

(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
2012 年 8 月 16 日(16.08.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/108478 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 233/18 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)	A61P 27/12 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)	A61P 27/16 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07C 233/22 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07C 233/31 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07C 233/36 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)	C07C 275/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07C 317/28 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	C07C 323/41 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07D 211/44 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)	C07D 213/69 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)	C07D 261/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/052899

(22) 国際出願日: 2012 年 2 月 8 日(08.02.2012)

(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 2011-026342 2011 年 2 月 9 日(09.02.2011) JP
特願 2011-218594 2011 年 9 月 30 日(30.09.2011) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 藤本 卓也(FUJIMOTO, Takuya) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 鎌田 信(KAMATA, Makoto) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 山下 徹(YAMASHITA, Tohru)

[JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 廣瀬 英喜(HIROSE, Hideki) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 村上正鷹(MURAKAMI, Masataka) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 喜名 朝人(KINA, Asato) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 池田 善一(IKEDA, Zenichi) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 安間 常雄(YASUMA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 溝尻 亮(MIZOJIRI, Ryo) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 藤森 郁男(FUJIMORI, Ikuo) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 会田 淳平(AIDA, Junpei) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 豊福 響子(TOYOFUKU, Kyoko) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

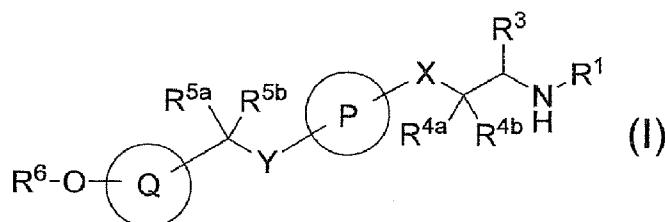
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) Title: MONOCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 単環化合物



(57) Abstract: The present invention is a compound represented by formula (I) (in the formula, each of the reference numerals is as recited in the specification) or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、式 (I) : [式中、各記号は明細書記載のとおり] で表される化合物またはその塩である。



WO 2012/108478 A1



QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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,

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：単環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、アセチル-C o Aカルボキシラーゼ（本明細書中、ACCと略記することがある）阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用な単環化合物に関する。

[0002] [発明の背景]

ACCは、アセチル-C o Aをマロニル-C o Aに変換する酵素であり、脂肪酸代謝または合成での律速反応を触媒する。ACC触媒反応の産物であるマロニル-C o Aは、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1（CPT-1）のフィードバック阻害により、ミトコンドリアの脂肪酸酸化を阻害する。従って、ACCは肝臓と骨格筋での炭水化物と脂肪酸利用のバランスを制御する際、また、肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性を制御する際に鍵となる役割を演ずる。

[0003] ACC阻害によるマロニル-C o Aレベルの低下は、脂肪酸酸化の増加、脂肪酸合成の抑制、肝臓におけるトリグリセライド（TG）豊富な（rich）リポ蛋白質（VLDL）の分泌低下、膵臓におけるインスリン分泌の制御、さらには肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性の改善を促し得る。

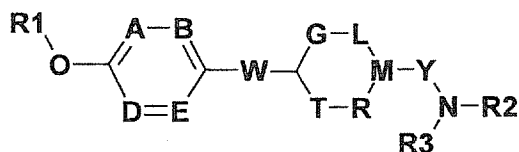
[0004] また、脂肪酸酸化を促進し、脂肪酸のデノボ（de novo）合成を抑制することによって、ACC阻害作用を有する化合物の長期投与は、低脂肪食事を摂取する肥満被験体において、肝臓と脂肪組織のTG含量を大きく減少させ、体脂肪を選択的に減少させ得る。

[0005] 従って、ACC阻害作用を有する化合物は、メタボリックシンドローム、肥満症、高血圧症、糖尿病、アテローム性動脈硬化と関連する心臓血管系疾患等の予防および治療に極めて有用である。

[0006] 一方、WO 2010/003624（特許文献1）には、以下の化合物

[0007]

[化1]



[0008] [式中、

A、B、DおよびEは、独立して、C(R5) (式中、R5はCまたはFを示す) またはN (但し、A、B、DおよびEのうちの2以上はNではない。) を示し；

G、L、RおよびTは、独立して、=C(R6)-、-C(R6)(R7)-、=N-、-N(R8)-またはO (但し、G、L、RおよびTのうちの2以上は、=N-、-N(R8)-およびOのいずれでもない。) を示し；
(但し、A、B、D、E、G、L、R、Tおよびそれらに結合したC原子は同時にフェニルを形成しない)

Mは、=C-、-C(R9)-またはNを示し；

Wは、O、S、CH(R10)を示し；

Yは、(C₂-C₁₀) アルキレン (1または2個のCH₂がO、S、N(R10a)等に置き換わってもよい) を示し；

R1は、(C₁-C₆) アルキレンー (C₃-C₁₂) シクロアルキル等を示し；

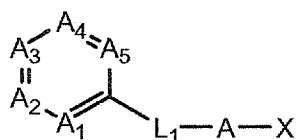
R2は、-COR4 (式中、R4は、(C₁-C₆) アルキル等を示す) 等を示し；

R3は、H等を示す]

がACC阻害作用を有する化合物として報告されている。

[0009] また、WO2008/079610 (特許文献2) には、以下の化合物

[0010] [化2]



[0011] [式中、

A_1 、 A_4 および A_5 は、独立して、N、C(R^1) (R^1 は、H、アルキル、ハロゲンまたはハロアルキルを示す)を示し；

A_2 および A_3 は、独立して、C($-L_2-R^2$) (L_2 は、O等を、 R^2 は、アルキル等を示す)を示し；

L_1 は、O、N(R^x)、S、S(O)、S(O)₂またはC(R^yR^z)_mを示し；

m は、1、2または3を示し；

A は、フェニルまたは単環のヘテロアリールを示し；

X は、 $-O-(CR^yR^z)_p-NR_dR_e$ 等を示し；

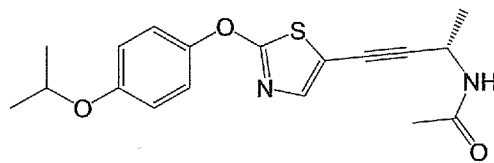
R_d は、 $-C(O)$ アルキル等を示し；

R_e は、H等を示す]

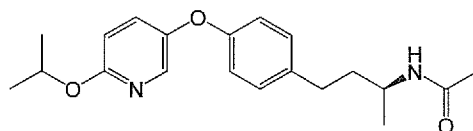
がACC阻害作用を有する化合物として報告されている。

[0012] また、Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 8679-8687 (非特許文献1)には、以下の化合物

[0013] [化3]

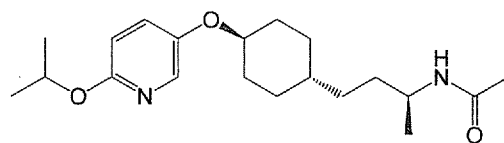


[0014] [化4]



[0015]

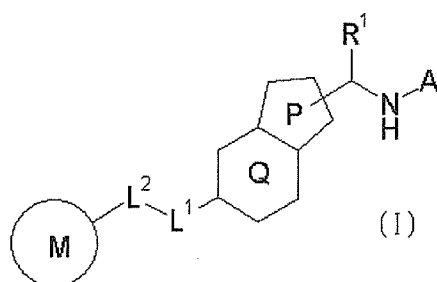
[化5]



[0016] で表される化合物等がACC阻害作用を有する化合物として報告されている。

[0017] さらに、WO 2010/050445（特許文献3）には、以下の化合物

[0018] [化6]



[0019] [式中、

Aは、アシル基または置換されていてもよい5ないし6員芳香環基を；

環Mは、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい5ないし7員環を；

環Pおよび環Qは、

（1）環Pはさらに置換されていてもよい5員複素環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成するか、または、

（2）環Pはさらに置換されていてもよい5員非芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、かつ、環Pと環Qとで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成し；

R¹は、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C₃₋₆シクロアルキル基を；

L¹およびL²は、

(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SOまたはSO₂を示すか、または、

(2) L¹とL²とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する。但し、以下の化合物を除く：

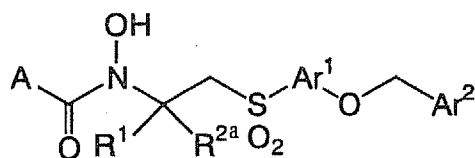
(a) Aが、 α -アミノイソブチロイル基である化合物；および

(b) Aが、式： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{\text{A}1}$ （式中、R^{A1}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）で表される基、または式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}-\text{CR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{A}6}-\text{COOR}^{\text{A}7}$ （式中、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}およびR^{A7}は、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；R^{A6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはヒドロキシ基を示す）で表される基で置換された5または6員芳香環基である化合物。]

がACC阻害作用を有する化合物として報告されている。

[0020] さらに、WO 03/022801（特許文献4）には、以下の化合物

[0021] [化7]



[0022] [式中、

Aは、H、低級アルキル、シクロアルキルまたは $-\text{NR}^3\text{R}^4$ （R³およびR⁴は、独立して、H、低級アルキル等を示す）を示し；

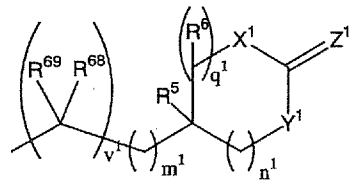
Ar¹は、アリーレンまたはヘテロアリーレンを示し；

Ar²は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキルを示し；

R¹は、H、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよい低級アルケニルを示し；

R^{2a}は、

[0023] [化8]

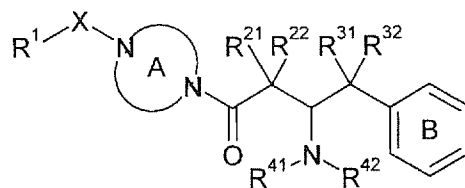


[0024] 等を示す]

がTNF- α 変換酵素阻害作用を有する化合物として報告されている。

[0025] さらに、特開2008-031064号公報（特許文献5）には、以下の化合物

[0026] [化9]



[0027] [式中、

R⁴¹およびR⁴²は、独立して、Hまたは低級アルキルを示し；

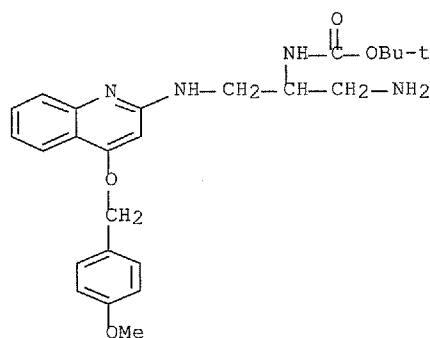
R¹は、-R⁰⁰-置換されていてもよいアリール（R⁰⁰：低級アルキレン）等を示す]

がDPP4阻害薬作用を有する化合物として報告されている。

[0028] さらに、以下の化合物が開示されている。

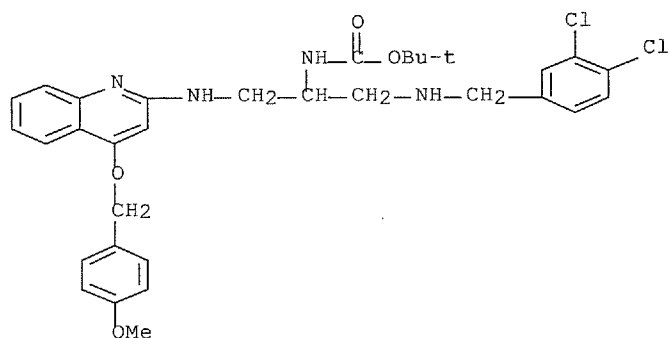
[0029] [化10]

RN1122410-63-2



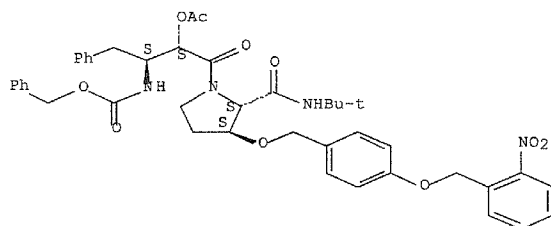
[0030] [化11]

RN1122410-74-5



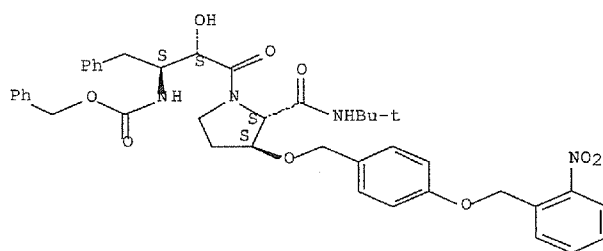
[0031] [化12]

RN191851-60-2



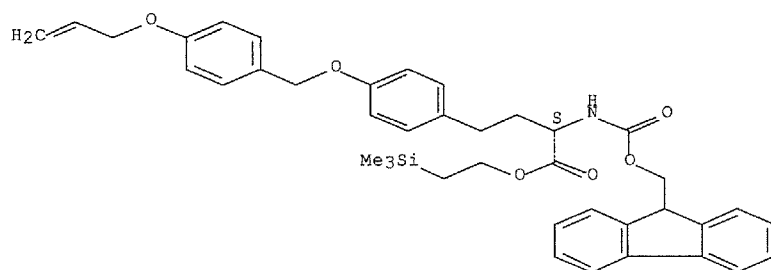
[0032] [化13]

RN191851-61-3



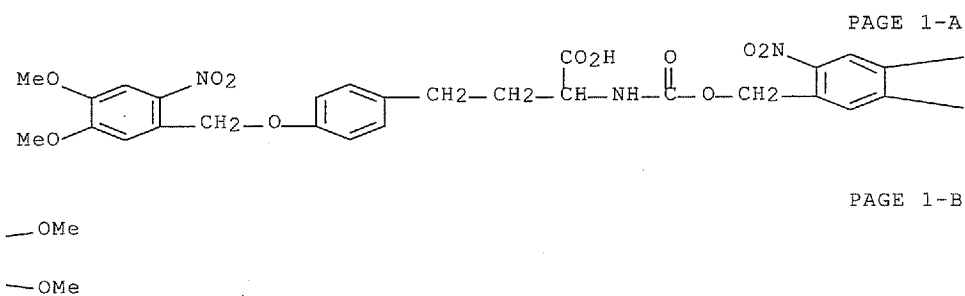
[0033] [化14]

RN296774-47-5



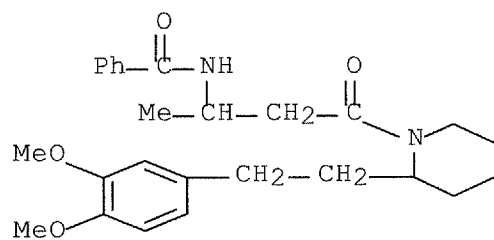
[0038] [化19]

RN186811-21-2



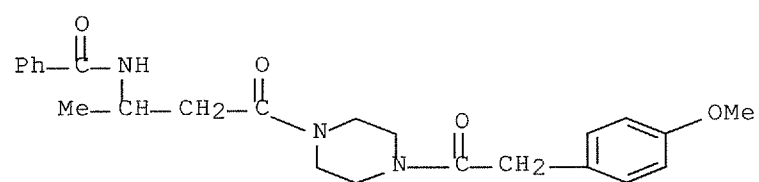
[0039] [化20]

RN1316737-03-7



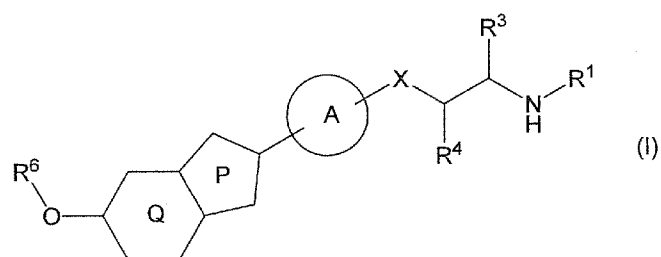
[0040] [化21]

RN1294697-17-8



[0041] さらに、US 2011/0263562（特許文献6）には、以下の化合物

[0042] [化22]



[0043] [式中、

R^1 は、式： $-COR^2$ (R^2 は水素原子または置換基を示す) で表される基、置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基、または置換されていてもよいフェニル基を示し；

R^3 は、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、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示し；

R^4 は、水素原子または置換基を示し；

X は、 O 、 CO 、 $CR^{5a}R^{5b}$ (R^{5a} および R^{5b} は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、 NR^{5c} (R^{5c} は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、 S 、 SO 、または $S(O)_2$ を示し；

環Aは、さらに置換されていてもよい4ないし7員の非芳香環（該環は架橋されていてもよい）を示し；

環Pは、5員の芳香族複素環を示し、かつ

環Qは、さらに置換されていてもよい6員環を示し、

環Pと環Qとが縮合して、さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成し；

R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す]

がACC阻害作用を有する化合物として報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0044] 特許文献1：WO2010/003624

特許文献2：WO2008/079610

特許文献3：WO2010/050445

特許文献4：WO03/022801

特許文献5：特開2008-031064号公報

特許文献6：US2011/0263562

非特許文献

[0045] 非特許文献1: Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 8679-8687

発明の概要

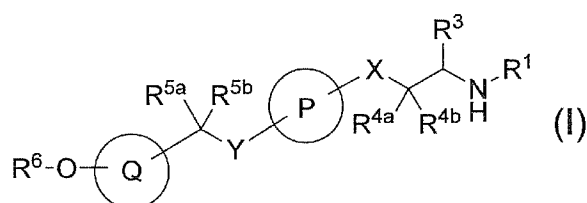
発明が解決しようとする課題

[0046] ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0047] 本発明者らは、式(I)：

[0048] [化23]



[0049] [式中、

R¹は、式：-COR²（R²は、水素原子または置換基を示す）で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示し；

R³は、ハロゲン原子で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C₃₋₆シクロアルキル基を示し；

R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、水素原子または置換基を示し、またはR^{4a}およびR^{4b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成してもよく；

R^{5a}およびR^{5b}は、独立して、水素原子または置換基を示し、またはR^{5a}およびR^{5b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成してもよく；

R⁶は、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 C_{3-6} シクロアルキル基を示し；

Xは、O、CO、 $CR^{7a}R^{7b}$ (R^{7a} および R^{7b} は、独立して、水素原子または置換基を示す)、 NR^{7c} (R^{7c} は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、S、SOまたは $S(O)_2$ を示し；

Yは、O、CO、 $CR^{8a}R^{8b}$ (R^{8a} および R^{8b} は、独立して、水素原子または置換基を示す)、 NR^{8c} (R^{8c} は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、S、SOまたは $S(O)_2$ を示し；

環Pは、さらに置換されていてもよい3ないし7員環を示し；

環Qは、さらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示す]

で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (I) と称する場合がある] が、優れたACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いだした。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0050] 即ち、本発明は、

[1] 化合物 (I) ；

[1A] 上記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグ；

[2] R^1 が、式： $-COR^2$ (R^2 は、水素原子、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_{3-6} 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、または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩；

[3] R^1 が、式： $-COR^2$ (R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、または5員の芳香族複素環基である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩；

[4] R^3 が、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} ア

ルキル基である、上記 [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩；

[5] R^{4a} および R^{4b} が水素原子である、上記 [1]、[2]、[3] または [4] 記載の化合物またはその塩；

[6] R^{5a} および R^{5b} が水素原子である、上記 [1]、[2]、[3]、[4] または [5] 記載の化合物またはその塩；

[7] R^6 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5] または [6] 記載の化合物またはその塩；

[8] R^6 が、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる 1 ないし 7 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩；

[9] X が、O、CO、 CH_2 、 NR^{7c} (R^{7c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)、S、SO または $S(O)_2$ である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7] または [8] 記載の化合物またはその塩；

[10] Y が、O、CO または CH_2 である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8] または [9] 記載の化合物またはその塩；

[10A] Y が、O である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8] または [9] 記載の化合物またはその塩；

[11] 環Pが、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{3-6} シクロアルカンまたは3ないし7員の複素環である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]または[10A]記載の化合物またはその塩；

[12] 環Qが、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1ないし5個の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、
- (c) 1ないし5個の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、および
- (d) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]または[11]記載の化合物またはその塩；

[13]

R^1 が、式： $-COR^2$ (R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基、または5員の芳香族複素環基であり；

R^3 が、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり；

R^6 が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (c) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置

換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

Xが、O、CO、CH₂、NR^{7c}（R^{7c}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）、S、SOまたはS(O)₂であり；

Yが、O、COまたはCH₂であり；

環Pが、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、C₃₋₆シクロアルカンまたは3ないし7員の複素環であり；かつ
環Qが、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(c) 1ないし5個の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、および

(d) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環である、上記[1]記載の化合物。

[14] N-((1S)-2-[(trans-4-([2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ)シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド；

[15] N-((1S)-2-[(trans-4-([2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド；

[16] N-((1S)-2-[(trans-4-([4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド；

[17] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物を含有してなる医薬；

[17A] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

[18] アセチルーC o Aカルボキシラーゼ阻害剤である、上記 [17] または [17A] 記載の医薬；

[19] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤である、上記 [17] または [17A] 記載の医薬；

[20] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、アセチルーC o Aカルボキシラーゼを阻害する方法；

[20A] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、アセチルーC o Aカルボキシラーゼを阻害する方法；

[21] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症または糖尿病の予防または治療方法；

[21A] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12] または [13] 記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症または糖尿病の予防または治療方法；

[22] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤として使用するための上記

[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12]または[13]記載の化合物；

[22A]肥満症または糖尿病の予防または治療剤として使用するための上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12]または[13]記載の化合物またはそのプロドラッグ；

[23]肥満症または糖尿病の予防または治療剤を製造するための上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12]または[13]記載の化合物の使用；

[23A]肥満症または糖尿病の予防または治療剤を製造するための上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[10A]、[11]、[12]または[13]記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

等に関する。

発明の効果

[0051] 化合物(1)は、ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

[0052] [発明の詳細な説明]

以下、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C₁₋₃アルキレンジオキシ基」は、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル基」は、特に断りのない限り、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-

r t -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-エチルブチル等を意味する。

[0053] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」は、特に断りのない限り、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-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルカルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。

[0054] 本明細書中、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基」としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」としては、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0055] R¹は、式：-C O R²（R²は、水素原子または置換基を示す）で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示す。

[0056] R²で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいスルファニル基」、「アシル基」、「ハロゲン原子」、「シアノ基」、「ニトロ基」等が挙げられる。

[0057] 前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロ

アルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリアルアルケニル基等が挙げられる。

[0058] ここで、 C_{1-10} アルキル基としては、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、デシル等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

[0059] C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。

[0060] C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。

[0061] C_{3-10} シクロアルキル基としては、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。なかでも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

[0062] C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい。

[0063] C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタ

ジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニル基が好ましい。

[0064] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0065] また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

[0066] さらに、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4. 5]デカン-8-イル等が挙げられる。

[0067] C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等が挙げられる。なかでも、 C_{6-12} アリール基が好ましい。

[0068] C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

[0069] C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

。

[0070] 前記「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし7個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有していてもよい。

[0071] このような置換基としては、例えば、

(1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；

(2) (a) 1ないし3個の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、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個の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、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし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（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) 1ないし3個の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、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個の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、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

(4) (a) 1ないし3個の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、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個の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、

(d)ハロゲン原子、および

(e)オキソ基

から選ばれる 1 ないし 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（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1 ないし 3 個の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、

(b) 1 ないし 3 個の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 ないし 3 個の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-カルボニル基、

(d) 1 ないし 3 個の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）、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個の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；

(7) (a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 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-カルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個の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、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(e) 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選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(f)複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(g) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）から選ばれる 1 ないし 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；

(15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(16) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

(17) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

(18) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ）；

(19) (a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；

(20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；

(21) スルファニル基；

(22) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、メチルスルファニル、エチルスルファニル）；

(23) C_{7-13} アラルキルスルファニル基（例、ベンジルスルファニル）；

(24) C_{6-14} アリールスルファニル基（例、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル）；

(25) シアノ基；

(26) ニトロ基；

(27) ハロゲン原子；

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基（例、メチレンオキシ、エチレンオキシ）；

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

(31) (a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっ

ていてもよい。

[0072] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0073] このような置換基としては、例えば、

- (1) 前記した C_{1-10} アルキル基等における置換基として例示した基；
- (2) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c)ヒドロキシ基、
(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルコキシ基、および
(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1ないし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；
- (3) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c)ヒドロキシ基、
(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルコキシ基、および
(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；
- (4) (a)1ないし3個の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、
(b)ヒドロキシ基、
(c) C_{1-6} アルコキシ基、および
(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっているてもよい。

[0074] 前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

[0075] ここで、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酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら 4 ないし 7 員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1 個の硫黄原子を含む 5 員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる 1 または 2 個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0076] 芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソ

オキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル(例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル)等の単環式芳香族複素環基；

キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル)、イソキノリル(例、3-イソキノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル、6-キノキサリル)、ベンゾフラニル(例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル(例、チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル)、ピラゾロピリジニル(例、1H

ーピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル (例、2H-ピラゾロ [3, 4-b] チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル (例、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-3-イル)、ピリドピリジニル (例、ピリド [2, 3-b] ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル (例、チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) 等の縮合芳香族複素環基；

等が挙げられる。

[0077] 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酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員 (好ましくは5または6員) の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環 (例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン)、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環 (例、チオフェン) およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

[0078] 非芳香族複素環基の好適な例としては、アゼチジニル (例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル)、ピロリジニル (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピペリジニル (例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、モルホリニル (例、モルホリノ)、チオモルホリニル (例、チオモルホリノ)、ピペラジニル (例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル (例、ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキサゾリジニル (例、オキサゾリジン-2-イル)、チアゾリジニル (例、チアゾリジン-2-イル)、イミダゾリジニル (例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル)、オキサゾリニル (例、オキサゾリン-2-イル)、チアゾリニル (例、チアゾリン-2-イル)

）、イミダゾリニル（例、イミダゾリンー2-イル、イミダゾリンー3-イル）、ジオキソリル（例、1, 3-ジオキソールー4-イル）、ジオキソラニル（例、1, 3-ジオキソランー4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5-ジヒドロー1, 2, 4-オキサジアゾールー3-イル）、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフランー3-イル、テトラヒドロフランー2-イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジンー1-イル、ピラゾリジンー3-イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリンー1-イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジンー1-イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、2, 3-ジヒドロー1H-1, 2, 3-トリアゾールー1-イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロー1H-1, 2, 3-トリアゾールー1-イル）等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル（例、2, 3-ジヒドロー1H-インドールー1-イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1, 3-ジヒドロー2H-イソインドールー2-イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、2, 3-ジヒドロー1-ベンゾフランー5-イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2, 3-ジヒドロー1, 4-ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3, 4-ジヒドロー2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロー1-ベンゾフランー3-イル）、クロメニル（例、4H-クロメンー2-イル、2H-クロメンー3-イル）、ジヒドロクロメニル（例、3, 4-ジヒドロー2H-クロメンー2-イル）、ジヒドロキノリニル（例、1, 2-ジヒドロキノリンー4-イル）、テトラヒドロキノリニル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンー4-イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、1, 2-ジヒドロイ

ソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル)等の縮合非芳香族複素環基; 等が挙げられる。

[0079] 前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基としてオキシ基がさらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0080] 前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0081] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0082] 複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。

[0083] 前記した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および複

素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0084] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0085] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0086] 前記「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいスルファニル基が挙げられる。

[0087] 該置換基としては、それぞれ、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0088] 前記「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基；アシル基等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

[0089] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0090] 複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられ、なかでも好ましくは、5～7員の単環式芳香族複素環基である。

[0091] これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0092] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0093] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0094] 「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、次に示す R^2 で示される「置換基」として例示する「アシル基」と同様のものが挙げられる。

[0095] R^2 で示される「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、

式： $-\text{COR}^A$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SOR}^A$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ [式中、 R^A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。 $\text{R}^{A'}$ および $\text{R}^{B'}$ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $\text{R}^{A'}$ および $\text{R}^{B'}$ は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基等が挙げられる。

[0096] R^A 、 $\text{R}^{A'}$ または $\text{R}^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0097] $\text{R}^{A'}$ および $\text{R}^{B'}$ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0098] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0099] 「アシル基」の好適な例としては、

- (1)ホルミル基；
- (2)カルボキシ基；
- (3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカ

ルボニル基（例、アセチル）；

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；

(5) C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；

(7)(a) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルボキシ基から選ばれる 1 ないし 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、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(8) 1 ないし 3 個の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、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(10) スルファモイル基；

(11) チオカルバモイル基；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル）；

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジノカルボニル）

；

等が挙げられる。

[0100] R^2 は、好ましくは、水素原子、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_{3-6} 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、または置換されていてもよいアミノ基である。

R^2 は、より好ましくは、水素原子、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_{1-6} アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基である。

R^2 は、さらに好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいアミノ基である。

R^2 は、特に好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいアミノ基である。

[0101] R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、好ましくは、 $-COR^2$ （式中、 R^2 が、水素原子、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_{3-6} 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、または置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基である。

[0102] R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、より好ましくは、 $-COR^2$ （式中、 R^2 が、水素原子、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_{1-6} アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基である。

[0103] R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、さらに好ましくは、 $-COR^2$ （式中、 R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基である。

[0104] R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、特に好ましくは、 $-COR^2$ （式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基

(例、メトキシ)、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよいアミノ基である。)で表される基である。

[0105] R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」における「5または6員芳香環基」としては、例えば、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル(1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル)、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等が挙げられる。

[0106] 当該「5または6員芳香環基」は、好ましくは、5員芳香族複素環基であり、より好ましくは、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル等であり、特に好ましくはイソオキサゾリルである。

[0107] R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」における「5または6員芳香環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0108] R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル)である。

[0109] R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員芳香環基」は、より好ましくは、5員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル)である。

[0110] R¹は、好ましくは、

(1) -COR² (式中、R²が、水素原子、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C₃₋₆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、または置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基；または

(2) 置換されていてもよい5または6員芳香環基；
である。

[0111] R¹は、より好ましくは、

(1) -COR² (式中、R²が、水素原子、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C₁₋₆アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基；または

(2) 置換されていてもよい5または6員芳香環基；
である。

[0112] R¹は、さらに好ましくは、

(1) -COR² (式中、R²が、水素原子、C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基；または

(2) 置換されていてもよい5員の芳香環複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) ；
である。

[0113] R¹は、さらにより好ましくは、

(1) -COR² (式中、R²が、水素原子、C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基；または

(2) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい

5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）；
である。

[0114] R¹は、特に好ましくは、

(1) -COR²（式中、R²が、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基；または
(2) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）；
である。

[0115] あるいは、R¹は、特に好ましくは、

(1) -COR²（式中、R²が、水素原子、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基；または
(2) 5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）；
である。

[0116] R³は、ハロゲン原子で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C₃₋₆シクロアルキル基を示す。

R³で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」における「C₁₋₆アルキル基」は置換可能な位置に好ましくは1ないし7個、より好ましくは1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい。

[0117] R³で示される「置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」における

「C₃₋₆シクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

R³で示される「置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」における「C₃₋₆シクロアルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0118] R³は、好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）である。

R³は、より好ましくは、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）である。

[0119] R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR^{4a}およびR^{4b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成する。

[0120] R^{4a}またはR^{4b}で示される「置換基」としては、R²で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0121] R^{4a}およびR^{4b}が互いに結合して形成する「置換されていてもよい3または4員環」における「3または4員環」としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、アジリジン、アゼチジン、オキシラン、オキセタン等が挙げられる。

[0122] R^{4a}およびR^{4b}が互いに結合して形成する「置換されていてもよい3または4員環」における「3または4員環」は、置換可能な位置に1ないし6個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0123] R^{4a}およびR^{4b}は、好ましくは、共に水素原子である。

[0124] R^{5a}およびR^{5b}は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR⁵

^aおよびR^{5b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成する。

[0125] R^{5a}またはR^{5b}で示される「置換基」としては、R²で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0126] R^{5a}またはR^{5b}が互いに結合して形成する「置換されていてもよい3または4員環」における「3または4員環」としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、アジリジン、アゼチジン、オキシラン、オキセタン等が挙げられる。

[0127] R^{5a}またはR^{5b}が互いに結合して形成する「置換されていてもよい3または4員環」における「3または4員環」は、置換可能な位置に1ないし6個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0128] R^{5a}またはR^{5b}は、好ましくは、独立して、水素原子、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である。

R^{5a}またはR^{5b}は、より好ましくは、共に水素原子である。

[0129] R⁶は、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C₃₋₆シクロアルキル基を示す。

[0130] R⁶で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」における「C₁₋₆アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0131] R⁶で示される「置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」としては、R³で示される「置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」と同様のものが挙げられる。

[0132] R⁶は、好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。

[0133] R^6 は、より好ましくは、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、
- (c) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基（好ましくは、4ないし7員（好ましくは5または6員）の非芳香族複素基（例、テトラドロフリル））、および
- (d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし7個（好ましくは1ないし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（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル）である。

[0134] R^6 は、さらに好ましくは、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、
- (c) 4ないし7員の複素環基（好ましくは、4ないし7員（好ましくは5または6員）の非芳香族複素基（例、テトラドロフリル））、および
- (d) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし7個（好ましくは1ないし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（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル）である。

[0135] X は、 O 、 CO 、 $CR^{7a}R^{7b}$ （ R^{7a} および R^{7b} は、独立して、水素原子または置換基を示す）、 NR^{7c} （ R^{7c} は、水素原子または置換されていてもよ

い炭化水素基を示す)、S、SOまたはS(O)₂を示す。

[0136] R^{7a}またはR^{7b}で示される「置換基」としては、R²で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

R^{7a}およびR^{7b}は、好ましくは、独立して、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子)である。

R^{7a}およびR^{7b}は、より好ましくは、水素原子である。

[0137] R^{7c}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^{7c}は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)である。

[0138] Xは、好ましくは、O、CO、CR^{7a}R^{7b}(R^{7a}およびR^{7b}は、独立して、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子)である)、NR^{7c}(R^{7c}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である)、S、SOまたはS(O)₂である。

Xは、より好ましくは、O、CO、CR^{7a}R^{7b}(R^{7a}およびR^{7b}は、独立して、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子)である)、NR^{7c}(R^{7c}は、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)である)、S、SOまたはS(O)₂である。

Xは、さらに好ましくは、O、CO、CH₂、NR^{7c}(R^{7c}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基(例、メチル)である)、S、SOまたはS(O)₂である。

Xは、特に好ましくは、O、CO、CH₂、NR^{7c}(R^{7c}は、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)である)、S、SOまたはS(O)₂である。

[0139] Yは、O、CO、CR^{8a}R^{8b}(R^{8a}およびR^{8b}は、独立して、水素原子または置換基を示す)、NR^{8c}(R^{8c}は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、S、SOまたはS(O)₂を示す。

[0140] R^{8a}またはR^{8b}で示される「置換基」としては、R²で示される「置換基」

と同様のものが挙げられる。

R^{8a} および R^{8b} は、好ましくは、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。

R^{8a} および R^{8b} は、より好ましくは、水素原子である。

[0141] R^{8c} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^{8c} は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

[0142] Yは、好ましくは、O、COまたは $CR^{8a}R^{8b}$ （ R^{8a} および R^{8b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である）である。

Yは、より好ましくは、O、COまたは CH_2 である。

Yは、さらに好ましくは、Oである。

[0143] 環Pは、さらに置換されていてもよい3ないし7員環を示す。

環Pで示される「さらに置換されていてもよい3ないし7員環」における「3ないし7員環」としては、ベンゼン、 C_{3-7} シクロアルカン、 C_{3-7} シクロアルケン、 C_{4-7} シクロアルカジエンおよび3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員芳香族複素環および3ないし7員非芳香族複素環）が挙げられる。

[0144] C_{3-7} シクロアルカンとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンが挙げられ、好ましくは、 C_{4-6} シクロアルカンであり、特に好ましくは、シクロブタンおよびシクロヘキサンである。

C_{3-7} シクロアルケンとしては、シクロペンテン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンおよびシクロヘプテンが挙げられ、好ましくは、 C_{4-6} シクロアルケンである。

C_{4-7} シクロアルカジエンとしては、2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエン等が挙げられ、好まし

くは、 C_{4-6} シクロアルカジエンである。

5 または6員芳香族複素環としては、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール（1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール）、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられ、好ましくは、6員含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）である。

3ないし7員非芳香族複素環としては、オキシラン、オキセタン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、ジオキソール、ジオキソラン、ジヒドロオキサジアゾール、ピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、ピラゾリン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロトリアゾール、テトラヒドロトリアゾール等が挙げられ、好ましくは、5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン）である。

[0145] 環Pで示される「さらに置換されていてもよい3ないし7員環」における「3ないし7員環」は、基 $-XC(R^{4a})(R^{4b})CH(R^3)-NH-R^1$ および $-YC(R^{5a})(R^{5b})-$ に加えて、置換可能な位置に1ないし9個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0146] 環Pは、好ましくは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{3-7} シクロアルカンまたは3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員芳香族複素環または3ないし7員非芳香族複素環）である。

[0147] 環Pは、より好ましくは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）または3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン））である。

[0148] 環Pは、さらに好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）または3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン））である。

[0149] 環Pは、さらにより好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）または3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン））である。

[0150] 環Pは、特に好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6}

シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）、ピリジンまたはピペリジンである。

[0151] 環Qは、さらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示す。

環Qで示される「さらに置換されていてもよい5または6員芳香環」における「5または6員芳香環」としては、ベンゼン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール（1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール）、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられ、中でも、6員芳香環（例、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン）が好ましく、ベンゼン、ピリジンが特に好ましい。

[0152] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい5または6員芳香環」における「5または6員芳香環」は、基-O-R⁶および-C(R^{5a})(R^{5b})Yーに加えて、置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0153] 環Qで示される「さらに置換されていてもよい5または6員芳香環」における「5または6員芳香環」のさらなる置換基は、好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）である。

[0154] 環Qは、好ましくは、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (b) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、
- (c) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(d) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イソオキサゾール）である。

環 Q は、より好ましくは、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(c) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）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）、および

(d) シアノ基、

から選ばれる 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジンまたはイソオキサゾールである。

[0155] 化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0156] [化合物 A]

R^1 が、

(1) $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよいアミノ基である。）で表される基；または

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環基；

であり；

R^3 が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が、独立して、水素原子、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

R^6 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

Xが、O、CO、 $CR^{7a}R^{7b}$ (R^{7a} および R^{7b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である）、 NR^{7c} (R^{7c} は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である）、S、SOまたは $S(O)_2$ であり；

Yが、O、COまたは $CR^{8a}R^{8b}$ (R^{8a} および R^{8b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である）であり；

環Pが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{3-7} シクロアルカン、5または6員芳香族複素環または3ないし7員非芳香族複素環であり；かつ

環Qが、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）でさらに置換されていてもよい6員芳香環（例、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン）である、化合物（I）。

[0157] [化合物B]

R^1 が、

(1) $-COR^2$ （式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）またはアミノ基である。）で表される基；または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）

であり；

R^3 が、1ないし3個の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（例、メチル、エチル）であり；

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が、共に水素原子であり；

R^6 が、1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい、1ないし3個の C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）であり

;

Xが、O、CO、 $CR^{7a}R^{7b}$ (R^{7a} および R^{7b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子) である)、 NR^{7c} (R^{7c} は、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である)、S、SOまたは $S(O)_2$ であり;

Yが、O、COまたは $CR^{8a}R^{8b}$ (R^{8a} および R^{8b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子) である) であり;

環Pが、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) およびハロゲン原子 (例、フッ素原子) から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン (好ましくは、シクロヘキサン)、5または6員 (好ましくは6員) 含窒素芳香族複素環 (好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン)、または5または6員 (好ましくは6員) 含窒素非芳香族複素環 (好ましくは、ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、特に好ましくは、ペペリジン) であり;かつ

環Qが、1ないし4個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) でさらに置換されていてもよいベンゼンである、化合物(I)。

[0158] [化合物C]

R^1 が、

(1) $-COR^2$ (式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) またはアミノ基である。) で表される基;または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい5員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル)

であり;

R^3 が、1ないし3個の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 (例、メチル、エチル) であり;

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり;

R^{5a} および R^{5b} が、共に水素原子であり；

R^6 が、

(a) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし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（例、メチル、エチル、プロピル）であり；

Xが、O、CO、 $CR^{7a}R^{7b}$ （ R^{7a} および R^{7b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である）、 NR^{7c} （ R^{7c} は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である）、S、SOまたは $S(O)_2$ であり；

Yが、O、COまたは $CR^{8a}R^{8b}$ （ R^{8a} および R^{8b} は、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である）であり；

環Pが、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロヘキサン）、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン）であり；かつ

環Qが、1ないし4個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンである、化合物（I）。

[0159] [化合物D]

R^1 が、

(1) $-COR^2$ （式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）またはアミノ基である。）で表される基；または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい

5員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）

であり；

R^3 が、1ないし3個の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（例、メチル、エチル）であり；

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が、共に水素原子であり；

R^6 が、

(a) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし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（例、メチル、エチル、プロピル）であり；

Xが、O、CO、 $CR^{7a}R^{7b}$ （ R^{7a} および R^{7b} は、水素原子である）、 NR^{7c} （ R^{7c} は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である）、S、SOまたは $S(O)_2$ であり；

Yが、O、COまたは $CR^{8a}R^{8b}$ （ R^{8a} および R^{8b} は、水素原子である）であり；

環Pが、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロヘキサン）、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン）であり；かつ

環Qが、1ないし4個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）でさら

にそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンである、化合物 (I)。

[0160] [化合物E]

R¹が、

(1) $-\text{COR}^2$ (式中、R²が、水素原子、C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基 ; または

(2) 置換されていてもよい5員の芳香環複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) ;

であり ;

R³が、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル) であり ;

R^{4a}およびR^{4b}が、共に水素原子であり ;

R^{5a}およびR^{5b}が、共に水素原子であり ;

R⁶が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル) 、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基 (好ましくは、4ないし7員 (好ましくは5または6員) の非芳香族複素環基 (例、テトラドロフリル)) 、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 7 個（好ましくは 1 ないし 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（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル）であり；

X が、O、CO、 CH_2 、 NR^{7c} （ R^{7c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である）、S、SO または $S(O)_2$ であり；

Y が、O、CO または CH_2 であり；

環 P が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）または 3 ないし 7 員複素環（好ましくは、5 または 6 員（好ましくは 6 員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または 5 または 6 員（好ましくは 6 員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン））であり；かつ

環 Q が、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (b) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (c) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）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）、および
- (d) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イソオキサゾール）である、化合物 (I)。

[0161] [化合物 F]

R^1 が、

(1) $-\text{COR}^2$ (式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいアミノ基である。) で表される基 ; または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい5員の芳香環複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) ;

であり ;

R^3 が、1ないし3個の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 (例、メチル、エチル) であり ;

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり ;

R^{5a} および R^{5b} が、共に水素原子であり ;

R^6 が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル) 、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基 (好ましくは、4ないし7員 (好ましくは5または6員) の非芳香族複素基 (例、テトラドロフリル)) 、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる1ないし7個 (好ましくは1ないし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 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル) であり ;

X が、 O 、 CO 、 CH_2 、 NR^{7c} (R^{7c} は、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

である)、S、SOまたはS(O)₂であり;

Yが、O、COまたはCH₂であり;

環Pが、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、およびC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1ないし4個(好ましくは1ないし3個)の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、C₄₋₆シクロアルカン(好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン)または3ないし7員複素環(好ましくは、5または6員(好ましくは6員)含窒素芳香族複素環(好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン)、または5または6員(好ましくは6員)含窒素非芳香族複素環(好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン))であり;かつ

環Qが、

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b) 1ないし5個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)、

(c) 1ないし5個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(d) シアノ基

から選ばれる1ないし4個(好ましくは1ないし3個)の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環(例、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イソオキサゾール)である、化合物(I)。

[0162] [化合物G]

R¹が、

(1) -COR²(式中、R²が、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、または1ないし2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよいアミノ基である。)で表される基;または

(2) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい

5員の芳香環複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）；

であり；

R^3 が、1ないし3個の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（例、メチル、エチル）であり；

R^{4a} および R^{4b} が、共に水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が、共に水素原子であり；

R^6 が、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基（好ましくは、4ないし7員（好ましくは5または6員）の非芳香族複素環基（例、テトラドロフリル））、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし7個（好ましくは1ないし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（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル）であり；

Xが、O、CO、 CH_2 、 NR^{7c} （ R^{7c} は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である）、S、SOまたは $S(O)_2$ であり；

Yが、Oであり；

環Pが、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）の置換基

でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{4-6} シクロアルカン（好ましくは、シクロブタン、シクロヘキサン）または3ないし7員複素環（好ましくは、5または6員（好ましくは6員）含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、特に好ましくは、ピリジン）、または5または6員（好ましくは6員）含窒素非芳香族複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、特に好ましくは、ピペリジン））であり；かつ

環Qが、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (b) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (c) 1ないし5個のハロゲン原子（例、フッ素原子）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）、および
- (d) シアノ基

から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環（例、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イソオキサゾール）である、化合物（I）。

[0163] [化合物H]

N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド；

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド；または

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド。

[0164] 式（I）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ま

しく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0165] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0166] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0167] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0168] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0169] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0170] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0171] 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物である。

[0172] 化合物（I）のプロドラッグとしては、
化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化

物（例、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－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert－ブチル化された化合物）；

化合物（１）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（１）のヒドロキシ基がアセチル化、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、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（１）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、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、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－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）；

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

[0173] また、化合物（１）のプロドラッグは、廣川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式（１）で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

[0174] また、化合物（１）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。

さらに、化合物（１）は、水和物であっても、非水和物であっても、無溶媒和物であっても、溶媒和物であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H (D) に変換した重水素変換体も、化合物 (I) に包含される。

さらに、化合物 (I) は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0175] 化合物 (I) またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0176] ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0177] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0178] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0179] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハ

ロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0180] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0181] 溶剤の好適な例としては、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、綿実油が挙げられる。

[0182] 溶解補助剤の好適な例としては、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、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0183] 懸濁化剤の好適な例としては、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が挙げられる。

[0184] 等張化剤の好適な例としては、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、ブドウ糖が挙げられる。

[0185] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0186] 防腐剤の好適な例としては、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

ビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0187] 着色剤の好適な例としては、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）が挙げられる。

[0188] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0189] 本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、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、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0190] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0191] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

- [0192] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。
- [0193] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。
- [0194] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。
- [0195] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- [0196] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0197] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。
- [0198] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子

が挙げられる。

[0199] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0200] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、肺毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0201] 本発明化合物は、優れたACC（アセチル-CoAカルボキシラーゼ）阻害作用を有する。ここで、ACCとしては、例えば、肝臓、脂肪組織、膵臓特異的アイソザイム（ACC1）；筋肉特異的アイソザイム（ACC2）が挙げられる。

また本発明化合物は、代謝安定性に優れ、例えば、化合物の半減期が長い、生体内で代謝され難い等の利点を有する。

本発明化合物はACC2選択性を有し、特に本発明の実施例化合物はACC2高選択性を有する。

さらに本発明化合物は、体内動態（例、経口吸収性、バイオアベイラビリティ）に優れている。

[0202] 本発明化合物は、肥満症、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、メタボリックシンドローム（高トリグリセライド（TG）血症、低HDLコレステロール（HDL-C）血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態）、筋肉減少症、または癌等の予防・治療剤として用いることができる。

[0203] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

[0204] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上、75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl未満または75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0205] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHO（世界保健機構）から、新たな判定基準が報告されている。

[0206] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上を示す状態である。

[0207] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl未満であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl以上200 mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl以上126 mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

[0208] 本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0209] 本発明化合物は体重増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および／または高脂血症等の生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多または栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン等の P P A R γ アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤等）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満症に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満症とは、日本人では B M I (ボディー・マス・インデックス：体重 (k g) $\div$ [身長 (m)]²) が 2 5 以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人では B M I が 3 0 以上（WHOの基準による）と定義される。

[0210] 本発明化合物は、代謝症候群（メタボリックシンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管系疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管系疾患を予防するために極めて重要である。

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高 T G または低 H D L）、高血圧のうち 2

つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999)。米国の虚血性心疾患の管理指標であるNational Cholesterol Education Program のAdult Treatment Panel IIIの判定基準によれば、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常のうち3つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001)。

[0211] 本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む））、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症の予防・治療剤としても用いることができる。

[0212] 更に、本発明化合物は、種々の癌（なかでも乳癌（例えば、浸潤性乳管癌

、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌等）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌等）、膵癌（例えば、膵管癌等）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌等）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫等）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、大腸癌（例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍等）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍等）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌等）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫等）、神経鞘腫、肝臓癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌等）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌等）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍等）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌等）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌等）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫等）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍等）、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病等）等）の予防・治療剤としても用いることができる。

[0213] 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

[0214] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の肥満患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0215] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらの併用薬剤は低分子化合物であってもよく、また高分子のタンパク質、ポリペプチド、抗体、ワクチン等であってもよい。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。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0216] 併用薬剤の投与量は、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、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0217] 糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、メタグリダセン(Metaglidasen)、AMG-131、バラグリタゾン (Balaglitazone)、MBX-2044、リボグリタゾン (Rivoglitazone)、アレグリタザール (Aleglitazar)、チグリタザール (Chiglitazar)、ロベグリタゾン (Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物)、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはその

塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン(Alogliptin)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、GPR40アゴニスト（例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物）、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド(Liraglutide)、エキセナチド(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬）、SGLT2(sodium-glucose cotransporter 2)阻害剤（例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941）、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物）、GIP(Glucose-dependent insulino-tropic peptide)等が挙げられる。

[0218] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201）、リドレスタット）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロマイド（ALT766）、ALT-711、EX0-226、ピリドリノ（Pyridorin）、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0219] 高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはその塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritol）、ナイアスパン（niaspan））、イコサペント酸エチル、植物ステロ-

ル（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)）、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、CETP阻害剤（例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib)）、 ω -3脂肪酸製剤（例、 ω -3-acid ethyl esters 90）等が挙げられる。

[0220] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シルニジピン等）、 β ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロロール）、クロニジン等が挙げられる。

[0221] 抗肥満剤としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925またはW001/87834に記載の化合物）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット(cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻

害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ B阻害（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GF T-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodusquemine））、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体））、ナルトレキソン塩酸塩徐放製剤とブプロピオン塩酸塩徐放製剤の合剤、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0222] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0223] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリ

ンナトリウム(dalteparinsodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(argatroban)、ダビガトラン(dabigatran))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)、プラスグレル(prasugrel)、E5555、SHC530348)、FXa阻害薬(例、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物)等が挙げられる。

[0224] 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、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。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- 1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- 2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- 3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- 4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異

なる投与経路での同時投与、

5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、または逆の順序での投与）等が挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

[0225] 以下、本発明化合物の製造法について説明する。

化合物(1)、(1-1)、(1-2)および(1-3)の製造法の例として、代表的な製造法を以下に述べるが、製造法はこれらに限定されない。化合物(1)、(1-1)、(1-2)および(1-3)は下記の反応式1～4で示される方法またはそれに準じた方法等により製造することもできる。なお、化合物(1-1)、(1-2)および(1-3)はすべて化合物(1)に包含される。

[0226] 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、前述の式(1)で示される化合物の塩として例示したものが用いられる。

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、またはそれに準ずる方法に従って製造することもできる。

[0227] 各反応の生成物は反応混合物のまま、または粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーおよびHPLC等の分離手段により精製することができる。また、生成物が立体異性体の混合物である場合、ジアステレオマー塩法、クロマトグラフィー、HPLCあるいはSFC（超臨界流体クロマトグラフィー）等の分離手段により精製することができる。例えば、実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法等により行うことができる。

[0228] 各反応で用いる試薬類および反応剤類は、市販されている場合は市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法、ま

たは実施例に記載の方法に従って製造することもできる。例えば、実施例に記載の試薬類および反応剤類を用いることができる。

[0229] 特に明記している場合を除き、各反応の該溶媒は反応が進行する限り特に限定されず、反応に不活性な溶媒中、または無溶媒で行うことができ、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。例えば、実施例に記載の溶媒を用いることができる。

特に明記している場合を除き、各反応で用いる試薬類および反応剤類の当量は、各反応の基質に対し、0.001当量～100当量である。例えば、実施例に記載の試薬類および反応剤類の当量を用いることができる。

[0230] 特に明記している場合を除き、各反応の反応時間は通常5分～72時間である。例えば、実施例に記載の反応時間で行うことができる。

特に明記している場合を除き、各反応の反応温度は氷冷下から加熱還流下である。例えば、実施例に記載の反応温度で行うことができる。

[0231] 以下の反応式において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応等を行う場合、これらの反応は、自体公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)、第2版、アカデミックプレス社 (Academic Press Inc.)、1989年刊、または、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ：ア ガイド トゥー ファンクショナル プレパレーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations)、第2版、ワイリー-VCH社 (Wiley-VCH)、1999年刊等に記載の方法等が挙げられる。

[0232] 以下の各反応において、原料化合物がアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはスルファニル基を有する場合、これらの官能基に

ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの官能基に保護基を導入する反応を「保護反応」と記載し、保護基を除去する反応を「脱保護反応」と記載した。保護基の導入方法（保護反応）や保護基の除去方法（脱保護反応）は、自体公知の方法、例えば、グリーンズ プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Greene's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS)、第4版、ワイリー-インターサイエンス社 (Wiley-Interscience)、2006年刊等に記載の方法、または、実施例に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0233] 本明細書中、「アミノ基の保護基」としては、例えば、ホルミル基、 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、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）、置換 C_{7-10} アラルキル基（例、2, 4-ジメトキシベンジル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0234] 本明細書中、「カルボキシ基の保護基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0235] 本明細書中、「ヒドロキシ基の保護基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

