

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4797021号
(P4797021)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

| (51) Int. Cl. | | F I | |
|-----------------------|------------------|----------------|---------|
| C O 7 D 401/04 | (2006.01) | C O 7 D 401/04 | C S P |
| C O 7 D 471/04 | (2006.01) | C O 7 D 471/04 | 1 0 8 Z |
| C O 7 D 487/04 | (2006.01) | C O 7 D 471/04 | 1 1 7 Z |
| A 6 1 K 31/437 | (2006.01) | C O 7 D 471/04 | 1 2 0 |
| A 6 1 K 31/444 | (2006.01) | C O 7 D 487/04 | 1 4 2 |

請求項の数 10 (全 51 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2007-534727 (P2007-534727) | (73) 特許権者 | 390023526 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレーション アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年9月27日(2005.9.27) | (74) 代理人 | 100137213 弁理士 安藤 健司 |
| (65) 公表番号 | 特表2008-514716 (P2008-514716A) | (74) 代理人 | 100116045 弁理士 横山 勲 |
| (43) 公表日 | 平成20年5月8日(2008.5.8) | (72) 発明者 | コックス, ジェイソン, エム アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2005/034775 | | |
| (87) 国際公開番号 | W02006/039325 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成18年4月13日(2006.4.13) | | |
| 審査請求日 | 平成20年6月2日(2008.6.2) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/615, 478 | | |
| (32) 優先日 | 平成16年10月1日(2004.10.1) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

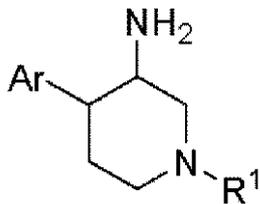
(54) 【発明の名称】 糖尿病の治療または予防用のジペプチジルペプチダーゼ-1V阻害剤としてのアミノピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

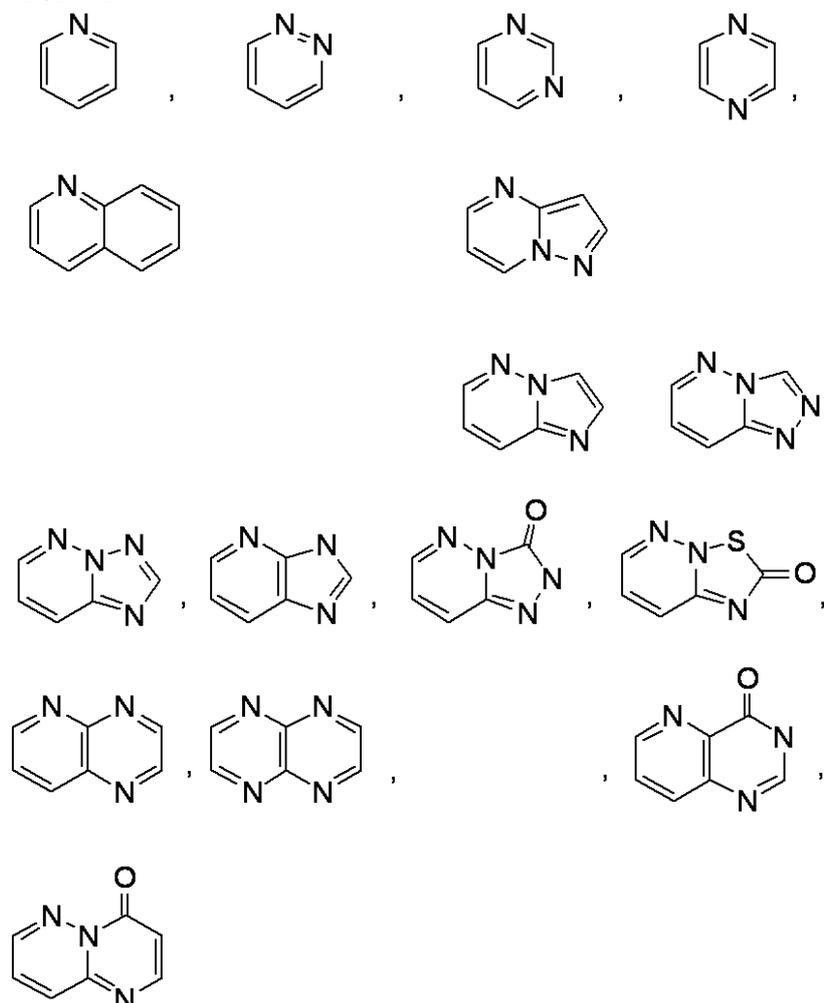
[式中：

各 n は、0 であり；

Ar は、未置換のフェニルであるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されているフェニルであり；

R¹ は、以下からなる群より選択されるヘテロアリ - ルであり、

【化 2】



10

20

該ヘテロアリールは、1～4個の R^2 置換基で置換されていてもよく；

各 R^2 は、

ハロゲン、

シアノ、

ニトロ、

C_{1-10} アルコキシ（該アルコキシは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されている）、

C_{1-10} アルキル（該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されている）、

$(CH_2)_n$ -フェニル（該フェニルは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または1～5個のハロゲンで置換されている）、

40

$(CH_2)_n$ -ヘテロアリール（該ヘテロアリールは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または1～5個のハロゲンで置換されている）であって、該ヘテロアリールは、ピリジル、チエニル及びフラニルから選択され、

$(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキル（該シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～3個の置

50

換基で置換されており；ただし、該アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または1～5個のハロゲンで置換されている）、

(CH₂)_n-COOH、及び

(CH₂)_n-COOC₁₋₆アルキル、からなる群より独立して選択される]で示される化合物または医薬的に許容されるその塩。

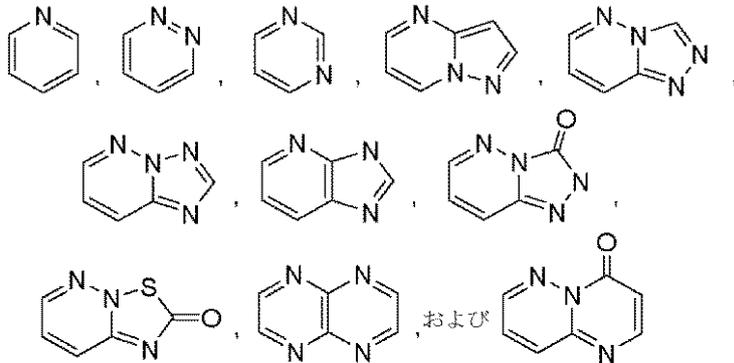
【請求項2】

Arにおけるハロゲンが、フッ素である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

当該ヘテロアリール基R¹が、以下からなる群より選択される請求項2記載の化合物。

【化3】



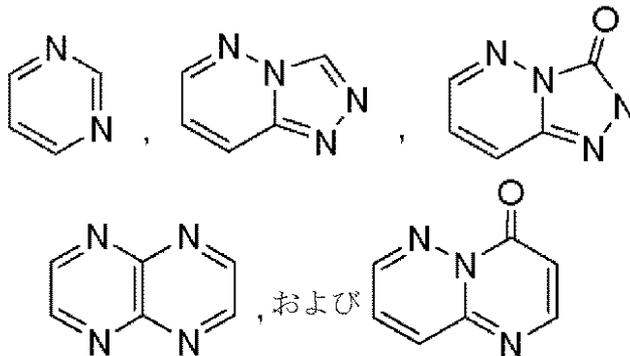
10

20

【請求項4】

当該ヘテロアリール基R¹が、以下からなる群より選択される請求項3記載の化合物。

【化4】



30

【請求項5】

R²が、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、

C₁₋₁₀アルコキシ（ここで、該アルコキシは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されている）、

C₁₋₁₀アルキル（ここで、該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されている）、

フェニル（ここで、該フェニルは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CO₂H、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されており；ただし、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または1～5個のハロゲンで置換されている）、

ヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリールは未置換であるか、またはヒドロキシ、

40

50

ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で置換されており；ただし、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または1~5個のハロゲンで置換されている)であって、該ヘテロアリールは、ピリジル、チエニル及びフラニルから選択され、および

C_{3-6} シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 COOH 、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で置換されており；ただし、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または1~5個のハロゲンで置換されている)からなる群より選択される請求項1記載の化合物。

10

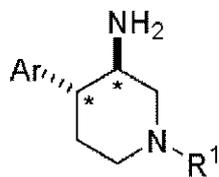
【請求項6】

R^2 が、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、4-フルオロフェニル、シクロヘキシル、およびチエニルからなる群より選択される請求項5記載の化合物。

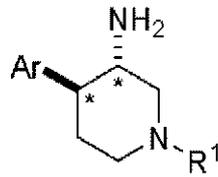
【請求項7】

*で印された2つのステレオジェニック(stereogenic)なピペリジン炭素原子が、式(Ia)および(Ib)：

【化5】



(Ia)



(Ib)

20

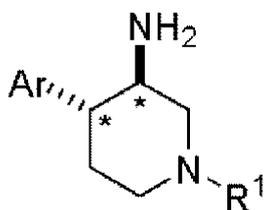
で示される立体化学配置を有する請求項1記載の化合物。

【請求項8】

*で印された2つのステレオジェニック(stereogenic)なピペリジン炭素原子が、式(Ia)：

30

【化6】



(Ia)

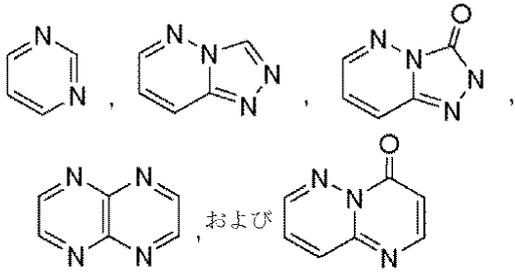
40

で示される立体化学配置を有する請求項7記載の化合物。

【請求項9】

当該ヘテロアリール基 R^1 が以下からなる群より選択される請求項8記載の化合物。

【化 7】

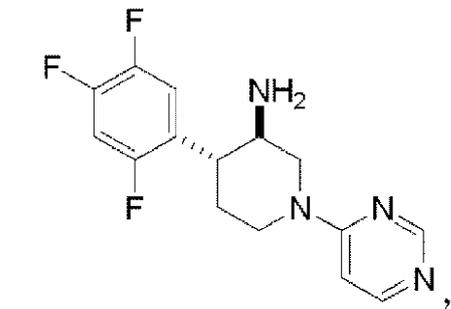


【請求項 10】

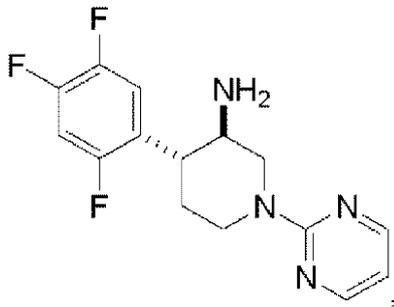
10

以下からなる群より選択される請求項 9 記載の化合物：

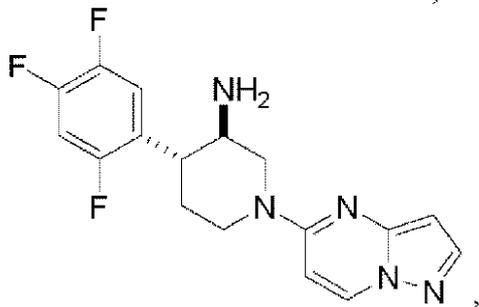
【化 8】



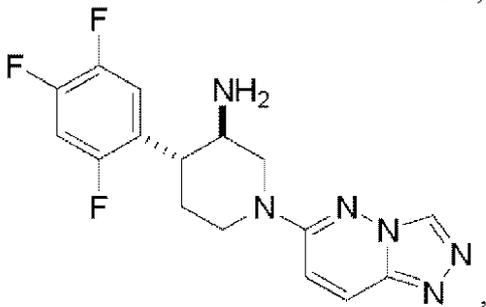
20

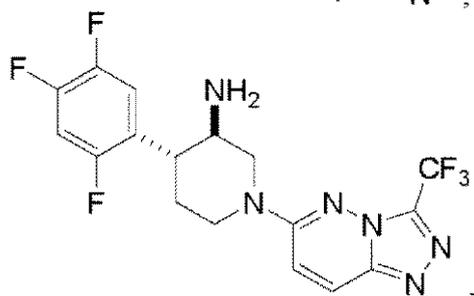
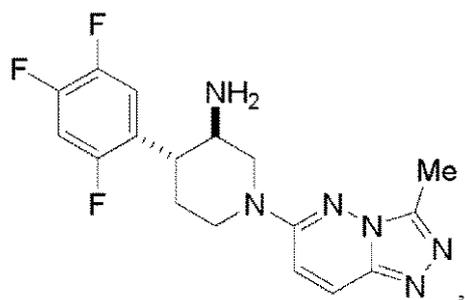


30

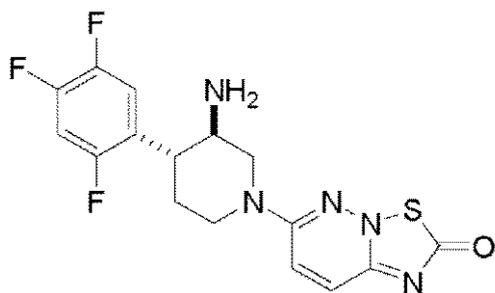


40

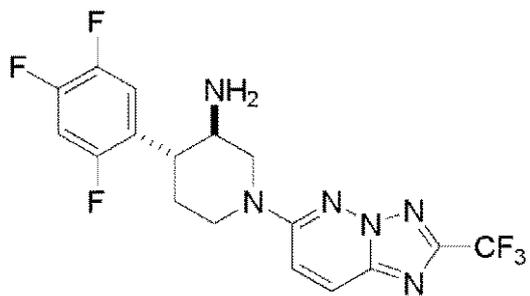




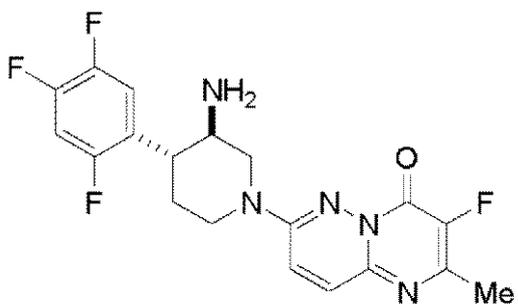
10



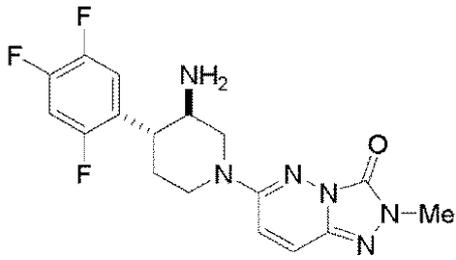
20



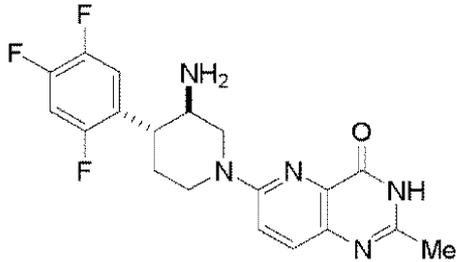
30



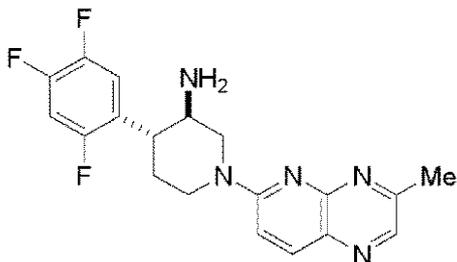
40



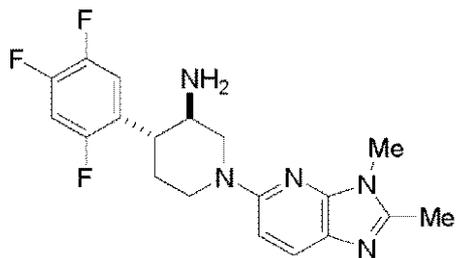
10



20



30



40

, および

または医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はジペプチジルペプチダ - ゼ - IV 酵素の阻害剤（「DPP - IV 阻害剤」）であり、糖尿病、特にII型糖尿病など、ジペプチジルペプチダ - ゼ - IV 酵素が関与する疾患の治療または予防に有用な新規置換アミノピペリジンに関する。本発明はまたこれら

50

の化合物を含有してなる医薬組成物、およびジペプチジルペプチダ - ゼ - I V 酵素が関与するかかる疾患の予防または治療におけるこれら化合物と組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病とは、複数の原因因子に由来し、絶食状態でのまたは経口糖付加試験時のグルコース投与後における高レベルの血漿グルコースあるいは高血糖を特徴とする疾患過程を指す。高血糖が持続的であったり、又は管理不良であると、罹患率および死亡率の増加および早発につながる。

多くの場合、グルコース恒常性異常が、直接にも間接にも、脂質、リポ蛋白およびアポリポ蛋白の代謝の変化ならびに他の代謝および血行動態の疾患に関連している。従って、I I 型糖尿病患者は、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経症および網膜症などの巨大血管性および微小血管性の合併症の危険度が特に高い。従って、糖尿病の臨床的管理および治療においては、グルコース恒常性、脂質代謝および高血圧の治療的管理が非常に重要である。

10

【0003】

糖尿病の一般に認められている型には、2種類がある。I 型糖尿病すなわちインシュリン依存型糖尿病 (I D D M) において患者は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンを全くあるいはほとんど産生しない。I I 型糖尿病、あるいはインスリン費依存型糖尿病 (N I D D M) では患者は多くの場合、非糖尿病患者と比較して同等またはそれより高い血漿インシュリンレベルを有する。しかしながらその患者は、筋肉、肝臓および脂肪組織である主要なインシュリン感受性組織でのグルコースおよび脂質の代謝へのインシュリン刺激効果に対して耐性を形成しており、血漿インシュリンレベルは高くなるが、顕著なインシュリン抵抗性を克服するには不十分である。

