾患又は精神疾患の治療又は予防に有用であり得る。このため、DP-I V阻害剤は、ニューロン疾患の治療において、治療上の利点を有し得る。エンドモルフィン-2、 β -カソモルフィン及びサブスタンスPは全て、DP-I Vに対するインビトロ基質であることが示されている。何れの場合にも、インビトロ切断は極めて効率的であり、 k_{cat}/K_m は約 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上である。ラットにおける無痛覚症の電気ショックジャンプ試験モデルでは、DP-I V阻害剤は、外来性エンドモルフィン-2の存在とは無関係に顕著な効果を示した(Brain Research, 815: 278-286 (1999))。DP-I V阻害剤が、運動ニューロンを興奮毒性による細胞死から保護できること、MPTPと同時に投与した場合にドーパミン作動性ニューロンの線条体への神経分布を保護できること、MPTP処置後に治療的な様式で与えた場合に線条体の神経分布密度の回復を促進できることによっても、DP-I V阻害剤の神経保護効果及び神経再生効果が裏付けられた[Yong-Q. Wuら、"Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV In Vitro and In Vivo," Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26-29, 2002 (Berlin, Germany)を参照。]

【0085】

腫瘍の侵襲及び転移：正常な細胞が悪性表現型へと変化する間に、DP-I Vを含む複数のエクトペプチダーゼの発現が増加又は減少することが観察されているので、DP-I V阻害は、腫瘍の侵襲及び転移の治療又は予防に有用であり得る(J. Exp. Med., 190: 301-305 (1999))。これらのタンパク質の上方制御又は下方制御は、組織及び細胞の種類に特異的であるものと思われる。例えば、T細胞リンパ腫、T細胞急性リンパ芽球性白血病、細胞由来甲状腺癌、基底細胞癌及び乳癌に対して、CD26/DP-I V発現の増加が観察されている。このため、DP-I V阻害剤は、このような癌の治療に利用し得る。

【0086】

良性前立腺肥大症：BPH患者から得た前立腺組織中でDP-I V活性の向上が認められたので、DP-I V阻害は、良性前立腺肥大症の治療に対して有用であり得る(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992))。

【0087】

精子の運動性／男性避妊：精液中では、プロステートソーム(精子の運動性にとって重要な前立腺由来の細胞小器官)が極めて高レベルのDP-I V活性を有しているので、DP-I V阻害は、精子の運動性の変更及び男性避妊に有用であり得る(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992))。

【0088】

歯肉炎：歯肉溝液中にDP-I V活性が見出され、幾つかの研究では、歯周病の重篤度に相関していたので、DP-I V阻害は、歯肉炎の治療に有用であり得る(Arch. Oral Biol., 37: 167-173 (1992))。

【0089】

骨粗鬆症：GIP受容体が骨芽細胞中に存在するので、DP-I V阻害は、骨粗鬆症の治療又は予防に有用であり得る。

【0090】

本発明の化合物は、以下の症状又は疾病の1又は複数を治療又は予防する上で利用できる。(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質疾患、(6)異脂肪血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDLレベル、(11)高LDLレベル、(12)アテローム性動脈硬化症及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群

、(15) クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、(16) その他の炎症性症状、(17) 膵炎、(18) 腹部肥満、(19) 神経変性疾患、(20) 網膜症、(21) 腎症、(22) 神経障害、(23) シンドローム X、(24) 卵巣アンドロゲン過剰症(多嚢胞性卵巣症候群)、(25) I I 型糖尿病、(26) 成長ホルモン欠乏症、(27) 好中球減少症、(28) 神経細胞疾患、(29) 腫瘍の転移、(30) 良性前立腺肥大、(32) 歯肉炎、(33) 高血圧、(34) 骨粗鬆症並びに D P - I V の阻害によって治療又は予防し得る他の症状。

【0091】

本化合物は、さらに、他の薬剤と組み合わせて、先述した疾病、疾患及び症状を予防又は治療する方法においても有用である。

10

【0092】

本発明の化合物は、式 I の化合物又はその他の薬物を使用し得る疾病又は症状の治療、予防、抑制又は軽減において、1 又は複数の他の薬物と組み合わせ使用することができ、この場合、薬物を組み合わせると、それぞれの薬物単独に比べて安全性又は有効性がさらに高くなる。このような他の薬物は、かかる薬物に対して一般的に用いられている経路及び量で、化合物 I の化合物と同時に又は順次に投与することができる。式 I の化合物が、1 又は複数の他の薬物と同時に使用される場合、このような他の薬物と式 I の化合物とを含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、式 I の化合物と 1 又は複数の他の薬物とが重複する様々なスケジュールで投与される療法も、併用療法に含まれ得る。1 又は複数の他の活性成分と組み合わせて使用される場合、本発明の化合物及び他の活性成分は、それぞれが単独で使用される場合に比べて少ない用量で使用し得ることも想定される。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物に加えて、1 又は複数の他の活性成分を含有する医薬組成物が含まれる。

20

【0093】

式 I の化合物と組み合わせて投与することができ、個別に又は同一の医薬組成物中で投与し得る他の活性成分の例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0094】

(a) 他のジペプチリルペプチダーゼ I V (D P - T V) 阻害剤；

(b) (i) グリタゾン(例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、M C C - 5 5 5、ロシグリタゾンなど)などの P P A R γ アゴニスト及び K R P - 2 9 7 などの P P A R α / γ デュアルアゴニストを含む他の P P A R リガンド及びフェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート)などの P P A R α アゴニスト、(i i) メトホルミン及びフェンホルミンなどのビグアナイド、並びに(i i i) タンパク質チロシンホスファターゼ-1 B (P T P - 1 B) 阻害剤などのインスリン増感剤；

30

(c) インスリン又はインスリン模倣物；

(d) スルホニル尿素、並びにトルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド及びメグリチニド(レパグリニドなど)などの他のインスリン分泌促進物質；

(e) α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース及びミグリトールなど)；

40

(f) W O 9 8 / 0 4, 5 2 8 号、W O 9 9 / 0 1 4 2 3 号、W O 0 0 / 3 9 0 8 8 号及び W O 0 0 / 6 9 8 1 0 号に開示されているものなどのグルカゴン受容体アンタゴニスト；

(g) W O 0 0 / 4 2 0 2 6 号及び W O 0 0 / 5 9 8 8 7 号に開示されているものなどの G L P - 1、G L P - 1 模倣物及び G L P - 1 受容体アゴニスト；

(h) G I P 及び W O 0 0 / 5 8 3 6 0 号に開示されているものなどの G I P 模倣物、並びに G I P 受容体アゴニスト；

(i) P A C A P、P A C A P 模倣物及び W O 0 1 / 2 3 4 2 0 号に開示されているものなどの P A C A P 受容体アゴニスト；

(j) (i) H M G - C o A 還元酵素阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバ

50

スタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン及びロスバスタチン並びに他のスタチン)、(ii) 金属イオン封鎖剤(コレスチラミン、コレスチポール、及び架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸又はそれらの塩、(iv) フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブログル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート)などのPPAR α アゴニスト、(v) KRP-297などのPPAR α/γ デュアルアゴニスト、(vi) β -シトステロール及びエゼチミブなどのコレステロール吸収の阻害剤、(vii) アバシミブ(avasimibe)などのアシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、並びに(viii) プロブコールなどの抗酸化剤などの、コレステロール降下剤;

10

(k) WO 97/28149号に開示されているものなどの、PPAR δ アゴニスト;

(l) フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY5阻害剤、カナビノイド-1(CB-1)受容体アンタゴニスト/逆アゴニスト、メラノコルチン-4受容体アゴニスト、 β 3アドレナリン作動性受容体アゴニストなどの肥満抑制化合物;

(m) 回腸の胆汁酸輸送体阻害剤;

(n) アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、グルココルチコイド、アザルフィジン及び選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤などの炎症症状に使用するための薬剤;

(o) ACE阻害剤(エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、タン
ドラプリル(tandolapril))、A-II受容体ブロッカー(ロサルタン、カ
ンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン)、 β
ブロッカー及びカルシウムチャンネルブロッカーなどの降圧剤。

20

【0095】

上記組み合わせには、本発明の化合物を1つの他の活性化合物と組み合わせることのみならず、2以上の他の活性化合物と組み合わせることも含まれる。非限定的な例には、式Iを有する化合物を、ビグアナイド、スルホニル尿素、HMG-CoA還元酵素阻害剤、PPARアゴニスト、PTP-1B阻害剤、他のDP-IV阻害剤及び肥満抑制化合物から選択される2以上の活性化合物と組み合わせることが含まれる。

【0096】

同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾病又は症状の治療/予防/抑制又は改善において使用される他の薬物と組み合わせて使用し得る。このような他の薬物は、かかる薬物に対して一般的に用いられている経路及び量で、本発明の化合物と同時に又は順次に投与することができる。本発明の化合物を1又は複数の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1又は複数の他の活性成分も含有する医薬組成物が含まれる。

30

【0097】

第二の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は変動させることができ、各成分の有効用量に依存するであろう。一般に、それぞれの有効用量が使用されるであろう。このように、例えば、本発明の化合物を別の薬剤と組み合わせる場合には、他の薬剤に対する本発明の化合物の重量比は、一般に、約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲にわたるであろう。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせは、一般に、先述した範囲内に存在するであろうが、各事例において、各活性成分の有効量を使用すべきである。

40

【0098】

このような組み合わせでは、本発明の化合物及び他の活性物質は、別個に又は同時に投与することができる。さらに、1つの要素の投与は、他の薬剤の投与の前、同時又は後に行うことができる。