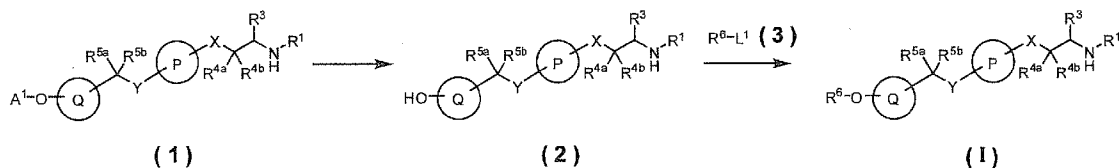
[0236] 本明細書中、「カルボニル基の保護基」としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

[0237] 本明細書中、「スルファニル基の保護基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）、等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0238] <反応式1>

[0239]

[化24]



[0240] (式中、A¹はヒドロキシ基の保護基、L¹はヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

[0241] 化合物(1)は、例えば、反応式5および8に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0242] 化合物(2)は、例えば、化合物(1)の脱保護反応によって製造することができる。

[0243] 化合物(3)がハライドまたはスルホナートの場合、化合物(1)は、例えば、化合物(2)と化合物(3)のアルキル化反応によって製造することができる。

アルキル化反応は、例えば、化合物(2)と化合物(3)を塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン)等)存在下、不活性溶媒(例えば、DMF(ジメチルホルムアミド)、アセトニトリル、THF(テトラヒドロフラン)、トルエン、水等)中で反応させることによって行われる。必要に応じて、相間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等)を用いてもよい。

化合物(3)がアルコールの場合、化合物(1)は、例えば、化合物(2)と化合物(3)の光延反応によって製造することができる。

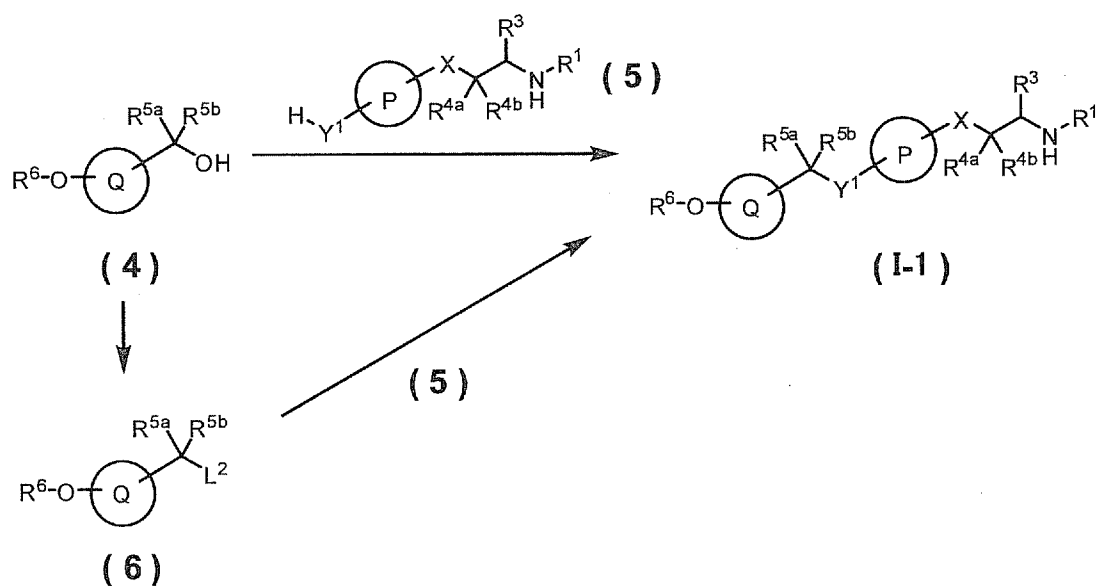
光延反応は、例えば、化合物(2)と化合物(3)をヒドロキシ基活性化剤(例えば、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィン、ADDP(1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピ

ペリジンとトリブチルホスフィン)等)存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、THF等)中で反応させることによって行われる。

[0244] 化合物(1)のXまたはYが酸化された硫黄原子である化合物、すなわちスルホン誘導体またはスルホキシド誘導体は、XまたはYが硫黄原子の化合物(1)の酸化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、第4版実験化学講座20(日本化学会編)、276ないし278頁、503項記載の方法またはそれに準じる方法等が用いられる。

[0245] <反応式2>

[0246] [化25]



[0247] (式中、Y¹は硫黄原子、酸素原子、または置換基R^{8c}で置換されていてもよい窒素原子を示し、L²はハロゲン原子、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

[0248] 化合物(5)は、例えば、反応式6、反応式9、反応式10および反応式11に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0249] 化合物(I-1)は、例えば、化合物(4)と化合物(5)の光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(4)と化合物(

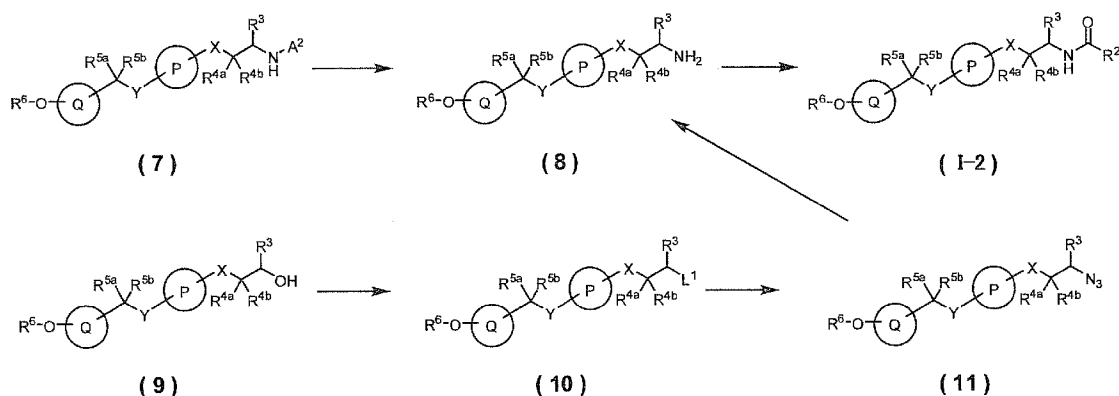
5) をヒドロキシ基活性化剤（例えば、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィン等）存在下、不活性溶媒（例えば、トルエン、THF等）中で反応させることによって行われる。

[0250] 化合物(6)は、例えば、化合物(4)のハロゲン化反応またはスルホニル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(4)とハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル、三臭化リン等）を不活性溶媒（例えば、THF、トルエン、ジエチルエーテル等）中で反応させることによって行われる。または、本反応は、例えば、化合物(4)とスルホニル化剤（例えば、塩化メタンスルホニル、塩化*p*-トルエンスルホニル等）を塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下、不活性溶媒（例えば、THF、トルエン、ジエチルエーテル等）中で反応させることによって行われる。

[0251] 化合物(I-1)は、例えば、化合物(5)と化合物(6)のアルキル化反応によって製造することもできる。本反応は、例えば、化合物(5)と化合物(6)を塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、DBU等）存在下、不活性溶媒（例えば、DMF、アセトニトリル、エタノール、THF、水等）中で反応させることによって行われる。必要に応じて、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等）を用いてもよい。

[0252] <反応式3>

[0253] [化26]



[0254] (式中、A²はアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

[0255] 化合物(7)は、例えば、反応式15および反応式16に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0256] 化合物(8)は、例えば、化合物(7)の脱保護反応によって製造することができる。

[0257] 化合物(1-2)は、例えば、化合物(8)のアシル化反応によって製造することができる。上記「アシル化反応」には、例えば、アミド誘導体、カルバマート誘導体またはウレア誘導体の合成反応等が含まれる。本反応は、例えば、化合物(8)とアシル化剤を不活性溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF等)中で反応させることによって行われる。アシル化剤としては、カルボン酸、カルボン酸の反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等)、二炭酸エステル、クロロギ酸エステル、イソシアン酸エステル、カルバモイルクロリド誘導体等が挙げられる。必要に応じ、脱水縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、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(WSC)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)等)、添加剤(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等)、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等)存在下に反応を行ってもよい。

[0258] 化合物(9)は、例えば、反応式4、反応式7および反応式14に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0259] 化合物(10)は、例えば、化合物(9)のハロゲン化またはスルホニル化反応により製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物

(6) を製造する方法と同様に行われる。

[0260] 化合物 (11) は、例えば、化合物 (10) のアジド化反応により製造することができる。

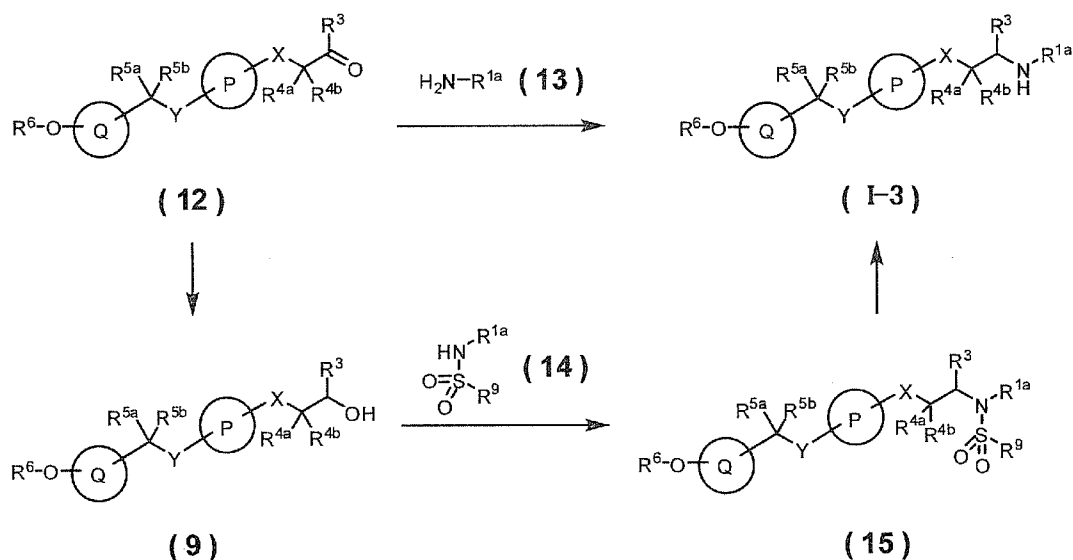
本反応は、例えば、化合物 (10) とアジ化物 (例えば、アジ化ナトリウム、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、アジ化トリメチルシリル等) を不活性溶媒 (例えば、DMF、アセトニトリル、THF等) 中、通常、0℃ないし150℃で5分間ないし72時間反応させることによって行われる。必要に応じ、塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン、DBU等) 存在下に反応を行ってもよい。

[0261] 化合物 (8) は、例えば、化合物 (11) の還元反応によって製造することもできる。

本反応は、例えば、化合物 (11) を金属触媒 (例えば、パラジウム-炭素、酸化白金等) および水素源 (例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等) 存在下、不活性溶媒 (例えば、エタノール、メタノール、酢酸エチル、THF等) 中で反応させることによって行うことができる。また、本反応は、例えば、化合物 (11)、トリフェニルホスフィンおよび水を不活性溶媒 (例えば、THF等) 中で反応させることによっても行うことができる。

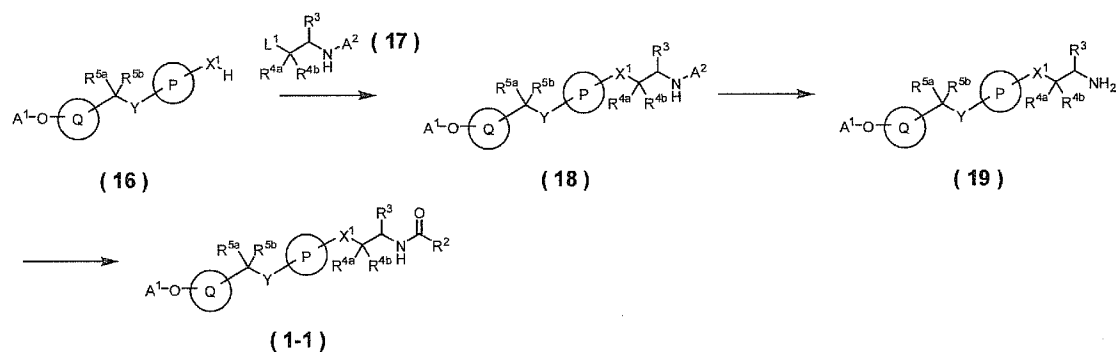
[0262] <反応式4>

[0263] [化27]



- [0264] (式中、 R^{1a} および R^9 は、独立して、置換されていてもよい5または6員芳香環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)
- [0265] 化合物(12)は、例えば、反応式7に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。
- [0266] 化合物(1-3)は、例えば、化合物(12)と化合物(13)の還元アミノ化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(12)と化合物(13)を還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、デカボラン等)存在下、不活性溶媒(例えば、メタノール、THF、ジクロロエタン、ジクロロメタン等)中で反応させることによって行われる。
- [0267] 化合物(9)は、例えば、化合物(12)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(12)を還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、エタノール、メタノール、トルエン、THF、酢酸等)中で反応させることによって行われる。
- [0268] 化合物(15)は、例えば、化合物(9)と化合物(14)の光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(9)と化合物(14)をヒドロキシ基活性化剤(例えば、シアノメチレントリー n -ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィン等)存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、THF等)中で反応させることによって行われる。
- [0269] 化合物(1-3)は、例えば、化合物(15)の脱スルホニル化反応によって製造することもできる。本反応は、例えば、化合物(15)と塩基(例えば、トリエチルアミン、水酸化リチウム二水和物等)および有機メルカプタン類(例えば、スルファニル酢酸等)存在下、不活性溶媒(例えば、THF、ジクロロメタン、DMF等)中で反応させることによって行われる。
- [0270] <反応式5>

[0271] [化28]



[0272] (式中、 X^1 は硫黄原子、酸素原子、または置換基 R^{7c} で置換されていてもよい窒素原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(1-1)は化合物(1)に包含される。)

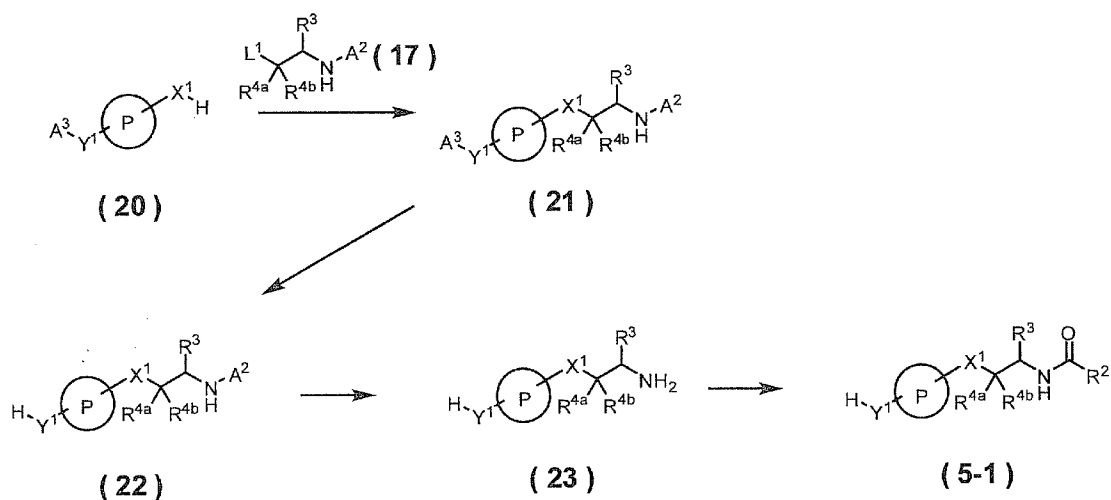
[0273] 化合物(18)は、例えば、化合物(16)と化合物(17)のアルキル化または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

[0274] 化合物(19)は、例えば、化合物(18)の脱保護反応によって製造することができる。

[0275] 化合物(1-1)は、例えば、化合物(19)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の(1-2)を製造する方法と同様にして行われる。

[0276] <反応式6>

[0277] [化29]



[0278] (式中、 A^3 はヒドロキシ基、アミノ基またはスルファニル基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(5-1)は化合物(5)に包含される。)

[0279] 化合物(21)は、例えば、化合物(20)と化合物(17)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様に行われる。

[0280] 化合物(22)は、例えば、化合物(21)の脱保護反応によって製造することができる。

[0281] 化合物(23)は、例えば、化合物(22)の脱保護反応によって製造することができる。

[0282] 化合物(5-1)は、例えば、化合物(23)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の化合物(1-2)を製造する方法と同様に行われる。

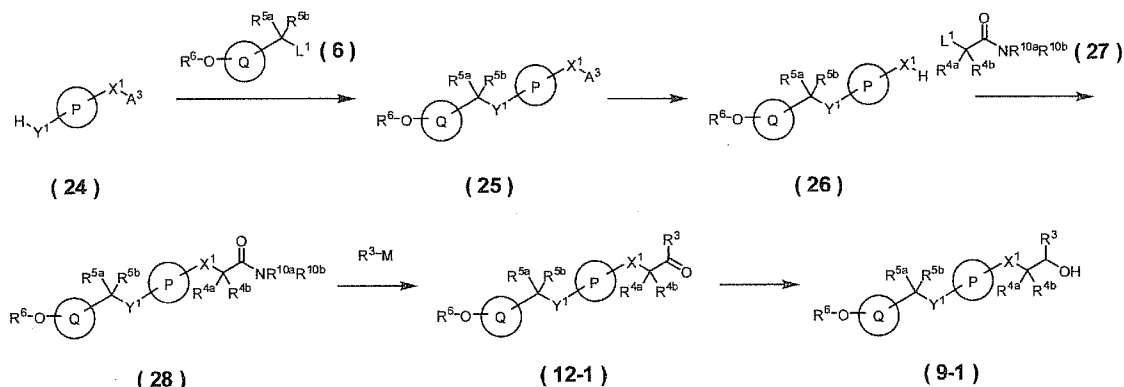
[0283] 必要に応じ、反応式6に記載の方法(A^2 および A^3 の脱保護反応およびアシル化反応)の順序を変えて行うことによって化合物(5-1)を製造することができる。

[0284] 化合物(21)、化合物(22)、化合物(23)または化合物(5-1)の環Pが芳香環 P^1 (置換されていてもよい5員および6員芳香環)の場合、芳香環 P^1 の還元反応によって対応する飽和環 P^2 (置換されていてもよい5員および6員飽和環)を有する化合物を製造することができる。本反応は、例えば、化合物(21)、化合物(22)、化合物(23)または化合物(5-1)を金属触媒(例えば、ロジウム-炭素、パラジウム-炭素、酸化白金等)および水素源(例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、エタノール、メタノール、酢酸、THF等)中で反応させることによって行われる。水素源として水素ガスを用いる場合、通常、水素圧は1気圧ないし10気圧である。

[0285] <反応式7>

[0286]

[化30]



[0287] (式中、 R^3-M は有機金属試薬を示し、 R^{10a} および R^{10b} は、独立して、置換基を示し、 R^{10a} および R^{10b} は互いに結合して環を形成してもよい。その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(9-1)は化合物(9)に、化合物(12-1)は化合物(12)に包含される。)

[0288] 化合物(25)は、例えば、化合物(24)と化合物(6)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

[0289] 化合物(26)は、例えば、化合物(25)の脱保護反応によって製造することができる。

[0290] 化合物(26)は、例えば、反応式12に記載の方法または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

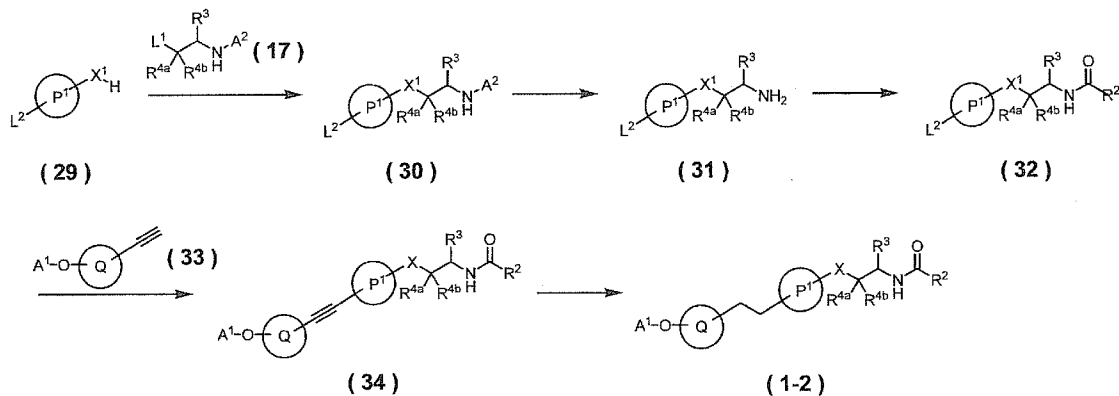
[0291] 化合物(28)は、例えば、化合物(26)と化合物(27)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

[0292] 化合物(12-1)は、例えば、化合物(28)と有機金属試薬 R^3-M の置換反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(28)と有機金属試薬 R^3-M (例えば、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、メチルリチウム等)を不活性溶媒(例えば、トルエン、THF、ジエチルエーテル等)中、通常、 -78°C ないし 100°C で反応させることによって行われる。

[0293] 化合物(9-1)は、例えば、化合物(12-1)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式4の化合物(9)を製造する方法と同様に行われる。

[0294] <反応式8>

[0295] [化31]



[0296] (式中、 P^1 は置換されていてもよい5員および6員芳香環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(1-2)は化合物(1)に包含される。)

[0297] 化合物(30)は、例えば、化合物(29)と化合物(17)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様に行われる。

[0298] 化合物(31)は、例えば、化合物(30)の脱保護反応によって製造することができる。

[0299] 化合物(32)は、例えば、化合物(31)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の化合物(1-2)を製造する方法と同様に行われる。

[0300] 化合物(34)は、例えば、化合物(32)と化合物(33)のカップリング反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(32)と化合物(33)を、金属触媒(例えば、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)およびヨウ化銅(I)等)および塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等)存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、THF、

DMF等)中、通常、不活性ガス(例えば、アルゴン、窒素等)雰囲気下で反応させることによって行われる。

[0301] 化合物(1-2)は、例えば、化合物(34)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(34)を金属触媒(例えば、ロジウム-炭素、パラジウム-炭素、酸化白金等)および水素源(例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、エタノール、メタノール、酢酸、THF等)中で反応させることによって行われる。水素源として水素を用いる場合、通常、水素圧は1気圧ないし10気圧である。必要に応じ、金属触媒は化合物(34)と同量(重量)以上用いられる。

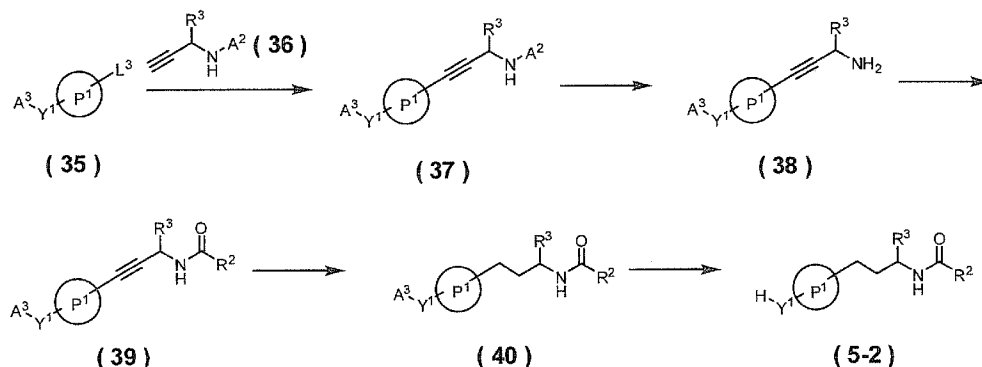
[0302] 必要に応じ、反応式8に記載の方法(A²の脱保護反応、アシル化反応、カップリング反応および還元反応)の順序を変えて行うことによっても化合物(1-2)を製造することができる。

[0303] 化合物(30)、化合物(31)、化合物(32)、化合物(34)または化合物(1-2)から芳香環P¹の還元反応により、対応する飽和環P²(置換されていてもよい5員および6員飽和環)を有する化合物を製造することができる。本反応は、例えば、化合物(30)、化合物(31)、化合物(32)、化合物(34)または化合物(1-2)を金属触媒(例えば、ロジウム-炭素、パラジウム-炭素、酸化白金等)および水素源(例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、エタノール、メタノール、酢酸、THF等)中で反応させることによって行われる。水素源として水素を用いる場合、通常、水素圧は1気圧ないし10気圧である。

[0304] <反応式9>

[0305]

[化32]



[0306] (式中、 L^3 はハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(5-2)は化合物(5)に包含される。)

[0307] 化合物(37)は、例えば、化合物(35)と化合物(36)のカップリング反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式8の化合物(34)を製造する方法と同様に行われる。

[0308] 化合物(38)は、例えば、化合物(37)の脱保護反応によって製造することができる。

[0309] 化合物(39)は、例えば、化合物(38)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の化合物(1-2)を製造する方法と同様に行われる。

[0310] 化合物(40)は、例えば、化合物(39)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式8の化合物(1-2)を製造する方法と同様に行われる。

[0311] 化合物(5-2)は、例えば、化合物(40)の脱保護反応によって製造することができる。

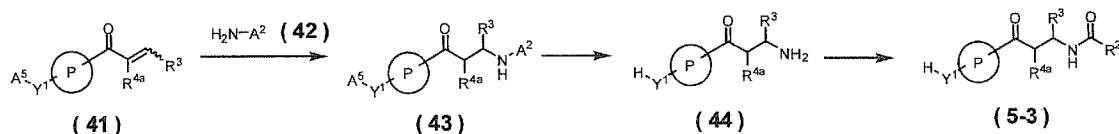
[0312] 必要に応じ、反応式9に記載の方法(A^2 および A^3 の脱保護反応、カップリング反応および還元反応)の順序を変えて行うことによっても化合物(5-2)を製造することができる。

[0313] 化合物(37)、化合物(38)、化合物(39)、化合物(40)または化合物(5-2)から芳香環 P^1 の還元反応により、対応する飽和環 P^2 (置換されていてもよい5員および6員飽和環)を有する化合物を製造するこ

とができる。本反応は、例えば、化合物（３７）、化合物（３８）、化合物（３９）、化合物（４０）または化合物（５－２）を金属触媒（例えば、ロジウム－炭素、パラジウム－炭素、酸化白金等）および水素源（例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等）存在下、不活性溶媒（例えば、エタノール、メタノール、酢酸、ＴＨＦ等）中で反応させることによって行われる。水素源として水素ガスを用いる場合、通常、水素圧は１気圧ないし１０気圧である。

[0314] <反応式１０>

[0315] [化33]



[0316] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物（５－３）は化合物（５）に包含される。)

[0317] 化合物（４３）は、例えば、化合物（４１）と化合物（４２）の付加反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物（４１）と化合物（４２）を不活性溶媒（例えば、エタノール、メタノール、ＴＨＦ等）中で反応させることによって行われる。必要に応じ、金属塩類（例えば、硝酸ビスマス等）存在下で行われる。

