

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年8月3日(03.08.2023)



(10) 国際公開番号

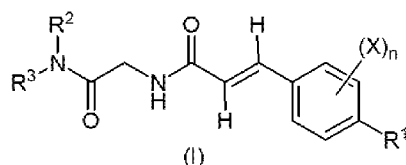
WO 2023/145804 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/165 (2006.01)	C07D 207/12 (2006.01)	A61K 31/454 (2006.01)	C07D 241/08 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)	C07D 207/16 (2006.01)	A61K 31/47 (2006.01)	C07D 241/12 (2006.01)
A61K 31/223 (2006.01)	C07D 207/50 (2006.01)	A61K 31/472 (2006.01)	C07D 243/08 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)	C07D 209/30 (2006.01)	A61K 31/495 (2006.01)	C07D 265/30 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)	C07D 209/44 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)	C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	C07D 211/16 (2006.01)	A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	C07D 211/46 (2006.01)	A61K 31/499 (2006.01)	C07D 277/28 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)	C07D 213/40 (2006.01)	A61K 31/4995 (2006.01)	C07D 295/185 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	C07D 213/61 (2006.01)	A61K 31/50 (2006.01)	C07D 295/205 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	C07D 213/68 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)	C07D 295/215 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)	C07D 215/08 (2006.01)	A61K 31/505 (2006.01)	C07D 307/14 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)	C07D 217/06 (2006.01)	A61K 31/519 (2006.01)	C07D 309/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)	C07D 217/14 (2006.01)	A61K 31/5375 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)	C07D 217/22 (2006.01)	A61K 31/5383 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	C07D 217/24 (2006.01)	A61K 31/54 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)	C07D 217/26 (2006.01)	A61K 31/55 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 223/16 (2006.01)	A61K 31/551 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)	C07D 231/12 (2006.01)	A61K 31/695 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	C07D 233/38 (2006.01)	A61P 3/00 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)	C07D 237/08 (2006.01)	A61P 7/00 (2006.01)	C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 239/26 (2006.01)	A61P 13/02 (2006.01)	C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	C07D 241/04 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)	C07D 498/04 (2006.01)
		C07C 237/22 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)

(54) Title: NOVEL B0AT1 INHIBITOR

(54) 発明の名称: 新規な B O A T 1 阻害剤



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel B0AT1 inhibitor. The present invention relates to a compound represented by formula (I): (the symbols in the formula are as described in the description) or a salt thereof. The present invention also relates to a B0AT1 inhibitor comprising said compound and a preventive and/or therapeutic agent for amino acid metabolism diseases such as phenylketonuria, hypertyrosinemia (types 1-3), hypermethioninemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, non-ketotic hyperglycinemia, propionic acidemia, methylmalonic acidemia, and isovaleric acidemia that contains said compound.

(57) 要約: 本発明は、新規な B O A T 1 阻害剤を提供することを目的とする。本発明は、式 (I): [式中、各記号は、明細書に記載の通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。また、本発明は、前記化合物からなる B O A T 1 阻害剤、および前記化合物を含有する、フェニルケトン尿症、高チロシン血症 (1-3 型)、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の予防および/または治療剤に関する。

C07C 317/28 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)

- (21) 国際出願番号 : PCT/JP2023/002387
- (22) 国際出願日 : 2023年1月26日(26.01.2023)
- (25) 国際出願の言語 : 日本語
- (26) 国際公開の言語 : 日本語
- (30) 優先権データ :
特願 2022-011030 2022年1月27日(27.01.2022) JP
- (71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 轟 木 秀 憲 (TODOROKI, Hidenori); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 齋藤 崇史(SAITO, Takafumi); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 下岡 一成(SHIMOOKA, Kazunari); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 山田 孝博(YAMADA, Takahiro); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 福永 謙二(FUKUNAGA, Kenji); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 菅野 廉太郎(KANNO, Rentaro); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 今津 拓也(IMAZU, Takuya); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 鎌田 光宜, 外(KAMADA, Mitsunori et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 Osaka (JP).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

明 細 書

発明の名称：新規なB O A T 1 阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、中性アミノ酸トランスポーターB O A T 1 の阻害作用を有し、B O A T 1 が関与するアミノ酸代謝異常症の予防および／または治療に有用である、新規な桂皮酸グリシンアミド化合物に関する。

背景技術

[0002] H a r t n u p 病の原因遺伝子S L C 6 A 1 9 は、5 p 1 5 . 3 3 に局在し1 2 エクソンから成る。その遺伝子産物である中性アミノ酸トランスポーターB O A T 1 は、6 3 4 アミノ酸で構成され、1 2 膜貫通部位を有する（非特許文献1、2）。B O A T 1 は、小腸と腎臓における中性アミノ酸の主要なトランスポーターであり、グリシン、ロイシン、フェニルアラニン等の小腸における吸収と腎臓におけるその再吸収を担っている（非特許文献3～5）。B O A T 1 ノックアウトマウスは、尿中アミノ酸高値を示すことが知られており（非特許文献6）、臨床においてもB O A T 1 の機能不全は、前述のH a r t n u p 病として知られる重度の中性アミノ酸尿を呈する（非特許文献7）。そのため、B O A T 1 を阻害することにより、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態を改善（緩和）させる可能性が考えられていた。

[0003] また、フェニルケトン尿症のモデルマウスに対して、B O A T 1 を先天的に欠損させるか、m R N A に結合する核酸化合物を投与して後天的に発現を抑制することにより、その病態が改善すること（非特許文献4）等、B O A T 1 の機能抑制による疾患の治療効果についての具体例も報告されている。

[0004] このような背景から、B O A T 1 を阻害する化合物は、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態、具体的には、アミノ酸代謝異常症、の予防および／または治療するための医薬として注目されるようになってきた。

- [0005] アミノ酸代謝異常症としては、例えば、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等の指定難病が挙げられ、それらの治療法としては、主として継続的な食事療法が知られている。食事療法以外としては、補酵素や酵素を増やす薬剤の投与や、酵素を注射する治療法も知られているが、いずれも根本的な治療法ではない（例えば、非特許文献８等）。
- [0006] それ故、ＢＯＡＴ１の阻害により中性アミノ酸代謝を正常化させて、症状を緩和させることができる疾患、具体的には、アミノ酸代謝異常症を予防、および／または治療するための薬剤の開発が求められている。
- [0007] これまで、ＢＯＡＴ１阻害活性を有する化合物としては、例えば、ＢＯＡＴ１のＲＮＡと部分的にまたは完全に一致する配列を有する核酸（非特許文献４）や、既存上市品であるニメスリドおよびその誘導体（非特許文献９、１０）、公知化合物であるシンロミド（非特許文献１１）、ライブラリースクリーニングで見出された塩基性化合物（非特許文献１２、１３）等が知られている。しかし、本発明に係る桂皮酸グリシンアミド化合物が、ＢＯＡＴ１阻害作用を示すことは、これまで報告されていない。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献１：Nat. Genet., 2004; 36: p.999-1002
非特許文献２：Nat. Genet., 2004; 36: p.1003-1007
非特許文献３：The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: p.24467-24476
非特許文献４：JCI Insight., 2018; 3(14): p.e121762
非特許文献５：IUBMB Life, 2009; 61(6): p.591-599
非特許文献６：MOLECULAR METABOLISM, 2015: p.406-417
非特許文献７：Biochem. J., 2005; 389: p.745-751
非特許文献８：難病情報センター，フェニルケトン尿症（指定難病２４０）（

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4747>)

非特許文献9: Biochemical Pharmacology, 2014; 89: p.422-430

非特許文献10: Bioorganic and Medicinal chemistry letters, 2021; 53: p.128421

非特許文献11: SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120

非特許文献12: British Journal of Pharmacology, 2017; 174: p.468-482

非特許文献13: Frontiers in Pharmacology, 2020; 11: p.140

発明の概要

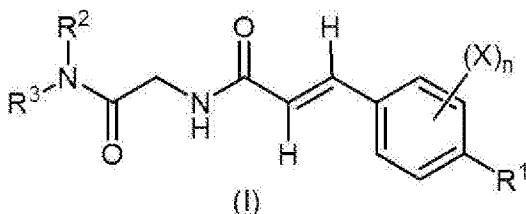
発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、優れたBOAT1阻害作用を示し、当該作用により症状を緩和させることができる疾患、具体的には、アミノ酸代謝異常症を予防および／または治療できる医薬を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記式(Ⅰ)：

[0011] [化1]



[0012] [式中、

R^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表し；

n 個の X は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n は、0乃至2の整数を表し；ならびに

R^2 は、置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、および R^3 は、置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表すか、あるいは R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する。

(置換基群 a) :

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳

香族複素環基。

(置換基群b)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基；

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

⁴ アリール基；ならびに

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。

(置換基群 c)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群より選択される 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

C₁₋₆アルキルカルボニル基；

C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；ならびに

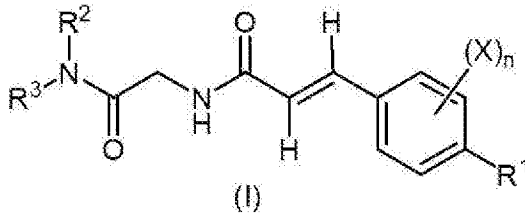
ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。
。]

で表される化合物（以下、「化合物（I）」と略称することもある。）、またはその薬学的に許容し得る塩が、中性アミノ酸トランスポーターB O A T 1 に対して、優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0013] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 式 (I) :

[0014] [化2]



[0015] [式中、

R^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表し；

n 個の X は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n は、0乃至2の整数を表し；ならびに

R^2 は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、および R^3 は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表すか、あるいは R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する。

(置換基群a) :

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8}

シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

（置換基群b）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択さ

れる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；
トリ置換シリル基；
トリ置換シリルオキシ基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；ならびに
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。

(置換基群c)：

ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
シアノ基；
カルボキシ基；
 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
 C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；ならびに
ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。
]

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩からなるB O A T 1 阻害剤。

[2] 式(1)における、

R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり、かつ
 n が、0である、上記[1]に記載のB O A T 1 阻害剤。

[3] 式(1)における、

R^1 が、ハロ C_{1-4} アルキル基である、上記[1]または[2]に記載のB O A T 1 阻害剤。

[4] 式(1)における、

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、

前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、上記[1]～[3]のいずれかに記載のBOAT1阻害剤。

[5] 式(1)における、

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基または2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル基を形成する、上記[1]～[3]のいずれかに記載のBOAT1阻害剤。

[6] 式(1)における、

R^2 が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり、かつ

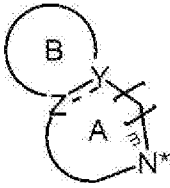
R^3 が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、上記[1]～[3]のいずれかに記載のBOAT1阻害剤。

[7] 式(1)における、

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい

、下記式：

[0016] [化3]



[0017] (式中、YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し

；

[0018] [化4]



[0019] は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環若しくは芳香族複素環、またはベンゼン環を表し；mは、0乃至3の整数を表し；ならびに*は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される基を形成する、上記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載のB O A T 1 阻害剤。

〔8〕上記〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤、および薬理学上許容し得る担体を含有する、B O A T 1 阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための医薬組成物。

〔9〕B O A T 1 阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、上記〔8〕に記載の医薬組成物。

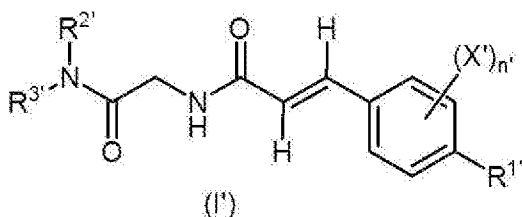
〔10〕アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、上記〔9〕に記載の医薬組成物。

〔11〕アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、上記〔9〕に記載の医薬組成物。

〔12〕式（I'）：

[0020]

[化5]



[0021] [式中、

$\text{R}^{1'}$ は、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基を表し；

n' 個の X' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n' は、0乃至2の整数を表し；ならびに

$\text{R}^{2'}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表し、および

$\text{R}^{3'}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基または置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表すか、あるいは

$\text{R}^{2'}$ および $\text{R}^{3'}$ は、互いに結合して、‘それらが結合している窒素原子と共に、置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する。

(置換基群a)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
 C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに
置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

(置換基群b)：

ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
シアノ基；
カルボキシ基；
オキソ基；
チオキソ基；
 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；
トリ置換シリル基；
トリ置換シリルオキシ基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基；ならびに
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。

(置換基群c)：

ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
シアノ基；
カルボキシ基；
 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

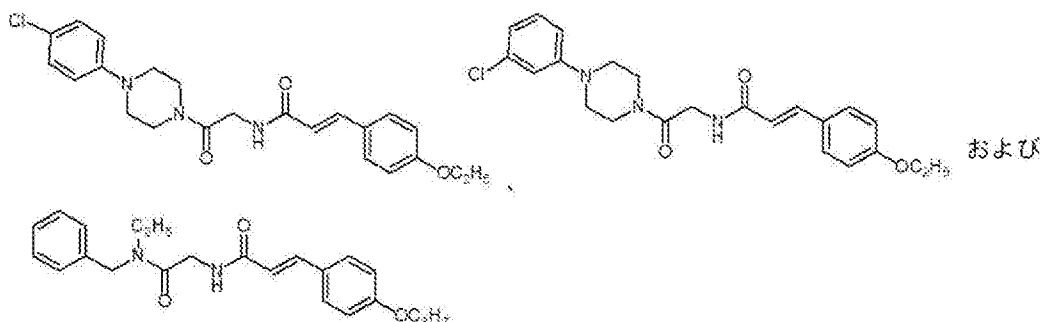
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；ならびに

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。]

で表される化合物（以下、「化合物（I'）」と略称することもある。）またはその塩。但し、下式：

[0022] [化6]



[0023] で表される化合物を除く。

[13] 式（I'）における、

$R^{1'}$ が、ハロ C_{1-4} アルキル基であり、かつ

n' が、0である、上記[12]に記載の化合物またはその塩。

[14] 式（I'）における、

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳

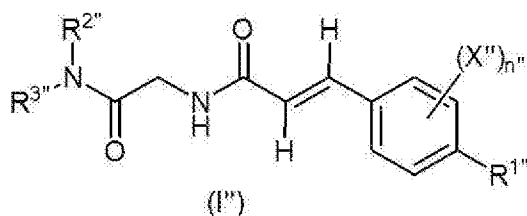
香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、上記[12]または[13]に記載の化合物またはその塩。

[15]式(1')における、

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクチル基、ジアゼパニル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル基、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジニル基または2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプチル基を形成する、上記[12]または[13]に記載の化合物またはその塩。

[16]式(1''):

[0024] [化7]



[0025] [式中、

$R^{1''}$ は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていても

よい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表し；

n'' 個の X'' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n'' は、0乃至2の整数を表し；ならびに

$R^{2''}$ は、

(i) 置換基群cから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素芳香族複素環基、および

(ii) 置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素非芳香族複素環基

からなる群より選択される基で置換され、かつ、さらに置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基を表し、および $R^{3''}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは

$R^{2''}$ および $R^{3''}$ は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、縮合含窒素非芳香族複素環基（ただし、テトラヒドロキノリル基およびテトラヒドロイソキノリル基を除く。）を形成する。

(置換基群a)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

（置換基群 b）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；ならびに

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。

(置換基群c)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキルカルボニル基；

C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；ならびに

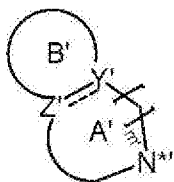
ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。]

で表される化合物（以下、「化合物（I'）」と略称することもある。）またはその塩。

[17] 式（I'）における、

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0026] [化8]



[0027] （式中、 Y' および Z' は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0028] [化9]



[0029] は、単結合または二重結合を表し；環 A' は、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環 B' は、5乃至6員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m' は、0乃至3の整数を表し；ならびに、 $*$ は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、上記[16]に記載の化合物またはその塩。

[18] 上記[12]～[17]のいずれかに記載の化合物またはその塩、および薬理学上許容し得る担体を含有する医薬組成物。

〔１９〕アミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防に使用するための、上記〔１８〕に記載の医薬組成物。

〔２０〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療、および／または予防に使用するための、上記〔１８〕に記載の医薬組成物。

〔２１〕フェニルケトン尿症の治療、および／または予防に使用するための、上記〔１８〕に記載の医薬組成物。

〔２２〕他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、上記〔８〕～〔１１〕および〔１８〕～〔２１〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２３〕他の薬剤が、ＢＯＡＴ１阻害剤である、上記〔２２〕に記載の医薬組成物。

〔２４〕他の薬剤が、ビタミン剤、アミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤、抗うつ薬、抗不安薬またはＡＤＨＤ治療薬である、上記〔２２〕の医薬組成物

〔２５〕上記〔８〕～〔１１〕および〔１８〕～〔２１〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とが別個に投与されることを特徴とする、上記〔２２〕～〔２４〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２６〕上記〔８〕～〔１１〕および〔１８〕～〔２１〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とが同時にまたは順次に投与されることを特徴とする、上記〔２２〕～〔２４〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２７〕アミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防に使用するための、上記〔２２〕～〔２６〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２８〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療、および／または予防に使用するための、

上記〔22〕～〔26〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔29〕上記〔8〕～〔11〕および〔18〕～〔21〕のいずれかに記載の医薬組成物と他の薬剤を含有する医薬組成物。

〔30〕アミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防に使用するための、上記〔29〕に記載の医薬組成物。

〔31〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療、および／または予防に使用するための、上記〔29〕に記載の医薬組成物。

〔32〕上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載のBOAT1阻害剤を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

〔33〕上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載のBOAT1阻害剤を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

〔34〕上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

〔35〕上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

〔36〕上記〔8〕～〔11〕および〔18〕～〔21〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

〔37〕上記〔8〕～〔11〕および〔18〕～〔21〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

〔38〕アミノ酸代謝異常症の治療剤または予防剤を製造するための上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載のBOAT1阻害剤の使用。

〔39〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載のBOAT1阻害剤の使用。

〔40〕アミノ酸代謝異常症の治療剤または予防剤を製造するための上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

〔41〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

〔42〕アミノ酸代謝異常症の予防または治療に使用するための、上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩。

〔43〕フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン

血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療に使用するための、上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩。

〔44〕上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の製造方法。

〔45〕上記〔12〕～〔17〕のいずれかに記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

発明の効果

〔0030〕 本発明の化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1に対して、優れた阻害活性を有することから、当該化合物を含有する医薬組成物は、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の治療、および／または予防のために有用である。当該疾患としては、例えば、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症が挙げられる。これらアミノ酸代謝異常症は、非常に厳格な食事療法（アミノ酸制限食）が生涯続く等の長期の療養を必要とする指定難病であることから、本発明の化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩は、新規且つ効果的な予防および／または治療薬を提供し得る。

発明を実施するための形態

〔0031〕 本明細書中に用いられる用語および各記号の定義について、以下に説明する。

〔0032〕 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

〔0033〕 本明細書中、「アルキル（基）」とは、アルカンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数1以上の1価の基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、 C_{1-20} アルキル基であり、中

でも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

[0034] 本明細書中、「 C_{1-20} アルキル(基)」とは、炭素原子数1~20のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、エイコシル等が挙げられる。

[0035] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキル(基)」とは、炭素原子数1~6のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*sec*-ペンチル(ペンタン-2-イル)、3-ペンチル(ペンタン-3-イル)、*tert*-ペンチル(1, 1-ジメチルプロピル)、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0036] 本明細書中、「 C_{1-4} アルキル(基)」とは、炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

[0037] 本明細書中、「ハロアルキル(基)」とは、前記アルキル基中の1以上(好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。)の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。中でも、「ハロ C_{1-6} アルキル」が好ましく、「ハロ C_{1-4} アルキル」がより好ましい。

- [0038] 本明細書中、「シクロアルキル（基）」とは、環状アルキル基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキル基である。
- [0039] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキル（基）」とは、炭素原子数3～8の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。中でも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。
- [0040] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ（基）」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられる。
- [0041] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル（基）」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基が、硫黄原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等が挙げられる。
- [0042] 本明細書中、「アルコキシ（基）」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、 C_{1-20} アルコキシ基であり、好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基である。
- [0043] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ（基）」とは、炭素原子数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。
- [0044] 本明細書中、「ハロアルコキシ（基）」とは、前記アルコキシ基中の1以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロ

ロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、5, 5, 5-トリフルオロペンチルオキシ、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、「ハロC₁₋₆アルコキシ」が好ましく、「ハロC₁₋₄アルコキシ」がより好ましい。

[0045] 本明細書中、「アルキルスルファニル(基)」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が硫黄原子と結合した基を意味し、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルファニル基である。

[0046] 本明細書中、「C₁₋₆アルキルスルファニル(基)」とは、炭素原子数1～6のアルキルスルファニル基を意味し、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0047] 本明細書中、「ハロアルキルスルファニル(基)」とは、前記アルキルスルファニル基中の1以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、フルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、2-クロロエチルスルファニル、2-ブロモエチルスルファニル、2-ヨードエチルスルファニル、2-フルオロエチルスルファニル、2, 2-ジフルオロエチルスルファニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル、ペンタフルオロエチルスルファニル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルスルファニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルファニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルファニル、5, 5, 5-トリフルオロペンチルスルファニル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルスルファニル等が挙げられる。中でも、「ハロC₁

「 C_{1-6} アルキルスルファニル」が好ましい。

[0048] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」とは、スルホニル基（ $-S(=O)_2-$ ）に前記「 C_{1-6} アルキル」基が結合した基、すなわち、炭素数が1～6の直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基を意味する。該「 C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「アルキルーカルボニル（基）」とは、前記アルキル基がカルボニル基に結合した基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基である。

[0050] 本明細書中、「アルコキシーカルボニル（基）」とは、前記アルコキシ基がカルボニル基に結合した基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基である。

[0051] 本明細書中、「1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル（基）」とは、カルバモイル基（ $-CONH_2$ ）の1または2個の水素原子が、それぞれ独立して、前記 C_{1-6} アルキル基に置換されていてもよい基を意味し、好ましくは、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基である。

[0052] 本明細書中、「アリール（基）」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭化水素基を意味し、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル、フルオレニル等の C_{6-14} アリール基が挙げられ、中でも、 C_{6-10} アリール基が好ましい。

[0053] 本明細書中、「 C_{6-10} アリール（基）」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられ、中でも、フェニルが好ましい。

[0054] 本明細書中、「アリールーカルボニル（基）」とは、前記アリール基がカ

ルボニル基に結合した基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、 C_{6-14} アリールーカルボニル基である。

[0055] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールオキシ（基）」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ、2-アンスリルオキシ等が挙げられる。中でも、フェニルオキシ基が特に好ましい。

[0056] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル（基）」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、スルホニル基（ $-S(=O)_2-$ ）の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0057] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ（基）」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、スルホニルオキシ基（ $-S(=O)_2-O-$ ）の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニルオキシ、1-ナフチルスルホニルオキシ、2-ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

[0058] 本明細書中、「 C_{7-18} アラルキル（基）」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、前記 C_{1-4} アルキル基に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられる。中でも、 C_{7-10} アラルキル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

[0059] 本明細書中、「 C_{7-18} アラルキルオキシ（基）」とは、前記 C_{7-18} アラルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等が挙げられる。中でも、ベンジルオキシ基が特に好ましい。

[0060] 本明細書中、「アシル（基）」とは、ホルミル基、直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルーカルボニル基、またはアリールーカルボニル基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、または C_{6-14} アリールーカルボニル基である。アシル（基）の好適な具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イ

ソブチリル、ペンタノイル、*tert*-ブチルカルボニル（ピバロイル）、ヘキサノイル、ヘプタノイル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「アシルオキシ（基）」とは、前記アシル基が酸素原子と結合した基を意味し、好ましくは、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、または C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基である。

[0062] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ（基）」とは、無置換のアミノ基、または、アミノ基の1乃至2個の水素原子が前記 C_{1-6} アルキル基および／または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基に置換された基を意味する。

[0063] 本明細書中、「複素環（基）」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i) 芳香族複素環基、(ii) 非芳香族複素環基、(iii) 6乃至10員の架橋環式非芳香族複素環基、および(iv) 6乃至12員のスピロ環式の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含有する5乃至14員の芳香族複素環基が挙げられる。

[0065] 該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の5または6員の単環式芳香族複素環基；ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、チエノピリジル、フロピリジ

ル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の8乃至14員の縮合芳香族複素環基（縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基）が挙げられる。

[0066] 本明細書中、「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含有する3乃至14員の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0067] 該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニル等の3乃至10員単環式非芳香族複素環基（好ましくは5乃至8員単環式非芳香族複素環基）；
テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピラジニル、ジヒドロピラゾロピロリル、テトラヒドロ

ピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピロリル、テトラヒドロイミダゾロピラジニル、ジヒドロピリミドピロリル、ジヒドロピリドピロリル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロオキサゾロピラジニル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロトリアゾロジアゼピニル、オクタヒドロ-1, 4-オキサジノピラジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリル等の9乃至14員の縮合非芳香族複素環基（縮合多環式（好ましくは2環式）非芳香族複素環基）が挙げられる。

[0068] 該「非芳香族複素環基」のより好適な例としては、ピロリジニル、ピペリジル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル等が挙げられる。中でも、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル

、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル等の縮合非芳香族複素環基が特に好ましい。

[0069] 本明細書中、「6乃至10員の架橋環式の非芳香族複素環基」の好適な例としては、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、キヌクリジニル等が挙げられる。

[0070] 本明細書中、「6乃至12員のスピロ環式の非芳香族複素環基」の好適な例としては、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デシル、2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル等が挙げられる。

[0071] 本明細書中、「含窒素芳香族複素環基」または「含窒素非芳香族複素環基」とは、前記芳香族複素環基または非芳香族複素環基のうち、少なくとも1個の窒素原子を環構成原子として有する基を意味する。

[0072] 本明細書中、「置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル(基)」とは、アミノスルホニル基($-S(=O)_2-NH_2$)の1個の水素原子が、置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または非芳香族複素環基で置換された基を意味する。

[0073] 本明細書中、「トリ置換シリル(基)」とは、同一または異なる3個の置換基(例、 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基等)により置換されたシリル基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基(好ましくは、トリ C_{1-6} アルキルシリル基)、t

tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基等が挙げられる。

[0074] 本明細書中、「トリ置換シリルオキシ（基）」とは、トリ置換シリル基が酸素原子に結合した基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基等のトリアルキルシリルオキシ基（好ましくは、トリC₁₋₆アルキルシリルオキシ基）、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基等が挙げられる。

[0075] 本明細書中、「置換されていてもよい」とは、無置換であるか、または置換可能な任意の位置において特定の置換基で置換される（任意の水素原子が置換基と置き換わる）ことを意味する。該「置換基」としては、特に限定されないが、下記（置換基群a）、（置換基群a'）、（置換基群a''）、（置換基群b）、（置換基群c）および（置換基群d）からなる群より選択される置換基が挙げられる。特に置換基群が特定されていない場合は、下記（置換基群d）から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味する。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、通常1乃至5個であり、好ましくは1乃至3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0076] （置換基群a）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

C₁₋₆アルキル-カルボニル基；

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基（好ましくは、5乃至6員の含窒素芳香族複素環基）；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、5乃至6員の非芳香族複素環基）。

[0077]（置換基群a'）：

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基）；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基）；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル基）；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至

至6員の非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基）

[0078]（置換基群 a' '）：

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基）；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基）；ならびに

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル基）。

[0079]（置換基群 b）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル基；

C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；ならびに

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基（好ましくは、5乃至6員の含窒素芳香族複素環基）。

[0080]（置換基群c）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

C₁₋₆アルキルカルボニル基；

C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；ならびに

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基（好ましくは、5乃至6員の含窒素芳香族複素環基）。

[0081]（置換基群d）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ニトロ基；

シアノ基；

C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアシル基；

置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアシ

ルオキシ基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

₄アリール基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

₄アリールオキシ基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

₄アリールスルホニル基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

₄アリールスルホニルオキシ基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁

₈アラルキル基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁

₈アラルキルオキシ基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル

基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる

群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル

基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

モノー若しくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；

アジド基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい芳香

族複素環基；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳

香族複素環基。

ただし、(置換基群 d) が、「置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基」または「置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基」の任意置換基を表す場合は、「置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基」および「置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい C₇₋₁₈ アラルキル基」以外の置換基を意味する。

[0082] 本明細書中、「その薬学的に許容し得る塩」とは、医薬として使用することができる塩を意味する。本発明の化合物 (I) が、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基または酸と反応させることにより、塩基性塩または酸性塩にすることができるので、その塩を示す。塩は、水溶性のものが好ましい。

[0083] 本発明の化合物 (I) の薬学的に許容し得る「塩基性塩」としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩等の有機塩基塩等が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属塩である。

[0084] 本発明の化合物 (I) の薬学的に許容し得る「酸性塩」としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

- [0085] 本明細書中、「その塩」とは、前記「その薬学的に許容し得る塩」を包含する塩全般を意味する。
- [0086] 本明細書中、「予防」には、疾患の発症の防止、疾患の発症の遅延、および病態発生の防止が含まれる。「予防的有効量」とは、予防目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。
- [0087] 本明細書中、「治療」には、疾患の治癒、疾患の病態（例えば、1つまたは複数の症状）の改善、および疾患（の重篤度）の進展の抑制が含まれる。「治療的有効量」とは、治療目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。したがって、「改善」は、「治療」に包含される概念である。
- [0088] 本明細書中、「対象」とは、疾患または疾患の病態を予防および／または治療（もしくは改善）するために必要な有効量の有効成分を含有する医薬（医薬組成物）を投与する対象を意味する。当該「対象」としては、ヒトまたは非ヒト動物（特に哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等））が挙げられる。
- [0089] 本明細書中、「B O A T 1 阻害剤」とは、腎臓でフェニルアラニン等の中性アミノ酸の再吸収を担うトランスポーターであるB O A T 1を阻害する作用を有する化合物からなる薬剤を意味する。とりわけ、本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩は、B O A T 1に対して優れた阻害活性を示す。B O A T 1の阻害活性は、例えば、非特許文献11（SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120）に記載の方法や後述する試験例に記載の方法により測定することができる。
- [0090] 本明細書中、「B O A T 1 阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」とは、アミノ酸代謝経路に関連する遺伝子の変異等により、血中の中性アミノ酸レベルが亢進することに起因する疾患を意味する。当該疾患としては、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1-3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症が挙げられる。

[0091] 本明細書中、式(1) (式(1'))、式(1'')も含む)中、および各実施例化合物の化学式中の二重結合の配置は、化学式中の記載の有無に関わらず、全てE配置である。

[0092] (本発明の化合物(化合物(1)、化合物(1'))および化合物(1''))

以下、化合物(1)の前記式(1)中の各基について説明する。

[0093] R^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表す。

[0094] R^1 は、好ましくは、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり、

より好ましくは、ハロ C_{1-4} アルキル基である。

[0095] n 個の X は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表す。

[0096] X は、好ましくは、塩素原子である。

[0097] n は、0乃至2の整数を表す。

[0098] n は、好ましくは、0または1であり、より好ましくは、0である。

[0099] R^2 は、前記置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。

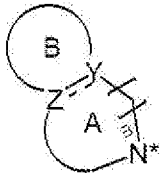
- [0100] R^2 は、好ましくは、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり、
より好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり、
さらに好ましくは、前記置換基群 a'' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である。
- [0101] R^3 は、前記置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または前記置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表す。
- [0102] R^3 は、好ましくは、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、
より好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、
さらに好ましくは、前記置換基群 a'' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である。
- [0103] R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成してもよい。
- [0104] かかる場合、 R^2 および R^3 は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 乃至 10 員（好ましくは、5 乃至 8 員）の単環式含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 10 員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 12 員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または 9 乃至 14 員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成し、
より好ましくは、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

ー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、1,
 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 ー1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナ
 フチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル
 基または2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル基であり、さらに好まし
 くは、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換さ
 れていてもよい、ピロリジニル、ペペリジル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 ー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル、4,
 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、1, 2,
 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジ
 ニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニルであり
 、特に好ましくは、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそ
 れぞれ置換されていてもよい、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2,
 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 ー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル、4, 5, 6, 7-
 テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジ
 ニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニルまたは1,
 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニルである。

[0105] また、縮合含窒素非芳香族複素環基の好ましい態様としては、 R^2 および R^3
 3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群
 bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

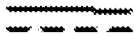
[0106]

[化10]



[0107] (式中、YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0108] [化11]

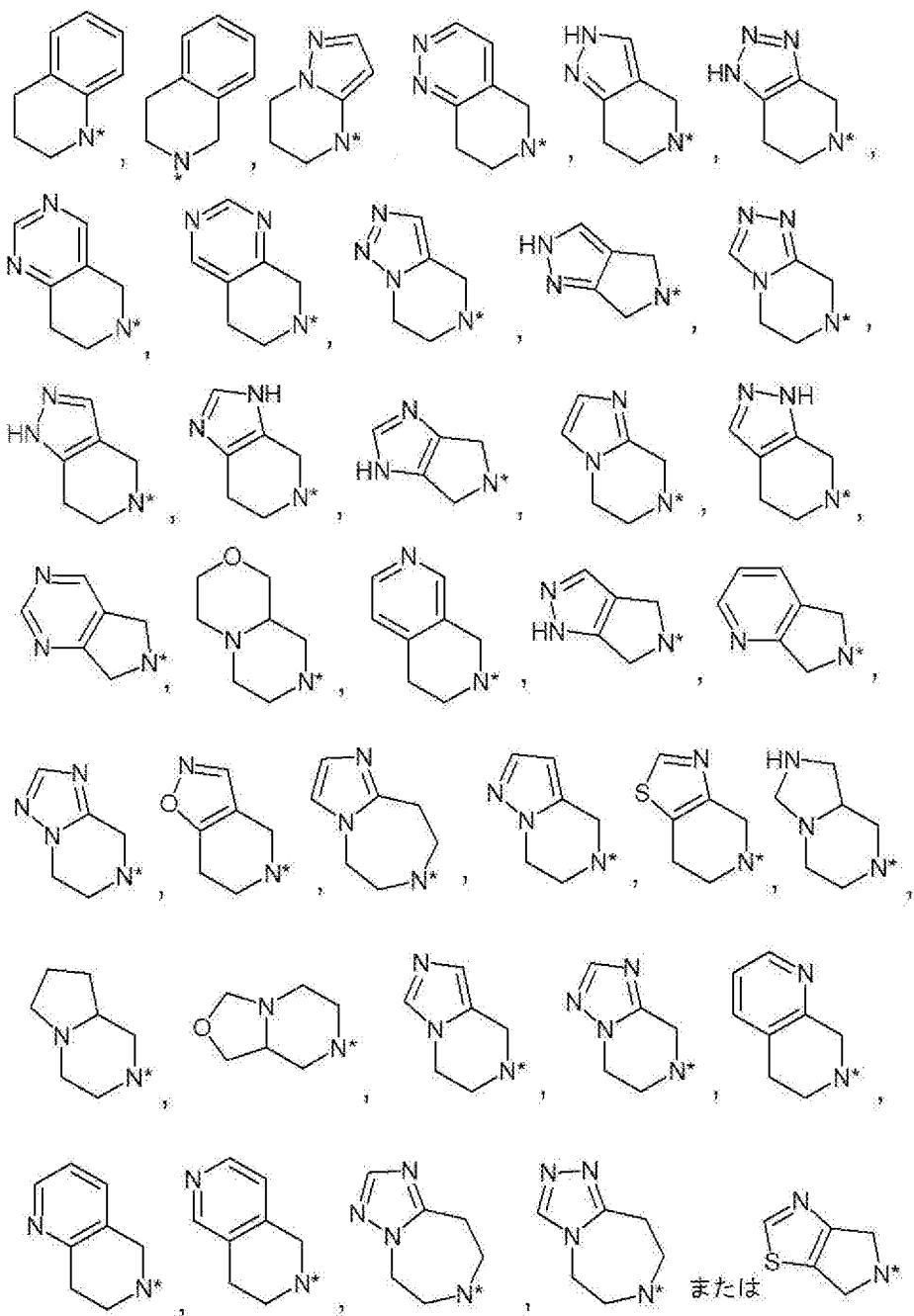


[0109] は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環若しくは芳香族複素環、またはベンゼン環を表し；mは、0乃至3の整数を表し；ならびに、*は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0110]

[化12]



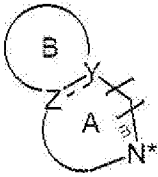
[0111] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)を形成し、

別の好ましい態様としては、 R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、下記式：

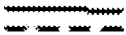
[0112]

[化13]



[0113] (式中、YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0114] [化14]