【0099】

50

本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、I C V、大槽内注射若しくは注入、皮下注射又はインプラント）、吸入スプレー、経鼻、膣、直腸、舌下又は局所投与経路によって投与することができ、投与の各経路に適切な非毒性の医薬適合性の従来の担体、佐剤及びビヒクルを含有する適切な投薬単位製剤中に、単独で又は一緒に調合することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加えて、本発明の化合物は、ヒトへの使用についても有効である。

【0100】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は、都合よく投薬単位形態で与えることができ、薬学の分野において周知のあらゆる方法によって調製することができる。全ての方法には、前記活性成分を、1又は複数の補助成分を成す担体と混合する工程が含まれる。10
一般に、前記医薬組成物は、液体担体若しくは微粉化された固体担体又は両担体に、前記活性成分を均一かつ緊密に混合させ、必要であればその後、所望の製剤になるように生成物を成形することによって調製される。前記医薬組成物において、活性な対象化合物は、疾病の過程又は症状に対して所望の効果をもたらすのに十分な量で含有される。本明細書において使用される「組成物」という用語は、一定の成分を一定の量で含む生成物の他、一定の成分を一定の量で組み合わせることによって、直接又は間接に得られるあらゆる生成物を包含するものとする。

【0101】

前記活性成分を含有する医薬組成物は、経口での使用に適した形態、例えば、錠剤、トローチ、トローチ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳剤、硬カプセル若しくは軟カプセル又はシロップ若しくはエリキシル剤とすることができる。経口で使用するための組成物は、医薬組成物の製造の分野において公知である任意の方法に従って調製することができ、このような組成物は、薬学的に洗練されかつ口当たりがよい調製物を与えるために、甘味料、香味料、着色料及び防腐剤からなる群から選択される1又は複数の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した医薬適合性の非毒性賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。前記錠剤は素錠とすることができ、又は公知の技術10
によってコーティングを施して、胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させることにより、長期にわたって持続的な作用を与えることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用し得る。それらは、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成するための、米国特許第4, 256, 108号；第4, 166, 452号；第4, 265, 874号に記載されている技術によってコーティングを施すこともできる。30

【0102】

経口用の製剤は、活性成分が不活性な固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合された硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油）と混合された軟ゼラチンカプセルとして与えることもできる。40

【0103】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり、分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアリン酸）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（モノ50

オレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなど)、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物(例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタン)であり得る。水性懸濁液は、1又は複数の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル、1又は複数の着色料、1又は複数の香味料及び1又は複数の甘味料(スクロース又はサッカリンなど)も含有し得る。

【0104】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油、又は流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって調合することができる。油性懸濁液は、濃縮剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有し得る。口当たりがよい経口調製物を与えるために、上記のものなどの甘味料及び香味料を添加することもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存し得る。

10

【0105】

水を加えることによって水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1又は複数の防腐剤と混合された活性成分を与える。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤の例は、既に上述したものである。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香味料及び着色料が存在してもよい。

【0106】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態とすることもできる。油相は、植物油(例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油)若しくは鉱油(例えば流動パラフィン)又はこれらの混合物とすることができる。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム(例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム)、天然に存在するホスファチド(例えば、大豆、レシチン)、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物由来のエステル又は部分エステル(例えば、モノオレイン酸ソルビタン)、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン)であり得る。乳剤は、甘味料及び香味料も含有することができる。

20

【0107】

シロップ及びエリキシル剤は、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロース等の甘味料とともに調合することができる。このような製剤は、粘滑剤、防腐剤及び香味料及び着色料も含有し得る。

30

【0108】

前記医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油脂性懸濁液の形態とすることができる。該懸濁液は、上述されている適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、本分野で公知の方法で調合することができる。無菌の注射可能な調製物は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の注射可能な無菌溶液又は懸濁液とすることもできる。利用し得る許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル溶液及び等張の塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒体として、都合よく使用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性不揮発油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用できる。

40

【0109】

本発明の化合物は、薬物を直腸投与するための座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固体であるが、直腸温では液体となり、従って、直腸内で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とともに薬物を混合することによって調製することができる。このような材料は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

【0110】

局所に使用する場合には、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などが用いられる。(本願においては、局所投与には、洗口剤及びうがい薬が含まれるものとする。)

本発明の医薬組成物及び方法は、上記の病態の治療に一般的に使用される、本明細書に

50

記載されている治療的に活性のある他の化合物をさらに含むことができる。

【0111】

ジペプチジルペプチダーゼ－I V酵素活性の阻害を必要とする症状の治療又は予防においては、適切な投薬レベルは、一般に約0.01から500mg/kg患者体重/日であり、これは単回又は複数回の投薬で与えることができる。好ましくは、前記投薬レベルは、約0.1から約250mg/kg/日、より好ましくは、約0.5から約100mg/kg/日であろう。適切な投薬レベルは、約0.01から250mg/kg/日、約0.05から100mg/kg/日、又は約0.1から50mg/kg/日とすることができる。この範囲内で、前記投薬量は、0.05から0.5、0.5から5又は5から50mg/kg/日とすることができる。経口投与の場合、治療すべき患者への投薬量を症状に応じて調節するために、前記組成物は、活性成分を1.0から1000mg、特に活性成分を1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mg含有する錠剤の形態で与えることが好ましい。前記化合物は、1から4回/日、好ましくは1又は2回/日の投薬計画で投与することができる。

【0112】

糖尿病及び/又は高血糖若しくは高トリグリセリド血症、又は本発明の化合物が適応症となる他の疾病の治療又は予防する場合、約0.1mgから約100mg/kg動物体重の一日投薬量で、好ましくは一日一回の投薬若しくは一日に2回から6回に分割した投薬又は徐放形態で本発明の化合物を投与すると、一般に満足な結果が得られる。殆どの大型哺乳動物では、一日総投薬量は、約1.0mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約50mgである。70kgの成人の場合には、一日総投薬量は、一般に、約7mgから約350mgであろう。この投薬計画は、最適の治療応答を与えるように調節することができる。

【0113】

しかしながら、個々の患者に対する具体的な投薬レベルと投薬の頻度には変更を加えることができ、使用する具体的な化合物の活性、当該化合物の代謝的安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、症状の重篤度、並びに治療を受けている対象者など様々な要因に依存し得ることが理解されるであろう。

【0114】

本発明の化合物を調製する幾つかの方法が、以下のスキーム及び実施例に例示されている。出発物質は、本分野において公知の手法又は本明細書に記されている手法に従って調製される。

【0115】

本発明の化合物は、標準的なペプチドカップリング条件を使用し、続いて脱保護を行うことによって、式IIのようなβアミノ酸中間体及び式IIIのような置換された融合テトラヒドロジアゼピン中間体から調製することができる。これらの中間体の調製を以下のスキームで述べる。

【0116】

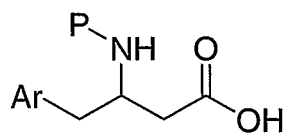
10

20

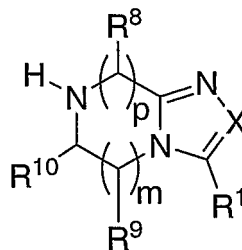
30

40

【化 2 3】



II



III

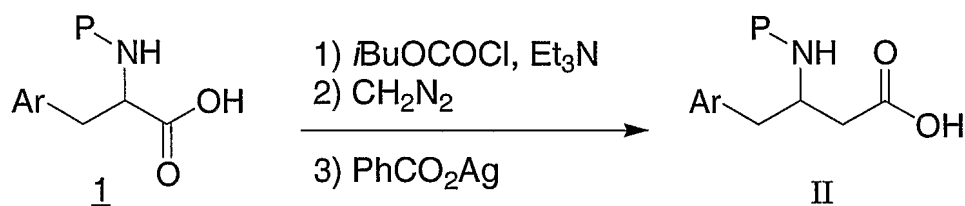
10

式中、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹、R¹⁰、m及びpは、上記定義のとおりであり、Pは、tert-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）又は9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）などの適切な窒素保護基である。

【0117】

【化 2 4】

スキーム 1



20

【0118】

式IIの化合物は、市販されており、文献に記載されており、又は当業者に周知の様々な方法によって都合よく調製することができる。ある一般的な経路をスキーム1で説明する。購入し得る、又は例えばジ-tert-ブチルジカルボネート（P=BOCに対する）、カルボベンジルオキシクロリド（P=Cbzに対する）又はN-（9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシニミド（P=Fmocに対する）を用いた保護により対応するアミノ酸から容易に調製され得る保護化α-アミノ酸1を、クロロギ酸イソブチル及び、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基で処理し、続いて、ジアゾメタンで処理する。次に、βアミノ酸IIを得るために、得られたジアゾケトン、メタノール又はジオキサン水溶液などの溶媒中で安息香酸銀で処理し、Sewaldら、Synthesis, 837（1997）の手順に従い、超音波破碎に供し得る。当業者により理解されるように、光学異性の面で純粋なβアミノ酸IIの調製のために、光学異性の面で純粋なαアミノ酸1を使用し得る。この保護化β-アミノ酸中間体IIを得るための代替経路は、次の概説で見出すことができる：E. Juaristi, Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids. Ed., Wiley-VCH, New York: 1997; Juaristiら、Aldrichimica Acta, 27: 3（1994）；及びColeら、Tetrahedron, 32: 9517（1994）。