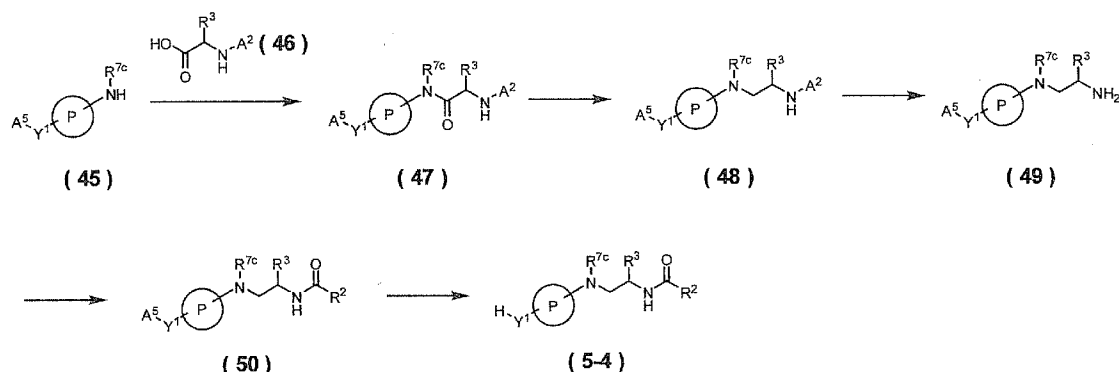
[0318] 化合物（４４）は、例えば、化合物（４３）の脱保護反応によって製造することができる。

[0319] 化合物（５－３）は、例えば、化合物（４４）のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式３の化合物（１－２）を製造する方法と同様にして行われる。

[0320] <反応式１１>

[0321]

[化34]



[0322] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(5-4)は化合物(5)に包含される。)

[0323] 化合物(47)は、例えば、化合物(45)と化合物(46)のアミド化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(45)と化合物(46)を、脱水縮合剤(例えば、WSC、HATU等)および添加剤(例えば、HOBt等)存在下、不活性溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF等)中で反応させることによって行われる。必要に応じ、化合物(46)をカルボン酸の反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等)に変換した後に用いてもよい。また、必要に応じ、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等)存在下に反応を行ってもよい。

[0324] 化合物(48)は、例えば、化合物(47)の還元反応によって製造することができる。

本反応は、例えば、化合物(47)を還元剤(例えば、ボラン、水素化アルミニウムリチウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、THF等)中で反応させることによって行われる。

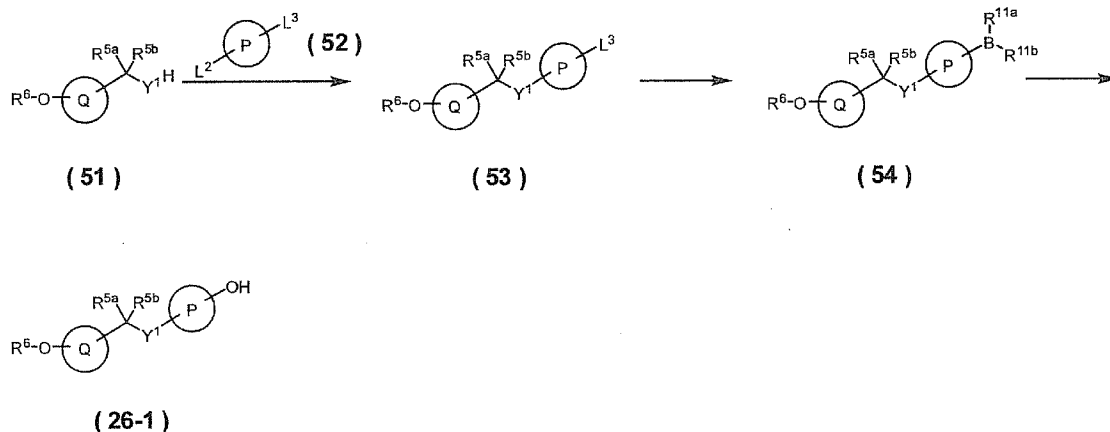
[0325] 化合物(49)は、例えば、化合物(48)の脱保護反応によって製造することができる。

[0326] 化合物(50)は、例えば、化合物(49)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の化合物(1-2)を製造する方法と同様にして行われる。

[0327] 化合物(5-4)は、例えば、化合物(50)の脱保護反応によって製造することができる。

[0328] <反応式12>

[0329] [化35]



[0330] (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、水酸基または置換基を示し、これらは互いに結合して環を形成してもよい。各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(26-1)は化合物(26)に包含される。)

[0331] 化合物(53)は、例えば、化合物(51)と化合物(52)の求核置換反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(51)と化合物(52)を、塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等)存在下、不活性溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF等)中で反応させることによって行われる。

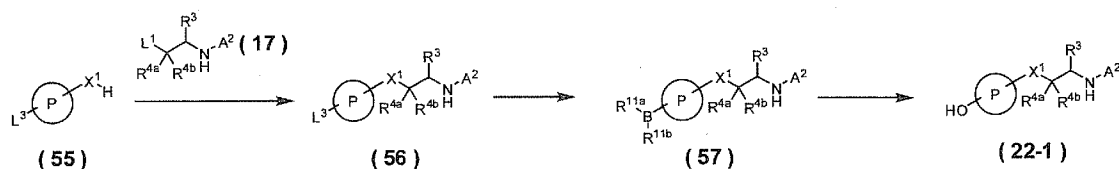
[0332] 化合物(54)は、例えば、化合物(53)のホウ素化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(53)を不活性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、トルエン、THF等)中でアルキル金属類(例えば、ブチリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等)によってハロゲン原子を金属原子に変換した後に、有機ホウ素化合物(例えば、トリメトキシボラン等)と、通常、 -100°C ないし 100°C で反応させることによって行われる。

[0333] 化合物(26-1)は、例えば、化合物(54)のホウ素原子の酸化反応

によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物（５４）を酸化剤（例えば、酸素、過酸化水素、*m*-クロロ過安息香酸、過ホウ酸ナトリウム等）と不活性溶媒（例えば、水、ＴＨＦ等）中で反応させることによって行われる。必要に応じて、塩基（例えば、水酸化ナトリウム等）を用いてもよい。

[0334] <反応式 1 3>

[0335] [化36]



[0336] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物（２２－１）は化合物（２２）に包含される。)

[0337] 化合物（５６）は、例えば、化合物（５５）と化合物（１７）のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式２の化合物（１－１）を製造する方法と同様にして行われる。

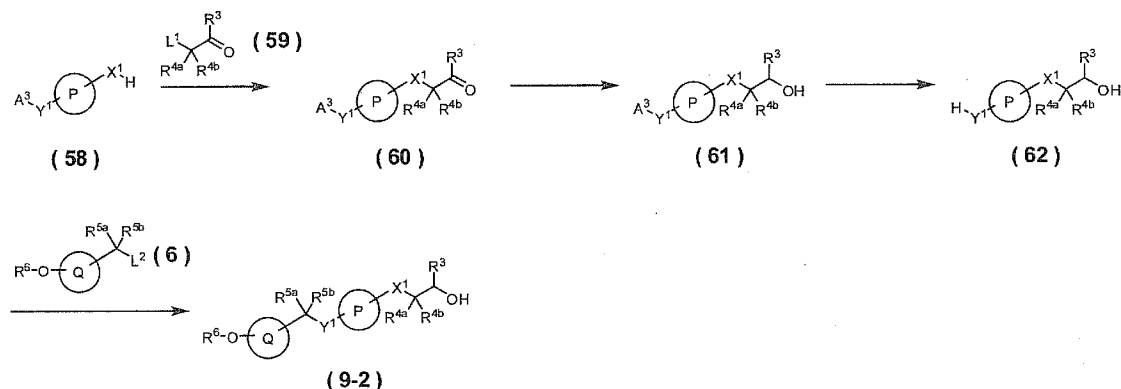
[0338] 化合物（５７）は、例えば、化合物（５６）のホウ素化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式１２の化合物（５４）を製造する方法と同様にして行われる。

[0339] 化合物（２２－１）は、例えば、化合物（５７）のホウ素原子の酸化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式１２の化合物（２６－１）を製造する方法と同様にして行われる。

[0340] <反応式 1 4>

[0341]

[化37]



[0342] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(9-2)は化合物(9)に包含される。)

[0343] 化合物(60)は、例えば、化合物(58)と化合物(59)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様に行われる。

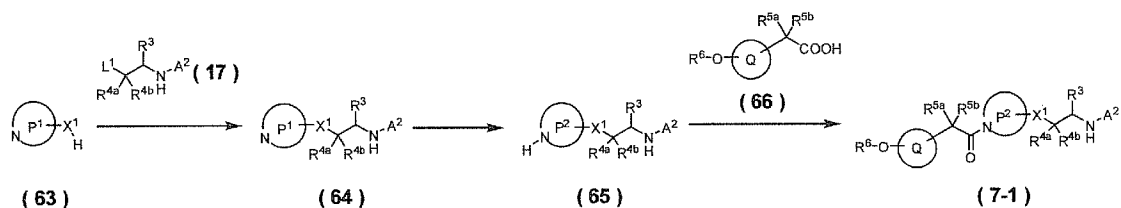
[0344] 化合物(61)は、例えば、化合物(60)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式4の化合物(9)を製造する方法と同様に行われる。

[0345] 化合物(62)は、例えば、化合物(61)の脱保護反応によって製造することができる。

[0346] 化合物(9-2)は、例えば、化合物(62)と化合物(6)のアルキル化反応によって製造することもできる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様に行われる。

[0347] <反応式15>

[0348] [化38]



[0349] (式中、環P²は置換されていてもよい5員および6員環の飽和環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(7-1)は化合物(7)

に包含される。)

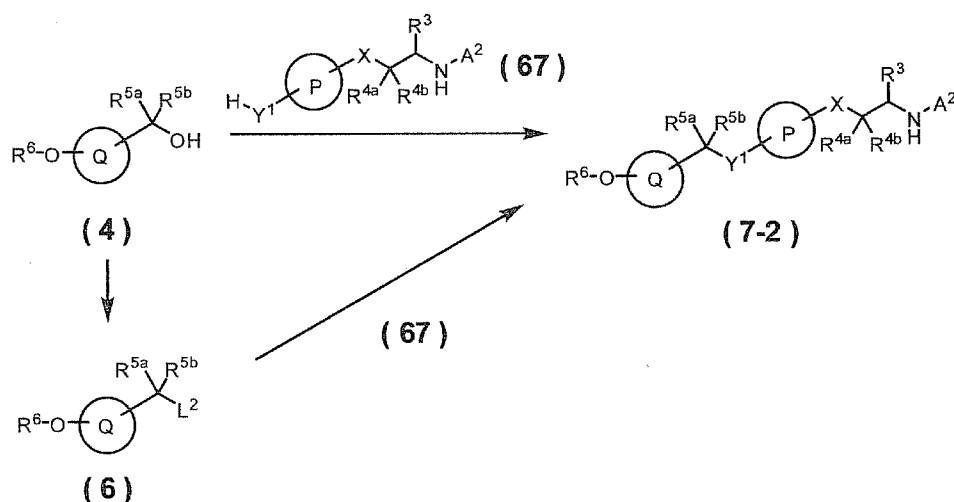
[0350] 化合物(64)は、例えば、化合物(63)と化合物(17)のアルキル化反応または光延反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式2の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

[0351] 化合物(65)は、例えば、化合物(64)の芳香環P'の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物(64)を金属触媒(例えば、ロジウム-炭素、パラジウム-炭素、酸化白金等)および水素源(例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム等)存在下、不活性溶媒(例えば、エタノール、メタノール、酢酸、THF等)中で反応させることによって行われる。水素源として水素ガスを用いる場合、通常、水素圧は1気圧ないし10気圧である。

[0352] 化合物(7-1)は、例えば、化合物(65)と化合物(66)のアミド化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式11の化合物(47)を製造する方法と同様にして行われる。

[0353] <反応式16>

[0354] [化39]



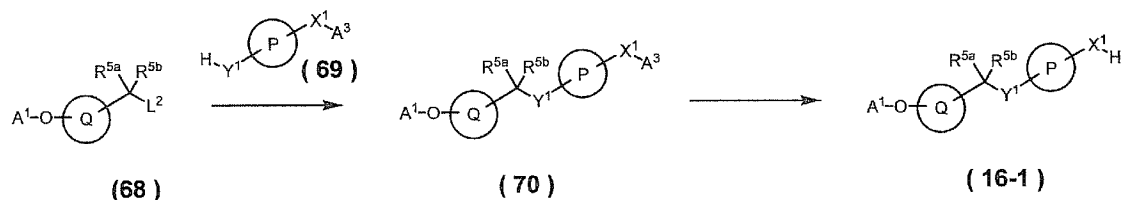
[0355] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(7-2)は化合物(7)に包含される。)

[0356] 化合物(7-2)は、例えば、化合物(4)と化合物(67)、または化合物(6)と化合物(67)のアルキル化反応または光延反応によって製造

することができる。本反応は、例えば、反応式 2 の化合物 (1-1) を製造する方法と同様に行われる。

[0357] <反応式 17>

[0358] [化40]



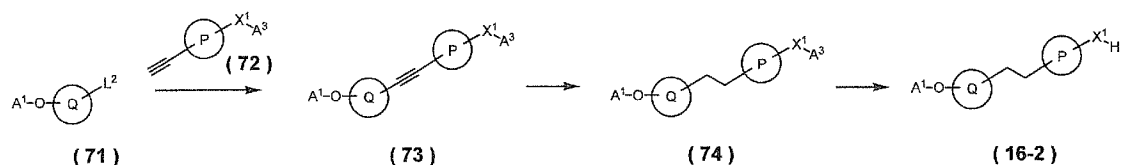
[0359] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物 (16-1) は化合物 (16) に包含される。)

[0360] 化合物 (70) は、例えば、化合物 (68) と化合物 (69) のアルキル化反応によって製造することもできる。本反応は、例えば、化合物 (68) と化合物 (69) を塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、DBU等) 存在下、不活性溶媒 (例えば、DMF、アセトニトリル、エタノール、THF、水等) 中で反応させることによって行われる。必要に応じて、相間移動触媒 (例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等) を用いてもよい。

[0361] 化合物 (16-1) は、例えば、化合物 (70) の脱保護反応によって製造することができる。

[0362] <反応式 18>

[0363] [化41]



[0364] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物 (16-2) は化合物 (16) に包含される。)

[0365] 化合物 (73) は、例えば、化合物 (71) と化合物 (72) のカップリ

ング反応によって製造することができる。本反応は、例えば、化合物（71）と化合物（72）を、金属触媒（例えば、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)およびヨウ化銅(I)等）および塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下、不活性溶媒（例えば、トルエン、THF、DMF等）中、通常、不活性ガス（例えば、アルゴン、窒素等）雰囲気下で反応させることによって行われる。

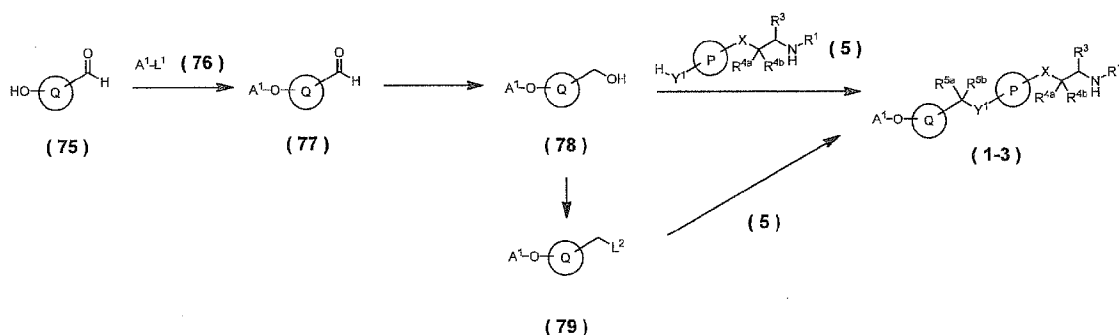
[0366] 化合物（74）は、例えば、化合物（73）の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式8の化合物（1-2）を製造する方法と同様にして行われる。

[0367] 化合物（16-2）は、例えば、化合物（74）の脱保護反応によって製造することができる。

[0368] 化合物（73）から化合物（16-2）に導く反応、すなわち還元反応および脱保護反応は同時に行っても、あるいは順序を変えて行っても、化合物（16-2）を製造することができる。

[0369] <反応式19>

[0370] [化42]



[0371] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物（1-3）は化合物（1）に包含される。)

[0372] 化合物（76）がハライドまたはスルホナートの場合、化合物（77）は、例えば、化合物（75）と化合物（76）のアルキル化反応によって製造することができる。アルキル化反応は、例えば、化合物（75）と化合物（76）を塩基（例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム

ム、DBU（1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン）等）存在下、不活性溶媒（例えば、DMF、アセトニトリル、THF、トルエン、水等）中で反応させることによって行われる。必要に応じて、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等）を用いてもよい。

化合物（76）がアルコールの場合、化合物（77）は、例えば、化合物（75）と化合物（76）の光延反応によって製造することができる。光延反応は、例えば、化合物（75）と化合物（76）をヒドロキシ基活性化剤（例えば、シアノメチレントリーn－ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィン、ADDPとトリブチルホスフィン等）存在下、不活性溶媒（例えば、トルエン、THF等）中で反応させることによって行われる。

[0373] 化合物（78）は、例えば、化合物（77）の還元反応によって製造することができる。本反応は、化合物（77）と金属水素化合物（例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム）、金属水素錯化合物（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ビス（2－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム）等の還元剤を不活性溶媒中（例えば、エタノール、メタノール、THF等）で反応させることによって行われる。

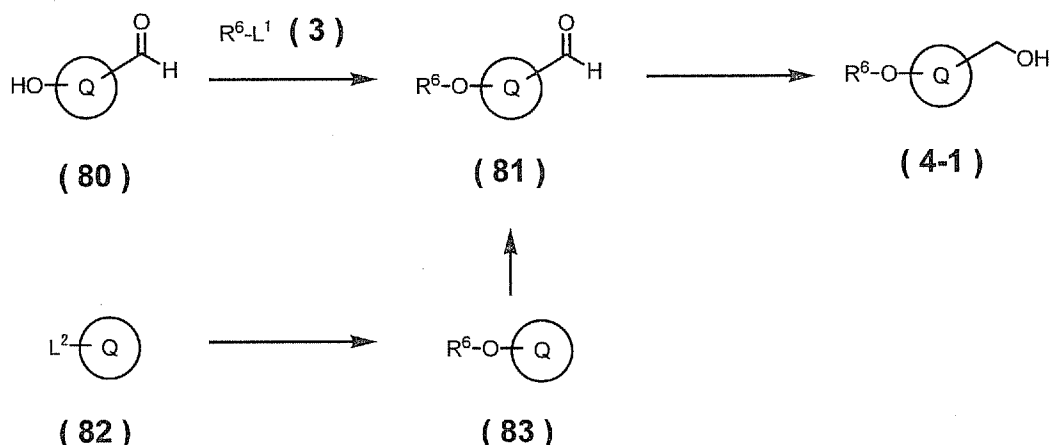
[0374] 化合物（1－3）は、例えば、化合物（78）を用いて、例えば、反応式2の化合物（4）から化合物（1－1）を製造する方法と同様にして行われる。

[0375] 化合物（79）は、例えば、化合物（78）を用いて、例えば、反応式2の化合物（4）から化合物（6）を製造する方法と同様にして行われる。

[0376] 化合物（1－3）は、例えば、化合物（79）を用いて、例えば、反応式2の化合物（6）から化合物（1－1）を製造する方法と同様にして行われる。

[0377] <反応式 20>

[0378] [化43]



[0379] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(4-1)は化合物(4)に包含される。)

[0380] 化合物(3)がハライドまたはスルホナートの場合、化合物(81)は、例えば、化合物(80)と化合物(3)のアルキル化反応によって製造することができる。アルキル化反応は、例えば、化合物(80)と化合物(3)を塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン)等)存在下、不活性溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、THF、トルエン、水等)中で反応させることによって行われる。必要に応じて、相間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等)を用いてもよい。

化合物(3)がアルコールの場合、化合物(81)は、例えば、化合物(80)と化合物(3)の光延反応によって製造することができる。光延反応は、例えば、化合物(80)と化合物(3)をヒドロキシ基活性化剤(例えば、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィン、ADDPとトリブチルホスフィン等)存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、THF等)中で反応させることによって行われる。

[0381] 化合物(4-1)は、例えば、化合物(81)の還元反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式19の化合物(77)から化合物(78)を製造する方法と同様に行われる。

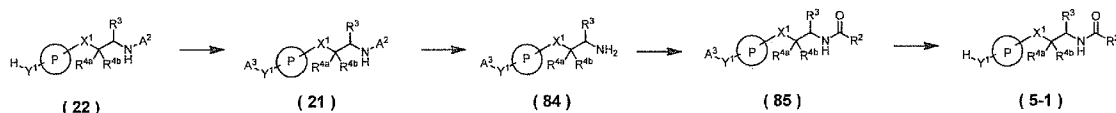
[0382] 化合物(83)は、例えば、化合物(82)のアルコキシ化反応によって製造することができる。アルコキシ化反応は、例えば、化合物(82)と化学式 R^6-OH で表されるアルコールを塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン)等)存在下、不活性溶媒(例えば、DMF、アセトニトリル、THF、トルエン、水等)中で反応させることによって行われる。必要に応じて、化学式 R^6-OH で表されるアルコールを化合物(82)より過剰に用いても、あるいは相間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等)を用いてもよい。

[0383] 化合物(81)は、例えば、化合物(83)のホルミル化反応によって製造することもできる。本反応は、例えば、化合物(83)を不活性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、トルエン、THF等)中でアルキル金属類(例えば、ブチルリチウム等)あるいは、金属アミド類(例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等)によって水素原子を金属原子に変換した後に、ホルミル化剤(例えば、DMF、ギ酸エチル等)を、通常 $-100^{\circ}C$ ないし $100^{\circ}C$ で反応させることによって行われる。

[0384] また、化合物(81)は、例えば、化合物(83)のビルスマイヤー反応によっても製造することができる。本反応は、例えば、化合物(83)、塩化ホスホリルおよびDMFを不活性溶媒(例えば、トルエン、THF等)中で、通常 $-100^{\circ}C$ ないし $150^{\circ}C$ で反応させることによって行われる。

[0385] <反応式21>

[0386] [化44]



[0387] (式中、各記号は前記と同意義を示す。なお、化合物(5-1)は化合物(5)に包含される。)

[0388] 化合物(21)は、例えば、化合物(22)の保護反応によって製造することができる。

[0389] 化合物(84)は、例えば、化合物(21)の脱保護反応によって製造することができる。

[0390] 化合物(85)は、例えば、化合物(84)のアシル化反応によって製造することができる。本反応は、例えば、反応式3の(1-2)を製造する方法と同様にして行われる。

[0391] 化合物(5-1)は、例えば、化合物(85)の脱保護反応によって製造することができる。

[0392] このようにして得られた化合物(1)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

[0393] 上記製造法により得られた化合物(1)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

[0394] 化合物(1)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(1)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(1)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(1)に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

[0395] 化合物(1)は、結晶であってもよい。

化合物(1)の結晶(以下、本発明の結晶と略記することがある)は、化合物(1)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造

することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

実施例

[0396] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0397] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

THF: テトラヒドロフラン

DMF: ジメチルホルムアミド

WSC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物

^1H NMR(プロトン核磁気共鳴スペクトル)はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager(商品名)などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

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。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO-d_6 : d_6 -ジメチルスルホキシド

^1H -NMR : プロトン核磁気共鳴

TFA : トリフルオロ酢酸

[0398] MS(マスペクトル)は、LC/MS(液体クロマトグラフ質量分析計)により測定した。イオン化法としては、ESI(ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化)法、または、APCI(Atomospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化)法を用いた。イオン化モードは、ポジティブモード(ESI+)とネガティブモード(ESI-)の両方、または一方を用い、いずれかのデータを記載した。データは実測値(found)を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基(-Boc)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基またはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、化合物によっては、フラグメントイオンとして、分子イオンピークにナトリウムイオン(+Na)が付加したピークが観測されることもある。また、水酸基(-OH)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、 H_2O が脱離したピークが観測されることも

ある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

旋光度($[\alpha]_D$)における試料濃度(c)の単位はg/100 mLである。

元素分析値(Anal.)は、計算値(Calcd)と実測値(Found)を記載した。

[0399] 実施例1

N-[(1S)-2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

[0400] A) (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート

tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(11.8 g)のピリジン(45 mL)溶液に氷冷下塩化4-メチルベンゼンスルホニル(12.8 g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1 M塩酸を加え、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(11.8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.40 (9H, s), 2.45 (3H, s), 3.74–4.12 (3H, m), 4.57 (1H, brs), 7.35 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0401] B) N-{(1S)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

水素化ナトリウム(60%油性, 2.16 g)のDMF(40 mL)懸濁液に4-(ベンジルオキシ)フェノール(8.99 g)のDMF(40 mL)溶液を滴下し、窒素雰囲気下0°Cで30分間攪拌した。反応混合物に、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート(14.8 g)のDMF(40 mL)溶液を氷冷下で滴下し、窒素雰囲気下85°Cで16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して得られた固体を酢酸エチル(70 mL)に溶解させ、4 M塩化水素

/酢酸エチル(100 mL)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をピリジン(100 mL)に溶解させ、無水酢酸(30 mL)を加え室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルを用いて洗浄した。得られた固体をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(THF)で精製して標題化合物(7.36 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.99 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz), 4.30–4.40 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.72 (1H, brs), 6.71–7.02 (4H, m), 7.28–7.49 (5H, m).

[0402] C) N-[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

水素雰囲気下、N-[(1S)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド(7.36 g)、10%パラジウム-炭素(50%含水、8.0 g)およびメタノール(120 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮して標題化合物(5.10 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.99 (3H, s), 3.79–3.98 (2H, m), 4.23–4.46 (1H, m), 4.67 (1H, brs), 5.71 (1H, brs), 6.67–6.87 (4H, m).

[0403] D) [4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロ安息香酸(5.00 g)のTHF(100 mL)溶液にボラン-THF錯体のTHF溶液(1.0 M, 54.7 mL)を氷冷下に加え、3時間攪拌した。反応混合物に水(100 mL)をゆっくり滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液をNHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して濃縮した。残渣をヘキサンで固化して、標題化合物(4.08 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.32–0.37 (2H, m), 0.62–0.68 (2H, m), 1.21–1.31 (1H, m), 1.66–1.70 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.58–6.69 (2H, m), 7.23–7.29 (1H, m).

[0404] E) N-[(1S)-2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

窒素雰囲気下、[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(8.68 g)のTHF(65 mL)溶液に塩化チオニル(3.88 mL)とDMF(1滴)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をDMF(25 mL)に溶解させた。この溶液を、N-[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(6.67 g)、炭酸カリウム(8.15 g)およびDMF(40 mL)の混合物に加え、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後、得られた固体を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(8.6 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.26–0.43 (2H, m), 0.56–0.73 (2H, m), 1.19–1.37 (4H, m), 1.98 (3H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.82–3.89 (1H, m), 3.89–3.98 (1H, m), 4.27–4.43 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.75 (1H, brs), 6.57–6.75 (2H, m), 6.76–6.97 (4H, m), 7.33 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

mp 113–116℃

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$: C, 68.20; H, 6.76; N, 3.62. Found: C, 68.27; H, 6.84; N, 3.50.