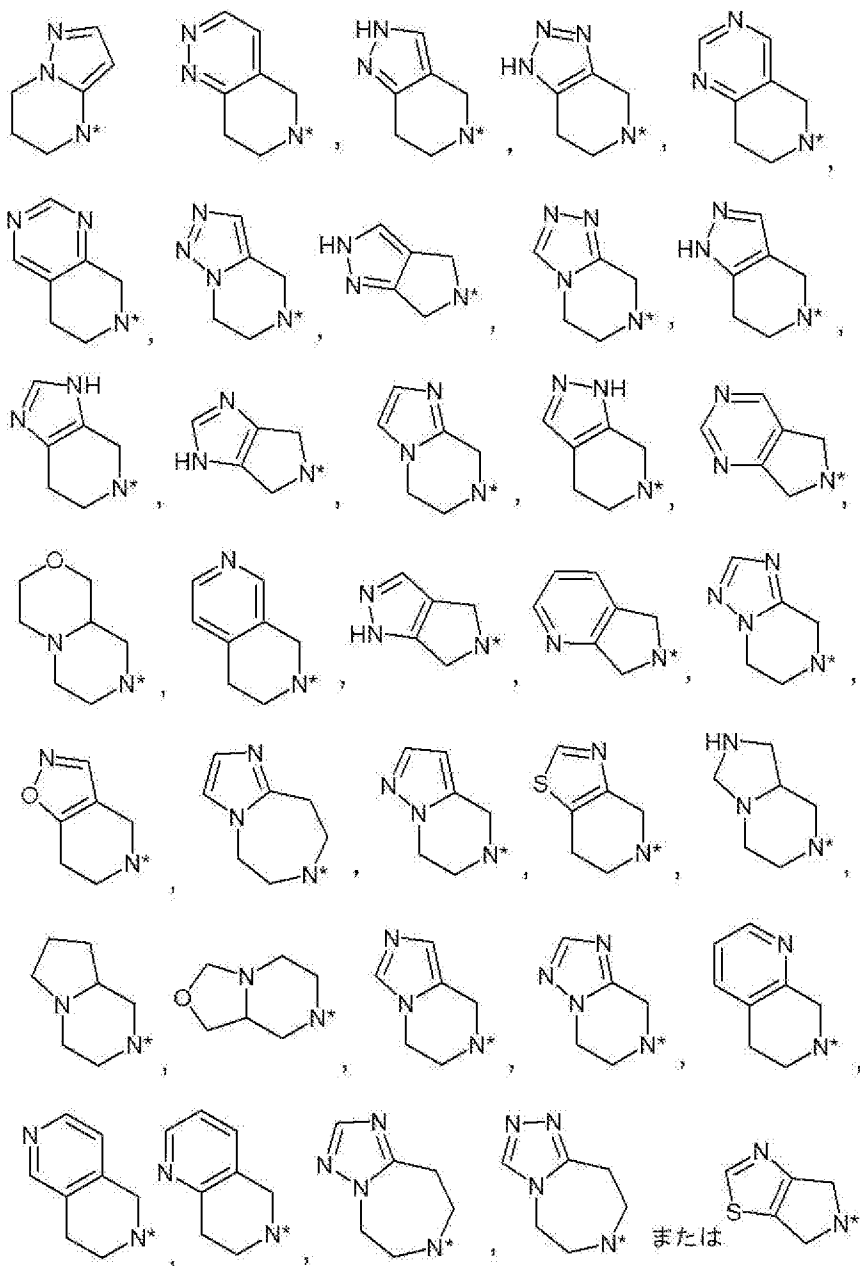


[0115] は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し；mは、0乃至3の整数を表し；ならびに、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0116]

[化15]



[0117] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)を形成する。

[0118] 化合物(Ⅰ)としては、以下の化合物が好適である。

[化合物(ⅠA)]

R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファ

ニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n個のXが、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

nが、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；

R²が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されたC₁₋₄アルキル基であり；および

R³が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容しうる塩。

[0119] [化合物（I B）]

R¹が、C₂₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₂₋₆アルコキシ基、ハロC₂₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₆アルキルスルファニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

nが、0であり；

R²が、前記置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基で置換されたC₁₋₄アルキル基であり；および

R³が、前記置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容しうる塩。

[0120] [化合物（I C）]

R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n が、0 であり；

R^2 が、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり；および

R^3 が、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、
化合物 (I) またはその薬学的に許容しうる塩。

[0121] [化合物 (I D)]

R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の含窒素芳香族複素環基であり；

n 個の X が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 乃至 10 員（好ましくは、5 乃至 8 員）の単環式含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 10 員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 12 員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または 9 乃至 14 員の縮合含窒素非芳香族複素環基（例、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ [3, 2, 1] オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3- a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- a] ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5- a] ピラジニル基、1, 2,

3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル基等)を形成する、化合物(1)またはその薬学的に許容しうる塩。

[0122] [化合物(1E)]

R^1 が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n が、0であり；ならびに

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員（好ましくは、5乃至8員）の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基（例、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル基等)を形成する、化合物(1)またはその薬学的に許容しうる塩。

[0123] [化合物(1F)]

R^1 が、C₂₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₂₋₆アルコキシ基、ハロC₂₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₆アルキルスルファ

ニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n個のXが、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

nが、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；ならびに

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、
化合物（I）またはその薬学的に許容しうる塩。

[0124] [化合物（I G）]

R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

nが、0であり；ならびに

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、
化合物（I）またはその薬学的に許容しうる塩。

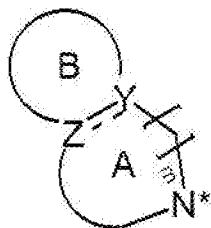
[0125] [化合物（I H）]

R¹が、C₂₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₂₋₆アルコキシ基、ハロC₂₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₆アルキルスルファニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n個のXが、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに
 R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に
 、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよ
 い、下記式：

[0126] [化16]



[0127] （式中、 Y および Z は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し
 ；

[0128] [化17]

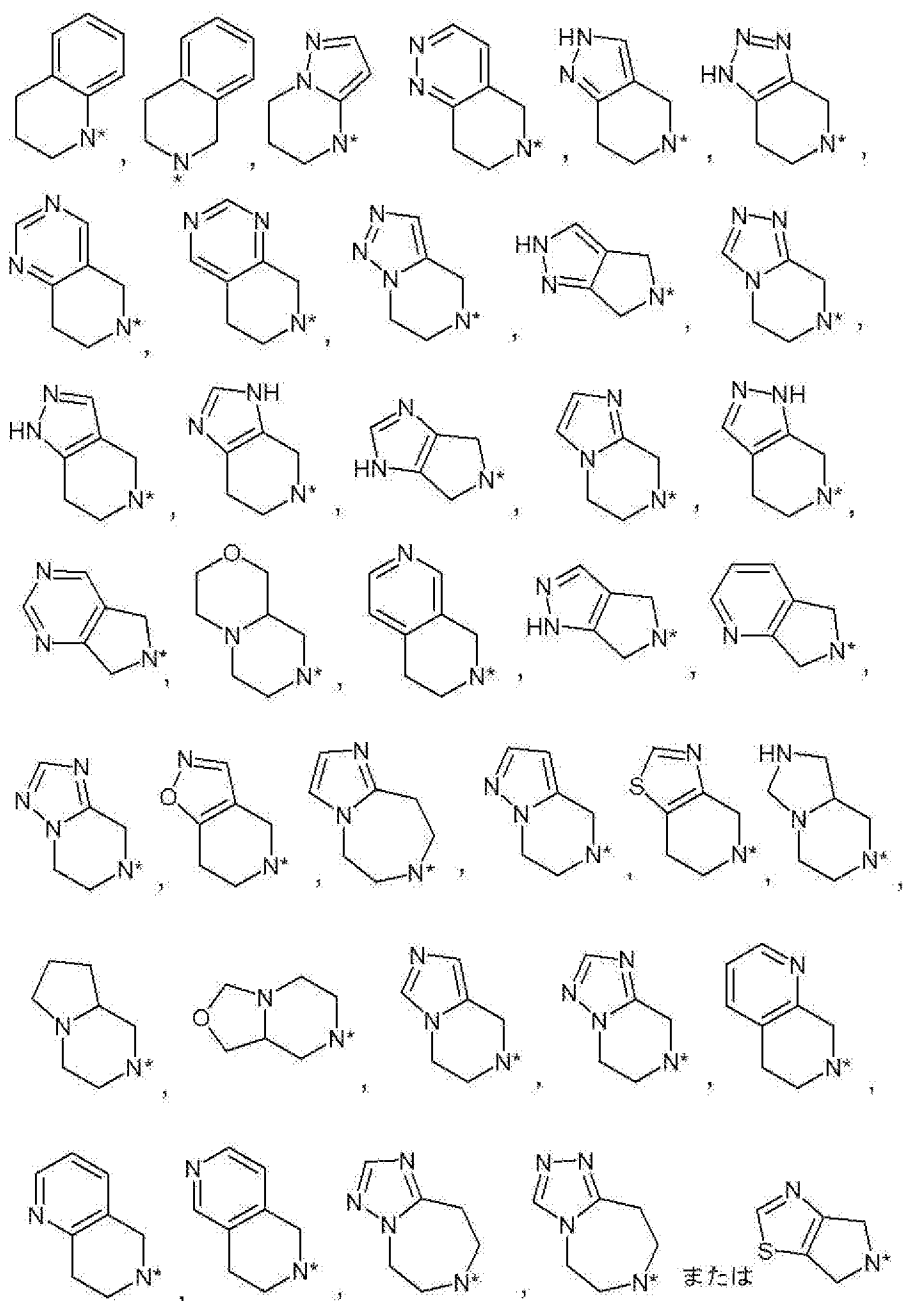


[0129] は、単結合または二重結合を表し；環 A は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環を
 表し；環 B は、5 乃至 6 員の、非芳香族複素環若しくは芳香族複素環、また
 はベンゼン環を表し； m は、0 乃至 3 の整数を表し；ならびに、 $*$ は、カルボ
 ニル基との結合部位を表す。）

で表される 9 乃至 14 員の縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群
 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下
 記式：

[0130]

[化18]



[0131] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)

を形成する、

化合物 (I) またはその薬学的に許容しうる塩。

[0132] [化合物 (I J)]

 R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基

、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n 個の X が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；ならびに

R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群**b**から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0133] [化19]



[0134] （式中、 Y および Z は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0135] [化20]

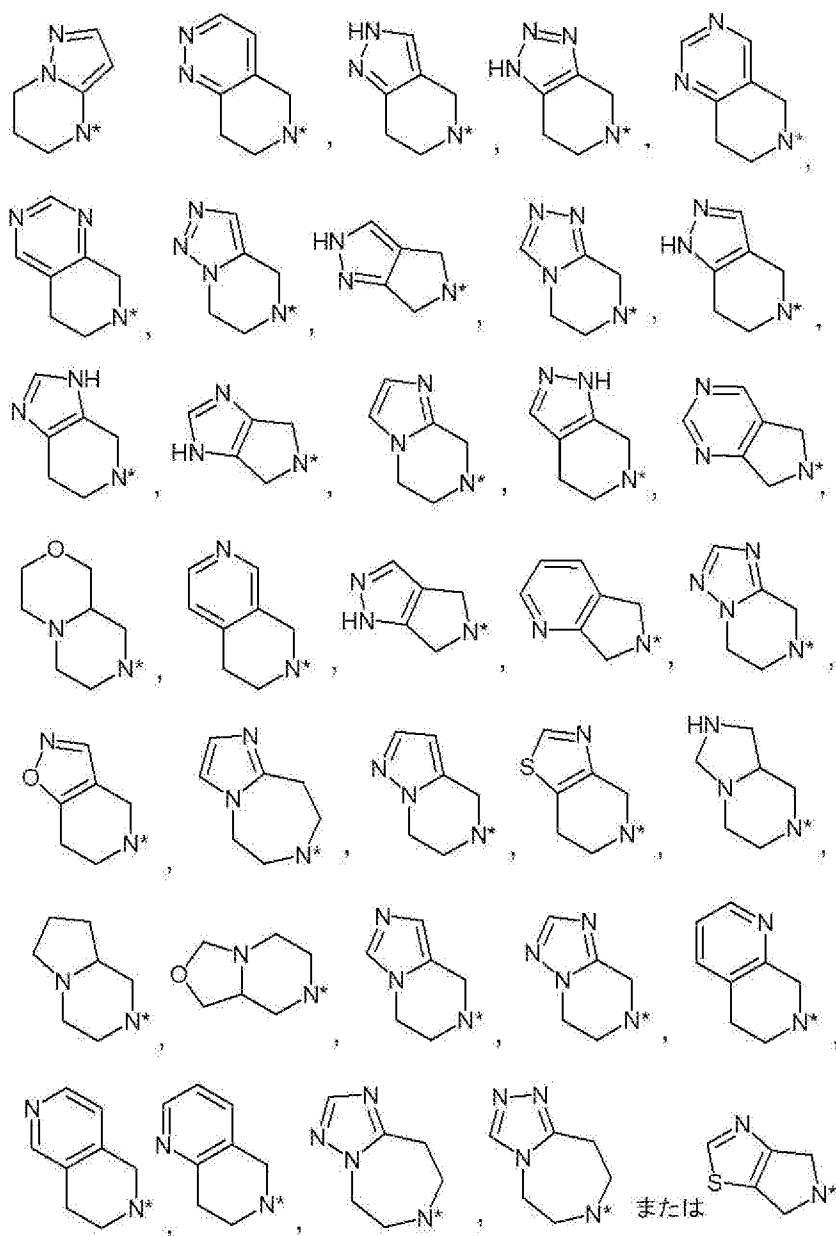


[0136] は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m は、0乃至3の整数を表し；ならびに、*は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群**b**から選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0137]

[化21]



[0138] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)を形成する、
化合物(Ⅰ)またはその薬学的に許容しうる塩。

[0139] [化合物(ⅠK)]

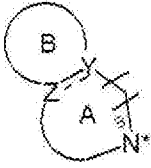
R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

nが、0であり；ならびに

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に

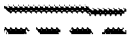
、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0140] [化22]



[0141] (式中、Y および Z は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0142] [化23]

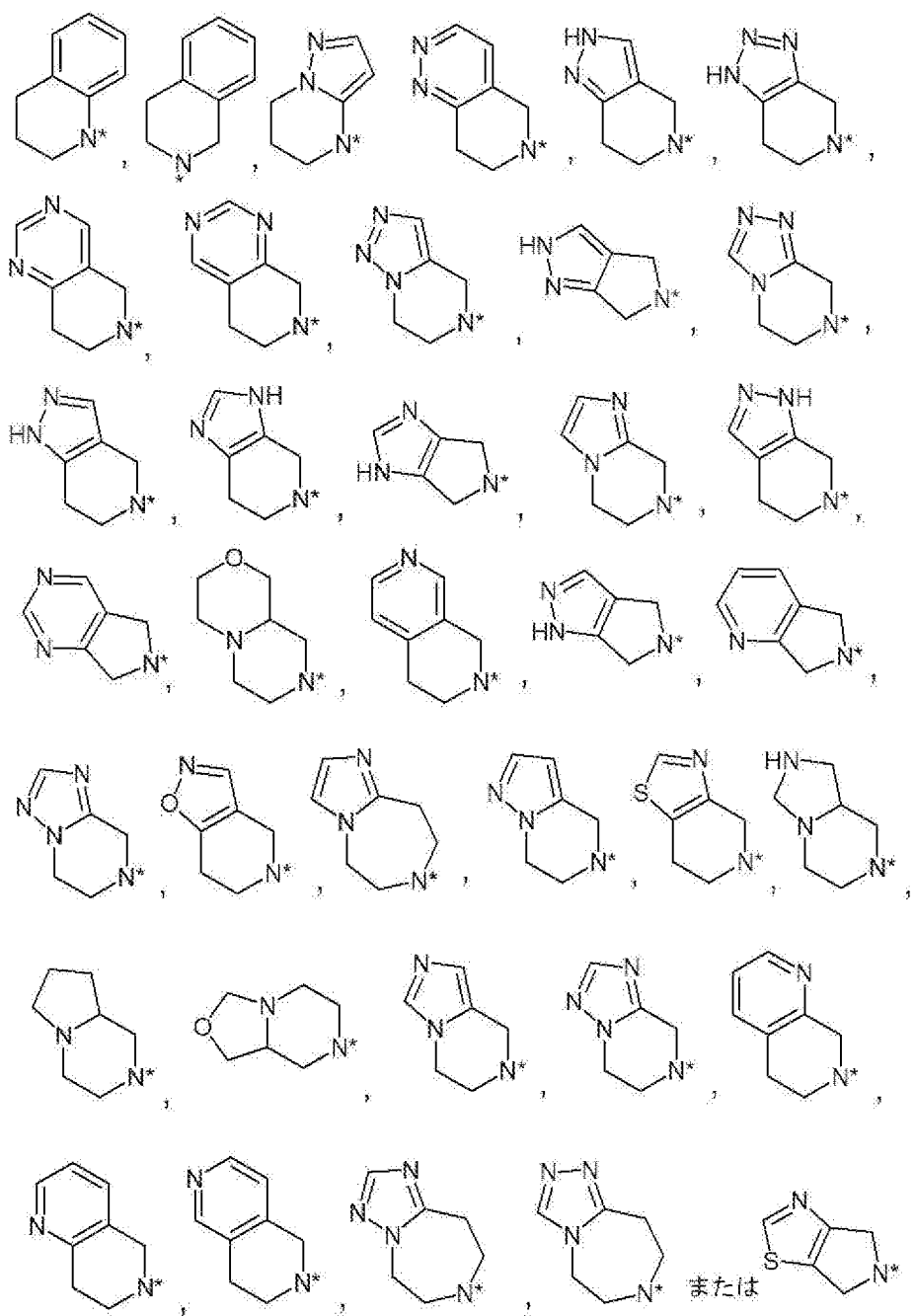


[0143] は、単結合または二重結合を表し；環 A は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環を表し；環 B は、5 乃至 6 員の、非芳香族複素環若しくは芳香族複素環、またはベンゼン環を表し；m は、0 乃至 3 の整数を表し；ならびに、* は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0144]

[化24]



[0145] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)

を形成する、

化合物 (I) またはその薬学的に許容しうる塩。

[0146] [化合物 (I L)]

R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n が、0であり；ならびに

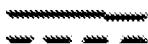
R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0147] [化25]



[0148] (式中、 Y および Z は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0149] [化26]

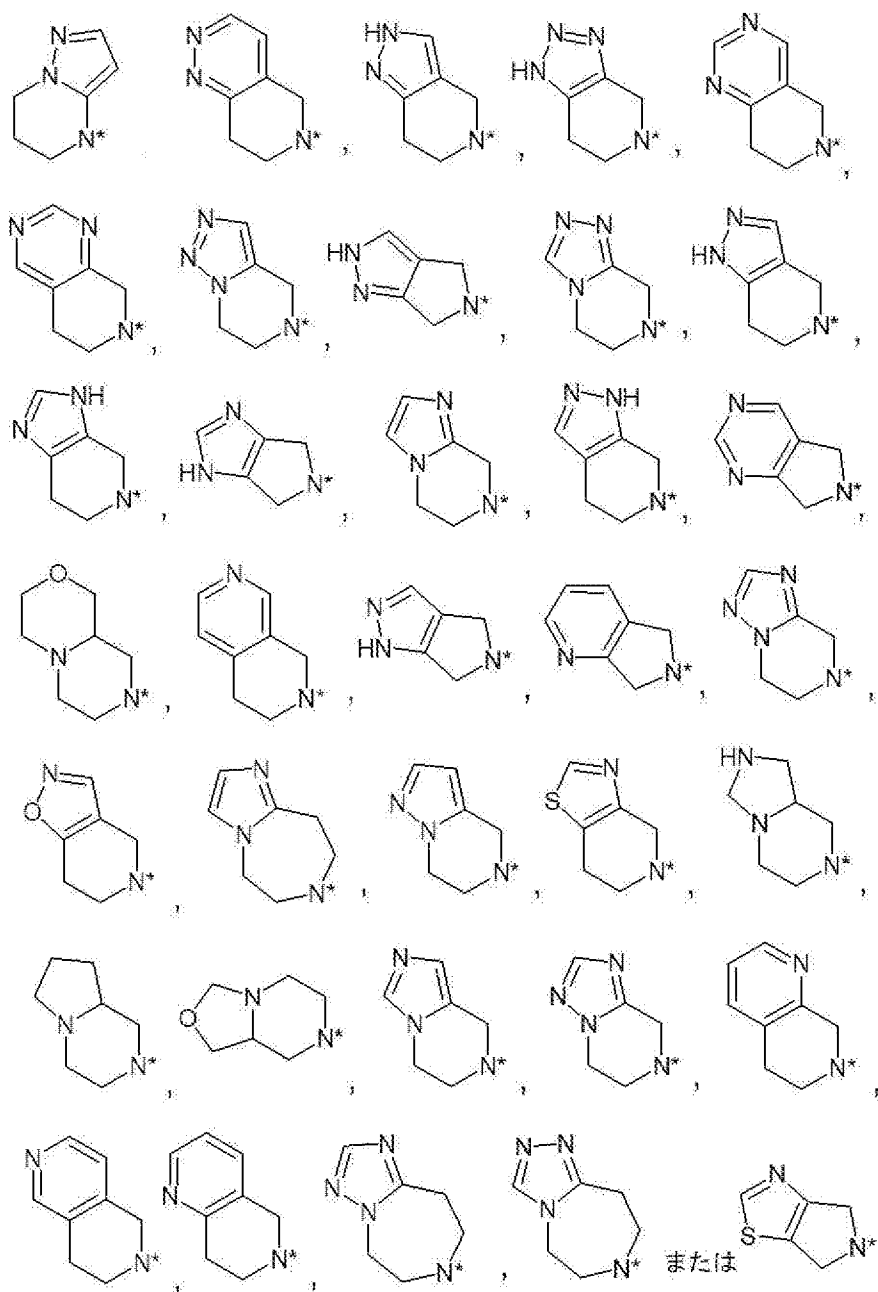


[0150] は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m は、0乃至3の整数を表し；ならびに、 $*$ は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0151]

[化27]



[0152] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基)を形成する、
化合物(Ⅰ)またはその薬学的に許容しうる塩。

[0153] [化合物(ⅠM)]

R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファ

ニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n個のXが、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

nが、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；ならびに

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基（好ましくは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル）である、
化合物（I）またはその薬学的に許容しうる塩。

[0154] [化合物（I N）]

R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

nが、0であり；ならびに

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に

、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基（好ましくは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル）である、化合物(1)またはその薬学的に許容しうる塩。

[0155] 本発明の化合物(1)またはその薬学的に許容しうる塩のうち、前記式(1')および前記式(1'')で表される化合物（すなわち、化合物(1')および化合物(1'')）またはそれらの塩は、新規化合物である。

[0156] 以下、前記式(1')中の各基について説明する。

[0157] R^{1'}は、C₂₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₂₋₆アルコキシ基、ハロC₂₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₆アルキルスルファニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基を表す。

[0158] R^{1'}は、好ましくは、ハロC₁₋₄アルキル基である。

- [0159] n' 個の X' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表す。
- [0160] X' は、好ましくは、塩素原子である。
- [0161] n' は、0 乃至 2 の整数を表す。
- [0162] n' は、好ましくは、0 または 1 であり、より好ましくは、0 である。
- [0163] $R^{2'}$ は、前記置換基群 a から選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表す。
- [0164] $R^{2'}$ は、好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である。
- [0165] $R^{3'}$ は、前記置換基群 a から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基または前記置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表す。
- [0166] $R^{3'}$ は、好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、
より好ましくは、前記置換基群 a'' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である。
- [0167] また、別の態様として、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、互いに結合して、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ が結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成してもよい。
- [0168] かかる態様において、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 乃至 10 員（好ましくは、5 乃至 8 員）の単環式の含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 10 員の架橋環式の含窒素非芳香族複素環基、6 乃至 12 員のスピロ環式の含窒素非芳香族複素環基、または 9 乃至 14 員の縮合非芳香族複素環基を形成し、
より好ましくは、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基または2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル基であり、さらに好ましくは、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基であり、特に好ましくは、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニルである。

[0169] 化合物 (I') としては、以下の化合物が好適である。

[化合物 (I' A)]

$R^{1'}$ が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオ

キシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり；

n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

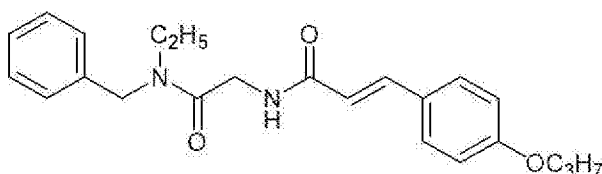
n' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；

$R^{2'}$ が、前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり；および

$R^{3'}$ が、前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、

化合物（ I' ）またはその塩（但し、下式：

[0170] [化28]



[0171] で表される化合物を除く。）。

[0172] [化合物（ I' B）]

$R^{1'}$ が、ハロ C_{1-4} アルキル基であり；

n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1、より好ましくは、0）であり；

$R^{2'}$ が、前記置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり；および

$R^{3'}$ が、前記置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、

化合物 (I') またはその塩。

[0173] [化合物 (I' C)]

R^{1'} が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n' が、0であり；

R^{2'} が、前記置換基群 a' ' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C₁₋₄アルキル基であり；および

R^{3'} が、前記置換基群 a' ' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₄アルキル基である、

化合物 (I') またはその塩。

[0174] [化合物 (I' D)]

R^{1'} が、C₂₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₂₋₆アルコキシ基、ハロC₂₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₆アルキルスルファニル基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の含窒素芳香族複素環基であり；

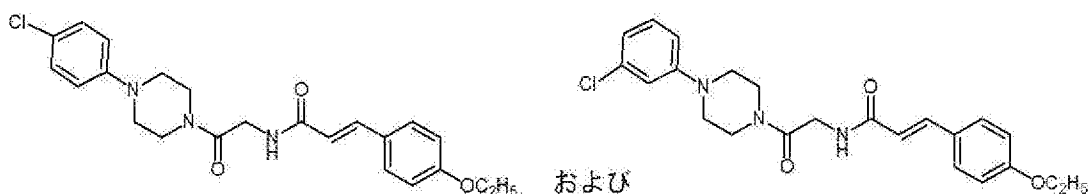
n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに

R^{2'} および R^{3'} が、互いに結合して、R^{2'} および R^{3'} が結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する、

化合物 (I') またはその塩（但し、下式：

[0175] [化29]



[0176] で表される化合物を除く。) 。

[0177] [化合物 (I' E)]

R^{1'} が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n' 個のX' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1、より好ましくは、0）であり；

R^{2'} およびR^{3'} が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、または6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、

化合物 (I') またはその塩。

[0178] [化合物 (I' F)]

R^{1'} が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n' 個のX' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1、より好ましくは、0）であり；

R^{2'} およびR^{3'} が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、または6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基（例、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリア

ゾロ [4, 3-a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル基等) を形成する、
化合物 (I') またはその塩。

[0179] [化合物 (I' G)]

R^{1'} が、ハロC₁₋₄アルキル基であり；

n' 個のX' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1、より好ましくは、0）であり；

R^{2'} および R^{3'} が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基（好ましくは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル

、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル)を形成する、
化合物(1')またはその塩。

[0180] 次に、前記式(1')中の各基について説明する。

[0181] $R^{1'}$ は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表す。

[0182] $R^{1'}$ は、好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、ペンタフルオロスルファニル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり、より好ましくは、ハロ C_{1-4} アルキル基である。

[0183] n' 個の X' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表す。

[0184] X' は、好ましくは、塩素原子である。

[0185] n' は、0乃至2の整数を表す。

[0186] n' は、好ましくは、0または1であり、より好ましくは、0である。

[0187] $R^{2'}$ は、

(i) 前記置換基群cから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素芳香族複素環基、および

(ii) 前記置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素非芳香族複素環基
からなる群より選択される基で置換され、かつ、さらに前記置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基を表す。

[0188] $R^{2'}$ は、好ましくは、前記置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）で置換され、かつ、さらに前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基である。

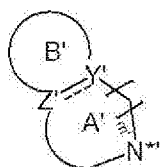
[0189] $R^{3'}$ は、前記置換基群 a から選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表す。

[0190] $R^{3'}$ は、好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基であり、
より好ましくは、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である。

[0191] また、別の態様として、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい、縮合含窒素非芳香族複素環基（ただし、テトラヒドロキノリル基およびテトラヒドロイソキノリル基を除く。）を形成してもよい。

[0192] かかる態様において、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、好ましくは、それらが互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0193] [化30]



[0194] (式中、 Y' および Z' は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0195] [化31]



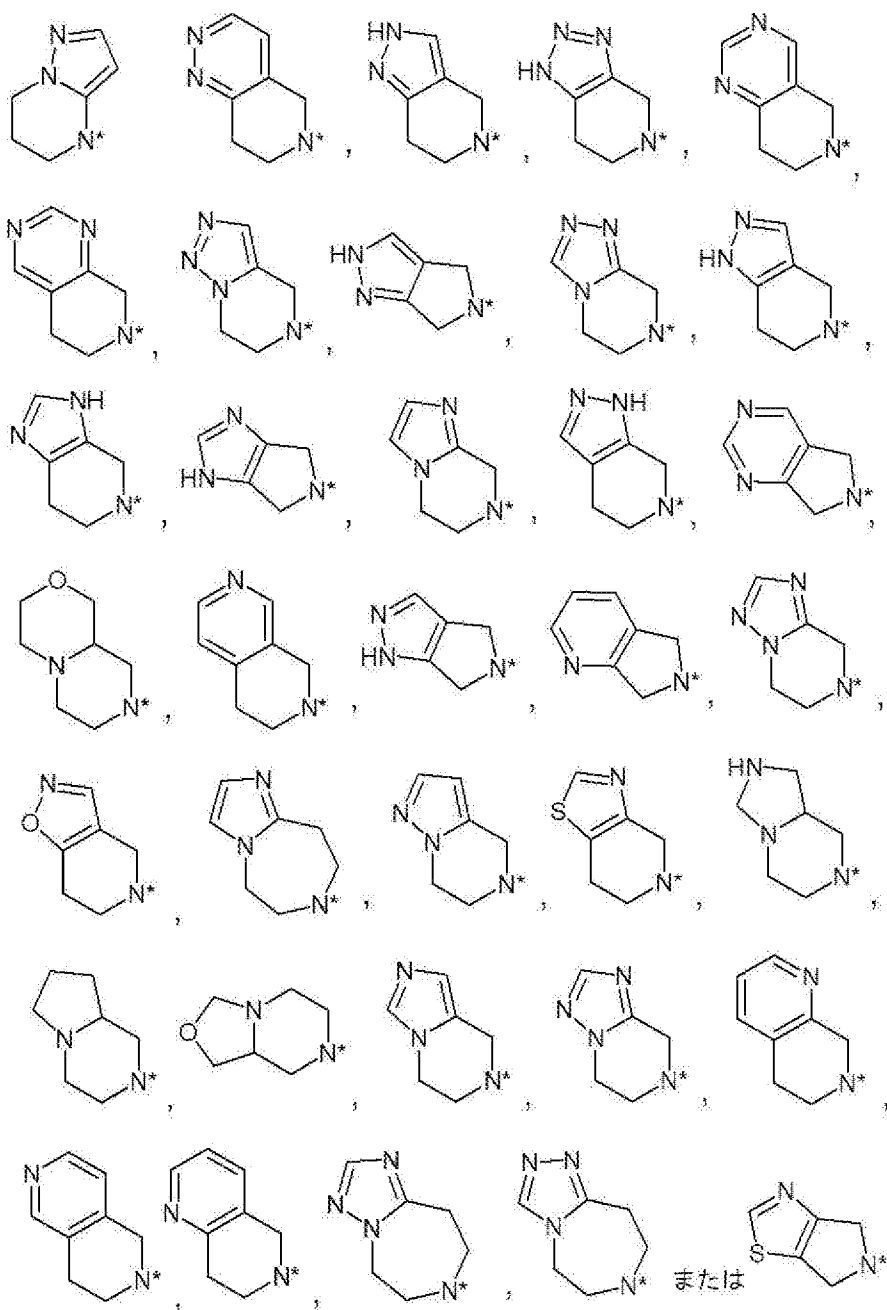
[0196] は、単結合または二重結合を表し；環 A' は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環

を表し；環B'は、5乃至6員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し；m'は、0乃至3（好ましくは、0乃至2）の整数を表し；ならびに、*は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成し、

より好ましくは、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、下記式：

[0197] [化32]



[0198] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する。

[0199] 化合物 (I'') としては、以下の化合物が好適である。

[化合物 (I'') A]

R^{1''} が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基、または置換されていてもよい 5 乃至 6 員の芳香族複素環基であり；

n' ' 個の X' ' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' ' が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；

R^{2''} が、前記置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）で置換され、かつ、さらに前記置換基群 a' ' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、C₁₋₄ アルキル基であり；および

R^{3''} が、前記置換基群 a' ' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C₁₋₄ アルキル基である、

化合物 (I'') またはその塩。

[0200] [化合物 (I'') B]

R^{1''} が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキルオキシ基、ペンタフルオロスルファニル基、または置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基であり；

n'' 個の X'' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n'' が、0乃至2の整数（好ましくは、0または1）であり；

$R^{2''}$ が、前記置換基群 c から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）で置換され、かつ、さらに前記置換基群 a'' から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基であり；および

$R^{3''}$ が、前記置換基群 a'' から選択される1乃至3個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である、
化合物（ I'' ）またはその塩。

[0201] [化合物（ I'' C）]

$R^{1''}$ が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、ペンタフルオロスルファニル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり；

n'' が、0であり；

$R^{2''}$ が、前記置換基群 c から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）で置換され、かつ、さらに前記置換基群 a'' から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基であり；および

$R^{3''}$ が、前記置換基群 a'' から選択される1乃至3個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である、
化合物（ I'' ）またはその塩。

[0202] [化合物（ I'' D）]

$R^{1'}$ が、ハロ C_{1-4} アルキル基であり；

n' が、0 であり；

$R^{2'}$ が、前記置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピリダジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基）で置換され、かつ、さらに前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基であり；および

$R^{3'}$ が、前記置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル基である、
化合物 (I') またはその塩。

[0203] [化合物 (I' E)]

$R^{1'}$ が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい 5 乃至 6 員の芳香族複素環基であり；

n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい縮合含窒素非芳香族複素環基（ただし、テトラヒドロキノリル基およびテトラヒドロイソキノリル基を除く。）を形成してなる、
化合物 (I') またはその塩。

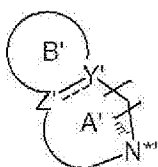
[0204] [化合物 (I' F)]

$R^{1'}$ が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい 5 乃至 6 員の芳香族複素環基であり；

n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに $R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0205] [化33]



[0206] (式中、 Y' および Z' は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0207] [化34]



[0208] は、単結合または二重結合を表し；環 A' は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環を表し；環 B' は、5 乃至 6 員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m' は、0 乃至 3（好ましくは、0 乃至 2）の整数を表し；ならびに、* は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成してなる、化合物 (I') またはその塩。

[0209] [化合物 (I' G)]

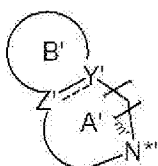
$R^{1'}$ が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、ペンタフルオロスルファニル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり；

n' 個の X' が、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子（好ましくは、塩素原子）であり、

n' が、0 乃至 2 の整数（好ましくは、0 または 1）であり；ならびに

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0210] [化35]



[0211] (式中、 Y' および Z' は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[0212] [化36]



[0213] は、単結合または二重結合を表し；環 A' は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環を表し；環 B' は、5 乃至 6 員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m' は、0 乃至 3（好ましくは、0 乃至 2）の整数を表し；ならびに、* は、カルボニル基との結合部位を表す。）

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成してなる、

化合物 (I') またはその塩。

[0214] [化合物 (I' H)]