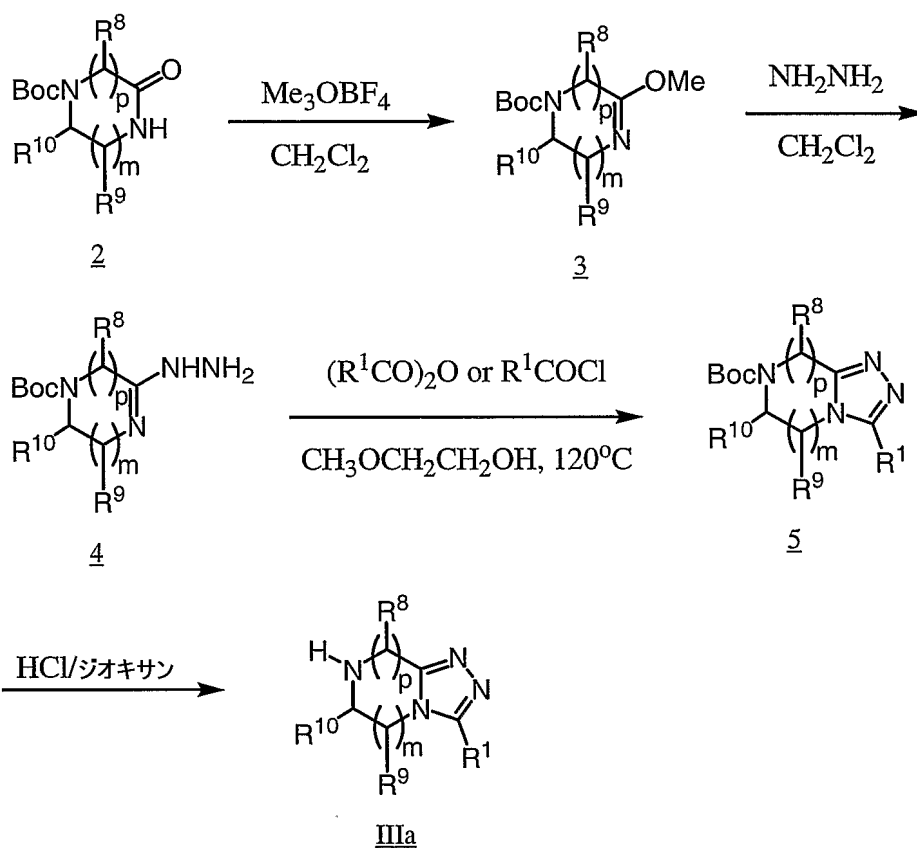
30

40

【0119】

【化 2 5】

スキーム 2



10

20

30

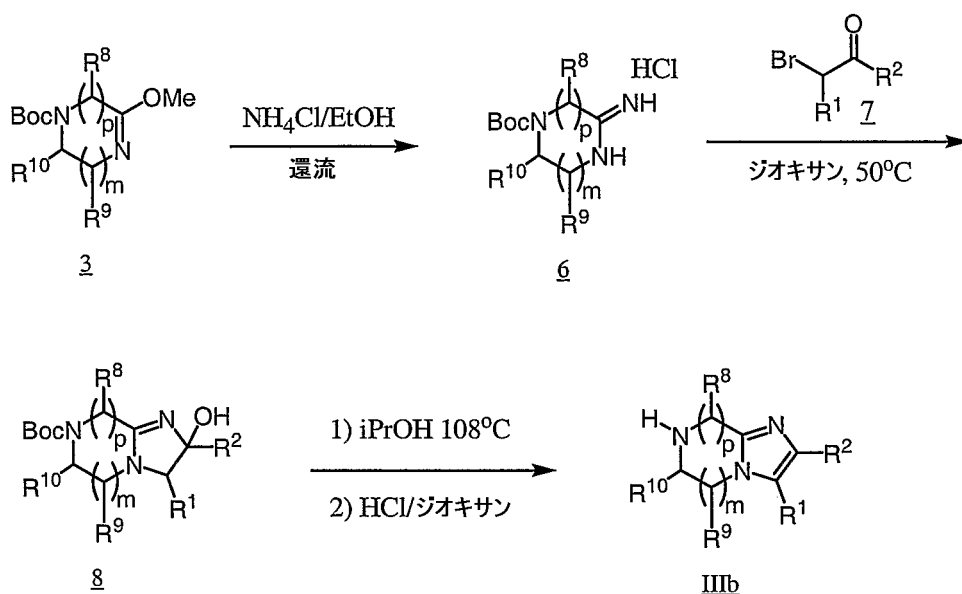
【0120】

式 I I I a の化合物（X は、N である。）は、スキーム 2 で説明するように調製され得る。適切に置換された化合物 2 を、トリメチルオキシニウムテトラフルオロボレートで処理して、対応するメトキシイミン 3 を形成させる。ジクロロメタンなどの溶媒中でヒドラジンを用いて処理することにより、中間体 4 が得られる。無水又は酸塩化物でアシル化し、続いて例えばメトキシエタノール中で加熱することにより、環状化誘導体 5 が得られる。都合よく、ジオキサン中の塩化水素といった、酸性条件下での Boc の場合は、脱保護により所望する中間体 I I I a が得られる。

【0121】

【化 2 6】

スキーム 3



10

20

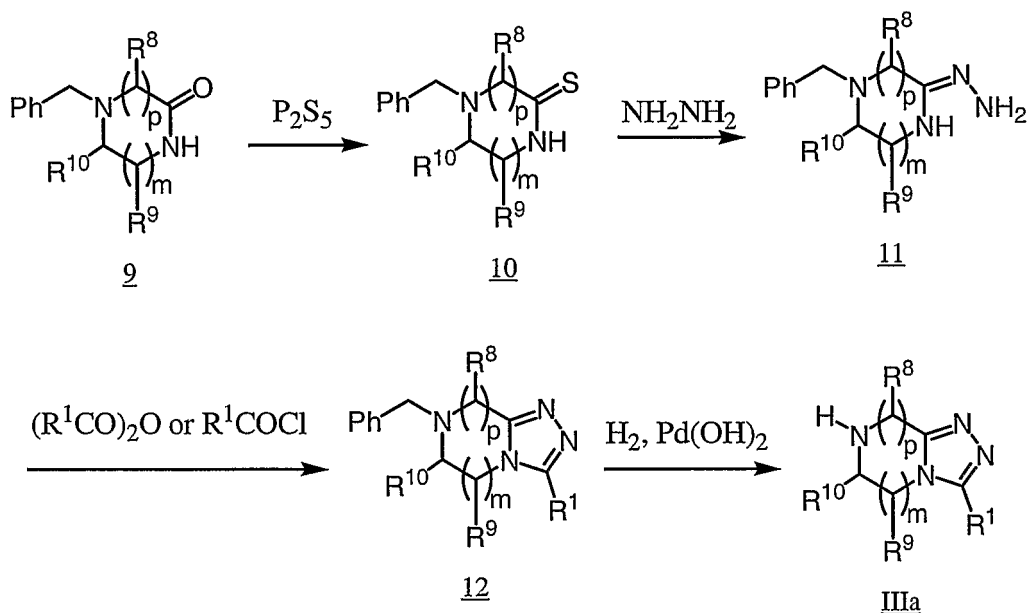
【0 1 2 2】

中間体 I I I b (式中、Xは、 C R^2 である。)は、スキーム 3 で説明するように調製し得る。スキーム 2 で述べたようにして調製したメトキシイミン 3 を、エタノールなどの溶媒中で高温にて塩化アンモニウムを用いて処理し、アミジン 6 を得る。ジオキサン中での加熱により適切に置換されたプロモケトン 7 と縮合させて中間体 8 を得て、次に都合よくイソプロパノール中で加熱することにより脱水して、B o c 保護基の除去後に、所望する中間体 I I I b を得る。

【0 1 2 3】

【化 2 7】

スキーム 4



30

40

【0 1 2 4】

中間体 I I I a を得るための代替経路をスキーム 4 に示す。N-ベンジル保護化複素環 9 を、5 硫化リン酸又は Lawesson 試薬などの他のチオ化剤を用いて、チオラクタ

50

ム 10 に変換する。ヒドラジンを用いた処理により、ヒドラゾン 11 が生じる。このヒドラゾンのトリアゾロ 12 への環状化を、スキーム 2 に対して上述したようにして行う。接触水素化条件下での脱保護により、中間体 I I I a が得られる。

【0125】

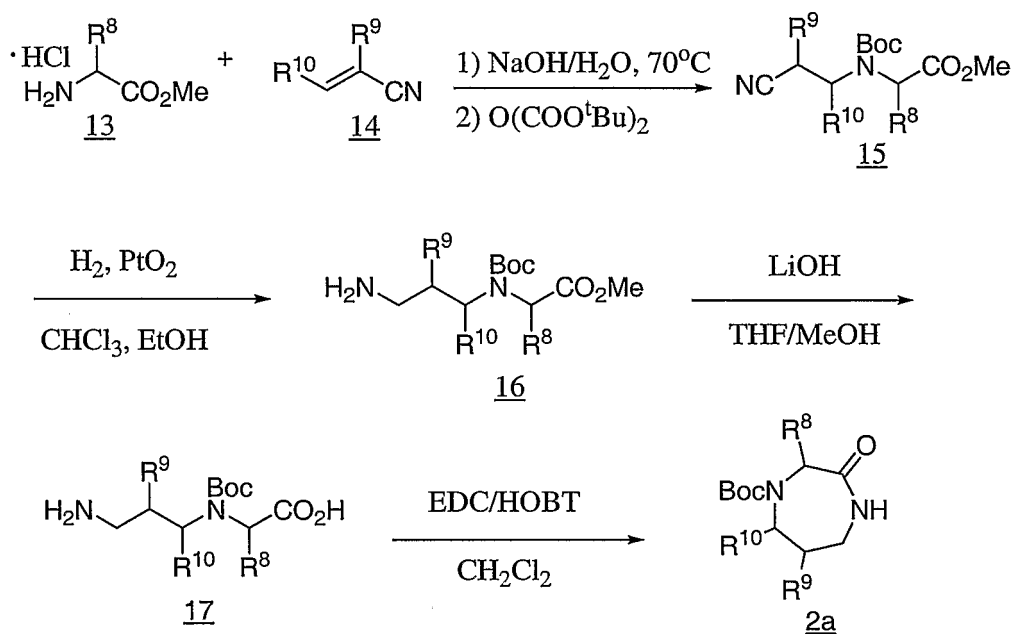
出発物質 9 は、市販されており、文献に記載されており、又は当業者に周知の様々な方法によって便利に調製することができる。これは、保護基の操作により、例えば、Boc 基を除去するための酸を用いた 2 の処理及び、その後の N-ベンジル基を組み込むための臭化ベンジルを用いたアルキル化により、中間体 2 から容易に調製される。

