

(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 12 月 6 日(06.12.2012)



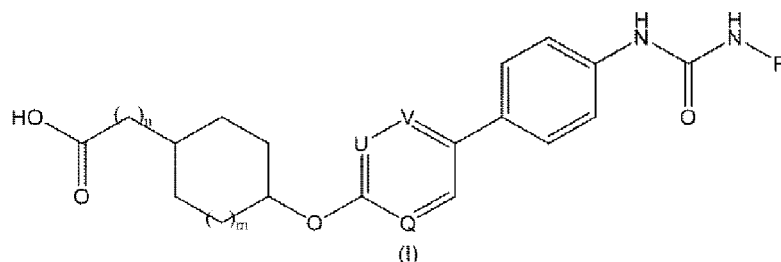
(10) 国際公開番号

WO 2012/165398 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 275/32 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 239/34 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/063693
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 29 日(29.05.2012)
- (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 2011-120847 2011 年 5 月 30 日(30.05.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宇都 芳一 添付公開書類:
(UTO, Yoshikazu). 森 裕(MORI, Yutaka). — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (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, 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.
- (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, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

(54) Title: CYCLOALKYLOXYBIARYL COMPOUND

(54) 発明の名称: シクロアルキルオキシビアリール型化合物



(57) Abstract: The present invention relates to a compound having an excellent DGAT inhibitory activity and an anti-feeding activity or a pharmacologically acceptable salt thereof. A compound represented by general formula (I) [wherein R represents a phenyl group which may be substituted by 1-5 groups independently selected from substituent group (A), or the like; Q represents a nitrogen atom, or a group represented by the formula -CH=; U represents a nitrogen atom, or a group represented by the formula -CH=; V represents a nitrogen atom, or a group represented by the formula -CH=; m represents 0 or 1; and n represents 0 or 1; wherein the substituent group (A) consists of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ halogenated alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group and so on], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、優れた DGAT 阻害作用及び摂食抑制作用を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。一般式 (I) [式中、R は、置換基群 A から選択される基で独立に 1 乃至 5 個置換されていてもよいフェニル基等; Q は、窒素原子又は式 -CH= で表わされる基; U は、窒素原子又は式 -CH= で表わされる基; V は、窒素原子又は式 -CH= で表わされる基; m は、0 又は 1; n は、0 又は 1; 置換基群 A は、ハロゲン原子、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ ハロゲン化アルキル基、C₁-C₆ アルコキシ基等] で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 2012/165398 A1

明 細 書

発明の名称：シクロアルキルオキシビアリール型化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れたアシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase、以下、D G A Tともいう）阻害作用及び優れた摂食抑制作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 肥満は、消費エネルギーに比較して摂取エネルギーが過剰な状態が持続することにより、脂肪細胞において中性脂肪（トリアシルグリセロールまたはトリグリセライド、以下、T Gともいう）が蓄積し、その結果として体重が標準体重に比較して著しく増加した状態である（非特許文献 1）。肥満は、高脂血症、高 T G 血症、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症などの生活習慣病、脳血管障害、冠動脈疾患、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、胆石症などをもたらし、肥満のうちこれらの合併症を有するもの、あるいは将来これらの合併症を生じる可能性があるものは、肥満症と定義され、一つの疾患として扱われている。

[0003] 動物および植物は、脂質を不溶性の T G として蓄え、必要に応じて、T G を分解してエネルギーを産生する。食事により摂取された T G は、小腸内腔で胆汁酸および膵リパーゼの作用により、遊離脂肪酸およびモノアシルグリセロールに分解される。遊離脂肪酸、モノアシルグリセロールおよび胆汁酸からなるミセルは、小腸上皮細胞に吸収され、小胞体でアシルコエンザイム A 合成酵素（以下、A C S という）、アシルコエンザイム A：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼおよび D G A T の作用により、新たに T G が合成される。T G は、リン脂質、コレステロールおよびアポリポタンパクと組み合わされて、キロミクロンとして胃腸のリンパ管に分泌される。さらに、T G は、リンパ主管を経て血中に分泌され、末梢に運ばれて利用さ

れる。一方、脂肪組織においても、グリセロール 3-リン酸および遊離脂肪酸から ACS、グリセロール 3-リン酸アシルトランスフェラーゼ、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼおよび DGAT の作用により、TG が合成される（非特許文献 2）。このように過剰に摂取された TG は、脂肪組織に蓄積され、その結果として肥満が生じる。

[0004] DGAT は、細胞内の小胞体に存在する酵素であり、TG 合成経路の最も重要な最終ステップの反応、すなわちアシルコエンザイム A のアシル基を 1, 2-ジアシルグリセロールの 3 位へ転移する反応を触媒する酵素である（非特許文献 3 乃至 5）。DGAT には、2 種類のアイソザイム DGAT 1（非特許文献 6）および DGAT 2（非特許文献 7）が存在することが報告されている。DGAT 1 は小腸および脂肪組織に、DGAT 2 は肝臓および脂肪組織にそれぞれ高発現していることから、DGAT 1 は主として小腸からの脂肪吸収および脂肪組織での脂肪蓄積に、DGAT 2 は肝臓での TG 合成もしくは VLDL（very low density lipoproteins）分泌、および脂肪組織での脂肪蓄積に関与していると考えられている。DGAT 1 および DGAT 2 の役割の違いはまだ詳細には明らかにされていないが、DGAT と肥満、脂質代謝、糖代謝などとの関連性が示唆されている（非特許文献 8）。DGAT は、消化管上皮細胞および脂肪組織における TG 合成の鍵酵素であり、DGAT を阻害する薬剤は、TG 合成を抑制することにより、消化管における脂肪吸収および脂肪組織における脂肪蓄積を抑制し、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、または、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、高血圧症、動脈硬化症、脳血管障害、もしくは、冠動脈疾患などの治療剤もしくは予防剤として有用であると期待される（非特許文献 9 乃至 13）。

[0005] 食欲抑制薬は、直接あるいは間接的に食欲制御系を調節するものであるが、その作用メカニズムは中枢性と末梢性に大別される。中枢性に作用する食

欲抑制薬は摂食中枢及び満腹中枢の存在する視床下部神経系や同神経系を調節する脳内モノアミン神経系に作用して食欲を直接的に抑制する。一方、末梢性に作用する食欲抑制薬は食事による栄養摂取や余剰エネルギーの蓄積状態を、感知し伝達する機構に作用して間接的に食欲を抑制する。

[0006] 近年、食物の消化・吸収と密接に関連して分泌される消化管ホルモン（CCK、GLP-1、PYYなど）（非特許文献14）や、エネルギー蓄積量（脂肪量）に応じて脂肪細胞から分泌されるレプチン（非特許文献15）などが、ホルモン性あるいは神経性に末梢から中枢へ食欲を調節するシグナルを伝えるメカニズムが明らかになってきている。これら末梢性シグナルに関連する新しい食欲抑制薬はより効果的で副作用の少ない肥満症治療薬になることが期待されている。

[0007] DGA T阻害作用を有する化合物として、特許文献1には、[5-（4- { [（置換フェニル）カルバモイル] アミノ} フェニル）ピリミジン-2-イル] オキシ基とカルボン酸がアルキレン基で結合している化合物、[5-（4- { [（置換フェニル）カルバモイル] アミノ} フェニル）ピリミジン-2-イル] オキシ基とシクロペンタンカルボン酸がアルキレン基で結合している化合物が記載されている。特許文献2には、（2，3'-ビピリジン-6'-イルオキシ）シクロヘキサンカルボン酸を有する化合物が記載されている。また、非特許文献16には、4'- [（置換アニリノカルボニル）アミノ] ビフェニル-4-イル基とシクロペンタンカルボン酸がカルボニル基で結合している化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：WO2009/011285号公報

特許文献2：WO2011/031628号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：板垣英二、「STEP代謝・内分泌」、海馬書房、第1版、1998年、p.105

非特許文献2 : Coleman, R., Bell, R., J. Biol. Chem., 1976年, 第251巻, p. 4537-4543

非特許文献3 : Coleman, R., Methods in Enzymology, 1992年, 第209巻, p. 98-104

非特許文献4 : Lehner, R., Kuksis, A., Prog. Lipid Res., 1996年, 第35巻, p. 169-201

非特許文献5 : R. Bell., Ann. Rev. Biochem., 1980年, 第49巻, p. 459-487

非特許文献6 : Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998年, 第95巻, p. 13018-13023

非特許文献7 : Cases, S. et al., J. Biol. Chem., 2001年, 第276巻, p. 38870-38876

非特許文献8 : Coleman, R.A., Lee, D.P., Progress in Lipid Research, 2004年, 第43巻, p. 134-176

非特許文献9 : Smith, S. J. et al., Nat. Genet., 2000年, 第25巻, p. 87-90

非特許文献10 : Chen, H. C., J. Clin. Invest., 2002年, 第109巻, p. 1049-1055

非特許文献11 : Buhman, K. K., J. Biol. Chem., 2002年, 第277巻, p. 25474-25479

非特許文献12 : Gaziano, J., et al., Circulation, 1997年, 第96巻, p. 2520-2525

非特許文献13 : Yamaguchi, K. et al., Hepatology, 2008年, 第47巻, p. 625-635

非特許文献14 : Strader, A. D. et al., Gastroenterology, 2005年, 第128巻, p. 175-191

非特許文献15 : Campfield, L. A. et al., Science, 1995年, 第269巻, p. 546-549

非特許文献16 : Andrew J. Souers et al., Journal of Medicinal Chemistry

, 2008年, 第51巻, p.380-383

発明の概要

発明が解決しようとする課題

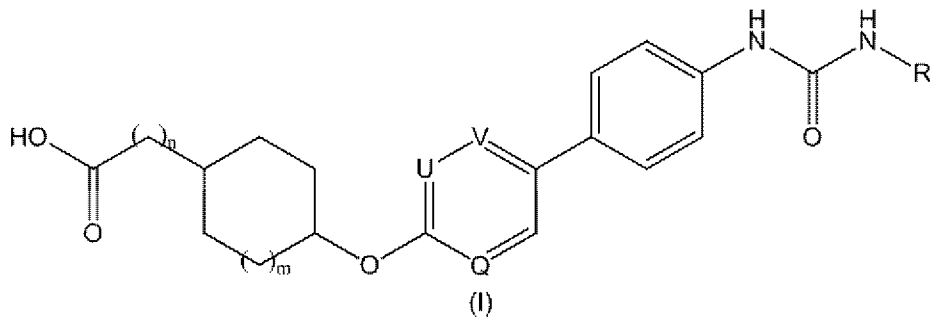
[0010] 発明者らは、D G A T 阻害作用及び摂食抑制作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有する化合物が、優れたD G A T 阻害作用を有しており、特にD G A T 1 に対して高い阻害作用を有することを見出した。また、本発明者らは、この化合物が、優れた摂食抑制作用を有していることを見出した。更に、本発明者らは、この化合物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患及び過食症からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として、又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、(1) 一般式 (1)

[0012]

[化1]



[0013] [式中、

Rは、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいピリジル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

Qは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

Uは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

Vは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

mは、0又は1を示し、

nは、0又は1を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルキル)基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ニトロ基及びヒドロキシ基からなる群を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

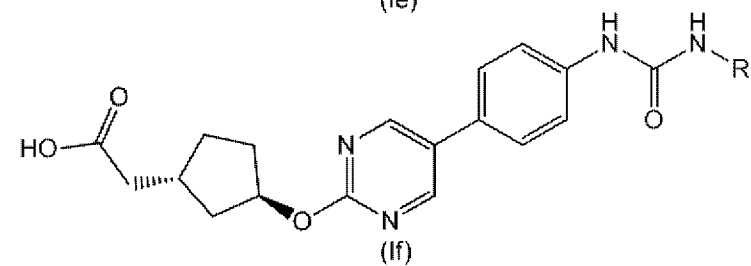
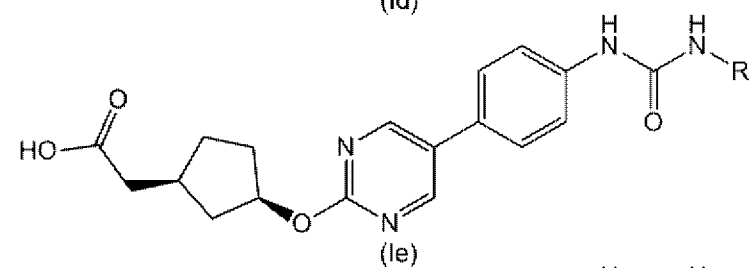
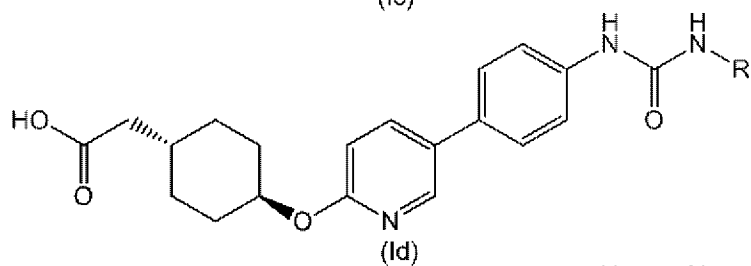
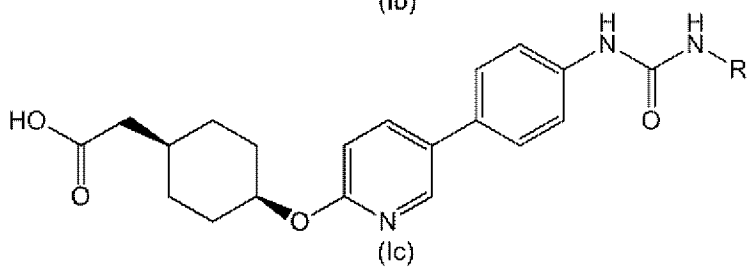
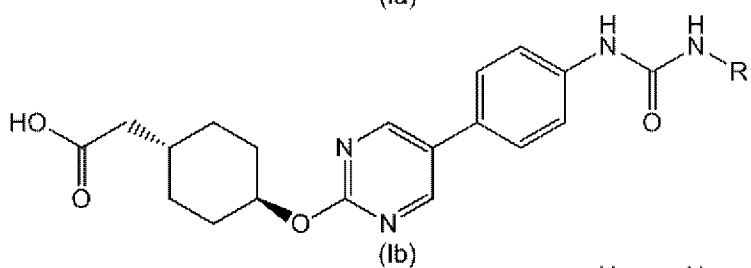
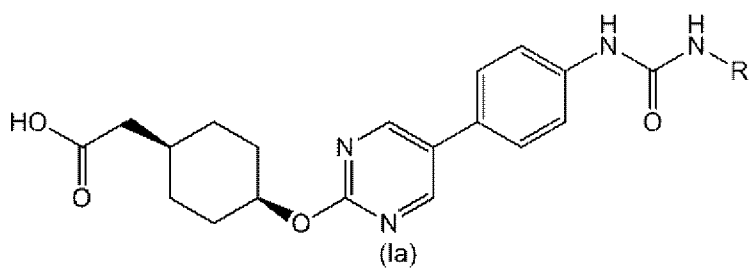
[0014] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)、一般式(Ib)、一般式(Ic)、一般式(Id)、一般式(Ie)又は一般式(I f)である化合物又はその薬