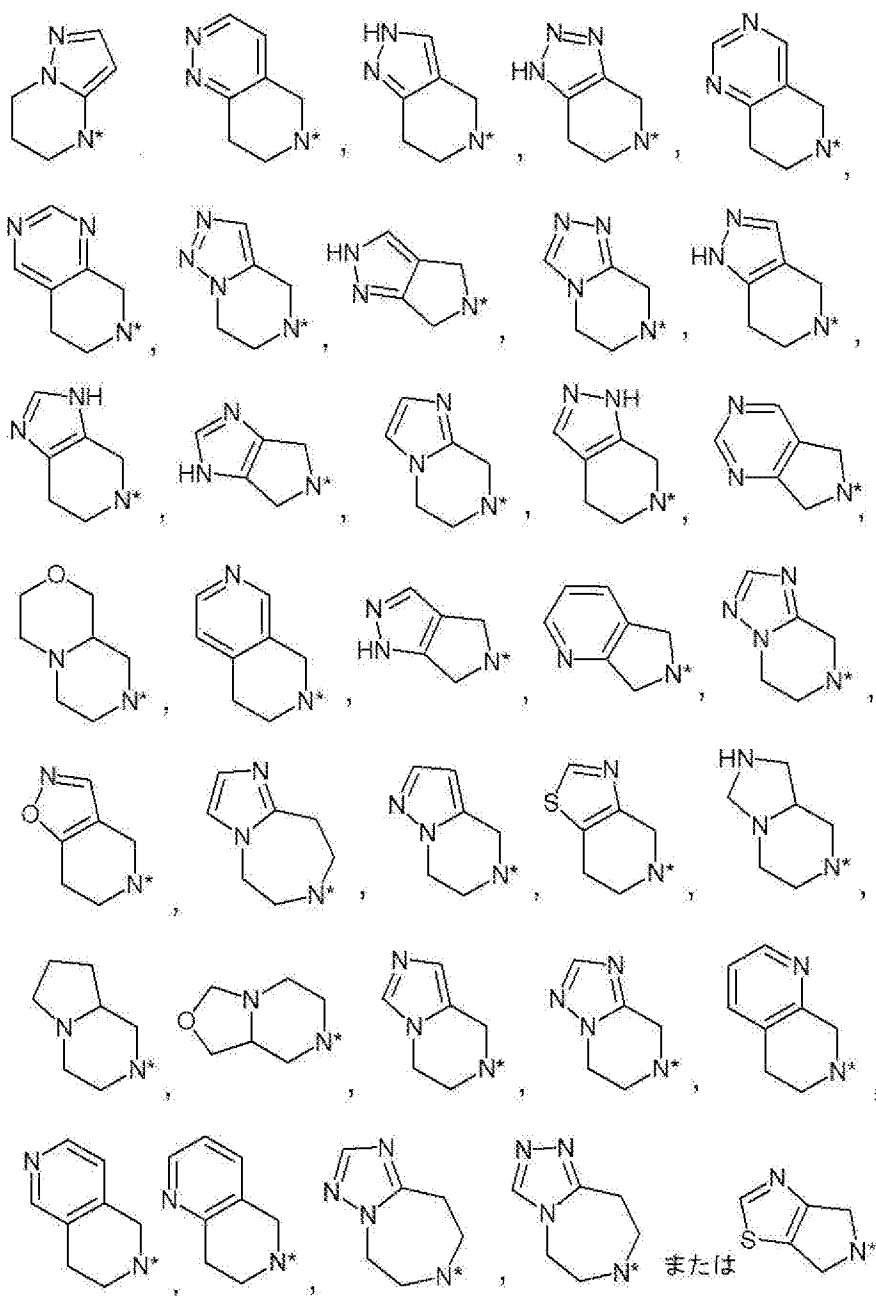
$R^{1'}$ が、ハロ C_{1-4} アルキル基であり；

n' が、0 であり；ならびに

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と

共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[0215] [化37]



[0216] (式中、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成してなる、
化合物(1')またはその塩。

[0217] 好適な化合物(1)の具体例は、後述する実施例1～283の化合物(化

合物（１－１）～化合物（１－２８３））、またはそれらの薬学的に許容しうる塩（もしくはその塩）である。

[0218] 本発明の化合物（１）は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体（すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在し得るが、本発明はこれらの内のいずれか１個の立体異性体、およびそれら複数の立体異性体を任意の比率で含む混合物のいずれをも包含するものである。また、コンホメーションまたは互変異性による異性体が生成する場合があるが、このような異性体またはその混合物も本発明の化合物（１）に包含される。

[0219] 本発明の化合物（１）は、同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography, PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0220] 本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。

[0221] 本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物も包含され得る。それらの溶媒和物とは、化合物（１）またはその塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。例えば、化合物（１）またはその塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。

[0222] 本発明の化合物（１）は、プロドラッグであってもよい。

[0223] 本発明の化合物（１）のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により化合物（１）に変換される化合物をいう。化合物（１）のプロドラッグとしては、リン酸基のモノエステル若しくはジエステルであって、そのエステル官能基が好ましくは、患者への投与後に容易に加水分解若しくは代謝される構造を有するものが考えられる。かかるプロドラッグの

エステル官能基の具体例としては、例えば、アシルオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステル等が挙げられる (Bioorganic Chemistry, 1984; 12: p.118-129参照)。また、上記リン酸基のモノエステル若しくはジエステル以外のプロドラッグとしては、例えば、Current opinion in investigational drugs, 2006; 7: p.109-117、J. Med. Chem. 1994; 37: p.1857-1864、およびJ. Med. Chem. 2000; 43: p.4570-4574に記載のリン酸基由来の基等を有する化合物が挙げられる。

化合物 (1) のプロドラッグの別の態様としては、例えば、化合物 (1) がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、化合物 (1) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフリル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 化合物 (1) が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (1) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) が挙げられ ; 化合物 (1) がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (1) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル) オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。さらに、化合物 (1) のプロドラッグは、水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、化合物 (1) のプロドラッグ

グは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163～198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (1) に表される化合物に変化するものであってもよい。

[0224] (本発明の化合物 (1) の製造方法)

以下、本発明の化合物 (1) またはその薬学的に許容し得る塩の製造方法について説明する。本発明の化合物 (1') および化合物 (1'') も、化合物 (1) に包含されるため、以下では、化合物 (1') および化合物 (1'') の製造方法も含めて、化合物 (1) の製造方法と称する。

化合物 (1) の製造方法の例として、代表的な製造方法 (A) ～ (E) を以下に述べるが、製造方法はこれらに限定されない。また、以下の製造方法や工程は互いに組み合わせてもよい。

化合物 (1) (例えば、後述する実施例に記載の化合物 (1-1) ～化合物 (1-283)) は、下記の製造方法 (A) ～ (E)、後述する参考例、実施例、またはそれらに準じた方法等により製造することができる。

[0225] 各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (1) の塩と同様のものが挙げられる。

原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手して用いることができるか、または自体公知の方法、或いはそれに準ずる方法に従って製造することができる。また、以下の製造方法において生成する中間体は、カラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留等の方法で単離精製してもよく、あるいは単離せずに次の工程に用いても良い。

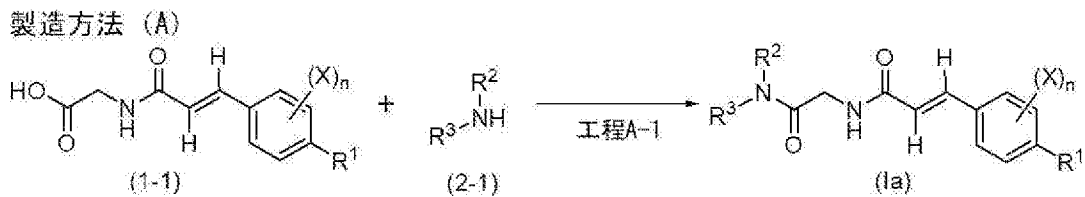
[0226] 本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、若しくは参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

[0227] [製造方法 (A)]

本製造方法は、化合物 (1-1) と化合物 (2-1) とを縮合させることにより化合物 (1a) を得る方法である。

化合物 (1-1) は、自体公知の方法 (例えば、米国特許第 10,836,736 号明細書等参照) により合成したものを好適に使用することができる。

[0228] [化38]



[0229] (式中の記号は、前記と同意義である。)

[0230] (工程 A - 1)

本工程は、化合物 (1 - 1) と化合物 (2 - 1) を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物 (1 a) を製造する工程である。

[0231] 化合物 (2 - 1) の使用量は、化合物 (1 - 1) 1 モルに対して、1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルである。

[0232] 縮合剤としては、*o* - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl) (WSC 塩酸塩)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (PyBop)、*O* - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート (TBTU)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、*O* - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロボレート (HBTU) 等が挙げられ、好ましくは、HATU または WSC 塩酸塩である。

縮合剤の使用量は、化合物 (1 - 1) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル使用することができ、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

[0233] 縮合添加剤として、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1 - ヒドロキシ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (HOCt)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HO

A t) 等の共存下で反応を行ってもよい。

縮合添加剤の使用量は、化合物 (1-1) 1 モルに対して、通常 0 ~ 1.5 モルである。

[0234] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、中でも好ましくは、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である。

塩基の使用量は、化合物 (1-1) 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 モル、好ましくは 1.5 モルである。

[0235] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中に行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられる。

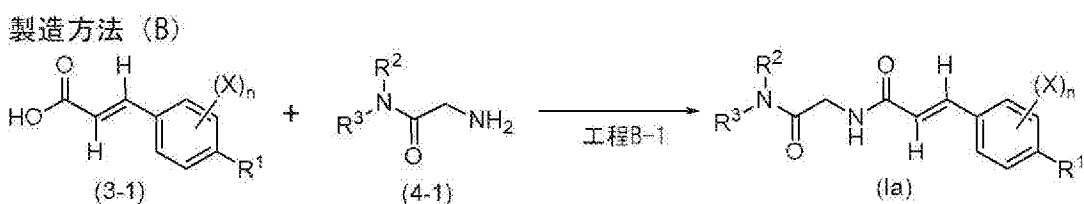
[0236] 反応温度は、通常 -78℃ ~ 室温、好ましくは 0℃ ~ 室温であり、反応時間は、通常 1 ~ 48 時間である。

[0237] [製造方法 (B)]

本製造方法は、化合物 (3-1) と化合物 (4-1) とを縮合させることにより化合物 (1a) を得る方法である。

化合物 (3-1) は、市販品、または自体公知の方法により合成したものを好適に使用することができる。

[0238] [化39]



[0239] (式中の記号は、前記と同意義である。)

[0240] (工程 B-1)

本工程は、化合物 (3-1) と化合物 (4-1) を縮合剤存在下で縮合さ

せることにより、化合物（1 a）を製造する工程である。

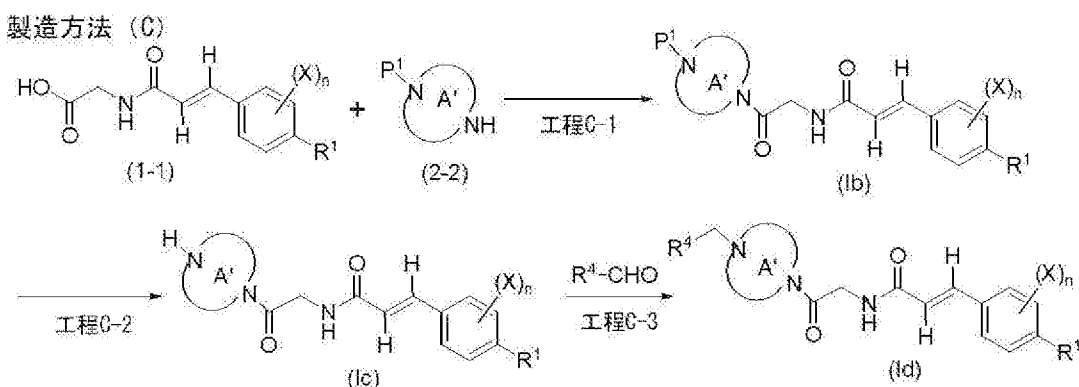
化合物（4-1）の使用量は、化合物（3-1）1モルに対して、1～5モル、好ましくは1～3モルである。

[0241] 工程B-1は、化合物（1-1）に代えて化合物（3-1）を使用し、且つ化合物（2-1）に代えて化合物（4-1）を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0242] [製造方法（C）]

本製造方法は、化合物（1-1）と化合物（2-2）を縮合剤存在下で縮合させて化合物（1 b）を得た後、アミノ基の保護基（P¹）を脱保護することにより化合物（1 c）に変換し、還元剤存在下、R⁴-CHOとの還元的アミノ化反応により、本発明の化合物（1 d）を得る方法である。

[0243] [化40]



[0244] （式中、P¹は、保護基を表し、R⁴は、水素原子、または、ハロゲン原子、ヒドロキシ基若しくはC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₂₋₅アルキル基を表し、環A'は、環構成原子としてさらにヘテロ原子を有していてもよく、且つ前記置換基群bから選択される置換基でさらに置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を表し、その他の記号は、前記と同意義である。）

[0245] （工程C-1）

本工程は、化合物（1-1）と化合物（2-2）を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物（1 b）を製造する工程である。

[0246] 工程C-1は、化合物（2-1）に代えて化合物（2-2）を使用する以

外は、前記工程 A-1 と同様の条件下で反応を行うことができる。

化合物 (2-2) の使用量は、化合物 (1-1) 1 モルに対して、1~5 モル、好ましくは 1~3 モルである。

[0247] (工程 C-2)

本工程は、アミノ基の保護基 (P¹) の脱保護により、化合物 (1c) を得る工程である。

[0248] 工程 C-2 の脱保護工程は、保護基 (P¹) の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社 2007 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) ; Thieme社 2004 年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著) 等に記載された方法、あるいは後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0249] (工程 C-3)

本工程は、化合物 (1c) を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、還元剤および酸存在下、 R^4-CHO と反応させること (還元的アミノ化反応) により、本発明の化合物 (1d) を得る工程である。

[0250] R^4-CHO の使用量は、化合物 (1c) 1 モルに対して、1~3 モル、好ましくは 1~2 モルである。

[0251] 還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (1c) 1 モルに対して、1~10 モル、好ましくは 1~3 モルである。

[0252] 酸としては、例えば、酢酸等の有機酸 ; 塩化チタン (IV)、チタン酸テトライソプロピル等の Lewis 酸等が挙げられる。

酸の使用量は、化合物 (1c) 1 モルに対して、1~10 モル、好ましくは 1~3 モルである。

[0253] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類 ; メタノール、エタノール等のアルコール類

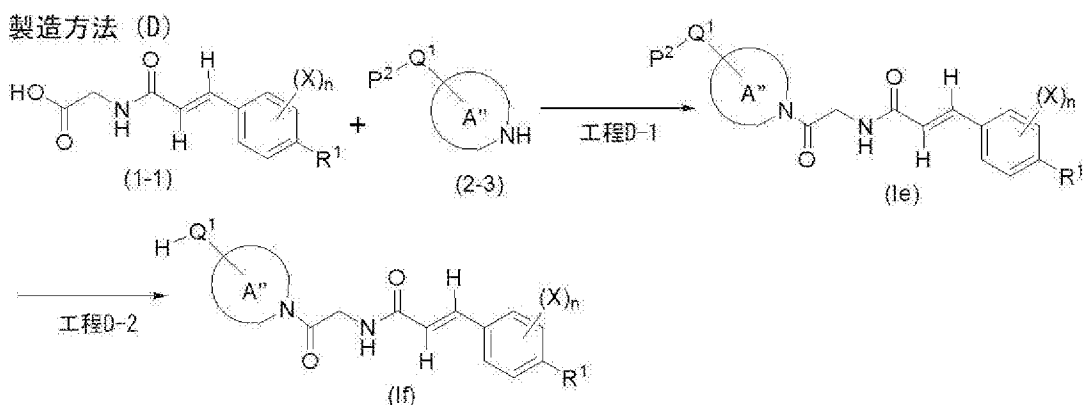
；テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等あるいはそれらの混合物が挙げられる。

[0254] 反応温度は、通常 -10°C ～ 100°C 、好ましくは 10°C ～ 50°C であり、反応時間は、通常1時間～48時間である。

[0255] [製造方法 (D)]

本製造方法は、化合物 (1-1) と化合物 (2-3) を縮合させて化合物 (1e) を得た後、保護基 (P^2) を脱保護することにより、本発明の化合物 (1f) に変換する方法である。

[0256] [化41]



[0257] (式中、 P^2 は、保護基を表し、 Q^1 は、酸素原子または $\text{C}(=\text{O})\text{O}^*$ ($*$ は、 P^2 との結合部位を表す。)を表し、環 A'' は、環構成原子としてさらにヘテロ原子を有していてもよく、且つ前記置換基群bから選択される置換基でさらに置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を表し、その他の記号は、前記と同意義である。)

[0258] (工程D-1)

本工程は、化合物 (1-1) と化合物 (2-3) を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物 (1e) を製造する工程である。

[0259] 工程D-1は、化合物 (2-1) に代えて化合物 (2-3) を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

化合物 (2-3) の使用量は、化合物 (1-1) 1モルに対して、1～5モル、好ましくは1～3モルである。

[0260] (工程D-2)

本工程は、化合物(1e)の保護基(P²)の脱保護により、化合物(1f)を得る工程である。

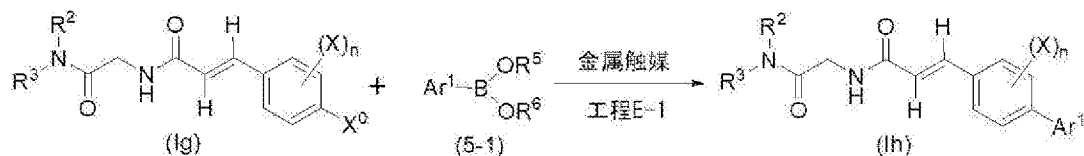
[0261] 工程D-2の脱保護工程は、保護基(P²)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、あるいは後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0262] [製造方法(E)]

本製造方法は、金属触媒および塩基の存在下、化合物(1g)と化合物(5-1)とのクロスカップリング反応により、本発明の化合物(1h)を得る方法である。

[0263] [化42]

製造方法(E)



[0264] (式中、X⁰は、ハロゲン原子を表し、Ar¹は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を表し、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素原子若しくはアルキル基を表すか、またはR⁵およびR⁶は、互いに結合して、ホウ素原子と共に、ボロン酸のピナコールエステル等の環状ボロン酸エステルを形成してもよく、その他の記号は、前記と同意義である。)

[0265] [工程E-1]

本工程は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、金属触媒(例えば、パラジウム触媒)および塩基の存在下、化合物(1g)とアリールボロン酸またはアリールボロン酸エステル(例、アリールボロン酸のピナコールエステル等)(化合物(5-1))とのクロスカップリング反応(鈴木カップリング反応

）により行うことができる。

化合物（ $I g$ ）は、前記製造方法（ A ）または（ B ）、あるいはこれらに準じた方法により製造することができる。

化合物（ $5-1$ ）は、市販品を使用するか、または自体公知の方法〔例えば、「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物（ $5-1$ ）の使用量は、化合物（ $I g$ ）1モルに対して、通常1～4モルである。

[0266] 金属触媒としては、酢酸パラジウム（ II ）、塩化パラジウム（ II ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ II ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（ 0 ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（ 0 ）（ $Pd_2(dba)_3$ ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ 0 ）、塩化パラジウム（ II ）・ジフェニルホスフィノフェロセン（ $PdCl_2(dppf)$ ）、 $PdCl_2(dppf)$ ジクロロメタン錯体、パラジウム炭素（ 0 ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド等のパラジウム触媒；ヨウ化銅（ I ）、臭化銅（ I ）、塩化銅（ I ）、塩化銅（ II ）等の銅触媒；鉄（ III ）アセチルアセトナート等の鉄触媒；ビス（ $1, 5$ -シクロオクタジエン）ニッケル（ 0 ）、ビス（アセチルアセトナート）ニッケル（ II ）等のニッケル触媒；ジクロロ（ p -シメン）ルテニウム（ II ）二量体、ルテニウムアルミナ等のルテニウム触媒等が挙げられ、好ましくは、パラジウム触媒であり、中でも、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ II ）がより好ましい。

また、必要に応じて、 $1, 1'$ -ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ $dppf$ ）、 2 -ジシクロヘキシルホスフィノ- $2'$ ， $6'$ -ジメトキシビフェニル（ $SPhos$ ）、 2 -ジシクロヘキシルホスフィノ- $2'$ ， $4'$ ， $6'$ -トリイソプロピルビフェニル（ $XPhos$ ）、 2 -ジシクロヘキ

シルホスフィノー2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (RuPhos)、3, 6-ジメトキシ-2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (BrettPhos)、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、[4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル]ジ-tert-ブチルホスフィン (AmPhos)、(S)-1-[(RP)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン (Josiphos)等のホスフィンリガンド；フェナントロリン等を添加してもよい。

金属触媒の使用量は、化合物 (1 g) 1モルに対して、通常0.01モル～1モルであり、好ましくは、0.05モル～0.1モルである。

リガンドの使用量は、化合物 (1 g) 1モルに対して、通常0.05モル～1モル、好ましくは0.1モル～0.4モルである。

[0267] 塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属塩類；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (1 g) 1モルに対して、通常1モル～5モル、好ましくは2モル～4.5モルである。

[0268] 本工程は、添加剤の存在下または非存在下で実施することができる。添加剤としては、例えば、フッ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物を挙げることができる。

添加剤の使用量は、化合物 (1 g) 1モルに対して、通常1モル～5モル、好ましくは1.5モル～2.5モルである。

[0269] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハ

ロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；水；またはこれらの混合物等が挙げられる。

[0270] 反応温度は、通常 -78°C ～ 200°C 、好ましくは -78°C ～ 120°C である。

反応時間は、通常0.5～12時間である。

[0271] 上記のような製造方法により得られた化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

[0272] 本発明の化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩が、不斉炭素に基づく光学異性体として存在する場合、通常の光学分割手段（例えば、分別結晶法、キラルカラムを用いた分割法）により個々の光学異性体に分離することができる。また、光学的に純粋な出発物質を用いて、光学異性体を合成することもできる。さらに、不斉補助基や不斉触媒を利用して各反応を立体選択的に行うことによっても、光学異性体を合成することができる。

[0273] （本発明の医薬（医薬組成物））

本発明の医薬とは、化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩、あるいは、化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩からなるBOAT1阻害剤、を有効成分として含有する、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患を予防および／または治療するための医薬である。

なお、新規化合物である化合物（I'）および化合物（I''）も、化合物（I）に包含されるので、化合物（I'）または化合物（I''）を有効成分として含有する医薬も、化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬に包含される。

[0274] 本発明の医薬は、化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩（あるいは、化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩からなるBOAT1阻害剤）のみからなる医薬、あるいは当該化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩と医薬上許容される担体等を配合した医薬組成物のいずれでもよい。本発明の医薬は、その予防有効量または治療有効量を対象（例えば、

マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に投与することができる。

[0275] 医薬上許容される担体としては、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、タルク等）、溶剤（例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等）、着色剤（例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶

性食用タール色素のアルミニウム塩)、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ)等)、甘味剤(例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア等)等が挙げられる。

[0276] 本発明の医薬(医薬組成物)は、上記諸成分を混合した後、混合物を自体外公知の手段に従い、例えば、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ等の経口投与用、または注射剤(例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等)、外用剤(例、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤、植込剤、マイクロカプセル剤、リポソーム製剤等の非経口投与用の製剤とすることができる。

本発明の医薬としては、中でも、錠剤等の経口投与用の製剤が好ましい。

[0277] 本発明の医薬(医薬組成物)中の本発明の化合物(1)、またはその薬学的に許容し得る塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01乃至100重量%の範囲であり、好ましくは約0.1乃至50重量%の範囲であり、さらに好ましくは約0.5乃至20重量%程度の範囲である。

[0278] 本発明の化合物(1)、またはその薬学的に許容し得る塩の投与量は、投与対象(対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等)、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。化合物(1)、またはその薬学的に許容し得る塩の1日当たりの投与量は、例えば、ヒトの場合、成人の患者(体重約60kg)に経口投与する場合、有効成分である化合物(1)に換算すると通常0.001mg~1000mg、好ましくは0.01mg~100mgを、1日1回から数回に分けて投与することができ、食前、食後、食間を問わない。投与期間は特に限定されない。

[0279] 本発明の化合物(1)、またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患、とりわけ、フェニルケトン尿症、高チロシン血症(1-3型)、高メチオニン血症、メープルシロ

ップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の予防または治療用途に特に有効である。

[0280] 本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩は、その薬効を損なわない限り、他の薬剤（併用薬）と組み合わせて投与（併用）することができる。併用薬は、特に限定されず、例えば、上記例示した「BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」の治療に従来使用されている1種以上の公知の薬剤を好適に用いることができる。

[0281] 具体的には、本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩を、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療および／または予防に使用する際の併用薬としては、例えば、ビタミン剤（例えば、葉酸（ビタミンB9）、ニコチンアミド（ビタミンB3）、チアミン（ビタミンB1）、ピリドキシン（ビタミンB6）等）やアミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤（例えば、Lドーパ、5－ヒドロキシトリプトファン等のLNA A、塩酸サプロプテリン、ペグバリアーゼ（Pegvalias e）、ニコチン酸、ニチシノン、S－アデノシルメチオニン、ベタイン、アスピリン、ジピリダモール、安息香酸ナトリウム、デキストロメトルファン、ケタミン、抗うつ薬、抗不安薬、ADHD治療薬等）等が挙げられる。

[0282] 併用薬を用いる際には、投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差による投与は、本発明の医薬を先に投与し、併用薬を後に投与してもよいし、併用薬を先に投与し、本発明の医薬を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。また、本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬とを組み合わせる含有する単一の製剤として投与することもできる。

[0283] 併用薬の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩等と併用薬の配合比は、投与対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。

[0284] 化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬の質量比は特に限定されない。

[0285] また、化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強する併用薬には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものではなく、今後見出されるものも包含される。

[0286] さらに、化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強するために、特定のアミノ酸の摂取を避けるような食事療法や酵素補充療法との併用も有効である。

[0287] 本発明の医薬または医薬組成物は、投与方法等の説明書と共にキットの形態で提供してもよい。キット中に含まれる薬剤は、医薬または医薬組成物の構成成分の活性を長期間有効に持続し、容器内側に吸着することなく、また、構成成分を変質することのない材質で製造された容器により供給される。例えば、封着されたガラスアンプルは、窒素ガスのような中性で不反応性を示すガスの存在下で封入されたバッファー等を含んでもよい。

また、キットには使用説明書が添付されてもよい。本キットの使用説明は、紙などに印刷されたものであっても、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭなどの電磁的に読み取り可能な媒体に保存され、使用者に供給されてもよい。

実施例

[0288] 以下に、参考例、実施例、および試験例に基づいて本発明を詳述するが、本発明は、実施例および試験例により限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能である。

[0289] ％は、収率については $\text{mol} / \text{mol} \%$ を示し、その他については特記し

ない限り、重量%を示す。また、室温とは、特記しない限り、15℃から30℃の温度を示す。以下、構造式中の*は、ラセミ炭素を示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N，N－ジメチルホルムアミド

HATU：o－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

WSC：1－エチル－3－（3’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

DABSO：ビス（二酸化硫黄）－1，4－ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加物

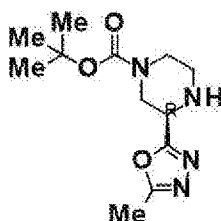
HOBt：1－ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0290] 下記参考例および実施例で使用した原料化合物は、特に言及しない限り、公知化合物であり、自体公知の方法（例、米国特許第10,836,736号明細書；Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(21), 4805-4811；J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706；国際公開第2013/067274号）、またはそれに準ずる方法に従って合成、同定したものを使用した。

[0291] 参考例1：

tert－ブチル（3R）－3－（5－メチル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル）ピペラジーン－1－カルボキシレートの製造

[0292] [化43]



[0293] (1) (2R)－1－ベンジルオキシカルボニル－4－tert－ブトキシカルボニルピペラジーン－2－カルボン酸（28.9 g）のクロロホルム（160 ml）溶液にアセチルヒドラジン（7.05 g）、WSC塩酸塩（22

、 8 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(18.2 g)、トリエチルアミン(16 g)を順次加え、反応混合物を室温にて3時間40分攪拌した。反応混合物に水180 mlを加え有機層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、O1-ベンジル-O4-tert-ブチル(2R)-2-(アセトアミドカルバモイル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(35.3 g; 収率100%)を薄黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 421.1 [M+H]⁺

[0294] (2) 前記(1)で得たO1-ベンジル-O4-tert-ブチル(2R)-2-(アセトアミドカルバモイル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(35.3 g)のTHF(150 ml)に、メチル N-(トリエチルアンモニウムスルホニル)カーバメート(19.1 g)を加え、70℃で1時間攪拌した。続いて、メチル N-(トリエチルアンモニウムスルホニル)カーバメート(1.70 g)を加え、70℃で40分攪拌した。さらにメチル N-(トリエチルアンモニウムスルホニル)カーバメート(1.89 g)を加え、70℃で50分攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=100/0~99/1)で精製することにより、O1-ベンジル-O4-tert-ブチル(2R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾロ-2-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(29.6 g; 収率93%)を淡黄色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z : 403.3 [M+H]⁺

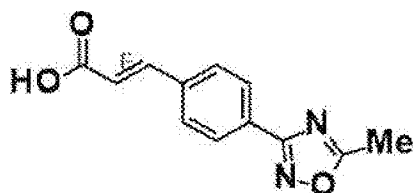
[0295] (3) 前記(2)で得たO1-ベンジル-O4-tert-ブチル(2R)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾロ-2-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(29.6 g)のエタノール(250 ml)溶

液に、5%パラジウム／カーボン（2.96 g）に水を添加して54%水懸濁液に調整したもの（6.4 g）を加え、水素雰囲気下室温にて反応混合物を6.5時間攪拌した。フラスコを窒素置換した後、反応液をセライトろ過し、エタノール（50 ml）で3回洗いこみを行った。得られた濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1～40／1、続いてアンモニア水1%含有のクロロホルム／メタノール＝40／1～10／1）で精製した。不純物を含む画分を濃縮し、残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝99／1～97／3）で精製した。目的物を含む画分と、1回目のカラムクロマトグラフィーで得られた高純度の画分を混合して減圧濃縮し、得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝99／1～97／3～95／5）で精製することにより、標題化合物（6.6 g；収率34%）を無色結晶として得た。
MS（ESI） m/z ：269.2 $[M+H]^+$

[0296] 参考例2：

（E）－3－[4－（5－メチル－1,2,4－オキサジアゾロー3－イル）フェニル]プロプ－2－エンカルボン酸の製造

[0297] [化44]



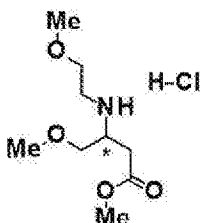
[0298] 4－（5－メチル－1,2,4－オキサジアゾロー3－イル）ベンズアルデヒド（1 g）のエタノール（12 ml）溶液に、マロン酸（610 mg）とピリジン（0.12 ml）を加え、加熱還流下で5時間攪拌した。析出した固体をろ取して減圧乾燥することにより、標題化合物（520 mg；収率43%）を白色固体として得た。

MS（ESI） m/z ：231.1 $[M+H]^+$

[0299] 参考例 3 :

4-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ブタン酸メチルエステル
塩酸塩の製造

[0300] [化45]



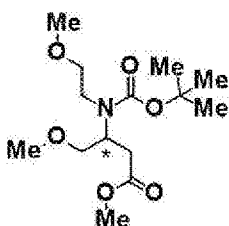
[0301] 4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチルエステル (885 μ l)、2-メトキシエタンアミン (590 μ l)、酢酸 (390 μ l) のクロロホルム (20 ml) 溶液を室温で10分攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.73 g) を加え、室温で反応混合物を50分攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩酸 (4 mol/l の酢酸エチル溶液) (15 ml) をゆっくりと加えた。しばらく室温で攪拌した後、反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えてソニケーションした。この溶液を濃縮し、酢酸エチルを加えてソニケーションした。さらに、この溶液を濃縮し、ジエチルエーテルを加えてソニケーションした。析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、60℃で真空乾燥させることにより、標題化合物 1.17 g (収率 71%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 205.9 [M+H]⁺

[0302] 参考例 4 :

3-[tert-ブトキシカルボニル(2-メトキシエチル)アミノ]-4-メトキシブタン酸メチルエステルの製造

[0303] [化46]



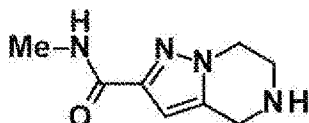
[0304] 参考例3で得た4-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ブタン酸メチルエステル塩酸塩(240mg)のジクロロメタン(5ml)溶液に、tert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカーボネート(467mg)とトリエチルアミン(650 μ l)を加え、反応混合物を室温で70分攪拌した。そこにtert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカーボネート(265mg)をさらに加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層をフェーズセパレーターでろ過した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-[tert-ブトキシカルボニル(2-メトキシエチル)アミノ]-4-メトキシブタン酸メチルエステル(127mg; 収率42%)を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 206.2 [M+H-Boc] +

[0305] 参考例5 :

N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-カルボキサミドの製造

[0306] [化47]



[0307] (1) 5-フェニルメトキシカルボニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-カルボン酸(200mg)のDMF(4ml)溶液に、メチルアミン水溶液(9.5mol/l, 1ml)、HATU(253mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35ml)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、ベンジル 2-(メチルカルバモイル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-5-カルボキシラートの粗生成物(208.6mg)を得た。

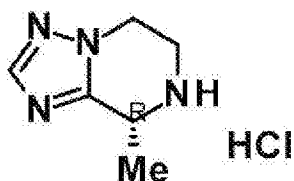
[0308] (2) 前記(1)で得たベンジル 2-(メチルカルバモイル)-6,7-

ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-5-カルボキシラートの粗生成物(208.6 mg)のエタノール(5 ml)溶液に、窒素雰囲気下、10%パラジウム／カーボン(200 mg)を加え、水素置換後室温にて反応混合物を3時間攪拌した。フラスコを窒素置換した後、反応液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより標題化合物の粗生成物(119.6 mg)を得た。

[0309] 参考例6：

(8R)-8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン塩酸塩の製造

[0310] [化48]



[0311] (1) (2R)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸(503 mg)、ホルムアミジン塩酸塩(235 mg)のDMF(15 ml)溶液に、HATU(1.24 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.4 ml)を加え、反応混合物を室温で20分攪拌した。そこに酢酸(1.55 ml)と2-ヒドラジノエタノール(0.36 ml)を加え、反応混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0℃でゆっくりと飽和重曹水を加えた後有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、tert-ブチル N-[(1R)-1-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]エチル]カルバマート(515 mg; 収率29%)を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 257.1 [M+H]⁺

[0312] (2) 前記(1)で得たtert-ブチル N-[(1R)-1-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]エチル]

カルバマート（４０８ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１２ｍｌ）溶液に、シアノメチレントリブチルホスホラン（０．８２ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、反応混合物をマイクロ波反応装置にて１５０℃に加熱し、６０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、*tert*-ブチル（８Ｒ）－８－メチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－７－カルボキシレート（２９１ｍｇ；収率１５８％）を黄色粘性油状物として得た。

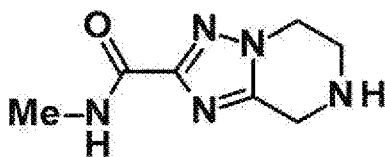
MS（ESI）*m/z*：２３９．０〔*M*＋*H*〕⁺

[0313] （３）前記（２）で得た *tert*-ブチル（８Ｒ）－８－メチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－７－カルボキシレート（２９０ｍｇ）の酢酸エチル溶液に、塩化水素－酢酸エチル溶液（４ｍｏｌ／ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物（１３５ｍｇ）を得た。

[0314] 参考例 ７：

N－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－カルボキサミドの製造

[0315] [化49]



[0316] （１）エチル ５，６，７，８－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ）のＴＨＦ（１２ｍｌ）溶液に、*N,N*－ジイソプロピルエチルアミン（１．４ｍｌ）、クロロギ酸ベンジル（０．５４ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより

、7-オ-ベンジル 2-オ-エチル 6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 7-ジカルボキシラート (910 mg; 収率108.1%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 331.1 [M+H]⁺

[0317] (2) 前記(1) で得た7-オ-ベンジル 2-オ-エチル 6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 7-ジカルボキシラート (857 mg) のエタノール (6 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol/l, 4 ml) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて中和し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、及び減圧乾燥することにより、7-フェニルメトキシカルボニル-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸 (620 mg; 収率79.1%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 303.1 [M+H]⁺

[0318] (3) 前記(2) で得た7-フェニルメトキシカルボニル-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸 (200 mg) とHATU (377 mg) のDMF (4 ml) 溶液に、メチルアミン水溶液 (9.5 mol/l, 1.67 ml)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、ベンジル 2-(メチルカルバモイル)-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの粗生成物 (209 mg) を得た。

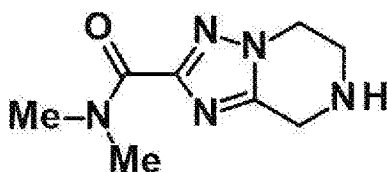
[0319] (4) 前記(3) で得たベンジル 2-(メチルカルバモイル)-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの粗生成物 (209 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に

、窒素雰囲気下、10%パラジウム／カーボン（100mg）を加え、水素置換後、室温にて反応混合物を3時間攪拌した。フラスコを窒素置換した後、反応液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより標題化合物の粗生成物（119.9mg）を得た。

[0320] 参考例8：

N, N-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-カルボキサミドの製造

[0321] [化50]



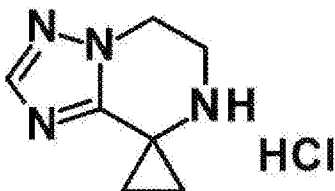
[0322] (1) 参考例7の(2)で得た7-フェニルメトキシカルボニル-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸（200mg）とHATU（377mg）のDMF（4ml）溶液に、ジメチルアミン水溶液（9.5mol/l, 0.35ml）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35ml）を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、ベンジル 2-（ジメチルカルバモイル）-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの粗生成物（217.9mg）を得た。

[0323] (2) 前記(1)で得たベンジル 2-（ジメチルカルバモイル）-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの粗生成物（217.9mg）のエタノール（4ml）溶液に、窒素雰囲気下、10%パラジウム／カーボン（150mg）を加え、水素置換後、室温にて反応混合物を3時間攪拌した。フラスコを窒素置換した後、反応液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（129.1mg）を得た。

[0324] 参考例 9 :

スピロ [6, 7-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8, 1'-シクロプロパン] 塩酸塩の製造

[0325] [化51]