20

【0004】

インシュリン抵抗性は、主に、インシュリン受容体の数が減少したことによるのではなく、未だ解明されていないポスト - インシュリン受容体結合欠陥によるものである。インシュリン応答性に対するこの抵抗性により、筋肉でのグルコースの取り込み、酸化および貯蔵のインシュリン活性化が不十分となり、脂肪組織における脂肪分解のインシュリンによる制御が不十分となり、肝臓におけるグルコース産生および分泌のインシュリンによる抑制が不十分となる。

30

【0005】

I I 型糖尿病に対して使用可能な治療法は、長年にわたり実質的に変化していないが、そのような治療法には、限界のあることが認められている。身体運動と食事でのカロリー - 摂取低減によって糖尿病状態は大幅に改善されるが、すっかり習慣化した座ったままの生活様式および過剰な食品摂取、特に多量の飽和脂肪を含む食品の過剰摂取のため、その治療でのコンプライアンスは非常に低い。膵臓 - 細胞を刺激してインシュリン分泌を増加させるスルホニル尿素類 (例 : トルブタミドおよびグリピジド) またはメグリチニド (m e g l i t i n i d e) の投与、ないしはスルホニル尿素類やメグリチニドが効果がない場合にインシュリン注射によって、インシュリンの血漿レベルを上昇させると、非常にインシュリン抵抗性が高い組織を刺激するだけの高いインシュリン濃度となり得る。しかしながら、インシュリンまたはインシュリン分泌促進剤 (スルホニル尿素類またはメグリチニド) の投与では、血漿グルコースが危険なレベルまで低下する可能性があり、かなり高い血漿インシュリンレベルのために、インシュリン抵抗性レベルが高くなる場合がある。ピグアニド類はインシュリン感受性を高めることで、高血糖を幾分改善する。しかしながら、フェンホルミンおよびメトホルミンという2種類のピグアニドは、乳酸アシド - シスおよび吐き気 / 下痢を誘発する場合がある。メトホルミンはフェンホルミンより副作用が少なく、I I 型糖尿病の治療に処方される場合が多い。

40

【0006】

グリタゾン類 (g l i t a z o n e ; すなわち、5 - ベンジルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン類) は、I I 型糖尿病の多くの症状を改善する上で効果を有し得るさら

50

に最近報告されている種類の化合物である。この薬剤は、I I型糖尿病のいくつかの動物モデルにおいて、筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインシュリン感受性をかなり高めることで、低血糖を起こさずに、グルコ - スの血漿レベル上昇を部分的または完全に改善する。現在市販されているグリタゾン類は、ペルオキシ - ム増加因子活性化受容体 (P P A R)、主として P P A R - サブタイプの作働薬である。P P A R - 作働は、グリタゾン類で認められるインシュリン感作の改善を起こすものと考えられている。I I型糖尿病の治療に関して試験中の最新の P P A R 作働薬は、 、 もしくは サブタイプの作働薬であるか、またはそれらを組み合わせたものの作働薬であり、多くの場合、グリタゾン類とは化学的に異なる (すなわち、それらはチアゾリジンジオン類ではない)。トログリタゾンなどの一部の P P A R 作働薬の中には、重篤な副作用 (例えば、肝臓毒性) が認めら

10

れているものもある。
糖尿病を治療する別の方法については、まだ研究段階にある。最近導入されたか、又は現在開発中である新たな生化学的なアプロ - チとしては、 - グルコシダ - ゼ阻害薬 (例：アカルボ - ス) および蛋白チロシンホスファタ - ゼ - 1 B (P T P - 1 B) 阻害薬による治療などがある。

【 0 0 0 7 】

ジベプチジルペプチダ - ゼ - I V (「 D P P - I V 」) 酵素の阻害剤である化合物も、糖尿病、特に I I型糖尿病の治療に有用であり得る薬物として研究中である。異なる構造部類の D P P - I V 阻害剤の記載については、例えば、国際特許公開 WO 97/40832; WO 98/19998; WO 01/68603; WO 02/38541; WO 02/076450; WO 03/000180; WO 03/000181; WO 03/024942; WO 03/033524; WO 03/035057; WO 03/035067; WO 03/037327; WO 03/074500; WO 03/082817; WO 04/007468; WO 04/018467; WO 04/026822; WO 04/032836; WO 04/037181; WO 04/041795; WO 04/043940; WO 04/046106; WO 04/050022; WO 04/058266; WO 04/064778; WO 04/069162; WO 04/071454; 米国特許 USP 5,939,560; 6,011,155; 6,107,317; 6,110,949; 6,166,063; 6,124,305; 6,303,661; 6,432,969; 6,617,340; および 6,699,871; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163 - 1166 (1996); and Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745 - 2748 (1996); を参照されたい。I I型糖尿病の治療における D P P - I V 阻害剤の有用性は、D P P - I V がインピボでグルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) および胃抑制ペプチド (G I P) を容易に失活させることに基づいている。G L P - 1 および G I P はインクレチン (i n c r e t i n s) であり、食物が摂取されると産生される。前記インクレチンはインシュリンの産生を刺激する。D P P - I V を阻害すると前記インクレチンの不活性化が低減され、その結果、膵臓によるインシュリン産生を刺激することにおける前記インクレチンの有効性が増大する。従って、D P P - I V を阻害すると、血清インシュリンレベルが上昇する結果となる。有利な点として、前記インクレチンは食物が摂取された場合にのみ体内で産生されることから、D P P - I V を阻しても、過度に低い血糖 (低血糖) を生じ得る食間などの不適切な時点でのインシュリンレベルを上昇させるものではないと予想される。従って、D P P - I V を阻害すると、インシュリン分泌促進剤の使用に伴う危険な副作用である低血糖のリスクを高めることなく、インシュリンを増加させることが期待される。

20

30

【 0 0 0 8 】

D P P - I V 阻害剤には、さらに、本明細書にて考察するように、他の治療用途も有する。D P P - I V 阻害剤は糖尿病以外の用途について、これまであまり研究が進んでいない。糖尿病を治療するための、及び、可能性として別の疾患及び状態を治療するための、改善された D P - I V 阻害薬を見いだすことができるように、新しい化合物が必要とされている。I I型糖尿病の治療における D P P - I V 阻害剤の治療可能性については文献で考察されている：D.J. Drucker, Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87 - 100 (2003); K.Au gustyns, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499 - 510 (2003); および C.F. Deacon, et al., Exp. Opin. Investig. Drugs, 13: 1091 - 1102 (2004)。

40

【特許文献 1】米国特許 USP 5,939,560

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明はジペプチジルペプチダ - ゼ - I V 酵素の阻害剤（「DPP - I V 阻害剤」）である新規アミノピペリジンに関し、当該化合物は、糖尿病、特にII型糖尿病などのジペプチジルペプチダ - ゼ - I V 酵素が関与している疾患を治療又は予防するのに有効である。本発明は、また、これらの化合物を含有してなる医薬組成物、およびジペプチジルペプチダ - ゼ - I V 阻害剤が関与する上記のような疾患の予防又は治療におけるこれらの化合物と組成物の使用にも関する。

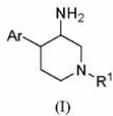
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明はジペプチジルペプチダ - ゼ - I V の阻害剤として有用な置換アミノピペリジンに関する。本発明化合物は構造式（I）：

【0011】

【化1】



【0012】

〔式中〕

各 n は独立して 0、1、2 または 3 であり；

Ar は未置換のフェニルであるか、または 1 ~ 5 個の R³ 置換基で置換されているフェニルであり；

各 R³ は、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

未置換の C₁₋₆ アルキル、または 1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されている C₁₋₆ アルキル、および

未置換の C₁₋₆ アルコキシ、または 1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されている C₁₋₆ アルコキシからなる群より独立して選択され；

R¹ は未置換のヘテロアリールであるか、または 1 ~ 4 個の R² 置換基で置換されているヘテロアリールであり；

【0013】

各 R² は、

ヒドロキシ、

ハロゲン、

シアノ、

ニトロ、

C₁₋₁₀ アルコキシ（該アルコキシは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている）、

C₁₋₁₀ アルキル（該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている）、

C₂₋₁₀ アルケニル（該アルケニルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている）、

(CH₂)_n - アリール（該アリールは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CO₂H、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆ アルキル、および C₁₋₆ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンが置換されている）、

10

20

30

40

50

(CH_2)_n - ヘテロアリ - ル (該ヘテロアリ - ルは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている)、

(CH_2)_n - ヘテロシクリル (該ヘテロシクリルは未置換であるか、またはオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；ただし、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている)、

10

(CH_2)_n - C_{3-6} シクロアルキル (該シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；ただし、アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている)、

(CH_2)_n - COOH 、

(CH_2)_n - COOC_{1-6} アルキル、

(CH_2)_n - NR^4R^5 、

(CH_2)_n - CONR^4R^5 、

(CH_2)_n - OCONR^4R^5 、

20

(CH_2)_n - $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、

(CH_2)_n - SO_2R^6 、

(CH_2)_n - $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$ 、

(CH_2)_n - $\text{NR}^7\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、

(CH_2)_n - NR^7COR^7 、および

(CH_2)_n - $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$ からなる群より選択され；

ここで、(CH_2)_n における個々のメチレン (CH_2) の炭素原子は未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている；

30

【0014】

R^4 および R^5 は、

水素、

(CH_2)_n - フェニル、

(CH_2)_n - C_{3-6} シクロアルキル、および

C_{1-6} アルキルからなる群より選択され；

ここで、該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており；該フェニルおよび該シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている；ただし、該アルキルおよびアルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；または

40

R^4 および R^5 置換基はそれらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、およびモルホリンから選択されるヘテロ環状環を形成し；

ここで、該ヘテロ環状環は未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている；

各 R^6 は独立して C_{1-6} アルキルであり；

ここで、該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンおよびヒドロキシルから独立して

50

選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており；

R⁷ は水素または R⁶ である]

で示される化合物または医薬的に許容されるその塩を包含する。

【 0 0 1 5 】

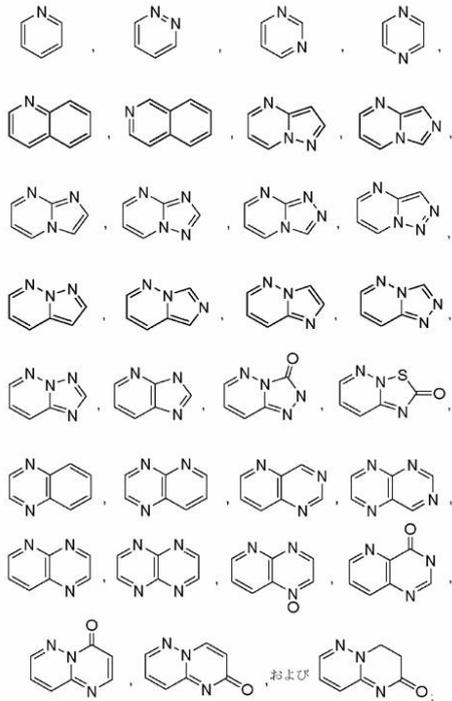
本発明化合物の一態様において、R³ はフッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群より選択される。この態様の 1 クラスにおいて、R³ はフッ素、塩素、メチル、またはトリフルオロメチルである。

本発明化合物の第二の態様において、R¹ は以下からなる群より選択されるヘテロアリール基である：

【 0 0 1 6 】

10

【化 2】



20

30

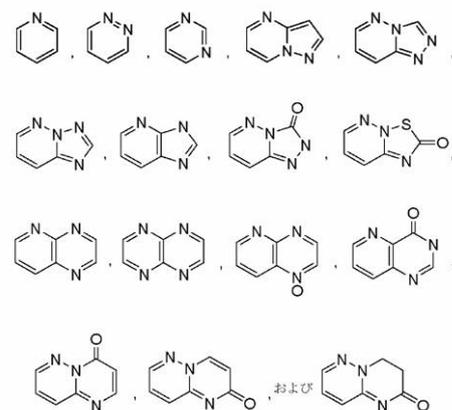
【 0 0 1 7 】

[ただし、該ヘテロアリール基は未置換であるか、または 1 ~ 4 個の R² 置換基で置換されている]。

この態様の 1 クラスにおいて、R¹ は以下からなる群より選択される。

【 0 0 1 8 】

【化 3】



40

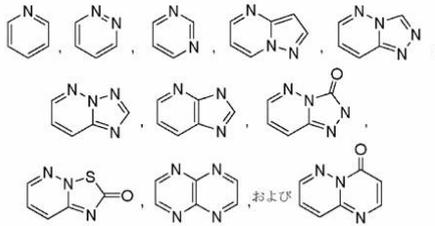
【 0 0 1 9 】

このクラスのサブクラスにおいて、R¹ は以下からなる群より選択される。

50

【 0 0 2 0 】

【化 4】

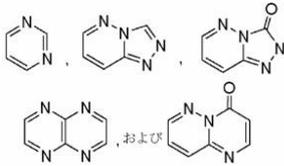


【 0 0 2 1 】

このサブクラスのサブクラスにおいて、 R^1 は以下からなる群より選択される。

【 0 0 2 2 】

【化 5】



【 0 0 2 3 】

本発明化合物の第三の態様において、 R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-10} アルコキシ（ただし、該アルコキシは未置換であるか、またはハロゲンまたはヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている）、 C_{1-10} アルキル（ただし、該アルキルは未置換であるか、またはハロゲンまたはヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている）、アリール（ただし、該アリールは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている）、ヘテロアリール（ただし、該ヘテロアリールは未置換であるか、またはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されている）、 C_{3-6} シクロアルキル（ただし、該シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている；ただし、該アルキルおよび該アルコキシは未置換であるか、または 1 ~ 5 個のハロゲンが置換する）、 $COOH$ 、および $COOC_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 2 4 】

この態様の 1 クラスにおいて、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、4 - フルオロフェニル、シクロヘキシル、シクロプロピル、エトキシカルボニル、カルボキシ、フリル、ピリジル、およびチエニルからなる群より選択される。

本発明化合物の第四の態様において、*印を付した 2 つのステレオジェニック (stereogenic) なピペリジン炭素原子において、立体化学配置が Ar および NH_2 置換基のトランス配向を有する構造式 (I a) および (I b) で示される化合物が提供される：

【 0 0 2 5 】

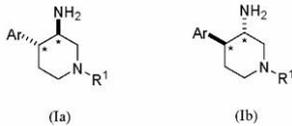
10

20

30

40

【化6】



【0026】

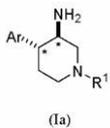
(ただし、ArおよびR¹は上記のとおりである)。

この第四の態様における一分類において、*印を付した2つのステレオジェニック(sterogenic)なピペリジン炭素原子において、絶対立体化学配置がArおよびNH₂置換基のトランス配向を有する構造式(Ia)で示される化合物が提供される。

10

【0027】

【化7】



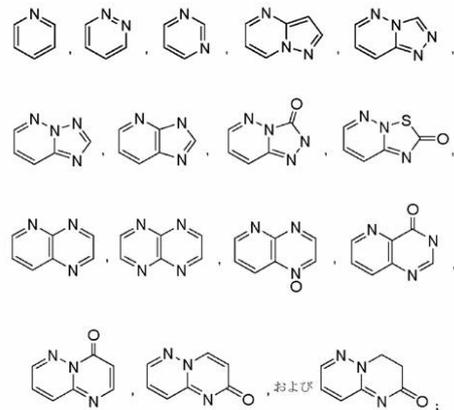
【0028】

このクラスのサブクラスにおいて、Arは未置換のフェニルであるか、またはフッ素、塩素、メチル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される1~3個のR³置換基で置換されたフェニルである；また、R¹は以下からなる群より選択されるヘテロアリ-

20

【0029】

【化8】



30

【0030】

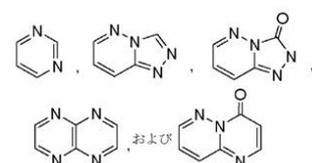
[ただし、該ヘテロアリ-ル基は未置換であるか、またはフルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、C₁-₄アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、4-フルオロフェニル、シクロヘキシル、シクロプロピル、エトキシカルボニル、カルボキシ、フリル、ピリジル、およびチエニルからなる群より独立して選択される1~2個のR²置換基で置換されている]