理上許容される塩。

[0015] [化2]

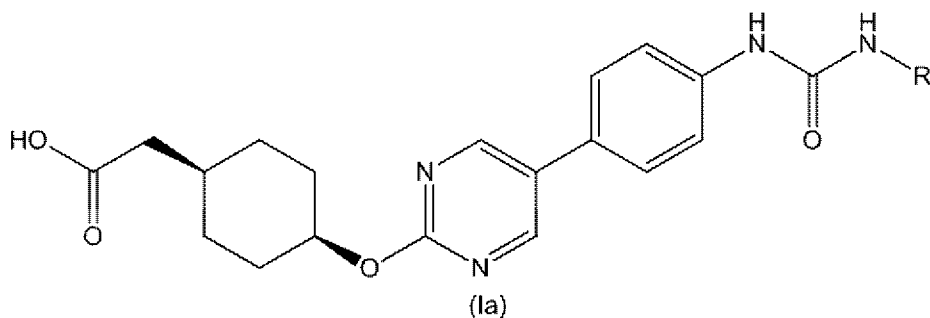


[0016] (3) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)である化合物又はその薬理上許容される

塩。

[0017] [化3]



[0018] (4) (1) 乃至 (3) から選択されるいずれか一項において、

R が、置換基群 A から選択される基で独立に 1 乃至 5 個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0019] (5) (1) 乃至 (3) から選択されるいずれか一項において、

R が、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基) から選択される基で独立に 1 乃至 3 個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0020] (6) (1) 乃至 (3) から選択されるいずれか一項において、

R が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は 2,4,5-トリフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0021] (7) (1) において、

一般式 (I) が、一般式 (I a)、一般式 (I b)、一般式 (I c)、一般式 (I d)、一般式 (I e) 又は一般式 (I f) であり、R が、置換基群 A から選択される基で独立に 1 乃至 5 個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0022] (8) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)、一般式(1b)、一般式(1c)、一般式(1d)、一般式(1e)又は一般式(1f)であり、Rが、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0023] (9) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)、一般式(1b)、一般式(1c)、一般式(1d)、一般式(1e)又は一般式(1f)であり、Rが、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は2,4,5-トリフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0024] (10) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)であり、Rが、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0025] (11) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)であり、Rが、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0026] (12) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)であり、Rが、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メト

キシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は2,4,5-トリフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [0027] (13) (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{cis-4-{[5-(4-{[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル}酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェ

ニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリ
ジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジ
ン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{cis-4-[5-(4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリジン-2-イル)オ
キシ}シクロヘキシル}酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピ
リジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェ
ニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(trans-4-[5-(4-[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピ
リミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{trans-4-[5-(4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イ
ル)オキシ}シクロヘキシル}酢酸、
(trans-4-[5-(4-[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリ
ミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェ
ニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェ
ニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-[5-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピ
リミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{trans-4-[5-(4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリジン-2-イル)
オキシ}シクロヘキシル}酢酸、
(trans-4-[5-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)
ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{trans-3-[5-(4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イ

ル)オキシ]シクロペンチル}酢酸、

[trans-3-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸、

{cis-3-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸、又は、

[cis-3-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸

である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0028] (14) (13)に記載してある化合物又はその薬理上許容される塩のうちの化合物。

[0029] (15) (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
{cis-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、又は、
(cis-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸
である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0030] (16) (15) に記載してある化合物又はその薬理上許容される塩のうちの化合物。

[0031] (17) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

[0032] (18) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する摂食抑制剤及び／又は食欲抑制剤。

[0033] (19) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0034] (20) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する (19) に記載の医薬組成物。

[0035] (21) 医薬組成物が、摂食抑制作用及び／又は食欲抑制作用を有する (19) に記載の医薬組成物。

[0036] (22) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロール

アシルトランスフェラーゼ阻害作用により、治療及び／又は予防される疾病の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0037] （２３） 医薬組成物が、アシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ活性の亢進に起因する疾病の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0038] （２４） 医薬組成物が、アシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成を阻害し、トリグリセライドの吸収が抑制されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0039] （２５） 医薬組成物が、アシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成が阻害されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0040] （２６） 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0041] （２７） 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0042] （２８） 医薬組成物が、糖尿病の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0043] （２９） 医薬組成物が、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖

尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0044] （３０） 医薬組成物が、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、動脈硬化症又は高血圧症の治療及び／又は予防のための（１９）に記載の医薬組成物。

[0045] （３１） 医薬組成物が、小腸からの脂肪吸収を抑制するための（１９）に記載の医薬組成物。

[0046] （３２） 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防で使用するための、（１）乃至（１６）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[0047] （３３） 肥満又は肥満症の治療及び／又は予防で使用するための、（１）乃至（１６）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[0048] （３４） 糖尿病の治療及び／又は予防で使用するための、（１）乃至（１６）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[0049] （３５） 医薬組成物を製造するための、（１）乃至（１６）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

[0050] （３６） 医薬組成物がアシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害するための医薬組成物である（３５）に記載

の使用。

- [0051] (37) 医薬組成物が摂食及び／又は食欲を抑制するための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0052] (38) 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0053] (39) 医薬組成物が肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0054] (40) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0055] (41) 医薬組成物が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0056] (42) 医薬組成物が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、動脈硬化症又は高血圧症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0057] (43) 医薬組成物が小腸からの脂肪吸収を抑制するための医薬組成物である(35)に記載の使用。
- [0058] (44) (1)乃至(16)から選択されるいずれか一項に記載された

化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する
アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻
害方法。

[0059] (45) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された
化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する
摂食抑制及び／又は食欲抑制方法。

[0060] (46) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された
化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する
疾病の治療及び／又は予防方法。

[0061] (47) 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂
質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合
併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大
血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵
巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚
血性心疾患又は過食症である（46）に記載の方法。

[0062] (48) 疾病が肥満又は肥満症である（46）に記載の方法。

[0063] (49) 疾病が糖尿病である（46）に記載の方法。

[0064] (50) 疾病が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂
質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合
併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大
血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵
巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高
血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節
症、痛風又は胆石症である（46）に記載の方法。

[0065] (51) 疾病が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖
尿病、動脈硬化症又は高血圧症である（46）に記載の方法。

[0066] (52) (1) 乃至 (16) から選択されるいずれか一項に記載された
化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する

小腸からの脂肪吸収を抑制する方法。

[0067] (53) 温血動物がヒトである(44)乃至(52)から選択されるいずれか一項に記載の方法である。

[0068] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、フッ素原子である。

[0069] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。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、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル又は4-メチルペンチル基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基(C_1-C_4 アルキル基)であり、より好適には、メチル基又はエチル基(C_1-C_2 アルキル基)であり、更により好適には、メチル基である。

[0070] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル又は2-フルオロエチル基である。好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基(C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基(C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0071] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖ア

ルコキシ基である。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、2-メチルブトキシ、3-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ又は2, 3-ジメチルブトキシ基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基 (C_1-C_4 アルコキシ基) であり、より好適には、メトキシ基又はエトキシ基 (C_1-C_2 アルコキシ基) であり、更により好適には、メトキシ基である。

[0072] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、フルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ又はペンタフルオロエトキシ基である。好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」に結合した基 (C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基) であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」に結合した基 (C_1-C_2 ハロゲン化アルコキシ基) であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0073] 本発明において、「(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルキル) 基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*s*-ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチル、2-メトキシエチル又は3-イソプロポキシプロピル基である。好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基 ((C_1-C_4 アルコキシ) - (C_1-C_4 アルキル) 基) であり、より好適には、1個の前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基 ((C_1-C_2 アルコキシ) - (C_1-C_2 アルキル) 基) であり、更により好適には、メトキシメチル基である。

- [0074] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルチオ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基である。例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ又はヘキシルチオ基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基（ C_1-C_4 アルキルチオ基）であり、より好適には、メチルチオ基又はエチルチオ基（ C_1-C_2 アルキルチオ基）であり、更により好適には、メチルチオ基である。
- [0075] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」がスルフィニル基に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基である。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル又はヘキシルスルフィニル基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基（ C_1-C_4 アルキルスルフィニル基）であり、より好適には、メチルスルフィニル基又はエチルスルフィニル基（ C_1-C_2 アルキルスルフィニル基）であり、更により好適には、メチルスルフィニル基である。
- [0076] 本発明において、「 C_2-C_7 アルキルカルボニル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル又はバレリル基である。好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がカルボニル基に結合した基（ C_2-C_5 アルキルカルボニル基）であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基（ C_2-C_3 アルキルカルボニル基）であり、更により好適には、アセチル基である。
- [0077] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、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、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル基である。好適には、1個の前

記「 C_1-C_4 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基（ C_2-C_5 アルコキシカルボニル基）であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基（ C_2-C_3 アルコキシカルボニル基）であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0078] 本発明において、「モノー C_1-C_6 アルキルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ又はヘキシルアミノ基である。好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基（モノー C_1-C_4 アルキルアミノ基）であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基（モノー C_1-C_2 アルキルアミノ基）であり、更により好適には、メチルアミノ基である。

[0079] 本発明において、「ジー（ C_1-C_6 アルキル）アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ、*N*-ブチル-*N*-メチルアミノ、*N*-エチル-*N*-プロピルアミノ又は*N*-エチル-*N*-イソペンチルアミノ基である。好適には、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基（ジー（ C_1-C_4 アルキル）アミノ基）であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基（ジー（ C_1-C_2 アルキル）アミノ基）であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0080] 本発明において、「モノー C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ又はイソブチルカルボニルアミノ基である。好適には、1個の前記「 C_1-

C₄アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基（モノーC₂ーC₅アルキルカルボニルアミノ基）であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基（モノーC₂ーC₃アルキルカルボニルアミノ基）であり、更により好適には、アセトアミド基である。

[0081] 本発明において、「モノーC₁ーC₆アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「C₁ーC₆アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、*t*-ブチルスルホニルアミノ又は2-エチルブチルスルホニルアミノ基である。好適には、1個の前記「C₁ーC₄アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基（モノーC₁ーC₄アルキルスルホニルアミノ基）であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基（モノーC₁ーC₂アルキルスルホニルアミノ基）であり、更により好適には、メチルスルホニルアミノ基である。

[0082] 本発明において、「C₃ーC₆シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、好適には、シクロヘキシル基である。

[0083] 本発明において、「置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてよいフェニル基」は、フェニル基又は置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されているフェニル基である。好適には、（フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基）から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてよいフェニル基であり、より好適には、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は2,4,5-トリフ

ルオロフェニル基である。

[0084] 本発明において、「置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてよいピリジル基」は、ピリジル基又は置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基である。好適には、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である。

[0085] 本発明において、好適な一般式(I)は、一般式(Ia)、一般式(Ib)、一般式(Ic)、一般式(Id)、一般式(Ie)又は一般式(I f)であり、より好適な一般式(I)は、一般式(Ia)である。

[0086] 本発明において、好適なRは、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてよいフェニル基であり、より好適なRは、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてよいフェニル基であり、更により好適なRは、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は2,4,5-トリフルオロフェニル基である。

[0087] 本発明において、好適なQは、窒素原子である。

[0088] 本発明において、好適なUは、窒素原子である。

[0089] 本発明において、好適なVは、式-CH=で表わされる基である。

[0090] 本発明において、好適なmは、1である。

[0091] 本発明において、好適なnは、1である。

[0092] 本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、全ての異性体(ジアステレオ異性体、光学異性体、回轉異性体等)を有する。

[0093] 本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、

その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0094] 上記のような立体異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0095] 一般式（I a）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、一般式（I b）乃至（I f）で表される化合物又はその薬理上許容される塩より好適である。

[0096] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0097] 「その薬理上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式（I）で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、酸性の基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる。

[0098] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタン

スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなアルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0099] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0100] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0101] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

発明の効果

[0102] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたDGA T阻害作用及び摂食抑制作用を有しており、温血動物（好ましく

は哺乳類動物であり、ヒトを含む）における下記の疾患：肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患及び過食症からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、本発明により提供される一般式（I）で表される新規な化合物またはその薬理上許容される塩は、優れたD G A T阻害作用を有しており、温血動物（好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む）における上記の疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

発明を実施するための形態

[0103] 本発明の一般式（I）で表される化合物は、以下に記載するA法乃至C法に従って製造することができる。

[0104] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル-2-ピロリドン、N－メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸

トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)、ピペリジンのようなアミン類；水；及び、これらの混合溶媒からなる。

[0105] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウ

ムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、酢酸セシウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類；*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-エチルピリジン、コリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類；又は、プロリンのようなアミノ酸である。

[0106] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム-活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1, 5-シクロオクタジエン)パラジウム

(11)、アセチルアセトンパラジウム(11)、硫化パラジウム(11)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(11)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(11)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーのような2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒である。

[0107] 下記A法乃至C法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0108] 下記A法乃至C法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