【0126】

【化 28】

10

スキーム 5



20

【0127】

出発物質 2 は、市販されており、文献に記載されており、又は当業者に周知の様々な方法によって便利に調製することができる。アミドに隣接する R^9 が水素であり、p が 1 であり、m が 2 である化合物 2 a を調製するための都合の良い方法をスキーム 5 に示す。その塩酸塩として都合よく使用されるアミノエステル 13 を、アクリロニトリル 14 と縮合し、例えば、その tert-ブトキシカルボニル (Boc) 誘導体として、形成される生成物のアミノ基を保護して 15 を得て、それを一級アミン 16 に還元する。エステル 16 を酸 17 に加水分解して、EDC などのアミノ酸カップリング剤を用いることにより環状化して、中間体 2 a を得る。

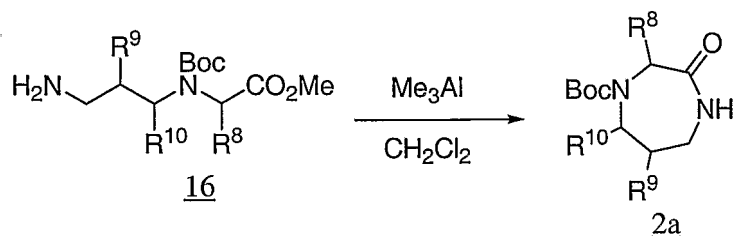
30

【0128】

【化 29】

40

スキーム 6



【0129】

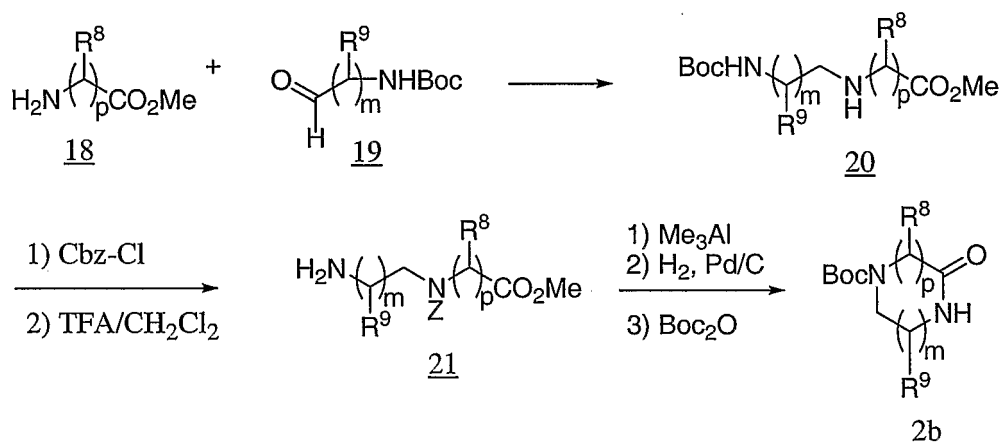
50

あるいは、スキーム 6 に示すように、都合よくジクロロメタン中で、トリメチルアルミニウムを用いることにより、スキーム 5 の 16 の N-保護化ヘキサヒドロジアゼピノン 2a への環状化を行うことができる。

【0130】

【化30】

スキーム 7



10

20

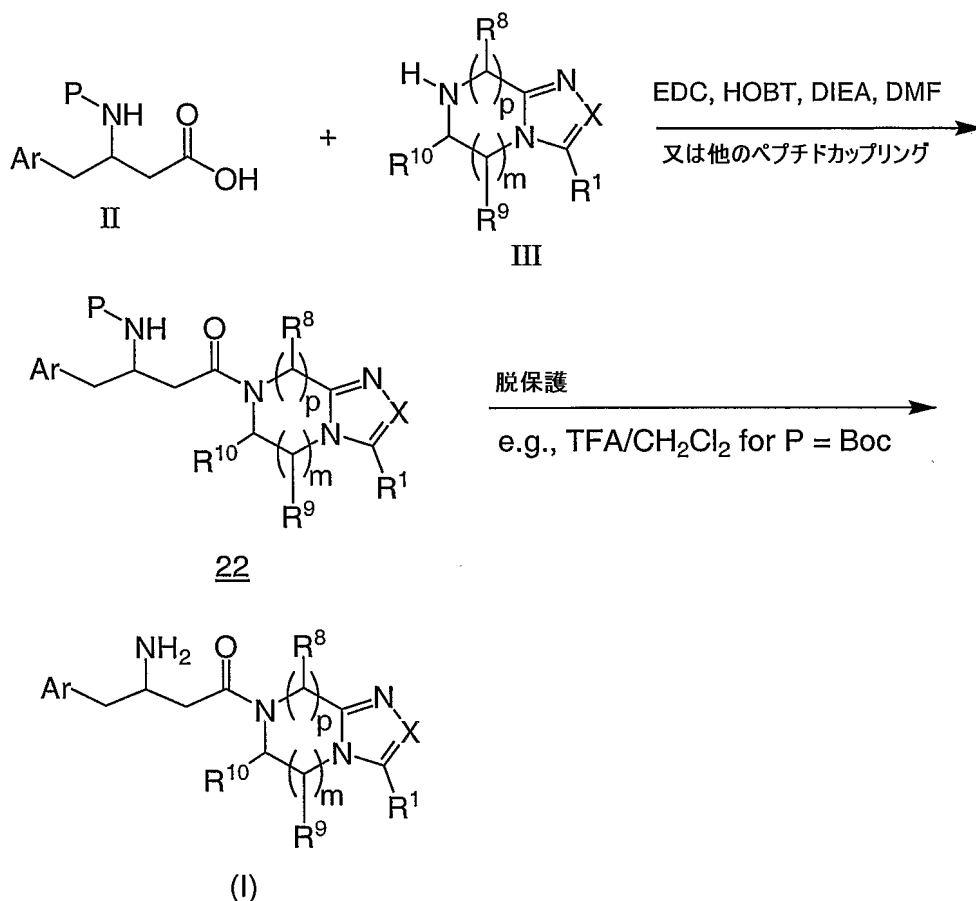
【0131】

出発物質 2b (式中、 R^{10} は、水素である。) は、スキーム 7 で説明するように調製され得る。アミノエステル 18 及び N-Boc アミノアルデヒド 19 を、還元的アミノ化条件下で縮合させ、アミン 20 を得る。カルボベンジルオキシクロリドを用いた処理により、例えばその Z 誘導体のような、新しく形成された二級アミンを保護し、その後、酸性条件下で他のアミンを脱保護して、アミン 21 を得る。トリメチルアルミニウムにより媒介される環状化及びそれに続く保護基操作により、所望する中間体 2b が得られる。

【0132】

【化 3 1】

スキーム 8



10

20

【0133】

例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 又はジクロロメタンなどの溶媒中で室温にて3時間から48時間、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (EDC/HOBT) 又はO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HATU/HOAT) を用いて、標準的ペプチドカップリング条件下で中間体II及びIIIをカップリングさせて、スキーム8に示すように中間体22を得る。ある場合には、中間体IIは、塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩等の塩であり得、このような場合、塩基、通常はN, N-ジイソプロピルエチルアミン、をカップリング反応に添加することが都合良い。次に、例えば、Bocの場合は、トリフルオロ酢酸又はメタノール塩酸を用いて保護基を除去し、所望するアミンIを得る。その生成物を、必要であれば、再結晶、摩砕、分取薄層クロマトグラフィー、Biotage^(R)装置等によるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー又はHPLCで精製する。HPLCにより精製される化合物は、対応する塩として単離され得る。中間体の精製は、同様に行う。

30

40

【0134】

ある場合において、生成物I又は上記スキームで述べた合成中間体は、例えば、Ar、X、R¹、R⁸、R⁹又はR¹⁰における置換基の操作により、さらに修飾され得る。これらの操作には、当業者にとって公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応が含まれるが、これらに限定されない。

【0135】

ある場合において、前述の反応スキームを行う順番は、反応を促進するために、又は不必要な反応産物を避けるために、変更し得る。次の実施例は、本発明をさらに詳しく理解

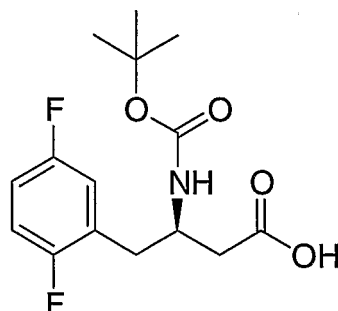
50

するために提供するものである。これらの実施例は、ただ説明することを目的とするものであり、本発明を何ら限定するものとして解釈されるべきではない。

【0136】

【化32】

中間体1



10

【0137】

(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(2,5-difluorophenyl)butanoic acid

段階A: (R,S)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-difluorophenylalanine