40

このサブクラスのサブクラスにおいて、R¹は以下からなる群より選択される。

【0031】

【化9】



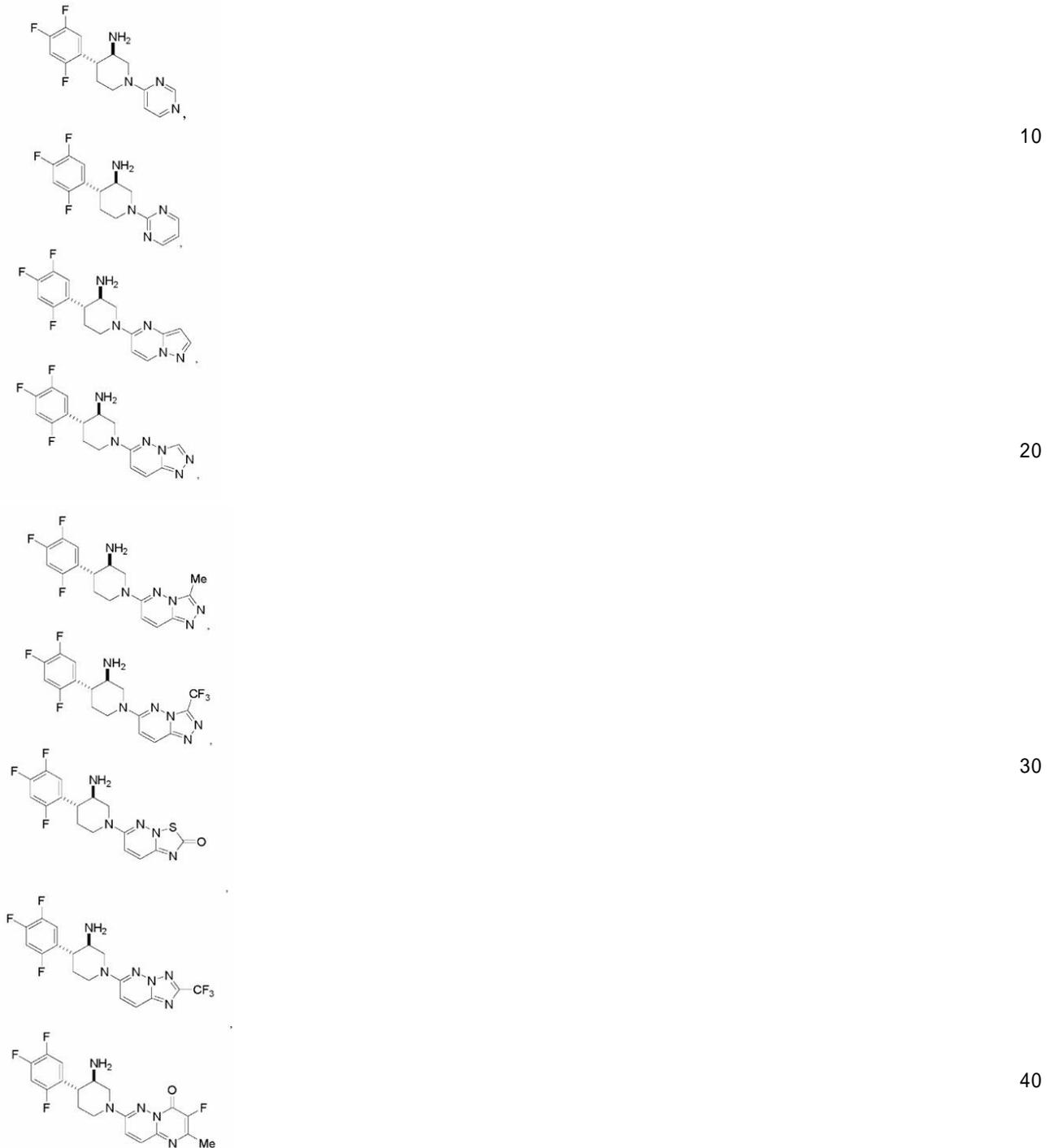
【0032】

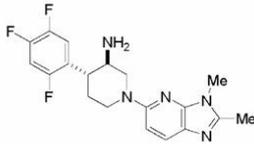
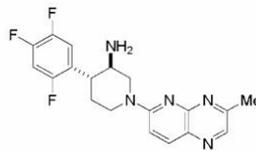
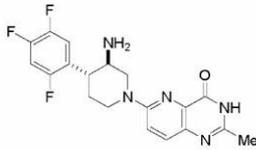
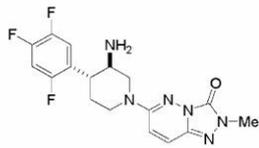
50

ジベプチジル・ペプチダ - ゼ - I V 阻害剤として有用な本発明化合物の非制限的例示は、2つのステレオジェニック (stereogenic) なピペリジン炭素原子において、提示した絶対立体化学配置を有する以下の構造物および医薬的に許容されるその塩である。

【 0 0 3 3 】

【 化 1 0 】





および



10

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

本明細書にて使用する場合、以下の定義を適用し得る。

「アルキル」は、接頭語「アル(alk)」の付く他の基、例えば、アルコキシおよびアルカノイルも含め、炭素鎖について特に断りのない限り、直鎖または分枝、およびその組合わせであ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-および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。

30

用語「シクロアルキル」とは特定数の炭素原子を有する環を1個含む飽和の炭化水素をいう。シクロアルキルの例は、シクロプロピル(cPr)、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。シクロアルキル基は、特に断りのない限り、単環式である。シクロアルキル基は、特に断りのない限り、飽和である。

【0035】

用語「アルコキシ」は特定炭素原子数(例えば、 C_{1-10} アルコキシ)またはこの範囲内の数(すなわち、メトキシ(MeO-)、エトキシ、イソプロポキシなど)の直鎖または分枝鎖アルコキシドをいう。

40

用語「アルキルチオ」は特定炭素原子数(例えば、 C_{1-10} アルキルチオ)またはこの範囲内の数(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)の直鎖または分枝鎖アルキルスルフィドをいう。

用語「アルキルアミノ」は特定炭素原子数(例えば、 C_{1-6} アルキルアミノ)またはこの範囲内の数(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)の直鎖または分枝鎖アルキルアミンをいう。

【0036】

用語「アルキルスルホニル」は特定炭素原子数(例えば、 C_{1-6} アルキルスルホニル)またはこの範囲内の数(すなわち、メチルスルホニル(MeSO₂-)、エチルスルホ

50

ニル、イソプロピルスルホニルなど)の直鎖または分枝鎖アルキルスルホンをいう。

用語「アルコキシカルボニル」は特定炭素原子数(例えば、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル)またはこの範囲内の数(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、またはブチルオキシカルボニル)の本発明カルボン酸誘導体の直鎖または分枝鎖エステルをいう。

【0037】

「アリ-ル」は炭素環原子を含む単環状または多環状芳香環系を意味する。好適なアリ-ルは単環状または二環状6~10員の芳香環系である。フェニルおよびナフチルが好適なアリ-ルである。最も好ましいアリ-ルはフェニルである。

用語「ヘテロシクリル」とは、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、さらにイオウの酸化型、すなわち、SOおよび SO_2 を含み得る飽和もしくは不飽和の非芳香環または環系をいう。ヘテロ環の例は、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、ピロリジノン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、ピリドンなどである。

【0038】

「ヘテロアリ-ル」とはO、SおよびNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む芳香族または部分的に芳香族のヘテロ環を意味する。ヘテロアリ-ルはまた芳香族ではないアリ-ル、シクロアルキルおよびヘテロ環などの他の種類の環に縮合したヘテロアリ-ルをも包含する。ヘテロアリ-ル基の例は、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-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、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、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、ベンゾジオキサリル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンゾイミダゾリル、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、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、[1,2,4-トリアゾ][4,3-a]ピリジニル、ピラゾ[1,5-a]ピリジニル、[1,2,4-トリアゾ][1,5-a]ピリジニル、2-オキソ-1,3-ベンゾオキサゾリル、4-オキソ-3H-キナゾリニル、3-オキソ-[1,2,4]-トリアゾ[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、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリミジニル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、ピラゾ[1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4-トリアゾ][1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4-トリアゾ][4,3-a]ピリミジニル、[1,2,3-トリアゾ][1,5-a]ピリミジニル、ピラゾ[1,5-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,5-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4-トリアゾ][4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4-トリアゾ][1,5-b]ピリダジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-b]ピリミジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン、ピラジノ[2,3-b]ピラジニル、1-オキシド-ピラジノ[2,3-b]ピラジニル、[1,2,4]トリアゾ[4,3-b]ピリダジン-3(2H)-オン、[1,2,4]チアジアゾ[2,3-b]ピリダジン-2-オン、ピリダジノ[1,6-a][1,3,5]トリアジン-4-オン、ピリダジノ[1,6-a][1,3,5]トリアジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-2-オンなどである。ヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル基の場合、3~15個の原子を含む環および環系が含まれ、1~3個の環を形成する。

10

20

30

40

50

【0039】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。塩素およびフッ素が一般に好適である。ハロゲンがアルキルまたはアルコキシ基に置換している場合は（例えば、 CF_3O および CF_3CH_2O ）、フッ素が最も好ましい。

【0040】

本発明化合物は1個以上の不斉中心を含み、従って、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマ - 、ジアステレオマ - 混合物、および個々のジアステレオマ - として存在し得る。取分け、本発明化合物は式(I a)および(I b)に*印でマ - クした立体形成炭素原子に不斉中心を有する。分子上の多様な置換基の性質によっては、さらに別の不斉中心が存在し得る。かかる不斉中心はそれぞれ独立して2つの光学異性体を生じ、混合物中の、および精製もしくは部分的に精製した化合物としての、可能な光学異性体およびジアステレオマ - のすべてが、本発明の範囲内に包含されるものとする。本発明はこれら化合物のかかる異性体のすべてを含むことを意味する。

10

【0041】

本明細書に記載された化合物の一部は、オレフィン二重結合を有し、特に断りのない限り、EおよびZの幾何異性体を含むことを意味する。

本明細書に記載された化合物の一部は、互変異性体として存在する可能性があり、これは1つ以上の二重結合シフトを伴う水素の異なる結合点を有する。例えば、ケトンとそのエノ - ル形はケト - エノ - ル互変異性体である。個々の互変異性体ならびにその混合物は本発明化合物に包含される。

20

式(I)は好適な立体化学をもたない化合物クラスの構造を示す。式(I a)および(I b)は、ArとNH₂基が結合する立体形成炭素原子での好適な立体化学を示す。

【0042】

これらジアステレオマ - の独自の合成またはそれらのクロマトグラフィ - による分離は、本明細書に開示した方法を適切に変更することで、当技術分野に周知の方法により達成し得る。それらの絶対立体化学は、結晶生成物のX線結晶解析により、または必要に応じて、既知の絶対配置の不斉中心を有する試薬で誘導化した結晶中間体のX線結晶解析により、決定することができる。

【0043】

必要に応じて、前記化合物のラセミ混合物を分離して、個々のエナンチオマ - を単離することができる。その分離は、当技術分野に周知の方法によって行うことができ、それには例えば、化合物のラセミ混合物をエナンチオマ - 的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマ - を形成し、次いで、個々のジアステレオマ - を分別結晶またはクロマトグラフィ - などの標準的な方法によって分離するというものがある。カップリング反応は多くの場合、エナンチオマ - として純粋な酸または塩基を用いての塩の形成である。次いで、ジアステレオマ - 誘導体を、付加したキラル残基の切断により、純粋なエナンチオマ - に変換することができる。該化合物のラセミ混合物は当技術分野に周知の方法であるキラル固定相を利用するクロマトグラフィ - 法によっても分離し得る。

30

あるいは、化合物のいずれかのエナンチオマ - を、当技術分野で周知の方法によって光学的に純粋な出発原料または既知の立体配置を有する試薬を用いる立体選択的合成により得ることができる。

40

【0044】

理解されることは、本明細書にて使用する場合、構造式(I)の化合物に言及したときは、医薬的に許容される塩を包含することも意味することであり、医薬的に許容されない塩であっても、それを遊離の化合物または医薬的に許容される塩への前駆体として、または他の合成的手法に使用する場合は、それらを包含する。

【0045】

本発明の化合物は医薬的に許容される塩の形状で投与し得る。用語「医薬的に許容される塩」とは無機もしくは有機の塩基および無機もしくは有機の酸などの医薬的に許容される非毒性の塩基または酸から調製される塩をいう。「医薬的に許容される塩」という用語

50

に包含される塩基性化合物の塩は、遊離の塩基と適切な有機もしくは無機の酸との反応により一般に調製される本発明化合物の非毒性塩をいう。本発明塩基性化合物の代表的な塩は、限定されるものではないが、以下のものである：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、二酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カムシル酸塩、炭酸塩、塩素化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプトン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ素化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N - メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸ノジリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレ - ト塩、トシル酸塩、トリエチオディド塩、およびバレリアン酸塩。さらに、本発明化合物が酸性部分を有する場合、適切な医薬的に許容されるその塩は、限定されるものではないが、無機塩基から誘導される塩、例えば、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(IV)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などである。取分け好適なものは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、第一級、二級および三級のアミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、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、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、トロメタミンなどである。

【0046】

また、本発明化合物にカルボン酸（-COOH）またはアルコ - ル基が存在する場合、カルボン酸誘導体の医薬的に許容されるエステル、例えば、メチル、エチル、もしくはピバロイルオキシメチルなど、またはアルコ - ルのアシル誘導体、例えば、酢酸エステルもしくはマレイン酸エステルを採用し得る。徐放製剤またはプロドラッグ製剤として使用するべく溶解度および加水分解特性を変えるための当業界で公知のエステルおよびアシル基も含まれる。

構造式（I）で示される化合物の溶媒和物、特に、水和物も同様に本発明に包含される。

本発明の例として、実施例および本明細書に開示された化合物の使用がある。

【0047】

本発明の化合物は、哺乳動物などの患者におけるジペプチジルペプチダ - ゼ - IV 酵素を阻害する方法であって、かかる阻害を必要とする患者に該化合物の有効量を投与することを特徴とする方法において有用である。本発明はジペプチジルペプチダ - ゼ - IV 酵素活性の阻害剤として本明細書に開示した化合物の使用に関するものである。

ヒトなどの霊長類の他に、各種の他の哺乳類を本発明方法に従って治療することができる。例えば、哺乳類として、限定されるものではないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、げっ歯類（マウスなど）などの種が治療可能である。しかし、該方法は鳥類などの他の種（例えば、ニワトリ）でも実施し得る。

【0048】

本発明はさらにヒトおよび動物におけるジペプチジルペプチダ - ゼ - IV 酵素活性を阻害する医薬の製造方法であって、本発明化合物と医薬的に許容される担体または賦形剤とを組み合わせることを特徴とする方法に関するものである。より詳しくは、本発明は哺乳類

10

20

30

40

50

における高血糖症、ⅠⅠ型糖尿病、肥満、および脂質障害からなる群より選択される症状の治療に使用する医薬の製造における構造式(Ⅰ)で示される化合物の使用を目的とする；ただし、脂質障害は異常脂血症、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、および高LDLからなる群より選択される。

【0049】

本発明の方法で治療される患者は、一般に、ジペプチジルペプチダゼ-ⅠⅤ酵素活性の阻害が望まれる哺乳動物、好ましくはヒト(男性または女性)である。「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師またはその他の臨床関係者が求める組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する当該化合物の量をいう。

【0050】

本明細書にて使用される「組成物」という用語は、特定量の特定の成分を含有してなるもの、および特定量の特定の成分の組合わせから、直接又は間接的に生じる任意のものをいう。医薬組成物に関連するかかる用語は、1種以上の有効成分と担体を構成する1種以上の不活性成分を含むものを包含するのみではなく、任意の2種以上の成分の組合せ、錯化又は凝集から直接的又は間接的に得られる任意のもの、1種以上の成分の解離から直接的又は間接的に得られる任意のもの、又は、1種以上の成分の別のタイプの反応若しくは相互作用から直接的又は間接的に得られる任意のものも包含することが意図されている。従って、本発明の医薬組成物は、本発明化合物と製薬上許容される担体を混合して作製される任意の組成物を包含する。「製薬上許容される」は、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合性を有し且つ該製剤を受けるレシピエントに対して害を有してはならないことを意味する。

用語「投与(administration)」及び/又は化合物を「投与する(administering)」は、治療を必要とする個体に本発明化合物又は本発明化合物のプロドラッグを提供することを意味する。

【0051】

本発明による化合物のジペプチジルペプチダゼ-ⅠⅤ酵素活性の阻害剤としての用途は、当業界で公知の方法によって示すことができる。阻害定数は以下のように決定する。DPP-ⅠⅤによって開裂して蛍光性AMC脱離基を放出する基質Gly-Pro-AMCを用いて、連続蛍光分析アッセイを行う。この反応を表記する動力学的パラメータは以下のおりである： $K = 50 \mu\text{M}$ ； $k_{\text{cat}} = 75 \text{ s}^{-1}$ ； $k_{\text{cat}}/K_m = 1.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。代表的反応では総反応容量100 μl につき、約50 pMの酵素、50 μM のGly-Pro-AMCおよびバッファ(100 mM-HEPES、pH 7.5、0.1 mg/ml BSA)を含む。AMCの放出は励起波長360 nm、発光波長460 nmを用いて、96穴プレート蛍光測定器により連続的にモニタする。これらの条件下で、25、30分間に約0.8 μM のAMCが産生される。この検討に使用される酵素は、バキュロウイルス発現系(Bac-To-Bac、ギブコBRL)にて産生される可溶性(膜透過領域と細胞質エクステンションは除外)ヒトタンパク質とした。Gly-Pro-AMCおよびGLP-1の加水分解の動力学的定数は、元の酵素の文献値と一致することが判明した。化合物についての解離定数を測定するために、阻害剤のDMSO溶液を、酵素と基質を含む反応物に加えた(DMSO最終濃度は1%)。実験はすべて上記の標準的反応条件を用いて室温で実施した。解離定数(K_i)を決定するために、反応速度は競合的阻害のミカエリス-メントンの等式に非直線回帰させることにより適合させた。解離定数を再現する際の誤差は、一般に2倍より下回る。

【0052】

とりわけ、以下の例に示す化合物は、上記のアッセイ法においてジペプチジルペプチダゼ-ⅠⅤ酵素を阻害する際に活性を示し、一般にその IC_{50} は約1 μM 未満である。このような結果はジペプチジルペプチダゼ-ⅠⅤ酵素活性の阻害剤として使用した場合のそれらの化合物が固有の活性を有することを示している。