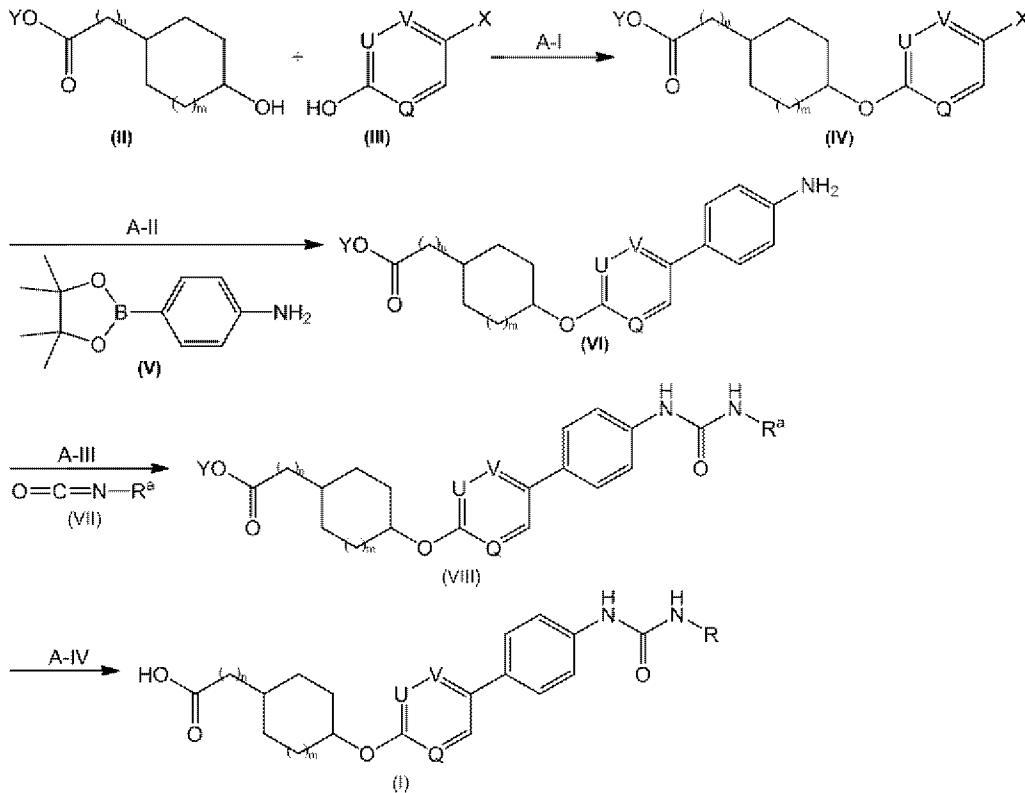
[0109] 下記A法乃至C法の各工程の反応において、R、Q、U、V、m及びnは、前述したものと同意義を示す。Xは、ハロゲン原子（好適には、臭素原子又はヨウ素原子であり、より好適には、臭素原子である。）を示し、Yは、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシ基の保護基（好適には、C₁-C₆アルキル基であり、より好適には、メチル基である。）を示す。R^aは、Rの基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシ基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシ基で

ある他、Rの基の定義における基と同様の基を示す。

[0110] A法は、一般式（I）で表される化合物を製造する方法である。

（A法）

[0111] [化4]



[0112] A-I工程

本工程は、溶媒中、光延試薬の存在下、一般式（I I）で表される化合物を、一般式（I I I）で表される化合物と反応させることにより、一般式（I V）で表される化合物を製造する工程である。

[0113] 本工程において使用される一般式（I I）で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0114] 本工程において使用される一般式（I I I）で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0115] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類又はエー

テル類であり、より好適には、トルエン又はテトラヒドロフランである。

[0116] 本工程において使用される光延試薬は、好適には、アゾジカルボン酸ジエステル又は（シアノメチレン）ホスホラン試薬であり、より好適には、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）又は（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（CMBP）である。

[0117] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 180°C であり、好適には、 0°C 乃至 120°C である。

[0118] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

[0119] A-I工程

本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び塩基の存在下、一般式（I V）で表される化合物を、化合物（V）と反応させることにより、一般式（V I）で表される化合物を製造する工程である。

[0120] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアミド類と水の混合溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はN，N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒である。

[0121] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、0価のパラジウム触媒であり、より好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。

[0122] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0123] 本工程における反応温度は、通常、 20°C 乃至 180°C であり、好適には、 60°C 乃至 120°C である。

[0124] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

[0125] A-II工程

本工程は、溶媒中、一般式（V I）で表される化合物を、一般式（V I I）で表される化合物と反応させることにより、一般式（V I I I）で表され

る化合物を製造する工程である。

[0126] 本工程において使用される一般式 (V I I) で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0127] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0128] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 180°C であり、好適には、 0°C 乃至 80°C である。

[0129] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には、0.5時間乃至24時間である。

[0130] A-I V工程

本工程は、既知の方法（例えば、”Protective Groups in Organic Synthesis” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法）に準じて、一般式 (V I I I) で表される化合物を反応させた後、所望により R^a におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造する工程である。例えば、Yが C_1-C_6 アルキル基の場合を下記に示す。

[0131] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はメタノールである。

[0132] 本工程において使用される塩基は、好適には、四級アンモニウム塩類であり、より好適には、水酸化テトラブチルアンモニウムである。

[0133] 本工程における反応温度は、通常、 0°C 乃至 150°C であり、好適には 20°C 乃至 100°C である。

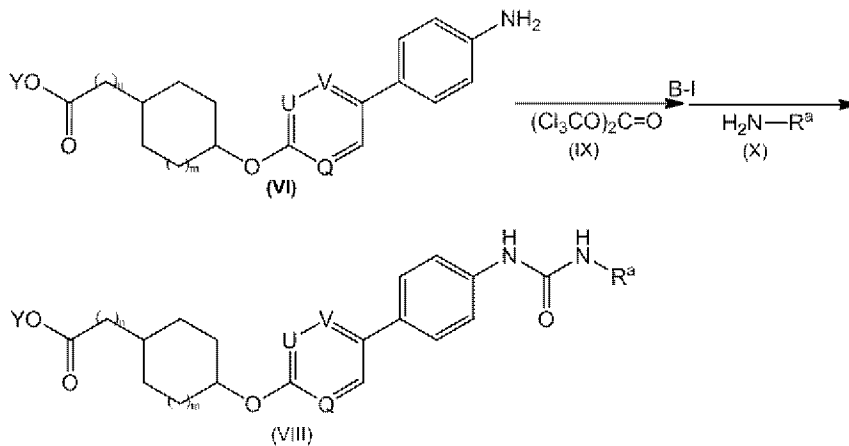
[0134] 本反応における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

[0135] B法は、前記A法のA-I V工程で用いる一般式 (V I I I) で表される

化合物を製造する方法である。

(B法)

[0136] [化5]



[0137] B-I工程

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(VI)で表される化合物を、化合物(IX)と反応させ、更に、溶媒中、塩基の存在下、一般式(X)で表される化合物と反応させることにより、一般式(VIII)で表される化合物を製造する工程である。

[0138] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0139] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0140] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 100°C であり、好適には、 0°C 乃至 40°C である。

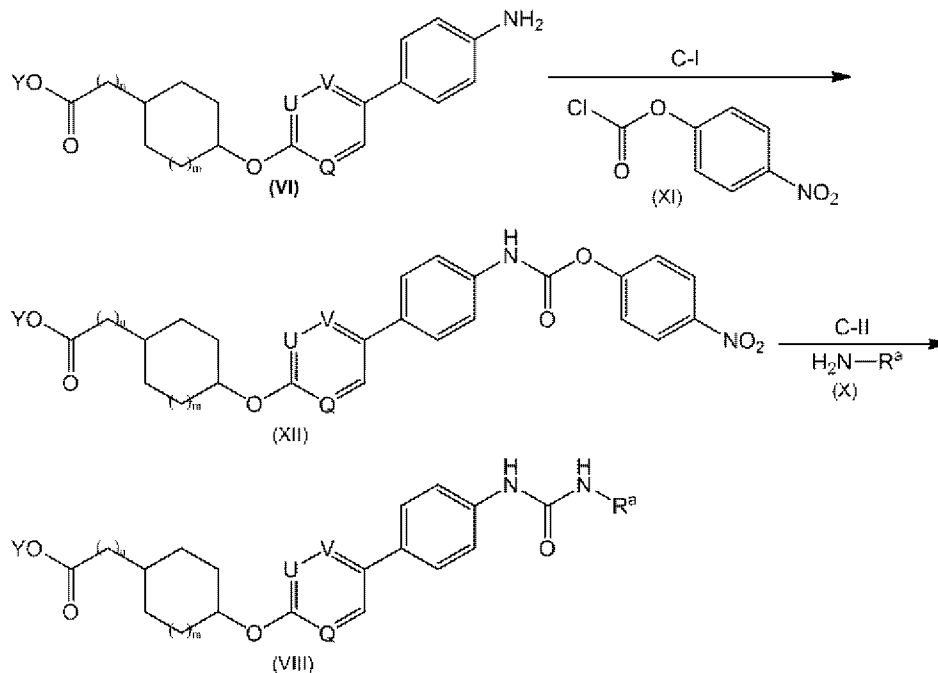
[0141] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には、0.5時間乃至24時間である。

[0142] C法は、前記A法のA-IV工程で用いる一般式(VIII)で表される化合物を製造する方法である。

(C法)

[0143]

[化6]



[0144] C-I工程

本工程は、溶媒中、一般式(VI)で表される化合物を、化合物(XI)と反応させることにより、一般式(XII)で表される化合物を製造する工程である。

[0145] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0146] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 120°C であり、好適には、 0°C 乃至 40°C である。

[0147] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には、0.5時間乃至24時間である。

[0148] C-II工程

本工程は、溶媒中、一般式(XII)で表される化合物を、一般式(X)で表される化合物と反応させることにより、一般式(VIII)で表される化合物を製造する工程である。

[0149] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、ニトリル類、ニトロ化合物類、アミド類又は炭化水素類であり、より好適には、テトラヒ

ドロフラン、アセトニトリル、ニトロベンゼン、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサンである。

[0150] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 180°C であり、好適には、 0°C 乃至 120°C である。

[0151] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には、0.5時間乃至24時間である。

[0152] 上記において、R^aの定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び／又は「保護されてもよいカルボキシ基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年) 参照）。

[0153] 上記において、R^aの定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、ホルミル基、前記「C₂-C₇アルキルカルボニル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのようなアルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのようなアルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのようなアルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル

基等の「アリールカルボニル基」；前記「C₂－C₇アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2－トリクロロエトキシカルボニル、2－トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリアルキルシリル基で置換されたアルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン－2－イル、3－ブromotetrahydroピラン－2－イル、4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル、テトラヒドロチオピラン－2－イル、4－メトキシテトラヒドロチオピラン－4－イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン－2－イル、テトラヒドロチオフラン－2－イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ－*t*－ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリアルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアルキルジアリールシリル又はジアルキルアリールシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1－ジメチル－1－メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*－ブトキシメチルのようなアルコキシメチル基、2－メトキシエトキシメチルのようなアルコキシアルコキシメチル基、2, 2, 2－トリクロロエトキシメチル、ビス（2－クロロエトキシ）メチルのようなハロゲン化アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1－エトキシエチル、1－（イソプロポキシ）エチルのようなアルコキシエチル基、2, 2, 2－トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α －ナフチルメチル、 β －ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α －ナフチルジフェニルメチル、9－アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換されたアルキル基、4－メチルベンジル、2, 4, 6－トリメチルベンジル、3, 4, 5－トリメチルベンジル、4－メトキシベンジル、4－メトキシフェニルジフェニルメチル、2－ニトロベンジル、4－ニ

トロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような（アルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリアル環が置換された1乃至3個のアリール基）で置換されたアルキル基等の「アラルキル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個のアルコキシ又はニトロ基でアリアル環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0154] 上記において、R^aの定義における「保護されてもよいカルボキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「C₁–C₆アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニルのような「アルケニル基」；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニルのような「アルキニル基」；前記「C₁–C₆ハロゲン化アルキル基」；ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルのようなヒドロキシアルキル基；アセチルメチルのようなアルキルカルボニルアルキル基；前記「アラルキル基」；又は前記「シリル基」であり、好適には、C₁–C₆アルキル基又はアラルキル基である。

[0155] 上記において、R^aの定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基の保護基」における、「アルキルカルボニル基」；「アリールカルボニル基」；「アルコキシカルボニル基」；「シリル基」；「アラルキル基」；「アルケニルオキシカルボニル基」；又は「アラルキルオキシカルボニル基」と同様な基を示すか或いはN，N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェ

ニルメチレン、（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、より好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0156] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法（例えば、” Protective Groups in Organic Synthesis”（Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication発行）等に記載の方法）に準じて行われる。

[0157] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0158] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸

末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0159] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0160] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0161] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0162] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0163] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0164] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが

、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0165] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0166] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH (200 - 350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンティフィック社の自動クロマトグラフィー装置 (Purif- α 2 もしくは Purif-espoir2)を適宜使用した。溶出溶媒は各実施例で指定した溶媒を指定された比率で用いた。（もしくは適宜必要に応じて比率を変化させた。）尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, mL : ミリリットル, MHz : メガヘルツ。

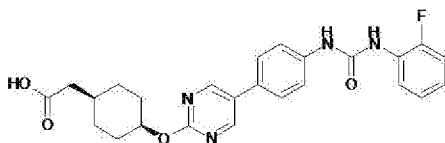
[0167] 以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、¹H NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[0168] 質量分析（以下、MS）は、EI(Electron Ionization)法、ESI (Electron Spray Ionization)法、もしくはFAB(Fast Atom Bombardment)法で行った。

[0169] （実施例1）

(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0170] [化7]



[0171] (1 a) {cis-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸メチルエステル

(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W020091195 34) (2.58 g) と5-ブロモピリミジン-2-オール (1.74 g) のトルエン (30 mL) 溶液にシアノメチレントリブチルホスホラン (CMBP) (3.93 mL) を室温で加えた。反応混合物を120℃で9時間加熱し、室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。残渣物をクロマトグラフィーで精製し (自動クロマトグラフィー装置、ヘキサン/酢酸エチル 100:0→80:20)、標記化合物 1.67 g (51%) を薄黄色オイルとして得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.51 (2H, s), 5.23–5.18 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.28 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.09–1.89 (3H, m), 1.69–1.43 (6H, m)。

[0172] (1 b) (cis-4-[[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ]シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1 a)で得た化合物 (1.67 g)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.11 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (295 mg)、そして炭酸カリウム (1.41 g) の1,4-ジオキサン/水 (7:3, 30 mL) 溶液を80℃で2時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー (自動クロマトグラフィー装置、ジクロロメタン/酢酸エチル 100:0→85:15) で精製し、標記化合物 1.59 g (92%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.64 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.29 (1H, brs), 3.80 (2H, brs), 3.68 (3H, s), 2.29 (2H, d

, J=7.0Hz), 2.13-2.09(2H, m), 1.97-1.91(1H, m), 1.72-1.55(6H, m)。

[0173] (1 c) (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例 (1 b) で得た化合物 (205 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に 2-フルオロフェニルイソシアナート (0.088 mL) を室温に加えた。反応混合物を一晩攪拌し濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー (自動クロマトグラフィー装置、ジクロロメタン/酢酸エチル 100:0→75:25) で精製し、標記化合物 251 mg (87%) を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=9.28(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.65(1H, brs), 8.16(1H, dt, J=11.7 and 4.1Hz), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 7.29-7.23(1H, m), 7.18-7.14(1H, m), 7.06-7.00(1H, m), 5.22-5.21(1H, m), 3.60(3H, s), 2.30(2H, d, J=7.0Hz), 1.98-1.93(2H, m), 1.89-1.83(1H, m), 1.72-1.63(2H, m), 1.59-1.55(2H, m), 1.42-1.34(2H, m)。

[0174] (1 d) (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例 (1 c) で得た化合物 (251 mg) の 1, 4-ジオキサン (6 mL) 溶液に、水酸化テトラブチルアンモニウム (1 mol/L 水溶液、1.1 mL) を室温に加えた。一晩攪拌後、反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸水溶液 (1.1 mL) で中和した。混合物に酢酸エチルとイソプロピルエーテルを加え、激しく攪拌し、そしてろ取した。得られた固体を減圧下乾燥し、標記化合物 229 mg (94%) を白色固体として得た。

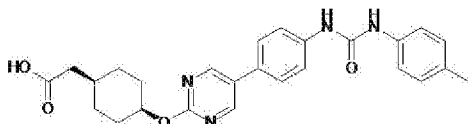
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.29(1H, s), 8.88(2H, s), 8.66(1H, s), 8.16(1H, dt, J=11.6 and 4.2Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 7.28-7.23(1H, m), 7.16(1H, dt, J=10.9 and 3.9Hz), 7.06-7.00(1H, m), 5.22-5.20(1H, m), 2.18(2H, d, J=7.0Hz), 1.98-1.93(2H, m), 1.87-1.80(1H, m), 1.72-1.63(2H, m), 1.61-1.56(2H, m), 1.43-1.34(2H, m)。

MS(ESI) m/z : 465 ($M + H$)⁺.