20

tert-butanol 5 ml 中の 2,5-difluorophenyl-DL-alanine 0.5 g (2.49 mmol) の溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml 及びジ-tert-butylジカルボネート 543 mg を連続して添加した。この反応系を16時間、室温にて攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を1N 塩酸及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、97:2:1 ジクロロメタン:メタノール:酢酸）で精製し、表題化合物を得た。

MS 302 (M+1)。

【0138】

段階B: (R,S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-azobut-4-(2,5-difluorophenyl)-2-one

30

0℃におけるジエチルエーテル 100 ml 中の (R,S)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-difluorophenylalanine 2.23 g (7.4 mmol) の溶液に、トリエチルアミン 1.37 ml (8.1 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル 0.931 ml (7.5 mmol) を連続して添加し、その反応系をこの温度で15分間攪拌した。次に、ジアゾメタンの冷却エーテル溶液を黄色の状態が持続するまで添加し、さらに16時間攪拌し続けた。酢酸を滴下添加することにより過剰なジアゾメタンを不活性化し、その反応系を酢酸エチルで希釈し、5%塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、4:1 ヘキサン:酢酸エチル）により、ジアゾケトンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.43 (bs, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

40

【0139】

段階C: (3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(2,5-difluorophenyl)butanoic acid

-30℃の、メタノール 100 ml に溶解した、(R,S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-azobut-4-(2,5-difluorophenyl)-2-one 2.14 g (6.58 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチ

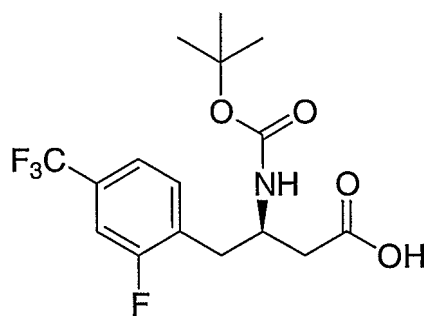
50

ルアミン 3.3 ml (19 mmol) 及び安息香酸銀 302 mg (1.32 mmol) を連続して添加した。この反応系を90分間攪拌し、その後、酢酸エチルで希釈し、2 N 塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、分取キラルHPLC (Chiralpak ADカラム、ヘキサン中5%エタノール) により鏡像異性体を分離し、最初に抽出される、所望する (R) - 鏡像異性体 550 mg を得た。この物質をテトラヒドロフラン：メタノール：1 N 水酸化リチウム水溶液 (3：1：1) の混合液 50 ml に溶解し、50 °C にて4時間攪拌した。この反応系を冷却し、5% 希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、白色の泡状固体として表題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.10 (bs, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0140】

【化33】

中間体2



【0141】

(3R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ブタン酸

段階A：(2R, 5S) - 2, 5 - ジヒドロ - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - (2' - フルオロ - 4' - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - イソプロピルピラジン

−70 °C の、テトラヒドロフラン 100 ml 中の市販の (2S) - 2, 5 - ジヒドロ - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - イソプロピルピラジン 3.32 g (18 mmol) の溶液に、ヘキサン中の 1.6 M ブチルリチウム溶液 12 ml (19 mmol) を添加した。この温度で20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン 20 ml 中の 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル臭化ベンジル 5 g (19.5 mmol) を添加し3時間攪拌し続け、その後、その反応系を室温まで温めた。その反応を水で停止させ、真空中で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル, 0 - 5% ヘキサン中の酢酸エチル) により、表題化合物を得た。

【0142】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.25 (m, 3H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (t, 1H, J = 3.4 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 4.6, 13.5 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 7, 13.5 Hz), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.0 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.66 (d, 3H, J = 7 Hz)。

【0143】

段階B：(R) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアラニンメチルエステル

アセトニトリル：ジクロロメタン (10：1) の混合液 50 ml 中の (2R, 5S)

ー2, 5-ジヒドロ-3, 6-ジメトキシ-2-(2'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-イソプロピルピラジン 5.5 g (15 mmol) の溶液に、1 N トリフルオロ酢酸水溶液 80 ml を添加した。その反応系を6時間攪拌し、有機溶媒を真空中で除去した。溶液が塩基性 ($\text{pH} > 8$) になるまで炭酸ナトリウムを添加し、次に、その反応系をテトラヒドロフラン 100 ml で希釈し、ジ-tert-ブチルジカルボネート 10 g (46 mmol) を添加した。得られたスラリーを16時間攪拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、ヘキサン中の20% 酢酸エチル) により、表題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.28 (m, 3H), 5.10 (bd, 1H), 4.65–3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32–3.25 (m, 1H), 3.13–3.05 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

10

【0144】

段階C: (R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニルアラニン

テトラヒドロフラン:メタノール:1 N水酸化リチウム (3:1:1) 混合液 350 ml 中の (R, S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニルアラニンメチルエステル 5.1 g (14 mmol) の溶液を、50℃にて4時間攪拌した。その反応系を冷却し、5%塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.45–7.38 (m, 3H), 4.44–4.40 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, $J=9.6, 13.5$ Hz), 1.44 (s, 9H)。

20

【0145】

段階D: (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸

0℃におけるテトラヒドロフラン 60 ml 中の段階Cからの生成物 3.4 g (9.7 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2.3 ml (13 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル 1.7 ml (13 mmol) を連続して添加し、その反応系をこの温度で30分間攪拌した。次に、ジアゾメタンの冷却エーテル溶液を黄色が持続するまで添加し、さらに16時間攪拌し続けた。酢酸の滴下添加により、過剰なジアゾメタンを不活性化し、その反応系を酢酸エチルで希釈し、5%塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、9:1 ヘキサン:酢酸エチル) により、ジアゾケトン 0.5 g を得た。0℃の、メタノール 100 ml に溶解させたジアゾケトン 0.5 g (1.33 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.7 ml (4 mmol) 及び安息香酸銀 32 mg (0.13 mmol) を連続して添加した。その反応系を2時間攪拌し、その後、酢酸エチルで希釈し、2 N塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、テトラヒドロフラン:メタノール:1 N水酸化リチウム水溶液 (3:1:1) 混合液 50 ml に溶解し、50℃にて3時間攪拌した。その反応系を冷却し、5%塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、白色の泡状固体として表題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.47–7.33 (m, 3H), 4.88 (bs, 1H), 4.26–3.98 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.58–2.50 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。

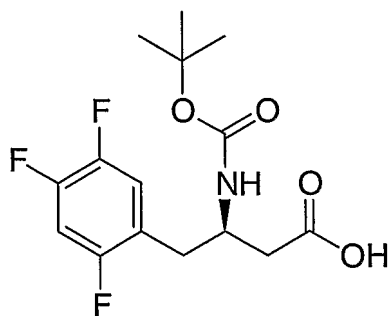
30

40

【0146】

【化 3 4】

中間体3



10

【0147】

(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸

段階A：(2S, 5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(2',4',5'-トリフルオロベンジル)-ピラジン

(2S)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピルピラジン 3.42 g (18.5 mmol) 及び 2,4,5-トリフルオロ臭化ベンジル 5 g (22.3 mmol) から、段階Aの中間体2に対して述べた手段を用いて、表題化合物 (3.81 g) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=8\text{ Hz}$), 0.62 (d, 3H, $J=8\text{ Hz}$)。

【0148】

段階B：(R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニンメチルエステル

アセトニトリル 20 ml 中の (2S, 5R)-2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピル-5-(2',4',5'-トリフルオロベンジル)ピラジン 3.81 g (11.6 mmol) の溶液に、2N 塩酸 20 ml を添加した。その反応系を72時間攪拌し、真空中で濃縮した。その反応系をジクロロメタン 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 10 ml (72 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカルボネート 9.68 g (44.8 mmol) を添加した。その反応系を16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸及び食塩水で連続して洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し (シリカゲル、9:1 ヘキサン：酢酸エチル)、表題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

【0149】

段階C：(R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニン

段階Cの中間体2に対して述べた手段を用いて、表題化合物 (2.01 g) を、(R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニンメチルエステル 2.41 g (7.5 mmol) から調製した。LC-MS 220.9 (M+1-BOC)。

【0150】

段階D：(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン酸

50

， 5-トリフルオロフェニル) -ブタン酸

-20℃の、ジエチルエーテル 10ml中の(R)-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニルアラニン 0.37g (1.16mmol)の溶液に、トリエチルアミン 0.193ml (1.3mmol)及びクロロギ酸イソブチル 0.18ml (1.3mmol)を連続して添加し、その反応系をこの温度で15分間攪拌した。ジアゾメタンの冷却エーテル溶液を黄色が持続するまで添加し、さらに1時間攪拌し続けた。酢酸の滴下添加により過剰なジアゾメタンを不活性化し、その反応系を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、3:1ヘキサン:酢酸エチル)により、ジアゾケトン 0.36gを得た。1,4-ジオキサン:水(5:1) 12ml中に溶解させた、ジアゾケトン 0.35g (1.15mmol)の溶液に、安息香酸銀 26mg (0.113mmol)を添加した。得られた溶液を2時間、超音波破碎し、その後、酢酸エチルで希釈し、1N塩酸及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、97:2:1ジクロロメタン:メタノール:酢酸)により、表題化合物を得た。

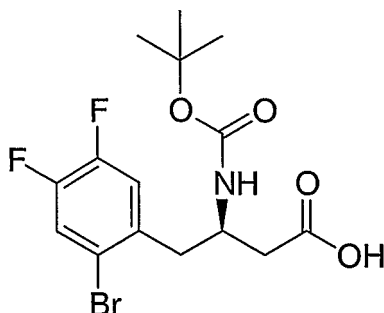
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.06 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0151】