【0053】

ジペプチジルペプチダゼ-ⅠⅤ酵素(DPP-ⅠⅤ)は、広範囲の生物学的機能に関

10

20

30

40

50

係している細胞表面タンパク質である。それは幅広い組織分布（腸、腎臓、肝臓、膵臓、胎盤、胸腺、脾臓、表皮細胞、脈管内皮、リンパ様および骨髄細胞、血清）、および別個の組織および細胞型発現レベルを有する。DPP-IVはT細胞活性化マーカーCD26に一致し、インビトロで多くの免疫調節、内分泌、および神経性ペプチドを切断し得る。このことはヒトまたは他の種における様々な疾患過程におけるこのペプチダゼの潜在的な役割を示唆している。

従って、対象化合物は以下の疾患、障害および症状の予防または治療方法において有用である。

【0054】

II型糖尿病および関連障害：インクレチンGLP-1およびGIPがDPP-IVによりインビボで迅速に不活性化されることは、すでに確立されている。DPP-IV(-/-)欠損マウスによる研究と予備的な臨床試験は、DPP-IVの阻害がGLP-1とGIPの定常状態濃度を上昇させ、その結果、グルコース耐性を改善することを示している。GLP-1およびGIPと同様に、グルコースの調節に関わる他のグルカゴン属のペプチドもまたDPP-IV（例えば、PACAP）により不活性化されると思われる。DPP-IVによるこれらペプチドの不活性化は、グルコースの恒常性において役割を果たし得る。それ故、本発明のDPP-IV阻害剤は、II型糖尿病の治療に、またしばしばII型糖尿病に伴う幾つもの症状、例えば、症候群X（代謝症候群としても知られる）、反応性低血糖症、および糖尿病性異常脂血症などの治療および予防に用途を有する。以下に検討する肥満は本発明化合物により治療に应答し得るII型糖尿病とともに認められる場合が多い別の症状である。

【0055】

以下の疾患、障害および症状はII型糖尿病に関連があり、従って、本発明化合物による処置により、治療、管理、またはある場合には予防し得る：（1）高血糖症、（2）低耐糖能、（3）インスリン耐性、（4）肥満、（5）脂質障害、（6）異常脂血症、（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およびその続発症、（13）血管再狭窄、（14）過敏性腸症候群、（15）クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、（16）他の炎症性症状、（17）膵臓炎、（18）腹部肥満、（19）神経変性疾患、（20）網膜症、（21）腎症、（22）末梢神経障害、（23）症候群X、（24）卵巣アンドロゲン過多症（多嚢胞性卵巣症候群）、およびその他のインスリン耐性が構成要素である障害。代謝症候群としても知られる症候群Xにおいては、肥満がインシュリン耐性、糖尿病、異常脂血症、高血圧、および心臓血管系のリスク増大を促進すると考えられる。従って、DPP-IVの阻害剤はこの症状と関連する高血圧の治療にも有用であり得る。

【0056】

肥満：DPP-IVの阻害剤は肥満の治療に有用であり得る。これは食物の取り込みと胃内が空になることに対して、GLP-1およびGLP-2に阻害作用が観察されたことに基づいている。ヒトにGLP-1を外部から投与すると食物の取り込みが有意に低下し、胃の空になるのが遅くなる（Am. J. Physiol., 277: R910 - R916 (1999)）。ラットおよびマウスにGLP-1をICV投与すると食物の取り込みに対し強い効果がある（Nature Medicine, 2: 1254 - 1258 (1996)）。この摂食阻害はGLP-1R(-/-)マウスでは観察されないが、このことはこれらの作用が脳のGLP-1レセプターを介して介在していることを示している。GLP-1と同様に、GLP-2もDPP-IVにより調節されていると思われる。GLP-2をICV投与すると、GLP-1で観察された効果と同様に、食物の取り込みを阻害する（Nature Medicine, 6: 802 - 807 (2000)）。さらに、DPP-IV欠損マウスでの研究は、これらの動物が食餌誘発肥満および関連する病因（例えば、高インスリン血症）に抵抗することを示唆している。

【0057】

心臓血管系疾患：GLP-1は急性心筋梗塞後の患者に投与すると、左心室機能が改善

され、一次血管形成術後の死亡率を低下させる有益性のあることが示されている (Circulation, 109: 962 - 965 (2004))。G L P - 1 の投与は、拡張性心筋症と虚血性誘発左心室機能不全をもつイヌの左心室収縮機能不全の治療にも有用であり、従って、心不全患者の治療に有用であることを証明し得る (US2004/0097411)。D P P - I V の阻害剤は内因性 G L P - 1 を安定化する能力を介して同様の効果を示すと期待される。

【 0 0 5 8 】

成長ホルモン欠乏症：D P P - I V の阻害は、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、すなわち成長ホルモン放出因子 (G R F) が、インビボで D P P - I V 酵素により切断されるという仮説に基づいて、成長ホルモン欠乏症の治療に有用であり得る (WO 00/56297)。以下のデータは G R F が内因性の基質であるという証拠を提供する：(1) G R F がインビトロで効率的に切断されて不活性な G R F [3 - 4 4] を生成する (BBA 1122: 147 - 153 (1992))；(2) G R F は血漿中で急速に分解されて G R F [3 - 4 4] となる；これは D P P - I V の阻害剤・ジプロチン (diprotin) A により予防される；および (3) G R F [3 - 4 4] はヒト G R F トランスジェニック・ブタの血漿に見出される (J. Clin. Invest., 83: 1533 - 1540 (1989))。従って、D P P - I V の阻害剤は成長ホルモン分泌促進剤について考慮されている同じスペクトルの適応に有用であり得る。

10

【 0 0 5 9 】

腸の損傷：腸損傷の治療に D P P - I V 阻害剤を使用する可能性は、グルカゴン様ペプチド - 2 (G L P - 2) (恐らく D P P - I V の内在性基質) が腸の上皮に栄養効果を示し得るとい研究結果が示唆する (Regulatory Peptides, 90: 27 - 32 (2000))。G L P - 2 の投与はげっ歯類の小腸質量を増加させ、大腸炎および腸炎のげっ歯類モデルにおいて腸損傷を減弱させる。

20

【 0 0 6 0 】

免疫抑制：D P P - I V の阻害は免疫応答の変調に有用であり、これは T 細胞の活性化とケモカインのプロセッシングに D P P - I V 酵素を使用する研究と、インビトロ疾患モデルでの D P P - I V 阻害剤の効力に基づくものである。D P P - I V は活性化免疫細胞の細胞表面マ - カ - である C D 2 6 に一致することが示されている。C D 2 6 の発現は免疫細胞の分化と活性化状態により調節される。C D 2 6 は T 細胞活性化のインビトロモデルにおいて同時刺激性分子として機能することが一般に受け容れられている。多くのケモカインが末尾から 2 番目の位置にプロリンを含み、非特異的アミノペプチダ - ゼによる分解からそれらを保護すると思われる。これらの多くはインビトロで D P P - I V により加工処理されることが示されている。いくつかの事例 (ランテス (RANTES)、L D 7 8 - ベータ、M D C、エオタキシン、S D F - 1 アルファ) で、化学走化性とシグナル伝達アッセイにおいて、切断が結果として活性の変化を生じる。レセプタ - の選択性もまた一部の事例 (ランテス) で変化していると思われる。多くのケモカインの複数の N - 末端短小化形状が、D P P - I V 加水分解の予測産物など、インビトロ細胞培養系で同定されている。

30

【 0 0 6 1 】

D P P - I V の阻害剤は移植と関節炎の動物モデルで効果的な免疫抑制剤であることが示されている。D P P - I V の非可逆的阻害剤であるプロジピン (Pro - Pro - ジフェニル - ホスホネ - ト) は、ラットの心臓同種間移植の生存率を 7 日から 1 4 日に二倍とすることが示されている (Transplantation, 63: 1495 - 1500 (1997))。D P P - I V 阻害剤は、ラットにおいてコラ - ゲンとアルキルジアミン誘発関節炎の試験を受け、このモデルで後肢足蹠膨張を統計的に有意に減弱させることを示した (Int. J. Immunopharmacology, 19:15 - 24 (1997) および Immunopharmacology, 40: 21 - 26 (1998))。D P P - I V は多くの自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、グレ - ビス病、および橋本甲状腺炎などにおいてアップレギュレ - トされる (Immunology Today, 20: 367 - 375 (1999))。

40

【 0 0 6 2 】

H I V 感染：H I V 細胞の侵入を阻止する多くのケモカインが D P P - I V の基質であ

50

る可能性があることから、DPP - IVの阻害はHIV感染またはAIDSの治療または予防に有用となり得る (Immunology Today, 20: 367 - 375 (1999))。SDF - 1アルファの場合には、切断が抗ウイルス活性を低下させる (PNAS, 95: 6331 - 6 (1998))。従って、DPP - IVの阻害によるSDF - 1アルファの安定化はHIVの感染性を低下させることが期待されるものと考えられる。

造血：DPP - IVが造血に関与し得ることから、DPP - IVの阻害は造血の治療または予防に有用であり得る。DPP - IVの阻害剤、Val - Boro - Proはシクロホスファミド誘発好中球減少症のマウスモデルにおいて、造血を促進した (WO 99/56753)。

【 0 0 6 3 】

神経障害：各種の神経プロセスで示唆される多くのペプチドがインビトロでDPP - IVにより切断されることから、DPP - IVの阻害は各種の神経障害または精神障害の治療または予防に有用であり得る。従って、DPP - IVの阻害剤は神経障害の治療において治療上有効であり得る。エンドモルフィン - 2、ベ - タ - カソモルフィン、およびサブスタンスPはすべてDPP - IVに対するインビトロの基質であることが明らかになっている。いずれの場合も、インビトロ切断が非常に効率的であり、 k_{cat}/K_m が、約 $10^6 M^{-1}s^{-1}$ 以上である。ラットの電気ショック・ジャンプの無痛覚試験モデルにおいて、DPP - IVの阻害剤は外来エンドモルフィン - 2の存在とは無関係に有意な効果を示した (Brain Research, 815: 278 - 286 (1999))。DPP - IV阻害剤の神経保護および神経再生作用は、毒性刺激細胞死から運動ニューロンを保護する阻害剤の能力、MPTPと同時に投与したときのド - パミン作用性ニューロンの線条体神経支配を保護する能力、およびMPTP処置に従う治療様式で与えたときの線条体神経支配密度の回復を促進する能力などによっても証明された [参照：Yong - Q. Wu, et al., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase - IV In Vitro and In Vivo," (インビトロおよびインビボにおけるジペプチジル・ペプチダ - ゼ - IV阻害剤の神経保護作用) Int . Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26 - 29, 2002 (ベルリン、ドイツ)]。

【 0 0 6 4 】

不安：生来DPP - IVを欠損するラットは抗不安薬の表現型をもつ (WO 02/34243; Karl et al., Physiol. Behav. 2003)。DPP - IV欠損マウスは挙動テスト装置 (porso It) および明暗モデルを用いると、抗不安薬の表現型を示す。従って、DPP - IVの阻害剤は不安と関連する障害の治療に有用であることを証明し得る。

記憶と認識力：GLP - 1アゴニストは、デュアリングら (During et al. Nature Med. 9:1173 - 1179 (2003)) が証明するように、学習モデル (受動回避、モリス水中迷路) および神経損傷モデル (カイニン酸誘発神経アポト - シス) において活性である。その結果は学習と神経保護におけるGLP - 1に対する生理的役割を示唆している。DPP - IV阻害剤によるGLP - 1の安定化は同様の効果を示すと期待される。

【 0 0 6 5 】

心筋梗塞：GLP - 1は急性心筋梗塞後の患者に投与したとき有益であることが示されている (Circulation, 109: 962 - 965 (2004))。DPP - IV阻害剤は内因性のGLP - 1を安定化するその能力を介して同様の効果を示すと期待される。

腫瘍侵入と転移：DPP - IVの阻害は腫瘍侵入および転移の治療または予防に有用であり得る；その理由は、DPP - IVを含む数種のエクソペプチダ - ゼ発現の上昇または低下が、正常細胞の悪性表現型への変換に際して観察されるからである (J. Exp. Med., 190: 301 - 305 (1999))。これらタンパク質のアップ - またはダウン - レギュレーションは組織と細胞型に特異的であると思われる。例えば、上昇したCD26 / DPP - IVの発現が、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、および乳癌に観察される。従って、DPP - IV阻害剤はかかる癌の治療に用途を有し得る。

【 0 0 6 6 】

良性前立腺肥大症 (BPH)：上昇したDPP - IVの活性がBPH患者からの前立腺

10

20

30

40

50

組織に認められたことから、D P P - I Vの阻害は良性前立腺肥大症の治療に有用であり得る (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333 - 338 (1992))。

精子運動性 / 男性避妊 : D P P - I Vの阻害は精子の運動性を変化させるために、また男性の避妊に有用であり得る ; その理由は、精液において、前立腺細胞体、精子の運動にとって重要な前立腺由来の細胞小器官が非常に高いレベルのD P P - I V活性を有するからである (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333 - 338 (1992))。

【 0 0 6 7 】

歯肉炎 : D P P - I Vの活性が歯肉嚢液に見出され、ある研究において歯周病の重症度と相関があったことから、D P P - I Vの阻害は歯肉炎の治療に有用であり得る (Arch. Oral Biol., 37: 167 - 173 (1992))。

骨粗しょう症 : G I P レセプタ - が骨芽細胞に存在することから、D P P - I Vの阻害は骨粗しょう症の治療または予防に有用であり得る。

【 0 0 6 8 】

本発明化合物は1種以上の以下の症状または疾患を治療または予防する上で用途を有する : (1) 高血糖症、(2) 低耐糖能、(3) インスリン耐性、(4) 肥満、(5) 脂質障害、(6) 異常脂血症、(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およびその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 過敏性腸症候群、(15) クロ - ン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(16) 他の炎症性症状、(17) 膵臓炎、(18) 腹部肥満、(19) 神経変性疾患、(20) 網膜症、(21) 腎症、(22) 末梢神経障害、(23) 症候群X、(24) 卵巣アンドロゲン過多症 (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) 神経障害、(29) 腫瘍転移、(30) 良性前立腺肥大症、(32) 歯肉炎、(33) 高血圧、(34) 骨粗しょう症、およびD P P - I Vの阻害により治療または予防し得るその他の症状。

【 0 0 6 9 】

対象化合物はさらに他の薬剤との併用で、上記の疾患、障害および症状を予防または治療する方法において有用である。

本発明化合物は、1種以上の他の薬物と組合わせて使用し得るものであり、式 (I) の化合物または他の薬物が用途を有し得る疾患または症状の治療、予防、抑制または回復において使用し得る ; この場合、薬物同士の組合わせは単独使用よりもより安全で効果的である。かかる他の薬物はそのために使用される共通の経路および量で、式 (I) の化合物と同時に、または連続して投与することができる。式 (I) の化合物を1種以上の他の薬物と同時に使用する場合は、かかる他の薬物と式 (I) の化合物を含有する単位投与形態の医薬組成物が好適である。しかし、併用療法はまた式 (I) の化合物と1種以上の他の薬物を異なる重なり合うスケジュールで投与する治療法も包含する。1種以上の他の有効成分と組合わせて使用する場合、本発明化合物と他の有効成分は、それぞれ単独で使用する場合よりも低用量で使用し得ると考えられる。従って、本発明の医薬組成物は式 (I) の化合物に加えて、1種以上の他の有効成分を含む組成物も包含する。

【 0 0 7 0 】

式 (I) で示される化合物と組合わせて投与し得る他の有効成分、および別個にまたは同じ医薬組成物のどちらにおいても投与し得る他の有効成分の例は、以下のとおりであるが、これらに限定されるものではない :

(a) 他のジペプチジルペプチダ - ゼ I V (D P P - I V) 阻害剤 ;

(b) インスリン増感剤、例えば、(i) P P A R アゴニスト、例えば、グリタゾン類 (例、トログリタゾン (troglitazone) ピオグリタゾン (pioglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、MCC - 555、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、バラグリタゾン (balaglitazone) など) および他のP P A Rリガンド、例えば、PPAR / 二重アゴニスト、例えば、KRP - 297、ムラグリタザ - ル (muraglitazar)、ナベグリタザ - ル (naveglitazar)、ガリダ (Galida)、TAK - 559、およびP P A R アゴニスト、例えば、フェノ

10

20

30

40

50

フィブリン酸 (fenofibric acid) 誘導体 (ゲムフィブロジル (gemfibrozil)、クロフィブレ - ト (clofibrate)、フェノフィブレ - ト (fenofibrate) およびベザフィブレ - ト (bezafibrate))、(ii) ビグアニド、例えば、メトホルミンおよびフェンホルミン、および (iii) プロテイン・チロシン・ホスファタ - ゼ - 1 B (PTP - 1B) 阻害剤；

【 0 0 7 1 】

(c) インスリンまたはインスリン模倣薬；

(d) スルホニルウレアおよび他のインスリン分泌促進剤、例えば、トルブタミド、グリプリド、グリピジド、グリメピリドおよびメグリチニド、例えば、ナテグリニド (nateglinide) およびレパグリニド (repaglinide)；

(e) a - グルコシダ - ゼ・阻害剤 (アカルボ - スおよびミグリト - ル (miglitol))

10

；
(f) WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088、およびWO 00/69810 に開示されたようなグルカゴン・レセプタ - ・アンタゴニスト；

(g) G L P - 1、G L P - 1 類似体または模倣薬、および G L P - 1 レセプタ - アゴニスト、例えば、エキセンジン - 4 (exendin - 4) (エキセナチド (exenatide))、リラグルチド (liraglutide) (NN - 2211)、CJC - 1131、LY - 307161、およびWO 00/42026 および WO 00/59887 に開示されているもの；

(h) G I P および G I P 模倣薬、例えば、WO 00/58360 に開示されているもの、および G I P レセプタ - アゴニスト；

(i) P A C A P、P A C A P 模倣薬、および P A C A P レセプタ - アゴニスト、例えば、WO 01/23420 に開示されているもの；