[0175] (実施例 2)

(cis-4-[[5-(4-[[4-メチルフェニル]カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ]シクロヘキシル)酢酸

[0176] [化8]



[0177] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (171 mg)

と 4-メチルフェニルイソシアナート (0.082 mL) からウレア体 198 mg (84%) を白色固体として得た。このウレア体 (198 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 155 mg (81%) を白色固体として得た。

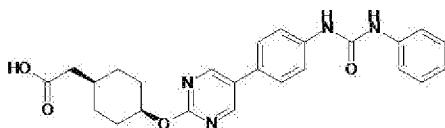
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.83(1H, s), 8.66(1H, s), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, d, J=9.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 5.22-5.20(1H, m), 2.25(3H, s), 2.19(2H, d, J=7.1Hz), 1.97-1.93(2H, m), 1.86-1.81(1H, m), 1.71-1.63(2H, m), 1.60-1.56(2H, m), 1.43-1.32(2H, m).

MS(ESI) m/z : 461 ($M + H$)⁺.

[0178] (実施例 3)

{cis-4-[[5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル]オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0179] [化9]



[0180] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (102 mg)

とフェニルイソシアナート (0.042 mL) からウレア体 130 mg (94%) を白色固体として得た。このウレア体 (85 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 58 mg (71%) を白色固体として得た。

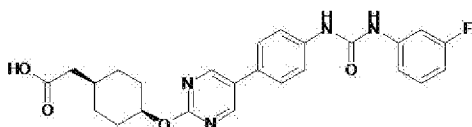
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 8.87(2H, s), 8.87(1H, s), 8.76(1H, s), 7.65(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.30(2H, dd, $J=8.0$ and 8.0Hz), 6.98(1H, dd, $J=7.4$ and 7.4Hz), 5.22–5.20(1H, m), 2.20–2.18(2H, m), 1.98–1.93(2H, m), 1.86–1.81(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 447 ($M + H$) $^+$.

[0181] (実施例 4)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0182] [化10]



[0183] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(1b)で得た化合物(68 mg)と 3-フルオロフェニルイソシアナート(0.029 mL)からウレア体 89 mg(94%)を白色固体として得た。このウレア体(89 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 66 mg(76%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.12(1H, brs), 9.05(1H, brs), 8.87(2H, s), 7.66(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.53–7.49(1H, m), 7.32(1H, dd, $J=15.1$ and 8.1Hz), 7.16–7.14(1H, m), 6.80(1H, dt, $J=12.5$ and 4.2Hz), 5.22–5.20(1H, m), 2.18(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.97–1.93(2H, m), 1.88–1.80(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

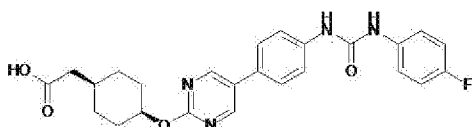
MS(ESI) m/z : 465 ($M + H$) $^+$.

[0184] (実施例 5)

(cis-4-{[5-(4-{[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0185]

[化11]



[0186] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（１ｂ）で得た化合物（68 mg）と 4-フルオロフェニルイソシアナート（0.029 mL）からウレア体 85 mg（90%）を白色固体として得た。このウレア体（85 mg）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 58 mg（71%）を白色固体として得た。

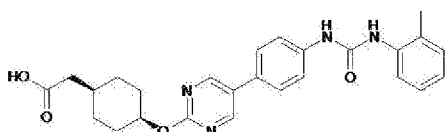
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.94(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.86(1H, brs), 7.65(2H, d, J =8.6Hz), 7.58(2H, d, J =9.0Hz), 7.48(2H, dd, J =9.2 and 4.9Hz), 7.14(2H, dd, J =8.8 and 8.8Hz), 5.22–5.20(1H, m), 2.19–2.18(2H, m), 1.97–1.93(2H, m), 1.87–1.80(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 465 ($M + H$) $^+$.

[0187] （実施例 6）

(cis-4-{[5-(4-{[(2-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0188] [化12]



[0189] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（１ｂ）で得た化合物（68 mg）と 2-メチルフェニルイソシアナート（0.032 mL）からウレア体 83 mg（88%）を白色固体として得た。このウレア体（83 mg）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 63 mg（78%）を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.25(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.05(1H, brs), 7.85(1H, d, J =8.3Hz), 7.66(2H, d, J =8.6Hz), 7.60(2H, d, J =9.0Hz), 7.20(1H, d, J =8.6Hz), 7.17(1H, dd, J =7.8 and 7.8Hz), 6.97(1H, dd, J =7.6 and 7.6Hz), 5.22–5.20(1H, m), 2.26(3H, s), 2.18(2H

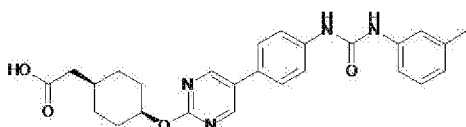
, d, J=7.1Hz), 1.98-1.93(2H, m), 1.86-1.80(1H, m), 1.71-1.63(2H, m), 1.61-1.57(2H, m), 1.43-1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z:461 (M + H)⁺.

[0190] (実施例 7)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0191] [化13]



[0192] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (68 mg) と 3-メチルフェニルイソシアナート (0.032 mL) からウレア体 90 mg (95%) を白色固体として得た。このウレア体 (90 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 77 mg (88%) を白色固体として得た。

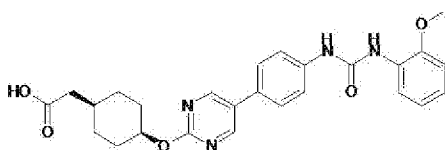
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.91(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.74(1H, brs), 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.32(1H, s), 7.25(1H, d, J=8.6Hz), 7.17(1H, dd, J=7.8 and 7.9Hz), 6.81(1H, d, J=7.8Hz), 5.22-5.20(1H, m), 2.29(3H, s), 2.19(2H, d, J=7.0Hz), 1.98-1.93(2H, m), 1.88-1.80(1H, m), 1.72-1.63(2H, m), 1.61-1.56(2H, m), 1.43-1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z:461 (M + H)⁺.

[0193] (実施例 8)

(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0194] [化14]



[0195] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (68 mg) と

2-メトキシフェニルイソシアナート (0.035 mL) からウレア体 51 mg (52%) を白色固体として得た。このウレア体 (51 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 48 mg (定量的収量) を黄色固体として得た。

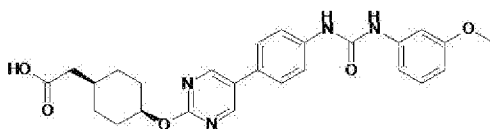
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 9.48 (1H, brs), 8.87 (2H, s), 8.28 (1H, brs), 8.14 (1H, dd, $J=7.8$ and 2.0Hz), 7.66 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.6Hz), 6.96 (1H, dt, $J=10.8$ and 3.9Hz), 6.91 (1H, dt, $J=10.7$ and 3.8Hz), 5.22–5.20 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.19 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98–1.93 (2H, m), 1.87–1.80 (1H, m), 1.71–1.63 (2H, m), 1.61–1.56 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 477 ($M + H$) $^+$.

[0196] (実施例 9)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0197] [化15]



[0198] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (68 mg) と 3-メトキシフェニルイソシアナート (0.034 mL) からウレア体 91 mg (93%) を白色固体として得た。このウレア体 (91 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 40 mg (45%) を白色固体として得た。

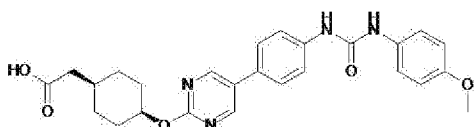
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 9.19 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 8.87 (2H, s), 7.65 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.4$ and 2.4Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ and 8.0Hz), 6.99–6.96 (1H, m), 6.57–6.54 (1H, m), 5.22–5.20 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.17 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.97–1.93 (2H, m), 1.87–1.82 (1H, m), 1.70–1.63 (2H, m), 1.61–1.57 (2H, m), 1.42–1.34 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 477 ($M + H$) $^+$.

[0199] (実施例 10)

(cis-4-{[5-(4-{[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0200] [化16]



[0201] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（１ｂ）で得た化合物（68 mg）と 4-メトキシフェニルイソシアナート（0.034 mL）からウレア体 86 mg（88%）を白色固体として得た。このウレア体（86 mg）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 68 mg（82%）を白色固体として得た。

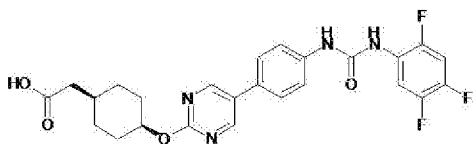
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.79(1H, br s), 8.57(1H, brs), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, d, J=8.6Hz), 7.37(2H, d, J=9.4Hz), 6.88(2H, d, J=9.0Hz), 5.21–5.20(1H, m), 3.72(3H, s), 2.19(2H, d, J=7.1Hz), 1.97–1.93(2H, m), 1.86–1.81(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.60–1.56(2H, m), 1.42–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 477 ($M + H$) $^+$.

[0202] （実施例 1 1）

(cis-4-{[5-(4-{[(2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0203] [化17]



[0204] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（１ｂ）で得た化合物（171 mg）と 2,4,5-トリフルオロフェニルイソシアナート（0.079 mL）からウレア体 250 mg（97%）を白色固体として得た。このウレア体（250 mg）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 241 mg（99%）を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.32(1H, s), 8.88(2H, s)

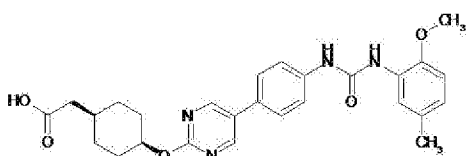
, 8.86(1H, s), 8.24–8.17(1H, m), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.65–7.62(1H, m), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 5.22–5.20(1H, m), 2.18(2H, d, J=7.0Hz), 1.97–1.93(2H, m), 1.86–1.81(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z:501 (M + H)⁺.

[0205] (実施例 1 2)

(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0206] [化18]



[0207] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (341 mg) と2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアナート (424 mL) からウレア体 504 mg (定量的収量) を白色固体として得た。このウレア体 (504 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 489 mg (定量的収量) を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=9.48(1H, s), 8.87(2H, s), 8.22(1H, s), 8.00(1H, d, J=2.0Hz), 7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, d, J=8.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.2Hz), 6.76(1H, dd, J=8.2 and 1.5Hz), 5.21–5.20(1H, m), 3.85(3H, s), 2.24(3H, s), 2.19(2H, d, J=7.0Hz), 1.97–1.93(2H, m), 1.86–1.81(1H, m), 1.70–1.64(2H, m), 1.60–1.56(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

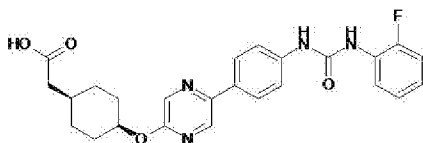
MS(ESI) m/z:491 (M + H)⁺.

[0208] (実施例 1 3)

(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0209]

[化19]



[0210] (13a) {cis-4-[(5-ブロモピラジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル} 酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (694 mg) と5-ブロモピラジン-2-オール (470 mg)、シアノメチレントリブチルホスホラン (CMBP) (1.1 mL) から、標記化合物 633 mg (72%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.16(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 5.21–5.20(1H, m), 3.69(3H, s), 2.29(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.03–1.99(2H, m), 1.96–1.91(1H, m), 1.69–1.55(4H, m), 1.48–1.38(2H, m)。

[0211] (13b) (cis-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(13a)で得た化合物 (633 mg) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (421 mg) から、標記化合物 324 mg (49%) を薄褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.39(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.78(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.27–5.25(1H, m), 3.82(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.31(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 2.07–2.03(2H, m), 1.98–1.92(1H, m), 1.72–1.58(4H, m), 1.53–1.46(2H, m)。

[0212] (13c) (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピラジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(13b)で得た化合物 (102 mg) と2-フルオロフェニルイソシアナート (0.044 mL) からウレア体 131 mg (92%) を白色固体として得た。このウレア体 (131 mg) を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 92 mg (73%) を白色固体として得た。

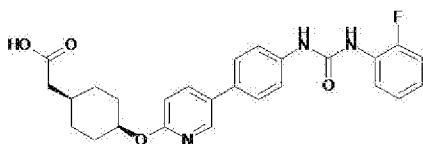
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 9.28(1H, s), 8.72(1H, d, J =1.2Hz), 8.64(1H, s), 8.31(1H, d, J =1.2Hz), 8.17(1H, dt, J =11.5 and 4.1Hz), 7.97(2H, d, J =9.0Hz), 7.58(2H, d, J =8.6Hz), 7.28–7.23(1H, m), 7.16(1H, dd, J =7.8 and 7.8Hz), 7.06–7.00(1H, m), 5.25–5.21(1H, m), 2.19(2H, d, J =7.1Hz), 1.97–1.92(2H, m), 1.86–1.80(1H, m), 1.71–1.65(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.43–1.34(2H, m).

MS(ESI) m/z : 465 ($M + H$) $^+$.