20

【化35】

中間体4



30

【0152】

(3R)-4-(2-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-ブタン酸

テトラヒドロフラン 75ml中の2-ブromo-4,5-ジフルオロ安息香酸 [Brashra, Syn. Comm., 3067-3074 (1992)の方法に従い調製。]

2.4g (10mmol)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 2.43g (15mmol)を添加した。その溶液を3.5時間、還流下で加熱し、室温まで冷却し、水 15ml中の水素化ホウ素ナトリウム 0.38g (10mmol)を添加した。その反応系を10分間攪拌し、酢酸エチルと10%重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層を温水、食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、4:1ヘキサン:酢酸エチル)により、2-ブromo-4,5-ジフルオロベンジルアルコール 1.9gを得た。0℃の、ジクロロメタン 30ml中の2-ブromo-4,5-ジフルオロベンジルアルコール 1.9g (8.4mmol)の溶液に、四臭化炭素 3.4g (10mmol)及びトリフェニルホスフィン 2.7g (10mmol)を添加した。その反応系をこの温度で2時間攪拌し、真空中で溶媒を除去し、ジエチルエーテル 100mlとともにその残渣を攪拌した。その溶液を濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフ

50

ィーで精製し（シリカゲル、20：1 ヘキサン：酢酸エチル）、四臭化炭素が混入している2-ブロモ-4,5-ジフルオロ臭化ベンジル 2.9 gを得て、それをさらに精製せずに使用した。中間体2-4の調製に対して概説した方法を用いて、臭化ベンジル誘導体を表題化合物に転換した。

LC-MS 394 及び 396 (M+1)。

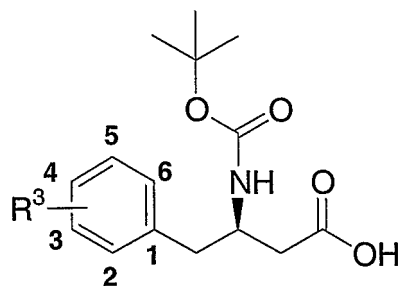
【0153】

基本的に、中間体1-4の調製に対して概説した方法に従い、表1の中間体を調製した。

【0154】

【表 1】

表 1

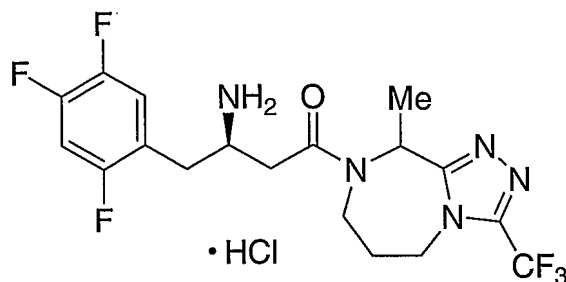


中間体	R ³	選択した ¹ H NMRデータ(CD ₃ OD)
5	2-F,4-Cl,5-F	7.11 (dd, 1 H, J = 8.9, 6.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 9.0, 6.6)
6	2-F,5-Cl	7.27 (dd, 1 H, J = 6.4, 2.5 Hz), 7.21 (m, 1 H), 7.03 (t, 1 H, J = 9.2 Hz)
7	2-Me,5-Cl	7.16 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.11-7.07 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H)
8	2-Cl,5-Cl	7.34 (d, 1 H, J = 9.0), 7.33 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.5, 2.5 Hz)
9	2-F,3-Cl,6-F	7.35 (td, 1 H, J = 8.5, 5.8 Hz), 6.95 (t, 1 H, J = 8.5 Hz)
10	3-Cl,4-F	7.33 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.19-7.11 (m, 2 H)
11	2-F,3-F,6-F	7.18-7.12 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H)
12	2-F,4-F,6-F	6.81 (t, 2 H, J = 8.4 Hz)
13	2-OCH ₂ Ph,5-F	7.49 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.96-6.89 (m, 3 H), 5.11 (d, 1 H, J = 11.7 Hz), 5.08 (d, 1 H, J = 11.9 Hz)

【実施例 1】

【0155】

【化 3 6】



10

【0156】

8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-9-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩

段階A：メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-シアノエチル)-D-アラニナート

0℃の、水(15ml)中のD-アラニンメチルエステル塩酸塩(2.0g)及び5N水酸化ナトリウム水溶液(2.9ml)の攪拌懸濁液に、アクリロニトリル(1.1ml)を添加した。得られた混合物を70℃にて3.5時間攪拌し、室温に冷却した。ジ-tert-ブチルジカルボネート(30ml)を添加し、その反応混合物を2日間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム無水物で乾燥させ濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 2:3で溶出)、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-シアノエチル)-D-アラニナートを得た。MS 256.9 (M+1)

20

【0157】

段階B：メチルN-(3-アミノプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニナート

エタノール(80ml)及びクロロホルム(1.4ml)中のメチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-シアノエチル)-D-アラニナート(1.5g)の溶液に、酸化白金(350mg)を添加し、その反応混合物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。その混合物をCeliteを介して濾過し、そのCeliteをメタノール及びジクロロメタンで洗浄した。濾過液を濃縮し、メチルN-(3-アミノプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニナートを油状残渣として回収した。MS 261.0 (M+1)。

30

【0158】

段階C：tert-ブチル(2R)-ヘキサヒドロ-2-メチル-3-オキソ-1H-1,4-ジアゼピン-1-カルボキシレート

ジクロロメタン(30ml)中のトリメチルアルミニウムの2M溶液に、ジクロロメタン中のメチルN-(3-アミノプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニナート(11.5g)の溶液をゆっくりと添加した。その反応混合物を室温にて4日間攪拌し、次にCelite 30gが入ったフラスコに注ぎ込んだ。その混合物を攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液 約10mlをゆっくりと添加して反応停止させた。硫酸ナトリウム(20g)及びメタノール(50ml)を添加した。その混合物を1時間攪拌し、次に濾過した。その固形物を5%メタノール/ジクロロメタンで洗浄した。濾過液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(シリカゲル、ジクロロメタン中の4,6,7及び12% 10:1メタノール/濃縮水酸化アンモニウム水溶液で連続して溶出)、(3S)-異性体 3%未満を含有する表題化合物を得た。MS 228.9 (M+1)。

40

【0159】

50

段階D：(3R)－ヘキサヒドロ－3－メチル－2H－1, 4－ジアゼピン－2－オン塩酸塩

前の段階で得たtert－ブチル(2R)－ヘキサヒドロ－2－メチル－3－オキソ－1H－1, 4－ジアゼピン－1－カルボキシレートの試料を、ジオキサン中の4M 塩酸に溶解し、所望する化合物の塩酸塩を得るために、2.5時間後に蒸発させた。MS 129.0 (M+1)

【0160】

段階E：tert－ブチル3－メトキシ－2－メチル－2, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－1, 4－ジアゼピン－1－カルボキシレート

ジクロロメタン(6ml)中の段階Dからのラクタム(275mg、1.20mmol)の攪拌溶液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(207mg、1.40mmol)を添加し、その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。その反応混合物の反応を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で停止させ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得て、それを精製せずに次の段階で使用した。MS 242.9 (M+1)

【0161】

段階F：tert－ブチル9－メチル－3－(トリフルオロメチル)－6, 7－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン－8(9H)－カルボキシレート

ジクロロメタン(3ml)中のヒドラジン(0.090ml、3.0mmol)の溶液に、段階Eからの化合物(297mg、1.23mmol)を添加し、得られた混合物を室温にて3時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰なヒドラジンを除去するためにトルエンで2回揮散させた。残渣を真空下で一晩乾燥させ、次に、ジクロロメタン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.42ml、3.0mmol)及び無水トリフルオロ酢酸で処理した。得られた混合物を35℃にて2時間加熱した。溶媒を除去し、乾燥させるために残渣を2回、トルエンで蒸発させた。得られた油状の残渣をn-BuOHに溶解し、一晩、120℃にて加熱した。溶媒を除去した後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(シリカゲル、ジクロロメタン中の10%メタノール水酸化アンモニウム3%で溶出)、所望する化合物を得た。MS 321.0 (M+1)

【0162】

段階G：9－メチル－3－(トリフルオロメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン 塩酸塩

段階Fからの化合物(220mg、0.68mmol)を、室温にて2時間、ジオキサン中の4N 塩酸で処理した。濃縮して、表題化合物を得た。MS 220.9 (M+1)

【0163】

段階H：8－[(3R)－3－アミノ－4－(2, 4, 5－トリフルオロフェニル)ブタノイル]－9(R又はS)－メチル－3－(トリフルオロメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン、塩酸塩及び8－[(3R)－3－アミノ－4－(2, 4, 5－トリフルオロフェニル)ブタノイル]－9(S又はR)－メチル－3－(トリフルオロメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン、塩酸塩

室温、窒素下のDMF(3ml)中の(3R)－3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－(2, 4, 5－トリフルオロフェニル)ブタン酸(119mg、0.358mmol)、EDC(82mg、0.430mmol)及びHOBt(58mg、0.430mmol)の攪拌溶液に、DMF(3ml)中の段階Gからの9－メチル－3－(トリフルオロメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン塩酸塩(90mg、0.351mmol)及びトリエチルアミンの混合物を添加した。得られた混合物を室温にて4日間攪拌した。次