20

【 0 0 7 2 】

(j) コレステロ - ル低下剤、例えば、(i) H M G - CoA 還元酵素阻害剤 (ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン (pravastatin)、セリバスタチン (cerivastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、およびロスバスタチン (rosuvastatin)、および他のスタチン類)、(ii) キレ - ト化剤 (コレステラミン、コレステポ - ル、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチルアルコ - ル、ニコチン酸またはその塩、(iv) P P A R アゴニスト、例えば、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 - ト (clofibrate)、フェノフィブレ - ト (fenofibrate) およびベザ

30

【 0 0 7 3 】

(k) P P A R d アゴニスト、例えば、WO 97/28149 に開示されているもの；

(l) 抗肥満化合物、例えば、フェンフルラミン (fenfluramine)、デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フェンテルミン (phentermine)、シブトラミン (sibutramine)、オルリスタット (orlistat)、ニュー - ロペプチド Y₁ または Y₅ アンタゴニスト、C B 1 レセプタ - ・インパ - ス・アゴニストおよびアンタゴニスト、 β 3 アドレナリン作動性レセプタ - アゴニスト、メラノコルチン - レセプタ - アゴニスト、取分け、メラノコルチン - 4 ・レセプタ - アゴニスト、グレリン (ghrelin) アンタゴニスト、ボンベシン (bombesin) レセプタ - アゴニスト (例えば、ボンベシン・レセプタ - ・サブタイプ - 3 アゴニスト)、およびメラニン - 濃縮性ホルモン (MCH) レセプタ - アンタゴニスト；

40

【 0 0 7 4 】

(m) 回腸胆汁酸トランスポ - タ - ・阻害剤；

(n) 炎症症状に使用することを企図した薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、グルココルチコイド、アズルフィジン、および選択性シクロオキシゲナ - ゼ - 2 (COX - 2) インヒビタ - ；

50

(o) 降圧剤、例えば、ACEインヒビタ - (エナラプリル、リジノプリル、カプトプリル、キナプリル、タンドラプリル)、A-IIレセプタ - ・ブロッカ - (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、およびエプロサルタン)、ベ - タブロッカ - およびカルシウムチャンネル・ブロッカ - ;

(p) グルコキナ - ゼ活性化因子 (GKA)、例えば、WO 03/015774 に開示されたもの;

(q) 11 - ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナ - ゼ1型のインヒビタ - 、例えば、USP 6,730,690 に開示されているもの;

(r) コレステルエステル・トランスファ - タンパク質 (CETP) のインヒビタ - 、例えば、トルセトラピブ (torcetrapib); および

(s) フルクト - ス1,6 - ビスホスファタ - ゼのインヒビタ - 、例えば、USP6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; および 6,489,476 に開示されているもの。

【0075】

構造式 (I) で示される化合物と組合わせ得るジペプチジルペプチダ - ゼIVインヒビタ - は、WO 02/076450 (2002.10.3); WO 03/004498 (2003.1.16); WO 03/004496 (2003.1.16); EP 1 258 476 (2002.11.20); WO 02/083128 (2002.10.24); WO 02/062764 (2002.8.15); WO 03/000250 (2003.1.3); WO 03/002530 (2003.1.9); WO 03/002531 (2003.1.9); WO 03/002553 (2003.1.9); WO 03/002593 (2003.1.9); WO 03/000180 (2003.1.3); WO 03/082817 (2003.10.9); および WO 03/000181 (2003.1.3) に開示されているインヒビタ - である。具体的なDPP - IVインヒビタ - 化合物は、イソロイシン・チアゾリディド (P32/98); NVP - DPP - 728; LAF 237; P93/01; およびBMS 477118 である。

【0076】

構造式 (I) で示される化合物と組合わせ得る抗肥満化合物は、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Y₁またはY₅アンタゴニスト、カンナビノイドCB1レセプタ - アンタゴニストもしくはインパ - ス・アゴニスト、メラノコルチン - レセプタ - アゴニスト、取分け、メラノコルチン - 4・レセプタ - アゴニスト、グレリン・アンタゴニスト、ボンベシン・レセプタ - アゴニスト、およびメラニン - 濃縮性ホルモン (MCH) レセプタ - アンタゴニストである。構造式 (I) で示される化合物と組合わせ得る抗肥満化合物についての総説は、文献 (S. Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity (食事抑制剤の最近の進歩: 肥満治療の有力な治療戦略)" Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677 - 1692(2001); D. Spanwick and K. Lee, "Emerging antiobesity drugs (抗肥満薬の出現)" Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217 - 237 (2003); and J.A. Fernandez - Lopez, et al., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity (肥満治療の薬理学的的方法)" Drugs, 62: 915 - 944 (2002)) を参照されたい。

【0077】

構造式 (I) で示される化合物と組合わせ得る神経ペプチドY₅アンタゴニストは、USP 6,335,345 (2002.1.1) および WO 01/14376 (2001.3.1) に開示されたものである; 具体的な化合物は、GW 59884A; GW569180A; LY366377; および CGP - 71683Aである。

式 (I) で示される化合物と組合わせ得るカンナビノイドCB1レセプタ - アンタゴニストは、PCT 公開 WO 03/007887; USP 5,624,941 (リモナバント (rimonabant)), PCT 公開 WO 02/076949 (SLV - 319など); USP 6,028,084; PCT 公開 WO 98/41519; PCT 公開 WO 00/10968; PCT 公開 WO 99/02499; USP5,532,237; USP 5,292,736; PCT 公開 WO 03/086288; PCT公開 WO 03/087037; および PCT 公開 WO 04/048317に開示されたものである。

【0078】

構造式 (I) で示される化合物と組合わせ得るメラノコルチン・レセプタ - ・アゴニストは、WO 03/009847 (2003.2.6); WO 02/068388 (2002.9.6); WO 99/64002 (1999.12.16)

10

20

30

40

50

;WO 00/74679 (2000.12.14); WO 01/70708 (2001.9.27); およびWO 01/70337 (2001.9.27) に開示されているもの、ならびに J.D. Speake et al., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists (メラノコルチン-4レセプター-アゴニストの開発における最近の進歩)" Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002) に開示されているものである。

糖尿病治療のためにグルコキナーゼ (GKA) の安全で有効な活性化因子の潜在的な用途については、文献 (J. Grimsby et al., "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy (グルコキナーゼのアロステリック活性化因子: 糖尿病治療における潜在的な役割)" Science, 301: 370-373 (2003)) で考察されている。

10

【0079】

本発明化合物を1種以上の他の薬物と同時に使用する場合には、本発明化合物に加えてかかる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は、本発明化合物に加えて、1種以上の他の有効成分をも含有する組成物を包含する。

本発明化合物と第二の有効成分との重量比は、各成分の有効用量で変わり得るし、またそれに左右される。一般には、それぞれの有効用量を使用する。従って、例えば、本発明化合物を別の薬剤と組み合わせる場合、本発明化合物と他の薬剤の重量比は、一般に、約1000:1~約1:1000の範囲、好ましくは、約200:1~1:200の範囲にある。本発明化合物と他の有効成分との組み合わせも、一般には上記の範囲内であるが、それぞれの事例において、各有効成分の有効用量を使用すべきである。

20

【0080】

かかる組み合わせにおいて、本発明化合物と他の活性薬剤は別々に、または一緒にして投与することができる。さらに、一方の要素の投与は他の薬剤の投与に先立って、または同時に、またはその後であってもよい。

本発明化合物は経口、非経口 (例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射または注入、皮下注射、または移植)、吸入スプレ-により、鼻腔内、膈内、直腸、舌下、または局所投与経路により投与可能であり、また単独または一緒にして、各投与経路に適した常套の非毒性の医薬的に許容される担体、佐剤および媒体を含有する適当な投与単位製剤に製剤化し得る。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加えて、本発明化合物はヒトでの使用に有効である。

30

【0081】

本発明化合物投与のための医薬組成物は、簡便には投与用量単位の形状で提供され、製薬業界で周知のいずれかの方法により調製することができる。いずれの方法にも、1以上の補助成分を構成する担体と有効成分とを組み合わせるステップを含んでいる。医薬組成物は通常、有効成分を液体担体もしくは微粉碎固体担体またはその両方と均一かつ十分に混和し、必要に応じて、得られた物を所望の製剤に成形することで製造される。医薬組成物には、対象の活性化化合物を、疾患のプロセスまたは状態に対して所望の効果を発揮するだけの量で含有させる。本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、所定量で所定の成分を含有する製品、ならびに直接もしくは間接に所定の成分を所定量で組み合わせることで得られる製品を含むものである。

40

【0082】

有効成分を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トロ-チ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤などの経口用に適した剤形とすることができる。経口投与用組成物は、医薬組成物の製造に関して、当業者に公知のいずれかの方法によって、製造することができ、そのような組成物には、甘味剤、芳香剤、着色剤および保存剤からなる群より選択される1種以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目および風味が良い製剤を提供することができる。錠剤は錠剤の製造に適する、無毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合で有効成分を含む。これらの賦形剤には、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクト-ス、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤; コ-ンスタ-

50

チ、またはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴムなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤などがあり得る。錠剤はコ-ティングを施さないでもよいし、または公知の方法によって、コ-ティングを施して、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長時間作用が持続するようにしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を用いることができる。これらはさらに、文献（USP 4,256,108；4,166,452；および4,265,874）記載の方法によりコ-ティングし、徐放用の浸透圧性治療用錠剤を製剤化することができる。

【0083】

経口投与用製剤は、有効成分を例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混和した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分を水、または、例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリ-ブ油などの油系媒体と混和した軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

10

【0084】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤と混和した形で活性材料を含む。そのような賦形剤には、カルボキシメチルセルロ-スナトリウム、メチルセルロ-ス、ヒドロキシプロピルメチルセルロ-ス、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤がある。分散剤または湿展剤には、レシチンなどの天然ホスファチド、あるいは例えばポリオキシエチレンステアレ-トなどのアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、またはヘプタデカエチレンオキシセタノ-ルなどのエチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコ-ルとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビト-ルモノオレエ-トなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシト-ルから誘導される部分エステルとの縮合生成物、または例えばポリエチレンソルビタンモノオレエ-トなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシト-ル無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物があり得る。水系懸濁液には、例えばp-ヒドロキシ安息香酸のエチルもしくはn-プロピルエステルなどの1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上の香味剤、ショ糖もしくはサッカリンなどの1以上の甘味剤を含有させることもできる。

20

【0085】

油性懸濁液は、例えば、落花生油、オリ-ブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油に有効成分を懸濁することにより製剤化し得る。油性懸濁液は、例えば、蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコ-ルなどの増粘剤を含有させることができる。上記のような甘味剤および芳香剤を添加して、風味のよい経口製剤とすることができる。これらの組成物はアスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

30

【0086】

水を加えることで水系懸濁液を調製する上で好適な分散性粉体および粒剤では、有効成分を、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および1以上の保存剤と混合する。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、前述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などのさらなる添加剤を存在させることもできる。

40

【0087】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形とすることもできる。油相は、オリ-ブ油もしくは落花生油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油、あるいはそれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤には、アカシアガムもしくはトラガカントガムなどの天然ガム；

例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド；ならびに、ソルビタンモノオレエ-トなどの脂肪酸とヘキシト-ル無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、および例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエ-トなどのエチレンオキサイドと前記部分エステルとの縮合生成物があり得る。乳濁液にはさらに、甘味剤および香味剤を含有さ

50

せることもできる。

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコ - ル、ソルビト - ルまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤化することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤ならびに香味剤および着色剤を含有させることもできる。

【 0 0 8 8 】

該医薬組成物は無菌の注射用水性または油脂性懸濁液の形状とすることができる。この懸濁液は公知の方法に従って、上記のこれら適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて製剤化することができる。無菌の注射用製剤は、非毒性の非経口投与可能な希釈剤または溶剤中の無菌注射可能な溶液または懸濁液、例えば、1,3 - ブタンジオ - ルの溶液とし得る。採用し得る許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル溶液および等張化塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として常套的に採用される。この目的のためには、味の薄い不揮発性油が、合成のモノ - またはジ - グリセリドを含めて採用し得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤調製での用途を見出す。

10

【 0 0 8 9 】

本発明化合物は薬物の直腸投与のために坐剤の形状でも投与し得る。これらの組成物は常温では固体であるが、直腸温度では液状となる適当な非刺激性成分と該薬物とを混合することにより調製され、従って直腸で融解して薬物を放出する。

局所使用のためには、本発明化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリ - 、溶液または懸濁液などが採用される（この適用を目的として、局所の適用は口腔洗浄剤およびうがい薬を包含する）。

20

本発明の医薬組成物および方法は、上記の病的症状の治療に通常適用される本明細書に記載の他の治療的に活性な化合物をさらに含有し得る。

【 0 0 9 0 】

ジベプチジルペプチダ - ゼ - I V 酵素活性の阻害を必要とする症状の治療または予防において、適切な投与量レベルは一般に患者の体重 1 k g 当たり 1 日約 0 . 0 1 ~ 5 0 0 m g であり、これを一回 ~ 数回の用量で投与し得る。好ましくは、投与量レベルは約 0 . 1 ~ 2 5 0 m g / k g / 日 ; より好ましくは約 0 . 5 ~ 約 1 0 0 m / k g / 日である。適当な投与量レベルは約 0 . 0 1 ~ 2 5 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 5 ~ 1 0 0 m g / k g / 日、または約 0 . 1 ~ 5 0 m g / k g / 日である。この範囲内で、投与量は 0 . 0 5 ~ 0 . 5 、 0 . 5 ~ 5 または 5 ~ 5 0 m g / k g / 日である。経口投与の場合、該組成物は好ましくは、 1 . 0 ~ 1 0 0 0 m g の有効成分、取分け、 1 . 0 、 5 . 0 、 1 0 . 0 、 1 5 . 0 、 2 0 . 0 、 2 5 . 0 、 5 0 . 0 、 7 5 . 0 、 1 0 0 . 0 、 1 5 0 . 0 、 2 0 0 . 0 、 2 5 0 . 0 、 3 0 0 . 0 、 4 0 0 . 0 、 5 0 0 . 0 、 6 0 0 . 0 、 7 5 0 . 0 、 8 0 0 . 0 、 9 0 0 . 0 、 および 1 0 0 0 . 0 m g の有効成分を含む錠剤の形状で提供され、治療すべき患者の症状に応じて調整される。該化合物は一日 1 ~ 4 回の投与計画に基づき、好ましくは一日 1 回 ~ 2 回投与し得る。

30

【 0 0 9 1 】

糖尿病および / または高血糖症または高トリグリセリド血症または本発明化合物が適応とする他の疾患を治療または予防する場合、動物の体重 1 キログラム当たり約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の日用量で本発明化合物を投与するとき、好ましくは一日 1 回または一日 2 ~ 6 回の分割投与で、または持続放出の形状で与えるとき、一般に満足すべき結果が得られる。殆どの大型の哺乳動物の場合には、一日の総用量が約 1 . 0 m g ~ 1 0 0 0 m g 、好ましくは約 1 m g ~ 約 5 0 m g である。 7 0 k g のヒト成人の場合、一日の総用量は一般に約 7 m g ~ 約 3 5 0 m g である。この投与計画は最適な治療反応が提供できるように調整し得る。

40

【 0 0 9 2 】

しかし、理解されるべきことは、特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与の頻度は、採用した具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性と作用の長さ、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与様式と時間、排泄速度、薬物組み合わせ、特定症状

50

の重篤度、および宿主の受ける治療などの様々な因子により変わり、また左右されることである。

【 0 0 9 3 】

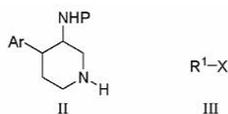
本発明化合物の合成による製造法を以下の反応工程図と実施例により説明する。出発原料は市販品として入手し得るか、または技術上既知の、もしくは本明細書にて説明する手法に従って、製造し得る。

本発明化合物は式(II)で示されるような中間体とハロゲン化ヘテロアリール(III)から、標準的カップリング結合条件と引き続き脱保護により製造し得る。これら中間体の製造は以下の反応工程図に記載する(ただし、Ar および R¹ は上記定義のとおりであり、X は Cl、Br、I、トリフレン、またはある種他の脱離基である; また P は適当な窒素保護基、例えば、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、および 9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)である)。

10

【 0 0 9 4 】

【 化 1 1 】



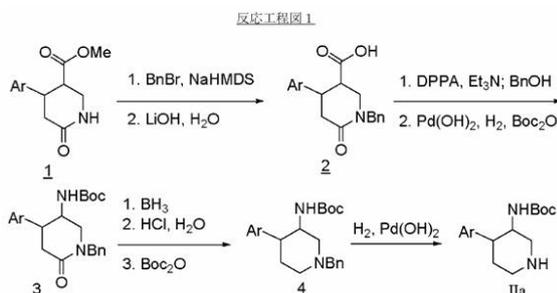
【 0 0 9 5 】

式(IIa)で示される化合物(ただし、PはBOCである)は、反応工程図1に記載した経路に従い、中間体(1)から製造し得る。ナトリウム・ヘキサメチルジシラザンなどの塩基によるラクタム(1)の脱プロトン化と、引き続き臭化ベンジルとの反応は、相当するN-ベンジルラクタムを提供する。そのメチルエステルを、例えば、水酸化リチウムで引き続き加水分解すると酸(2)を生じる。酸(2)を文献(D. A. Evans, et al. J. Org. Chem., 64: 6411 - 6417(1999))記載の条件に従いクルチウス転移反応に付すと、相当するカルバミン酸カルボキシベンジルを生じる; これをジ炭酸ジ-tert-ブチルの存在下に水素化条件下で脱保護して中間体(3)とする。ボランにより(3)を還元し、次いで酸性処理し、Boc誘導体として再保護し、(4)を得る。接触還元、例えば、水素ガスと水酸化パラジウム触媒によりベンジル保護基を除去すると中間体(IIa)を生じる。