[0213] (実施例 14)

(cis-4-[[5-(4-[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0214] [化20]



[0215] (14a) {cis-4-[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (2.58 g) と5-ブロモピリジン-2-オール (1.74 g)、シアノメチレントリブチルホスホラン (CMBP) (3.93 mL) から、標記化合物 2.76 g (84%) を無色オイルとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.16(1H, d, J =2.7Hz), 7.62(1H, dd, J =8.8 and 2.5Hz), 6.64(1H, d, J =8.6Hz), 5.20–5.18(1H, m), 3.68(3H, s), 2.28(2H, d, J =7.5Hz), 2.02–1.96(2H, m), 1.95–1.88(1H, m), 1.67–1.54(4H, m), 1.48–1.38(2H, m)。

[0216] (14b) (cis-4-[[5-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(14a)で得た化合物 (2.76 g) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1

.84 g)から、標記化合物 2.37 g (83%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.30(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=8.4$ and 2.5Hz), 7.33(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77–6.74(1H, m), 6.76(2H, d, $J=8.6$ Hz), 5.27–5.26(1H, m), 3.75(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.30(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.07–2.02(2H, m), 1.97–1.90(1H, m), 1.70–1.44(6H, m)。

[0217] (14c) (cis-4-[[5-(4-[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(14b)で得た化合物(170 mg)と2-フルオロフェニルイソシアナート(0.073 mL)からウレア体 221 mg (93%) を白色固体として得た。このウレア体(221 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 202 mg (94%) を白色固体として得た。

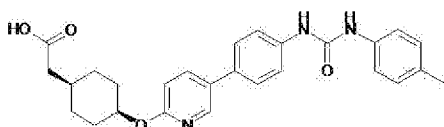
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.20(1H, s), 8.61(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.43(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.17(1H, dt, $J=11.5$ and 4.1Hz), 7.96(1H, dd, $J=8.6$ and 2.7Hz), 7.60(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28–7.23(1H, m), 7.16(1H, dd, $J=7.6$ and 7.6Hz), 7.05–6.99(1H, m), 6.86(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.23–5.22(1H, m), 2.18(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.94–1.90(2H, m), 1.85–1.79(1H, m), 1.68–1.64(2H, m), 1.61–1.54(2H, m), 1.42–1.33(2H, m)。

MS(ESI) m/z : 464 ($M + H$) $^+$ 。

[0218] (実施例15)

(cis-4-[[5-(4-[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0219] [化21]



[0220] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(14b)で得た化合物(413 mg)と4-メチルフェニルイソシアナート(0.20 mL)からウレア体 571 mg (99%) を白色固体として得た。このウレア体(571 mg)を実施例(1d)と同様

の方法で加水分解し、標記化合物 538 mg (97%) を淡黄色固体として得た。

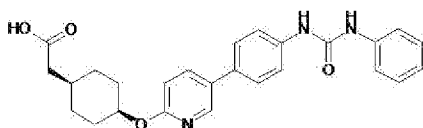
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=8.81(1H, s), 8.66(1H, s), 8.42(1H, d, J =3.1Hz), 7.96(1H, dd, J =8.6 and 2.7Hz), 7.59–7.52(4H, m), 7.35(2H, d, J =8.6Hz), 7.10(2H, d, J =7.9Hz), 6.86(1H, d, J =8.6Hz), 5.23–5.21(1H, m), 2.25(3H, s), 2.18(2H, d, J =7.0Hz), 1.94–1.90(2H, m), 1.85–1.79(1H, m), 1.67–1.63(2H, m), 1.60–1.54(2H, m), 1.42–1.32(2H, m).

MS(ESI) m/z :460 ($M + H$) $^+$.

[0221] (実施例 16)

{cis-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0222] [化22]



[0223] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(14b)で得た化合物(383 mg)とフェニルイソシアナート(0.179 mL)からウレア体 460 mg (89%) を褐色固体として得た。このウレア体(460 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 419 mg (94%) を黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0(1H, brs), 8.81(1H, s), 8.73(1H, s), 8.43(1H, d, J =2.8Hz), 7.96(1H, dd, J =8.6 and 2.8Hz), 7.60–7.54(4H, m), 7.47(2H, d, J =7.8Hz), 7.30(2H, dd, J =7.8 and 7.8Hz), 6.98(1H, dd, J =7.4 and 7.5Hz), 6.86(1H, d, J =8.6Hz), 5.23–5.23(1H, m), 2.18(2H, d, J =7.1Hz), 1.94–1.90(2H, m), 1.86–1.80(1H, m), 1.68–1.64(2H, m), 1.61–1.54(2H, m), 1.42–1.33(2H, m).

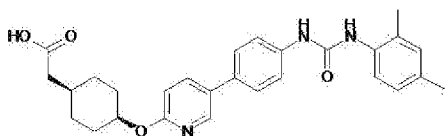
MS(ESI) m/z :446 ($M + H$) $^+$.

[0224] (実施例 17)

(cis-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0225]

[化23]



[0226] 実施例（1 c）と同様の方法で、実施例（1 4 b）で得た化合物（170 mg）と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート（0.092 mL）からウレア体 206 mg（84%）を淡黄色固体として得た。このウレア体（206 mg）を実施例（1 d）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 190 mg（96%）を白色固体として得た。

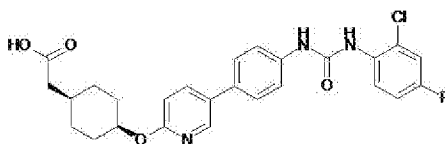
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.10(1H, s), 8.42(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=8.6$ and 2.7Hz), 7.93(1H, s), 7.67(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59–7.53(4H, m), 7.00(1H, s), 6.96(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.23–5.21(1H, m), 2.23(3H, s), 2.21(3H, s), 2.17(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.94–1.89(2H, m), 1.85–1.79(1H, m), 1.67–1.63(2H, m), 1.60–1.54(2H, m), 1.42–1.32(2H, m).

MS(ESI) m/z :474 ($M + H$) $^+$.

[0227] （実施例 1 8）

(cis-4-[[5-(4-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0228] [化24]



[0229] （1 8 a） (cis-4-[[5-(4-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

トリホスゲン（59 mg）のジクロロメタン（4 mL）溶液に、実施例（1 4 b）で得た化合物（170 mg）とトリエチルアミン（0.15 mL）のジクロロメタン（4 mL）溶液を室温に加えた。この混合物に2-クロロ-4-フルオロアニリン（

73 mg) とトリエチルアミン (0.15 mL) のジクロロメタン (4 mL) 溶液を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー (自動クロマトグラフィー装置、ジクロロメタン/酢酸エチル 100:0→85:15) で精製し、標記化合物 193 mg (75%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=9.45(1H, s), 8.43(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 8.13(1H, dd, $J=9.2$ and 5.7Hz), 7.96(1H, dd, $J=8.6$ and 2.7Hz), 7.60(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=8.6$ and 3.1Hz), 7.23(1H, dt, $J=12.5$ and 4.4Hz), 6.85(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.23–5.22(1H, m), 3.60(3H, s), 2.28(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.94–1.90(2H, m), 1.87–1.82(1H, m), 1.68–1.60(2H, m), 1.57–1.52(2H, m), 1.43–1.33(2H, m)。

[0230] (18b) (cis-4-{[5-(4-{[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例 (18a) で得た化合物 (193 mg) を実施例 (1d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 141 mg (75%) を白色固体として得た。

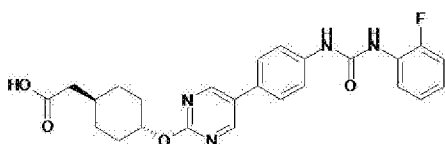
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.48(1H, s), 8.43(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.37(1H, s), 8.13(1H, dd, $J=9.4$ and 5.9Hz), 7.96(1H, dd, $J=8.6$ and 2.8Hz), 7.61–7.54(4H, m), 7.50(1H, dd, $J=8.6$ and 3.1Hz), 7.26–7.21(1H, m), 6.86(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.24–5.22(1H, m), 2.18(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.94–1.89(2H, m), 1.86–1.79(1H, m), 1.67–1.63(2H, m), 1.60–1.54(2H, m), 1.42–1.32(2H, m)。

MS(ESI) m/z : 498 ($M + H$) $^+$ 。

[0231] (実施例 19)

(trans-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0232] [化25]



[0233] (19a) {trans-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (1.48 g) と5-ブロモピリミジン-2-オール (1.00 g) から、標記化合物 0.62 g (33%) を無色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.50 (2H, s), 4.87-4.84 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.25-2.16 (3H, m), 1.99-1.82 (4H, m), 1.58-1.42 (2H, m), 1.18 (2H, q, $J = 4.7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 330 ($M + H$) $^+$.

[0234] (19b) (trans-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル酢酸)メチル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(19a)で得た化合物 (475 mg) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (321 mg) から標記化合物 449 mg (91%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.63 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.99-4.91 (1H, m), 3.80 (2H, brs), 3.69 (3H, s), 2.26 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.23-2.20 (2H, m), 1.92-1.85 (3H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.26-1.18 (2H, m)。

[0235] (19c) (trans-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(19b)で得た化合物 (68 mg) と2-フルオロフェニルイソシアナート (0.03 mL) からウレア体 86 mg (90%) を白色固体として得た。このウレア体 (86 mg) を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 73 mg (88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.24 (1H, s), 8.89 (2H, s), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.19-8.14 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 7.8$ and 7.8 Hz), 7.05-7.00 (1H, m), 4.95-4.87 (1H, m), 2.16-2.15 (2H, m), 2.13-2.10 (2H, m),

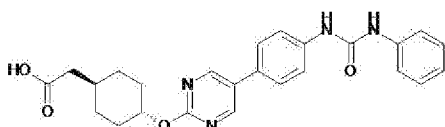
1.83–1.80(1H, m), 1.76–1.70(2H, m), 1.52–1.42(2H, m), 1.20–1.09(2H, m).

MS(ESI) m/z : 465 ($M + H$)⁺.

[0236] (実施例 20)

{trans-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0237] [化26]



[0238] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (19 b) で得た化合物 (68 mg) とフェニルイソシアナート (0.028 mL) からウレア体 66 mg (72%) を白色固体として得た。このウレア体 (66 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 61 mg (95%) を白色固体として得た。

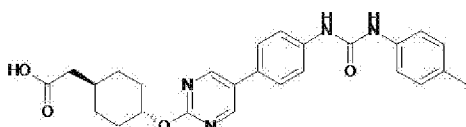
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.88(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.78(1H, brs), 7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.58(2H, d, J=8.7Hz), 7.47(2H, dd, J=8.6 and 1.2Hz), 7.29(2H, dd, J=8.0 and 8.0Hz), 6.98(1H, dd, J=7.4 and 7.5Hz), 4.93–4.88(1H, m), 2.15(2H, d, J=6.7Hz), 2.13–2.10(2H, m), 1.84–1.79(2H, m), 1.75–1.70(1H, m), 1.51–1.42(2H, m), 1.20–1.09(2H, m).

MS(ESI) m/z : 447 ($M + H$)⁺.

[0239] (実施例 21)

(trans-4-{[5-(4-{[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0240] [化27]



[0241] 実施例 (1 c) と同様の方法で、実施例 (19 b) で得た化合物 (68 mg)

と4-メチルフェニルイソシアナート (0.033 mL) からウレア体 68 mg (71%) を白色固体として得た。このウレア体 (68 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 58 mg (89%) をオフホワイト色固体として得た。

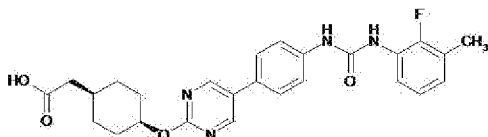
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 8.88 (2H, s), 8.81 (1H, br s), 8.64 (1H, brs), 7.64 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.95–4.87 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.16 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.14–2.10 (2H, m), 1.84–1.79 (2H, m), 1.76–1.69 (1H, m), 1.52–1.41 (2H, m), 1.20–1.09 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 461 ($M + H$) $^+$.

[0242] (実施例 2 2)

(cis-4-[[5-(4-[[2-フルオロ-3-メチルフェニル]カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0243] [化28]



[0244] 実施例 (1 8 a) と同様の方法で、実施例 (1 b) で得た化合物 (171 mg) と2-フルオロ-3-メチルアニリン (63 mg) からウレア体 222 mg (90%) を白色固体として得た。このウレア体 (222 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 206 mg (95%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 8.88 (2H, s), 8.54 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.0$ and 8.0Hz), 7.67 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=7.8$ and 7.8Hz), 6.90 (1H, dd, $J=7.1$ and 7.1Hz), 5.22–5.20 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 2.19 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98–1.93 (2H, m), 1.86–1.81 (1H, m), 1.71–1.63 (2H, m), 1.61–1.56 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m).

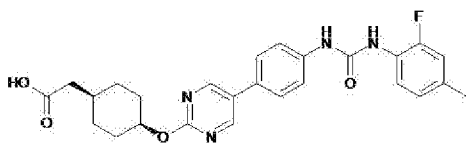
MS (ESI) m/z : 479 ($M + H$) $^+$.

[0245] (実施例 2 3)

(cis-4-[[5-(4-[[2-フルオロ-4-メチルフェニル]カルバモイル]アミノ}フェ

ニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0246] [化29]



[0247] 実施例(18a)と同様の方法で、実施例(1b)で得た化合物(171 mg)と2-フルオロ-4-メチルアニリン(63 mg)からウレア体 207 mg (84%)を白色固体として得た。このウレア体(207 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 191 mg (95%)を白色固体として得た。

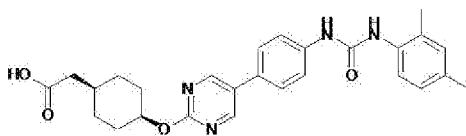
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.16(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.48(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.4$ and 8.4Hz), 7.66(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=12.1$ and 1.5Hz), 6.97(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.22–5.20(1H, m), 2.27(3H, s), 2.19(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.97–1.93(2H, m), 1.87–1.80(1H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.61–1.56(2H, m), 1.42–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 479 ($M + H$) $^+$.

[0248] (実施例24)

(cis-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0249] [化30]



[0250] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(1b)で得た化合物(102 mg)と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート(0.11 mL)からウレア体 146 mg (定量的収量)を白色固体として得た。このウレア体(146 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 115 mg (81%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.16(1H, brs), 8.87(2H,

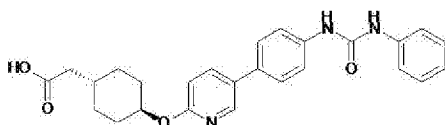
s), 8.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.99(1H, dd, J=8.4 and 8.4Hz), 7.66(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, dd, J=12.1 and 1.5Hz), 6.97(1H, d, J=7.8Hz), 5.22-5.20(1H, m), 2.27(3H, s), 2.19(2H, d, J=7.0Hz), 1.97-1.93(2H, m), 1.87-1.80(1H, m), 1.71-1.63(2H, m), 1.61-1.56(2H, m), 1.42-1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z:479 (M + H)⁺.