[0405] 実施例2

N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[0406] A) 1-(ブromoメチル)-2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン

[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール(1.00 g)、三臭化リン(0.532 mL)、およびトルエン(10 mL)の混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(1.00 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.24–0.39 (2H, m), 0.47–0.65 (2H, m), 1.12–1.28 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.72 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz)

[0407] B) 4-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル アセタート

4-ヒドロキシフェニル アセタート(8.68 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(10.0 g)およびトリフェニルホスフィン(22.45 g)のトルエン(200 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M, 45.1 mL)を滴下して、室温で16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後に、残渣をジエチルエーテル中で懸濁させ、沈殿物を濾過により除去した。濾液を濃縮した後に、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)および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)で精製して標題化合物(10.5 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.59–3.97 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.88–6.97 (2H, m), 6.99–7.08 (2H, m).

[0408] C) tert-ブチル[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

1 M水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を4-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル アセタート(6.00 g)のTHF(10 mL)/メタノール(10 mL)の混合溶液に室温に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後に、水で希釈してジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1 M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で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物(4.79 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 3

.58-3.71 (1H, m), 3.71-3.89 (2H, m), 6.60-6.69 (2H, m), 6.70-6.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.88 (1H, s).

[0409] D) tert-ブチル{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(5.0 g)および5%ロジウム-炭素(50%含水、1.0 g)のメタノール(200 mL)懸濁液を水素雰囲気下(5 気圧)60℃で5時間攪拌した。濾過により触媒を除去し、濾液を濃縮してtert-ブチル{(1S)-2-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートのトランス/シス混合物を得た。この混合物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)で精製して標題化合物(1.03 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.06-1.28 (4H, m), 1.37 (9H, s), 1.65-1.95 (4H, m), 3.08-3.24 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.34-3.67 (2H, m), 4.46 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0410] E) N-{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(1.0 g)を酢酸エチル(20 mL)に溶解させ、4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をピリジン(20 mL)に溶解させ、無水酢酸(0.345 mL)を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和食塩水で希釈した。有機層を分離し、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物(0.88 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-1.05 (3H, m), 1.06-1.27 (4H, m), 1.60-1.95 (7H, m), 3.02-3.24 (1H, m), 3.24-3.55 (3H, m), 3.70-3.89 (1H,

m), 4.48 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0411] F) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(217 mg)、1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン(556 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(34.2 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)、およびトルエン(10 mL)の混合物を100°Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製した後、得られた固体を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)し、標題化合物(86.0 mg)を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.22-0.38 (2H, m), 0.46-0.63 (2H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.43 (5H, m), 1.77 (3H, s), 1.80-2.03 (4H, m), 3.07-3.47 (4H, m), 3.72-3.90 (3H, m), 4.45 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz).

mp 85-86 °C

Anal. Calcd for C₂₂H₃₂NO₄Cl: C, 64.46; H, 7.87; N, 3.42. Found: C, 64.51; H, 7.88; N, 3.41.

[0412] 実施例3

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0413] A) 1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンゼン

三臭化リン(1.73 mL)を[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(3.0 g)のジエチルエーテル(50 mL)溶液に室温で滴下し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離して、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、シリカゲルショートカラム（酢酸エチル）に通した後、減圧下濃縮して標題化合物(4.00 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.19–0.41 (2H, m), 0.48–0.68 (2H, m), 1.13–1.36 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.67 (2H, s), 6.68–6.87 (2H, m), 7.24–7.59 (1H, m).

[0414] B) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンゼン(1.37 g)、N-{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(570 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(70 mg)およびトルエン(40 mL)の混合物を100°Cで15時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷した後、水およびジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。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)で精製した後、得られた固体を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)し、標題化合物(350 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.21–0.38 (2H, m), 0.48–0.67 (2H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08–1.38 (5H, m), 1.77 (3H, s), 1.80–1.96 (4H, m), 3.08–3.32 (4H, m), 3.71–3.92 (3H, m), 4.41 (2H, s), 6.61–6.85 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz).

mp 93–94 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{F}$: C, 67.15; H, 8.20; N, 3.56. Found: C, 67.10; H, 8.30; N, 3.54.

[0415] 実施例4

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素((1S)体と(1R)体のラセミ体)

[0416] A) trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキサノール

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(28.8 g)のジエチルエーテル(500 mL)溶液に三臭化リン(17.54 mL)を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルショートカラム(酢酸エチル)に通した後、減圧下濃縮した。得られた残渣(38.0 g)、trans-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキサノール(17.5 g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(2.58 g)、トルエン(500 mL)および50%水酸化ナトリウム水溶液(250 mL)の混合物を100℃で終夜攪拌した。放冷した後に、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(5.09 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27-0.34 (2H, m), 0.52-0.61 (2H, m), 1.07-1.29 (5H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.36-3.49 (1H, m), 3.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.61-6.88 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.9 Hz).

[0417] B) 1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オン

trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキサノール(4.5 g)およびカリウム tert-ブトキシド(5.15 g)のTHF(75 mL)懸濁液に4-(クロロアセチル)モルホリン(5.97 mL)を室温で加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し油状物(7.66 g)を得た。得られた油状物の一部(40 mg)のTHF(0.4 mL)溶液をメチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.0 M, 2.0 mL)に窒素雰囲気下室温で加え、室温で1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。有機層を水および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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物(24.6 mg)を得た。

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 349.0.

[0418] C) 1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オール

1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オン(1.07 g)をTHF(15 mL)/メタノール(7.5 mL)の混合溶液に溶解させた後水素化ホウ素ナトリウム(0.116 g)を加え、室温で3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、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(0.520 g)を得た。

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 351.1.

[0419] D) 1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素

1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オール(500 mg)およびトリエチルアミン(9.5 mL)のTHF(9.5 mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(0.165 mL)を室温に加え、2時間攪拌した。析出物を濾別し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣(645 mg)をDMF(4.7 mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(0.462 g)を室温に加え、80℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、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した後、減圧下濃縮した。得られた残渣(536 mg)およびトリフェニルホスフィン(520 mg)をTHF(3 mL)/水(1 mL)の混合溶媒に室温に加え、60℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および

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、減圧下濃縮した。得られた残渣(220 mg)およびトリエチルアミン(0.174 mL)のTHF(5 mL)溶液にイソシアナト(トリメチル)シラン(0.096 mL)を室温に加え、3時間攪拌した。攪拌後、再度イソシアナト(トリメチル)シラン(0.050 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、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)で精製して標題化合物(197 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 395.3.

[0420] 実施例5a

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素の光学活性体

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素の(1S)体と(1R)体のラセミ体(194 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=80:20)にて分取し、保持時間がより小さい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(69.0 mg)を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27-0.34 (2H, m), 0.52-0.61 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.12-1.34 (5H, m), 1.82-1.97 (4H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.63 (1H, s), 3.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, s), 5.38 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.70-6.81 (2H, m), 7.24-7.34 (1H, m).

mp 142-143 °C

Anal. Calcd for C₂₁H₃₁N₂O₄F: C, 63.94; H, 7.92; N, 7.10. Found: C, 63.85; H, 8.01; N, 7.08.

保持時間 6.802 分

光学純度 >99.9%ee.

[0421] 実施例5b

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素の光学活性体

実施例5aと同様にして、1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素の(1S)体と(1R)体のラセミ体(194 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=80:20)にて分取し、保持時間がより大きい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(63.0 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27-0.35 (2H, m), 0.52-0.60 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.12-1.35 (5H, m), 1.81-1.97 (4H, m), 3.14-3.27 (2H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.81 (2H, d, J =7.2 Hz), 4.41 (2H, s), 5.38 (2H, s), 5.73 (1H, d, J =8.0 Hz), 6.68-6.84 (2H, m), 7.21-7.37 (1H, m).

mp 142-143 °C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: C, 63.94; H, 7.92; N, 7.10. Found: C, 63.80; H, 8.03; N, 7.06.

保持時間 7.721 分

光学純度 99.6%ee.

[0422] 実施例6

N-[(1S)-2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールとN-[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0423] 実施例7

N-[(1S)-2-(4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

[0424] A) tert-ブチル[(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマー

ト

4-ヨードフェノール(1.27 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(1.01 g)およびトリフェニルホスフィン(2.27 g)のTHF(20 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(2.2 M, 3.94 mL)を滴下して、50°Cで3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、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)で精製して、標題化合物(230 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.86 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.94–4.10 (1H, m), 4.41–4.92 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0425] B) N-[(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(338 mg)を酢酸エチル(2 mL)に溶解させ、4 M塩化水素/酢酸エチル(3 mL)を加え室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をピリジン(3 mL)に溶解させ、無水酢酸(1 mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、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)で精製して標題化合物(249 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.99 (3H, s), 3.82–4.02 (2H, m), 4.25–4.45 (1H, m), 5.53–5.76 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0426] C) N-[(1S)-2-(4-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

窒素雰囲気下、N-[(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(249 mg)、1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼン(194 mg)、トリエチルアミン(0.32 mL)のTHF(4 mL)溶液に、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)(27.2 mg)およびヨウ化銅(I)(14.8 mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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)で精製し、標題化合物(194 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.00 (3H, s), 3.97 (2H, qd, $J = 9.4, 4.1$ Hz), 4.27–4.48 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29–7.51 (9H, m).

[0427] D) N-[(1S)-2-{4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-(4-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチニル}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを用い、実施例1の工程Cと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.81 (4H, s), 3.93 (2H, qd, $J = 10.6, 3.8$ Hz), 4.25–4.49 (1H, m), 4.70 (1H, s), 5.74 (1H, brs), 6.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0428] E) N-[(1S)-2-(4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-{4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド(115 mg)、炭酸カリウム(101 mg)およびDMF(2 mL)の混合物に、(ブロモメチル)シクロプロパン(0.053 mL)を加え、60°Cで16時間攪拌した。反応混合物に(ブロモメチル)シクロプロパン(0.053 mL)を加え、60°Cで1時間および80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製した後、再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、標題化合物(44.2 mg)を得た。

[0429] 実施例8

N-[(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)ス

ルファニル]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0430] A) tert-ブチル{(1S)-2-[(4-ヒドロキシフェニル)スルファニル]-1-メチルエチル}カルバマート

4-スルファニルフェノール(766 mg)と(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート(1.00 g)と炭酸カリウム(841 mg)のDMF(10 mL)懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(920 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.82-2.98 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.62 (1H, brs), 5.94 (1H, brs), 6.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0431] B) N-{(1S)-2-[(4-ヒドロキシフェニル)スルファニル]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[(4-ヒドロキシフェニル)スルファニル]-1-メチルエチル}カルバマート(920 mg)に4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)を加え、室温で15分間攪拌し、濃縮した。残渣にピリジン(5 mL)と無水酢酸(5 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。濃縮後、残渣にメタノール(10 mL)と炭酸カリウム(2.25 g)を加えて室温で15分間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(730 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.92 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.10-4.19 (1H, m), 5.53 (1H, brs), 6.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.08 (1H, brs).

[0432] C) N-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)スルファニル]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[(4-ヒドロキシフェニル)スルファニル]-1-メチルエチル}アセ

トアミドおよび[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0433] 実施例9

N-{(1S)-2-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル]スルフィニル]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル]スルファニル]-1-メチルエチル}アセトアミド(250 mg)のTHF(5 mL)溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸(112 mg)を加えて室温で15分間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物(118 mg)を得た。

[0434] 実施例10

N-{(1S)-2-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル]スルホニル]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル]スルファニル]-1-メチルエチル}アセトアミド(250 mg)のTHF(5 mL)溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸(280 mg)を加えて室温で15分間攪拌した。反応混合物をNHシリカゲルショートカラム(酢酸エチル)に通して、溶媒を減圧下留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(223 mg)を得た。

[0435] 実施例11

N-[(1S)-3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[0436] A) 4-[(3S)-3-アミノブチル]フェノール塩酸塩

1-(ベンジルオキシ)-4-ヨードベンゼン(1.90 g)、tert-ブチル [(1S)-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマート(1.55 g)およびトリエチルアミン(1.85 g)のTHF(30 mL)溶液に、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)(215 mg)とヨウ化銅(I)(117 mg)を加え、アルゴン雰囲気下60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷した後、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、溶媒を減圧下留去した。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)で精製して得た固体をエタノール(40 mL)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(50%含水、2.0 g)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。セライト濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール(40 mL)溶液に溶解した後に10%パラジウム-炭素(50%含水、2.0 g)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。セライト濾過して触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた油状物に4 M塩化水素/酢酸エチル(40 mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をヘキサンで洗浄して標題化合物(1.37 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.58–1.74 (1H, m), 1.79–1.91 (1H, m), 2.43–2.63 (2H, m), 3.02–3.17 (1H, m), 6.69 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (3H, brs), 9.24 (1H, brs).

[0437] B) N-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

4-[(3S)-3-アミノブチル]フェノール塩酸塩(1.37 g)をピリジン(30 mL)に溶解させ、無水酢酸(15 mL)を加え室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた油状物をメタノール(35 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(2.82 g)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣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、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して標題化合物(1.07 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.51–1.66 (2H, m), 1.79 (3H, s), 2.39–2.47 (2H, m), 3.65–3.79 (1H, m), 6.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.09 (1H, s).

[0438] C) N-[(1S)-3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)

-1-メチルプロピル]アセトアミド

N-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミドおよび[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0439] 実施例12

N-[(1S)-3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

N-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミドおよび[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノールを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0440] 実施例13

N-[3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド

[0441] A) ベンジル [3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]カルバマート

(2E)-1-(4-メトキシフェニル)ブタ-2-エン-1-オン(6.00 g)、カルバミン酸ベンジル(5.15 g)の混合物に硝酸ビスマス五水和物(3.30 g)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通した。溶媒を減圧下留去した後、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)で精製して、得られた油状物をジイソプロピルエーテルで固化することにより、標題化合物(6.63 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.95-3.02 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.18-4.26 (1H, m), 5.03-5.12 (2H, m) 5.33 (1H, brs), 6.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.34 (5H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0442] B) N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド

ベンジル [3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]カルバマート(1.00 g)と48%臭化水素酸(15 mL)の混合物を4時間加熱還流した。放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを少しずつ加え、塩基性(pH 9)にした後、酢酸エチル(200 mL)を加えた。無水酢酸(11.5 mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。1 M塩酸を加え、pH 5にした後、塩化ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(10 mL)に溶解し、2 M水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、反応混合物を20分間攪拌した。1 M塩酸を加え、pH 1-2にした後、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して、得られた油状物をジイソプロピルエーテルで固化することにより、標題化合物(287 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.75 (3H, s), 2.80-2.88 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 6.82-6.86 (2H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 10.33 (1H, s).

[0443] C) N-[3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド(120 mg)、1-(クロロメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン(128 mg)、炭酸カリウム(150 mg)およびDMF(2 mL)の混合物を60°Cで16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび10%炭酸カリウム水溶液で希釈して、有機層を分離した。得られ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、溶液をNHシリカゲルショートカラム(酢酸エチル)に通した。溶媒を減圧下留去した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、標題化合物(163 mg)を得た。

[0444] 実施例14

N-[(1S)-3-{4-[4-(4-エトキシ-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-1-メチル

ルプロピル]アセトアミド

(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)メタノール(118 mg)のトルエン(1 mL)溶液に塩化チオニル(0.084 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣に、DMF(1 mL)、N-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド(120 mg)および炭酸セシウム(377 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(132 mg)を得た。

[0445] 実施例15

N-[(1S)-3-{4-[(2-フルオロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]フェニル}-1-メチルプロピル]アセトアミド

[0446] A) メチル 2-フルオロ-4-プロポキシベンゾアート

メチル 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾアート(2.85 g)、1-ヨードプロパン(3.12 g)および炭酸セシウム(8.19 g)のDMF(17 mL)懸濁液を50℃で20分間攪拌した。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3度洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物(3.39 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.82 (2H, qd, $J = 7.5, 6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 7.83–7.93 (1H, m).

[0447] B) (2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)メタノール

メチル 2-フルオロ-4-プロポキシベンゾアート(3.39 g)のTHF(50 mL)溶液に水素化リチウムアルミニウム(956 mg)を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に水(0.95 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.95 mL)および水(2.9 mL)を順次加え、室温で30分間攪拌した。生じた固体をセライト濾過により除去し、溶媒を減圧下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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.68 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.73–1.87 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 7.20–7.33 (1H, m).

[0448] C) N-[(1S)-3-{4-[(2-フルオロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]フェニル}-1-メチルプロピル]アセトアミド

(2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)メタノールおよびN-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミドを用いて実施例14と同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0449] 実施例16

N-[(1S)-3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-2-メトキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[0450] A) 5-(ベンジルオキシ)-2-ヨードフェノール

3-(ベンジルオキシ)フェノール(5.00 g)とトリフルオロ酢酸銀(5.52 g)のトルエン(25 mL)混合液にヨウ素(6.35 g)のトルエン(75 mL)溶液を氷冷下で30分間かけて滴下した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(7.26 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.28–7.44 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

[0451] B) 4-(ベンジルオキシ)-1-ヨード-2-メトキシベンゼン

5-(ベンジルオキシ)-2-ヨードフェノール(2.00 g)と炭酸カリウム(1.28 g)のDMF(20 mL)混合液にヨウ化メチル(0.460 mL)を加えて30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.34 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.31–7.49 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0452] C) tert-ブチル{(1S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル}カルバマート

4-(ベンジルオキシ)-1-ヨード-2-メトキシベンゼン(600 mg)、tert-ブチル[(1S)-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマート(442 mg)およびトリエチルアミン(0.494 mL)のTHF(10 mL)溶液に、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)(62.2 mg)とヨウ化銅(I)(33.8 mg)を加え、アルゴン雰囲気下室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(660 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.49 (12H, m), 3.82 (3H, s), 4.72–4.81 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.48–6.52 (2H, m), 7.27–7.44 (6H, m).

[0453] D) N-[(1S)-3-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}-2-メトキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル}カルバマートを用いて実施例1の工程C、実施例8の工程B、実施例13の工程Cと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0454] 実施例17

N-[(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)(メチル)アミノ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[0455] A) tert-ブチル[(1S)-2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート

WSC(1.02 g)を4-(ベンジルオキシ)-N-メチルアニリン(0.950 g)、Boc-L-アラニン(1.02 g)およびHOBt(0.723 g)のDMF(20 mL)溶液に加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.34 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.41 (9H, s), 3.24 (3H, s), 4.30–4.38 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35–7.46 (5H, m).

[0456] B) tert-ブチル[(1S)-2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート(1.75 g)のTHF(20 mL)溶液にボラン-THF錯体のTHF溶液(1.0 M, 9.1 mL)を加えて15分間攪拌した。反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて5分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.16 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.90 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz), 3.66–3.95 (1H, m), 4.41 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 6.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.28–7.44 (5H, m).

[0457] C) N-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)(メチル)アミノ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例7の工程B、実施例1の工程Cおよび実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得

た。

[0458] 実施例18

N-{1-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)メチル]プロピル}アセトアミド

tert-ブチル[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]カルバマートをを用い、実施例1の工程A、実施例1の工程B、実施例1の工程Cおよび実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0459] 実施例19

エチル (4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート

[0460] A) エチル [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](ヒドロキシ)アセタート

エチル ヒドロキシ(4-ヒドロキシフェニル)アセタート(1.0 g)、(ブロモメチル)シクロプロパン(1.37 g)および炭酸カリウム(1.41 g)のDMF(5 mL)懸濁液を室温で終夜攪拌した。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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(935 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29-0.42 (2H, m), 0.59-0.73 (2H, m), 1.18-1.36 (4H, m), 3.36 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.07-4.40 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0461] B) エチル (4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート

エチル [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](ヒドロキシ)アセタートを用いて実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0462] 実施例20

(4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロ

ピルメトキシ)フェニル]酢酸

エチル (4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート(175 mg)と1 M水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL)とメタノール(2 mL)の混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸で中和し、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、溶媒を減圧下留去して標題化合物(174 mg)を得た。

[0463] 実施例21

N-{2-[(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0464] A) 5-ブromo-2-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン [4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(1.08 g)のDMF(20 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 0.219 g)を加えた後、室温で15分間攪拌した。反応混合物に2,5-ジブromopiridin(1.00 g)を加えた後、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.35 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.30-0.39 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 1.18-1.36 (1H, m), 3.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.31 (2H, s), 6.59-6.73 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[0465] B) 6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-オール

アルゴン雰囲気下、5-ブromo-2-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン(1.35 g)のTHF(15 mL)溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 3.11 mL)を-78℃で滴下し、得られた混合物を-78℃で15分間攪拌した。反応混合物にトリメチル ボラート(0.600 mL)を加え、得

られた混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液(0.719 mL)および30%過酸化水素水(2 mL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。得られ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。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(0.580 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.31–0.38 (2H, m), 0.61–0.69 (2H, m), 1.20–1.33 (1H, m), 3.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.27 (2H, s), 6.57–6.74 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[0466] C) 1-[(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)オキシ]プロパン-2-オール

6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-オールを用いて実施例4の工程Bおよび工程Cと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29–0.40 (2H, m), 0.59–0.72 (2H, m), 1.15–1.30 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.83–4.03 (3H, m), 5.29 (2H, s), 6.59–6.78 (3H, m), 7.19–7.26 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[0467] D) 5-(2-アジドプロポキシ)-2-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン

1-[(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)オキシ]プロパン-2-オール(2.07 g)およびトリエチルアミン(1.66 mL)のTHF(15 mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(0.692 mL)を室温に加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をDMF(10 mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(1.94 g)を室温に加え、100℃で3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した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して標題化合物(2.11 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29–0.40 (2H, m), 0.59–0.72 (2H, m), 1.15–1.30 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.83–4.03 (3H, m), 5.29 (2H, s), 6.59–6.78 (3H, m), 7.19–7.26 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[0468] E) N-{2-[(6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

5-(2-アジドプロポキシ)-2-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン(2.11 g)のTHF(15 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.78 g)と水(1 mL)を加えた後、60°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を0.5 M 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで洗浄し、水層を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性とした。この水層に酢酸エチル(10 mL)と無水酢酸(10 mL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.11 g)を得た。

[0469] 実施例22

N-{(1S)-2-[(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-2-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0470] A) tert-ブチル{(1S)-2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

5-ブロモピリジン-2-オール(5.88 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(8.88 g)およびトリフェニルホスフィン(13.3 g)のTHF(50 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、26.7 mL)を0°Cで滴下して、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製

して標題化合物(10.0 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 332.9.

[0471] B) N-{(1S)-2-[(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-2-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[(5-ブromoピリジン-2-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートを用いて実施例21の工程B、実施例2の工程E、実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0472] 実施例23

N-{(1S)-2-[(1-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0473] A) tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル]カルバマート

ピリジン-4-オール(1.00 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(1.84 g)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(3.18 g)、トリブチルホスフィン(2.55 g)、THF(50 mL)およびDMF(5 mL)の混合物を70°Cで終夜攪拌した。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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(890 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 3.72-4.02 (3H, m), 6.82-7.06 (3H, m), 8.27-8.49 (2H, m).

[0474] B) tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル]カルバマート

水素雰囲気下、tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル]カルバマート(890 mg)、酸化白金(90 mg)、エタノール(10 mL)および酢酸(10 mL)の混合物を室温で5時間、続いて50°Cで終夜攪拌した。触媒を濾過して除去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に飽和炭酸カリウム水溶液を加え塩基性とした後に

、酢酸エチル/THF(4/1)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物(520 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.24–1.46 (11H, m), 1.66–1.83 (2H, m), 2.30–2.46 (2H, m), 2.71–2.97 (2H, m), 3.07–3.66 (5H, m), 6.60 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0475] C) tert-ブチル{(1S)-2-[(1-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]酢酸(120 mg)、tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル]カルバマート(150 mg)、WSC(167 mg)、HOBt(118 mg)、トリエチルアミン(0.121 mL)、およびDMF(2 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(214 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.21–0.38 (2H, m), 0.45–0.61 (2H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.10–1.47 (12H, m), 1.53–1.81 (2H, m), 3.00–3.88 (12H, m), 6.55–6.73 (1H, m), 6.76–6.93 (2H, m), 7.03–7.19 (2H, m).

[0476] D) N-{(1S)-2-[(1-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[(1-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートを用い、実施例7の工程Bと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0477] 実施例24

N-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

実施例2の工程Dと同様の方法またはそれに準ずる方法により得たtert-ブチル {(1S)-2-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートのトランス/シス混合物を用いて、実施例3の工程Bおよび実施例2の工

程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0478] 実施例25

N-{(1S)-2-[(cis-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0479] A) tert-ブチル{(1S)-2-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

実施例2の工程Dと同様の方法またはそれに準ずる方法により得たtert-ブチル {(1S)-2-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートのトランス/シス混合物を、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）で精製して標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32–1.54 (15H, m), 1.60–1.75 (2H, m), 3.02–3.20 (1H, m), 3.21–3.34 (2H, m), 3.43–3.64 (2H, m), 4.35 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.57 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0480] B) N-{(1S)-2-[(cis-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートを用いて、実施例3の工程Bおよび実施例2の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により、標題化合物を得た。

[0481] 実施例26

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル]メタノールを用いて実施例2の工程Aおよび工程Fと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0482] 実施例27

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施

例2の工程Aおよび工程Fと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0483] 実施例28

N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン

[0484] A) 4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェノール

4-(ベンジルオキシ)フェノール(8.0 g)、クロロアセトン(7.6 mL)および炭酸セシウム(30 g)のDMF(40 mL)懸濁液を80℃で5時間攪拌した。さらにヨウ化ナトリウム(6.6 g)、クロロアセトン(3.8 mL)および炭酸セシウム(6.6 g)を加え、80℃で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで2度抽出した。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。溶媒を留去し得られた残渣にメタノール(4 mL)およびTHF(40 mL)を加え、水素化ホウ素ナトリウム(3.0 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2度抽出し、合わせ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。減圧下溶媒を留去した後に、ジイソプロピルエーテルで洗浄して得た固体、10%パラジウム-炭素(50%含水、2 g)、メタノール(20 mL)およびTHF(20 mL)の混合物を水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(2.16 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.38 (1H, brs), 3.73 (1H, dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz), 3.82-3.95 (1H, m), 4.05-4.24 (1H, m), 4.69 (1H, s), 6.69-6.90 (4H, m).

[0485] B) 1-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)プロパン-2-オール

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(1.14 g)のトルエン(7 mL)混合物に塩化チオニル(0.736 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣に、DMF(3.4 mL)、4-(2-ヒドロキシプロポ

キシ)フェノール(570 mg)および炭酸カリウム(936 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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、NHシリカゲルカラムショートカラム(酢酸エチル)に通した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄し標題化合物(1.03 g)を得た。

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 345.2.

[0486] C) N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

1-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)プロパン-2-オール(346 mg)、N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(297 mg)およびトリフェニルホスフィン(314 mg)のTHF(10 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、0.60 mL)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、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)で精製して標題化合物(376 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 626.3.