[0326] (1) 1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロパン-1-カルボン酸 (965 mg)、ホルムアミジン塩酸塩 (435 mg) の DMF (30 ml) 溶液に、HATU (2.20 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.5 ml) を加え、反応混合物を室温で 70 分撹拌した。そこに酢酸 (2.75 ml) と 2-ヒドラジノエタノール (0.65 ml) を加え、反応混合物を室温で 19 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0℃でゆっくりと飽和重曹水を加えた後有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、tert-ブチル N-[1-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] シクロプロピル] カルバマート (1.12 g; 収率 39.2%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 269.2 [M+H]⁺

[0327] (2) 前記 (1) で得た tert-ブチル N-[1-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] シクロプロピル] カルバマート (1.12 g) の 1, 4-ジオキサン (30 ml) 溶液に、シアノメチレントリブチルホスホラン (2.6 ml) を加え、窒素雰囲気下、反応混合物をマイクロ波反応装置にて 150℃に加熱し、60 分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、tert-ブチル スピロ [5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8, 1'-シクロプロパン] -

7-カルボキシラート (280 mg ; 収率 59.6%) を茶色油状物として得た。

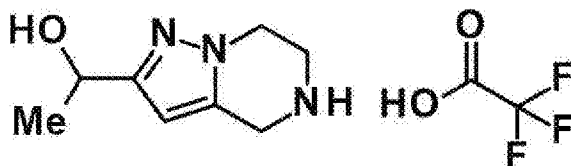
MS (ESI) m/z : 251.1 [M+H]⁺

[0328] (3) 前記 (2) で得た *tert*-ブチル スピロ [5, 6-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8, 1'-シクロプロパン]-7-カルボキシラート (275 mg) に塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mol / 1.37 ml) を加え、反応混合物を室温で5日間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、50℃で減圧乾燥することで、標題化合物の粗生成物 (189 mg) を得た。

[0329] 参考例 10 :

1-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エタノールトリフルオロ酢酸塩の製造

[0330] [化52]



[0331] (1) *tert*-ブチル 2-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (346 mg) の THF (6 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、臭化メチルマグネシウムジエチルエーテル溶液 (3 mol / 1, 0.5 ml) を加え、反応混合物を自然に昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、*tert*-ブチル 2-(1-ヒドロキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (240 mg ; 収率 71.1%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 268.4 [M+H]⁺

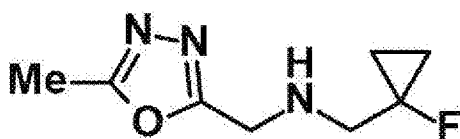
[0332] (2) 前記 (1) で得た *tert*-ブチル 2-(1-ヒドロキシエチル)

ー6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-5-カルボキシラート (250 mg) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (4 ml) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、減圧乾燥することで、標題化合物の粗生成物 (263 mg) を得た。

[0333] 参考例 11 :

N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミンの製造

[0334] [化53]



[0335] (1) (1-フルオロシクロプロピル)メタンアミン塩酸塩 (250 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.83 ml)、塩化2-ニトロベンゼンスルホン (662 mg) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (291 mg; 収率53.3%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 273.0 [M-H]⁻

[0336] (2) 前記(1)で得たN-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (290 mg) のDMF (6 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (約60% w/w, 64 mg)、及び2-(ブromoメチル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール (281 mg) を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

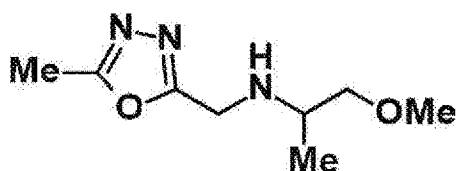
することにより、N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの粗生成物(240mg)を得た。

[0337] (3) 前記(2)で得たN-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの粗生成物(240mg)のアセトニトリル(6ml)溶液に、4-エチルベンゼンチオール(0.22ml)、及び炭酸セシウム(448mg)を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧濃縮後、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物(196mg)を得た。

[0338] 参考例12:

1-メトキシ-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]プロパン-2-アミンの製造

[0339] [化54]

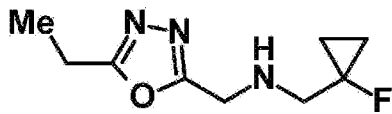
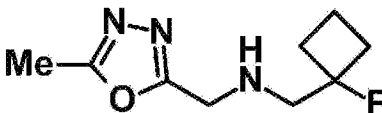


[0340] (5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミン塩酸塩(300mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に、トリエチルアミン(0.31ml)、1-メトキシプロパン-2-オン(180mg)、酢酸(0.11ml)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(640mg)を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮後、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物(371mg)を得た。

[0341] 参考例13~14:

対応する原料化合物を参考例12と同様に処理することにより、下表1-1に記載の化合物の粗生成物を得た。

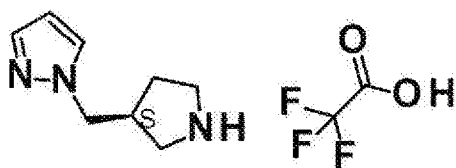
[0342] [表1-1]

参考例番号	構造式
1 3	
1 4	

[0343] 参考例 1 5 :

1 - [[(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] メチル] ピラゾール トリフル
オロ酢酸塩の製造

[0344] [化55]



[0345] (1) *tert*-ブチル (3 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン
- 1 - カルボキシラート (202 mg)、シアノメチレントリブチルホスホ
ラン (0.47 ml)、及び 1 H - ピラゾール (68 mg) を順次、1,4 -
ジオキサン (10 ml) 溶液に加え、反応混合物を外温 125℃で2時間攪
拌した。反応溶液を濃縮乾固し、得られた残渣にトルエンを加えて溶媒を留
去した。残渣を逆相 HPLC (10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 /
アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60) により精製することにより、*tert*-
ブチル (3 S) - 3 - (ピラゾール - 1 - イルメチル) ピロリジン
- 1 - カルボキシラート (145 mg ; 収率 57%) を橙色アモルファス
として得た。

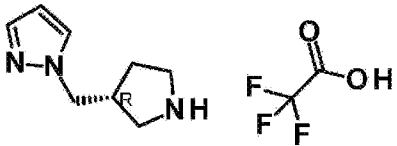
MS (ESI) m/z : 364.4 $[M+H-tBu]^+$

[0346] (2) 前記(1)で得た *tert*-ブチル (3*S*)-3-(ピラゾール-1-イルメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (146 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.2 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、得られた残渣にトルエンを加えて溶媒を留去することにより、標題化合物の粗生成物 (154.1 mg) を得た。

[0347] 参考例 16 :

対応する原料化合物を参考例 15 と同様に処理することにより、下表 1-2 に記載の化合物の粗生成物を得た。

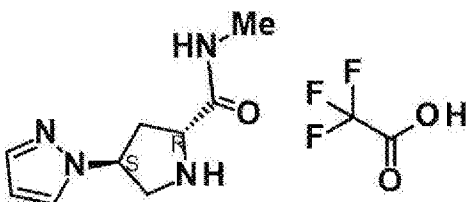
[0348] [表1-2]

参考例番号	構造式
16	

[0349] 参考例 17 :

(2*R*, 4*S*)-*N*-メチル-4-ピラゾール-1-イルピロリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

[0350] [化56]



[0351] (1) 1-*O*-*tert*-ブチル 2-*O*-メチル (2*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (302 mg)、シアノメチレントリブチルホスホラン (0.54 ml)、及び1*H*-ピラゾール (85 mg) を順次、ジオキサン (6 ml) に加え、反応混合物を外温 11

0℃で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣を逆相HPLC（10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60）により精製することにより、1-O-tert-ブチル 2-O-メチル (2R, 4S) - 4-ピラゾール-1-イルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (251 mg ; 収率69%) を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 196.1 [M+H]⁺

[0352] (2) 前記(1)で得た1-O-tert-ブチル 2-O-メチル (2R, 4S) - 4-ピラゾール-1-イルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (247 mg) のメタノール (5.5 ml) 溶液に1 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に1 mol / l 塩酸 (1.6 ml) を加え、濃縮乾固し、残渣を逆相HPLC（10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 100 / 0 ~ 70 / 30）で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] - 4-ピラゾール-1-イルピロリジン-2-カルボン酸 (162 mg ; 収率69%) を無色結晶として得た。

MS (ESI) m/z : 282.1 [M+H]⁺

[0353] (3) 前記(2)で得た(2R, 4S) - 1 - [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] - 4-ピラゾール-1-イルピロリジン-2-カルボン酸 (75 mg)、メタンアミン塩酸塩 (18 mg)、及びHATU (111 mg) のDMF (1.5 ml) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 ml) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣を逆相HPLC（10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 80 / 20 ~ 50 / 50）により精製することにより、tert-ブチル (2R, 4S) - 2 - (メチルカルバモイル) - 4-ピラゾール-1-イルピロリジン-1-カルボキシレート (37 mg ; 収率47%) を無色アモルファスとして得た。

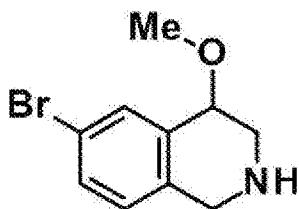
MS (ESI) m/z : 295.1 [M+H]⁺

[0354] (4) 前記(3)で得た *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*)-2-(メチルカルバモイル)-4-ピラゾール-1-イルピロリジン-1-カルボキシラート (34 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、得られた残渣にトルエンを加えて溶媒を留去することにより、標題化合物の粗生成物 (36 mg) を得た。

[0355] 参考例19:

6-ブロモ-4-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0356] [化57]



[0357] (1) 6-ブロモ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-4-オール (300 mg) のトルエン (2 ml) 溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (25 mg)、ヨードメタン (206 mg)、及び水酸化カリウム (50% w/v, 2 ml) を加え、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン (295 mg; 収率95%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 397.1 / 399.1 [M+H]⁺

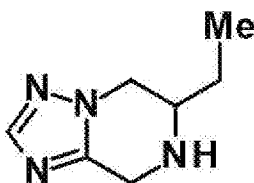
[0358] (2) 前記(1)で得た6-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン (295 mg)

のDMF（2 m l）溶液に、炭酸カリウム（191 m g）、及びフェニルメタンチオール（172 m g）を加え、室温にて反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（167 m g；収率99%）を褐色粘性油状物として得た。

[0359] 参考例20：

6-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの製造

[0360] [化58]



[0361] (1) 6-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン（500 m g）、炭酸セシウム（1.6 g）、及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（580 m g）の1, 4-ジオキサン（4 m l）溶液に、水（1 m l）を加え、反応混合物をマイクロ波反応装置にて140℃に加熱し、60分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、減圧乾燥した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-エテニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン（238 m g；収率65%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 9.27 (d, 1 H), 8.50–8.41 (m, 2 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.40 (dd, 1 H), 5.59 (dd, 1 H).

[0362] (2) 前記(1)で得た6-エテニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン（238 m g）のエタノール（2 m l）溶液に、酢酸（1 m l）、及び水酸化パラジウム（25 m g）を加え、水素雰囲気下、反応混合物を50℃に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、飽和

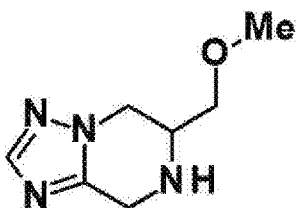
重曹水で中和したのち、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(172 mg; 収率49%)を黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 152.9 [M+H]⁺

[0363] 参考例21:

6-(メトキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの製造

[0364] [化59]



[0365] (1) 6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(250 mg)のTHF(1 ml)溶液に、トリブチル(メトキシメチル)スズ(605 mg)、及び(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩(106 mg)を加え、反応混合物を80℃に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、減圧乾燥した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-(メトキシメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(52 mg; 収率19%)を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 165.1 [M+H]⁺

[0366] (2) 前記(1)で得た6-(メトキシメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(52 mg)のエタノール(2.4 ml)溶液に、酢酸(4.7 ml)、及び水酸化パラジウム(10 mg)を加え、水素雰囲気下、反応混合物を70℃に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物をセラ

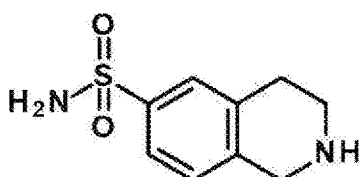
イトろ過し、飽和重曹水で中和した後、水層をクロロホルム／メタノール＝4：1の混合溶液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、6－（メトキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロ－[1，2，4]トリアゾロ[1，5－a]ピラジン（38 mg；収率94％）を褐色粘体として得た。

MS（ESI）m/z：168.9 [M+H]⁺

[0367] 参考例22：

1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－スルホンアミドの製造

[0368] [化60]



[0369] (1) ベンジル 6－ブロモ－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－カルボキシレート（300 mg）の2－プロパノール（3 ml）溶液に、DABSO（210 mg）、N－シクロヘキシル－N－メチルシクロヘキサンアミン（2.8 mmol，600 μl）、及びビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（31 mg）を加え、反応混合物をマイクロ波反応装置にて110℃に加熱し、60分撹拌した。反応混合物を氷冷後、次亜塩素酸ナトリウム（10% w/v，1.4 ml）、及びアンモニア（9.8 mmol/lメタノール溶液，0.18 ml）を加え、30分撹拌した。さらに次亜塩素酸ナトリウム（10% w/v，1.4 ml）を加えた後、室温に昇温し30分撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、ベンジル 6－スルファモイル－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－カルボキシレート（58 mg；収率19％）を黄色粘性油状物として得た。

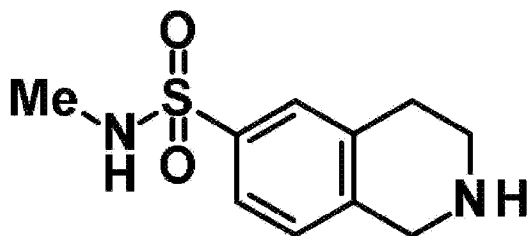
MS (ESI) m/z : 345.2 [M-H]⁻

[0370] (2) 前記(1)で得たベンジル 6-スルファモイル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(58mg)のメタノール(1ml)溶液に、水酸化パラジウム(20mg)を加え、水素雰囲気下、反応混合物を60℃、2時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(36mg)を無色粘体として得た。

[0371] 参考例23:

N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-スルホンアミドの製造

[0372] [化61]



[0373] (1) ベンジル 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(200mg)の2-プロパノール(2ml)溶液に、DABSO(140mg)、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン(2.8mmol, 370μl)、及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(21mg)を加え、反応混合物をマイクロ波反応装置にて110℃に加熱し、60分撹拌した。反応混合物を氷冷後、次亜塩素酸ナトリウム(10%w/v, 1ml)、メチルアミン(9.8mol/lメタノール溶液, 0.11ml)を加え、30分撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、ベンジル 6-(メチ

ルスルファモイル) - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (64 mg; 収率 31%) を黄色油状物として得た。

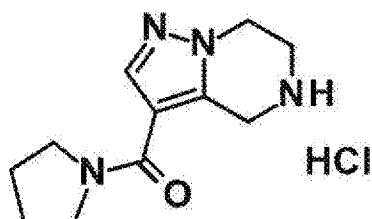
MS (ESI) m/z : 359.3 [M-H]⁻

[0374] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-メチルスルファモイル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (64 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に、水酸化パラジウム (10 mg) を加え、水素雰囲気下、反応混合物を 60℃、2 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (40 mg) を褐色粘性油状物として得た。

[0375] 参考例 24:

ピロリジン-1-イル (4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) メタノン塩酸塩の製造

[0376] [化62]



[0377] (1) 5-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボン酸 (90 mg)、のアセトニトリル (1.1 ml) 溶液に、HOBt (55 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (70 μl)、ピロリジン (30 μl)、及びWSC塩酸塩 (76 mg) を加え、反応混合物を室温で 60 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を加えたのち、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル 3-(ピロリジン-1-カルボニル) - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラートの粗生成物 (108 mg) を無色油状物として得た。

[0378] (2) 前記 (1) で得た tert-ブチル 3-(ピロリジン-1-カルボ

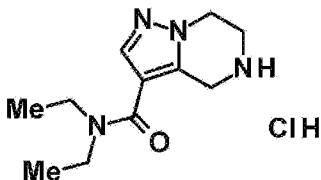
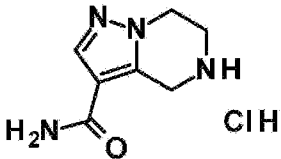
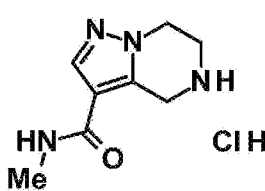
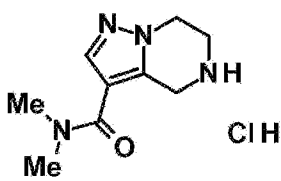
ニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 5 - カルボキシラート (108 mg) の酢酸エチル (1 ml) 溶液に、塩化水素 (4 mol / l 酢酸エチル溶液, 1 ml) を加え、室温にて 60 分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを添加して、析出した固体をろ取することで、標題化合物 (70 mg ; 収率 69%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 221.2 $[M+H]^+$

[0379] 参考例 25 ~ 28 :

対応する原料化合物を参考例 24 と同様に処理することにより、下表 1 - 3 に記載する化合物を得た。

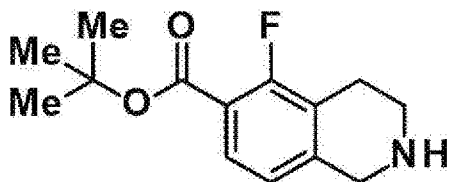
[0380] [表1-3]

参考例番号	構造式	機器分析データ
25		MS (ESI) m/z : 223.2 $[M+H]^+$
26		MS (ESI) m/z : 167.1 $[M+H]^+$
27		MS (ESI) m/z : 181.1 $[M+H]^+$
28		MS (ESI) m/z : 195.1 $[M+H]^+$

[0381] 参考例 29 :

tert-ブチル 5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシラートの製造

[0382] [化63]



[0383] (1) 6-ブロモ-5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1 g) を 1, 4-ジオキサン (15 ml) と水 (7.5 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (730 mg) とクロロギ酸ベンジル (930 mg) を添加して、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 65/35) で精製することにより、ベンジル 6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (1.4 g; 84%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 363.8/365.8 $[M+H]^+$

[0384] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (1.4 g) をアセトニトリル (6 ml) とメタノール (3 ml) に溶解し、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム (98 mg)、及びモリブデンヘキサカルボニル (1.1 g)、ジアザビスクロウンデセン (1.2 ml) を加えてマイクロ波反応装置にて 150℃ で 30 分攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 75/25) で精製することにより、2-*O*-ベンジル 6-*O*-メチル 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2, 6-ジカルボキシレート (992 mg; 66%) を灰色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 344.1 $[M+H]^+$

[0385] (3) 前記(2)で得た2-*O*-ベンジル 6-*O*-メチル 5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2,6-ジカルボキシラート(992 mg)をメタノール(8.5 ml)に溶解し、4 M水酸化リチウム溶液(2.5 ml)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液を1 M塩酸で中和した後、濃縮した。残留物をトルエンで共沸後、減圧乾燥することにより、5-フルオロ-2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-6-カルボン酸の粗生成物(837 mg)を得た。

[0386] (4) 前記(3)で得た5-フルオロ-2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-6-カルボン酸の粗生成物(837 mg)をトルエン(8.5 ml)に溶解し、1,1-ジ*tert*-ブトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン(44 ml)を加えて120℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-*O*-ベンジル 6-*O*-*tert*-ブチル 5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2,6-ジカルボキシラート(238 mg; 22%)を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 386.2 $[M+H]^+$

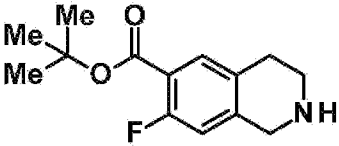
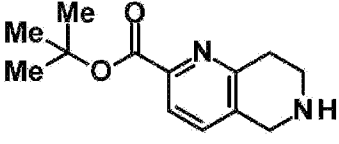
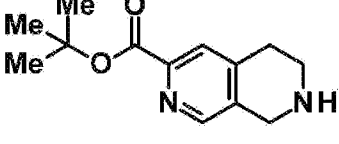
[0387] (5) 前記(4)で得た2-*O*-ベンジル 6-*O*-*tert*-ブチル 5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2,6-ジカルボキシラート(238 mg)をエタノール(2 ml)に溶解し、ジヒドロキシパラジウム(24 mg)を添加して水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(155 mg)を得た。

[0388] 参考例30~32:

対応する原料化合物を参考例29と同様に処理することにより、下表1-4に記載する化合物の粗生成物を得た。

[0389]

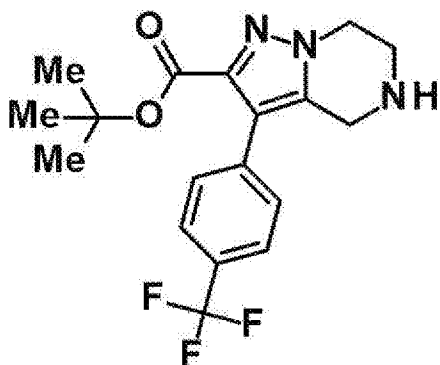
[表1-4]

参考例番号	構造式
30	
31	
32	

[0390] 参考例33：

tert-ブチル 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシラートの製造

[0391] [化64]



[0392] (1) エチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート (1.0 g) およびジクロロメタン (20 ml)

）の混合物に、トリエチルアミン（0.8 ml）、及びクロロギ酸ベンジル（0.76 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、5-0-ベンジル 2-0-エチル 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボキシラートの粗生成物を得た。

[0393] （2）前記（1）で得た5-0-ベンジル 2-0-エチル 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボキシラートの粗生成物およびエタノール（20 ml）の混合物に4 N水酸化ナトリウム水溶液（1.5 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を1 N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、5-フェニルメトキシカルボニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の粗生成物を得た。

[0394] （3）前記（2）で得た5-フェニルメトキシカルボニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の粗生成物、及びトルエン（15 ml）の混合溶液にN,N-ジメチルホルムアミド ジ t e r t -ブチル アセタール（6 ml）を加え、窒素雰囲気下、120℃で30分撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝65／35～45／55）で精製することにより、5-0-ベンジル 2-0-tert-ブチル 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボキシレート（1.46 g；収率80%）を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 302.2 [M-tertBu+2H]⁺

[0395] （4）前記（3）で得た5-0-ベンジル 2-0-tert-ブチル 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボキシレート（480 mg）及びアセトニトリル（7 ml）の混合物に、N

ーブロモスクシンイミド (270 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、1 N炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=67/33~52/48) で精製することにより、5-オーベンジル 2-tert-ブチル 3-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 5-ジカルボキシラート (490 mg; 収率84%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 380.1/382.1 [M-tBu+2H]⁺

[0396] (5) 前記(4) で得た5-オーベンジル 2-tert-ブチル 3-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 5-ジカルボキシラート (110 mg) 及び1, 4-ジオキサン (1.8 ml) の混合物に、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸ピナコール (112 mg)、[4-(tert-ブチルホスフィノ)-N, N-ジメチルアニリン-2-(2'-アミノビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸 (17 mg) および2 N-炭酸ナトリウム水溶液 (0.9 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置で140℃、1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40~40/60) で精製することにより、5-オーベンジル 2-tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 5-ジカルボキシラート (123 mg; 収率97%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 446.4 [M-tBu+2H]⁺

[0397] (6) 前記(5) で得た5-オーベンジル 2-tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2, 5-ジカルボキシラート (123 mg

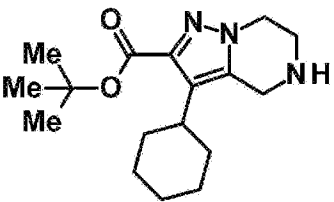
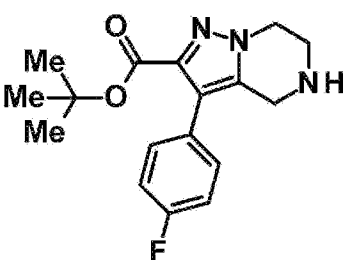
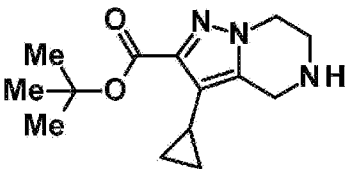
）と、メタノール（１．５ｍｌ）およびＴＨＦ（０．５ｍｌ）の混合物に２０％水酸化パラジウム（２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（９０ｍｇ）を黄色油状物として得た。

MS（ESI） m/z ：３６８．０６ $[M+H]^+$

[0398] 参考例３４～３６：

対応する原料化合物を参考例３３と同様に処理することにより、下表１－５に記載する化合物の粗生成物を得た。

[0399] [表1-5]

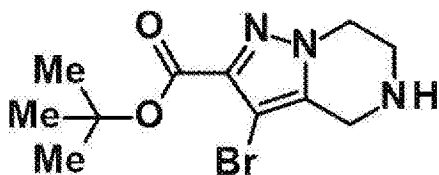
参考例番号	構造式
３４	
３５	
３６	

[0400] 参考例３７：

tert-ブチル ３-ブromo-４，５，６，７-テトラヒドロピラゾロ [１，５-a] ピラジン-２-カルボキシラートの製造

[0401]

[化65]



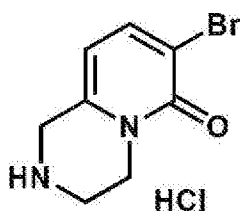
[0402] 酢酸パラジウム（12 mg）およびジクロロメタン（6 ml）の混合物に、窒素雰囲気下でトリエチルアミン（0.03 ml）、トリエチルシラン（0.2 ml）および参考例33（4）で得た5-*O*-ベンジル 2-*O*-*tert*-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピラジニン-2,5-ジカルボキシレート（490 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～0／100）で精製することにより、標題化合物（90 mg；収率27%）を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 246.1 / 248.1 [M-*t*Bu+2H]⁺

[0403] 参考例38：

7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピラジニン-6-オン塩酸塩の製造

[0404] [化66]



[0405] (1) *tert*-ブチル 6-オキソ-3,4-ジヒドロ-1*H*-ピリド[1,2-*a*]ピラジニン-2-カルボキシレート（182 mg）のジクロロメタン（1.8 ml）溶液に*N*-ブromosuccinimide（65 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～40／60）で精製することにより、tert-ブチル 7-ブロモ-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート（42.2 mg；収率18％）を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 329.2 / 331.2 [M+H]⁺

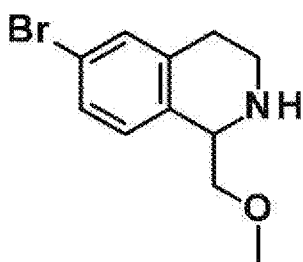
[0406] (2) 前記(1)で得たtert-ブチル 7-ブロモ-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート（42.2 mg）に4N塩酸-酢酸エチル溶液（0.8 ml）を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物（33.2 mg；収率98％）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 229.0 / 231.0 [M+H]⁺

[0407] 参考例39：

6-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0408] [化67]



[0409] (1) 2-(3-ブロモフェニル)エタンアミン（1 g）、2-メトキシ酢酸（540 mg）、およびHATU（2.4 g）のジクロロメタン（17 ml）溶液にトリエチルアミン（1.4 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸および1N水酸化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、N-[2-(3-ブロモフェニル)エチル]-2-メトキシアセトアミドの粗生成物（1.36 g）を黄色油状物として得た。

[0410] (2) 前記(1)で得たN-[2-(3-ブロモフェニル)エチル]-2-

メトキシアセトアミドの粗生成物（１．３６ｇ）のトルエン（１７ｍｌ）溶液に酸化りん（Ⅴ）を加え、１４０℃で２時間撹拌した。０℃まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、６－ブロモ－１－（メトキシメチル）－３，４－ジヒドロイソキノリンの粗生成物（１．２７ｇ）を茶色油状物として得た。

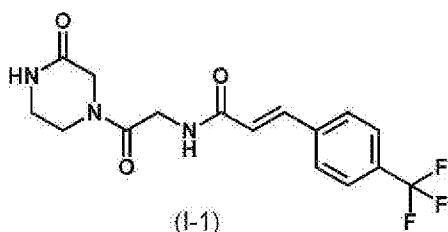
[0411] （３）前記（２）で得た６－ブロモ－１－（メトキシメチル）－３，４－ジヒドロイソキノリンの粗生成物（１．２７ｇ）のメタノール（１７ｍｌ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（７５６ｍｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～０／１００）で精製することにより、標題化合物（６４．１ｍｇ；収率５．０％）を橙色油状物として得た。

MS（ESI） m/z ：２５６．１／２５８．１ $[M+H]^+$

[0412] 実施例１：

（Ｅ）－Ｎ－〔２－オキソ－２－（３－オキソピペラジン－１－イル）エチル〕－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エンアミド
（化合物（１－１））の製造

[0413] [化68]



[0414] ２－〔〔（Ｅ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エノイル〕アミノ〕酢酸（２．００ｇ）のDMF（２５ｍｌ）溶液に、室温下、ピペラジン－２－オン（７７０ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｍｌ）、HATU（３．３６ｇ）を加え、反応混合物を

室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてしばらく室温で攪拌した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、綿栓濾過した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム/メタノール＝100/0～96/4）により精製した。目的物を含むフラクションを合わせて濃縮した後、残渣をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルで懸濁洗浄し、60℃で減圧乾燥させることにより、標題化合物（1.90g；収率73%）を白色固体として得た。

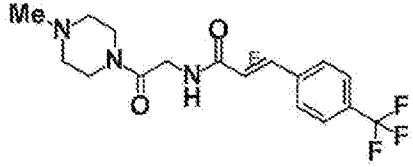
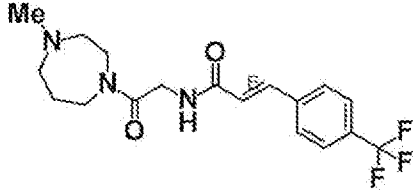
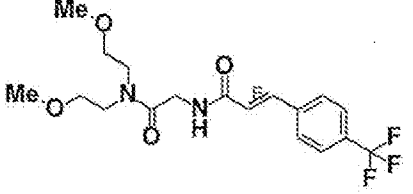
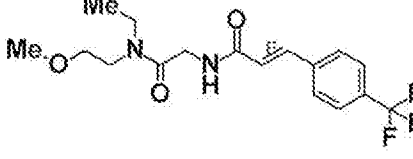
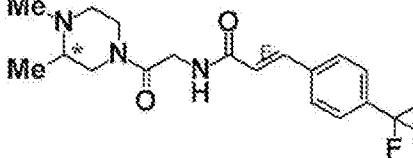
MS (ESI) m/z : 356.3 $[M+H]^+$

[0415] 実施例2～102：

対応する原料化合物を実施例1と同様に処理することにより、下表2-1～表2-21に記載の化合物を得た。

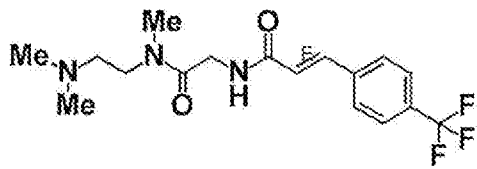
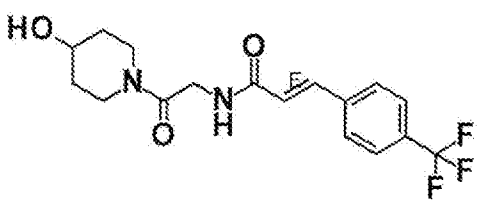
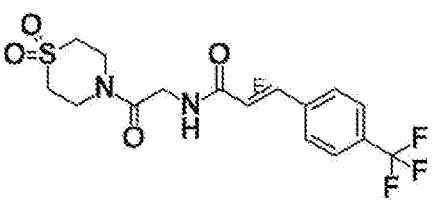
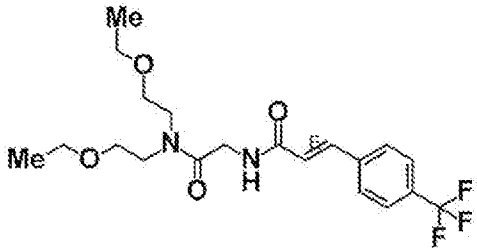
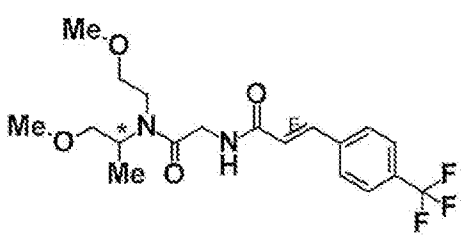
[0416]

[表2-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 (I-2)		MS (ESI) m/z : 356.2 [M+H] ⁺
3 (I-3)		MS (ESI) m/z : 370.3 [M+H] ⁺
4 (I-4)		MS (ESI) m/z : 389.1 [M+H] ⁺
5 (I-5)		MS (ESI) m/z : 359.1 [M+H] ⁺
6 (I-6)		MS (ESI) m/z : 370.5 [M+H] ⁺

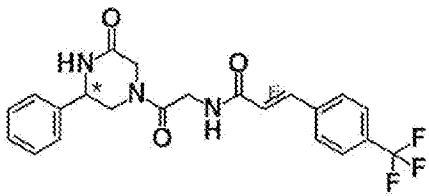
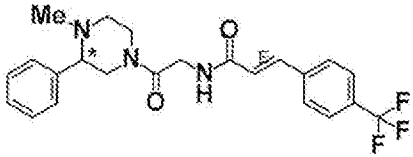
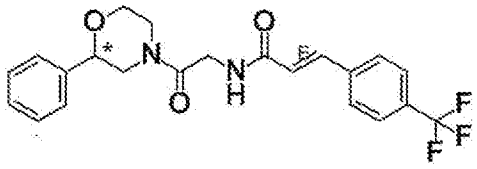
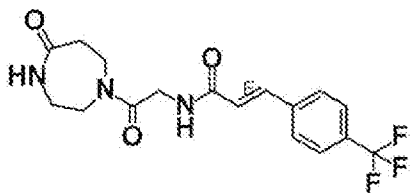
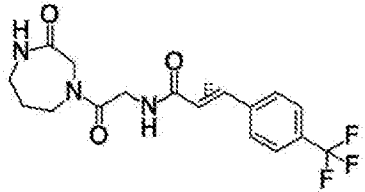
[0417]

[表2-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
7 (I-7)		MS (ESI) m/z: 358.3 [M+H] ⁺
8 (I-8)		MS (ESI) m/z: 357.2 [M+H] ⁺
9 (I-9)		MS (ESI) m/z: 391.3 [M+H] ⁺
10 (I-10)		MS (ESI) m/z: 417.4 [M+H] ⁺
11 (I-11)		MS (ESI) m/z: 403.0 [M+H] ⁺

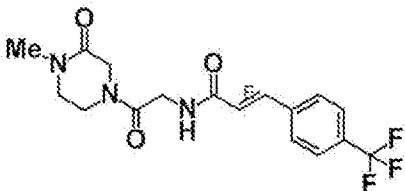
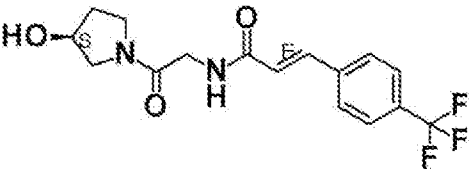
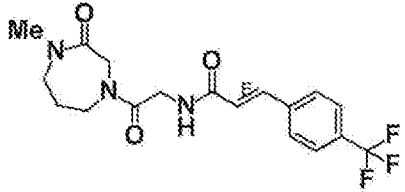
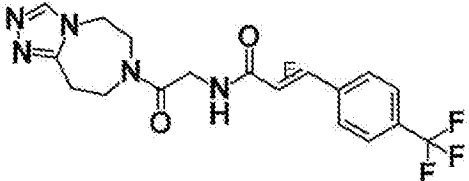
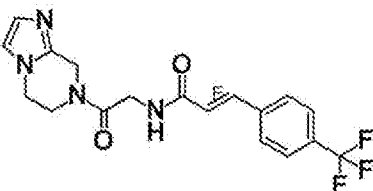
[0418]

[表2-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
1 2 (I-12)		MS (ESI) m/z: 432.1 [M+H] ⁺
1 3 (I-13)		MS (ESI) m/z: 432.1 [M+H] ⁺
1 4 (I-14)		MS (ESI) m/z: 419.1 [M+H] ⁺
1 5 (I-15)		MS (ESI) m/z: 370.1 [M+H] ⁺
1 6 (I-16)		MS (ESI) m/z: 370.1 [M+H] ⁺

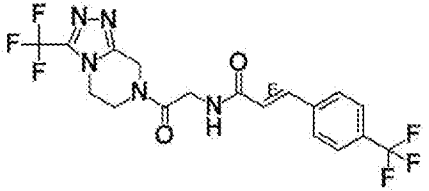
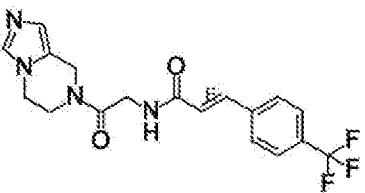
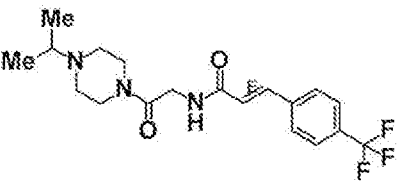
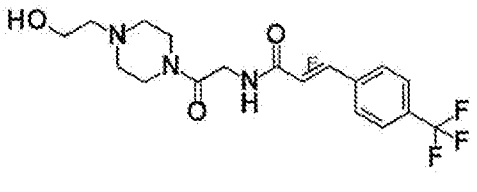
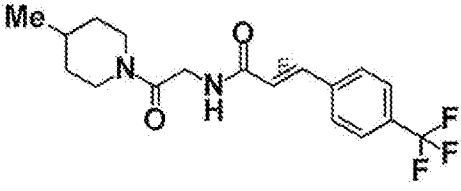
[0419]