[0251] (実施例 25)

{trans-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0252] [化31]



[0253] (25a) {trans-4-[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (3.43 g) と5-ブロモピリジン-2-オール (2.78 g)、シアノメチレントリブチルホスホラン (CMBP) (6.3 mL) から、標記化合物 2.65 g (50%) を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.15(1H, d, J=3.1Hz), 7.62(1H, dd, J=8.8 and 2.5Hz), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 4.93-4.85(1H, m), 3.68(3H, s), 2.24(2H, d, J=6.6Hz), 2.16-2.12(2H, m), 1.89-1.78(3H, m), 1.50-1.40(2H, m), 1.23-1.13(2H, m)。

[0254] (25b) (trans-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(25a)で得た化合物(1.47 g) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (980 mg) から、標記化合物 897 mg (59%) を茶色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.29(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(1H, dd, J=8.6

and 2.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 6.76(2H, d, J=8.6Hz), 6.72(1H, d, J=8.6Hz), 5.01-4.94(1H, m), 3.74(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.25(2H, d, J=6.6Hz), 2.21-2.17(2H, m), 1.88-1.85(3H, m), 1.55-1.44(2H, m), 1.26-1.16(2H, m)。

[0255] (25c) {trans-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

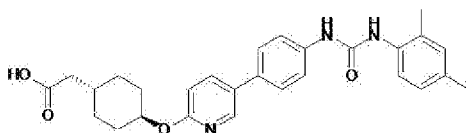
実施例(1c)と同様の方法で、実施例(25b)で得た化合物(358 mg)とフェニルイソシアナート(0.15 mL)からウレア体 483 mg(定量的収量)を白色固体として得た。このウレア体(483 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 437 mg(94%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.79(1H, brs), 8.71(1H, brs), 8.43(1H, d, J=3.1Hz), 7.95(1H, dd, J=8.7 and 2.8Hz), 7.59-7.53(2H, m), 7.56(2H, d, J=7.8Hz), 7.47(2H, dd, J=8.7 and 1.1Hz), 7.29(2H, dd, J=7.8 and 7.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.4 and 7.4Hz), 6.82(1H, d, J=8.7Hz), 4.98-4.92(1H, m), 2.15(2H, d, J=7.1Hz), 2.12-2.08(2H, m), 1.82-1.78(1H, m), 1.73-1.67(2H, m), 1.46-1.36(2H, m), 1.19-1.09(2H, m).
MS(ESI) m/z:446 (M + H) $^+$ 。

[0256] (実施例26)

(trans-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0257] [化32]



[0258] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(25b)で得た化合物(170 mg)と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート(0.092 mL)からウレア体 244 mg(定量的収量)をオフホワイト色固体として得た。このウレア体(244 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 224 mg(95%)を白色固体として得た。

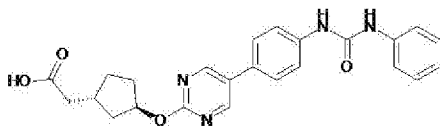
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.05(1H, brs), 8.43(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=8.6$ and 2.4Hz), 7.89(1H, brs), 7.67(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00(1H, s), 6.97(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.98–4.91(1H, m), 2.23(3H, s), 2.21(3H, s), 2.15(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.12–2.08(2H, m), 1.82–1.78(1H, m), 1.73–1.67(2H, m), 1.46–1.36(2H, m), 1.19–1.09(2H, m).

MS(ESI) m/z : 474 ($M + H$) $^+$.

[0259] (実施例 27)

{trans-3-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸

[0260] [化33]



[0261] (27a) trans-{3-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、cis-(3-ヒドロキシシクロペンチル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (1.91 g) と5-ブロモピリミジン-2-オール (1.75 g) から、標記化合物 1.70 g (54%) を無色透明オイルとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.63(2H, s), 7.32(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.78(2H, dd, $J=6.2$ and 2.0Hz), 5.48–5.43(1H, m), 3.80(2H, brs), 3.67(3H, s), 2.71–2.63(1H, m), 2.39(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.26–2.15(2H, m), 2.13–2.07(1H, m), 1.97–1.88(1H, m), 1.67–1.60(1H, m), 1.35–1.25(1H, m).

[0262] (27b) trans-(3-{[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル)酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(27a)で得た化合物 (1.70 g) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.18 g) から標記化合物 1.46 g (83%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.51(2H, s), 5.39–5.36(1H, m), 3.67(3H, s), 2.70–2.58(1H, m), 2.38(2H, dd, $J=7.4$ and 1.9Hz), 2.23–2.06(3H, m), 1.93–1.84(1H, m), 1.65–1.59(1H, m), 1.34–1.24(1H, m)。

[0263] (27c) {trans-3-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(27b)で得た化合物(144 mg)とフェニルイソシアナート(0.062 mL)からウレア体 145 mg (74%)を白色固体として得た。このウレア体(145 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 127 mg (91%)を白色固体として得た。

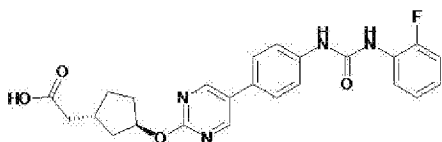
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.90(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.79(1H, brs), 7.66(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47(2H, dd, $J=8.8$ and 1.0Hz), 7.31(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.42–5.38(1H, m), 2.46–2.40(1H, m), 2.30(2H, dd, $J=7.2$ and 3.0Hz), 2.22–2.13(1H, m), 2.04–1.93(2H, m), 1.78–1.70(1H, m), 1.63–1.56(1H, m), 1.34–1.21(1H, m)。

MS(ESI) m/z : 433 ($M + H$) $^+$ 。

[0264] (実施例28)

[trans-3-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸

[0265] [化34]



[0266] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(27b)で得た化合物(164 mg)と2-フルオロフェニルイソシアナート(0.073 mL)からウレア体 233 mg (定量的収量)を白色固体として得た。このウレア体(233 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 226 mg (定量的収量)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 9.23(1H, brs), 8.89(2H,

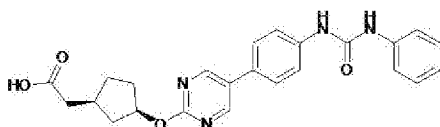
s), 8.61(1H, d, J=2.4Hz), 8.17(1H, m), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.23(1H, m), 7.16(1H, dd, J=7.8 and 7.8Hz), 7.05-7.00(1H, m), 5.42-5.38(1H, m), 2.46-2.40(1H, m), 2.30(2H, dd, J=7.2 and 2.6Hz), 2.22-2.13(1H, m), 2.03-1.93(2H, m), 1.79-1.70(1H, m), 1.63-1.56(1H, m), 1.31-1.21(1H, m).

MS(ESI) m/z: 451 (M + H)⁺.

[0267] (実施例 29)

{cis-3-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸

[0268] [化35]



[0269] (29a) cis-{3-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、trans-(3-ヒドロキシシクロペンチル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (899 mg) と5-ブロモピリミジン-2-オール (875 mg) から、標記化合物 812 mg (51%) を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.51(2H, s), 5.36-5.31(1H, m), 3.67(3H, s), 2.49-2.33(2H, m), 2.46(2H, dd, J=7.2 and 3.0Hz), 2.00-1.88(3H, m), 1.57-1.48(2H, m)。

[0270] (29b) cis-(3-{[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル)酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(29a)で得た化合物 (812 mg) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (564 mg) から標記化合物 624 mg (74%) を薄褐色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.63(2H, s), 7.32(2H, d, J=8.6Hz), 6.78(2H, dd, J=6.2 and 2.0Hz), 5.44-5.39(1H, m), 3.80(2H, brs), 3.67(3H, s), 2.51-2.34(2H, m), 2.03-1.98(2H, m), 1.95-1.89(3H, m), 1.59-1.51(2H,

m)。

[0271] (29c) {cis-3-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロペンチル}酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(29b)で得た化合物(122 mg)とフェニルイソシアナート(0.052 mL)からウレア体 166 mg(定量的収量)を白色固体として得た。このウレア体(166 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 154 mg(定量的収量)を白色固体として得た。

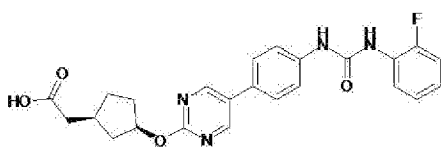
$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm})=12.1(1\text{H}, \text{brs}), 8.88(2\text{H}, \text{s}), 8.84(1\text{H}, \text{brs}), 8.74(1\text{H}, \text{brs}), 7.66(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.58(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.47(2\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ and } 1.2\text{Hz}), 7.30(2\text{H}, \text{dd}, J=8.0 \text{ and } 8.0\text{Hz}), 6.99(1\text{H}, \text{dd}, J=7.5 \text{ and } 7.5\text{Hz}), 5.37-5.32(1\text{H}, \text{m}), 2.41-2.33(3\text{H}, \text{m}), 2.29-2.22(1\text{H}, \text{m}), 2.02-1.94(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.80(2\text{H}, \text{m}), 1.47-1.37(2\text{H}, \text{m}).$

MS(ESI) m/z : 433 ($M + H$) $^+$ 。

[0272] (実施例30)

[cis-3-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸

[0273] [化36]



[0274] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(29b)で得た化合物(164 mg)と2-フルオロフェニルイソシアナート(0.073 mL)からウレア体 231 mg(99%)を白色固体として得た。このウレア体(231 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 212 mg(95%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm})=12.1(1\text{H}, \text{brs}), 9.23(1\text{H}, \text{brs}), 8.89(2\text{H}, \text{s}), 8.61(1\text{H}, \text{d}, J=2.7\text{Hz}), 8.19-8.14(1\text{H}, \text{m}), 7.68(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.58(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.28-7.23(1\text{H}, \text{m}), 7.16(1\text{H}, \text{dd}, J=7.8 \text{ and } 7.8\text{Hz}), 7.05-7.00(1\text{H}, \text{m}), 5.37-5.32(1\text{H}, \text{m}), 2.41-2.33(3\text{H}, \text{m}), 2.29-2.22(1\text{H}, \text{m})$

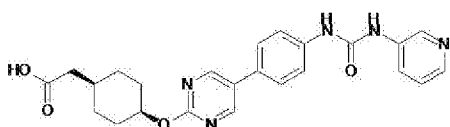
, 2.01-1.94(1H, m), 1.90-1.80(2H, m), 1.45-1.37(2H, m).

MS(ESI) m/z : 451 ($M + H$)⁺.

[0275] (実施例 3 1)

{cis-4-[(5-{4-[(ピリジン-3-イルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0276] [化37]



[0277] (3 1 a) (cis-4-{[5-(4-{[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例 (1 b) で得た化合物 (1.36 g) とピリジン (0.34 mL) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を 4-ニトロフェニル クロロカルボナート (8.06 g) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に 0°C でゆっくりと滴下した。反応混合物を室温に温め 1 時間攪拌し、濃縮した。残渣物をイソプロピルエーテル/水 (1 : 1) 中で激しく攪拌し、ろ取し、減圧下乾燥し、標記化合物 1.87 g (93%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.70(2H, s), 8.32(2H, d, J=9.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.6Hz), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.43(2H, d, J=9.4Hz), 7.12(1H, brs), 5.32-5.31(1H, m), 3.68(3H, s), 2.29(2H, d, J=7.0Hz), 2.14-2.09(2H, m), 1.99-1.91(1H, m), 1.74-1.56(6H, m)。

[0278] (3 1 b) {cis-4-[(5-{4-[(ピリジン-3-イルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

実施例 (3 1 a) で得た化合物 (253 mg) と 3-アミノピリジン (47 mg) のアセトニトリル (6 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー (自動クロマトグラフィー装置、ジクロロメタン/メタノール 100:0→85:15) で精製しウレア体 231 mg (定量的収量) を白色固体として得た。

[0279] このウレア体 (231 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標

記化合物 223 mg (99%) を白色固体として得た。

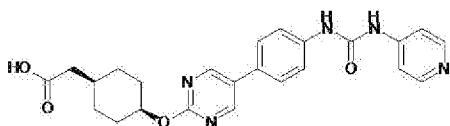
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=9.67(1H, brs), 9.40(1H, brs), 8.98(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.89(2H, s), 8.43(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=8.4$ and 5.2Hz), 7.69(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.22–5.21(1H, m), 2.19(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98–1.93(2H, m), 1.87–1.80(1H, m), 1.71–1.64(2H, m), 1.61–1.57(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 448 ($M + H$) $^+$.

[0280] (実施例 3 2)

{cis-4-[(5-{4-[(ピリジン-4-イルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0281] [化38]



[0282] 実施例 (3 1 b) の前半と同様の方法で、実施例 (3 1 a) で得た化合物 (253 mg) と 4-アミノピリジン (47 mg) からウレア体 203 mg (88%) を白色固体として得た。このウレア体 (203 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 194 mg (99%) を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0(1H, brs), 10.9(1H, brs), 9.89(1H, brs), 8.90(2H, s), 8.61(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.22–5.21(1H, m), 2.19(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98–1.93(2H, m), 1.86–1.81(1H, m), 1.72–1.64(2H, m), 1.61–1.57(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

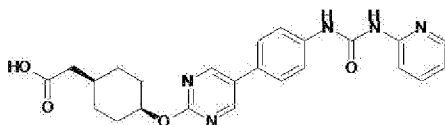
MS(ESI) m/z : 448 ($M + H$) $^+$.

[0283] (実施例 3 3)

{cis-4-[(5-{4-[(ピリジン-2-イルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0284]

[化39]



[0285] 実施例(31b)の前半と同様の方法で、実施例(31a)で得た化合物(253 mg)と2-アミノピリジン(47 mg)からウレア体 198 mg (86%)を白色固体として得た。このウレア体(198 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 182 mg (95%)を淡黄色固体として得た。

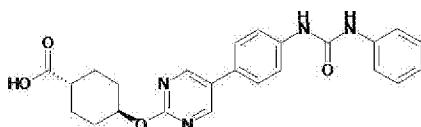
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 10.6(1H, s), 9.5(1H, s), 8.89(2H, s), 8.89-8.32(1H, m), 7.80-7.75(1H, m), 7.70(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05-7.02(1H, m), 5.22-5.20(1H, m), 2.19(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98-1.93(2H, m), 1.86-1.80(1H, m), 1.71-1.63(2H, m), 1.61-1.56(2H, m), 1.43-1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z : 448 ($M + H$) $^+$.