20

【 0 0 9 6 】

【 化 1 2 】



30

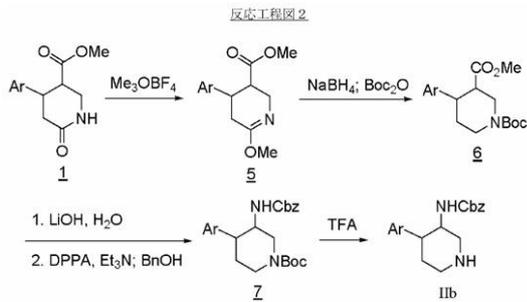
【 0 0 9 7 】

式(Ib)で示される化合物(ただし、PはCbzである)は、中間体(1)から反応工程図2に記載の経路に従って製造し得る。ラクタム(1)をメ-ルワイン試薬(テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム)で処理すると中間体(5)を生じる。(5)を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、アミンを、例えば、ジ炭酸ジ-tert-ブチルで保護するとN-Boc中間体(6)を生じる。エステル(6)加水分解し、次いで上記反応工程式1に記載したクルチウス転移条件に接触させて(7)とする。酸性条件下に脱保護すると化合物(IIb)を得る。

40

【 0 0 9 8 】

【化 1 3】

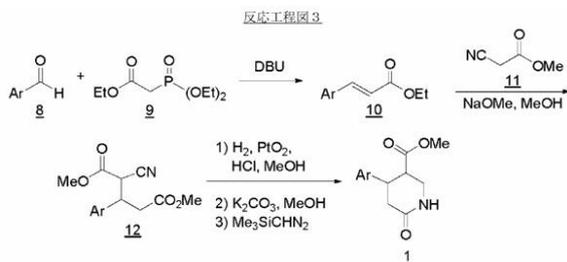


【 0 0 9 9 】

式 (1) で示される中間体は文献既知であるか、または当業者が習熟している各種方法により簡単に製造し得る。文献 (W. H. Moos et al., J. Org. Chem., 46: 5064 - 5074 (1981)) に記載されている 1 経路を反応工程図 3 で説明する。置換ベンズアルデヒド (8) を 1, 8 - ジアゾピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エンなどの塩基の存在下に、ホスホノ酢酸トリメチルもしくはトリエチル (9) で処理して、アリ - ルエノエ - ト (1 0) とする。ナトリウムメトキシドの存在下に、エノエ - ト (1 0) にシアノ酢酸メチルまたはエチル (1 1) を共役付加させて、各キラル中心での立体異性体の混合物として (1 2) を得る。 (1 2) のシアノ基を、例えば、水素ガスと白金 (IV) オキシド触媒による接触還元により還元してアミンを生成させ、これを塩基性メタノ - ルで処理して環化と立体異性体の平衡化を誘導し、トランスの立体異性体を優先させる。これに次いで中間体を、例えば、トリメチルシリルジアゾメタンにより再エステル化し、トランス異性体が優勢する化合物 1 を得る。

【 0 1 0 0 】

【化 1 4】

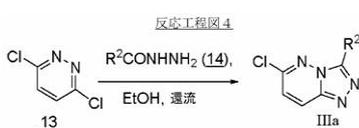


【 0 1 0 1 】

中間体 (III) は市販品として入手し得るか、文献既知であるか、または当業者が習熟している各種方法により簡単に製造し得る。中間体 (III a) は 3, 6 - ジクロロピリダジン (1 3) から、反応工程図 4 に説明するように、文献 (J. D. Albright, et. al. J. Med. Chem. 1981, 24, 592 - 600) 記載の経路の変法により製造し得る。アルキルまたはアリ - ルヒドラジド (1 4) (本品は市販品として入手し得るか、文献既知であるか、または当業者が習熟している各種方法 (K. M. Kahn, et. al. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 1381 - 1387) により簡単に製造し得る) をエタノ - ルなどの溶媒中で (1 3) と加熱し、クロロピリダジン縮合トリアゾ - ル (III a) (ただし、 R² は上記定義のとおりである) とする。

【 0 1 0 2 】

【化 1 5】



【 0 1 0 3 】

中間体 (III b) は、 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1 5) から、反応工程図 5 に説明するように、文献 (E. Luraschi, et. al. Il Farmaco. 1997, 52, 213 - 217) 記

10

20

30

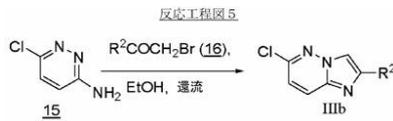
40

50

載の経路の変法により製造し得る。市販品として入手し得るか、文献既知である置換 α -プロモケトン (16) をエタノールなどの溶媒中、(15) と加熱してクロロピリダジン縮合イミダゾール (IIIb) (ただし、 R^2 は上記定義のとおりである) とする。

【0104】

【化16】



【0105】

中間体 (IIIc) は、6-クロロピリダジン-3-アミン (15) から、反応工程図6に説明するように、文献 (C. Avellana, et. al. J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 325-327) 記載の経路の変法により製造し得る。市販品として入手し得るか、文献既知である置換アセトアセテート (17) をベンジルアルコールなどの溶媒中、(15) と加熱してクロロピリダジン縮合ピリミドン (IIIc) (ただし、 R^2 は上記定義のとおりである) とする。

反応工程図6

【0106】

【化17】



【0107】

式 (I) で示される化合物は、反応工程図7に説明するように、上記の中間体 (II) と中間体 (III) (ただし、 X は Cl、Br、I、トリフレート、またはある種他の脱離基である；また R^1 は上記定義のように、未置換であるか、または1個以上の R^2 置換基が置換するヘテロアリール基である) から製造し得る。中間体 (III) は文献既知であるか、または業者が習熟している各種方法により簡単に製造し得る。中間体 (18) は文献 (L. Toma, et. al. J. Med. Chem. 2002, 45, 4011-4017 およびそこに記載された文献) に概略記載された手法に従い、(II) および (III) を一緒にして、トリエチルアミンまたは N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に、トルエン、 N,N -ジメチルホルムアミド (DMF)、またはエチレングリコールジメチルエーテル (DME) などの溶媒中、加熱することにより製造し得る。次いで、(18) の保護基を、例えば、Boc の場合、トリフルオロ酢酸またはメタノール性塩化水素で除去して所望のアミン (I) とする。あるいは、該保護基が Cbz の場合、酢酸中の臭化水素または接触還元により除去して所望のアミン (I) とし得る。生成物は、要すれば、結晶化、摩砕、調製用薄層クロマトグラフィ、バイオテジ (Biotage; 登録商標) 装置によるなどのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ、または HPLC により、不所望の副産物から精製する。逆相 HPLC により精製される化合物は相当する塩として単離され得る。中間体の精製は同じ方法で達成される。

【0108】

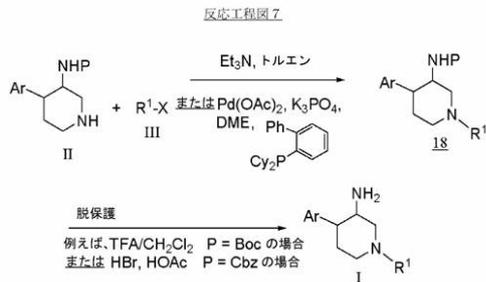
10

20

30

40

【化18】



【0109】

10

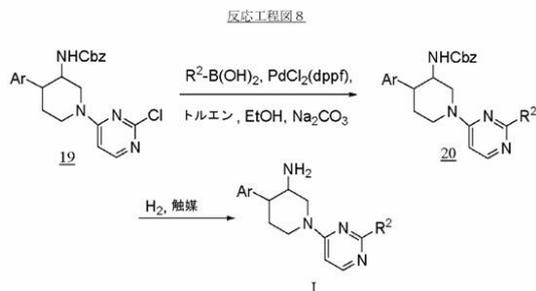
一部事例において、上記の反応工程図で説明した生産物（I）または合成中間体は、例えば、ArまたはR¹上の置換基の操作により、さらに修飾することができる。これらの操作は限定されるものではないが、還元、酸化、アルキル化、アリール化、アシル化、縮合、付加、環形成、および加水分解反応であり、これらは共通して当業者既知のものである。

そのような一例を反応工程図8で説明する。中間体（19）は反応工程図7に記載した熱条件を用いて、（IIb）と2,4-ジクロロピリミジンとの反応により製造し得る。中間体（19）の操作は（19）とホウ酸とのパラジウム触媒スズキ・カップリング反応により実施し、中間体（20）を生じる。（20）の脱保護は、例えば、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、水素ガスとパラジウム-炭素などの触媒との処理により実施し、化合物（I）（ただし、R²は上記定義のとおりである）とすることができる。

20

【0110】

【化19】



30

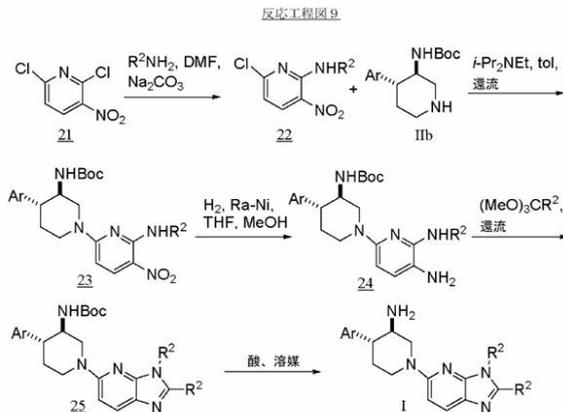
【0111】

かかる別の例を反応工程図9にて説明する。中間体（22）はDMFなどの溶媒中、炭酸ナトリウムなどの塩基と共に、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジンとメチルアミンなどの一級アミンとの反応により調製し得る。次いで、塩化物（22）を反応工程図7に記載した熱条件を用いて、（IIa）とカップル反応させ、アミノピリジン（23）とする。中間体（23）のさらなる操作は、例えば、水素ガスとラネ-ニッケル触媒でのニトロ基の還元により実施し、中間体（24）とする。次いで、イミダゾール（25）はジアミン（24）とトリメチルオルト酢酸などのオルトギ酸アルキルとを加熱することにより、製造し得る。（25）の脱保護は、例えば、メタノール、酢酸エチル、またはジクロロメタンなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸または塩酸などの酸で処理することにより実施し、化合物（I）（ただし、R²は上記定義のとおりである）とすることができる。

40

【0112】

【化20】



10

【0113】

一部の事例において、上記反応工程図を実施する順序は、反応を容易にするため、あるいは不所望の反応産物を回避するために変更することができる。以下の例示は本発明をさらに完全に理解してもらうために提供するものである。これらの例示は説明のためのみのものであり、如何なる方法でも本発明を制限するものと解釈すべきでない。

【0114】

【化21】



20

【0115】

trans - 6 - オキソ - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

工程 A : 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アクリル酸エチル

2,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド (10 g ; 62 mmol)、ホスホノ酢酸トリエチル (14 mL ; 70 mmol) およびテトラヒドロフラン (200 mL) からなる溶液に、1,8-ジアゾビスクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (11 mL ; 75 mmol) を加えた。この溶液を外気温で4時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮し、ヘキサン / 酢酸エチルの 10 : 1 溶液 (800 mL) に溶解した。得られる溶液を 1 N 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水 (それぞれ 200 mL) で順次洗浄した。有機相を次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させて粗製の油を得た。この粗製物質を次いでピオテ - ジ・ホリゾン (Biotage Horizon ; 登録商標) システム (シリカゲル、0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配) によるフラッシュ・クロマトグラフィ - により精製して、3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アクリル酸エチルを無色油として得た。¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) : 7.71 (d , J = 16.2 Hz , 1 H) , 7.37 (ddd , J = 17.1 , 8.7 , 1.8 Hz , 1 H) , 7.00 (ddd , J = 16.2 , 9.8 , 2.4 Hz , 1 H) , 6.46 (d , J = 16.2 Hz , 1 H) , 4.30 (q , J = 7.1 Hz , 2 H) , 1.36 (t , J = 7.1 Hz , 3 H) 。

30

40

【0116】

工程 B : 2 - シアノ - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ペンタン二酸ジメチル

ナトリウム・メトキシド (15 mL ; 64 mmol , 25 % / メタノール) とメタノール (200 mL) との溶液に、シアノ酢酸メチル (5.5 mL ; 62 mmol) を加え、その混合物を外気温で30分間攪拌した。この溶液に、工程 A の産物 (14 g ; 62 mmol) とメタノール (50 mL) を加え、得られる黄色混合物を6時間加熱還流した。次いでこの混合物に 1 N 塩酸水 (100 mL) を外気温で注意深く加えて反応停止させ、濃縮してメタノールを除去した。得られる混合物を酢酸エチル各 300 mL で3回抽出し、

50

有機相を合わせ、1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水（それぞれ100 mL）で順次洗浄した。有機相を次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粘稠油を得た。この粗製物質を次いでピオテ - ジ・ホリゾン（登録商標）システム（シリカゲル、0 ~ 25 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配）によるフラッシュ・クロマトグラフィ - により精製して、標題化合物を立体異性体の混合物として得た。¹H NMR（500MHz, CDCl₃）: 7.33 - 6.96 (m, 2 H), 4.23 - 3.93 (mの系列, 2 H), 3.81 - 3.67 (sの系列, 6 H), 3.05 - 2.84 (m, 2 H)。

【0117】

工程C: trans - 6 - オキソ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

メタノール（450 mL）に0 で塩化アセチル（30 mL）を注意しながら加え、得られる溶液を外気温で30分間攪拌した。得られる溶液を工程Bからの2 - シアノ - 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ペンタン二酸ジメチル（27 g ; 86 mmol）に加え、その反応混合物を50 psiの水素下、酸化白金(IV)（5.0 g）と20時間振盪した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、フィルタ - ケ - キをメタノールとジクロロメタンで洗った。合わせた濾液と洗液を濃縮し、次いで、炭酸カリウム（28 g、200 mmol）と共に、400 mLのメタノール / トルエン（1 : 1）に取り込んだ。得られる混合物を4時間加熱還流し、次いで0 に冷却し、溶液がpH試験紙で酸性となるまで1 N塩酸を注意しながら加えて反応を停止させた。次いで、得られる混合物を各300 mLのクロロホルム / イソプロピルアルコール（3 : 1）で6回抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水（300 mL）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて無色の固体を得た。この粗製物質をジエチルエ - テル / メタノール（1 : 1）500 mLに溶かし、0 に冷却した。この溶液にトリメチルシリルジアゾメタン溶液（2 M / ヘキサン）75 mL（150 mmol）を、黄色が存続するまで分割して加えた。外気温とした後、その溶液をさらに2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。標題化合物を無色の結晶性固体として集め、これをさらに精製せずに使用した。LC/MS 288.3 (M+1)。

【0118】

【化22】



【0119】

[(3R, 4R) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル

工程A: trans - 1 - ベンジル - 6 - オキソ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

中間体（1）（8.0 g ; 28 mmol）とテトラヒドロフラン / N, N - ジメチルホルムアミド（5 : 1）（150 mL）との攪拌溶液に、-78 でナトリウム・ビス（トリメチルシリル）アミド（1 M / テトラヒドロフラン）（32 mL ; 32 mmol）を加え、得られる溶液を-78 で20分間攪拌した。次いで、臭化ベンジル（4.2 mL ; 35 mmol）を加え、得られる溶液を0 で60分間攪拌し、次いで、12時間を要して外気温に戻した。この混合物に1 N塩酸水（100 mL）を加えて反応停止させ、濃縮してテトラヒドロフランを除去した。得られる混合物を各300 mLの酢酸エチルで3回抽出した；有機相を合わせ、1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水（それぞれ100 mL）で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて粘稠油を得た。粗製物質をピオテ - ジ・ホリゾン（登録商標）システム（シリカゲル、0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配）によるフラッシュ・クロマトグラフィ - により精製して、trans - 1 - ベンジル - 6 - オキソ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルを得た。LC/MS 378.4 (M+1)。

【0120】

工程B：trans-1-ベンジル-6-オキソ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸

trans-1-ベンジル-6-オキソ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸メチル(8.4 g; 22.2 mmol)とテトラヒドロフラン/メタノール(3:1)200 mLとの溶液に、1 N-水酸化リチウム水溶液(50 mL; 50 mmol)を加え、得られる混合物を60℃で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、1 N塩酸水100 mLにて酸性とした。次いで、得られる混合物を各250 mLの酢酸エチルで3回抽出した；有機相を合わせ、1 N塩酸および飽和食塩水(それぞれ200 mL)で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて標題の酸を無色の泡状固体として得た；これをさらに精製することなく使用した。LC/MS 364.3 (M+1)。

10

【0121】

工程C：[trans-1-ベンジル-6-オキソ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸メチルtert-ブチル

トルエン150 mL中、工程Bの産物(7.1 g; 20 mmol)にトリエチルアミン(3.4 mL; 24 mmol)を加え、次いでアジ化ジフェニルホスホリル(4.7 mL; 22 mmol)を加えた。外気温で30分間攪拌した後、反応混合物を30分間70℃に加温し、次いでさらに2時間ゆっくりと加熱還流した。反応混合物を外気温に冷却し、ベンジルアルコール(6.3 g; 59 mmol)を加え、反応混合物を5時間加熱還流した。次いで、溶液を外気温まで冷やし、1 N塩酸水(100 mL)を加えて反応停止した。得られる混合物を各200 mLの酢酸エチルで4回抽出し、有機相を合わせて、1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水(それぞれ100 mL)で順次洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、ベンジルアルコールを含む粘稠な粗製の油を得た。この粗製物質を二炭酸ジ-tert-ブチル(3.3 g; 15 mmol)と共にメタノール150 mLに溶かし、45 psiの水素下に、水酸化パラジウム(20%炭素上)1.0 gと12時間振盪した。混合物をセライトのパッドで濾過し、フィルタ-ケ-キをメタノールとジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液と洗液を濃縮し、ピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~60%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 435.5 (M+1)。