[表2-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
17 (I-17)		MS (ESI) m/z : 370.1 [M+H] ⁺
18 (I-18)		MS (ESI) m/z : 343.1 [M+H] ⁺
19 (I-19)		MS (ESI) m/z : 384.0 [M+H] ⁺
20 (I-20)		MS (ESI) m/z : 394.1 [M+H] ⁺
21 (I-21)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

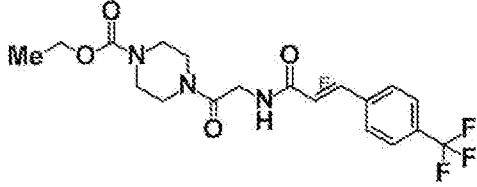
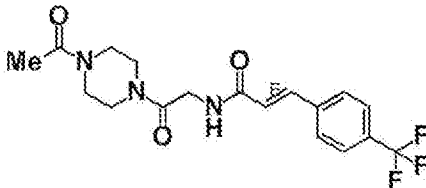
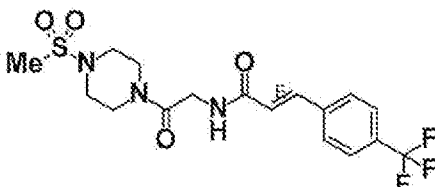
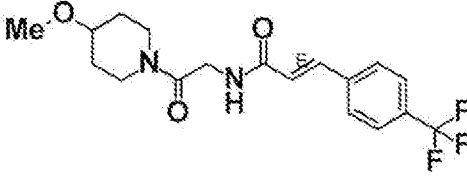
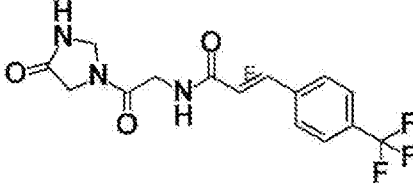
[0420]

[表2-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 2 (I-2 2)		MS (ESI) m/z : 448.2 [M+H] ⁺
2 3 (I-2 3)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
2 4 (I-2 4)		MS (ESI) m/z : 384.1 [M+H] ⁺
2 5 (I-2 5)		MS (ESI) m/z : 386.1 [M+H] ⁺
2 6 (I-2 6)		MS (ESI) m/z : 355.1 [M+H] ⁺

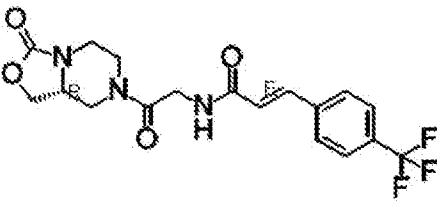
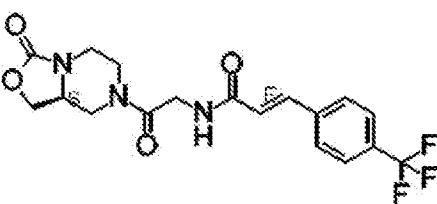
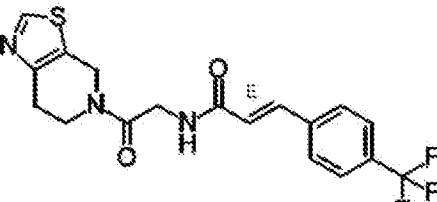
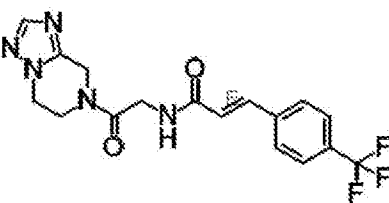
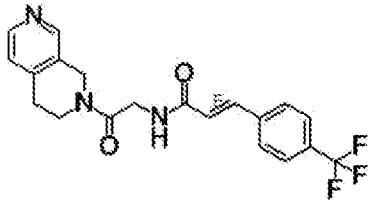
[0421]

[表2-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
27 (I-27)		MS (ESI) m/z : 414.1 [M+H] ⁺
28 (I-28)		MS (ESI) m/z : 384.1 [M+H] ⁺
29 (I-29)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
30 (I-30)		MS (ESI) m/z : 371.2 [M+H] ⁺
31 (I-31)		MS (ESI) m/z : 342.1 [M+H] ⁺

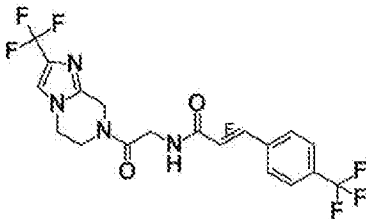
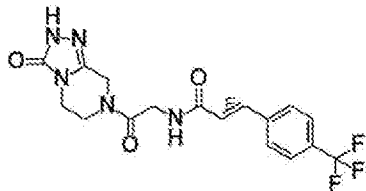
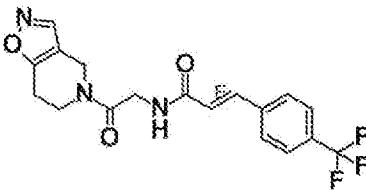
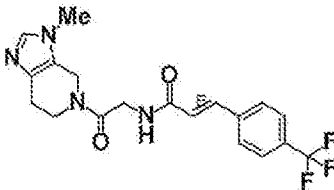
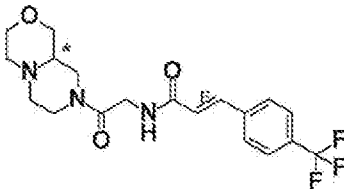
[0422]

[表2-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
32 (I-32)		MS (ESI) m/z : 398.1 [M+H] ⁺
33 (I-33)		MS (ESI) m/z : 398.1 [M+H] ⁺
34 (I-34)		MS (ESI) m/z : 396.0 [M+H] ⁺
35 (I-35)		MS (ESI) m/z : 378.1 [M+H] ⁺
36 (I-36)		MS (ESI) m/z : 390.2 [M+H] ⁺

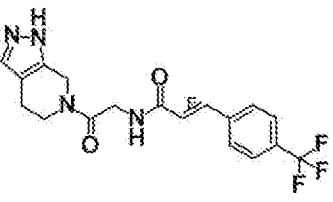
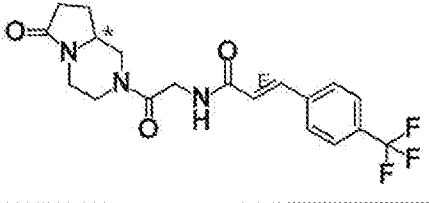
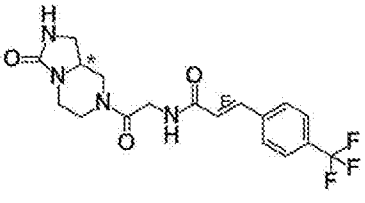
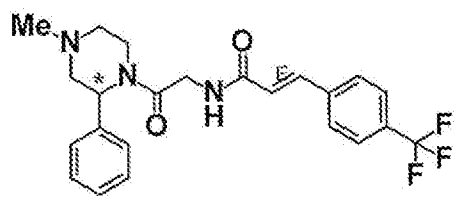
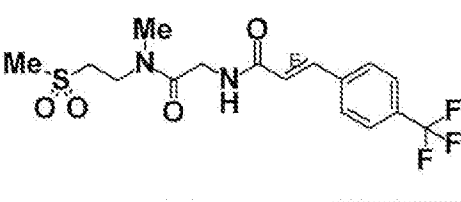
[0423]

[表2-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
37 (I-37)		MS (ESI) m/z : 447.2 [M+H] ⁺
38 (I-38)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M-H] ⁻
39 (I-39)		MS (ESI) m/z : 378.2 [M-H] ⁻
40 (I-40)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
41 (I-41)		MS (ESI) m/z : 398.2 [M+H] ⁺

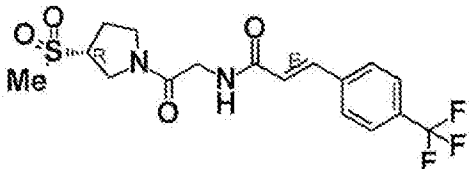
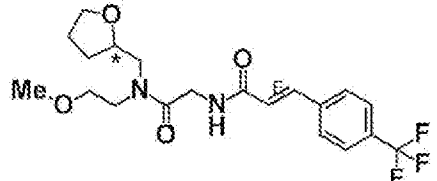
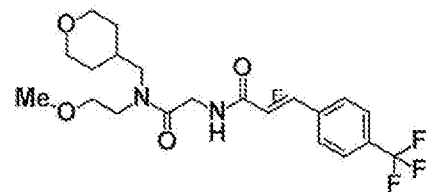
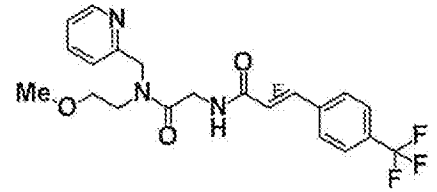
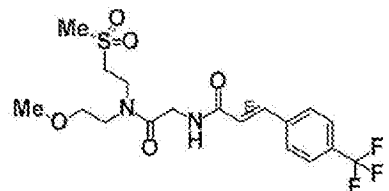
[0424]

[表2-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
4 2 (I-4 2)		MS (ESI) m/z : 379. 2 [M+H] ⁺
4 3 (I-4 3)		MS (ESI) m/z : 396. 1 [M+H] ⁺
4 4 (I-4 4)		MS (ESI) m/z : 397. 1 [M+H] ⁺
4 5 (I-4 5)		MS (ESI) m/z : 432. 1 [M+H] ⁺
4 6 (I-4 6)		MS (ESI) m/z : 393. 4 [M+H] ⁺

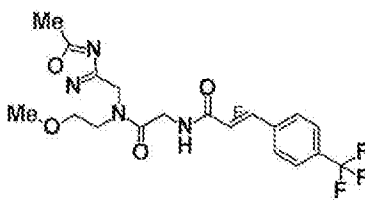
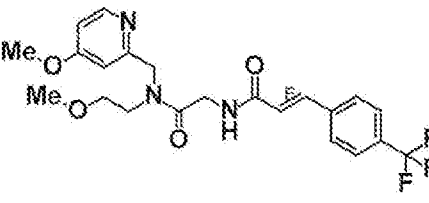
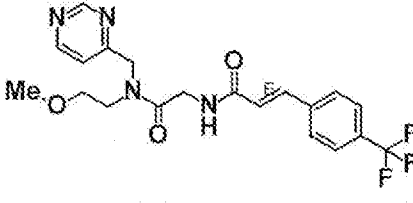
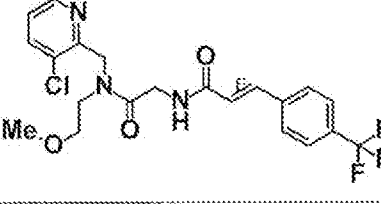
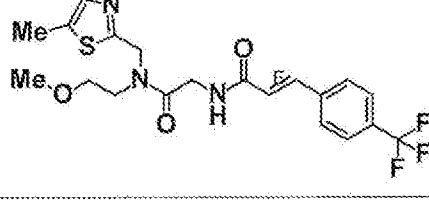
[0425]

[表2-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
47 (I-47)		MS (ESI) m/z : 405.1 [M+H] ⁺
48 (I-48)		MS (ESI) m/z : 415.6 [M+H] ⁺
49 (I-49)		MS (ESI) m/z : 429.3 [M+H] ⁺
50 (I-50)		MS (ESI) m/z : 422.6 [M+H] ⁺
51 (I-51)		MS (ESI) m/z : 437.3 [M+H] ⁺

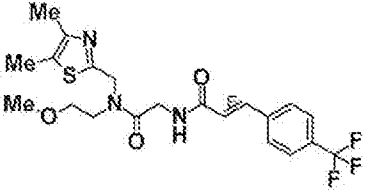
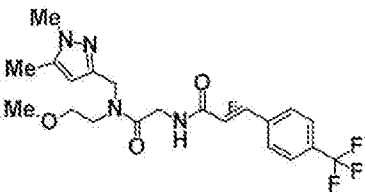
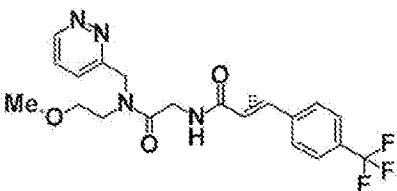
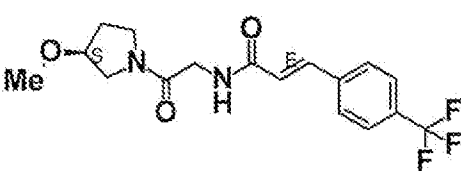
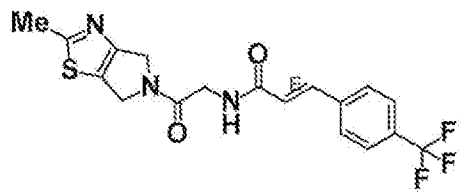
[0426]

[表2-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
52 (I-52)		MS (ESI) m/z : 427.3 [M+H] ⁺
53 (I-53)		MS (ESI) m/z : 452.5 [M+H] ⁺
54 (I-54)		MS (ESI) m/z : 423.2 [M+H] ⁺
55 (I-55)		MS (ESI) m/z : 454.2/ 456.2 [M-H] ⁻
56 (I-56)		MS (ESI) m/z : 442.2 [M+H] ⁺

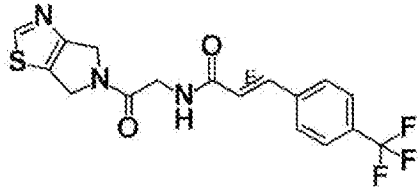
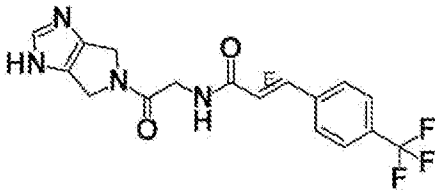
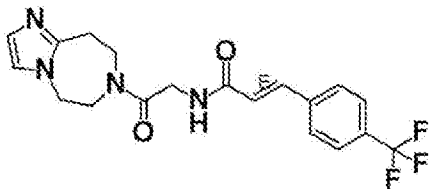
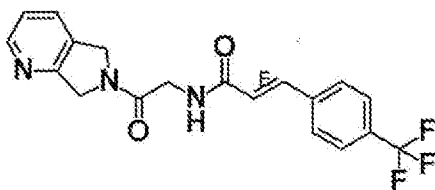
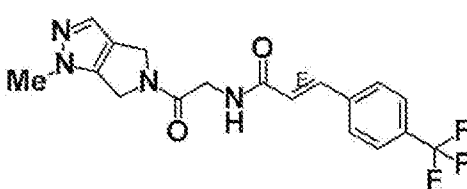
[0427]

[表2-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
57 (I-57)		MS (ESI) m/z : 456.3 [M+H] ⁺
58 (I-58)		MS (ESI) m/z : 439.2 [M+H] ⁺
59 (I-59)		MS (ESI) m/z : 423.2 [M+H] ⁺
60 (I-60)		MS (ESI) m/z : 357.1 [M+H] ⁺
61 (I-61)		MS (ESI) m/z : 396.0 [M+H] ⁺

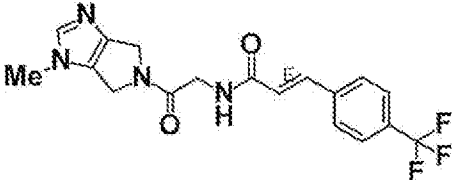
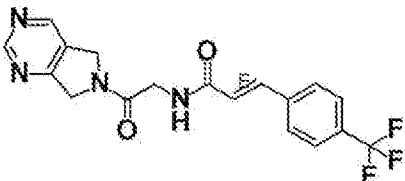
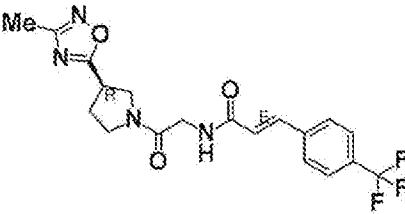
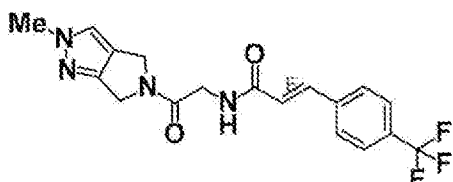
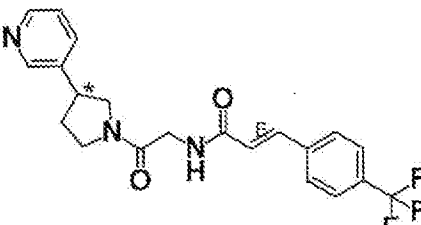
[0428]

[表2-13]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
62 (I-62)		MS (ESI) m/z : 382.0 [M+H] ⁺
63 (I-63)		MS (ESI) m/z : 365.1 [M+H] ⁺
64 (I-64)		MS (ESI) m/z : 391.3 [M+H] ⁺
65 (I-65)		MS (ESI) m/z : 376.2 [M+H] ⁺
66 (I-66)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

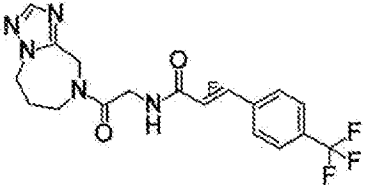
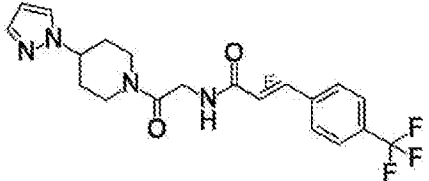
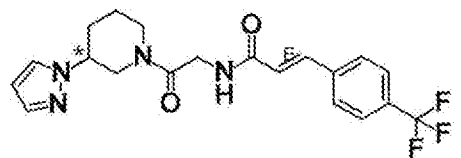
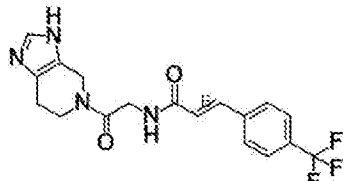
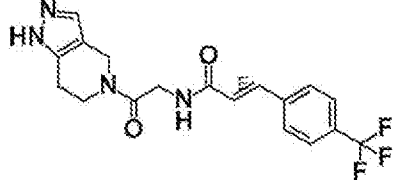
[0429]

[表2-14]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
67 (I-67)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
68 (I-68)		MS (ESI) m/z : 377.1 [M+H] ⁺
69 (I-69)		MS (ESI) m/z : 409.3 [M+H] ⁺
70 (I-70)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺
71 (I-71)		MS (ESI) m/z : 402.2 [M-H] ⁻

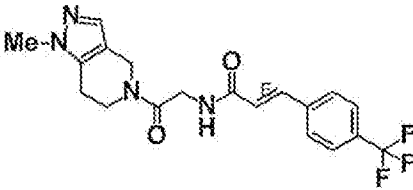
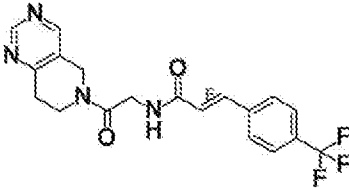
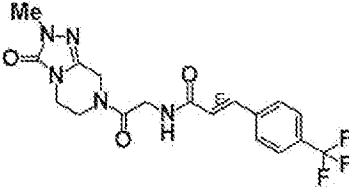
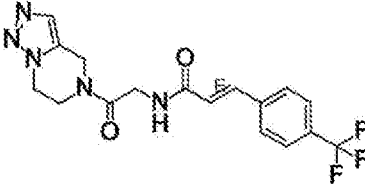
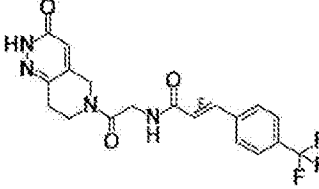
[0430]

[表2-15]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
7 2 (I-7 2)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M+H] ⁺
7 3 (I-7 3)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺
7 4 (I-7 4)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺
7 5 (I-7 5)		MS (ESI) m/z : 379.1 [M+H] ⁺
7 6 (I-7 6)		MS (ESI) m/z : 379.3 [M+H] ⁺

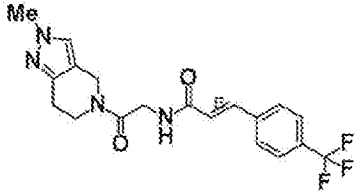
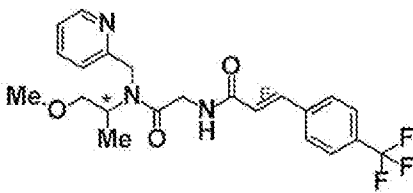
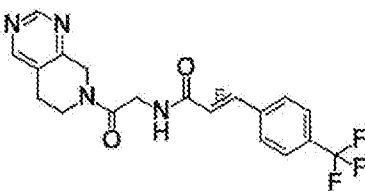
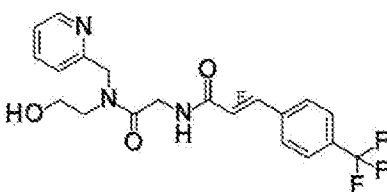
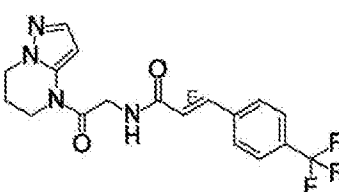
[0431]

[表2-16]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
77 (I-77)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
78 (I-78)		MS (ESI) m/z : 391.1 [M+H] ⁺
79 (I-79)		MS (ESI) m/z : 410.2 [M+H] ⁺
80 (I-80)		MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H] ⁺
81 (I-81)		MS (ESI) m/z : 407.2 [M+H] ⁺

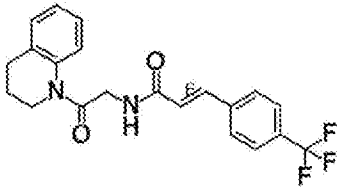
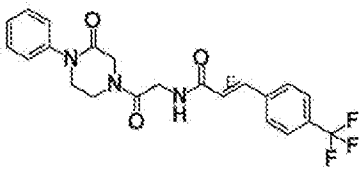
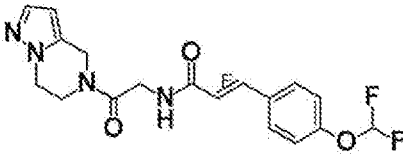
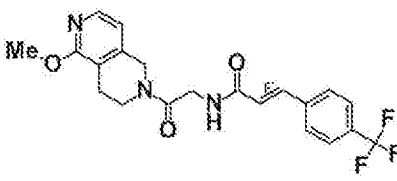
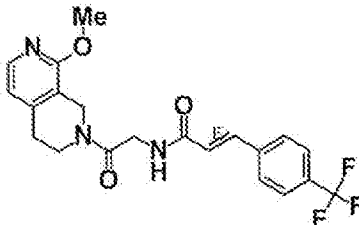
[0432]

[表2-17]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
82 (I-82)		MS (ESI) m/z : 393.2 [M+H] ⁺
83 (I-83)		MS (ESI) m/z : 436.3 [M+H] ⁺
84 (I-84)		MS (ESI) m/z : 391.2 [M+H] ⁺
85 (I-85)		MS (ESI) m/z : 408.2 [M+H] ⁺
86 (I-86)		MS (ESI) m/z : 379.2 [M+H] ⁺

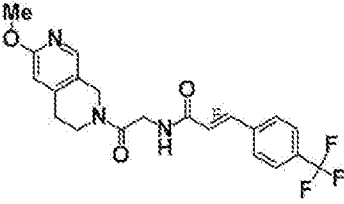
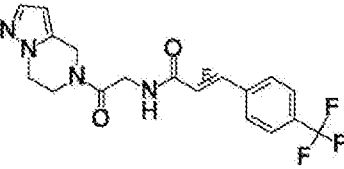
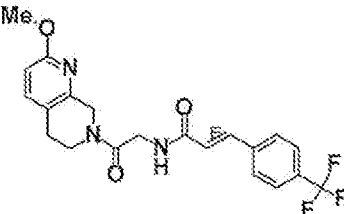
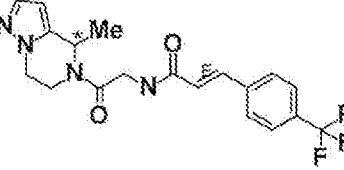
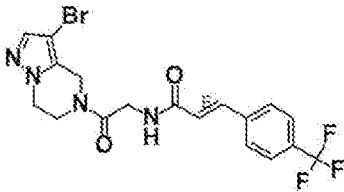
[0433]

[表2-18]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
87 (I-87)		MS (ESI) m/z : 389.2 [M+H] ⁺
88 (I-88)		MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺
89 (I-89)		MS (ESI) m/z : 377.5 [M+H] ⁺
90 (I-90)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
91 (I-91)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺

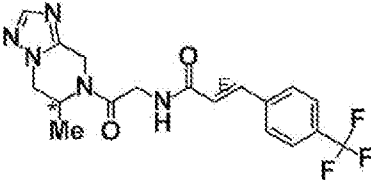
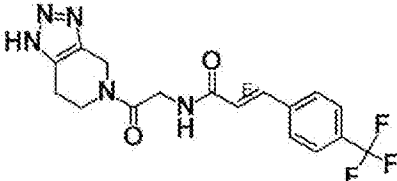
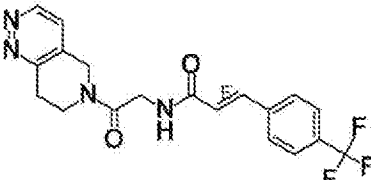
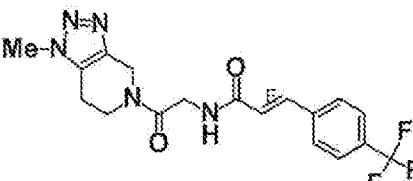
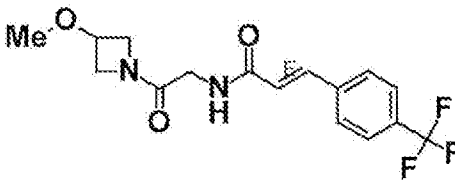
[0434]

[表2-19]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
92 (I-92)		MS (ESI) m/z : 420.3 [M+H] ⁺
93 (I-93)		MS (ESI) m/z : 379.1 [M+H] ⁺
94 (I-94)		MS (ESI) m/z : 420.2 [M+H] ⁺
95 (I-95)		MS (ESI) m/z : 437.3 [M+H] ⁺
96 (I-96)		MS (ESI) m/z : 455.1, 457.1 [M-H] ⁻

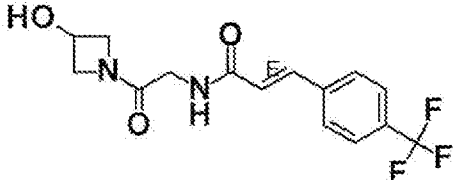
[0435]

[表2-20]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
97 (I-97)		MS (ESI) m/z : 394.1 [M+H] ⁺
98 (I-98)		MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H] ⁺
99 (I-99)		MS (ESI) m/z : 391.2 [M+H] ⁺
100 (I-100)		MS (ESI) m/z : 394.2 [M+H] ⁺
101 (I-101)		MS (ESI) m/z : 343.0 [M+H] ⁺

[0436]

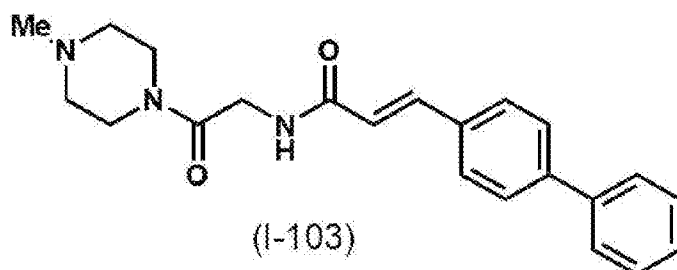
[表2-21]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
102 (I-102)		MS (ESI) m/z : 329.0 [M+H] ⁺

[0437] 実施例103:

(E)-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-(4-フェニルフェニル)プロプ-2-エンアミド (化合物(I-103)) の製造

[0438] [化69]



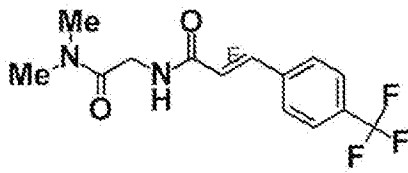
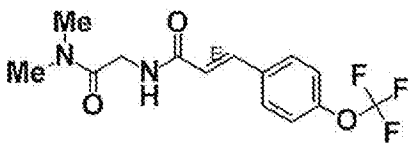
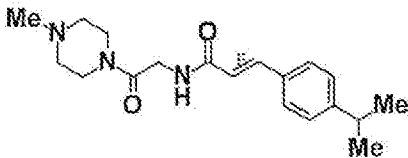
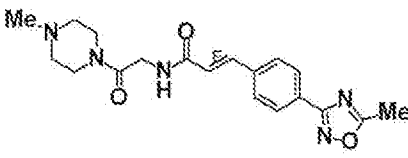
[0439] (E)-3-(4-フェニルフェニル)プロプ-2-エンカルボン酸 (50 mg)、2-アミノ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノン塩酸塩 (56 mg)、HATU (110 mg) のDMF (3 ml) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 ml) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水とクロロホルムを加えて撹拌し、フェーズセパレーターでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC (10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30~40/60) により精製することにより、標題化合物 (62 mg; 収率77%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 364.4 [M+H]⁺

[0440] 実施例104~118:

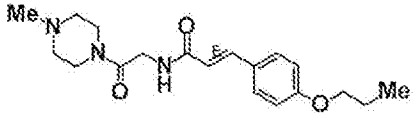
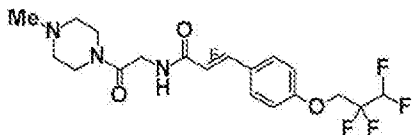
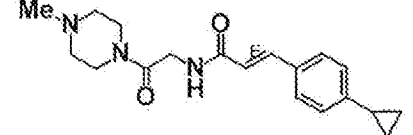
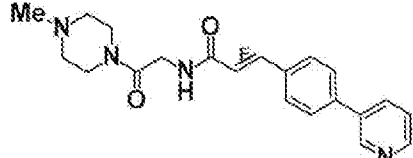
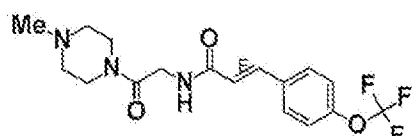
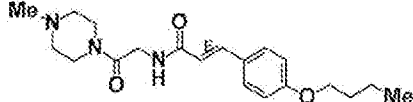
対応する原料化合物を実施例 103 と同様に処理することにより、下表 3-1 ～表 3-3 に記載の化合物を得た。

[0441] [表3-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
104 (I-104)		MS (ESI) m/z : 301.0 [M+H] ⁺
105 (I-105)		MS (ESI) m/z : 317.0 [M+H] ⁺
106 (I-106)		MS (ESI) m/z : 330.4 [M+H] ⁺
107 (I-107)		MS (ESI) m/z : 370.3 [M+H] ⁺

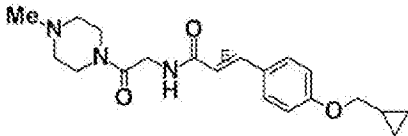
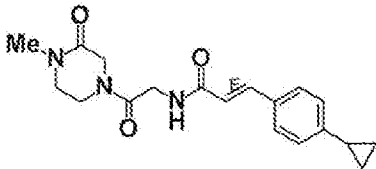
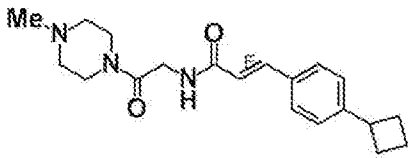
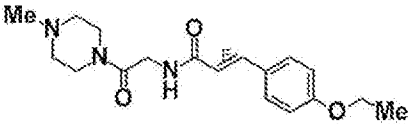
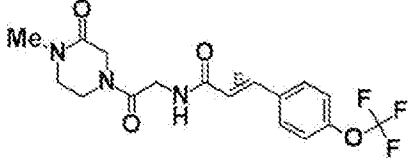
[0442]

[表3-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
108 (I-108)		MS (ESI) m/z : 346.2 [M+H] ⁺
109 (I-109)		MS (ESI) m/z : 418.5 [M+H] ⁺
110 (I-110)		MS (ESI) m/z : 328.0 [M+H] ⁺
111 (I-111)		MS (ESI) m/z : 365.2 [M+H] ⁺
112 (I-112)		MS (ESI) m/z : 372.3 [M+H] ⁺
113 (I-113)		MS (ESI) m/z : 360.4 [M+H] ⁺

[0443]

[表3-3]

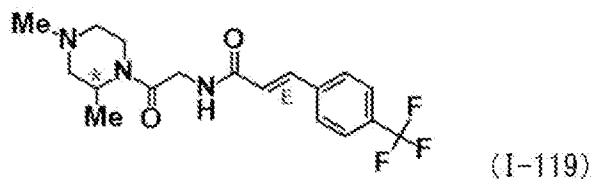
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
114 (I-114)		MS (ESI) m/z : 358.1 [M+H] ⁺
115 (I-115)		MS (ESI) m/z : 342.2 [M+H] ⁺
116 (I-116)		MS (ESI) m/z : 342.1 [M+H] ⁺
117 (I-117)		MS (ESI) m/z : 332.2 [M+H] ⁺
118 (I-118)		MS (ESI) m/z : 386.1 [M+H] ⁺

[0444] 実施例 119 :

(E)-N-[2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-119)) の製造

[0445]

[化70]



[0446] (1) 後述する実施例152で得た3-メチル-4-[2-[[(E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジーン-カルボン酸tert-ブチルエステル(453mg)のアセトニトリル(2ml)溶液に、塩酸(4mol/lの酢酸エチル溶液)(3ml)を加え、室温で反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧留去することにより、(E)-N-[2-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩の粗生成物(400mg)を橙色アモルファスとして得た。

[0447] (2) 前記(1)で得た(E)-N-[2-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩の粗生成物(400mg)のジクロロメタン(3.5ml)溶液に、ホルムアルデヒド(37重量%濃度のメタノール溶液)(150μl)、酢酸(500μl)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(330mg)を加え、室温で反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物に0.5mol/l NaOH水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、綿栓濾過した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム/メタノール=98/2~91/9)で精製することにより、標題化合物(240mg; 収率64%)を白色アモルファスとして得た。

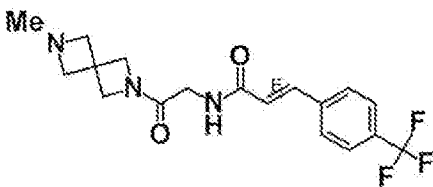
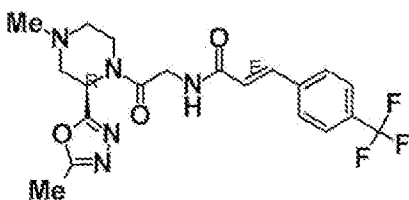
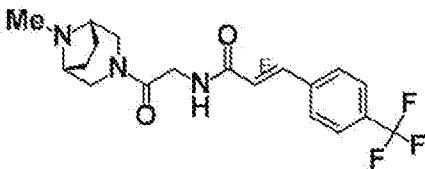
MS(ESI) m/z : 370.2 [M+H]⁺

[0448] 実施例120~122:

対応する実施例153~155の化合物(化合物(1-153)~化合物(1-155))を実施例119と同様に処理することにより、下表4に記

載の化合物を得た。

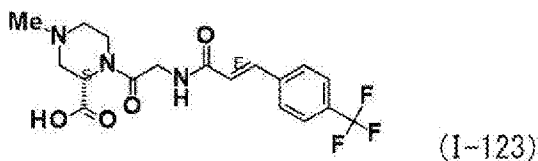
[0449] [表4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
120 (I-120)		MS (ESI) m/z : 368.0 [M+H] ⁺
121 (I-121)		MS (ESI) m/z : 438.1 [M+H] ⁺
122 (I-122)		MS (ESI) m/z : 382.1 [M+H] ⁺

[0450] 実施例 123 :

(2S)-4-メチル-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸 (化合物 (I-123)) の製造

[0451] [化71]



[0452] 後述する実施例 156 で得た (2S)-4-メチル-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル (化合物 (I

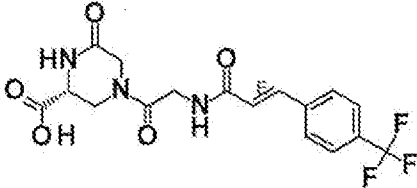
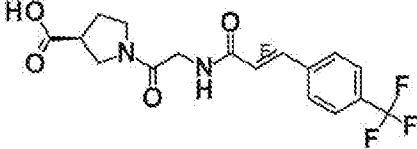
－156) (318 mg) のメタノール (1.6 ml) 溶液に 1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/l 塩酸 (1.6 ml)、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた後、この溶液を逆相 HPLC (溶媒: 10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 80/20 ~ 65/35) で精製することにより、標題化合物 (169 mg; 収率 55%) を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 400.1 $[M+H]^+$