[0286] (実施例34)

trans-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸

[0287] [化40]



[0288] (34a) trans-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (W02009119534) (1.13 g)と5-ブロモピリミジン-2-オール(1.00 g)から、標記化合物 0.665 g (37%)を無色オイルとして得た。

^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.50(2H, s), 4.95-4.89(1H, m), 3.69(3H, s), 2.40-2.34(1H, m), 2.23-2.19(2H, m), 2.12-2.07(2H, m), 1.68-1.53(4H, m).

, m)。

[0289] (34b) trans-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(34a)で得た化合物(341 mg)と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(240 mg)から、標記化合物 273 mg (77%) を無色固体として得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.62(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 6.78(2H, d, J=8.3Hz), 5.03-4.97(1H, m), 3.80(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.42-2.36(1H, m), 2.28-2.25(2H, m), 2.13-2.09(2H, m), 1.70-1.57(4H, m)。

[0290] (34c) trans-4-[(5-{4-[(アミノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸

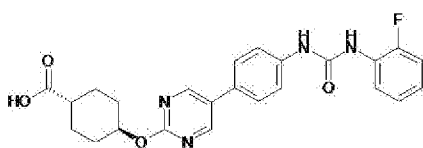
実施例(1c)と同様の方法で、実施例(34b)で得た化合物(100 mg)とフェニルイソシアナート(0.046 mL)からウレア体 134 mg (98%) を薄茶色固体として得た。このウレア体(129 mg)を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 117 mg (94%) を白色固体として得た。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.15(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.82(1H, s), 8.71(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.3Hz), 7.29(2H, t, J=7.9Hz), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 4.96-4.90(1H, m), 2.33-2.27(1H, m), 2.16-2.12(2H, m), 2.01-1.97(2H, m), 1.55-1.43(4H, m)。

[0291] (実施例35)

trans-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

[0292] [化41]



[0293] 実施例(1c)と同様の方法で、実施例(34b)で得た化合物(100 mg

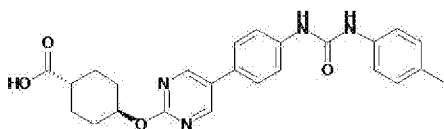
）と2-フルオロフェニルイソシアナート（0.048 mL）からウレア体 144 mg（定量的収量）を薄茶色固体として得た。このウレア体（138 mg）を実施例（1 d）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 121 mg（91%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 12.14 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59–7.53 (3H, m), 7.00 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.99–4.93 (1H, m), 2.31–2.27 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.16–2.10 (2H, m), 2.00–1.95 (2H, m), 1.54–1.42 (4H, m)

（実施例 3 6）

trans-4-{[5-(4-{[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

[0294] [化42]



[0295] 実施例（1 c）と同様の方法で、実施例（3 4 b）で得た化合物（100 mg）と4-メチルフェニルイソシアナート（0.054 mL）からウレア体 135 mg（96%）を白色固体として得た。このウレア体（128 mg）を実施例（1 d）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 122 mg（98%）を白色固体として得た。

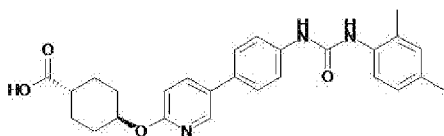
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)=12.14(1H, brs), 8.88(2H, s), 8.78(1H, s), 8.61(1H, s), 7.64(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.96–4.90(1H, m), 2.33–2.27(1H, m), 2.25(3H, s), 2.16–2.12(2H, m), 2.01–1.96(2H, m), 1.55–1.45(4H, m)。

[0296] （実施例 3 7）

trans-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

[0297]

[化43]



[0298] (37a) trans-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (W02009119534) (1.00 g) と5-ブロモピリジン-2-オール (1.16 g) から、エーテル体 889 mg (45%) を黄色オイルとして得た。

[0299] 実施例(1b)と同様の方法で、エーテル体 (885 mg) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (617 mg) から、標記化合物 757 mg (82%) を薄茶色固体として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.1$ and 2.2Hz), 7.32(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.76(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.05–4.99(1H, m), 3.74(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.39–2.33(1H, m), 2.27–2.21(2H, m), 2.10–2.05(2H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.53–1.45(2H, m)。

[0300] (37b) trans-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

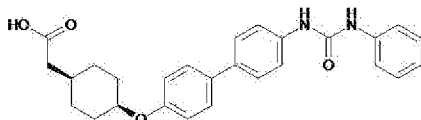
実施例(1c)と同様の方法で、実施例(37a)で得た化合物 (100 mg) と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート (0.070 mL) からウレア体 145 mg (100%) を薄茶色固体として得た。このウレア体 (143 mg) を実施例(1d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 106 mg (76%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.1$ and 2.2Hz), 7.32(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.76(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.05–4.99(1H, m), 3.74(2H, brs), 3.69(3H, s), 2.39–2.33(1H, m), 2.27–2.21(2H, m), 2.10–2.05(2H, m), 1.71–1.63(2H, m), 1.53–1.45(2H, m)。

[0301] (実施例 38)

[cis-4-({4'-[(アニリノカルボニル)アミノ]ビフェニル-4-イル}オキシ)シクロヘキシル]酢酸

[0302] [化44]



[0303] (38a) [cis-4-(4-ブロモフェノキシ)シクロヘキシル]酢酸メチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸メチルエステル (W02009119534) (2.07 g) と4-ブロモフェノール (1.73 g) から、標記化合物 2.07 g (63%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.36(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.79(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.48-4.47(1H, m), 3.68(3H, s), 2.27(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 2.01-1.97(2H, m), 1.94-1.87(1H, m), 1.63-1.54(4H, m), 1.49-1.39(2H, m)。

[0304] (38b) {cis-4-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸メチルエステル

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(38a)で得た化合物 (2.07 g) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.39 g) から標記化合物 1.14 g (53%) を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.44(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.75(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.55-4.54(1H, m), 3.71(3H, s), 3.68(2H, brs), 2.29(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.06-2.02(2H, m), 1.95-1.88(1H, m), 1.65-1.45(6H, m)。

[0305] (38c) [cis-4-({4'-[(アニリノカルボニル)アミノ]ビフェニル-4-イル}オキシ)シクロヘキシル]酢酸

実施例(1c)と同様の方法で、実施例(38b)で得た化合物 (280 mg) とフェニルイソシアナート (0.12 mL) からウレア体 333 mg (88%) をオフホワイト色固体として得た。このウレア体 (333 mg) を実施例(1d)と同

様の方法で加水分解し、標記化合物 306 mg (95%) を白色固体として得た。

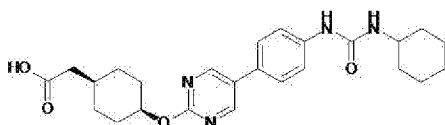
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0(1H, brs), 8.74(1H, brs), 8.70(1H, brs), 7.55-7.46(8H, m), 7.29(2H, dd, $J=7.6$ and 7.6Hz), 7.02-6.96(3H, m), 4.61-4.60(1H, m), 2.17(2H, d, $J=7.0$ Hz), 1.91-1.87(2H, m), 1.84-1.78(1H, m), 1.63-1.60(2H, m), 1.56-1.52(2H, m), 1.41-1.32(2H, m).

MS(ESI) m/z :445 ($M + H$) $^+$.

[0306] (実施例 3 9)

{cis-4-[(5-{4-[(シクロヘキシルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

[0307] [化45]



[0308] 実施例 (3 1 b) の前半と同様の方法で、実施例 (3 1 a) で得た化合物 (253 mg) とアミノシクロヘキサン (50 mg) からウレア体 220 mg (94%) を白色固体として得た。このウレア体 (219 mg) を実施例 (1 d) と同様の方法で加水分解し、標記化合物 204 mg (96%) を白色固体として得た。

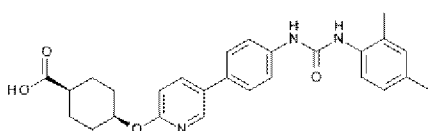
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 8.84(2H, s), 8.46(1H, s), 7.59(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.13(1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.22-5.18(1H, m), 3.50-3.44(1H, m), 2.19(2H, d, $J=7.0$ Hz), 1.97-1.92(2H, m), 1.83-1.79(3H, m), 1.69-1.56(7H, m), 1.42-1.27(4H, m), 1.22-1.15(3H, m).

MS(ESI) m/z :453 ($M + H$) $^+$.

(実施例 4 0)

cis-4-{ [5-(4-{ [(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

[0309] [化46]



[0310] (4 O a) cis-4-{[5-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

実施例(1 a)と同様の方法で、trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (W02009119534) (1.00 g) と5-ブロモピリジン-2-オール (1.15 g) から、エーテル体 1.38 g (70%) を薄黄色オイルとして得た。

[0311] 実施例(1 b)と同様の方法で、エーテル体 (500 mg) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (350 mg) から、標記化合物 519 mg (83%) を薄茶色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=8.5$ and 2.8 Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.75 (3H, d, $J=8.3$ Hz), 5.27–5.21 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.47–2.41 (1H, m), 2.07–1.93 (4H, m), 1.82–1.76 (2H, m), 1.73–1.66 (2H, m).

(4 O b) cis-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸

実施例(1 c)と同様の方法で、実施例(4 O a)で得た化合物 (110 mg) と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート (0.080 mL) からウレア体を得た。このウレア体 (54 mg) を実施例(1 d)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 45 mg (28%、2工程) を白色固体として得た。

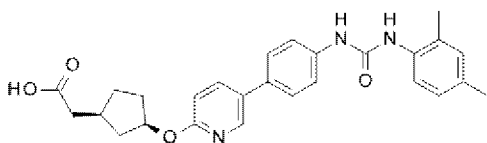
^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.59–7.53 (3H, m), 6.99 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.21–5.15 (1H, m), 2.41–2.36 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.92–1.60 (8H, m).

MS(ESI) m/z : 460 ($M + H$) $^+$.

(実施例 4 1)

[cis-3-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸

[0312] [化47]



[0313] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（２９ｂ）で得た化合物（980 mg）と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート（0.44 mL）からウレア体 1.33 g（93%）を白色固体として得た。このウレア体（1.32 g）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 305 mg（24%）を白色固体として得た。

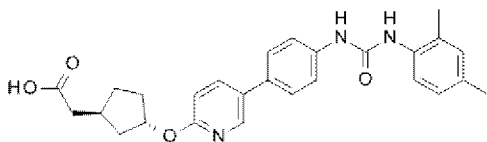
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 9.06(1H, s), 8.44(1H, d, J =2.7Hz), 7.95(1H, dd, J =8.8 and 2.5Hz), 7.89(1H, s), 7.68(1H, d, J =8.2Hz), 7.59(2H, d, J =9.0Hz), 7.55(2H, d, J =9.0Hz), 7.01(1H, s), 6.97(1H, d, J =8.2Hz), 6.83(1H, d, J =8.6Hz), 5.37–5.33(1H, m), 2.39–2.33(3H, m), 2.28–2.24(1H, m), 2.24(3H, s), 2.22(3H, s), 2.00–1.92(1H, m), 1.86–1.76(2H, m), 1.43–1.33(2H, m).

MS(ESI) m/z :458 ($M - H$) $^+$.

（実施例４２）

[trans-3-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロペンチル]酢酸

[0314] [化48]



[0315] 実施例（１ｃ）と同様の方法で、実施例（２７ｂ）で得た化合物（1.07g）と2,4-ジメチルフェニルイソシアナート（0.48 mL）からウレア体 860 mg（55%）を薄オレンジ色固体として得た。このウレア体（860 mg）を実施例（１ｄ）と同様の方法で加水分解し、標記化合物 290 mg（35%）を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0(1H, brs), 9.09(1H, s), 8.43(1H, d,

J=1.9Hz), 7.95(1H, dd, J=8.6 and 2.4Hz), 7.92(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, d, J=8.9Hz), 7.55(2H, d, J=9.0Hz), 7.00(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.2Hz), 6.83(1H, d, J=8.3Hz), 5.43-5.38(1H, m), 2.46-2.38(1H, m), 2.32-2.26(2H, m), 2.23(1H, s), 2.21(3H, s), 2.18-2.11(3H, m), 1.99-1.91(1H, m), 1.75-1.67(2H, m), 1.61-1.53(1H, m), 1.61-1.53(1H, m).

MS(ESI) m/z : 460 ($M + H$)⁺.

[0316] (試験例 1)

(1) DGAT1 酵素の調製

US 2007/0249620 号公報に記載されている方法に従って、DGA T1 酵素を調整、保存した。

(2) DGAT 1 阻害活性試験

以下の組成の反応液 [175 mM Tris-HCl (pH 8.0)、8 mM MgCl₂、1 mg/ml BS A、0.3 mM 1,2-dioleoyl-sn-glycerol (10倍濃度のEtOH溶液を10%添加)、10 μ M [¹⁴C]-oleoyl-CoA (約50 mCi/mmol)、0.5% triton X-100 (ダウケミカル)、試験例 1 (1) で得られるDGAT1 酵素(10 μ g)、試験化合物またはビークル (DMSO/MeOH, 7:3溶液、5%添加)、総容量50 μ l] を室温 (23°C) で30分間インキュベーションした。反応液にイソプロパノール/1-ヘプタン/水 (80:20:2, v/v/v) からなる反応停止液 (70 μ l) を加えて攪拌し、次いで、水 (30 μ l) および1-ヘプタン (100 μ l) を加えて攪拌した。1-ヘプタン層 (50 μ l) をTLCプレートにスポットして、1-ヘキサン/ジエチルエーテル/酢酸 (85:15:1, v/v/v) からなる展開溶媒にて展開した。BAS2000バイオイメージアナライザ (富士フィルム) によりトリグリセライド画分の放射活性を定量して、コントロールと比較することにより試験化合物の阻害活性を以下の式により算出した。なお、未反応 (0分間インキュベーション) の放射活性をバックグラウンドとした。

[0317] 阻害率 = $100 - \frac{[(\text{試験化合物添加時の放射活性}) - (\text{バックグラウンド})]}{[(\text{コントロールの放射活性}) - (\text{バックグラウンド})]} \times 100$

実施例 1 - 4 2 の化合物は、試験化合物濃度 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ において 50% 以上の阻害率を示した。

[0318] なお、DGAT 阻害活性試験は上記の方法に限定されず、例えば、ラット、マウス等の動物の小腸、脂肪組織または肝臓から調製したミクロソームを DGAT 酵素として使用してもよい。また、培養細胞（3T3-L1 脂肪細胞、初代培養脂肪細胞、Caco2 細胞、HepG2 細胞等）または DGAT を高発現させた培養細胞から調製したミクロソームを DGAT 酵素として使用することもできる。さらに、多数の試験化合物を短時間で効率よく評価するためには、抽出操作を省略したフラッシュプレート（PerkinElmer）を使用することができる。