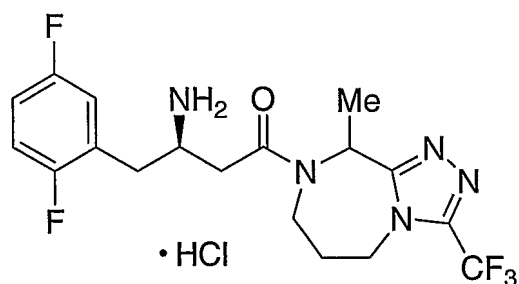
に、その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン中の10%メタノール水酸化アンモニウム 5%）、ジアステレオマーの混合物として表題化合物のN-BOC前駆体を回収した。キラルHPLC分離（ChiralCel ODカラム、6% エタノール/ヘキサン）により、個々のジアステレオマーを得て、それぞれを、室温にて2時間、ジオキサン中の4N塩酸で処理した。濃縮して、表題化合物の個々のジアステレオマーを得た。最初に溶出されるジアステレオマー：MS 436.0 (M+1)；後で溶出されるジアステレオマー：MS 436.0 (M+1)。

【実施例2】

10

【0164】

【化37】



20

【0165】

8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-9(R又はS)-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩及び8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-9(S又はR)-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩

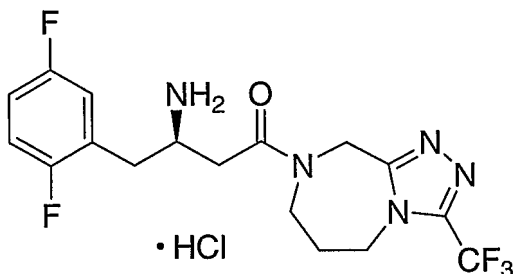
(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸を組み合わせ、基本的に実施例1で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。最初に溶出されるジアステレオマー：MS 418.1 (M+1)；後で溶出されるジアステレオマー：MS 418.1 (M+1)。

30

【実施例3】

【0166】

【化38】



40

【0167】

8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩

段階A：メチルN-(3-アミノプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン酸塩

実施例1、段階A-Bで述べた方法に従い、グリシンメチルエステル塩酸塩から表題化

50

合物を調製した。MS 247.0 (M+1)。

【0168】

段階B: tert-ブチルヘキサヒドロ-3-オキソ-1H-1,4-ジアゼピン-1-カルボキシレート

テトラヒドロフラン (THF) / メタノール (2/1, 300 ml) 中のメチルN-(3-アミノプロピル)-N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン酸塩 (10.2 g) の溶液に、1M 水酸化リチウム水溶液 (60 ml) を添加した。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。1M 水酸化リチウム水溶液 20 ml をさらに添加し、その混合物を6時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、メタノール 50 ml 及びトルエン 200 ml に残渣を溶解させ、真空中で濃縮した。ジクロロメタン (300 ml) 中の残渣に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC, 9.6 g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 6.8 g) を添加した。その混合物を室温にて3日間攪拌し、次に、塩化アンモニウム飽和水溶液で処理し、酢酸エチル3部で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーで精製し (シリカゲル、ジクロロメタン中の4-5% [10:1 メタノール/水酸化アンモニウム水溶液] で抽出)、表題化合物を回収した。MS 215.0 (M+1)。

【0169】

段階C: ヘキサヒドロ-2H-1,4-ジアゼピン-2-オン 塩酸塩

段階Bからの化合物を、室温にて2.5時間、ジオキサン中の4N 塩酸で処理した。濃縮して、表題化合物を得た。

【0170】

段階D: 3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン 塩酸塩

基本的に実施例1、段階E-Gで概説した手段に従い、段階Cからのラクタムから表題化合物を調製した。MS 207.1 (M+1)

【0171】

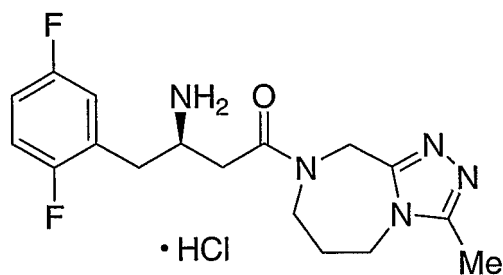
段階E: (2R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-[9-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-8(9H)-イル]-4-オキソブタン-2-アミン 塩酸塩

室温、窒素下のジクロロメタン (2.5 ml) 中の (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル) ブタン酸 (45 mg, 0.143 mmol)、EDC (29 mg, 0.152 mmol) 及びHOBt (21 mg, 0.152 mmol) の攪拌溶液に、段階Dからの3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン 塩酸塩 (70 mg, 0.34 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて一晩攪拌し、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン中の10%メタノール水酸化アンモニウム溶液 6%)、N-BOC前駆体を得て、それを2N メタノール水酸化アンモニウムに溶解させた。室温にて6時間攪拌した後、濃縮して表題化合物を得た。MS 404 (M+1)。

【実施例4】

【0172】

【化 3 9】



【0 1 7 3】

10

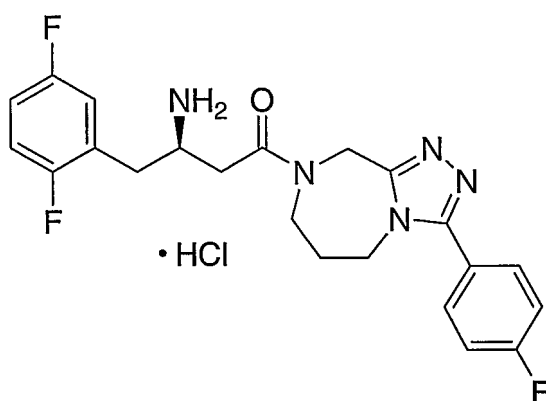
8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩

基本的に実施例3で述べた方法に従い、表題化合物を調製した。MS 350.1 (M+1)。

【実施例5】

【0 1 7 4】

【化 4 0】



20

30

【0 1 7 5】

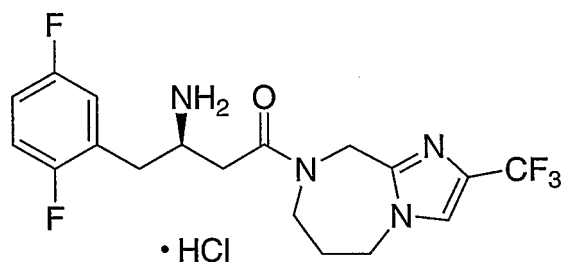
8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、塩酸塩

基本的に実施例3で述べた方法に従い、表題化合物を調製した。MS 430.2 (M+1)。

【実施例6】

【0 1 7 6】

【化 4 1】



40

【0 1 7 7】

8-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-

50

a] [1, 4] ジアゼピン、塩酸塩

段階A: tert-ブチル 3-メトキシ-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-カルボキシレート

ジクロロメタン (10 ml) 中の実施例 3、段階 B からのラクタム (2.0 g、9.34 mmol) の攪拌溶液に、トリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート (1.51 g、10.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。重炭酸ナトリウム飽和溶液でその反応混合物を反応停止させ、酢酸エチル 2 部で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、油状生成物を回収し、それを精製せずに使用した。

【0178】

段階B: tert-ブチル 3-イミノ-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩

エタノール中の段階 A からのイミノメチルエーテル (1.75 g、7.66 mmol) の攪拌溶液に、塩化アンモニウム (0.4 g、7.68 mmol) を添加した。得られた混合物を 4 時間還流させた。濃縮して表題化合物を得た。

【0179】

段階C: 2-(トリフルオロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン

ジオキサン中の段階 B からの化合物 (0.42 g、1.68 mmol) 及びトリエチルアミン (0.64 ml、4.6 mmol) の攪拌混合物に、1-ブロモ-3, 3, 3-トリフルオロアセトン (0.64 ml、4.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 50 °C にて一晩加熱した。溶媒を除去した後、残渣をイソプロパノールに溶解し、一晩還流させた。水処理後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル、ジクロロメタン中の 10% メタノール水酸化アンモニウム溶液 4%)。この中間体を酸性 (濃塩酸 3 滴) メトキシエタノール (8 ml) に溶解し、120 °C にて一晩加熱した。溶媒を除去した後、残渣をジオキサン中の 4N 塩酸で 3 時間処理した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、ジクロロメタン中の 10% メタノール水酸化アンモニウム溶液 6% で溶出) により、表題化合物を得た。

【0180】

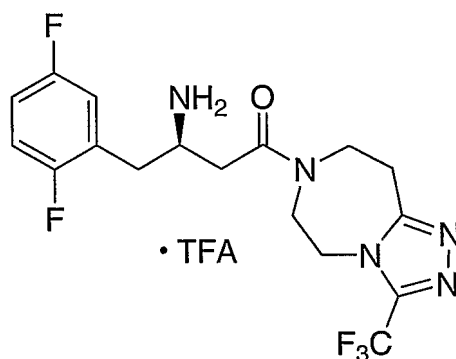
段階D: 8-[(3R)-3-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン、塩酸塩

(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)ブタン酸及び段階 C からの 2-(トリフルオロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピンから、基本的に実施例 3、段階 E で述べた方法に従い、表題化合物を調製した。MS 206.0 (M+1)。

【実施例 7】

【0181】

【化 42】



10

20

30

40

50

【0182】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン、トリフルオロ酢酸塩

段階A: 1-ベンジル-1,4-ジアゼパン-5-チオン

無水ジオキサン(40ml)中の1-ベンジル-1,4-ジアゼパン-5-オン(2.00g、9.80mmol)の溶液に、重炭酸ナトリウム(8.81g、105mmol)及び五硫化リン(2.92g、13.1mmol)を添加した。その混合物を75℃にて6時間加熱した。減圧下でジオキサンを除去し、残渣を水(80ml)で処理した。得られた混合物を50℃にて1時間攪拌し、次に25℃にてさらに2時間攪拌した。塩化ナトリウム(30.0g)をその混合物に添加し、ジクロロメタンで水相を抽出した。有機相を濃縮し、所望する化合物を得て、さらに精製せずにそれを使用した。