[0453] 実施例 124 ~ 125:

後述する実施例 157 ~ 158 の化合物 (化合物 (I-157) ~ 化合物 (I-158)) を実施例 123 と同様に処理することにより、下表 5 に記載の化合物を得た。

[0454] [表5]

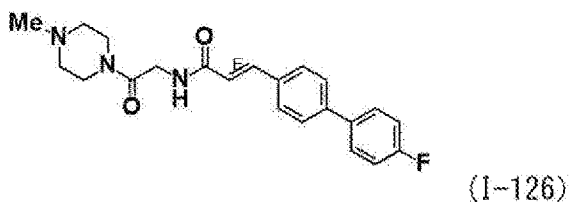
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
124 (I-124)		MS (ESI) m/z : 398.3 $[M-H]^-$
125 (I-125)		MS (ESI) m/z : 371.1 $[M+H]^+$

[0455] 実施例 126:

(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-126)) の製造

[0456]

[化72]



[0457] (E) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル] プロプ - 2 - エンアミド (100 mg)、(4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (57 mg)、ジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (11) (20 mg)、リン酸三カリウム (174 mg) をトルエン (3 ml) と水 (0.3 ml) に懸濁させ、反応混合物を 110℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチルで洗いこみながらセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (溶媒: 10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60) で精製することにより、標題化合物 (91 mg; 収率 87%) を白色固体として得た。

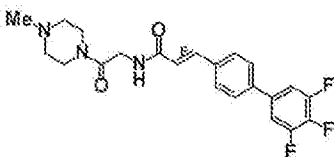
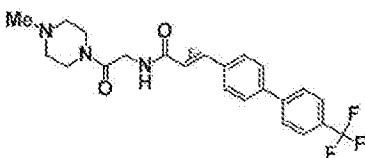
MS (ESI) m/z : 382.2 [M+H]⁺

[0458] 実施例 127 ~ 128 :

対応する原料化合物を実施例 126 と同様に処理することにより、下表 6 に記載の化合物を得た。

[0459]

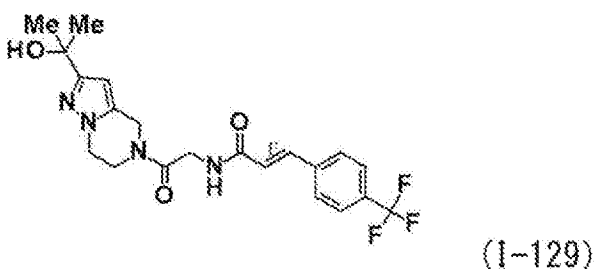
[表6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
127 (I-127)		MS(ESI) m/z: 418.2 [M+H] ⁺
128 (I-128)		MS(ESI) m/z: 432.2 [M+H] ⁺

[0460] 実施例 129 :

(E) -N-[2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-129)) の製造

[0461] [化73]



[0462] (1) O5-ベンジル O2-エチル 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボキシレート (150 mg) の THF (5 ml) 溶液に、-78℃でメチルマグネシウムブロミド (3 mol/l の THF 溶液) (0.5 ml) を加え、-78℃で1時間攪拌した後、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応溶液に水を加えた後、減圧濃縮することにより、2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジンの粗生成物を得た。

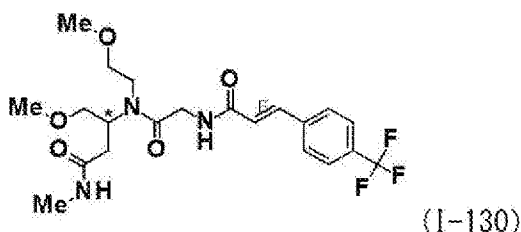
[0463] (2) 前記(1)で得た2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジンの粗生成物にDMF(5ml)、[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸(130mg)、HATU(226mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.4ml)を順に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで分液した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/0~95/5)で精製することにより、標題化合物(25mg;収率13%)を無色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 437.3 [M+H]⁺

[0464] 実施例130:

4-メトキシ-3-[2-メトキシエチル-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]-N-メチルブタンアミド(化合物(1-130))の製造

[0465] [化74]



[0466] (1) 参考例4で得た3-[tert-ブトキシカルボニル(2-メトキシエチル)アミノ]-4-メトキシブタン酸メチルエステル(127mg)のTHF(4ml)溶液に1mol/lの水酸化ナトリウム水溶液(500μl)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に1mol/lの塩酸(500μl)を加えた後、減圧濃縮し、トルエンで2回共沸させ、3-[tert-ブトキシカルボニル(2-メトキシエチル)アミノ]-4-メトキシブタン酸の粗生成物を得た。

[0467] (2) 前記(1)で得た3-[tert-ブトキシカルボニル(2-メトキシ

シエチル) アミノ] -4-メトキシブタン酸の粗生成物をDMF (4 ml) に溶解し、ここから2 mlを取り分けた。ここにモノメチルアミン (310 μ l)、HATU (94.9 mg)を加え、反応溶液を室温で40分攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、tert-ブチル N-(2-メトキシエチル)-N-[1-(メトキシメチル)-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル]カーバメートの粗生成物 (130 mg)を得た。

[0468] (3) 前記(2)で得たtert-ブチル N-(2-メトキシエチル)-N-[1-(メトキシメチル)-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル]カーバメートの粗生成物 (130 mg)に塩酸 (4 mol/l)の1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml)を加え、反応混合物を室温で80分攪拌した。反応液を濃縮することにより、4-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)-N-メチルブタンアミド塩酸塩の粗生成物を得た。

[0469] (4) 前記(3)で得た4-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)-N-メチルブタンアミド塩酸塩の粗生成物と2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸 (57.9 mg)を実施例1と同様に処理することにより、標題化合物 (29.8 mg; 総収率31%)を無色アモルファスとして得た。

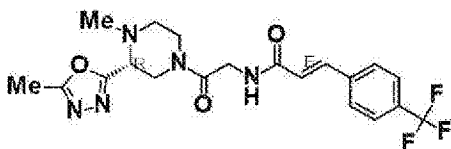
MS (ESI) m/z : 460.1 [M+H]⁺

[0470] 実施例131

(E)-N-[2-[(3R)-4-メチル-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾロ-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物(1-131))の製造

[0471]

[化75]



(I-131)

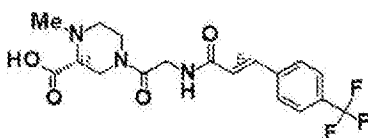
[0472] 後述する実施例 167 で得た (E) - N - [2 - [(3 R) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド (化合物 (I - 167)) (103 mg) を、実施例 119 の (2) と同様に処理することにより、標題化合物 (88 mg ; 収率 92%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 438.2 [M+H]⁺

[0473] 実施例 132 :

(2 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 2 - カルボン酸 (化合物 (I - 132)) の製造

[0474] [化76]



(I-132)

[0475] 後述する実施例 171 で得た (2 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 (I - 171)) を実施例 119 の (2) と同様に処理することにより、標題化合物 (83 mg ; 収率 21%) を白色粉末として得た。

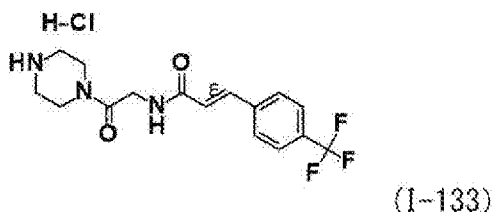
MS (ESI) m/z : 400.1 [M+H]⁺

[0476] 実施例 133 :

(E) - N - (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 3 - [4

ー(トリフルオロメチル)フェニル]プロプー２－エンアミド 塩酸塩 (化合物 (I-133)) の製造

[0477] [化77]



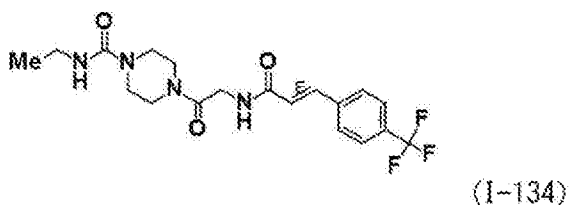
[0478] 後述する実施例 160 で得た 4- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ－２－エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 (I-160)) (600 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、塩酸 (4 mol/l の 1, 4-ジオキサン溶液) (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にアセトニトリルを加えて懸濁洗浄し、減圧ろ過した。得られた固体を加熱乾燥することにより、標題化合物 (410 mg; 収率 80%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 342. 1 $[M+H]^+$

[0479] 実施例 134:

N-エチル-4- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ]アセチル]ピペラジン－１－カルボキサミド (化合物 (I-134)) の製造

[0480] [化78]



[0481] 実施例 133 で得た (E) - N- (2-オキソ－２－ピペラジン－１－イルエチル) - 3- [4- (トリフルオロメチル)フェニル]プロプー２－エンアミド 塩酸塩 (化合物 (I-133)) (150 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0. 15 ml)、イソシアン酸エチル (

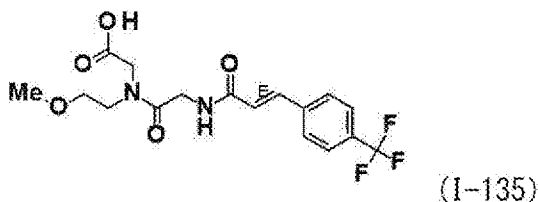
0.04 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて懸濁洗浄し、減圧ろ過した。得られた固体を加熱乾燥することにより、標題化合物 (137 mg ; 収率84%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 413.2 [M+H]⁺

[0482] 実施例135 :

2-[2-メトキシエチル-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]酢酸 (化合物 (I-135)) の製造

[0483] [化79]



[0484] 後述する実施例161で得た2-[2-メトキシエチル-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]酢酸エチルエステル (化合物 (I-161)) (350 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 mol/l 塩酸 (2.5 ml) と水 (10 ml) を加えて終夜攪拌した。析出した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄後、減圧乾燥することにより標題化合物 (253 mg ; 収率78%) を白色固体として得た。

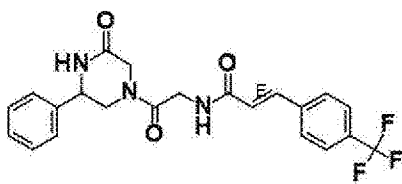
MS (ESI) m/z : 389.1 [M+H]⁺

[0485] 実施例136、137 :

(E)-N-[2-オキソ-2-[3-オキソ-5-フェニルピペラジーン-1-イル]エチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-

2-エンアミドの両エナンチオマー（化合物（I-136）、化合物（I-137））の製造

[0486] [化80]



(I-136), (I-137)

[0487] 実施例12で製造したラセミ体の（E）-N-〔2-オキソ-2-（3-オキソ-5-フェニルピペラジン-1-イル）エチル〕-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンアミド（化合物（I-12））（166mg）をキラルHPLCにて光学分割することにより、下表7に示す通り、標題化合物の2つのエナンチオマーを得た。

[0488] [表7]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
136 (I-136)	MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 移動相: エタノール 流速: 0.5mL/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA270.0nm 保持時間 (分): 8.990
137 (化合物 (I-136) のエナンチオマー) (I-137)	MS (ESI) m/z : 432.2 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 移動相: エタノール 流速: 0.5mL/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA270.0nm 保持時間 (分): 12.299

[0489] 実施例138:

(2R)-N,N,4-トリメチル-1-〔2-〔〔(E)-3-〔4-〔

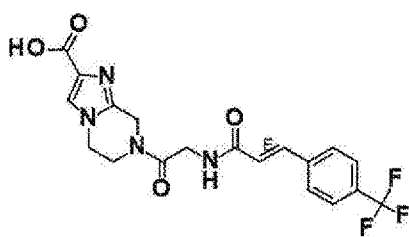
0 mg) の DMF (0.5 ml) 溶液に、9.5 mmol / l ジメチルアミン水溶液 (10 μ l)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (18 μ l)、HATU (40 mg) を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応混合物に水と DMSO を加え、逆相 HPLC (10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 80 / 20 ~ 50 / 50) で精製することにより、標題化合物 (18 mg ; 収率 58%) を白色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 413.2 [M+H]⁺

[0495] 実施例 140 :

7-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 (化合物 (I-140)) の製造

[0496] [化83]



(I-140)

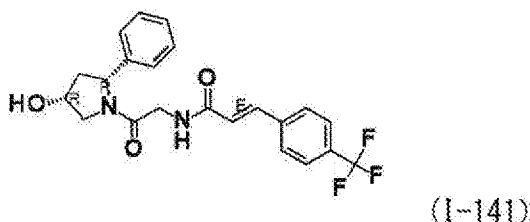
[0497] 後述する実施例 162 で得た 7-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ]アセチル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル (化合物 (I-162)) (500 mg) のメタノール (4 ml) 溶液に 1 mmol / l 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 mmol / l 塩酸 (1.2 ml) を加え、析出した固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄した。得られた固体を逆相 HPLC (溶媒 : 10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 90 / 10 ~ 60 / 40) により精製することにより得られた固体を 1 mmol / l 塩酸に懸濁させた後にろ取し、ジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄、減圧乾燥することにより標題化合物 (120 mg ; 収率 26%) を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 423.2 [M+H]⁺

[0498] 実施例 141 :

(E)-N-[2-[(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-フェニルピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-141)) の製造

[0499] [化84]



[0500] 後述する実施例 163 で得た (E)-N-[2-[(2R, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-フェニルピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-163)) の粗生成物の THF (2 ml) 溶液に、1 mol/l フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム-THF 溶液 (0.6 ml) を加え、室温下 17 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を濾別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄、ろ過することにより標題化合物 (75 mg ; 収率 30%) を白色固体として得た。

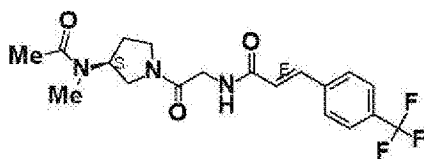
MS (ESI) m/z : 419.2 [M+H]⁺

[0501] 実施例 142 :

(E)-N-[2-[(3S)-3-[アセチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-142)) の製造

[0502]

[化85]



(I-142)

[0503] (1) 後述する実施例 164 で得た N-メチル-N-[(3S)-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 (I-164)) (79 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.05 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加えて共沸することにより、(E)-N-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物を薄黄色固体として得た。

[0504] (2) 前記 (1) で得た (E)-N-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.07 ml) と塩化アセチル (17 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて反応を停止させたのち、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC (溶媒: 10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=80/20~50/50) で精製することにより、標題化合物 (62.5 mg; 収率 94%) を無色粘体として得た。

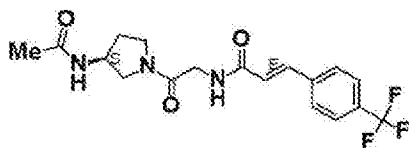
MS (ESI) m/z: 398.2 [M+H]⁺

[0505] 実施例 143:

(E)-N-[2-[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロ

プー２－エンアミド（化合物（１－１４３））の製造

[0506] [化86]



(1-143)

[0507] (1) 後述する実施例 165 で得た N-[(3S)-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル（化合物（1-165））（68 mg）をジクロロメタン（3 ml）に溶解し、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（0.1 ml）を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加えて共沸することにより、(E)-N-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物を薄黄色固体として得た。

[0508] (2) 前記 (1) で得た (E)-N-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物をジクロロメタン（1 ml）に溶解し、トリエチルアミン（0.07 ml）と塩化アセチル（15 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて反応を停止させたのち、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC（溶媒：10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝80／20～50／50）で精製することにより、標題化合物（42 mg；収率 71%）を無色固体として得た。

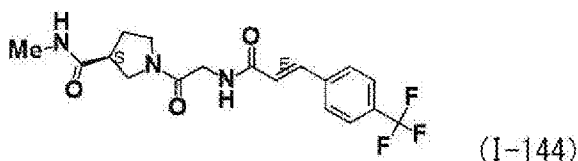
MS (ESI) m/z : 384.2 [M+H]⁺

[0509] 実施例 144 :

(3S)-N-メチル-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピロリジン

－３－カルボキサミド（化合物（１－１４４））の製造

[0510] [化87]



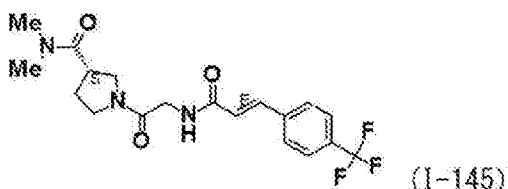
[0511] 後述する実施例１５８で得た（３Ｓ）－１－〔２－〔〔（Ｅ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エノイル〕アミノ〕アセチル〕ピロリジン－３－カルボン酸メチルエステル（化合物（１－１５８））（４２ｍｇ）をメチルアミン（２ｍｏｌ／ｌのＴＨＦ溶液）（３ｍｌ）に溶解し、室温で３時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（溶媒：１０ｍｍｏｌ／ｌ炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝７０／３０～４０／６０）で精製することにより、標題化合物（３８ｍｇ；収率９１％）を無色粉末として得た。

MS（ESI） m/z : 384.2 $[M+H]^+$

[0512] 実施例１４５：

（３Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－〔２－〔〔（Ｅ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エノイル〕アミノ〕アセチル〕ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物（１－１４５））の製造

[0513] [化88]



[0514] 実施例１２５で得た（３Ｓ）－１－〔２－〔〔（Ｅ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エノイル〕アミノ〕アセチル〕ピロリジン－３－カルボン酸（化合物（１－１２５））（４０ｍｇ）のDMF（１ｍｌ）溶液に、メチルアミン塩酸塩（９ｍｇ）、HATU（４５ｍｇ）を加え、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５６ｍｌ）を滴下し、

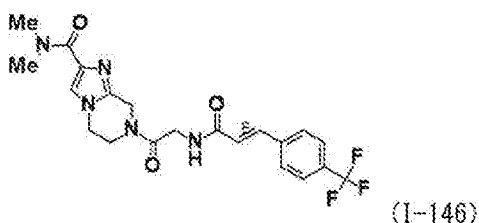
室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC（溶媒：10mmol/l炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）で精製することにより、標題化合物（42mg；収率98%）を無色粉末として得た。

MS（ESI） m/z : 398.2 [M+H]⁺

[0515] 実施例146：

（3S）-N，N-ジメチル-1-[[（E）-3-[[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド（化合物（I-146））の製造

[0516] [化89]



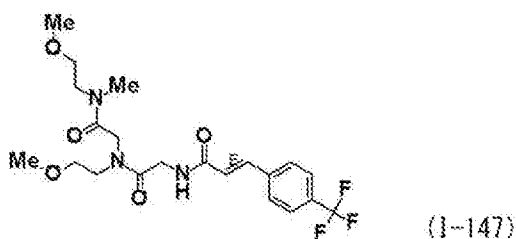
[0517] 実施例140で製造した7-[[（E）-3-[[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸（化合物（I-140））（50mg）のDMF（0.5ml）溶液に、9.5mol/lジメチルアミン水溶液（15μl）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（25μl）、HATU（68mg）を加え、室温下1時間攪拌した。反応混合物に10%炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルム：メタノール（90：10）混合溶媒で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC（10mmol/l炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）で精製することにより、標題化合物（36mg；収率68%）を白色粉末として得た。

MS（ESI） m/z : 450.2 [M+H]⁺

[0518] 実施例 1 4 7 :

(E) - N - [2 - [2 - メトキシエチル - [2 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル] アミノ] - 2 - オキシエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド (化合物 (1 - 1 4 7)) の製造

[0519] [化90]



[0520] 実施例 1 3 5 で製造した 2 - [2 - メトキシエチル - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] アミノ] 酢酸 (5 0 m g) (化合物 (1 - 1 3 5)) の DMF (0 . 6 m l) 溶液に、2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン (1 8 m g) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 3 μ l) 、 H A T U (7 3 m g) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、逆相 H P L C (1 0 m m o l / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 7 0 / 3 0 ~ 4 0 / 6 0) で精製することにより、標題化合物 (4 9 m g ; 収率 8 3 %) を無色粘体として得た。

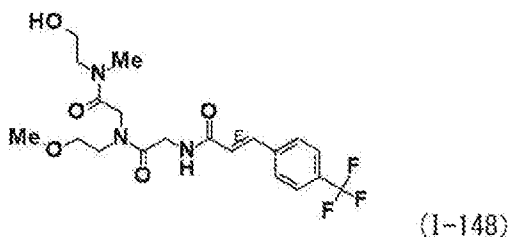
MS (ESI) m / z : 4 6 0 . 1 [M + H] +

[0521] 実施例 1 4 8 :

(E) - N - [2 - [[2 - [2 - ヒドロキシエチル (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル] - (2 - メトキシエチル) アミノ] - 2 - オキシエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド (化合物 (1 - 1 4 8)) の製造

[0522]

[化91]



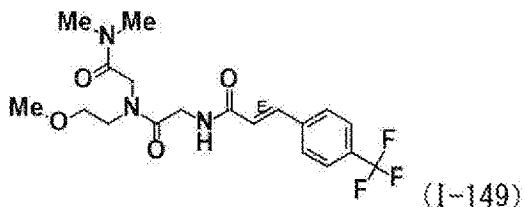
[0523] 実施例 135 で製造した 2- [2-メトキシエチル- [2- [[(E)-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]酢酸 (化合物 (I-135)) (50 mg) の DMF (0.6 ml) 溶液に、2- (メチルアミノ) エタノール (15 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (33 μ l)、HATU (73 mg) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、逆相 HPLC (10 mmol / l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 80 / 20 ~ 50 / 50) で精製することにより、標題化合物 (43 mg ; 収率 75 %) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 446. 1 [M+H] +

[0524] 実施例 149 :

(E)-N- [2- [[2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] - (2-メトキシエチル) アミノ] -2-オキソエチル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-149)) の製造

[0525] [化92]



[0526] 実施例 135 で製造した 2- [2-メトキシエチル- [2- [[(E)-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]アミノ]酢酸 (化合物 (I-135)) (50 mg) の DMF (0

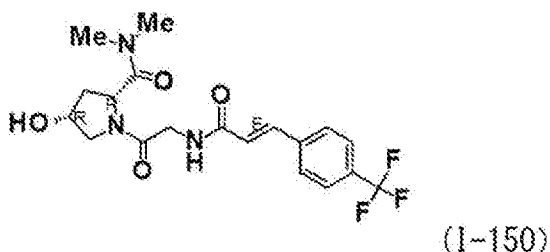
、6 ml) 溶液に、9.5 mmol/l ジメチルアミン水溶液 (22 μ l)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (33 μ l)、HATU (73 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、逆相 HPLC (10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30~40/60) で精製することにより、標題化合物 (47 mg; 収率88%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 416.1 [M+H]⁺

[0527] 実施例150:

(2R, 4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-1-[2-[[(E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 (1-150)) の製造

[0528] [化93]



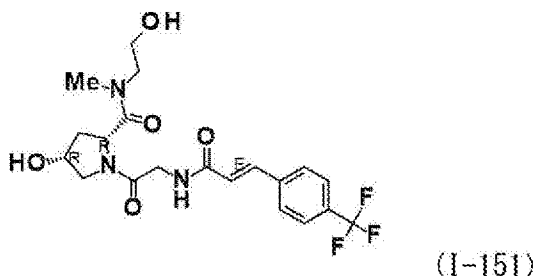
[0529] 後述する実施例170で得た (2R, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-[[(E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 (化合物 (1-170)) (70 mg) のDMF (1 ml) 溶液に、9.5 mmol/l ジメチルアミン水溶液 (21 μ l)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (40 μ l)、HATU (84 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、逆相HPLC (10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=80/20~50/50) で精製することにより、標題化合物 (50 mg; 収率67%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 414.2 [M+H]⁺

[0530] 実施例151:

(2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 (I - 151)) の製造

[0531] [化94]



[0532] 後述する実施例 170 で得た (2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 (I - 170)) (70 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、2 - (メチルアミノ) エタノール (16 μ l)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (40 μ l)、HATU (84 mg) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、逆相 HPLC (10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 80 / 20 ~ 50 / 50) で精製することにより、標題化合物 (57 mg; 収率 71%) を無色粘体として得た。

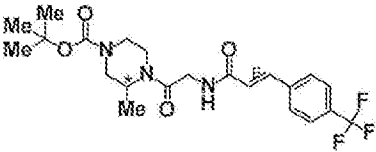
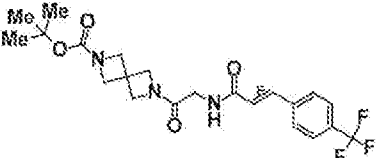
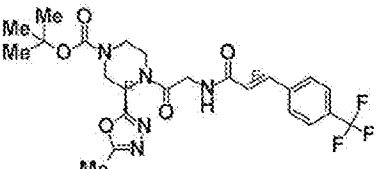
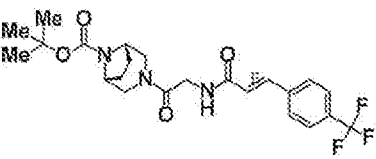
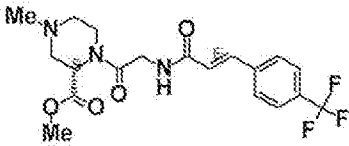
MS (ESI) m/z : 444.3 [M+H]⁺

[0533] 実施例 152 ~ 166 の製造 :

対応する原料化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、下表 8 - 1 ~ 表 8 - 3 に記載の化合物を得た。

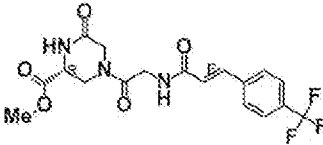
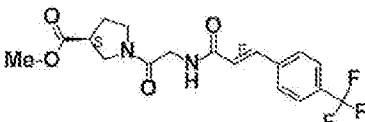
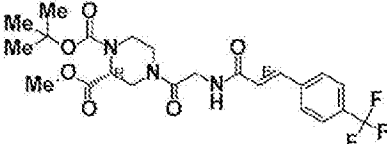
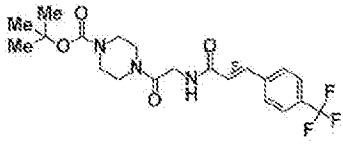
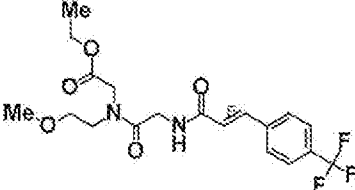
[0534]

[表8-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
152 (I-152)		MS (ESI) : 456.3 [M+H] ⁺
153 (I-153)		MS (ESI) : 398.3 [M+H-tert-Bu] ⁺
154 (I-154)		MS (ESI) : 524.2 [M+H] ⁺
155 (I-155)		MS (ESI) : 468.2 [M+H] ⁺
156 (I-156)		MS (ESI) : 414.1 [M+H] ⁺

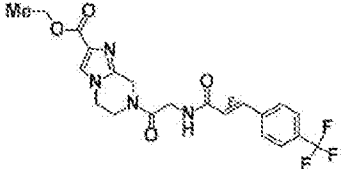
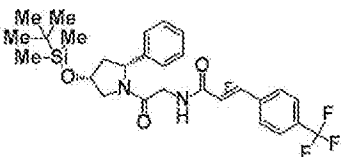
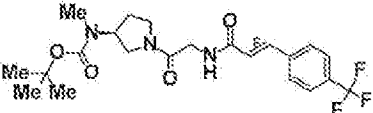
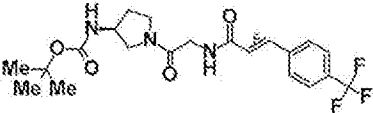
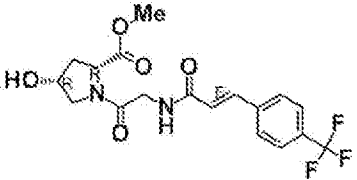
[0535]

[表8-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
157 (I-157)		MS (ESI) : 414.3 [M+H] ⁺
158 (I-158)		MS (ESI) : 386.0 [M+H] ⁺
159 (I-159)		MS (ESI) : 500.3 [M+H] ⁺
160 (I-160)		MS (ESI) : 442.3 [M+H] ⁺
161 (I-161)		MS (ESI) : 417.2 [M+H] ⁺

[0536]

[表8-3]

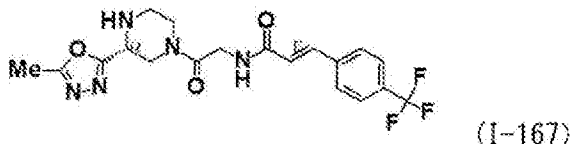
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
162 (I-162)		MS (ESI) : 451.2 [M+H] ⁺
163 (I-163)		MS (ESI) : 533.4 [M+H] ⁺
164 (I-164)		MS (ESI) : 456.3 [M+H] ⁺
165 (I-165)		MS (ESI) : 442.2 [M+H] ⁺
166 (I-166)		MS (ESI) : 401.1 [M+H] ⁺

[0537] 実施例 167 :

(E)-N-[2-[(3R)-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-167)) の製造

[0538]

[化95]



[0539] (1) 参考例1で得たtert-ブチル (3R)-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾロ-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (150 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した後、50℃で3時間攪拌した。反応液を放冷後、トルエンを加えて濃縮することにより、2-メチル-5-[(2R)-ピペラジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール トリフルオロ酢酸塩の粗生成物を淡黄色結晶として得た。

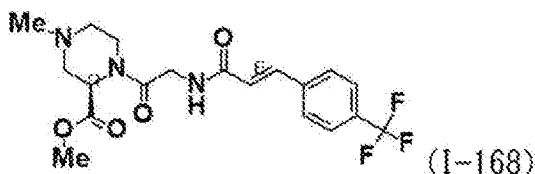
[0540] (2) 前記(1)で得た2-メチル-5-[(2R)-ピペラジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール トリフルオロ酢酸塩の粗生成物と2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸 (100 mg) を、実施例1と同様に処理することにより、標題化合物 (103 mg; 収率43%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 424. 2 [M+H]⁺

[0541] 実施例168:

(2R)-4-メチル-1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル (化合物 (I-168)) の製造

[0542] [化96]



[0543] (1) O1-tert-ブチル O2-メチル (2R)-4-メチルピペラジン-1,2-ジカルボキシレート (1.34 g) のジクロロメタン (7 ml)

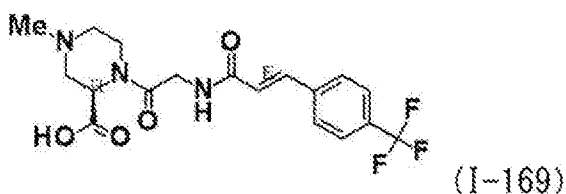
）溶液に2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（3 ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、得られた固体をろ取して60℃で減圧乾燥することにより（2R）-4-メチルピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物（1.50 g）を得た。

[0544] （2）前記（1）で得た（2R）-4-メチルピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の粗生成物（1.07 g）と2-[[（E）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸（1.0 g）を、実施例1と同様に処理することにより、標題化合物（350 mg；収率23%）を無色オイルとして得た。
MS（ESI）m/z：414.6 [M+H]⁺

[0545] 実施例169：

（2R）-4-メチル-1-[2-[[（E）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸（化合物（I-169））の製造

[0546] [化97]



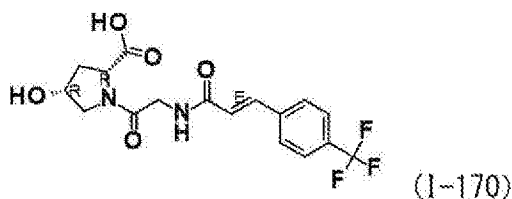
[0547] 実施例168で得た（2R）-4-メチル-1-[2-[[（E）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル（化合物（I-168））（350 mg）を、実施例123と同様に処理することにより、標題化合物（75 mg；収率22%）を白色固体として得た。

MS（ESI）m/z：400.1 [M+H]⁺

[0548] 実施例170：

（2R, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-[[（E）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸（化合物（I-170））の製造

[0549] [化98]



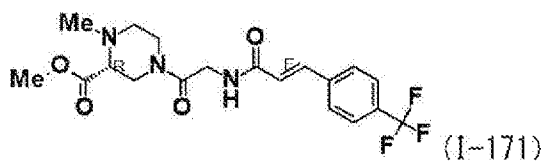
[0550] 実施例 166 で得た (2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 (I-166)) (488 mg) を、実施例 123 と同様に処理することにより、標題化合物 (422 mg ; 収率 90%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 387.1 [M+H]⁺

[0551] 実施例 171 :

(2R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 (I-171)) の製造

[0552] [化99]



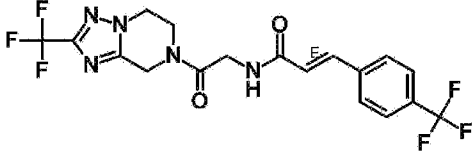
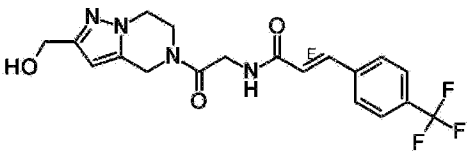
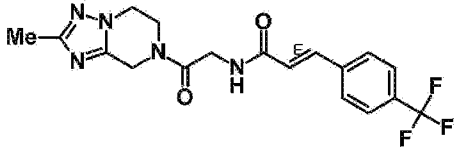
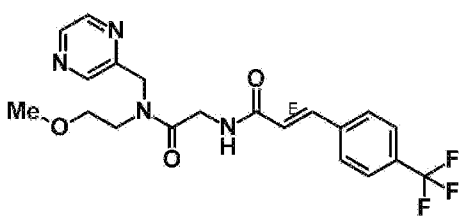
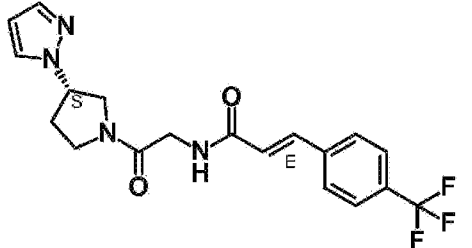
[0553] 実施例 159 で得た 10-tert-ブチル 20-メチル (2R) - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 1,2 - ジカルボキシレート (化合物 (I-159)) (416 mg) を、実施例 119 と同様に処理することにより、標題化合物 (416 mg ; 収率 98%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 414.1 [M+H]⁺

[0554] 実施例 172 ~ 260 :

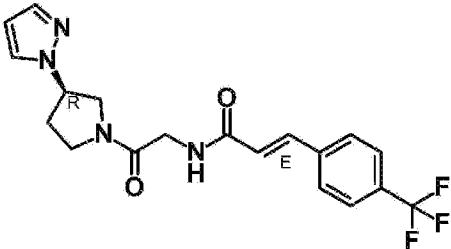
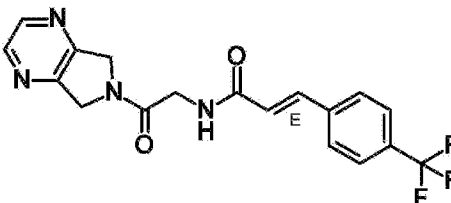
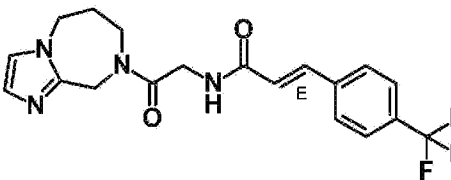
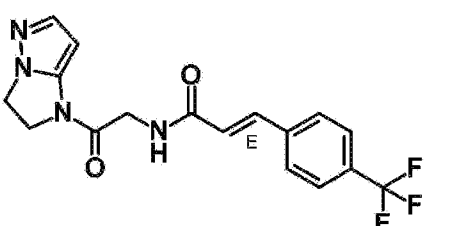
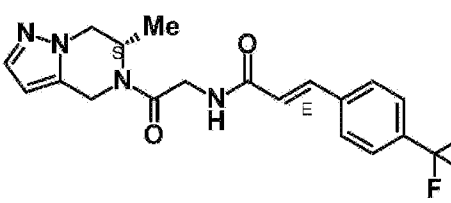
対応する原料化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、下表 9-1 ~ 表 9-18 に記載の化合物を得た。

[0555] [表9-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
172 (I-172)		MS (ESI) : 446.2 [M-H] ⁻
173 (I-173)		MS (ESI) : 409.2 [M+H] ⁺
174 (I-174)		MS (ESI) : 394.2 [M+H] ⁺
175 (I-175)		MS (ESI) : 423.5 [M+H] ⁺
176 (I-176)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺

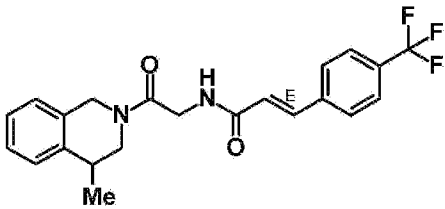
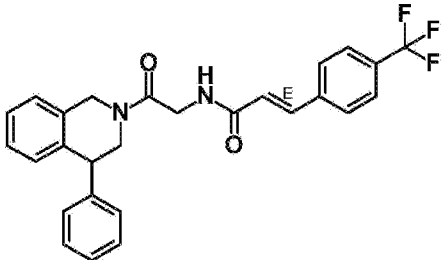
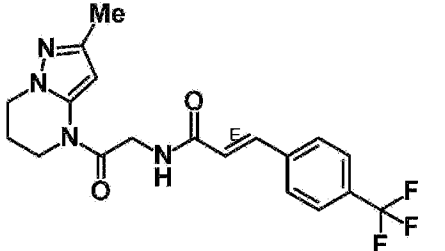
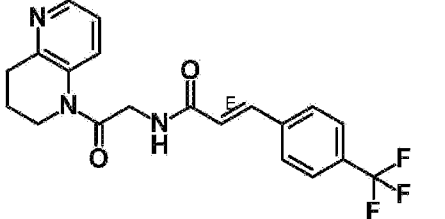
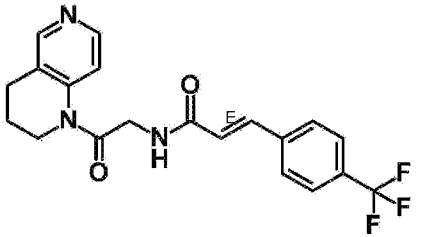
[0556]

[表9-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
177 (I-177)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺
178 (I-178)		MS (ESI) : 377.1 [M+H] ⁺
179 (I-179)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺
180 (I-180)		MS (ESI) : 363.0 [M-H] ⁻
181 (I-181)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺

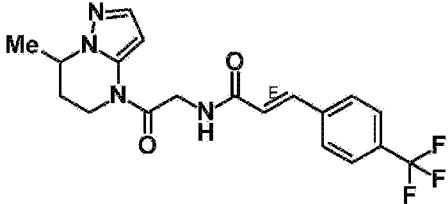
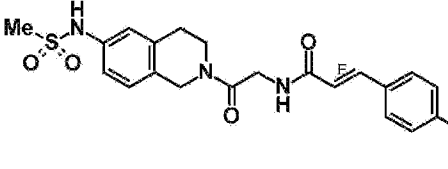
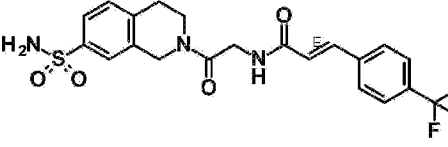
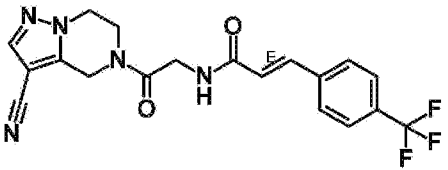
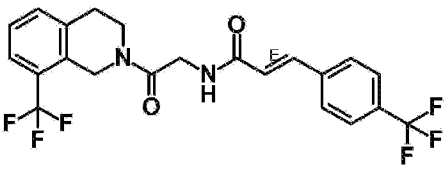
[0557]

[表9-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
182 (I-182)		MS (ESI) : 403.3 [M+H] ⁺
183 (I-183)		MS (ESI) : 465.3 [M+H] ⁺
184 (I-184)		MS (ESI) : 393.3 [M+H] ⁺
185 (I-185)		MS (ESI) : 390.6 [M+H] ⁺
186 (I-186)		MS (ESI) : 390.2 [M+H] ⁺

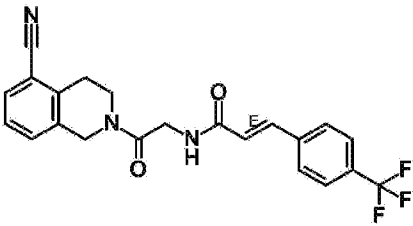
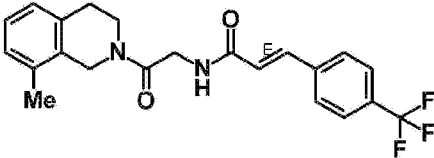
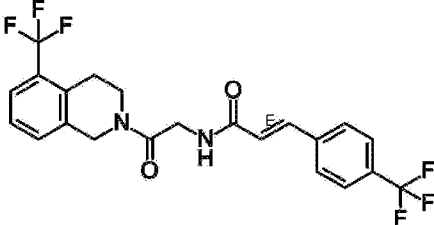
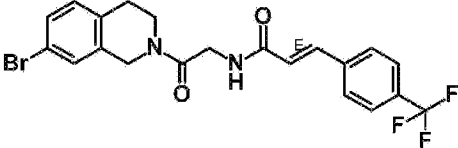
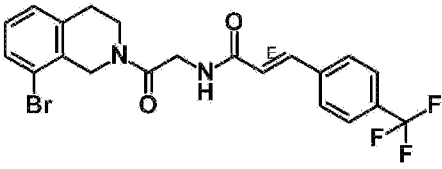
[0558]

[表9-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
187 (I-187)		MS (ESI) : 393.2 [M+H] ⁺
188 (I-188)		MS (ESI) : 480.0 [M-H] ⁻
189 (I-189)		MS (ESI) : 466.1 [M-H] ⁻
190 (I-190)		MS (ESI) : 402.1 [M-H] ⁻
191 (I-191)		MS (ESI) : 457.2 [M+H] ⁺

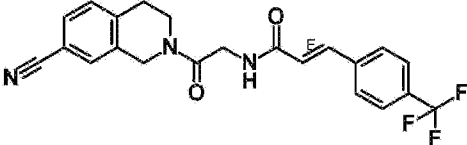
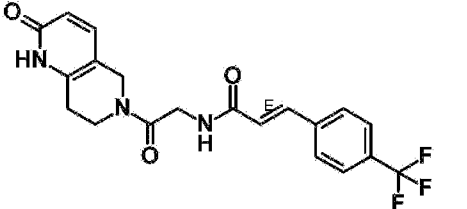
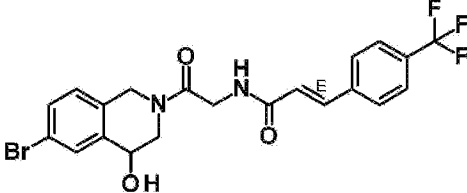
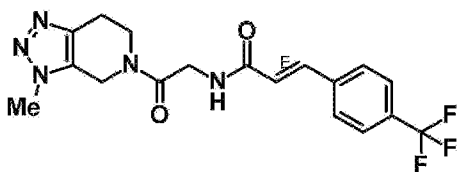
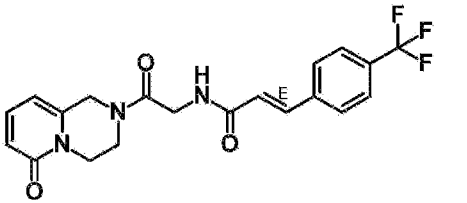
[0559]

[表9-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
192 (I-192)		MS (ESI) : 414.2 [M+H] ⁺
193 (I-193)		MS (ESI) : 403.2 [M+H] ⁺
194 (I-194)		MS (ESI) : 457.2 [M+H] ⁺
195 (I-195)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺
196 (I-196)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺

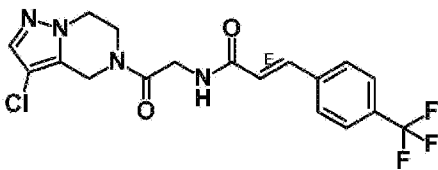
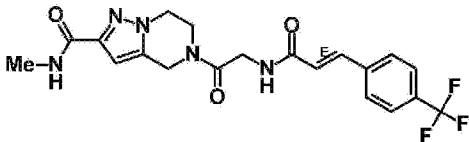
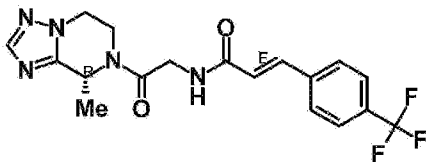
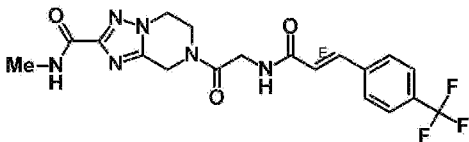
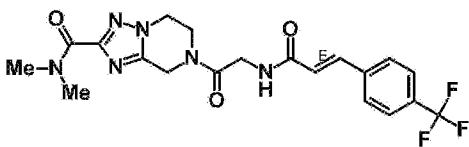
[0560]

[表9-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
197 (I-197)		MS (ESI) : 414.2 [M+H] ⁺
198 (I-198)		MS (ESI) : 403.2 [M+H] ⁺
199 (I-199)		MS (ESI) : 457.2 [M+H] ⁺
200 (I-200)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺
201 (I-201)		MS (ESI) : 467.2/469.2 [M+H] ⁺

[0561]

[表9-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
202 (I-202)		MS (ESI) : 411.1/413.1 [M-H] ⁻
203 (I-203)		MS (ESI) : 436.2 [M+H] ⁺
204 (I-204)		MS (ESI) : 394.0 [M+H] ⁺
205 (I-205)		MS (ESI) : 437.2 [M+H] ⁺
206 (I-206)		MS (ESI) : 451.2 [M+H] ⁺

[0562]

[表9-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
207 (I-207)		MS (ESI) : 406.2 [M+H] ⁺
208 (I-208)		MS (ESI) : 423.1 [M+H] ⁺
209 (I-209)		MS (ESI) : 441.3 [M+H] ⁺
210 (I-210)		MS (ESI) : 441.0 [M+H] ⁺
211 (I-211)		MS (ESI) : 455.1 [M+H] ⁺

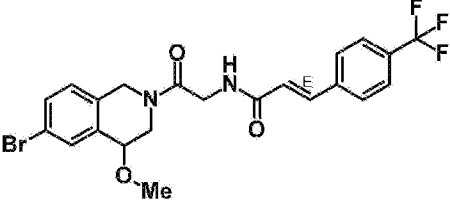
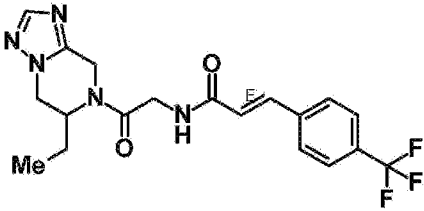
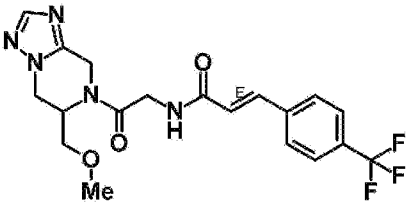
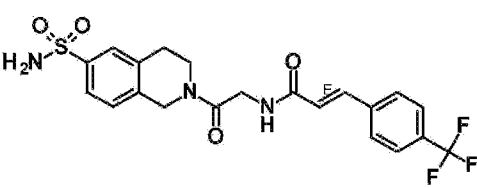
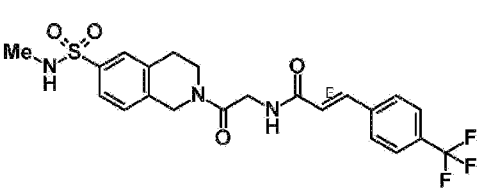
[0563]

[表9-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
212 (I-212)		MS (ESI) : 455.1 [M+H] ⁺
213 (I-213)		MS (ESI) : 407.1 [M+H] ⁺
214 (I-214)		MS (ESI) : 407.1 [M+H] ⁺
215 (I-215)		MS (ESI) : 450.1 [M+H] ⁺
216 (I-216)		MS (ESI) : 450.1 [M+H] ⁺

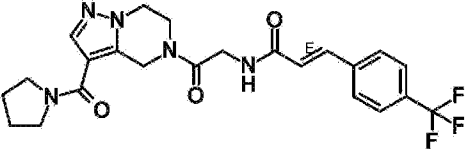
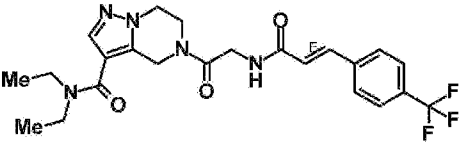
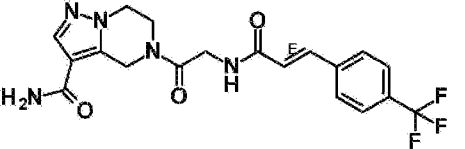
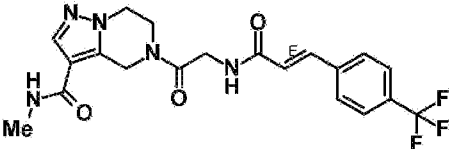
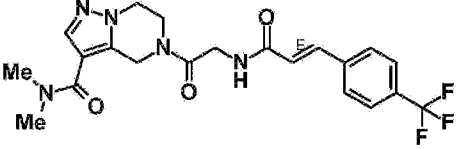
[0564]

[表9-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
217 (I-217)		MS (ESI) : 497.2/499.2 [M+H] ⁺
218 (I-218)		MS (ESI) : 408.3 [M+H] ⁺
219 (I-219)		MS (ESI) : 424.3 [M+H] ⁺
220 (I-220)		MS (ESI) : 466.0 [M-H] ⁻
221 (I-221)		MS (ESI) : 482.3 [M+H] ⁺

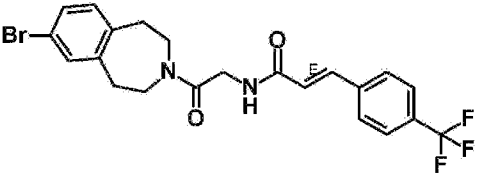
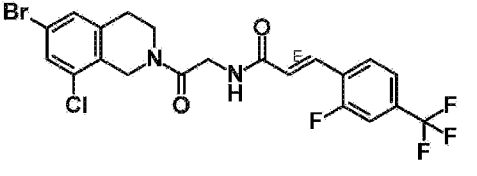
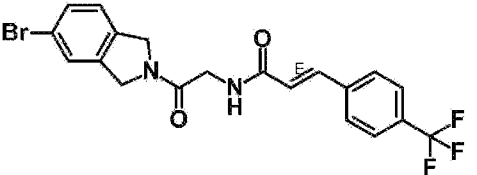
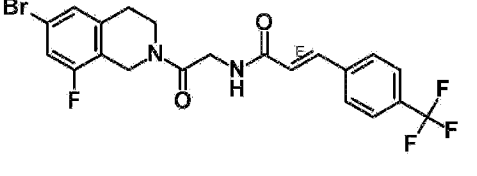
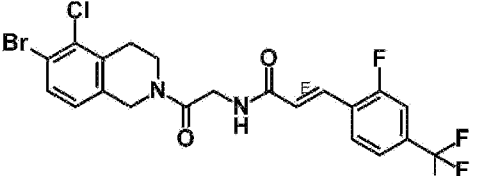
[0565]

[表9-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 2 2 (I - 2 2 2)		MS (ESI) : 476. 2 [M+H] +
2 2 3 (I - 2 2 3)		MS (ESI) : 478. 2 [M+H] +
2 2 4 (I - 2 2 4)		MS (ESI) : 422. 2 [M+H] +
2 2 5 (I - 2 2 5)		MS (ESI) : 436. 3 [M+H] +
2 2 6 (I - 2 2 6)		MS (ESI) : 450. 3 [M+H] +

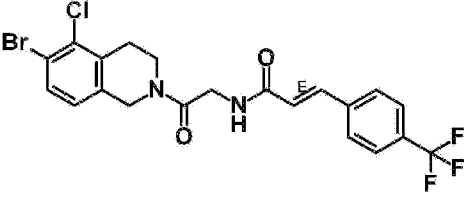
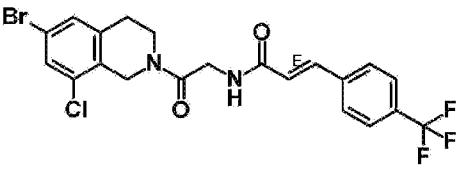
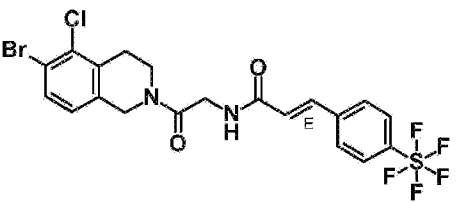
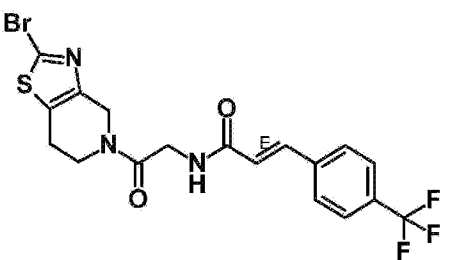
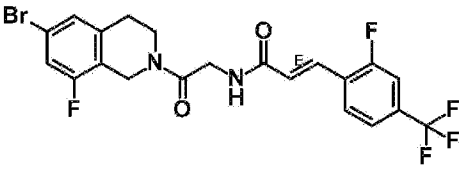
[0566]

[表9-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 2 7 (I - 2 2 7)		MS (ESI) : 481. 2 [M+H] +
2 2 8 (I - 2 2 8)		MS (ESI) : 519. 2 [M+H] +
2 2 9 (I - 2 2 9)		MS (ESI) : 453. 0/455. 0 [M+H] +
2 3 0 (I - 2 3 0)		MS (ESI) : 485. 2/487. 2 [M+H] +
2 3 1 (I - 2 3 1)		MS (ESI) : 519. 2/521. 2 [M+H] +

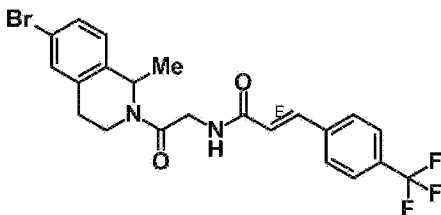
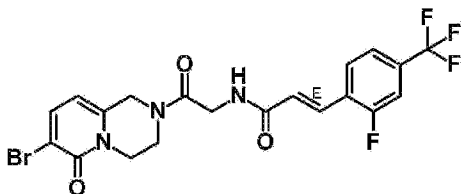
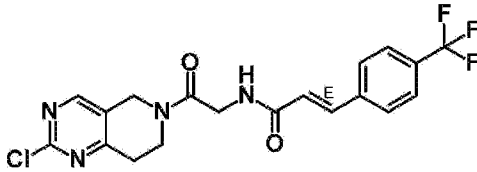
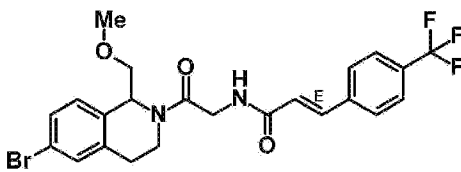
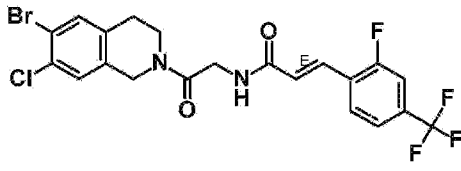
[0567]

[表9-13]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
232 (I-232)		MS (ESI) : 501.1/503.1 [M+H] ⁺
233 (I-233)		MS (ESI) : 501.1/503.1 [M+H] ⁺
234 (I-234)		MS (ESI) : 559.1/561.1 [M+H] ⁺
235 (I-235)		MS (ESI) : 474.2/476.2 [M+H] ⁺
236 (I-236)		MS (ESI) : 503.2/505.2 [M+H] ⁺

[0568]

[表9-14]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
237 (I-237)		MS (ESI) : 481.1/483.2 [M+H] ⁺
238 (I-238)		MS (ESI) : 502.2 [M+H] ⁺
239 (I-239)		MS (ESI) : 425.2/427.2 [M+H] ⁺
240 (I-240)		MS (ESI) : 511.2/513.2 [M+H] ⁺
241 (I-241)		MS (ESI) : 519.1/521.1/ 523.2 [M+H] ⁺

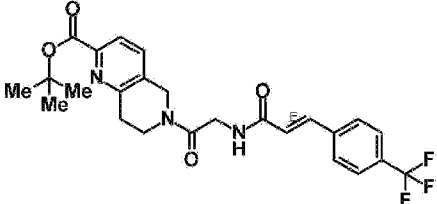
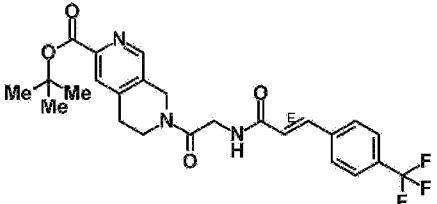
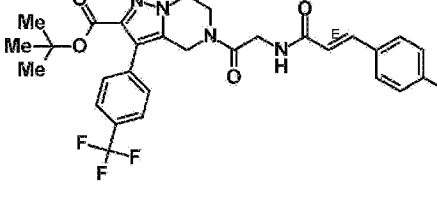
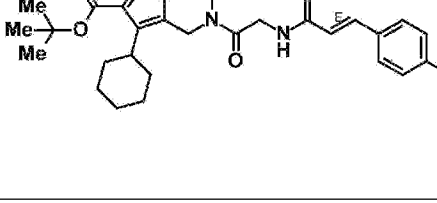
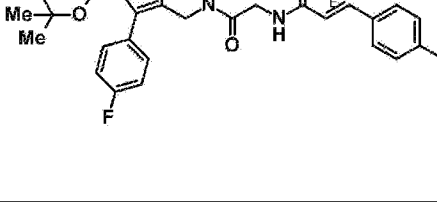
[0569]

[表9-15]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 4 2 (I - 2 4 2)		MS (ESI) : 501. 1/503. 2/505. 1 [M+H] ⁺
2 4 3 (I - 2 4 3)		MS (ESI) : 505. 3 [M+H] ⁺
2 4 4 (I - 2 4 4)		MS (ESI) : 447. 3 [M+H] ⁺
2 4 5 (I - 2 4 5)		MS (ESI) : 505. 4 [M-H] ⁻
2 4 6 (I - 2 4 6)		MS (ESI) : 507. 2 [M+H] ⁺

[0570]

[表9-16]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
247 (I-247)		MS (ESI) : 490.3 [M+H] ⁺
248 (I-248)		MS (ESI) : 490.2 [M+H] ⁺
249 (I-249)		MS (ESI) : 621.2 [M-H] ⁻
250 (I-250)		MS (ESI) : 561.2 [M+H] ⁺
251 (I-251)		MS (ESI) : 571.4 [M-H] ⁻

[0571]

[表9-17]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
252 (I-252)		MS (ESI) : 519.3 [M+H] ⁺
253 (I-253)		MS (ESI) : 557.0/559.0 [M+H] ⁺
254 (I-254)		MS (ESI) : 489.3 [M+H] ⁺
255 (I-255)		MS (ESI) : 489.3 [M+H] ⁺
256 (I-256)		MS (ESI) : 537.1 [M+H] ⁺

[0572]

[表9-18]

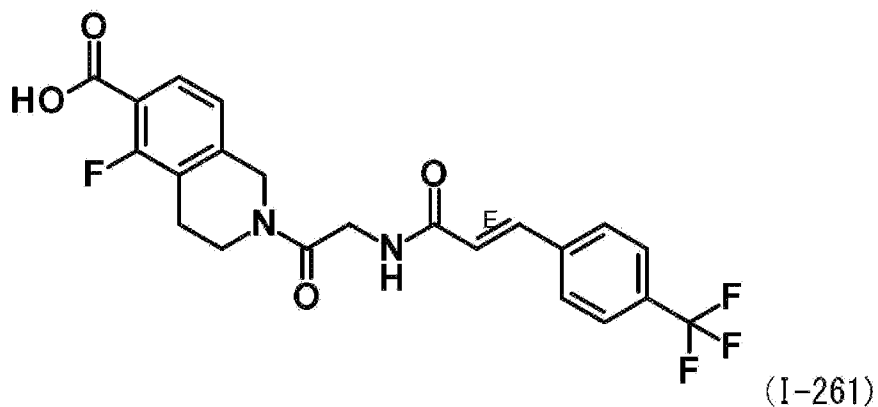
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
257 (I-257)		MS (ESI): 479.2 [M+H] ⁺
258 (I-258)		MS (ESI): 479.1 [M+H] ⁺
259 (I-259)		MS (ESI): 489.3 [M+H] ⁺
260 (I-260)		MS (ESI): 453.1/455.1 [M+H] ⁺

[0573] 実施例261:

5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルボン酸(化合物(I-261))の製造

[0574]

[化100]



[0575] 5-フルオロ-2-[[2-[[[E]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (139.4 mg) を塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mol/l, 0.6 ml) に溶解し、室温にて3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンを加え、再度減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取し、減圧乾燥することにより、標題化合物 (88.5 mg; 収率 71.4%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 451.2 $[M+H]^+$

[0576] 実施例 262～275:

対応する原料化合物を実施例 261 と同様に処理することにより、下表 10-1～表 10-3 に記載の化合物を得た。

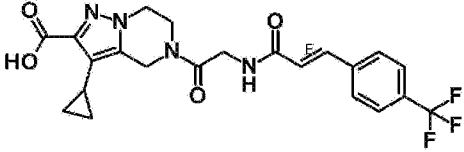
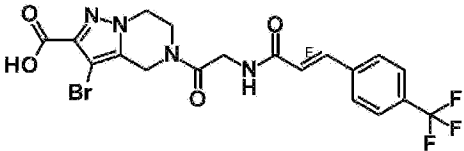
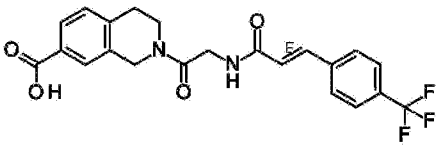
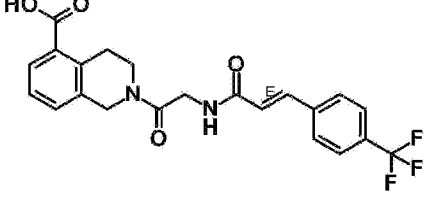
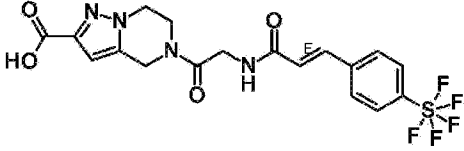
[0577]

[表10-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
262 (I-262)		MS (ESI): 451.3 [M+H] ⁺
263 (I-263)		MS (ESI): 434.3 [M+H] ⁺
264 (I-264)		MS (ESI): 433.9 [M+H] ⁺
265 (I-265)		MS (ESI): 565.1 [M-H] ⁻
266 (I-266)		MS (ESI): 503.2 [M-H] ⁻
267 (I-267)		MS (ESI): 515.1 [M-H] ⁻

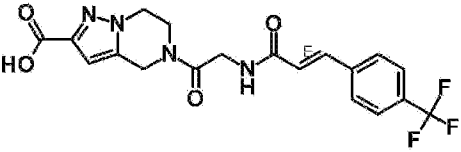
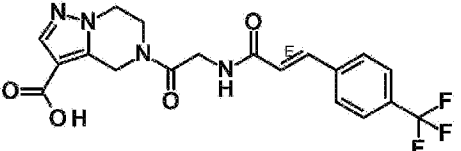
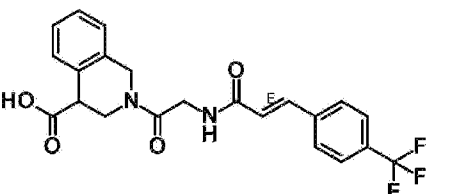
[0578]

[表10-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
268 (I-268)		MS (ESI) : 461.1 [M-H] ⁻
269 (I-269)		MS (ESI) : 499.0/501.0 [M-H] ⁻
270 (I-270)		MS (ESI) : 433.3 [M+H] ⁺
271 (I-271)		MS (ESI) : 431.4 [M-H] ⁻
272 (I-272)		MS (ESI) : 479.1 [M-H] ⁻

[0579]

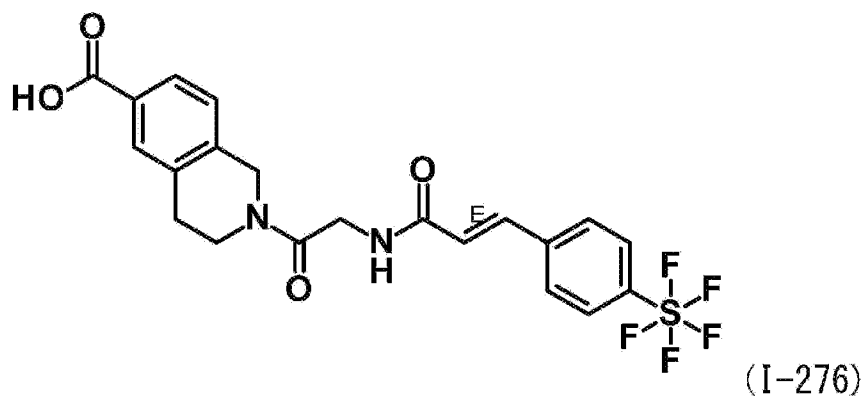
[表10-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
273 (I-273)		MS (ESI) : 421.2 [M-H] -
274 (I-274)		MS (ESI) : 421.1 [M-H] -
275 (I-275)		MS (ESI) : 433.3 [M+H] +

[0580] 実施例 276 :

2 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (ペンタフルオロ-λ 6 -スルファニル)フェニル] プロパ-2-エノイル] アミノ] アセチル] - 3, 4 -ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-カルボン酸 (化合物 (I-276)) の製造

[0581] [化101]



[0582] 2 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (ペンタフルオロ-λ 6 -スルファニル

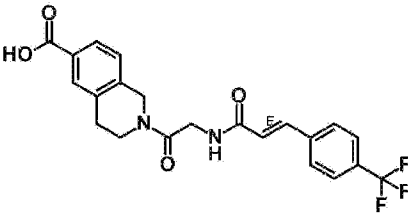
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルボン酸メチルエステル (147 mg) をメタノール (2 ml) 及びTHF (2 ml) 溶液に溶解し、水酸化リチウム水溶液 (4 mol/l ; 0.23 ml) を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物を中和後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=100/0~0/100) で精製することにより、標題化合物 (28.6 mg ; 収率22.1%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 491.2 [M+H]⁺

[0583] 実施例277 :

対応する原料化合物を実施例276と同様に処理することにより、下表1-1に記載の化合物を得た。

[0584] [表11-1]

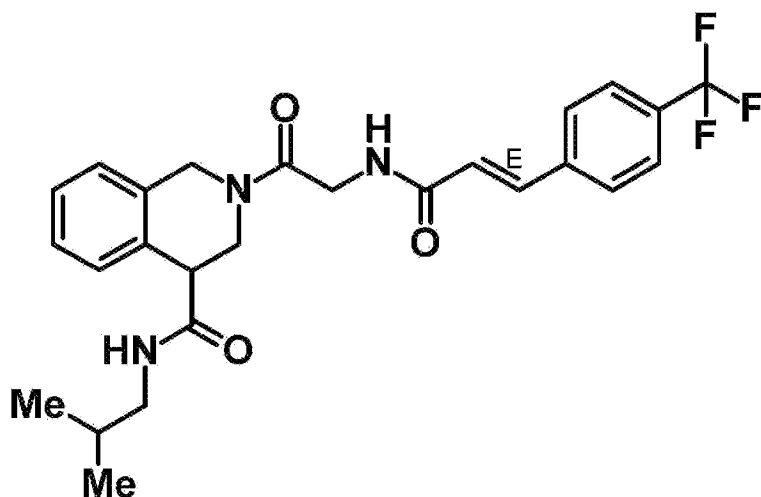
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
277 (I-277)		MS (ESI) : 433.3 [M+H] ⁺

[0585] 実施例278 :

N-(2-メチルプロピル)-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-4-カルボキサミド (化合物 (I-278)) の製造

[0586]

[化102]



(I-278)

[0587] N-(2-メチルプロピル)-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-4-カルボン酸 (50 mg) の DMF (1.5 ml) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.04 ml)、HATU (62 mg)、及び2-メチルプロパン-1-アミン (17 mg) を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=100/0~0/100) で精製することにより、標題化合物 (48.3 mg; 収率85.7%) を無色固体として得た。

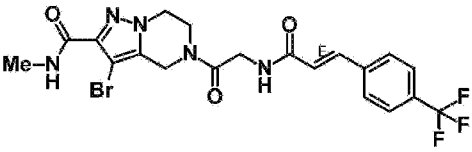
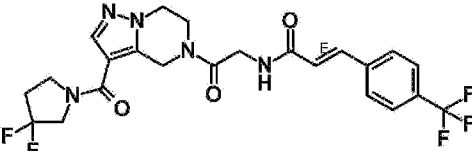
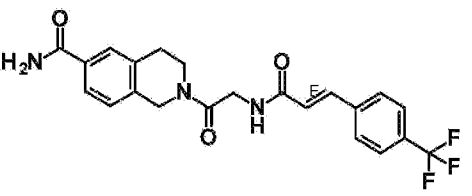
MS (ESI) m/z : 488.4 [M+H]⁺

[0588] 実施例279~281:

対応する原料化合物を実施例278と同様に処理することにより、下表12-1に記載の化合物を得た。

[0589]

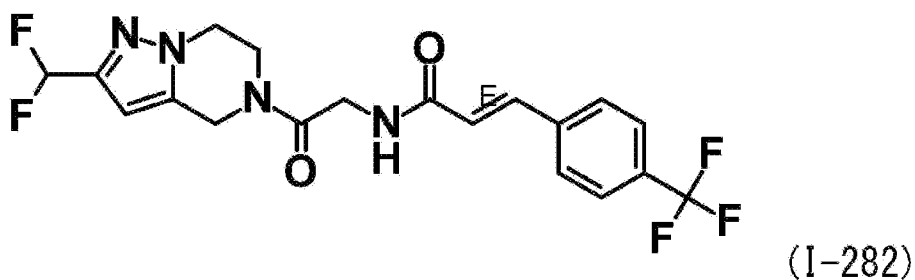
[表12-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
279 (I-279)		MS (ESI): 514.2/516.2 [M+H] ⁺
280 (I-280)		MS (ESI): 512.3 [M+H] ⁺
281 (I-281)		MS (ESI): 432.3 [M+H] ⁺

[0590] 実施例282:

(E)-N-[2-[2-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (化合物(I-282)) の製造

[0591] [化103]



[0592] 実施例173で製造した(E)-N-[2-[2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル]

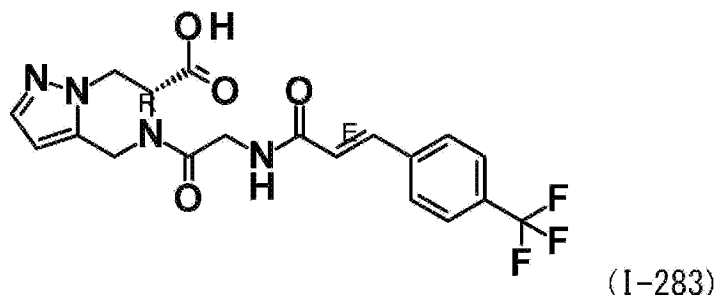
ー２－オキソーエチル］－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパー２－エンアミド（２００ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（３１２ｍｇ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて分液後、有機層を１０％炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物のクロロホルム（５ｍｌ）溶液に、氷冷下、ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（０．３ｍｌ）を加え、室温にて一昼夜攪拌。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標題化合物（１０２ｍｇ；収率４９％）を白色固体として得た。

MS（ESI） m/z ：４２９．２〔 $M+H$ 〕⁺

[0593] 実施例２８３：

（６Ｒ）－５－〔２－〔〔（Ｅ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパー２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－６－カルボン酸（化合物（１－２８３））の製造

[0594] [化104]



[0595] （１）１Ｈ－ピラゾール－３－カルバルデヒド（１９２ｍｇ）のアセトニトリル（１０ｍｌ）溶液に（２Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－ピラゾー

ルー3-イルメチルアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(847 mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35 ml)を加えた後、酢酸(0.011 ml)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(25 mg)を順次加え、室温にて終夜攪拌。反応混合物にメタノール及び飽和重曹水溶液を加え、溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/l炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=90/10~60/40)で精製することにより、(2R)-3-ヒドロキシ-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(350 mg; 収率73%)を薄黄色アモルファスとして得た。

MS(ESI) m/z: 242.1 [M+H]⁺

[0596] (2) (1) で得られた(2R)-3-ヒドロキシ-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(345 mg)のアセトニトリル(7.5 ml)溶液にベンズアルデヒド(152 mg)、酢酸(0.01 ml)、及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(606 mg)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にメタノール及び飽和重曹水溶液を加え、溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/l炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70)で精製することにより、(2R)-2-[ベンジル(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]-3-ヒドロキシプロパン酸tert-ブチルエステル(364 mg; 収率77%)を無色アモルファスとして得た。

MS(ESI) m/z: 332.2 [M+H]⁺

[0597] (3) (2) で得られた(2R)-2-[ベンジル(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]-3-ヒドロキシプロパン酸tert-ブチルエステル(360 mg)のジオキサン(6 ml)溶液にシアノメチレントリブチルホスホラン(393 mg)を加え、外温110℃にて7時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/l炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/

50～20/80)で精製することにより、(6R)-5-ベンジル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(133mg;収率39%)を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 314.2 [M+H]⁺

[0598] (4) (3)で得られた(6R)-5-ベンジル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(130mg)のエタノール(5ml)溶液に10%パラジウム/炭素(393mg)を加え、水素雰囲気下、外温60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を窒素置換後、クロロホルムを加え、セライトろ過後、ろ液を減圧留去することにより、(6R)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(85mg;収率93%)を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 224.2 [M+H]⁺