[0487] D) N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン

N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(376 mg)のDMF(2 mL)溶液に、スルファニル酢酸(0.21 mL)と水酸化リチウム二水和物(126 mg)を加え、60°Cで終夜攪拌した。飽和炭酸水素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で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(84.6 mg)を得た。

[0488] 実施例29

N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン

[0489] A) 1-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)プロパン-2-オール

[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールおよび4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェノールを用いて実施例28の工程Bと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 327.4.

[0490] B) N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

1-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)プロパン-2-オールを用いて実施例28の工程Cと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 608.5.

[0491] C) N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン

N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いて実施例28の工程Dと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0492] 実施例30

N-[(1S)-2-(3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

3-(ベンジルオキシ)フェノールを用いて実施例22の工程A、実施例7の工程B、実施例1の工程Cおよび実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0493] 実施例31

N-[(1S)-3-(6-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[0494] A) 5-ヨードピリジン-2-イル アセタート

5-ヨードピリジン-2-オール(10 g)およびトリエチルアミン(18.82 mL)のTHF(100 mL)溶液に塩化アセチル(9.65 mL)を室温に加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(5.20 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0495] B) 5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-1-イン-1-イル}ピリジン-2-イルアセタート

5-ヨードピリジン-2-イル アセタート(1.0 g)、tert-ブチル [(1S)-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマート(1.287 g)およびトリエチルアミン(1.581 mL)のDMF(26 mL)溶液に、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(II)(0.267 g)およびヨウ化銅(I)(0.072 g)を室温に加え、窒素雰囲気下60℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去させた後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および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、減圧下濃縮した。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)で精製し、標題化合物(0.556 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.40 (9H, s), 2.30 (3H, s), 4.43-4.68 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0496] C) tert-ブチル[(1S)-3-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-メチルプロピル]カルバマート

5-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-1-イン-1-イル}ピリジン-2-イル アセタート(960 mg)および10%パラジウム-炭素(50%含水、960 mg)のメタノール(17 mL)懸濁液を、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して触媒を除去した後に、濾液に1 M水酸化ナトリウム水溶液(9.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で1 M塩酸を加えて中和した後、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、減圧下濃縮して標題化合物(500 mg)を得た。

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 265.0.

[0497] D) N-[(1S)-3-(6-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-3-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-メチルプロピル]カルバマートおよび[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例22の工程Aおよび実施例2の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0498] 実施例32

N-[(1S)-2-(4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールおよびN-[(1S)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを用い、実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0499] 実施例33

N-[(1S)-3-(4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールおよびN-[(1S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミドを用い、実施例1の工程Eと同様の方法またはそれに準ずる方法により標題化合物を得た。

[0500] 実施例34

N-[(1S)-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジ

ル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[0501] A) tert-ブチル [(1S)-3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルプロピル]カルバマート

tert-ブチル{(1S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル}カルバマート(6.54 g)、10%パラジウム-炭素(50%含水、6.54 g)、メタノール(150 mL)およびTHF(50 mL)の混合物を水素雰囲気下(1気圧)、室温で3日間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物、10%ロジウム-炭素(50%含水、1.0 g)およびメタノール(50 mL)の混合物を水素雰囲気下(5気圧)、60℃で6時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮した。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)で精製して標題化合物を白色固体(0.95 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74-0.92 (2H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.00-1.25 (5H, m), 1.25-1.49 (11H, m), 1.64 (2H, d, J = 13.2 Hz), 1.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.04-3.52 (2H, m), 4.42 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0502] B) N-[(1S)-3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

4 M 塩化水素/酢酸エチル(5 mL)をtert-ブチル[(1S)-3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルプロピル]カルバマート(0.60 g)の酢酸エチル溶液(10 mL)に滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後に、減圧下濃縮した。残渣をピリジン(10 mL)に溶解し、無水酢酸(0.23 g)を加えて、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣に、メタノール(10 mL)および1 M 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を1 M 塩酸で中和した後に酢酸エチル/THF(5/1)混合溶媒で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を白色固体(0.58 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68–0.93 (2H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.00–1.19 (5H, m), 1.23–1.40 (2H, m), 1.53–1.72 (2H, m), 1.70–1.89 (5H, m), 3.12–3.44 (1H, m), 3.47 (1H, brs), 3.56–3.95 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0503] C) [4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル]メタノール

2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.00 g)のDMF(10 mL)溶液に炭酸カリウム(1.75 g)と(ブロモメチル)シクロプロパン(0.920 mL)を加えて、70°Cで1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣のTHF(10 mL)溶液にメタノール(5 mL)を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム(107 mg)を加えて、20分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物を白色固体(1.05 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.30–0.41 (2H, m), 0.59–0.71 (2H, m), 1.21–1.39 (1H, m), 1.71 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.89 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.64–6.77 (1H, m), 6.99–7.12 (1H, m).

[0504] D) N-[(1S)-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル]メタノール(1.05 g)のジエチルエーテル(15 mL)溶液に、三臭化リン(0.532 mL)を加えて室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通じ、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣とN-[(1S)-3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド(200 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(21.3 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(4.5 mL)、およびトルエン(9 mL)の混合物を100°Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(105 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.30–0.40 (2H, m), 0.58–0.71 (2H, m), 0.79–1.00 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.14–1.46 (8H, m), 1.71–1.84 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.00–2.14 (2H, m), 3.08–3.35 (1H, m), 3.87 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.89–4.01 (1H, m), 4.53 (2H, s), 5.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.64–6.74 (1H, m), 6.97–7.12 (1H, m).

[0505] 実施例35

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0506] A) [4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール

2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(3.0 g)のDMF(70 mL)溶液に炭酸カリウム(5.92 g)と(ブromoメチル)ベンゼン(3.06 mL)を加えて、70°Cで30分加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣のTHF(30 mL)溶液にメタノール(15 mL)を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム(405 mg)を加えて、20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物を白色固体(5.46 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.58–6.80 (2H, m), 7.22–7.49 (6H, m).

[0507] B) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]メタノール(1.08 g)のジエチル

エーテル(15 mL)溶液に、三臭化リン(0.661 mL)を加えて室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通じ、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣とN-{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(400 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(42.2 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(9.0 mL)、およびトルエン(18 mL)の混合物を100°Cで15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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(512 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.23–1.46 (4H, m), 1.91–2.11 (7H, m), 3.24–3.33 (1H, m), 3.34–3.48 (3H, m), 4.03–4.20 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.28–7.46 (6H, m).

[0508] C) N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

水素雰囲気下、N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(500 mg)、10%パラジウム-炭素(50%含水、300 mg)および酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。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)で精製して標題化合物を白色固体(455 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.29–1.47 (4H, m), 1.89–2.03 (7H, m), 3.19–3.49 (4H, m), 4.49 (2H, s), 5.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.50–6.65 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

[0509] D) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(110 mg)のDMF(1 mL)溶液に炭酸カリウム(4.48 g)と1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン(3.68 mL)を加えて、60°Cで2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物を白色固体(45 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95-1.08 (3H, m), 1.12-1.37 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.89 (4H, brs), 2.78 (2H, qt, J = 11.4, 5.8 Hz), 3.11-3.31 (3H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 3.82 (1H, dt, J = 13.3, 6.8 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.43 (2H, s), 6.70-6.92 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0510] 実施例36

N-[(1S)-2-[(trans-4-{{6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル}メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[0511] A) 2-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロピリジン

シクロプロピルメタノール(19.4 mL)のDMF(300 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油状、9.56 g)を加えて、室温で15分間攪拌した。反応混合物に2,6-ジフルオロピリジン(25.0 g)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(27.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.28-0.40 (2H, m), 0.55-0.66 (2H, m), 1.18-1.35 (1H, m), 4.10 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 7.7, 2.5 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.63 (1H, q, J = 8.2 Hz).

[0512] B) 6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-カルバルデヒド

2-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロピリジン(27.3 g)のTHF(200 mL)

溶液にリチウム ジイソプロピルアミド(2 M THF溶液、98 mL)を -78°C で加えて、同温度で30分間攪拌した。反応混合物にギ酸エチルを同温度で加えた後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(1.08 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29–0.45 (2H, m), 0.55–0.72 (2H, m), 1.20–1.39 (1H, m), 4.21 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 9.5, 8.3$ Hz), 10.16 (1H, s).

[0513] C) [6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メタノール 6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-カルバルデヒド(1.08 g)のTHF(10 mL)溶液にメタノール(10 mL)を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム(209 mg)を加えて、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (391 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.30–0.40 (2H, m), 0.57–0.68 (2H, m), 1.18–1.37 (1H, m), 4.10 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 10.0, 8.1$ Hz).

[0514] D) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド [6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メタノール(391 mg)のジエチルエーテル(10 mL)溶液に、三臭化リン(0.207 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣とN-{(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(200 mg)、硫酸水素テトラブ

チルアンモニウム (21.1 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 mL)、およびトルエン (9 mL) の混合物を 100°C で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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) で精製して標題化合物を白色固体 (226 mg) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.27–0.40 (2H, m), 0.56–0.66 (2H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.47 (5H, m), 1.86–2.11 (7H, m), 3.21–3.34 (1H, m), 3.35–3.47 (3H, m), 4.03–4.18 (3H, m), 4.47 (2H, s), 5.57–5.71 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 9.8, 7.9$ Hz).

[0515] 実施例37

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

[0516] A) 2-クロロ-4-プロポキシベンズアルデヒド

2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.00 g)、1-ヨードプロパン (2.48 mL)、炭酸カリウム (3.53 g)、および DMF (20 mL) の混合物を 60°C で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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) で精製して標題化合物を淡黄色油状化合物 (2.51 g) として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.68–1.84 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.03–7.13 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.19 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0517] B) (2-クロロ-4-プロポキシフェニル)メタノール

2-クロロ-4-プロポキシベンズアルデヒド (2.51 g) およびメタノール (25 mL) の混合物にテトラヒドロホウ酸ナトリウム (717 mg) を 0°C で加え、混合物を 0°C で 1 時間、続いて室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウ

ム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を無色油状化合物(2.26 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.56–1.80 (2H, m), 3.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.48 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.22 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.83–7.01 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0518] C) 1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-プロポキシベンゼン

(2-クロロ-4-プロポキシフェニル)メタノール(2.26 g)、三臭化リン(1.06 mL)、およびトルエン(25 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に0°Cで加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を無色油状物(1.76 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92–1.01 (3H, m), 1.61–1.81 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.72 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[0519] D) N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド(200 mg)、1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-プロポキシベンゼン(979 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(31.5 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)、およびトルエン(10 mL)の混合物を100°Cで3日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製した後、再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)を行うことにより標題化合物を白色結晶(136 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91–1.05 (6H, m), 1.14–1.40 (4H, m), 1.64–1.76 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.82–1.98 (4H, m), 3.10–3.48 (4H, m), 3.74–3.89 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.45 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 63.38; H, 8.11; N, 3.52. Found: C, 63.37; H, 8.15; N, 3.36.

[0520] 実施例38

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

[0521] A) (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル メタンスルホナート

(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール(10.0 g)およびトリエチルアミン(19.34 mL)のTHF(150 mL)溶液に、メタンスルホニルクロリド(7.88 mL)を室温に加え、3時間攪拌した。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して標題化合物を茶褐色油状物(17.22 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20–1.51 (1H, m), 1.64 (1H, tdd, $J = 11.5, 8.2, 5.1$ Hz), 1.97–2.18 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.08–4.53 (2H, m).

[0522] B) 2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンズアルデヒド

2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (9.40 g)のDMF(80 mL)溶液に炭酸カリウム(12.45 g)および(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル メタンスルホナート(16.77 g)を加えて、60°Cで2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を黄色油状物(14.84 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (1H, dtd, $J = 13.0, 7.7, 4.0$ Hz), 1.53–1.75 (1H, m), 2.09 (1H, ddq, $J = 12.7, 11.3, 7.5$ Hz), 3.91–4.25 (2H, m), 6.73–7.04 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.33 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0523] C) {2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]フェニル}メタノール

2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンズアルデヒド (894 mg) のTHF (4 mL) 溶液にメタノール (2 mL) を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム (165 mg) を加えて、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物を無色油状化合物 (842 mg) として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28–1.87 (2H, m), 2.03–2.34 (1H, m), 3.87–4.08 (1H, m), 4.17 (1H, ddd, $J = 10.3, 6.7, 3.0$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.10–5.34 (1H, m), 6.86–7.10 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0524] D) N-[(1S)-2-[[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

{2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]フェニル}メタノール (590 mg) のジエチルエーテル (6 mL) 溶液に、三臭化リン (0.291 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通じ、減圧下溶媒を留去した。残渣とN-[(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド (204 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (21.5 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL)、およびトルエン (6 mL) の混合物を100°Cで11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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(266 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.49 (5H, m), 1.50–1.62 (1H, m), 1.90–2.17 (8H, m), 3.20–3.54 (4H, m), 3.92–4.24 (3H, m), 4.54 (2H, s), 5.67 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0525] 実施例39

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオ混合物(243 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK OJ(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=90:10)にて分取し、保持時間がより小さい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(80.3 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.50 (5H, m), 1.56–1.66 (1H, m), 1.92–2.15 (8H, m), 3.21–3.53 (4H, m), 3.90–4.22 (3H, m), 4.54 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

保持時間 16.9 分

光学純度 >99.9 %ee.

[0526] 実施例40

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオ混合物(243 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK OJ(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=90:10)にて分取し、保持時間がより大きい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(80.4 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.48 (5H, m), 1.56–1.66 (1H, m), 1.93–2.12 (8H, m), 3.24–3.49 (4H, m), 3.93–4.19 (3H, m), 4.54 (2H, s), 5.58–5.71 (1H, m), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

保持時間 20.4 分

光学純度 98.7 %ee.

[0527] 実施例40a

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

[0528] A) 4-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)シクロヘキシル ベンゾアートのトランス/シス混合物

tert-ブチル{(1S)-2-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(66 g)、安息香酸(35.4 g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(62.1 g)、4-ジメチルアミノピリジン(2.99 g)およびジクロロメタン(764 mL)の混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾過により除去した。濾液の有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して、4-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)シクロヘキシル ベンゾアートのトランス/シス混合物(81 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.51–1.61 (4H, m), 1.98–2.07 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.69 (1H, s), 4.7 (1H, s), 5.04

(1H, s), 3.40–7.44 (2H, m), 7.52–7.54 (1H, m), 8.01–8.03 (2H, m).

[0529] B) trans-4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)シクロヘキシル ベンゾアート

4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)シクロヘキシル ベンゾアートのトランス/シス混合物 (300 g) を、SFC(超臨界流体クロマトグラフィー)(装置: Thar analytical SFC、カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、250 × 50 mm I.D.、移動相: 二酸化炭素/メタノール=75:25、流速: 150 mL/min、圧力: 100 bar、カラム温度: 38°C、検出波長: 220 nm)にて分取し、保持時間がより大きい標題化合物(90 g)を得た。

精製時保持時間 5.55 分

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (3H, d, J = 8.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.53–1.63 (4H, m), 1.98–2.08 (4H, m), 3.39–3.41 (3H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 5.00–5.10 (1H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.53–7.57 (1H, m), 8.02–8.04 (2H, m).

[0530] C) N-((1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド

trans-4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)シクロヘキシル ベンゾアート (10 g)に4 M塩化水素/酢酸エチル(62.5 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した後に減圧下濃縮した。残渣をピリジン (38 mL) に溶解し、混合物に無水酢酸(3.47 g)を氷冷下で滴下し、混合物を1時間攪拌した後に減圧下濃縮した。残渣をTHF(15.5 mL)およびメタノール(15.5 mL)の混合溶媒に溶解し、2 M水酸化ナトリウム水溶液(39.15 mL)を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。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)で精製し標題化合物(3.0 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.29–1.34 (4H, m), 1.68 (1H, s), 1.95–1.97 (6H, m), 3.21–3.31 (1H, m), 3.24 (1H, s), 3

.26-3.45 (2H, m), 3.68 (1H, s), 4.08-4.12 (1H, m), 5.70 (1H, s).

[0531] D) (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル 4-ニトロベンゼンスルホナート (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール(20.0 g)およびトリエチルアミン(32.2 mL)のTHF(300 mL)溶液に、4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド(41.0 g)を0℃で加え、4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(47.2 g)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.36 (1H, m), 1.58-1.70 (1H, m), 1.86-2.11 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.24-4.37 (1H, m), 8.07-8.17 (2H, m), 8.37-8.49 (2H, m).

[0532] E) (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル4-ニトロベンゼンスルホナートの光学活性体

(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル 4-ニトロベンゼンスルホナートのラセミ体(48.4 g)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=50:50)にて分取し、保持時間がより小さい標題化合物(18.4 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.32 (1H, m), 1.56-1.69 (1H, m), 1.90-2.09 (1H, m), 4.10-4.21 (1H, m), 4.23-4.35 (1H, m), 8.09-8.17 (2H, m), 8.38-8.48 (2H, m).

分析保持時間 15.4 分

光学純度 >99.9% ee

[0533] F) 2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンズアルデヒドの光学活性体

2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (854 mg)のDMF(20 mL)溶液に炭酸カリウム(1.13 g)および(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル 4-ニトロベンゼンスルホナートの光学活性体(保持時間の小さい光学活性体、2.40 g)

を加えて、60℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(1.26 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (1H, dtd, $J = 13.1, 7.8, 4.0$ Hz), 1.56–1.73 (1H, m), 2.00–2.17 (1H, m), 4.03–4.19 (2H, m), 6.85–6.98 (2H, m), 7.84–7.96 (1H, m), 10.33–10.35 (1H, m).

[0534] G) N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンズアルデヒドの光学活性体(1.26 g)のTHF(20 mL)溶液にメタノール(5 mL)を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム(290 mg)を加えて、室温で90分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。残渣のジエチルエーテル(25 mL)溶液に、三臭化リン(0.723 mL)を加えて室温で60分間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通じ、減圧下溶媒を留去した。残渣とN-[(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド(1.10 g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(173 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(17 mL)、およびトルエン(35 mL)の混合物を100℃で11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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製した後、得られた固体を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)し、標題化合物(709 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.28–1.47 (5H, m), 1.58–1.63 (1H, m), 1.93–2.14 (8H, m), 3.22–3.49 (4H, m), 3.91–4.18

(3H, m), 4.54 (2H, s), 5.60–5.73 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Anal. Calcd for $C_{22}H_{30}NO_4ClF_2$: C, 59.26; H, 6.78; N, 3.14. Found: C, 59.44; H, 6.96; N, 3.08.

mp. 86.1–87.1°C

[0535] 実施例41

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(400 mg)のDMF(5 mL)溶液に炭酸カリウム(489 mg)および(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチルメタンサルホナート(658 mL)を加えて、60°Cで終夜加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(430 mg)として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95–1.08 (3H, m), 1.18–1.35 (4H, m), 1.37–1.58 (1H, m), 1.62–1.76 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.89 (4H, brs), 2.10–2.33 (1H, m), 3.09–3.31 (3H, m), 3.36 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.82 (1H, dt, $J = 13.3, 6.8$ Hz), 3.92–4.03 (1H, m), 4.09–4.24 (1H, m), 4.42 (2H, s), 6.65–6.93 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0536] 実施例42

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-

フルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセト
アミドのジアステレオ混合物(430 mg)をHPLC(カラム : CHIRALPAK OJ(商品名)
、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール
=70 : 30)にて分取し、保持時間がより小さい化合物をヘキサン/酢酸エチルで
再結晶して標題化合物(187 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21–1.47 (5H, m)
、1.57–1.71 (1H, m), 1.85–2.14 (8H, m), 3.17–3.53 (4H, m), 3.84–4.26
(3H, m), 4.50 (2H, s), 5.66 (1H, brs), 6.54–6.72 (2H, m), 7.27–7.35 (1H, m).

保持時間 7.2 分

光学純度 98.6 %ee.

[0537] 実施例43

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フル
オロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトア
ミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フル
オロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセト
アミドのジアステレオ混合物(430 mg)をHPLC(カラム : CHIRALPAK OJ(商品名)
、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール
=70 : 30)にて分取し、保持時間がより大きい化合物をヘキサン/酢酸エチルで
再結晶して標題化合物(190 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.20–1.47 (6H, m)
、1.58–1.69 (1H, m), 1.96–2.16 (7H, m), 3.21–3.49 (4H, m), 3.90–4.20
(3H, m), 4.51 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 6.50–6.74 (2H, m), 7.30 (1H, t
、 $J = 8.5$ Hz).

保持時間 8.00 分

光学純度 96.8 %ee.

[0538] 実施例44

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

[0539] A) 4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド

2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.50 g)のDMF(15 mL)溶液に炭酸カリウム(2.62 g)と(ブROMメチル)ベンゼン(1.35 mL)を加えて、70°Cで1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(2.34 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.11 (2H, s), 6.45–6.68 (2H, m), 7.30–7.50 (5H, m), 10.19 (1H, s).

[0540] B) [4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]メタノール

4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(2.34 g)のTHF(20 mL)溶液にメタノール(5 mL)を加え、さらにテトラヒドロホウ酸ナトリウム(535 mg)を加えて、1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た後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(2.28 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.43–6.67 (2H, m), 7.29–7.48 (5H, m).

[0541] C) N-[(1S)-2-{[trans-4-{{4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ}シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

[4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]メタノール(2.28 g)のジエチルエーテル(30 mL)溶液に、三臭化リン(1.117 mL)を加えて室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通じ、減圧下溶媒を留去

した。残渣とN-[(1S)-2-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド(1.32 g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(209 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)、およびトルエン(30 mL)の混合物を100℃で11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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を白色固体(1.38 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.46 (4H, m), 1.88–2.10 (7H, m), 3.16–3.32 (1H, m), 3.40 (3H, qd, $J = 9.3, 4.0$ Hz), 4.05–4.24 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.66 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.41–6.60 (2H, m), 7.30–7.48 (5H, m).

[0542] D) N-[(1S)-2-({trans-4-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

水素雰囲気下、N-[(1S)-2-[(trans-4-{{4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド(1.38 g)、10%パラジウム-炭素(50%含水、820 mg)および酢酸エチル(20 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。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)で精製して標題化合物を白色固体(1.04 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.45 (4H, m), 1.89–2.10 (7H, m), 3.19–3.33 (1H, m), 3.41 (3H, qd, $J = 9.5, 4.0$ Hz), 4.05–4.19 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.32–6.43 (2H, m), 6.52 (1H, brs).

[0543] E) N-[(1S)-2-{{trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(810 mg)のDMF(8 mL)溶

液に炭酸カリウム(940 mg)と2-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロプロパン(1.163 g)を加えて、60℃で1時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物を白色固体(1.10 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, s), 1.21–1.44 (5H, m), 1.59–1.67 (1H, m), 1.90–2.13 (8H, m), 3.18–3.47 (4H, m), 3.90–4.22 (3H, m), 4.51 (2H, s), 5.66 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.39–6.50 (2H, m).

[0544] 実施例45

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオ混合物(127 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AS(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=90:10)にて分取し、保持時間がより小さい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(29.3 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24–1.44 (5H, m), 1.58–1.68 (1H, m), 1.93–2.15 (8H, m), 3.21–3.32 (1H, m), 3.34–3.48 (3H, m), 3.91–4.19 (3H, m), 4.51 (2H, s), 5.57–5.73 (1H, m), 6.39–6.50 (2H, m).

保持時間 32.9 分

光学純度 96.2 %ee.

[0545] 実施例45a

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセ

トアミドの光学活性体

[0546] N-[(1S)-2-({trans-4-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(1.00 g)のDMF(15 mL)溶液に炭酸カリウム(580 mg)と(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル 4-ニトロベンゼンスルホナートの光学活性体(保持時間の小さい光学活性体、1.23 g)を加えて、70℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製した後、得られた固体を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)し、標題化合物(973 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.23–1.45 (5H, m), 1.58–1.68 (1H, m), 1.93–2.10 (8H, m), 3.23–3.32 (1H, m), 3.35–3.47 (3H, m), 3.93–4.20 (3H, m), 4.51 (2H, s), 5.65 (1H, brs), 6.39–6.49 (2H, m).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 59.05; H, 6.53; N, 3.13. Found: C, 59.15; H, 6.76; N, 3.02.

mp. 71.3–71.6℃

[0547] 実施例46

N-[(1S)-2-{{trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体

N-[(1S)-2-{{trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオ混合物(127 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AS(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=90:10)にて分取し、保持時間がより大きい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(27.8 mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24–1.44 (5H, m)

, 1.58-1.69 (1H, m), 1.93-2.16 (8H, m), 3.28 (1H, brs), 3.40 (3H, qd, J = 9.2, 4.0 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.11 (1H, dt, J = 7.3, 3.7 Hz), 4.51 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 6.32-6.56 (2H, m).

保持時間 37.0 分

光学純度 97.0 %ee.

[0548] 実施例47

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸およびブロモメチルシクロプロパンを用いて、実施例15の工程A、実施例15の工程B、実施例36の工程D、実施例7の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0549] 実施例48

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素の光学活性体

[0550] A) 1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素

1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オールおよびメチルイソシアナートを用いて実施例4の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 409.3.

[0551] B) 1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素の光学活性体

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素のラセミ体(198 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール=80:20)にて分取し、保持時間がより小さい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(70.2 mg)を得た。

保持時間 5.6 分

光学純度 >99.9% ee

[0552] 実施例49

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素の光学活性体

1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素のラセミ体(198 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/エタノール = 80:20)にて分取し、保持時間のより大きい化合物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物(72.2 mg)を得た。

保持時間 6.7 分

光学純度 >99.9% ee

[0553] 実施例50

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0554] 実施例51

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0555] 実施例52

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0556] 実施例53

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0557] 実施例54

{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルの光学活性体

[0558] A) {2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチル

1-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]プロパン-2-オールおよびクロロギ酸メチルを用いて実施例4の工程Dと同様の方法により標題化合物(50 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 410.3.

[0559] B) {2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルの光学活性体

{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルのラセミ体(50 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK OD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/イソプロピルアルコール = 90:10)にて分取し、保持時間の小さい標題化合物(19.7 mg)を得た。

保持時間 8.0 分

光学純度 >99.9% ee

[0560] 実施例55

{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルの光学活性体

{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}

}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルのラセミ体(50 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK OD(商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業、移動相: ヘキサン/イソプロピルアルコール=90:10)にて分取し、保持時間の大きい標題化合物(19.6 mg)を得た。

保持時間 16.2 分

光学純度 >99.9% ee

[0561] 実施例56

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-シアノ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-(ブロモメチル)-5-(シクロプロピルメトキシ)ベンゾニトリルを用いて実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0562] 実施例57

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-エトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-エトキシベンゼンを用いて実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0563] 実施例58

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(1-メチルエトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[2-クロロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0564] 実施例59

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0565] 実施例60

N-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}

-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0566] A) tert-ブチル {(1S)-1-メチル-2-[(4-オキソシクロヘキシル)オキシ]エチル}カルバマート

三酸化硫黄-ピリジン錯体(5.24 g)およびジメチルスルホキシド(30 mL)の混合物を、tert-ブチル {(1S)-2-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(3.00 g)、トリエチルアミン(7.65 mL)、およびジメチルスルホキシド(30 mL)の混合物に室温でゆっくり滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を1 M塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を無色油状化合物(2.55 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.82-1.95 (4H, m), 2.09-2.47 (4H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0567] B) tert-ブチル {(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

tert-ブチル {(1S)-1-メチル-2-[(4-オキソシクロヘキシル)オキシ]エチル}カルバマート(2.55 g)のTHF(40 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.0 M, 9.40 mL)を0℃でゆっくり滴下し、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を1 M塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を無色油状化合物(2.21 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.04-1.12 (3H, m), 1.13-1.81 (17H, m), 3.03-3.63 (4H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0568] C) N-{(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル {(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマートを用い、実施例7の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.04-1.11 (3H, m), 1.15-1.72 (8H, m), 1.77 (3H, s), 3.04-3.40 (3H, m), 3.70-4.18 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0569] D) N-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0570] 実施例61

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルフェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0571] 実施例62

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0572] 実施例63

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]メタノールを用いて実施例2の

工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0573] 実施例64

N-[(1S)-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル]メタノールを用いて実施例34の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.40 (2H, m), 0.57-0.70 (2H, m), 0.81-0.99 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15-1.33 (6H, m), 1.35-1.47 (2H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.01-2.11 (2H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.87-4.00 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 11.7, 2.7 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.5 Hz).