10

【0183】

段階B: (5Z)-1-ベンジル-1,4-ジアゼパン-5-オン ヒドラゾン

2-プロパノール(8.0ml)及びTHF(20ml)中の段階Aからの化合物(1.00g、4.54mmol)の溶液に、ヒドラジン(0.68g、21.7mmol)を添加した。その混合物を室温にて一晩攪拌した。未精製生成物を濃縮し、分取TLC(シリカゲル、1:9、メタノール:ジクロロメタン中の10% 水酸化アンモニウム)で残渣を精製し、所望する化合物を得た。

【0184】

20

段階C: 7-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン

無水ジクロロメタン(10ml)中の段階Bからの化合物(0.26mg、1.20mmol)の溶液に、無水トリフルオロ酢酸(0.47ml、3.31mmol)及びトリフルオロ酢酸(1.82ml、23.6mmol)を添加した。その混合物を1時間、40℃に加熱した。減圧下で溶媒を除去した。Dean-Stark装置を用いてトルエン中で水を共沸除去しながら残渣を加熱した。24時間還流させた後、減圧下でトルエンを除去し、未精製生成物を分取TLC(シリカゲル、8:92、メタノール/ジクロロメタン中の10% 水酸化アンモニウムで溶出)で精製し、所望する化合物を得た。MS 297.1(M+1)。

30

【0185】

段階D: 3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン

エタノール(4.0ml)及び氷酢酸(2.0ml)中の段階Cからの化合物(0.07mg、0.24mmol)を、水素雰囲気下で、10% 炭素担持パラジウム(20mg)存在下で攪拌した。Celiteを介した濾過により触媒を除去した。濾過液を濃縮して、所望する化合物を得た。MS 207.0(M+1)。

【0186】

あるいは、次のようにベンジル基の除去を行うことができた。ジクロロメタン(3.0ml)中の段階Cからの化合物(0.35mmol)を1-クロロギ酸クロロエチル(0.53mmol)で処理し、密閉試験管中で45℃にて一晩加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、濃縮し、メタノール(5.0ml)に溶解し、45℃にて3時間加熱した。溶液を蒸発させ、真空下で乾燥させ、所望する化合物の塩酸塩を得た。

40

【0187】

段階F: 7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン、トリフルオロ酢酸塩

無水ジクロロメタン(3.0ml)中の(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(0.08g、0.24mmol)及びEDC(0.06g、0.29mmol)の溶液に、段階Eからの化合物

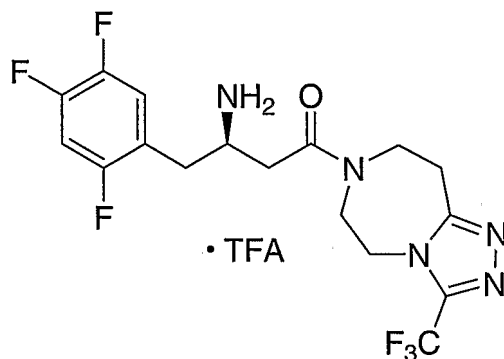
50

(0.06 g、0.245 mmol) 及びトリエチルアミン (0.08 ml、0.54 mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて一晩攪拌し、濃縮した。分取 TLC (シリカゲル、7:93、メタノール:ジクロロメタン中の10% 水酸化アンモニウム) で精製し、N-Boc 中間体を得て、それを1:1 トリフルオロ酢酸:ジクロロメタンで処理して、表題化合物を得た。MS 404.2 (M+1)。

【実施例 8】

【0188】

【化 43】



10

【0189】

7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(trifluoromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepine、トリフルオロ酢酸塩

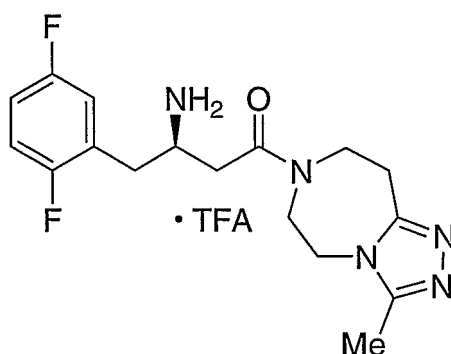
(3R)-3-[(tert-butylcarbonyl)amino]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan酸を組み合わせて、基本的には実施例7で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。

MS 422.0 (M+1)。

【実施例 9】

【0190】

【化 44】



30

【0191】

7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepine、トリフルオロ酢酸塩

基本的には実施例7で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。

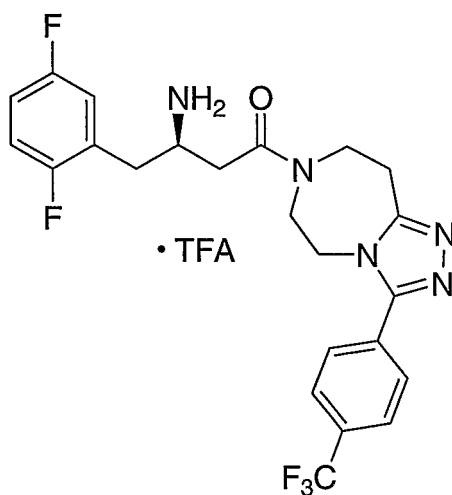
MS 350.2 (M+1)。

【実施例 10】

【0192】

40

【化 4 5】



10

【0193】

7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorophenyl)butanamide]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepine, trifluoroacetate salt

基本的に実施例7で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。

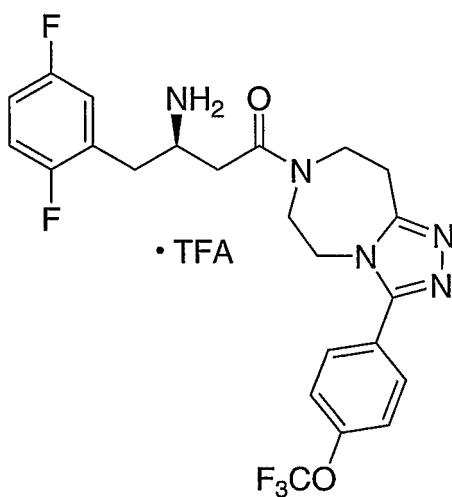
20

MS 480.2 (M+1)。

【実施例11】

【0194】

【化 4 6】



30

【0195】

7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorophenyl)butanamide]-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine, trifluoroacetate salt

基本的に実施例7で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。

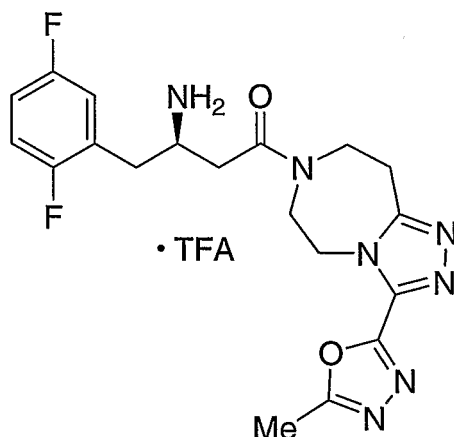
40

MS 496.2 (M+1)。

【実施例12】

【0196】

【化 4 7】



10

【0197】

7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタノイル]-3-[5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン、トリフルオロ酢酸塩

基本的に実施例7で述べた一連の段階に従い、表題化合物を調製した。

20

MS 418.3 (M+1)。

【0198】

医薬製剤の例

経口用医薬組成物の具体的な実施形態として、100mgの効力錠剤は、本発明の何れかの化合物100mg、微結晶性セルロース268mg、クロスカルメロースナトリウム20mg及びステアリン酸マグネシウム4mgから構成される。まず、活性な、微結晶性セルロースとクロスカルメロースとを混合する。次いで、ステアリン酸マグネシウムによってこの混合物を潤滑化し、圧縮して錠剤にする。

【0199】

本発明の幾つかの実施形態を参照しながら、本発明を記載し、説明してきたが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、操作及びプロトコールに対して様々な改変、変更、修飾、置換、削除又は付加を施し得ることが、当業者には自明であろう。例えば、上述されている本発明の化合物を用いて何らかの適応症の治療を受けている哺乳動物の反応性における変動の結果、本明細書に具体的に記載されている投薬量以外の有効投薬量を適用できる場合がある。観察される具体的な薬理学的応答は、選択した具体的な活性化合物又は薬学的担体の存否、並びに製剤の種類及び使用される投与の様式に従い、これらに依存して変動する場合があります。本発明の目的及び実施に応じて、結果にこのような予想される変動又は差異が生じることが想定される。従って、本発明は、特許請求の範囲により定義されるものであり、係る特許請求の範囲は、合理的な限度で最も広く解釈されるものとする。

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/14642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/55; A61P 3/10; C07D 491/00 US CL : 514/221; 540/568 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/221; 540/568 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2003/082817 A2 (MERCK & CO., INC.) 09 October 2003 (09.10.2003) see formula I on page 4.	1-30
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
09 June 2005 (09.06.2005)		21 JUN 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer: <i>Margaret Walker</i> Brenda L. Coleman Telephone No. 571-272-1600

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	5/28	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/28
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
			A 6 1 K 31/426

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ビフツ, テスファイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 フエン, ダンチン・デニス

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リアン, グイーバイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チヤン, シャオシア

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC11 EE03 EE04 FF02 GG01 HH01 HH04
4C084 AA19 MA02 ZA01 ZA33 ZA40 ZA45 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81
ZB11 ZC11 ZC33 ZC35
4C086 AA01 AA03 CB11 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA33
ZA40 ZA45 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZB11 ZC11 ZC33 ZC35