20

30

【0122】

工程D：[(3S,4S)-1-ベンジル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルおよび[(3R,4R)-1-ベンジル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

テトラヒドロフラン50 mL中、工程Cの産物(6.6 g; 15 mmol)にボラン(1 M/THF)(45 mL; 45 mmol)を加え、その反応混合物を3時間加熱還流した。次いで、反応混合物を外気温に冷やし、6 N塩酸(50 mL)を加え、得られる混合物をさらに2時間加熱還流した。次いで、反応混合物を外気温に冷やし、該溶液がpH試験紙で中性となるまで2 N水酸化ナトリウム水(約180 mL)を注意しながら加えて反応停止した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)をこの溶液に加え、さらにテトラヒドロフラン100 mLと二炭酸ジ-tert-ブチル(5.5 g; 25 mmol)を加えた。外気温で10時間攪拌した後、溶液を濃縮し、次いで、各150 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ100 mL)で順次洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて粗製の油を得て、これをピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~40%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。キラルHPLC分離(キラルセル(ChiralCel)ADカラム、5%イソプロピルアルコール/ヘプタン)により3S,4Sエナンチオマ-Aをより移動する溶出化合物として、また3R,4Rエナンチオマ-Bを移動の少ない溶出化合物として得た。Aについて：LC/MS 421.5 (M+1)

40

50

。Bについて：LC/MS 421.5 (M+1)。

【0123】

工程E：[(3R, 4R) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - イル]カルバミン酸tert - ブチル

工程Dからのエナンチオマ - B (2.3 g ; 5.5 mmol)とメタノール(80 mL)との溶液を1.0 gの水酸化パラジウム(20%炭素上)と1気圧の水素と外気温で12時間攪拌した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、フィルタ - ケ - キをメタノールとジクロロメタンで洗った。合わせた濾液と洗液を濃縮し、さらに精製することなく使用し、中間体(2)を無色結晶性固体として得た。LC/MS 331.3 (M+1)。

【0124】

【化23】



【0125】

[(3R, 4R) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 3 - イル]カルバミン酸ベンジル

工程A：(3R, 4S) - 6 - メトキシ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチルおよび(3S, 4R) - 6 - メトキシ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチル

中間体(1)(20 g ; 69 mmol)とジクロロメタン(200 mL)との攪拌溶液に、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム(13 g ; 85 mmol)を加え、得られる混合物を外気温で15時間攪拌した。次に、混合物を0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(300 mL)で反応停止させた。得られる混合物を各300 mLのジクロロメタンで3回抽出し、有機相を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ200 mL)で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。粗製の結晶性固体をピオテ - ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、20~100%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、trans - 6 - メトキシ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチルを無色結晶性固体として得た；同時に出発原料を回収した。キラルHPLC分離(キラルセルADカラム、3%イソプロピルアルコール/ヘプタン)により、3R, 4Sエナンチオマ - Aをより移動する溶出化合物として、また3S, 4Rエナンチオマ - Bを移動の少ない溶出化合物として得た。Aについて：LC/MS 302.3 (M+1)。Bについて：LC/MS 302.3 (M+1)。

【0126】

工程B：(3R, 4S) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - tert - ブチル・3 - メチル

エタノール(200 mL)中の工程Aのエナンチオマ - A(5.0 g ; 17 mmol)に、ホウ素化水素ナトリウム(5.0 g ; 132 mmol)を加え、得られる混合物を外気温で14時間攪拌した。次いで、反応混合物に3Nリン酸水(50 mL)を注意しながら加えて反応を停止させた。次いで、pH試験紙により溶液が中性となるまで炭酸カリウムを加え、さらに100 mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液をテトラヒドロフラン200 mLおよび6.5 g(30 mmol)の二炭酸ジ - tert - ブチルと共に加えた。外気温度で6時間攪拌した後、混合物を各150 mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせて、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水(それぞれ100 mL)で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粘稠油を得た。この粗製物質をピオテ - ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~40%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィにより精製

10

20

30

40

50

して、標題化合物を無色油として得た。LC/MS 396.3 (M+23)。

【0127】

工程C：(3R,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸

テトラヒドロフラン/メタノール(3:1)(200mL)中、工程Bの産物(3.3g; 15mmol)に、1N水酸化リチウム水溶液(50mL; 50mmol)を加え、得られる溶液を外気温で16時間攪拌し、次いで濃縮し、1N塩酸水100mLにて酸性とした。得られる混合物を各100mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせて、1N塩酸および飽和食塩水(それぞれ100mL)で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、標題化合物を無色泡状固体として得た；これをさらに精製することなく使用した。LC/MS 382.4 (M+23)。

10

【0128】

工程D：(3R,4R)-3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

トルエン(50mL)中、工程Cの産物(2.8g; 7.8mmol)にトリエチルアミン(1.3mL; 9.0mmol)を加え、次いでアジ化ジフェニルホスホリル(1.9mL; 9.0mmol)を加えた。外気温で30分間攪拌した後、反応混合物を30分間70に加熱し、次いで、ゆっくりとさらに2時間加熱還流した。次いで、反応混合物を外気温に冷やし、ベンジルアルコール(2.4mL; 22mmol)を加えた。反応混合物を5時間加熱還流し、次いで外気温に冷やし、1N塩酸水(100mL)で反応停止した。得られる混合物を各150mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせて、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水(それぞれ70mL)で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粘稠な粗製油を得た；これをピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~30%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を粘稠油として得た。LC/MS 365.3 (M-Boc)。

20

【0129】

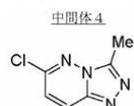
工程E：[(3R,4R)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

工程Dの産物を40mLのジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(1:1)に溶かし、外気温度で60分間攪拌した。次いで、この溶液を濃縮し、250mLのクロロホルム/イソプロピルアルコール(3:1)に取り込み、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ100mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、標題化合物を無色結晶性固体として得た；これをさらに精製することなく使用した。LC/MS 365.4 (M+1)。

30

【0130】

【化24】



40

【0131】

6-クロロ-3-メチル[1.2.4]トリアゾロ[3,4-b]ピリダジン

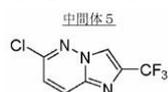
3,6-ジクロロピリダジン(1.0g; 6.7mmol)とブタノール(5mL)との攪拌溶液に、500mg(6.7mmol)の酢酸ヒドラジドを加え、得られる溶液を窒素下、還流下に24時間攪拌した。次いで、反応混合物を外気温に冷やし、濾過して得られる沈殿を酢酸エチルとメタノールで洗った。合わせた濾液と洗液を濃縮し、250mLのクロロホルム/メタノール(10:1)に溶かし、飽和食塩水(2x100mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色の固体を得た。この粗製物質をピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~80%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して

50

、標題化合物を褐色結晶性固体として得た。LC/MS 169.0 (M+1)。

【0132】

【化25】



【0133】

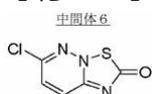
6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

中間体 (5) は文献 (C. Enguehard, et. al. Synthesis, 2001, 4, 595 - 600) 記載の経路と同様の経路で製造し得る。6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1 . 0 g ; 7 . 7 m m o l)、3 - ブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン (1 . 0 m L ; 1 0 m m o l) およびエタノール (1 0 m L) からなる溶液を5時間加熱還流した。得られる混合物を外気温に冷やし、減圧下に蒸発させて粘稠油を得た；これを溶液がpH試験紙で塩基性となるまで飽和炭酸ナトリウム水に取り込んだ。水相を各50 mLのジクロロメタンで3回抽出し、次いで有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色の固体を得た。粗製の物質をピオテ - ジ・ホリゾン (登録商標) システム (シリカゲル、0 ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配) によるフラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、中間体 (5) を黄色の結晶性固体として得た。LC/MS 222.3 (M+1)。

10

【0134】

【化26】



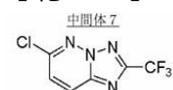
【0135】

6 - クロロ - 2 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾロ [2 , 3 - b] ピリダジン - 2 - オン

中間体 (6) は文献 (K. Pilgram, et. al. J. Org. Chem. 1973, 38, 1575 - 1578) 記載の合成経路に従って製造した。LC/MS 188.1 (M+1)。

【0136】

【化27】



【0137】

6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - b] ピリダジン

工程 A : N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド
6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (2 g ; 1 5 m m o l)、トリエチルアミン (2 . 4 m L ; 1 7 m m o l) およびジクロロメタン (1 5 0 m L) からなる溶液に、0 でトリフルオロ酢酸無水物 (2 . 1 m L ; 1 5 m m o l) を注意深く加えた。得られる溶液を外気温とし、次いで減圧下に濃縮して200 mLのクロロホルム / イソプロパノール (3 : 1) 溶液に溶かした。得られる溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水 (それぞれ 2 0 0 m L) で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製の油を得た；これを精製することなく次工程に進めた。

40

【0138】

工程 B : 塩化 (1 Z) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンイミドイル

工程 A の粗製産物 (3 . 8 g ; 1 7 m m o l)、五塩化リン (4 . 2 g ; 2 2 m m o l) およびジクロロエタン (2 0 0 m L) からなる溶液を窒素下で還流温度に加熱した。6時間後、反応を外気温に冷やし、次いで減圧濃縮し、粗製油を得てこれを工程 C に進めた。

【0139】

工程 C : (1 Z) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N

50

’ - ヒドロキシエタンイミダアミド

工程Bの粗製産物(4.5 g; 18 mmol)とテトラヒドロフラン(150 mL)の溶液に、50%水性メトキシアミン(2 mL)を注意深く加えた。得られる溶液を窒素下に外気温で攪拌した。1時間後、溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル100 mLに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ100 mL)で順次洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製油を得た。

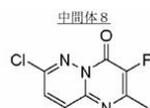
【0140】

工程D: 6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン

工程Cの粗製産物(2.2 g; 9.0 mmol)に、2 mLの濃縮ポリリン酸を加え、得られる混合物を窒素下に150 で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を0 に冷却し、溶液がpH試験紙で塩基性となるまで濃水酸化アンモニウムを注意しながら加えて反応を停止させた。次いで、得られる溶液を各100 mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水(250 mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製の油を得た。この粗製物質をピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~80%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、中間体(7)を黄色結晶性固体として得た。LC/MS 223.2 (M+1)。

【0141】

【化28】



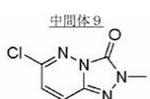
【0142】

7-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-4-オン

中間体(8)は文献(C. Avellana, et. al. J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 325-327)記載の経路の変法により製造し得る。6-クロロピリダジン-3-アミン(1.0 g; 7.7 mmol)とベンジルアルコール(5 mL)との攪拌溶液に、2-フルオロアセト酢酸エチル(1.4 mL; 11.6 mmol)を加えた。得られる溶液を24時間還流し、次いで、減圧下に蒸発させ、粗製の固体を得た;これをピオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~80%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、中間体(8)を褐色結晶性固体として得た。LC/MS 214.2 (M+1)。

【0143】

【化29】



【0144】

6-クロロ-2-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3(2H)-オン

工程A: 6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3(2H)-オン 3,6-ジクロロピリダジン(3 g; 20 mmol)、セミカルバジド塩酸塩(4.5 g、40 mmol)および100 mLのエタノ-ル/水(3:1)混合物からなる攪拌溶液に、濃塩酸5滴を加えた。得られる溶液を窒素下に24時間加熱還流し、次いで減圧下に蒸発させて、得られる固体をエタノ-ルから再結晶して、標題化合物を黄色結晶性固体として得た。この化合物への同様の経路が文献(P. Francavilla, et. al. J. Heterocyclic Chem., 1971, 8, 415-419)に記載されている。LC/MS 171.2 (M+1)。

【0145】

10

20

30

40

50

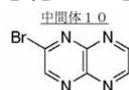
工程 B : 6 - クロロ - 2 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 (2 H) - オン

工程 A の産物 (1 5 0 m g ; 0 . 8 8 m m o l) と 1 0 m L のテトラヒドロフラン / N , N - ジメチルホルムアミド (5 : 1) との攪拌溶液に、 - 7 8 ° で、ナトリウム・ビス (トリメチルシリル) アミド (1 M / テトラヒドロフラン) (0 . 8 8 m L ; 0 . 8 8 m m o l) を加え、得られる溶液を - 7 8 ° で 3 0 分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0 . 1 2 0 m L 、 1 . 9 m m o l) を加え、得られる溶液を 0 ° で 1 時間攪拌し、次いで、 2 4 時間で外気温度に戻した。得られる混合物を各 2 0 m L の酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を合わせて、 1 N 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水 (それぞれ 7 5 m L) で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粘稠油を得た。この粗製物質をピオテ - ジ・ホリゾン (登録商標) システム (シリカゲル、 0 ~ 8 0 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配) によるフラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、中間体 (9) を得た。LC/MS 184.6 (M+1)。

10

【 0 1 4 6 】

【 化 3 0 】



【 0 1 4 7 】

2 - プロモピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン

20

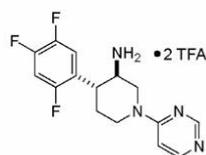
5 - プロモピラジン - 2 , 3 - ジアミン (5 0 m g ; 0 . 2 7 m m o l) と 2 m L のメタノール / 酢酸 (1 0 : 1) 溶液との攪拌溶液に、グリオキサール溶液 (4 0 重量 % / 水) (0 . 0 4 6 m L ; 0 . 4 0 m m o l) を加え、得られる溶液を 5 0 ° で 4 時間攪拌した。反応混合物を外気温に冷やし、酢酸エチル 1 0 m L で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水 (それぞれ 5 m L) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、標題化合物を黄褐色結晶性固体として得た ; これをさらに精製せずに使用した。LC/MS 211.1, 213.1 (M+1, M+3)。

【 実施例 1 】

【 0 1 4 8 】

【 化 3 1 】

30



【 0 1 4 9 】

(3 R , 4 R) - 1 - ピリミジン - 4 - イル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - アミン・ビス - トリフルオロ酢酸塩

工程 A : [(3 R , 4 R) - 1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル

40

中間体 (3) (5 0 m g ; 0 . 1 4 m m o l) 、 4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 0 0 m g ; 0 . 6 7 m m o l) および 6 m L のトルエン / N , N - ジメチルホルムアミド (5 : 1) からなる溶液を窒素下、還流温度で加熱した。 4 8 時間後、反応物を外気温に冷やし、続いて 1 0 m L の酢酸エチルで希釈した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水 (それぞれ 1 0 m L) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製油を得た ; これを逆相 H P L C (Y M C Pro - C 1 8 カラム、勾配溶出、 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % アセトニトリル / 水) により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 477.3 (M+1)。

【 0 1 5 0 】

工程 B : (3 R , 4 R) - 1 - ピリミジン - 4 - イル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)

50

ル)ピペリジン - 3 - アミン・ビス - トリフルオロ酢酸塩

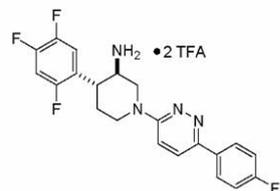
酢酸エチル/メタノール(3:1)(4 mL)中、工程Aの産物(40 mg; 0.084 mmol)に、10%パラジウム/炭素(50 mg)を加えた。外気温で4時間、水素1気圧の下で攪拌した後、反応液をセライトのパッドで濾過し、フィルタ-ケ-キをジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液と洗液を濃縮し、粗製物質を逆相HPLC(YMC

Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 309.3 (M+1)。

【実施例2】

【0151】

【化32】



【0152】

(3R,4R)-1-[6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

工程A: [(3R,4R)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

中間体(3)(120 mg; 0.33 mmol)、3,6-ジクロロピリダジン(180 mg; 1.2 mmol)および6 mLのトルエン/N,N-ジメチルホルムアミド(5:1)からなる溶液を窒素下、還流温度で加熱した。24時間後、反応物を外気温に冷やし、続いて10 mLの酢酸エチルで希釈した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ10 mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製油を得た;これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有10~90%アセトニトリル/水)により精製して、

【0153】

工程B: [(3R,4R)-1-[6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

工程Aの産物(58 mg; 0.12 mmol)、4-フルオロフェニルホウ酸(27 mg; 0.19 mmol)および4 mLのエタノール/トルエン(1:1)からなる溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液(0.60 mL; 1.2 mmol)を加え、次いで、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(200 mg; 0.245 mmol)を加えた。得られる溶液を窒素下100°Cに24時間攪拌し、次いで外気温に戻した。次いで、反応混合物をセライトのパッドで濾過し、フィルタ-ケ-キを酢酸エチルとメタノールで洗った。合わせた濾液と洗液を濃縮し、粗製物質を逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有10~90%アセトニトリル/水)により精製して標題化合物を黄色油として得た。LC/MS 537.3 (M+1)。

【0154】

工程C: (3R,4R)-1-[6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

工程Bの産物(38 mg; 0.071 mmol)に、3 mLの30%臭化水素/酢酸を加え、その溶液を外気温で1時間攪拌放置した。次いで、得られる溶液を減圧下に蒸発させ、粘稠な粗製油を得た;これを逆相HPLC(YMC

Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 403.2 (M+1)