[0319] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れた DGAT1 阻害生物活性を有する。

[0320] （試験例 2）

DGAT1 酵素は中性脂肪の消化吸収に重要であり、小腸 DGAT1 が阻害されると中性脂肪の吸収が抑制される。中性脂肪負荷後の中性脂肪吸収抑制を指標として、DGAT1 阻害作用の生物活性を評価した。1 晩絶食させた雄性 C57BL/6N マウス（7-12 週齢、体重 17-25 g、日本チャールズリバー）を Vehicle 群 1、Vehicle 群 2 および各試験化合物群に割り付け、それぞれ vehicle（0.5% Methylcellulose）または vehicle に懸濁させた各試験化合物（1 乃至 10 mg/kg）を経口投与（5 mL/kg）した。一定時間後にリポプロテインリパーゼ阻害剤（Pluronic-F127：シグマアルドリッチ（株）、1 g/kg、重量比 20% で生理食塩水に溶解）を腹腔内投与（5 mL/kg）し、直後に、Vehicle 群 1 には蒸留水を、Vehicle 群 2 および化合物群には 20% 中性脂肪含有エマルジョン（イントラリピッド 20%：テルモ（株））を経口投与（0.2 mL/マウス）した。投与後 1 乃至 4 時間の一定時間後に、尾静脈または右心室より採血を行い、速やかに血漿を分離回収した後、血漿中の中性脂肪濃度を市販のキット（トリグリセライド E テストワコー：和光純薬工業（株））を用いて測定した。本法ではリポプロテインリパーゼ阻害剤の投与により血中に流入した中性脂肪の分解が抑制され、中性脂肪は血中に蓄積するが、その由来は消化管にて吸収された外因性のものと肝臓より放出された内因性のものに二分される。各試験化合物の中性脂肪

吸収抑制活性は下記計算式に基づき、内因性中性脂肪の影響を除いて算出した。なお、各試験化合物が内因性中性脂肪濃度に影響しないことは別途確認されている。

[0321] 中性脂肪吸収抑制活性 (%) = $100 - \frac{(\text{各試験化合物群の中性脂肪濃度}) - (\text{Vehicle群1の中性脂肪濃度})}{(\text{Vehicle群2の中性脂肪濃度}) - (\text{Vehicle群1の中性脂肪濃度})} \times 100$

実施例 1 - 30、34 - 42 の化合物は、3 mg/kg以下の用量で60%以上の中性脂肪吸収抑制活性を示した。

[0322] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れた中性脂肪吸収抑制活性を有する。

[0323] (試験例 3)

雄性C57BL/6Nマウス (7-12週齢、体重17-25 g、日本チャールズリバー) を個体別に飼育し、高脂肪食 (脂肪含有率 45 kcal% : リサーチダイエツト社D12451) を1週間以上給餌して馴化させた。期間中の摂餌量に基づいて実験群に動物を均等に割り付け、一晚絶食させた後、vehicle (0.5% Methylcellulose) またはvehicleに懸濁させた試験化合物 (1乃至10 mg/kg) を各群に経口投与 (10 mL/kg) した。投与30分後に高脂肪食を給餌し、給餌開始後6時間での摂餌量を測定した。各試験化合物の摂食抑制活性は下記計算式に基づき算出した。

[0324] 摂食抑制活性 (%) = $\frac{(\text{Vehicle群の摂餌量}) - (\text{各試験化合物群の摂餌量})}{(\text{Vehicle群の摂餌量})} \times 100$

実施例 1 - 2 の化合物は、10 mg/kg以下の用量で25%以上の摂食抑制活性を示した。

[0325] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れた摂食抑制作用を有する。

[0326] なお、餌に使用する高脂肪食は上記の高脂肪食に限定されず、例えば、カロリーとして45乃至60%の中性脂肪を含有するげっ歯類用飼料を使用することができる。

[0327] 製剤例 1 : カプセル剤

実施例 1 又は 2 の化合物	5 0 m g
乳糖	1 2 8 m g
トウモロコシデンプン	7 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g

2 5 0 m g

上記処方 of 粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を 250 mg のゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0328] 製剤例 2 : 錠剤

実施例 1 又は 2 の化合物	5 0 m g
乳糖	1 2 6 m g
トウモロコシデンプン	2 3 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g

2 0 0 m g

上記処方 of 粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200 mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

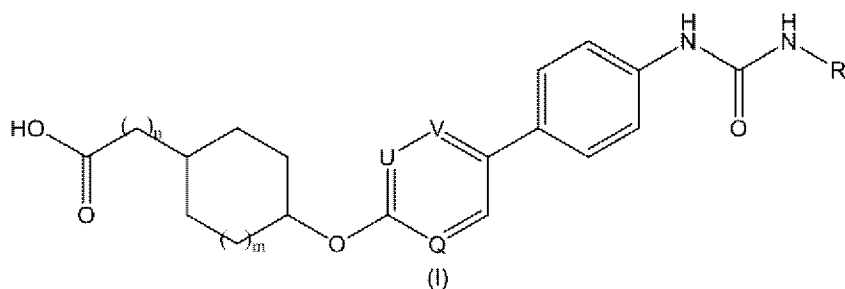
産業上の利用可能性

[0329] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた D G A T 阻害作用及び摂食抑制作用を有し、医薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

Rは、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいピリジル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

Qは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

Uは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

Vは、窒素原子又は式 $-CH=$ で表わされる基を示し、

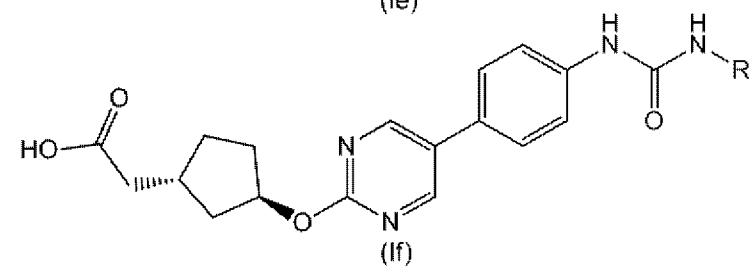
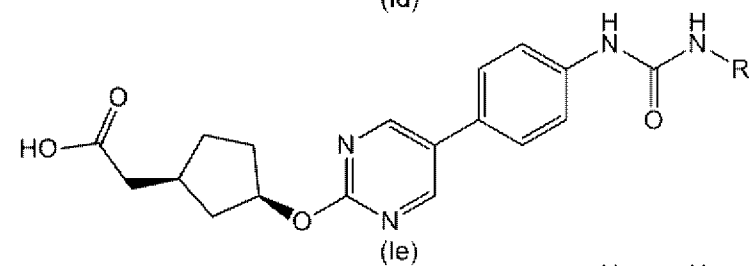
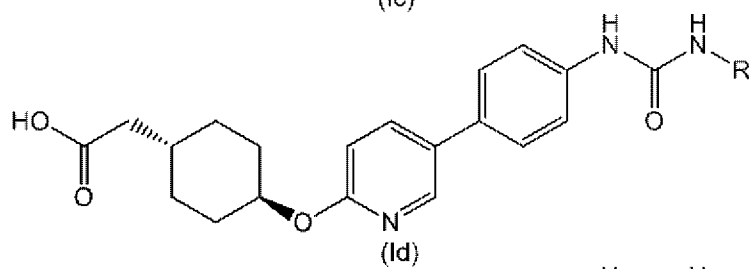
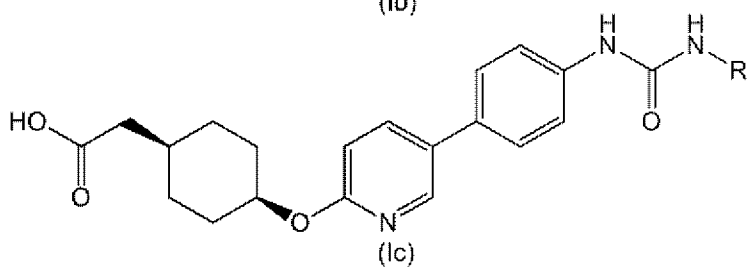
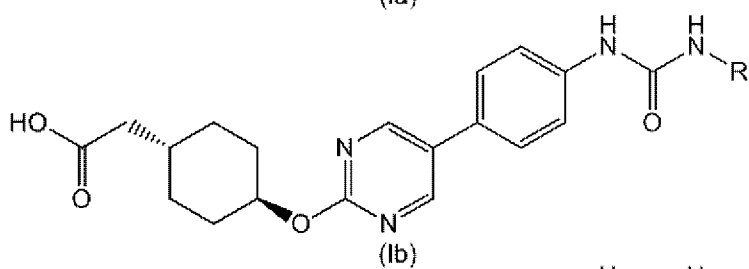
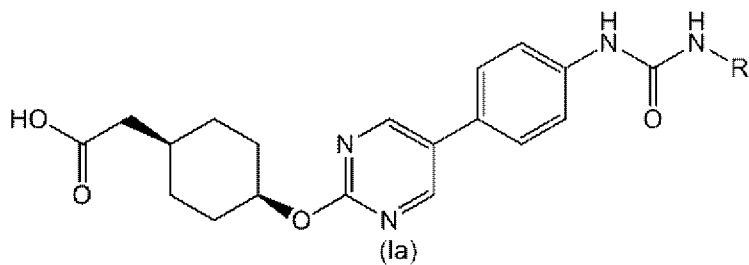
mは、0又は1を示し、

nは、0又は1を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ) $- (C_1-C_6$ アルキル)基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ $-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ $- (C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、モノ $-C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基、モノ $-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ニトロ基及びヒドロキシ基からなる群を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

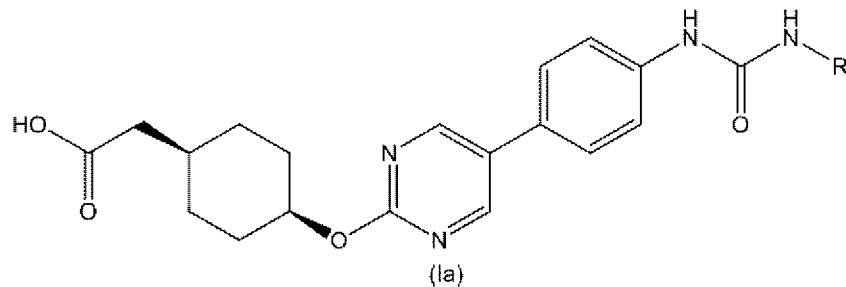
[請求項2] 請求項1において、一般式（I）が、一般式（I a）、一般式（I b）、一般式（I c）、一般式（I d）、一般式（I e）又は一般式（I f）である化合物又はその薬理上許容される塩。

[化2]



[請求項3] 請求項1において、一般式(1)が、一般式(1a)である化合物又はその薬理上許容される塩。

[化3]



[請求項4] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、Rが、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、Rが、(フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項6] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、Rが、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基又は2,4,5-トリフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項7] (cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

{cis-4-[(5-{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}ピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(3-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
(cis-4-{[5-(4-{[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、又は、
(cis-4-{[5-(4-{[(2,4-ジメチルフェニル)カルバモイル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸
である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [請求項8] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。
- [請求項9] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する摂食抑制剤及び／又は食欲抑制剤。
- [請求項10] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項11] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 医薬組成物が、摂食抑制作用及び／又は食欲抑制作用を有する請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成を阻害し、トリグリセライドの吸収が抑制されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成が阻害されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は

予防のための請求項 10 に記載の医薬組成物。

[請求項16] 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための請求項 10 に記載の医薬組成物。

[請求項17] 医薬組成物が、糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項 10 に記載の医薬組成物。

[請求項18] 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防で使用するための、請求項 1 乃至 7 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項19] 医薬組成物を製造するための、請求項 1 乃至 7 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

[請求項20] 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である請求項 19 に記載の使用。

[請求項21] 請求項 1 乃至 7 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。

[請求項22] 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖

尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症である請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項23] 温血動物がヒトである請求項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063693

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)

C07C275/32, A61K31/195, A61K31/44, A61K31/506, A61K31/513, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/50, A61P9/10, A61P15/00, A61P27/12, A61P43/00, C07D213/64, C07D239/34, C07D401/12

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)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/011285 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 2009 (22.01.2009), claims; paragraph [0007]; examples & JP 2010-215511 A & TW 200918053 A	1-20
Y	WO 2011/024932 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 03 March 2011 (03.03.2011), claims; examples & TW 201109306 A	1-20

☒ 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
14 August, 2012 (14.08.12)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2012 (21.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063693

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-507823 A (Astra Zeneca AB.), 10 March 2011 (10.03.2011), claims; examples 6, 26, 27 & WO 2009/081195 A1 & EP 2234978 A1 & US 2009/298853 A1 & US 7994179 B2 & CN 101932562 A & KR 10-2010-0099738 A & TW 200932235 A & CA 002707660 A	1-20
A	JP 2007-191471 A (Sankyo Co., Ltd.), 02 August 2007 (02.08.2007), claims (Family: none)	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063693

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07C275/32(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P5/50(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/64(2006.01)i,
C07D239/34(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063693

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.: 21-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21 to 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
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. C07C275/32, A61K31/195, A61K31/44, A61K31/506, A61K31/513, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/50, A61P9/10, A61P15/00, A61P27/12, A61P43/00, C07D213/64, C07D239/34, C07D401/12

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)

CA/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
Y	WO 2009/011285 A1 (大正製薬株式会社) 2009.01.22, 請求の範囲, [0007], 実施例, & JP 2010-215511 A & TW 200918053 A	1 - 2 0
Y	WO 2011/024932 A1 (第一三共株式会社) 2011.03.03, 請求の範囲, 実施例, & TW 201109306 A	1 - 2 0

☒ 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

1 4 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 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)

坂崎 恵美子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

9 4 5 1

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
Y	JP 2011-507823 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2011.03.10, 請求の範囲, 実施例 6, 26, 27 等, & WO 2009/081195 A1 & EP 2234978 A1 & US 2009/298853 A1 & US 7994179 B2 & CN 101932562 A & KR 10-2010-0099738 A & TW 200932235 A & CA 002707660 A	1 - 2 0
A	JP 2007-191471 A (三共株式会社) 2007.08.02, 特許請求の範囲等, (ファミリーなし)	1 - 2 0

発明の属する分野の分類

C07C275/32(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/50(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/64(2006.01)i,
C07D239/34(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i

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 1 - 2 3 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 1 - 2 3 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
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ので、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ので、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。