[0574] 実施例65

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0575] A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド

2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよび(ブロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例37の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.44 (2H, m), 0.53-0.73 (2H, m), 1.18-1.37 (1H, m), 4.07 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.01-7.35 (1H, m), 7.47-7.83 (1H, m), 10.04 (1H, s).

[0576] B) [4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル]メタノール

4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例37の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26-0.42 (2H, m), 0.49-0.64 (2H, m), 1.12-1.35 (1H, m), 3.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.89-7.04 (1H, m), 7.05-7.22 (1H, m).

[0577] C) 1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンゼン

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル]メタノールを用い、実施例37の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.23-0.46 (2H, m), 0.52-0.74 (2H, m), 1.09-1.39 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.71 (2H, s), 6.88-7.05 (1H, m), 7.20-7.36 (1H, m).

[0578] D) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド
1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンゼンを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0579] 実施例66

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0580] A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド

2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよび(ブロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例37の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.24-0.45 (2H, m), 0.53-0.75 (2H, m), 1.15-1.47 (1H, m), 4.04 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 12.3, 6.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 11.1, 6.6 Hz), 10.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[0581] B) [4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]メタノール

4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例37の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.17-0.44 (2H, m), 0.50-0.67 (2H, m), 1.10-1.32 (1H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.23 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.5, 7.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 11.7, 7.2 Hz).

[0582] C) 1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンゼン
[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]メタノールを用い、実施例37の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25–0.41 (2H, m), 0.50–0.70 (2H, m), 1.1–1.33 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J = 11.7, 7.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 11.5, 7.3 Hz).

[0583] D) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンゼンを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0584] 実施例67

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0585] A) メチル 3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシラートおよび(ブロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例37の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.23–0.42 (2H, m), 0.50–0.73 (2H, m), 1.2–1.39 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.08 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.08 (1H, s).

[0586] B) [3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メタノール

テトラヒドロホウ酸ナトリウム(3.30 g)、塩化カルシウム(4.84 g)、およびメタノール(30 mL)の混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物にメチル 3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート(2.15 g)を加え、得られた混合物を0℃で1時間、続いて室温で終夜攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物を無色油状化合物(1.75 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.18–0.40 (2H, m), 0.46–0.69 (2H, m), 1.1–1.39 (1H, m), 3.98 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5

.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.09 (1H, s).

[0587] C) 5-(ブロモメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール

[3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メタノールを用い、実施例37の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21-0.42 (2H, m), 0.47-0.66 (2H, m), 1.02-1.40 (1H, m), 4.00 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.69 (2H, s), 6.35 (1H, s).

[0588] D) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

5-(ブロモメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾールを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0589] 実施例68

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(2-メチルプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

1-ブロモ-2-メチルプロパンを用いて実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0590] 実施例69

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0591] A) 2-シクロプロピルエチル メタンスルホナート

2-シクロプロピルエタノールを用い、実施例38の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.07-0.17 (2H, m), 0.47-0.57 (2H, m), 0.68-0.86 (1H, m), 1.65 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.90-3.16 (3H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz).

[0592] B) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-シクロプロピルエチル メタンスルホナートを用い、実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0593] 実施例70

N-{(1S)-2-[(cis-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-フルオロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒドおよびブロモメチルシクロプロパンを用いて、実施例34の工程Cと同様の操作を行った後に、N-{(1S)-2-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドを用いて実施例36の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0594] 実施例71

N-{(1S)-2-[(cis-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

(5-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロフェニル)メタノールおよびN-{(1S)-2-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドを用いて、実施例36の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0595] 実施例72

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0596] A) 2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-メチルベンゼン

3-ブromo-4-メチルフェノールを用いて実施例7の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22-0.42 (2H, m), 0.42-0.67 (2H, m), 1.07-1.30 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz)

.

[0597] B) 2-ブromo-1-(ブromoメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン

2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-メチルベンゼン(1 g)の酢酸エチル(21 mL)溶液に2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (31 mg)とN-ブromosuccinimide(0.89 g)を加え、80°Cで2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫

酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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)で精製し、標題化合物(400 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26–0.39 (2H, m), 0.51–0.64 (2H, m), 1.11–1.29 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.72 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz)

[0598] C) N-[(1S)-2-[(trans-4-[[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

2-ブromo-1-(ブromoメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンを用いて実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0599] 実施例73

N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[0600] A) N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)オキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

3-ブromo-2-メチルプロパ-1-エンを用い、実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.13–1.35 (4H, m), 1.71–1.81 (6H, m), 1.81–1.97 (4H, m), 3.10–3.29 (2H, m), 3.32–3.43 (2H, m), 3.82 (1H, dt, J = 13.4, 6.5 Hz), 4.37–4.52 (4H, m), 4.91–5.08 (2H, m), 6.73–6.85 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0601] B) N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

アルゴン雰囲気下、ジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (1.0 M、0.77 mL) にトルエン (0.5 mL) を加えた溶液にジヨードメタン (0.10 mL) を室温で滴下し、得

られた混合物を白濁するまで室温で攪拌した。反応混合物にN-[(1S)-2-{[trans-4-({2-フルオロ-4-[(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)オキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド (90.0 mg) を加え、得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、HPLC (カラム : L-Column 2 ODS、移動相 : アセトニトリル/水=50/50) でさらに精製し、標題化合物 (10.0 mg) を得た。

[0602] 実施例74

N-[(1S)-2-[(trans-4-{[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[3-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0603] 実施例75

N-[(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により得たN-[(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドをHPLC(カラム : CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、移動相 : ヘキサン/エタノール=500/500)にて分取し、保持時間がより小さい標題化合物を得た。

分析保持時間 6.91 分

[0604] 実施例76

N-[(1S)-2-[(cis-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

N-{(1S)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドを用い、実施例3の工程Bと同様の方法により得たN-{(1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドをHPLC(カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール=500/500)にて分取し、保持時間がより大きい標題化合物を得た。

分析保持時間 8.81 分

[0605] 実施例77

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0606] A) N-[(1S)-2-({trans-4-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドを用いて実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+Na]⁺ 348.9

[0607] B) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(110 mg)のDMF(5 mL)溶液に炭酸カリウム(70.9 mg)と(ブromoメチル)シクロプロパン(0.100 mL)を加えて、70°Cで2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られる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)で精製して標題化合物(71.5 mg)を白色固体として得た。

[0608] 実施例78

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0609] A) [4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

シクロプロピルメタノール(1.29 g)のDMF(80 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油性、0.72 g)を0℃で加え、30分間攪拌した。反応混合物にメチル4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(3.61 g)を加え、60℃で18時間攪拌した後、シクロプロピルメタノール(2.34 g)と水素化ナトリウム(60%油性、1.30 g)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して無色油状物を得た。得られた油状物のTHF(20 mL)溶液を水素化アルミニウムリチウム(1.30 g)のTHF(60 mL)懸濁液に0℃で滴下した後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、水(2 mL)、1M水酸化ナトリウム(2 mL)、水(6 mL)を0℃で順次加え、セライト濾過した後、得られた濾液を減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(1.49 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.61-0.71 (2H, m), 1.20-1.34 (1H, m), 1.71 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.84 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0610] B) N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールを用いて実施例2の工程A、Fと同様の方法により標題化合物を得た。

[0611] 実施例79

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0612] シクロプロピルエタノール(587 mg)のTHF(10 mL)溶液にトリエチルアミン(1.90 mL)とメタンスルホニルクロリド(0.791 mL)を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣のDMF(5 mL)溶液にN-[(1S)-2-({trans-4-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(110 mg)と炭酸カリウム(70.9 mg)を加えて、70°Cで2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(81.9 mg)を白色固体として得た。

[0613] 実施例80

N-[(1S)-2-[(trans-4-[[3-(シクロブチルメトキシ)ベンジル]オキシ]シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

(ブromoメチル)シクロブタンを用いて実施例77の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

[0614] 実施例81

N-[(1S)-2-[[trans-4-({2-フルオロ-4-[(1-フルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

[0615] A) (1-フルオロシクロプロピル)メチル メタンスルホナート

(1-フルオロシクロプロピル)メタノールを用い、実施例38の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.76-0.96 (2H, m), 1.30-1.53 (2H, m), 3.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.30-4.63 (2H, m).

[0616] B) N-[(1S)-2-[[trans-4-({2-フルオロ-4-[(1-フルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

(1-フルオロシクロプロピル)メチル メタンスルホナートを用い、実施例35

の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0617] 実施例82

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(2-オキソプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(177 mg)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(297 mg)、およびトルエン(20 mL)の混合物を室温で1時間、続いて80℃で1時間攪拌した。ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(297 mg)をさらに加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(37.7 mg)を淡黄色固体として得た。

[0618] 実施例83

N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-2-フルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドおよび(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル メタンサルホナートを用い、実施例7の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

[0619] 実施例84

N-[3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド

[0620] A) trans-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)シクロヘキサノール

trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(5.00 g)、イミダゾール(

3.92 g)、tert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン(10.6 g)およびDMF(80 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(13.1 g)を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87–1.12 (11H, m), 1.15–1.35 (2H, m), 1.40–1.54 (1H, m), 1.83 (2H, d, $J = 12.9$ Hz), 1.99 (2H, dd, $J = 12.7, 4.0$ Hz), 3.46 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.48–3.61 (1H, m), 7.32–7.47 (6H, m), 7.65 (4H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz).

[0621] B) tert-ブチル[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)メトキシ]ジフェニルシラン

trans-4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)シクロヘキサノールのDMF(80 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%油状、1.57 g)を加え、窒素雰囲気下0°Cで20分攪拌した。反応混合物に、1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンゼン(11.1 g)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(16.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.27–0.40 (2H, m), 0.55–0.70 (2H, m), 1.05 (9H, s), 1.17–1.40 (6H, m), 1.45–1.54 (1H, m), 1.74–2.15 (3H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.53 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.53–6.77 (2H, m), 7.24–7.32 (1H, m), 7.33–7.48 (6H, m), 7.64 (4H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0622] C) (trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)メタノール

tert-ブチル[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジ

ル]オキシ}シクロヘキシル)メトキシ]ジフェニルシラン(16.3 g) のTHF(80 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(1.0 M, 44.8 mL)を室温で加え1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、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(3.18 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.29–0.40 (2H, m), 0.57–0.70 (2H, m), 0.85–1.08 (2H, m), 1.19–1.38 (4H, m), 1.40–1.56 (1H, m), 1.85 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.07–2.19 (2H, m), 3.20–3.36 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 11.9, 2.5 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.23–7.33 (1H, m).

[0623] D) 1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-3-メチルブタ-3-エン-1-オール

(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)メタノール(3.18 g)、モレキュラーシーブズ4A(4 g)、テトラプロピルアンモニウム ペルルテナート(362 mg)、4-メチルモルホリンN-オキシド(1.81 g)およびアセトニトリル(40 mL)の混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルに通じた後、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、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のTHF(40 mL)溶液に、2-メチルアリルマグネシウム クロリドのTHF溶液(0.5 M、30.9 mL)を加えて、室温で20分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物(1.26 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.24–0.42 (2H, m), 0.56–0.72 (2H, m), 0.98–1.43 (7H, m), 1.69–1.85 (4H, m), 1.88–2.00 (1H, m), 2.01–2.29 (3H, m), 3.20–3.35 (1H, m), 3.44–3.55 (1H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.53 (2H, s), 4.80 (1H, s), 4.90 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 11.9, 2.5 Hz)

), 6.67 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.22–7.33 (1H, m).

[0624] E) tert-ブチル{[1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-3-メチルブタ-3-エン-1-イル]オキシ}ジメチルシラン

1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-3-メチルブタ-3-エン-1-オールとtert-ブチル(クロロ)ジメチルシランを用いて実施例84の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (6H, s), 0.31–0.40 (2H, m), 0.59–0.70 (2H, m), 0.89 (9H, s), 1.05–1.45 (6H, m), 1.58–1.84 (5H, m), 2.00–2.27 (4H, m), 3.08–3.36 (1H, m), 3.59–3.72 (1H, m), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.66–4.82 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz), 7.24–7.35 (1H, m).

[0625] F) 4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)ブタン-2-オール

tert-ブチル{[1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-3-メチルブタ-3-エン-1-イル]オキシ}ジメチルシラン(1.47 g)の酢酸エチル(20 mL)溶液にオゾンを経過させた。反応混合物に窒素を5分間通じた後、水素化ホウ素ナトリウム(117 mg)とメタノール(5 mL)を加えて、室温で10分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物(1.14 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05–0.16 (6H, m), 0.31–0.40 (2H, m), 0.61–0.70 (2H, m), 0.91 (9H, s), 1.11–1.21 (4H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.37–1.98 (6H, m), 2.07–2.23 (2H, m), 3.21–3.32 (1H, m), 3.59–3.97 (4H, m), 4.53 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.19–7.34 (1H, m).

[0626] G) [3-アジド-1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)ブトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)ブタン-2-オールを用いて実施例21の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03-0.11 (6H, m), 0.30-0.41 (2H, m), 0.59-0.71 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.97-1.52 (11H, m), 1.60-1.87 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 3.14-3.34 (1H, m), 3.41-3.75 (2H, m), 3.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.53 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J = 11.7, 2.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.28-7.33 (1H, m).

[0627] H) N-[3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド

水素雰囲気下、[3-アジド-1-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)ブトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン(1.13 g)、10%パラジウム-炭素(50%含水、1.0 g)および酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をピリジン(5 mL)に溶解させ、無水酢酸(5 mL)を加え室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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)で精製して標題化合物(0.960 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.02-0.13 (6H, m), 0.30-0.40 (2H, m), 0.59-0.71 (2H, m), 0.85-1.34 (17H, m), 1.36-1.62 (3H, m), 1.65-1.81 (2H, m), 1.87-2.00 (3H, m), 2.07-2.19 (2H, m), 3.09-3.34 (1H, m), 3.47-3.69 (1H, m), 3.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.94-4.07 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.27-5.98 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J = 11.9, 2.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.5 Hz).

[0628] I) N-[3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキ

シ}シクロヘキシル)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]アセトアミド

N-[3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミドを用いて、実施例84の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.27-0.40 (2H, m), 0.57-0.72 (2H, m), 0.93-1.38 (8H, m), 1.48-1.78 (3H, m), 1.90-2.19 (7H, m), 3.17-3.33 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.06-4.12 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

[0629] J) N-[3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド

N-[3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]アセトアミド (370 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液にデスマーチン試薬 (578 mg) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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) で精製して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物 (310 mg) を得た。

[0630] 実施例85

N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

[0631] A) (2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル メタンスルホナート

(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメタノールを用い、実施例38の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.82 (1H, m), 1.86-2.13 (3H, m), 3.07

(3H, s), 3.85 (2H, d, J = 17.0 Hz), 4.04-4.36 (3H, m).

[0632] B) N-[(1S)-2-{{trans-4-({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル メタンスルホナートを用い、実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0633] 実施例86

N-[(1S)-2-{{trans-4-({2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

[0634] A) (2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル メタンスルホナート

(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメタノールを用い、実施例38の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.78 (1H, m), 1.83-2.14 (3H, m), 3.04-3.11 (3H, m), 3.64-3.97 (2H, m), 4.06-4.37 (3H, m).

[0635] B) N-[(1S)-2-{{trans-4-({2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル}オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル メタンスルホナートを用い、実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0636] 実施例87

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドおよび1-ヨードプロパンを用い、実施例7の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

[0637] 実施例88

N-[(1S)-2-({trans-4-[(4-ブトキシ-2-フルオロベンジル)オキシ]シクロヘキ

シル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドおよび1-ヨードブタンを用い、実施例7の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

[0638] 実施例89

N-{2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0639] A) エチル [(8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)オキシ]アセタート

8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(5.51 g)およびロジウム(II) ジアセタート二量体(1.42 g)のトルエン(80 mL)溶液にエチル ジアゾアセタート(36.5 g)を80℃でゆっくり加えた。反応混合物を110℃で1時間攪拌後、室温に放冷し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(6.08 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (3H, s), 1.17-1.22 (3H, m), 1.33-1.55 (4H, m), 1.61-1.80 (4H, m), 3.83 (4H, s), 3.97 (2H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz).

[0640] B) 4-メチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]シクロヘキサノン

エチル [(8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)オキシ]アセタート(6.08 g)および6N塩酸(15.7 mL)のTHF(60 mL)溶液を60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷後、酢酸エチルと水で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にモルホリン(2.05 mL)、WSC(4.51 g)、HOBt (3.61 g)およびDMF(50 mL)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルと水で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶

媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物(438 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (3H, s), 1.59–1.85 (4H, m), 1.94–2.14 (4H, m), 3.35–3.64 (8H, m), 4.12 (2H, s).

[0641] C) 4-メチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]シクロヘキサノール

4-メチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]シクロヘキサノン(438 mg)を用い、実施例4の工程Cと同様の手法により、標題化合物(85 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.06 (3H, s), 1.25–1.80 (8H, m), 3.33–3.68 (9H, m), 3.90–3.98 (2H, m), 4.29–4.48 (1H, m).

[0642] D) 4-{[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-メチルシクロヘキシル)オキシ]アセチル}モルホリン

4-メチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]シクロヘキサノール(85 mg)を用い、実施例2の工程Fと同様の手法により、標題化合物(43 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.27–0.41 (2H, m), 0.56–0.74 (2H, m), 1.10–1.20 (3H, m), 1.27–1.38 (2H, m), 1.49–1.97 (7H, m), 2.33–2.52 (1H, m), 3.23–3.39 (1H, m), 3.55–3.73 (8H, m), 3.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98–4.07 (2H, m), 4.51 (1H, s), 6.53–6.72 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m).

[0643] E) N-{2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

4-{[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-メチルシクロヘキシル)オキシ]アセチル}モルホリン(43 mg)とTHF(4 mL)の混合物に、氷冷下でメチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1 M, 0.2 mL)を加えた。氷冷下で1時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルと1 M塩酸で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を用い、実施例4の工程C、実施例21の工程Dおよび工

程Eと同様に手法により、標題化合物(3.5 mg)を得た。

[0644] 実施例90

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2,2,3,3-テトラフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナートを用いて実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0645] 実施例91

N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナートを用いて実施例35の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

[0646] 実施例92

N-{2-[(trans-3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0647] A) 3-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

3-(ベンジルオキシ)シクロブタンカルボン酸(1.76 g)、N,0-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(1.25 g)、WSC(2.45 g)、HOBt(1.73 g)、トリエチルアミン(3.57 mL)、およびDMF(30 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(1.93 g)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.41 (4H, m), 2.88-3.48 (4H, m), 3.56-3.68 (3H, m), 3.85-4.17 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m).

[0648] B) 1-[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]エタノン

3-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(1.93 g)のTHF(20 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(1.0 M THF溶液、6.82 mL)を0°Cに加え、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に1 M

塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(764 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00–2.18 (5H, m), 2.30–2.41 (2H, m), 3.11–3.25 (1H, m), 3.87–4.08 (1H, m), 4.35 (2H, s), 7.16–7.45 (5H, m).

[0649] C) trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール

1-[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]エタノン(764 mg)、*m*-クロロ過安息香酸(4.48 g)、およびトルエン(20 mL)の混合物を40°Cで終夜攪拌した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF(10 mL)、メタノール(10 mL)、および1 M水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)と混合し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(498 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95–2.08 (2H, m), 2.11–2.24 (2H, m), 4.07–4.19 (1H, m), 4.21–4.31 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.97 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.20–7.39 (5H, m).

[0650] D) ({[trans-3-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)シクロブチル]オキシ}メチル)ベンゼン

trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール(177 mg)、3-ブロモプロパ-1-エン(180 mg)、*t*-ブトキシカリウム(167 mg)、およびTHF(4 mL)の混合物を0°Cで30分間、続いて室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(181 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04-2.24 (4H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.97-5.31 (2H, m), 5.69-5.99 (1H, m), 7.19-7.40 (5H, m).

[0651] E) 1-[[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ]プロパン-2-オールボラン-THF錯体(1.2 M THF溶液、3.45 mL)を({[trans-3-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)シクロブチル]オキシ}メチル)ベンゼン(181 mg)のTHF(5 mL)溶液に0°Cで加え、得られた混合物を0°Cで2時間、続いて室温で終夜攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却した後、8 M水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)および30%過酸化水素水(5 mL)を加え、得られた混合物を室温で2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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(55.4 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.00-2.29 (4H, m), 2.95-3.23 (2H, m), 3.59-3.78 (1H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.52 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.15-7.44 (5H, m).

[0652] F) 2-[[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ]-1-メチルエチルメタンシルホナート

1-[[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ]プロパン-2-オール(87.8 mg)、メタンシルホニルクロリド(0.086 mL)、トリエチルアミン(0.155 mL)、およびTHF(2 mL)の混合物を0°Cで1時間、続いて室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(95.1 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.02-2.27 (4H,

m), 3.14 (3H, s), 3.33-3.47 (2H, m), 4.06-4.22 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.63-4.88 (1H, m), 7.20-7.43 (5H, m).

[0653] G) N-{2-[(trans-3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-{[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ}-1-メチルエチル メタンスルホナート(95.1 mg)、アジ化ナトリウム(39.3 mg)、およびジメチルスルホキシド(2 mL)の混合物を100℃で1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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をトリフェニルホスフィン(95 mg)、THF(3 mL)、および水(1 mL)と混合し、得られた混合物を90℃で1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。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を無水酢酸(0.5 mL)、トリエチルアミン(0.5 mL)、および酢酸エチル(2 mL)と混合し、得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、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)で精製してN-(2-{[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ}-1-メチルエチル)アセトアミド(95.1 mg、不純物との混合物)を得た。水素雰囲気下、N-(2-{[trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]オキシ}-1-メチルエチル)アセトアミド(65.5 mg、不純物との混合物)、20%水酸化パラジウム/炭素(50%含水、65 mg)、およびエタノール(2 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を1-(ブロモメチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンゼン(306 mg)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(8.02 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)、およびトルエン(4 mL)と混合し、得られた混合物を100℃で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)により得られた残渣をHPLC(C18、移動相：水/ア

セトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(24.7 mg)を無色油状化合物として得た。

[0654] 実施例93

N-{2-[(cis-3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

[0655] A) 1-[cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]エタノン

3-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(1.93 g)のTHF(20 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(1.0 M THF溶液、6.82 mL)を0°Cで加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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)で精製して標題化合物(682 mg)を無色油状化合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.84-2.01 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.26-2.43 (2H, m), 2.71-2.94 (1H, m), 3.84-4.02 (1H, m), 4.35 (2H, s), 7.17-7.42 (5H, m).

[0656] B) cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール

1-[cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]エタノンを用い、実施例92の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.81 (2H, m), 2.46-2.61 (2H, m), 3.47-3.60 (1H, m), 3.61-3.77 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.17-7.44 (5H, m).

[0657] C) ({[cis-3-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)シクロブチル]オキシ}メチル)ベンゼン

cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノールを用い、実施例92の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.59-1.81 (2H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 3.5

1-3.72 (2H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 4.35 (2H, s), 5.07-5.16 (1H, m), 5.17-5.32 (1H, m), 5.76-5.96 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

[0658] D) 1-{{cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル}オキシ}プロパン-2-オール

{{cis-3-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)シクロブチル}オキシ}メチル)ベンゼンを用い、実施例92の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.53-1.86 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.95-3.19 (2H, m), 3.44-3.76 (3H, m), 4.35 (2H, s), 4.53 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.23-7.38 (5H, m).

[0659] E) 2-{{cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル}オキシ}-1-メチルエチル メタンスルホナート

1-{{cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル}オキシ}プロパン-2-オールを用い、実施例92の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.66-2.88 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.31-3.82 (4H, m), 4.36 (2H, s), 4.70-4.86 (1H, m), 7.13-7.45 (5H, m).

[0660] F) N-{2-[(cis-3-{{4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル}オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

2-{{cis-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル}オキシ}-1-メチルエチル メタンスルホナートを用い、実施例92の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

[0661] 表1ないし表13に、実施例化合物の化合物名と構造式に加えて、MSの実測値またはNMRスペクトルのデータを示す。MSの実測値は、通常、ポジティブモード(ESI+)における実測値を示し、ネガティブモード(ESI-)における実測値には、 $[M-H]^-$ を併記した。また、ポジティブモード(ESI+)において、分子イオンピークにナトリウムイオン(+Na)が付加したフラグメントピークが観測された場合、 $[M+Na]^+$ を併記した。

[0662]

[表1]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
1	N-[(1S)-2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		388.1
2	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		410.3
3	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		394.3
4	1-[2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素		395.3
5a	1-[2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素の光学活性体		395.3
5b	1-[2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素の光学活性体		395.3
6	N-[(1S)-2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		
	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.32-0.37 (2H, m), 0.59-0.68 (2H, m), 1.21-1.32 (4H, m), 1.99 (3H s), 3.80 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.83-3.95 (2H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.92 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.79-6.92 (6H, m), 7.29-7.34 (2H, m).		

[表2]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
7	N-[(1S)-2-(4-{2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]エチル}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		368.1
8	N-[(1S)-2-[4-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]フェニル]スルファニル]-1-メチルエチル]アセトアミド		386.0
9	N-[(1S)-2-[4-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]フェニル]スルフィニル]-1-メチルエチル]アセトアミド		402.0
10	N-[(1S)-2-[4-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]フェニル]スルホニル]-1-メチルエチル]アセトアミド		418.0
11	N-[(1S)-3-(4-{4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		368.0
12	N-[(1S)-3-(4-{4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		386.0
13	N-[3-(4-{4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド		
	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.33-0.38 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 1.14-1.29 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.96-3.33 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.41-4.46 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz).		