10

20

30

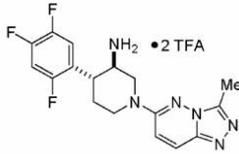
40

50

【実施例 3】

【0155】

【化33】



【0156】

(3R,4R)-1-(3-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩 10

工程A：[(3R,4R)-1-(3-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

中間体(2)(50mg; 0.15mmol)および中間体(4)(64mg; 0.38mmol)とトルエン(2mL)との溶液に、トリエチルアミン(0.032mL; 0.23mmol)を加え、得られる溶液を窒素下に還流温度で加熱した。24時間後に反応物を外気温に冷やし、続いて酢酸エチル10mLで希釈した。次いで、溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水(それぞれ10mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粗製油を得た；これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有10~90%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 463.4 (M+1)。 20

【0157】

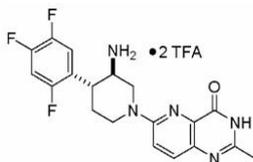
工程B：(3R,4R)-1-(3-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

工程Aの産物(24mg; 0.067mmol)を10mLのジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(1:1)に溶かし、外気温で60分間攪拌した。この溶液を次いで濃縮して粘稠な粗製油を得、これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TFA含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 363.4 (M+1)。 30

【実施例 4】

【0158】

【化34】



【0159】

6-[(3R,4R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

工程A：[(3R,4R)-1-[6-(アミノカルボニル)-5-ニトロピリジン-2-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

中間体(2)(700mg; 2.1mmol)、6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-カルボキサミド(770mg; 4.2mmol)(文献(G. W. Rewcastle, et. al. J. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835)に従い製造)およびトルエン(8mL)とN,N- 40

ジメチルホルムアミド(4 mL)からなる溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.7 mL; 10.6 mmol)を加え、この溶液を窒素下還流しながら30時間攪拌した。反応混合物を外気温に冷やし、塩化メチレン15 mLで希釈し、飽和重炭酸水溶液100 mLに注入した。層分離し、水層を塩化メチレン各100 mLで3回抽出し、合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色固体を得た。この黄色固体をビオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~70%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を黄色結晶性固体として得た。LC/MS 496.6 (M+1)。

【0160】

工程B: [(3R,4R)-1-[5-アミノ-6-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

10

メタノ-ル/テトラヒドロフラン(3:1)(40 mL)中、工程Aの産物(993 mg; 2.0 mmol)に塩化ニッケル(II)六水和物(166 mg; 0.70 mmol)を加え、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(318 mg; 8.4 mmol)を30分間で分割して添加した。反応混合物をさらに30分間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)を加えて反応停止した。層分離を行い、水相を各100 mLのクロロホルム/イソプロピルアルコール(3:1)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色固体を得た;これをビオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~100%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を黄色結晶性固体として得た。LC/MS 465.6 (M+1)。

20

【0161】

工程C: [(3R,4R)-1-1(2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

トルエン1 mL中、工程Bの産物(20 mg; 0.04 mmol)にオルト酢酸トリエチル(0.08 mL; 0.4 mmol)を加え、得られる溶液を窒素下に還流しながら48時間攪拌した。反応混合物を次いで外気温に冷やし、10 mLの塩化メチレン/飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1:1)で希釈した。層分離を行い、水層は各5 mLの塩化メチレンで3回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に濃縮して、粘稠な粗製油を得た。この粗製油をアナルテック(Analtech;登録商標)1000ミクロンプレ-ト(酢酸エチル溶媒)による調製用薄層クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を粘稠油として得た。LC/MS 490.1 (M+1)。

30

【0162】

工程D: 6-[(3R,4R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

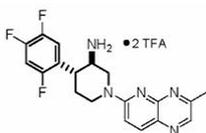
工程Cの産物(10 mg; 0.02 mmol)をジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(1:1)4 mLに溶かし、外気温で60分間攪拌した。次いで溶液を濃縮し、粘稠な粗製油を得た;これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1% TFA含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 390.1 (M+1)。

40

【実施例5】

【0163】

【化35】



50

【0164】

(3R,4R)-1-3-(3-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩
 工程A: [(3R,4R)-1-(6-アミノ-5-ニトロピリジン-2-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

中間体(2)(200mg; 0.6mmol)、6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(115mg; 0.66mmol)およびトルエン(8mL)からなる溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL; 1.2mmol)を加え、その溶液を窒素下に還流しながら5時間攪拌した。反応混合物を次いで外気温に冷やし、15mLの塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸水溶液15mLに注入した。層分離し、水層を塩化メチレン各15mLで3回抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色固体を得た。この黄色固体をビオテ-ジ・ホリゾン(登録商標)システム(シリカゲル、0~60%酢酸エチル/ヘキサン勾配)によるフラッシュ・クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を黄色結晶性固体として得た。LC/MS 468.2 (M+1)。

10

【0165】

工程B: [(3R,4R)-1-(5,6-ジアミノピリジン-2-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

メタノ-ル/テトラヒドロフラン(3:1)4mL中、工程Aの産物(85mg; 0.18mmol)に塩化ニッケル(II)六水和物(2.5mg; 0.01mmol)を加え、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(40mg; 1.0mmol)を10mgずつ4回に分けて5分ごとに添加した。反応混合物をさらに10分間攪拌し、次いで塩化メチレン/飽和塩化アンモニウム水溶液の1:1混合物20mLに注入した。層分離を行い、水相を各10mLの塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、紫色固体を得た;これをアナルテック(Analtech;登録商標)1500ミクロンプレート(ヘキサン/酢酸エチル(1:2)溶媒)による調製用薄層クロマトグラフィ-により精製して、標題化合物を紫色結晶性固体として得た。LC/MS 438.1 (M+1)。

20

【0166】

工程C: [(3R,4R)-1-(3-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

メタノ-ル2mL中、工程Bの産物(40mg; 0.09mmol)に、2-オキソプロパナ-ル溶液(40重量%/水)(0.07mL; 0.46mmol)を加え、外気温度で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を塩化メチレン10mLで希釈し、飽和重炭酸水溶液10mLに注入した。層分離を行い、水層を各10mLの塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄褐色固体を得た;これをアナルテック(Analtech;登録商標)1500ミクロンプレート(ヘキサン/酢酸エチル(1:3)溶媒)による調製用薄層クロマトグラフィ-により精製して標題化合物を黄褐色結晶性固体として得た。

30

LC/MS 474.1 (M+1)。

40

【0167】

工程D: (3R,4R)-1-3-(3-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

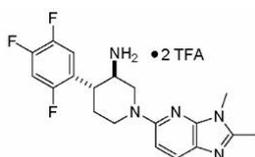
工程Cの産物(5mg; 0.01mmol)を4mLのジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(1:1)に溶かし、外気温で60分間攪拌した。次いで、この溶液を濃縮して粘質な粗製油を得た;これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1%TF A含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。LC/MS 374.1 (M+1)。

【実施例6】

50

【 0 1 6 8 】

【 化 3 6 】



【 0 1 6 9 】

(3 R , 4 R) - 1 - (2 , 3 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - アミン ・ ビス - トリフルオロ酢酸塩

10

工程 A : 6 - クロロ - N - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (1 0 g ; 5 2 m m o l) と N , N - ジメチルホルムアミド 3 0 0 m L との攪拌溶液に、メチルアミン (2 M / テトラヒドロフラン) (2 6 m L ; 5 2 m m o l) および炭酸ナトリウム (9 . 3 g ; 8 8 m m o l) を加え、得られる混合物を 2 4 時間攪拌した。この溶液を水 5 0 0 m L で希釈し、各 7 0 0 m L の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、粘稠油を得た。この粗製物質をピオテ - ジ ・ ホリゾン (登録商標) システム (シリカゲル、0 ~ 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配) によるフラッシュ ・ クロマトグラフィ - により精製して、6 - クロロ - N - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンを黄色固体として得た。LC/MS 188.1 (M + 1) 。

20

【 0 1 7 0 】

工程 B : [(3 R , 4 R) - 1 - [(6 - メチルアミノ) - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

中間体 (2) (3 0 0 m g ; 0 . 9 m m o l) 、 6 - クロロ - N - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (2 0 6 m g ; 1 . 1 m m o l) およびトルエン 5 m L からなる溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 3 m L ; 1 . 4 m m o l) を加え、その溶液を窒素下に還流しながら 2 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を外気温に冷やし、酢酸エチル 2 5 m L で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水 (それぞれ 2 5 m L) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、黄色の固体を得た ; これを逆相 H P L C (Y M C Pro - C 1 8 カラム、勾配溶出、0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % アセトニトリル / 水) により精製して、標題化合物を黄色結晶性固体として得た。

30

【 0 1 7 1 】

工程 C : [(3 R , 4 R) - 1 - [5 - アミノ - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 2 - イル] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

工程 B の産物 (6 8 m g ; 0 . 1 4 m m o l) と 8 m L のテトラヒドロフラン / メタノール (1 0 : 1) との攪拌溶液に、窒素下、0 . 2 0 m L のラネ - ニッケル (水中スラリー) を加えた。得られる混合物を水素下に 4 0 ° C に 1 時間加熱し、次いで 2 4 時間で外気温に冷やした。次いで、この混合物をセライトのパッドで濾過し、フィルタ - ケ - キをジクロロメタンとメタノールで洗浄した。合わせた濾液と洗液を減圧濃縮し、得られる紫色固体を逆相 H P L C (Y M C Pro - C 1 8 カラム、勾配溶出、0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % アセトニトリル / 水) により精製して、標題化合物を紫色結晶性固体として得た。LC/MS 452.5 (M + 1) 。

40

【 0 1 7 2 】

工程 D : [(3 R , 4 R) - 1 - (2 , 3 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

50

工程Cの産物(114 mg; 0.25 mmol)と5 mLのオルト酢酸トリメチル/トルエン(1:1)との溶液を窒素下に24時間加熱還流する。この溶液を外気温に冷やし、減圧下に蒸発させ、粗製油をさらに精製することなく先へ進めた。

【0173】

工程E:(3R,4R)-1-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-アミン・ビス-トリフルオロ酢酸塩

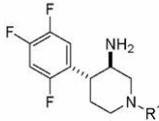
工程Dからの粗製産物を5 mLのジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(1:1)に溶かし、外気温で60分間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、粘稠な粗製油を得た;これを逆相HPLC(YMC Pro-C18カラム、勾配溶出、0.1% TFA含有0~80%アセトニトリル/水)により精製して、標題化合物を白色結晶性固体として得た。LC/MS 376.2 (M+1)。

実施例1~6に概説した手法に本質的に従い、表1に掲載した実施例化合物を製造した。

【0174】

【化37】

表1



| 実施例 | R1 | MS (M+1) |
|-----|----|----------|
| 7 | | 308.3 |
| 8 | | 308.4 |
| 9 | | 308.4 |
| 10 | | 309.3 |
| 11 | | 309.3 |
| 12 | | 309.3 |
| 13 | | 342.3 |
| 14 | | 338.1 |

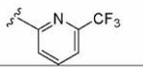
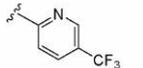
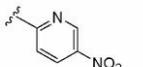
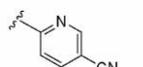
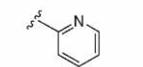
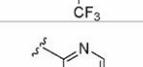
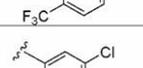
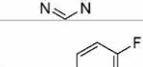
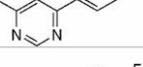
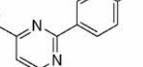
【0175】

10

20

30

【化 3 8】

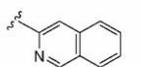
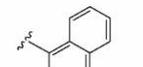
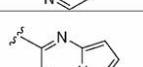
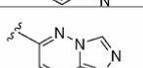
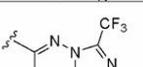
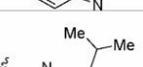
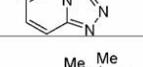
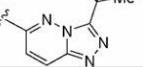
| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 15 |  | 376.3 |
| 16 |  | 376.3 |
| 17 |  | 353.3 |
| 18 |  | 333.4 |
| 19 |  | 376.4 |
| 20 |  | 376.2 |
| 21 |  | 343.2 |
| 22 |  | 403.2 |
| 23 |  | 403.3 |
| 24 |  | 358.2 |

10

20

【 0 1 7 6 】

【化 3 9】

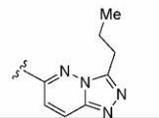
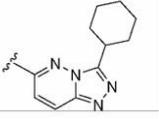
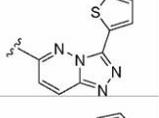
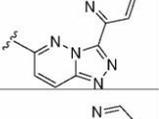
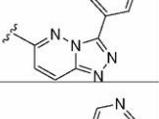
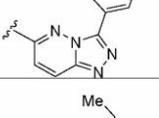
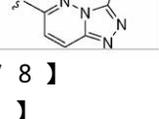
| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 25 |  | 358.4 |
| 26 |  | 358.3 |
| 27 |  | 348.4 |
| 28 |  | 349.4 |
| 29 |  | 417.4 |
| 30 |  | 391.2 |
| 31 |  | 405.4 |
| 32 |  | 443.2 |

30

40

【 0 1 7 7 】

【化40】

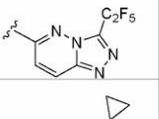
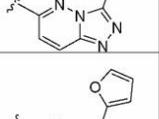
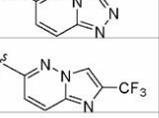
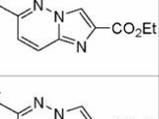
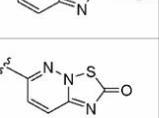
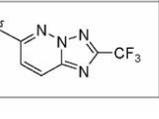
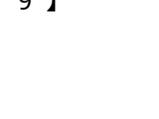
| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 33 |  | 391.4 |
| 34 |  | 431.4 |
| 35 |  | 431.4 |
| 36 |  | 426.3 |
| 37 |  | 426.5 |
| 38 |  | 426.5 |
| 39 |  | 377.5 |

10

20

【0178】

【化41】

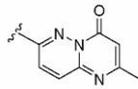
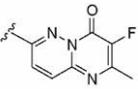
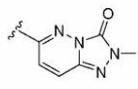
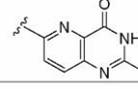
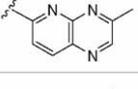
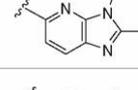
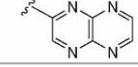
| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 40 |  | 467.2 |
| 41 |  | 389.2 |
| 42 |  | 415.1 |
| 43 |  | 416.4 |
| 44 |  | 420.3 |
| 45 |  | 392.2 |
| 46 |  | 382.1 |
| 47 |  | 417.2 |

30

40

【0179】

【化42】

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 48 |  | 390.2 |
| 49 |  | 408.0 |
| 50 |  | 379.2 |
| 51 |  | 390.2 |
| 52 |  | 374.1 |
| 53 |  | 376.2 |
| 54 |  | 361.1 |

10

20

【0180】

医薬製剤の例

経口用医薬組成物の具体的な一態様として、100mg効力の錠剤は実施例1の化合物100mg、微結晶性セルロース1,268mg、クロスカルメロースナトリウム20mg、およびステアリン酸マグネシウム4mgから構成される。有効成分、微結晶性セルロース、およびクロスカルメロースを先ず混合する。次いで、この混合物をステアリン酸マグネシウムで滑沢とし、錠剤に圧縮する。

【0181】

以上、本発明について、そのある種の特定の実施形態を参照しながら説明したが、当業者であれば、本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて、手順および手法についての各種の調整、変更、修正、置き換え、削除または追加を行い得ることは明らかであろう。例えば、上記で示した本発明の化合物によっていずれかの適応症について治療を受ける哺乳動物の応答性における変動の結果として、上記で記載したような特定の用量以外の有効な用量を適用できる場合がある。観察される具体的な薬理的応答は、選択される特定の活性化合物または医薬用担体の有無、ならびに製剤の種類および用いる投与形態に応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動もしくは差は、本発明の目的および実践に従って想到されるものである。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によって定義されるものであり、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるものである。

30

40

フロントページの続き

| | | | |
|-------------|-------------------|---------|--------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 K | 31/4709 (2006.01) | C 0 7 D | 487/04 1 4 5 |
| A 6 1 K | 31/4725 (2006.01) | C 0 7 D | 487/04 1 4 6 |
| A 6 1 K | 31/497 (2006.01) | C 0 7 D | 487/04 1 4 7 |
| A 6 1 K | 31/501 (2006.01) | A 6 1 K | 31/437 |
| A 6 1 K | 31/506 (2006.01) | A 6 1 K | 31/444 |
| A 6 1 K | 31/4985 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4709 |
| A 6 1 K | 31/5025 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4725 |
| A 6 1 K | 31/519 (2006.01) | A 6 1 K | 31/497 |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01) | A 6 1 K | 31/501 |
| A 6 1 P | 3/04 (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4985 |
| | | A 6 1 K | 31/5025 |
| | | A 6 1 K | 31/519 |
| | | A 6 1 P | 3/10 |
| | | A 6 1 P | 3/04 |
| | | A 6 1 P | 43/00 1 1 1 |
| | | A 6 1 P | 43/00 1 2 1 |

- (72)発明者 エドモンドソン, スコット, デイ -
 アメリカ合衆国、ニュージャージー - 07065-0907、ロウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー - 126
- (72)発明者 ハーパ, パート
 アメリカ合衆国、ニュージャージー - 07065-0907、ロウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー - 126
- (72)発明者 ウェーバ, アン, イ -
 アメリカ合衆国、ニュージャージー - 07065-0907、ロウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー - 126

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 国際公開第2004/048379(WO, A1)
 特開2003-300977(JP, A)
 国際公開第2004/018469(WO, A1)
 国際公開第2003/004496(WO, A1)
 国際公開第2004/050022(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04
 C07D 471/00
 C07D 487/00
 A61K 31/00
 Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)