[0599] (5) (4)で得られた(6R)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(55mg)のジクロロメタン(1.2ml)溶液に1N 塩化2-アジドアセチルの2-メトキシ-2-メチルプロパン溶液(0.25ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相HPLC(10mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30～40/60)により精製することにより、(6R)-5-(2-アジドアセチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(72mg;収率95%)を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 307.1 [M+H]⁺

[0600] (6) (5)で得られた(6R)-5-(2-アジドアセチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸tert-

tert-ブチルエステル (72 mg) の THF (1 ml) 及び水 (0.05 ml) 混合溶液に、トリフェニルホスフィン (93 mg) を加え、外温 50℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得る。得られた粗生成物に DMF (1.2 ml) を加え、(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー2-エノイル (51 mg)、HATU (98 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 ml) を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去後、得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 60/40 ~ 30/70) で精製することにより、(6R)-5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (46.3 mg; 収率 41%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 479.2 [M+H]⁺

[0601] (7) (6) で得られた (6R)-5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (40 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌後、外温 50℃ にて 4 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を追加し、外温 50℃ にて 2 時間攪拌した。更にトリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を追加し、外温 50℃ にて 2 時間攪拌した。更に再度トリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を追加し、外温 50℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、トルエンを加え、減圧留去して得られた粗生成物にジエチルエーテルを加えて結晶化し、結晶様化合物をろ取することにより、標題化合物 (20 mg; 収率 57%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 423.0 [M+H]⁺

[0602] 試験例 1 :

h B O A T 1 阻害試験

[0603] <実験方法>

ウェル底面にシンチレーターを含む固相放射能測定用 96 穴プレートに、ジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解した試験化合物を、1 穴あたり 0.5 μ l ずつ加えた (DMSO の終濃度 0.5%)。対照用として DMSO のみを、B O A T 1 非特異的な取り込み量測定用として N- (4-ブロモフェニル) -3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (終濃度 10 μ M) を含む DMSO を、同じく 1 穴あたり 0.5 μ l ずつ添加した。緩衝液 (96 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1.8 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.01% ウシ血清アルブミン、10 mM 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸を含む緩衝液、pH 7.0) で懸濁したヒト B O A T 1 安定発現 CHO 細胞を 75000 個/穴となるように 90 μ l 加えた。常温で 30 分以上静置した後、フェニルアラニン取り込み実験に供した。L-フェニルアラニンと [3, 4, 5-³H] -L-フェニルアラニンを含む緩衝液を 1 穴あたり 10 μ l ずつ加え (フェニルアラニンの終濃度 0.25 mM)、常温におけるプレート底面の放射活性をシンチレーションカウンターで経時的に測定し、100-200 分後の放射活性値を解析した。結果は、対照の取り込みから B O A T 1 非特異的な取り込みを差し引いた値を 100% とし、各試験化合物がそれを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を、ロジスティックモデルによる非線形回帰によって求めた。

[0604] 結果を、下表 13-1 ~ 表 13-8 に示す。

[0605]

[表13-1]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-1	107
I-2	53
I-3	40
I-4	285
I-5	262
I-6	24
I-9	1593
I-10	803
I-11	282
I-12	163
I-13	111
I-14	815
I-15	228
I-16	1747
I-17	195
I-18	1659
I-20	270
I-21	65
I-22	214
I-23	112
I-24	58
I-25	81
I-26	1435
I-27	720
I-28	978
I-30	1968
I-31	106
I-32	212
I-33	319
I-34	21
I-35	51

[0606]

[表13-2]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-36	15
I-37	91
I-38	46
I-39	29
I-40	29
I-41	833
I-42	73
I-43	80
I-44	261
I-45	24
I-46	181
I-47	550
I-48	536
I-49	775
I-50	81
I-51	386
I-52	56
I-53	54
I-54	438
I-55	122
I-56	67
I-57	96
I-58	353
I-59	503
I-60	918
I-61	81
I-62	77
I-63	164
I-64	195
I-65	70
I-66	122

[0607]

[表13-3]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-67	141
I-68	58
I-69	1468
I-70	136
I-71	1335
I-72	317
I-73	228
I-74	1308
I-75	99
I-76	53
I-77	70
I-78	56
I-79	51
I-80	42
I-81	53
I-82	64
I-83	78
I-84	54
I-85	186
I-86	23
I-87	124
I-89	94
I-90	23
I-91	36
I-92	20
I-93	31
I-94	40
I-95	39
I-96	10
I-97	397
I-98	78

[0608]

[表13-4]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-99	64
I-100	79
I-103	31
I-104	2026
I-106	276
I-107	1161
I-108	104
I-109	267
I-110	98
I-111	471
I-112	56
I-113	178
I-114	925
I-116	39
I-117	199
I-118	137
I-119	30
I-121	81
I-122	640
I-123	175
I-125	1616
I-126	38
I-127	88
I-128	678
I-129	66
I-130	486
I-131	1931
I-133	69
I-134	1235
I-136	87
I-138	406

[0609]

[表13-5]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-139	133
I-140	328
I-141	1722
I-143	550
I-144	261
I-145	1695
I-146	93
I-147	298
I-148	259
I-149	170

[0610] [表13-6]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-172	44
I-173	30
I-174	48
I-175	71
I-176	185
I-177	87
I-178	60
I-179	60
I-180	20
I-181	60
I-182	168
I-183	80
I-184	47
I-185	31
I-186	10
I-187	26
I-188	34
I-189	35

[0611] [表13-7]

化合物番号	hB0AT1 IC ₅₀ [nM]
I-190	21
I-191	31
I-192	30
I-193	50
I-194	140
I-195	54
I-196	17
I-197	25
I-198	49
I-199	101
I-200	41
I-201	32
I-202	22
I-203	45
I-204	819
I-205	88
I-206	77
I-207	324
I-208	50
I-209	32
I-210	165
I-211	61
I-212	43
I-213	108
I-214	728
I-215	473
I-216	161
I-217	114
I-218	355
I-219	262
I-220	43
I-221	44

[0612] [表13-8]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-222	33
I-223	41
I-224	44
I-225	44
I-226	67
I-236	34
I-260	24
I-261	223
I-262	435
I-263	200
I-264	55
I-265	66
I-266	133
I-267	83
I-268	79
I-269	145
I-270	168
I-271	699
I-272	141
I-273	125
I-274	531
I-276	87
I-277	143
I-278	87
I-279	71
I-280	49
I-281	21
I-282	26
I-283	361

[0613] 本発明で見出されたBOAT1阻害薬の生体における薬効は、例えば以下のようにして測定することができる。

[0614] 試験例 2 :

マウス尿中フェニルアラニン排泄評価試験

[0615] (1) 化合物ならびにフェニルアラニン投与液の調製

被験化合物を秤量し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩 (Sigma-Aldrich)、生理食塩水溶液 (腹腔内投与時) または水溶液 (経口投与時) 200 μ l を添加した後、ミキサーミル (Retesch) を用いて粉碎して懸濁させ、至適濃度に調製した。その後、超音波破砕機 (Nihonseiki) にて10分間超音波処理を行った。投与液は被検化合物投与当日に調製した。L-フェニルアラニン (Sigma-Aldrich) を生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬工場) に超音波処理を行い溶解させ、25 mg/ml に調製した。投与液はフェニルアラニン投与当日に調製した。

[0616] (2) 化合物の投与と尿サンプルの回収

体重20~30g (8~11週齢) の雄性C57BL/6J (日本チャールス・リバー株式会社) を被検動物として用いた。試験2日前までPCケージで群飼育とし、試験2日前に動物の一般状態に異常がないことを確認し、体重を測定した被検動物をマウス用ステンレス代謝ケージ (株式会社シナノ製作所) で単飼育し、水道水および飼料を自由摂取とした。被験化合物投与当日の朝に動物の体重を測定し、群分けプログラムGPR3 ver. 3.0.2を用いて、シミュレーション法により試験日の体重および試験2日前からの体重変化量が群間で均質となるように割り付けを行った。被験化合物を腹腔内あるいは経口投与し、清浄な代謝ケージに収容した。被験化合物の投与30分後に、フェニルアラニンを500 mg/20 ml/kgにて腹腔内投与した。被験化合物投与4時間あるいは6時間あるいは24時間後の尿を回収し、尿重量を測定した。なお、投与4時間ならびに6時間の尿を回収する際には、マウスを保定し、膀胱内の尿を排尿させた。遠心処理にて混入物と尿を分離し、上清を採取した。尿検査紙ライフスティックス (Siemens Healthcare Diagnostics) を用いて、ブドウ糖

、潜血、白血球の測定を行った。採取した尿は -20°C 以下で保存し、フェニルアラニン濃度測定に供した。

[0617] (3) LC-MS/MSによる尿中フェニルアラニンの測定

尿サンプル $10\mu\text{l}$ に、 $190\mu\text{l}$ のIS溶液（d5-フェニルアラニンを $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度でアセトニトリル/メタノール=7/3に溶解したもの）を添加し混和後、遠心した上清 $3\mu\text{l}$ をLC-MS/MSで解析した。Calibration standardとして、生理食塩水 $10\mu\text{l}$ にIS溶液を含む標準溶液 $10\mu\text{l}$ およびIS溶液 $180\mu\text{l}$ を添加し混和後、遠心した上清 $3\mu\text{l}$ をLC-MS/MSで以下の条件にて解析した。

<測定条件>

MS: Quattro Premier XE

LC: ACQUITY UPLC

カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 Column, $100\text{\AA}$,
 $1.8\mu\text{m}$, $2.1\text{mm} \times 100\text{mm}$

移動相A: 0.025% ヘptaフルオロ酪酸水溶液

移動相B: アセトニトリル

グラジエント (B%) : $2-2-98-98-2$ ($0.00-0.50-3.50-4.25-5.00\text{min}$)

カラム温度: 50°C

流速: $0.40\text{ml}/\text{min}$

[0618] 表13-1～表13-8に示されるように、本発明の化合物(1)またはその塩は、BOAT1に対して優れた阻害活性を有することが確認された。

以上の結果から、本発明の化合物(1)またはその塩は、フェニルケトン尿症、高チロシン血症(1-3型)、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症に対する予防および／または治療効果を発揮することが示唆された。

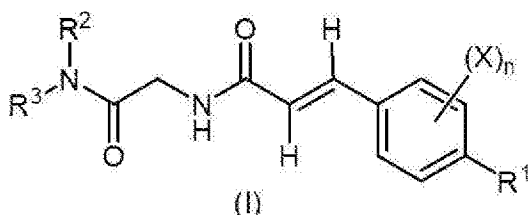
産業上の利用可能性

- [0619] 本発明の化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1に対して、優れた阻害活性を有することから、それを含有する医薬組成物は、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防のために使用することができる。これらアミノ酸代謝異常症は、非常に厳格な食事療法（アミノ酸制限食）が生涯続く等の長期の療養を必要とする指定難病であることから、本発明の化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩は、新規且つ効果的な予防および／または治療剤を提供することができる。
- [0620] 本出願は、日本国で2022年1月27日に出願された特願2022-011030を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表し；

n 個の X は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n は、0乃至2の整数を表し；ならびに

R^2 は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、および R^3 は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表すか、あるいは R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する。

(置換基群a) :

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

(置換基群b)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群よ

り選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
；
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；
ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基
からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個
の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されて
いてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳
香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたア
ミノスルホニル基；
トリ置換シリル基；
トリ置換シリルオキシ基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよ
い C_{3-8} シクロアルキル基；
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよ
い C_{6-14} アリール基；ならびに
置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよ
い含窒素芳香族複素環基。

(置換基群c)：

ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
シアノ基；
カルボキシ基；

C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基からなる群
より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基

;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基;

C_{1-6} アルキル-カルボニル基;

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基;

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基

からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基;

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基; ならびに

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。]

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩からなるBOAT 1阻害剤。

[請求項2]

式(1)における、

R^1 が、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基であり、かつ
 n が、0である、請求項1に記載のBOAT 1阻害剤。

[請求項3]

式(1)における、

R¹が、ハロC₁₋₄アルキル基である、請求項1または2に記載のB O A T 1 阻害剤。

[請求項4]

式(1)における、

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤。

[請求項5]

式(1)における、

R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基または2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル基を形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤。

[請求項6]

式(1)における、

R²が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、かつ

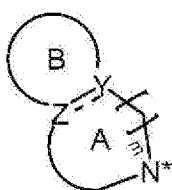
R^3 が、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項1～3のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤。

[請求項7]

式(1)における、

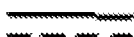
R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[化2]



(式中、YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[化3]



は、単結合または二重結合を表し；環Aは、5乃至8員の非芳香族複素環を表し；環Bは、5乃至6員の、非芳香族複素環若しくは芳香族複素環、またはベンゼン環を表し；mは、0乃至3の整数を表し；ならびに、*は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される基を形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤。

[請求項8]

請求項1～7のいずれか一項に記載のB O A T 1 阻害剤、および薬理学上許容し得る担体を含有する、B O A T 1 阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための医薬組成物。

[請求項9]

B O A T 1 阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、請求項8に記載の医薬組成物。

[請求項10]

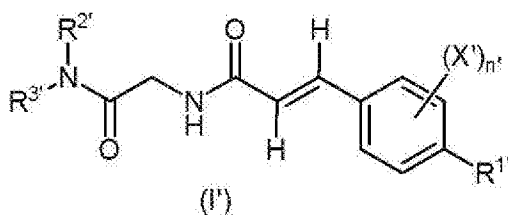
アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、高チロシン血症(1

－3型)、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、請求項9に記載の医薬組成物。

[請求項11] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、請求項9に記載の医薬組成物。

[請求項12] 式(1')：

[化4]



[式中、

$R^{1'}$ は、 C_{2-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、ハロ C_{2-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の含窒素芳香族複素環基を表し；

n' 個の X' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n' は、0乃至2の整数を表し；ならびに

$R^{2'}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表し、および $R^{3'}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基または置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表すか、

あるいは

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群 b から選択される置換基で置換されていてもよい、含窒素非芳香族複素環基を形成する。

(置換基群 a) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

カルボキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ;

C_{1-6} アルキル-カルボニル基 ;

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 ;

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基 ;

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基 ;

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 ;

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ;

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基 ; ならびに

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

(置換基群 b) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基；

カルボキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基；

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基；

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；ならびに

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよ

い含窒素芳香族複素環基。

(置換基群 c) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

カルボキシ基 ;

C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基 ;

C₁₋₆アルキル-カルボニル基 ;

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

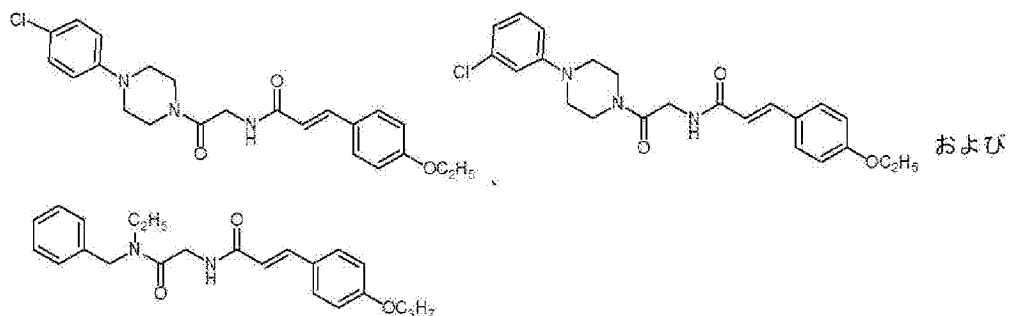
ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基 ;

ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基 ; ならびに

ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。]

で表される化合物またはその塩。但し、下式 :

[化5]



で表される化合物を除く。

[請求項13]

式 (1') における、

$R^{1'}$ が、ハロC₁₋₄アルキル基であり、かつ

n' が、0である、請求項12に記載の化合物またはその塩。

[請求項14]

式 (1') における、

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3乃至10員の単環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至10員の架橋環式含窒素非芳香族複素環基、6乃至12員のスピロ環式含窒素非芳香族複素環基、または9乃至14員の縮合含窒素非芳香族複素環基である、請求項12または13に記載の化合物またはその塩。

[請求項15]

式 (1') における、

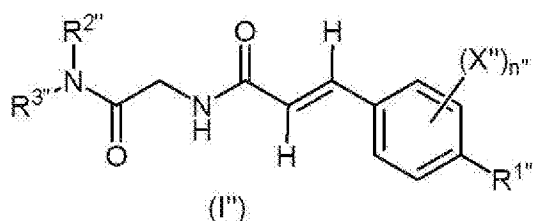
$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ジアゼパニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ

キノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル基または2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル基を形成する、請求項12または13に記載の化合物またはその塩。

[請求項16]

式 (I'') :

[化6]



[式中、

$\text{R}^{1''}$ は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、ペンタフルオロスルファニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5乃至6員の芳香族複素環基を表し；
 n'' 個の X'' は、それぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子を表し；

n'' は、0乃至2の整数を表し；ならびに

$\text{R}^{2''}$ は、

(i) 置換基群cから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素芳香族複素環基、および

(ii) 置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい5乃至6員の単環式含窒素非芳香族複素環基

からなる群より選択される基で置換され、かつ、さらに置換基群aか

ら選択される置換基で置換されていてもよい、 C_{1-4} アルキル基を表し、および $R^{3'}$ は、置換基群aから選択される置換基で置換された C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、置換基群bから選択される置換基で置換されていてもよい、縮合含窒素非芳香族複素環基（ただし、テトラヒドロキノリル基およびテトラヒドロイソキノリル基を除く。）を形成する。

（置換基群a）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキルカルボニル基；

C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群cから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

(置換基群 b) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

カルボキシ基 ;

オキソ基 ;

チオキソ基 ;

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基 ;

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基 ;

置換基群 c から選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたアミノスルホニル基 ;

トリ置換シリル基 ;

トリ置換シリルオキシ基 ;

置換基群 c から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基 ;

置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ; ならびに
置換基群 c から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。

(置換基群 c) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

カルボキシ基 ;

C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ;

C_{1-6} アルキルカルボニル基 ;

C_{1-6} アルコキシカルボニル基 ;

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基 ;

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ; ならびに

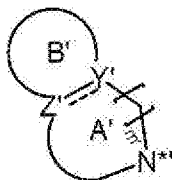
ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項17] 式 (1'') における、

$R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と共に、前記置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい、下記式：

[化7]



(式中、 Y' および Z' は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し；

[化8]



は、単結合または二重結合を表し；環 A' は、5 乃至 8 員の非芳香族複素環を表し；環 B' は、5 乃至 6 員の、非芳香族複素環または芳香族複素環を表し； m' は、0 乃至 3 の整数を表し；ならびに、 $*$ は、カルボニル基との結合部位を表す。)

で表される縮合含窒素非芳香族複素環基を形成する、請求項 16 に記載の化合物またはその塩。

[請求項18] 請求項 12～17 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、および薬理学上許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[請求項19] アミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防に使用するための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

[請求項20] フェニルケトン尿症、高チロシン血症（1－3 型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療、および／または予防に使用するための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

[請求項21] フェニルケトン尿症の治療、および／または予防に使用するための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/002387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/165(2006.01)i; *A61K 31/198*(2006.01)i; *A61K 31/223*(2006.01)i; *A61K 31/341*(2006.01)i; *A61K 31/351*(2006.01)i; *A61K 31/397*(2006.01)i; *A61K 31/40*(2006.01)i; *A61K 31/401*(2006.01)i; *A61K 31/415*(2006.01)i; *A61K 31/4155*(2006.01)i; *A61K 31/4162*(2006.01)i; *A61K 31/4166*(2006.01)i; *A61K 31/4188*(2006.01)i; *A61K 31/4245*(2006.01)i; *A61K 31/426*(2006.01)i; *A61K 31/429*(2006.01)i; *A61K 31/437*(2006.01)i; *A61K 31/4375*(2006.01)i; *A61K 31/44*(2006.01)i; *A61K 31/4402*(2006.01)i; *A61K 31/4439*(2006.01)i; *A61K 31/445*(2006.01)i; *A61K 31/454*(2006.01)i; *A61K 31/47*(2006.01)i; *A61K 31/472*(2006.01)i; *A61K 31/495*(2006.01)i; *A61K 31/496*(2006.01)i; *A61K 31/4985*(2006.01)i; *A61K 31/499*(2006.01)i; *A61K 31/4995*(2006.01)i; *A61K 31/50*(2006.01)i; *A61K 31/5025*(2006.01)i; *A61K 31/505*(2006.01)i; *A61K 31/519*(2006.01)i; *A61K 31/5375*(2006.01)i; *A61K 31/5383*(2006.01)i; *A61K 31/54*(2006.01)i; *A61K 31/55*(2006.01)i; *A61K 31/551*(2006.01)i; *A61K 31/695*(2006.01)i; *A61P 3/00*(2006.01)i; *A61P 7/00*(2006.01)i; *A61P 13/02*(2006.01)i; *A61P 43/00*(2006.01)i; *C07C 237/22*(2006.01)i; *C07C 317/28*(2006.01)i; *C07D 205/04*(2006.01)i; *C07D 207/12*(2006.01)i; *C07D 207/16*(2006.01)i; *C07D 207/50*(2006.01)i; *C07D 209/30*(2006.01)i; *C07D 209/44*(2006.01)i; *C07D 211/16*(2006.01)i; *C07D 211/46*(2006.01)i; *C07D 213/40*(2006.01)i; *C07D 213/61*(2006.01)i; *C07D 213/68*(2006.01)i; *C07D 215/08*(2006.01)i; *C07D 217/06*(2006.01)i; *C07D 217/14*(2006.01)i; *C07D 217/22*(2006.01)i; *C07D 217/24*(2006.01)i; *C07D 217/26*(2006.01)i; *C07D 223/16*(2006.01)i; *C07D 231/12*(2006.01)i; *C07D 233/38*(2006.01)i; *C07D 237/08*(2006.01)i; *C07D 239/26*(2006.01)i; *C07D 241/04*(2006.01)i; *C07D 241/08*(2006.01)i; *C07D 241/12*(2006.01)i; *C07D 243/08*(2006.01)i; *C07D 265/30*(2006.01)i; *C07D 271/06*(2006.01)i; *C07D 271/10*(2006.01)i; *C07D 277/28*(2006.01)i; *C07D 295/185*(2006.01)i; *C07D 295/205*(2006.01)i; *C07D 295/215*(2006.01)i; *C07D 307/14*(2006.01)i; *C07D 309/04*(2006.01)i; *C07D 401/04*(2006.01)i; *C07D 403/04*(2006.01)i; *C07D 403/06*(2006.01)i; *C07D 413/04*(2006.01)i; *C07D 413/12*(2006.01)i; *C07D 471/04*(2006.01)i; *C07D 487/04*(2006.01)i; *C07D 487/08*(2006.01)i; *C07D 487/10*(2006.01)i; *C07D 498/04*(2006.01)i; *C07D 513/04*(2006.01)i; *C07F 7/18*(2006.01)i

FI: A61K31/165; A61K31/198; A61K31/223; A61K31/341; A61K31/351; A61K31/397; A61K31/40; A61K31/401; A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/4162; A61K31/4166; A61K31/4188; A61K31/4245; A61K31/426; A61K31/429; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/4995; A61K31/50; A61K31/5025; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/5375; A61K31/5383; A61K31/54; A61K31/55; A61K31/551; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00 111; C07C237/22 CSP; C07C317/28; C07D205/04; C07D207/12; C07D207/16; C07D207/50; C07D209/30; C07D209/44; C07D211/16; C07D211/46; C07D213/40; C07D213/61; C07D213/68; C07D215/08; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/22; C07D217/24; C07D217/26; C07D223/16 Z; C07D231/12 E; C07D233/38; C07D237/08; C07D239/26; C07D241/04; C07D241/08; C07D241/12; C07D243/08 507; C07D265/30; C07D271/06; C07D271/10; C07D277/28; C07D295/185; C07D295/205; C07D295/215; C07D307/14; C07D309/04; C07D401/04; C07D403/04; C07D403/06; C07D413/04; C07D413/12; C07D471/04 101; C07D471/04 104H; C07D471/04 106H; C07D471/04 106Z; C07D471/04 107E; C07D471/04 113; C07D471/04 117N; C07D471/04 117Z; C07D471/04 119; C07D471/04 120; C07D487/04 138; C07D487/04 140; C07D487/04 141; C07D487/04 142; C07D487/04 144; C07D487/04 145; C07D487/04 153; C07D487/04 155; C07D487/08; C07D487/10; C07D498/04 101; C07D498/04 111; C07D513/04 301; C07F7/18 T

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2023

Date of mailing of the international search report

09 May 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/002387

B. FIELDS SEARCHED

A61K31/165; A61K31/198; A61K31/223; A61K31/341; A61K31/351; A61K31/397; A61K31/40; A61K31/401; A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/4162; A61K31/4166; A61K31/4188; A61K31/4245; A61K31/426; A61K31/429; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/4995; A61K31/50; A61K31/5025; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/5375; A61K31/5383; A61K31/54; A61K31/55; A61K31/551; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00; C07C237/22; C07C317/28; C07D205/04; C07D207/12; C07D207/16; C07D207/50; C07D209/30; C07D209/44; C07D211/16; C07D211/46; C07D213/40; C07D213/61; C07D213/68; C07D215/08; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/22; C07D217/24; C07D217/26; C07D223/16; C07D231/12; C07D233/38; C07D237/08; C07D239/26; C07D241/04; C07D241/08; C07D241/12; C07D243/08; C07D265/30; C07D271/06; C07D271/10; C07D277/28; C07D295/185; C07D295/205; C07D295/215; C07D307/14; C07D309/04; C07D401/04; C07D403/04; C07D403/06; C07D413/04; C07D413/12; C07D471/04; C07D487/04; C07D487/08; C07D487/10; C07D498/04; C07D513/04; C07F7/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/210662 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE et al.) 15 October 2020 (2020-10-15) claims, examples	8, 12, 14, 15, 18
A	BHAVSAR, S. K. et al. Stimulation of the amino acid transporter SLC6A19 by JAK2. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2011, vol. 414, pp. 456-461 particularly, Abstract, 4. Discussion	8
X	Database Registry. 2014, RN 1627461-90-8, retrieved from STN international [online]; retrieved on 18 April 2023 particularly, RN 1627461-90-8	12, 14, 15
X	Database Registry. 2011, RN 1302897-26-2, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1302897-26-2	12
X	Database Registry. 2014, RN 1607971-98-1, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1607971-98-1	16, 17
X	Database Registry. 2014, RN 1607754-47-1, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1607754-47-1	16, 17
X	Database Registry. 2011, RN 1331630-43-3, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1331630-43-3	16, 17
X	Database Registry. 2019, RN 2348974-09-2, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2348974-09-2	16
X	Database Registry. 2019, RN 2348871-92-9, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2348871-92-9	16
X	Database Registry. 2019, RN 2348830-82-8, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2348830-82-8	16
X	Database Registry. 2019, RN 2348824-04-2, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2348824-04-2	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/002387

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database Registry. 2019, RN 2348765-00-2, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2348765-00-2	16
X	Database Registry. 2011, RN 1303260-77-6, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1303260-77-6	16
X	Database Registry. 2011, RN 1303177-67-4, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 1303177-67-4	16
A	DANTHI, S. J. et al. Identification and Characterization of Inhibitors of a Neutral Amino Acid Transporter. SLC6A19, Using Two Functional Cell-Based Assays. SLAS Discovery. 2019, vol. 24, no. 2, pp. 111-120 particularly, abstract, fig. 5	1-7, 9-11, 13, 19-21
A	JP 2013-530996 A (NESTEC SOCIETE ANONYME et al.) 01 August 2013 (2013-08-01) claims, examples	1-7, 9-11, 13, 19-21
A	JP 2013-530995 A (NESTEC SOCIETE ANONYME et al.) 01 August 2013 (2013-08-01) claims, examples	1-7, 9-11, 13, 19-21
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795708-71-1, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795708-71-1	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795626-21-8, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795626-21-8	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795622-58-9, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795622-58-9	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795585-24-7, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795585-24-7	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795412-04-1, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2495412-04-1	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2975290-76-3, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795290-76-3	12, 14, 15
P, X	Database Registry. July 2022, RN 2795661-33-3, retrieved from STN international [online]; retrieved on 17 April 2023 particularly, RN 2795661-33-3	16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/002387

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020/210662	A1	15 October 2020	US	2022/0177425	A1	
JP	2013-530996	A	01 August 2013	US	2013/0101556	A1	
				claims, examples			
				WO	2012/000961	A1	
				EP	2588069	A1	
				CN	103025308	A	
				KR	10-2013-0111964	A	
JP	2013-530995	A	01 August 2013	US	2013/0095070	A1	
				claims, examples			
				WO	2012/000960	A1	
				EP	2588071	A1	
				CN	103025307	A	
				KR	10-2013-0097090	A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 31/165(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61K 31/223(2006.01)i; A61K 31/341(2006.01)i;
 A61K 31/351(2006.01)i; A61K 31/397(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/401(2006.01)i;
 A61K 31/415(2006.01)i; A61K 31/4155(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61K 31/4166(2006.01)i;
 A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61K 31/429(2006.01)i;
 A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4402(2006.01)i;
 A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i;
 A61K 31/472(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i;
 A61K 31/499(2006.01)i; A61K 31/4995(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i;
 A61K 31/505(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5375(2006.01)i; A61K 31/5383(2006.01)i;
 A61K 31/54(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61K 31/695(2006.01)i;
 A61P 3/00(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 13/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i;
 C07C 237/22(2006.01)i; C07C 317/28(2006.01)i; C07D 205/04(2006.01)i; C07D 207/12(2006.01)i;
 C07D 207/16(2006.01)i; C07D 207/50(2006.01)i; C07D 209/30(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i;
 C07D 211/16(2006.01)i; C07D 211/46(2006.01)i; C07D 213/40(2006.01)i; C07D 213/61(2006.01)i;
 C07D 213/68(2006.01)i; C07D 215/08(2006.01)i; C07D 217/06(2006.01)i; C07D 217/14(2006.01)i;
 C07D 217/22(2006.01)i; C07D 217/24(2006.01)i; C07D 217/26(2006.01)i; C07D 223/16(2006.01)i;
 C07D 231/12(2006.01)i; C07D 233/38(2006.01)i; C07D 237/08(2006.01)i; C07D 239/26(2006.01)i;
 C07D 241/04(2006.01)i; C07D 241/08(2006.01)i; C07D 241/12(2006.01)i; C07D 243/08(2006.01)i;
 C07D 265/30(2006.01)i; C07D 271/06(2006.01)i; C07D 271/10(2006.01)i; C07D 277/28(2006.01)i;
 C07D 295/185(2006.01)i; C07D 295/205(2006.01)i; C07D 295/215(2006.01)i; C07D 307/14(2006.01)i;
 C07D 309/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i;
 C07D 413/04(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i;
 C07D 487/08(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i;
 C07F 7/18(2006.01)i

FI: A61K31/165; A61K31/198; A61K31/223; A61K31/341; A61K31/351; A61K31/397; A61K31/40; A61K31/401;
 A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/4162; A61K31/4166; A61K31/4188; A61K31/4245; A61K31/426;
 A61K31/429; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454;
 A61K31/47; A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/4995; A61K31/50;
 A61K31/5025; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/5375; A61K31/5383; A61K31/54; A61K31/55; A61K31/551;
 A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00 111; C07C237/22 CSP; C07C317/28; C07D205/04;
 C07D207/12; C07D207/16; C07D207/50; C07D209/30; C07D209/44; C07D211/16; C07D211/46; C07D213/40;
 C07D213/61; C07D213/68; C07D215/08; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/22; C07D217/24; C07D217/26;
 C07D223/16 Z; C07D231/12 E; C07D233/38; C07D237/08; C07D239/26; C07D241/04; C07D241/08;
 C07D241/12; C07D243/08 507; C07D265/30; C07D271/06; C07D271/10; C07D277/28; C07D295/185;
 C07D295/205; C07D295/215; C07D307/14; C07D309/04; C07D401/04; C07D403/04; C07D403/06; C07D413/04;
 C07D413/12; C07D471/04 101; C07D471/04 104H; C07D471/04 106H; C07D471/04 106Z; C07D471/04 107E;
 C07D471/04 113; C07D471/04 117N; C07D471/04 117Z; C07D471/04 119; C07D471/04 120; C07D487/04 138;
 C07D487/04 140; C07D487/04 141; C07D487/04 142; C07D487/04 144; C07D487/04 145; C07D487/04 153;
 C07D487/04 155; C07D487/08; C07D487/10; C07D498/04 101; C07D498/04 111; C07D513/04 301; C07F7/18
 T

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 2023

国際調査報告の発送日

09. 05. 2023

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

薄井 慎矢 4C 7882

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

A61K31/165; A61K31/198; A61K31/223; A61K31/341; A61K31/351; A61K31/397; A61K31/40; A61K31/401;
 A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/4162; A61K31/4166; A61K31/4188; A61K31/4245; A61K31/426; A61K31/429;
 A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/47;
 A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/4995; A61K31/50; A61K31/5025;
 A61K31/505; A61K31/519; A61K31/5375; A61K31/5383; A61K31/54; A61K31/55; A61K31/551; A61K31/695;
 A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00; C07C237/22; C07C317/28; C07D205/04; C07D207/12; C07D207/16;
 C07D207/50; C07D209/30; C07D209/44; C07D211/16; C07D211/46; C07D213/40; C07D213/61; C07D213/68;
 C07D215/08; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/22; C07D217/24; C07D217/26; C07D223/16; C07D231/12;
 C07D233/38; C07D237/08; C07D239/26; C07D241/04; C07D241/08; C07D241/12; C07D243/08; C07D265/30;
 C07D271/06; C07D271/10; C07D277/28; C07D295/185; C07D295/205; C07D295/215; C07D307/14; C07D309/04;
 C07D401/04; C07D403/06; C07D413/04; C07D413/12; C07D471/04; C07D487/04; C07D487/08;
 C07D487/10; C07D498/04; C07D513/04; C07F7/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2023年
 日本国実用新案登録公報 1996-2023年
 日本国登録実用新案公報 1994-2023年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2020/210662 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE ほか) 15.10.2020 (2020 - 10 - 15) 請求の範囲、実施例	8, 12, 14, 15, 18
A	BHAVSAR, S. K. et al., Stimulation of the amino acid transporter SLC6A19 by JAK2, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, Vol.414, pp.456-461 特に、ABSTRACT、4. Discussion	8
X	Database REGISTRY, 2014, RN 1627461-90-8, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 18 April 2023 特に、RN 1627461-90-8	12, 14, 15
X	Database REGISTRY, 2011, RN 1302897-26-2, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1302897-26-2	12
X	Database REGISTRY, 2014, RN 1607971-98-1, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1607971-98-1	16, 17
X	Database REGISTRY, 2014, RN 1607754-47-1, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1607754-47-1	16, 17
X	Database REGISTRY, 2011, RN 1331630-43-3, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1331630-43-3	16, 17
X	Database REGISTRY, 2019, RN 2348974-09-2, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2348974-09-2	16
X	Database REGISTRY, 2019, RN 2348871-92-9, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2348871-92-9	16
X	Database REGISTRY, 2019, RN 2348830-82-8, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2348830-82-8	16

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Database REGISTRY, 2019, RN 2348824-04-2, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2348824-04-2	16
X	Database REGISTRY, 2019, RN 2348765-00-2, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2348765-00-2	16
X	Database REGISTRY, 2011, RN 1303260-77-6, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1303260-77-6	16
X	Database REGISTRY, 2011, RN 1303177-67-4, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 1303177-67-4	16
A	DANTHI, S. J. et al., Identification and Characterization of Inhibitors of a Neutral Amino Acid Transporter, SLC6A19, Using Two Functional Cell-Based Assays, SLAS Discovery, 2019, Vol.24, No.2, pp.111-120 特に、Abstract、Figure 5	1-7, 9-11, 13, 19-21
A	JP 2013-530996 A (ネステク ソシエテ アノニム ほか) 01.08.2013 (2013 - 08 - 01) 特許請求の範囲、実施例	1-7, 9-11, 13, 19-21
A	JP 2013-530995 A (ネステク ソシエテ アノニム ほか) 01.08.2013 (2013 - 08 - 01) 特許請求の範囲、実施例	1-7, 9-11, 13, 19-21
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795708-71-1, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795708-71-1	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795626-21-8, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795626-21-8	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795622-58-9, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795622-58-9	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795585-24-7, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795585-24-7	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795412-04-1, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795412-04-1	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795290-76-3, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795290-76-3	12, 14, 15
P, X	Database REGISTRY, 2022.07, RN 2795661-33-3, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 17 April 2023 特に、RN 2795661-33-3	16, 17

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/002387

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2020/210662	A1	15.10.2020	US	2022/0177425	A1	
JP	2013-530996	A	01.08.2013	US	2013/0101556	A1	
				claims, EXAMPLES			
				WO	2012/000961	A1	
				EP	2588069	A1	
				CN	103025308	A	
				KR	10-2013-0111964	A	
JP	2013-530995	A	01.08.2013	US	2013/0095070	A1	
				claims, EXAMPLES			
				WO	2012/000960	A1	
				EP	2588071	A1	
				CN	103025307	A	
				KR	10-2013-0097090	A	