[表3]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
14	N-[(1S)-3-{4-[(4-エトキシ-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-1-メチルプロピル]アセトアミド		360.4
15	N-[(1S)-3-{4-[(2-フルオロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]フェニル}-1-メチルプロピル]アセトアミド		374.5
16	N-[(1S)-3-{4-[[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ]-2-メトキシフェニル}-1-メチルプロピル]アセトアミド		398.1
17	N-{(1S)-2-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル}(メチル)アミノ]-1-メチルエチル}アセトアミド		383.1
18	N-{1-[4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ]メチル}プロピル}アセトアミド		402.1
19	エチル (4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート		440.3 [M-H] ⁻
20	(4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェノキシ)[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]酢酸		412.4 [M-H] ⁻
21	N-{2-[6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル]オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		389.3

[表4]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
22	N-((1S)-2-[(5-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-2-イル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		411.1 [M+Na] ⁺
23	N-((1S)-2-[(1-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		
	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.21-0.39 (2H, m), 0.47-0.63 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.11-1.41 (3H, m), 1.53-1.84 (5H, m), 3.00-3.95 (12H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.17 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz).		
24	N-((1S)-2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		394.3
25	N-((1S)-2-[(cis-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		394.3
26	N-((1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		394.3
27	N-((1S)-2-[(trans-4-{[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		410.2
28	N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン		441.4

[表5]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
29	N-[2-(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン		423.4
30	N-[(1S)-2-(3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		370.0
31	N-[(1S)-3-(6-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		369.3
32	N-[(1S)-2-(4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェノキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		370.1
33	N-[(1S)-3-(4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		368.2

[0667]

[表6]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
34	N-[(1S)-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		410.0
35	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		436.2
36	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		395.2
37	N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
38	N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		446.2
39	N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		446.2
40	N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		446.2
41	N-[(1S)-2-({trans-4-[(4-{[2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		430.2

[表7]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
42	N-[(1S)-2-([trans-4-(4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		430.2
43	N-[(1S)-2-([trans-4-(4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2-フルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		430.2
44	N-[(1S)-2-([trans-4-(4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		448.2
45	N-[(1S)-2-([trans-4-(4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		448.2
46	N-[(1S)-2-([trans-4-(4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ)シクロヘキシル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドの光学活性体		448.2

[0669]

[表8]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
47	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		394.1
48	1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素の光学活性体		409.3
49	1-{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}-3-メチル尿素の光学活性体		409.3
50	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		398.1 (M ⁺ +Na)
51	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		394.3
52	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		412.4
53	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルピリジン-3-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		391.2
54	{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルの光学活性体		410.2

[0670] [表9]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
55	{2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバミン酸メチルの光学活性体		410.3
56	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-シアノ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		401.2
57	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-エトキシベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		384.2
58	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(1-メチルエトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
59	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		395.2
60	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		408.2
61	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		388.2
62	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		460.2

[0671]

[表10]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
63	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		430.3
64	N-[(1S)-3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチルプロピル]アセトアミド		NT
65	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		412.3
66	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,5-ジフルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		412.3
67	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メトキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		367.3
68	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-(2-メチルプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		396.3
69	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		408.3
70	N-{(1S)-2-[(cis-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		394.3

[0672]

[表11]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
71	N-{(1S)-2-[(cis-4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		394.3
72	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		456.2
73	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[2-フルオロ-4-{(1-メチルシクロプロピル)メトキシ}ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		408.3
74	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		412.0
75	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		408.3
76	N-{(1S)-2-[(cis-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		408.4
77	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		375.9
78	N-{(1S)-2-[(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル)アセトアミド		444.2

[0673]

[表12]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
79	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[3-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		390.1
80	N-[(1S)-2-[(trans-4-{[3-(シクロブチルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		389.9
81	N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(1-フルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		412.2
82	N-[(1S)-2-[(trans-4-({4-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		418.3
83	N-[(1S)-2-[(trans-4-({4-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		444.2
84	N-[3-(trans-4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロヘキシル)-1-メチル-3-オキソプロピル]アセトアミド		406.0
85	N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		424.3
86	N-[(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		424.2

[0674]

[表13]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
87	N-[(1S)-2-({trans-4-[(2-フルオロ-4-プロポキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		382.3
88	N-[(1S)-2-({trans-4-[(4-ブトキシ-2-フルオロベンジル)オキシ]シクロヘキシル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		396.2
89	N-{2-[(4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}-1-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		408.2
90	N-{(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		454.2
91	N-{(1S)-2-[(trans-4-({2-フルオロ-4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		472.2
92	N-{2-[(trans-3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		366.2
93	N-{2-[(cis-3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロベンジル]オキシ}シクロブチル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		366.2

[0675] 試験例 1

以下の方法により、本発明化合物のACC2阻害作用を評価した。

(1) ヒトACC2遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC2遺伝子は、ヒト骨格筋cDNAライブラリー (Clontech社) を鋳型と

し、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer 1およびPrimer 2は、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より、SalI、XbaI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1: 5' -AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG-3' (配列番号: 1)

Primer 2: 5' -TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGGCTGTCCATG-3' (配列番号: 2)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素SalI、XbaIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素SalI、XbaIで消化したpFAST-BacHTa (インビトロジェン社) へ挿入し、発現プラスミドACC2/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドを鋳型とし、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より作製したPrimer 3 (SalI制限酵素認識配列を付加) およびPrimer 4を用いたPCRにより、ミトコンドリア移行配列を除去したACC2を発現させるためのプラスミドを作製した。

Primer 3: 5' -CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG-3' (配列番号: 3)

Primer 4: 5' -CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (配列番号: 4)

PCRはPyrobest-DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素SalI、AflIIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素SalI、AflIIで消化したACC2/pFAST-BacHTaへ挿入し、発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaおよびBAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン社) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-ACC2 (N terminal deletion(以下Nd)) を調製した。

[0676] (2) ACC2(Nd)タンパクの調製

SF-9細胞（インビトロジェン社）を昆虫細胞用培地（5%ウシ胎児血清（トレース社）、50 mg/L Gentamicin（和光純薬）、0.1% Pluronic F-68（インビトロジェン社）を含むSf-900IISFM培地（インビトロジェン社））10 Lに 1.0×10^6 cells/mLとなるように播種し、Waveバイオリアクター（GEヘルスケア社）を用いて27℃、20 rpm、揺動角度10度、酸素濃度30%で振盪培養した。

培養2日目に組換えバキュロウイルスBAC-ACC2（Nd）を添加し、3日間の培養を行った。培養液を $1000 \times g$ で10分間遠心分離し、ウィルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液（インビトロジェン社）で洗浄して同条件で遠心分離後、得られた細胞を-80℃で凍結保存した。

凍結保存した細胞を氷中で融解後、Complete Protease Inhibitor（ロシュ社）を添加した10% Glycerol、0.3 M NaCl、1 mM EDTA、25 mM Sodium β -Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadate を含む25mM HEPES緩衝液（pH 7.5）900 mLに懸濁した。得られた懸濁液をポリトロンホモジナイザー（キネマティカ社）を用いて20,000 rpm、30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られた細胞破碎液を $186,000 \times g$ 、60分間の遠心分離により清澄化を行った。上清にAF-chelate 650M Niキレート担体（トーソー社）5mLを添加し、4℃で1時間ローテートした。 $1000 \times g$ で5分間遠心分離し担体をオープンカラムに移した。50mLの緩衝液A（0.3 M NaClを含む50 mM HEPES（pH 7.5））で洗浄し、更に20 mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、250 mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量50Kのアミコンウルトラ15（ミリポア社）で濃縮した。得られた濃縮液を10m M $MgCl_2$ 、2 mM Dithiothreitol、10 mM Tripotassium Citrate、0.3 M NaClを含む50 mM HEPES緩衝液（pH 7.5）でHiLoad 26/60 Superdex200 prep gradeゲルろ過カラム（GEヘルスケア社）を用い、ゲルろ過することでACC2（Nd）を得た。得られたACC2（Nd）は-80℃で凍結保存した。

[0677] (3) ACC2阻害活性の測定

上記（2）で得られたACC2（Nd）（1.1 mg/mL）を酵素反応用緩衝液（50 m

M HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 10mM Tripotassium Citrate, 2 mM Dithiothreitol, 0.75mg/ml Fatty acid free BSA) で6.4μg/mlの濃度に希釈後、384 well assay plate(Nunc 265196)の各ウェルに10μlずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を酵素反応用緩衝液で希釈した溶液5μlずつを添加し、30℃で20分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液 (50mM KHCO₃, 200μM ATP, 200μM Acetyl-CoA) 5μlずつを添加し、30℃で20分間反応させた (試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (試験化合物非添加群)。

さらに、試験化合物およびAcetyl-CoAを添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (コントロール群)。

このようにして得られた各反応液にマラカイトグリーン液5μlずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られた反応液を室温で20分間放置した後、wallac1420(Perkin Elmer社)を用いて吸光度(620 nm)を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A液 (0.12%マラカイトグリーン溶液。5 N H₂SO₄で調製、遮光し4℃で保存)、B液 (7.5%アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製) およびC液 (11% Tween 20水溶液。室温保存) を、A液 : B液 : C液 = 100 : 25 : 2の割合 (容積比) で混合することにより調製した。

ACC2阻害率 (%) は以下の計算式に従って求めた。

$$(1 - (\text{試験化合物添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度}) \div (\text{試験化合物非添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度})) \times 100$$

阻害活性 (IC₅₀値) は、XLfitを用いて用量反応曲線から50%の阻害率を示す化合物濃度を算出した。化合物濃度10μMにおける阻害率が50%に満たない化合物については、>10μMと表記した。

試験化合物10μMにおけるACC2に対する阻害率(%)を表14および表15に示す。

以下の方法により、本発明化合物のACC1阻害作用を評価した。

(1) ヒトACC1遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC1遺伝子は、ヒト肝臓cDNAライブラリー (Clontech社) を鋳型とし、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer1およびPrimer2は、ヒトACC1遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U19822) 情報より、SalI、NotI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1: 5' -AAAAGTCGACCCACCATGGATGAACCTTCTCCCTTGGCCC-3' (配列番号: 5)

Primer 2: 5' -AAAAGCGGCCGCGCTACGTAGAAGGGGAGTCCATAGTG-3' (配列番号: 6)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素SalI、NotIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素SalI、NotIで消化したpFAST-BacHTc (インビトロジェン社) へ挿入し、発現プラスミドACC1/pFAST-BacHTcを作製した。

該発現プラスミドACC1/pFAST-BacHTcおよびBAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン社) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-ACC1を調製した。

[0679] (2) ACC1タンパクの調製

SF-9細胞 (インビトロジェン社) を昆虫細胞用培地 (10%ウシ胎児血清 (トレース社)、50mg/L Gentamicin (インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68 (インビトロジェン社) を含むSf-900IISFM培地 (インビトロジェン社)) 1Lに 1×10^6 cells/mLとなるように播種し、2L容マイヤーを用いて27°C、100rpmで振盪培養した。

培養24時間後に組換えバキュロウイルスBAC-ACC1を10mL添加し、さらに3日間の培養を行った。培養液を1000×gで5分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液 (インビトロジェン社) で洗浄して同条件で遠心分離後、得られた細胞を-80°Cで凍結保存した。

凍結保存した細胞を氷中で融解後、Complete Protease Inhibitor（ペーリンガー社）を添加した10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium β -Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadate を含む25mM HEPES緩衝液（pH7.5）100 mLに懸濁した。得られた懸濁液をポリトロンホモジナイザー（キネマティカ社）を用いて20,000 rpm、30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られた細胞破砕液を185700×g、50分間の遠心分離により清澄化後、0.45 μ mフィルターを用いたろ過を行った。ろ過液をNi-NTA Super Flow Gel（キアゲン社）12mLを詰めたカラムに流速約5 mL/minで通した。カラムを緩衝液A（0.3M NaClを含む50mM HEPES（pH7.5））で洗浄し、更に20mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、100mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量30Kのビバスピニン20（ビバサイエンス社）で濃縮した。得られた濃縮液を10mM MgCl₂、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaClを含む50mM HEPES（pH7.5）で平衡化したSephadexG-25（アマシャムバイオサイエンス社）358mLを用いて透析した。透析内液を分画分子量30Kのビバスピニン20（ビバサイエンス社）で濃縮した後、濃縮液を0.22 μ mフィルターでろ過し、ACC1を得た。得られたACC1は-80℃で凍結保存した。

[0680] （3）ACC1阻害活性の測定

上記（2）で得られたACC1（0.93mg/ml）を酵素反応用緩衝液（50mM HEPES（pH7.5）、10mM MgCl₂、10mM Tripotassium Citrate、2mM Dithiothreitol、0.75mg/ml Fatty acid free BSA）で8 μ g/mlの濃度に希釈後、384 well assay plate（Nunc 265196）の各ウェルに10 μ lずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した試験化合物を酵素反応用緩衝液で希釈した溶液5 μ lずつを添加し、30℃で60分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液（50mM KHCO₃、200 μ M ATP、200 μ M Acetyl-CoA）5 μ lずつを添加し、30℃で20分間反応させた（試験化合物添加群）。

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った（試験化合物非添加群）。

さらに、試験化合物およびAcetyl-CoAを添加しないことを除いて、上記と

同様の反応を行った（コントロール群）。

このようにして得られた各反応液にマラカイトグリーン液5 μ lずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られた反応液を室温で20分間放置した後、wallac1420(Perkin Elmer社)を用いて吸光度(620nm)を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A液（0.12%マラカイトグリーン溶液。5 N H₂SO₄で調製、遮光し4℃で保存）、B液（7.5%アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製）およびC液（11% Tween 20水溶液。室温保存）を、A液：B液：C液=100：25：2の割合（容積比）で混合することにより調製した。

前述の実験例1（3）と同様にして、ACC1阻害率(%)および阻害活性（IC₅₀値）を求めた。

[0681] 試験化合物のACC2阻害活性およびACC1阻害活性（IC₅₀値）を表16に示す。

[0682]

[表14]

実施例番号	ACC2 10 μ M 阻害率 (%)
1	87
2	86
3	100
5a	57
5b	99
12	95
21	100
24	82
31	88
33	102
34	84
35	97
36	90
37	90
38	92
39	100
40	99
41	93
42	96
43	97
44	86
45	86
46	77

[0683]

[表15]

実施例番号	ACC2 10 μ M 阻害率 (%)
52	100
64	95
68	97
69	96
73	97
74	96
79	96
80	98
83	96
87	91
88	94
92	95
93	90

[0684] [表16]

実施例番号	ACC2 IC ₅₀ (μ M)	ACC1 IC ₅₀ (μ M)
2	0.14	>10
40	0.032	>10
45	0.030	>10

[0685] 表14、表15および表16から明らかなように、本発明化合物は優れたACC2阻害作用を示した。

[0686] 試験例3

5週齢で入荷した雄性F344/Jclラット(日本クレア、東京)にWestern diet (D12079B、Research Diets社)を給餌して3週間以上馴化してから8-10週齢でマロニルCoA含量測定の実験に用いた。マロニルCoA含量測定の実験では、試験化合物投与2-5日前から馴化投与を行い前週の体重を元に投与群間に差が無いように群分けした。試験化合物は予め5 mL/kgの用量となるように0.5% Methyl Cellulose(和光)懸濁液として調製し、試験化合物投与当日の体重(AM8:00-11:00に測定)に基づきPM5:00に強制経口投与した。Vehicle群には溶媒(0.5%

Methyl Cellulose)のみを強制経口投与した。試験化合物の投与16時間後(翌日AM9:00)に大腿筋を速やかに摘出し、80-150 mgの細片にしてエッペンドルフチューブに入れて液体窒素で速やかに凍結し、マロニルCoA含量の測定に供するまで組織のまま-80℃で保存した。

マロニルCoA測定用のサンプルホモジネートは、重量を測定した凍結組織をマルチビーズショッカー(MB400U, 安井機械)にかけて破砕し、内部標準物質である[$^{13}\text{C}_3$]-マロニルCoAリチウム塩(100 pmol/mL, シグマアルドリッチ)を含む抽出液(6%過塩素酸:酢酸ジ-n-ブチルアンモニウム水溶液(IPC-DBAA, 0.5 mol/L, 東京化成)=1000:1) 500 μL を添加し、再度マルチビーズショッカーにかけて作成した。抽出液全量を遠心分離(13,000 rpm, 2 min)し、上清を固相抽出カートリッジ(OASIS HLB 1 cc/30 mg, WAT05882, Waters)に添加して固相抽出を行った。固相抽出カートリッジは、事前に500 μL の溶液A (50%アセトニトリル)による活性化、さらに1 mLの溶液B (6%過塩素酸:IPC-DBAA=1000:1)による平衡化を2回行なったものを用いた。試料を固相カートリッジに添加後、超純水1 mLによる洗浄を2回行い、500 μL の溶液Aにより溶出した。この溶出液を直接LC/MS/MS分析に使用した。検量線用の試料は、100 μL の4%BSA (w/v)水溶液を組織100 mgと見なして上記濃度のマロニルCoAリチウム塩(シグマアルドリッチ)を添加し、組織サンプルと同様に内部標準物質を加えて固相抽出を行った。

LC/MS/MS分析のHPLCはProminence(島津製作所)を分離カラムはCAPCELL PAK C18 AQ (粒子径; 3 μm 、内径; 2.0 mm, 長さ; 35 mm、資生堂株式会社)を用い、移動相(A) 10 mmol/L 酢酸アンモニウム/IPC-DBAA(100:1, v/v, pH 9.0)と、移動相(B)アセトニトリルのグラジエントモードで実施した。グラジエントプログラムは移動相(B)濃度を0分(分析開始時)5%から2分間で35%、その後2.1分までに100%まで直線的に上昇させ6分後まで100%で送液し、6.1分後に5%まで低下させ、分析終了時間(10分)まで同条件で送液した。スイッチングバルブを用い、分析時間2.0-6.0分の溶出液をMS/MSに導入した。カラム温度は40℃、サンプル注入量は10 μL で分析を実施した。質量分析計はAPI5000(A

B Sciex社)を使用し、イオン化モードとしてターボイオンスプレーを用い、陰イオンモードでのselected reaction monitoring(SRM)によりイオンを検出した。イオンスプレーにはゼロエアを用い、電圧は4.5 kVでイオン化を行った。イオンの衝突誘起分解には窒素を用いた。モニターイオンとしてプリカーサーイオン、フラグメントイオンをそれぞれマロニルCoA ; m/z 852.0→m/z 808.0、 $[^{13}\text{C}_3]$ -マロニルCoA ; m/z 855.0→m/z 810.0 Daに設定した。定量計算には、内部標準($[^{13}\text{C}_3]$ -マロニルCoA)およびマロニルCoAのピーク面積比を用い、各濃度の標準検量線の回帰式(1/濃度の重み付け)から各試料のマロニルCoA濃度を算出した。すべての値は平均値±標準偏差で示し、統計解析にはWelch検定を用いた。その結果を表17に示す。

[0687] [表17]

投与 16 時間後の大腿筋のマロニル CoA 含量

化合物	dose	マロニル CoA (nmol/g-tissue)	例数
vehicle	0	1.982 ± 0.525	6
実施例 2 の化合物	10 mg/kg	1.018 ± 0.080 **	4

Mean ± S.D., N=4-6, ** P≤0.01 (Welch test)

投与 16 時間後の大腿筋のマロニル CoA 含量

化合物	dose	マロニル CoA (nmol/g-tissue)	例数
vehicle	0	2.480 ± 0.610	5
実施例 45 の化合物	10 mg/kg	1.389 ± 0.168 *	4

Mean ± S.D., N=4-5, * P≤0.05 (Welch test)

投与 16 時間後の大腿筋のマロニル CoA 含量

化合物	dose	マロニル CoA (nmol/g-tissue)	例数
vehicle	0	1.752 ± 0.564	6
実施例 40 の化合物	10 mg/kg	0.841 ± 0.232 **	4

Mean ± S.D., N=4-6, ** P≤0.01 (Welch test)

[0688] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

計 60 mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0689] 製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000錠 計 140 g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

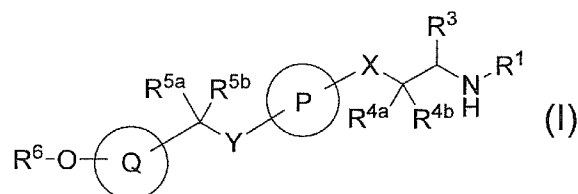
[0690] 本発明化合物は、ACC (アセチル-CoAカルボキシラーゼ) 阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用である。

[0691] 本出願は、日本で出願された特願2011-26342および特願2011-218594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、

R¹は、式：-COR²（R²は、水素原子または置換基を示す）で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示し；

R³は、ハロゲン原子で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C₃₋₆シクロアルキル基を示し；

R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、水素原子または置換基を示し、またはR^{4a}およびR^{4b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成してもよく；

R^{5a}およびR^{5b}は、独立して、水素原子または置換基を示し、またはR^{5a}およびR^{5b}は、互いに結合して置換されていてもよい3または4員環を形成してもよく；

R⁶は、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C₃₋₆シクロアルキル基を示し；

Xは、O、CO、CR^{7a}R^{7b}（R^{7a}およびR^{7b}は、独立して、水素原子または置換基を示す）、NR^{7c}（R^{7c}は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）、S、SOまたはS(O)₂を示し；

Yは、O、CO、CR^{8a}R^{8b}（R^{8a}およびR^{8b}は、独立して、水素原子または置換基を示す）、NR^{8c}（R^{8c}は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）、S、SOまたはS(O)₂を示し；

し；

環Pは、さらに置換されていてもよい3ないし7員環を示し；

環Qは、さらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示す]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R^1 が、式： $-COR^2$ (R^2 は、水素原子、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_{3-6} 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、または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^1 が、式： $-COR^2$ (R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、または5員の芳香族複素環基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^3 が、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^{4a} および R^{4b} が水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] R^{5a} および R^{5b} が水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項7] R^6 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項8] R^6 が、
(a) ハロゲン原子、
(b) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
(c) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
(d) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキ

ル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項9] Xが、O、CO、CH₂、NR^{7c}（R^{7c}は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す）、S、SOまたはS(O)₂である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項10] Yが、O、COまたはCH₂である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項11] 環Pが、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{3-6} シクロアルカンまたは3ないし7員の複素環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項12] 環Qが、
(a) ハロゲン原子、
(b) 1ないし5個の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、
(c) 1ないし5個の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、および
(d) シアノ基
から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項13] R¹が、式： $-COR^2$ （R²は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す）で表される基、または5員の芳香族複素環基であり；

R³が、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が水素原子であり；

R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり；

R^6 が、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

Xが、O、CO、 CH_2 、 NR^{7c} (R^{7c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)、S、SOまたは $S(O)_2$ であり；

Yが、O、COまたは CH_2 であり；

環Pが、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、 C_{3-6} シクロアルカンまたは3ないし7員の複素環であり；かつ

環Qが、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし5個の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、

(c) 1ないし5個の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、および

(d) シアノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼンまたは5または6員の芳香族複素環である、請求項

1 記載の化合物またはその塩。

[請求項14] N-{(1S)-2-[(trans-4-{[2-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]オキシ}シクロヘキシル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド。

[請求項15] N-[(1S)-2-{[trans-4-({2-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]ベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド。

[請求項16] N-[(1S)-2-{[trans-4-({4-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-2,6-ジフルオロベンジル}オキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド。

[請求項17] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項18] アセチル-C o Aカルボキシラーゼ阻害剤である、請求項 1 7 記載の医薬。

[請求項19] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤である、請求項 1 7 記載の医薬。

[請求項20] 請求項 1 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、アセチル-C o Aカルボキシラーゼを阻害する方法。

[請求項21] 請求項 1 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、該哺乳動物における肥満症または糖尿病の予防または治療方法。

[請求項22] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤として使用するための請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項23] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/079610 A2 (ABBOTT LABORATORIES), 03 July 2008 (03.07.2008), claims 1, 6 & US 2008/0161368 A1	1-19, 22-23
A	WO 2010/003624 A2 (SANOFI-AVENTIS), 14 January 2010 (14.01.2010), claim 1 & EP 2310372 A1	1-19, 22-23
A	WO 2010/050445 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 May 2010 (06.05.2010), claim 1 (Family: none)	1-19, 22-23

☒ 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
02 March, 2012 (02.03.12)

Date of mailing of the international search report
13 March, 2012 (13.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052899

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-194191 A (Ajinomoto Co., Inc.), 21 July 2005 (21.07.2005), claim 1 & WO 2003/057255 A1	1-19, 22-23
A	US 2007/0167435 A1 (SCHERING CORP.), 19 July 2007 (19.07.2007), claim 1 (Family: none)	1-19, 22-23
P, A	WO 2011/067306 A1 (NOVARTIS AG.), 09 June 2011 (09.06.2011), claim 1 & US 2011/0136735 A1	1-19, 22-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052899

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C233/18(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/17(2006.01)i,
A61K31/42(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61P1/02(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C233/22(2006.01)i,
C07C233/31(2006.01)i, C07C233/36(2006.01)i, C07C275/10(2006.01)i,
C07C317/28(2006.01)i, C07C323/41(2006.01)i, C07D211/44(2006.01)i,
C07D213/69(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C233/18, A61K31/165, A61K31/17, A61K31/42, A61K31/44, A61K31/445,
A61P1/02, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12,
A61P13/12, A61P19/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/12,
A61P27/16, A61P31/00, A61P35/00, A61P43/00, C07C233/22, C07C233/31,
C07C233/36, C07C275/10, C07C317/28, C07C323/41, C07D211/44, C07D213/69,
C07D261/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052899

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 20 and 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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）

CAplus (STN), REGISTRY (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
A	WO 2008/079610 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 2008.07.03, Claim 1,6 & US 2008/0161368 A1	1 - 1 9、2 2 - 2 3
A	WO 2010/003624 A2 (SANOFI-AVENTIS) 2010.01.14, claim 1 & EP 2310372 A1	1 - 1 9、2 2 - 2 3
A	WO 2010/050445 A1 (武田薬品工業株式会社) 2010.05.06, 請求項 1 (ファミリーなし)	1 - 1 9、2 2 - 2 3

☒ 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ー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的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矛盾するものではなく、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

0 2 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

井上 千弥子

4 H

5 0 8 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 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
A	JP 2005-194191 A (味の素株式会社) 2005.07.21, 請求項 1 & WO 2003/057255 A1	1 - 1 9、2 2 - 2 3
A	US 2007/0167435 A1 (SCHERING CORPORATION) 2007.07.19, claim 1 (ファミリーなし)	1 - 1 9、2 2 - 2 3
P, A	WO 2011/067306 A1 (NOVARTIS AG) 2011.06.09, claim 1 & US 2011/0136735 A1	1 - 1 9、2 2 - 2 3

発明の属する分野の分類

C07C233/18(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/17(2006.01)i,
A61K31/42(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i,
A61P27/16(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C233/22(2006.01)i, C07C233/31(2006.01)i, C07C233/36(2006.01)i,
C07C275/10(2006.01)i, C07C317/28(2006.01)i, C07C323/41(2006.01)i,
C07D211/44(2006.01)i, C07D213/69(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C233/18, A61K31/165, A61K31/17, A61K31/42, A61K31/44, A61K31/445, A61P1/02, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/12, A61P27/16, A61P31/00, A61P35/00, A61P43/00, C07C233/22, C07C233/31, C07C233/36, C07C275/10, C07C317/28, C07C323/41, C07D211/44, C07D213/69, C07D261/14

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 2 0 - 2 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 2 0 及び 2 1 に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。