(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
2024年10月10日(10.10.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/210198 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 209/32 (2006.01)	*A61P 13/02* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	*C07D 209/08* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	*C07D 209/26* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	*C07D 209/44* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	*C07D 211/34* (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)	*C07D 211/70* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	*C07D 217/06* (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)	*C07D 217/16* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	*C07D 217/22* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*C07D 217/24* (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	*C07D 223/16* (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)	*C07D 241/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	*C07D 241/42* (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)	*C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)	*C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)	*C07D 409/04* (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)	*C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)	*C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	*C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)	*C07D 495/04* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	*C07D 513/04* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	*C07F 7/18* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/014051

(22) 国際出願日： 2024年4月5日(05.04.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

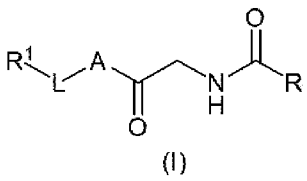
(30) 優先権データ：
特願 2023-062369 2023年4月6日(06.04.2023) JP
特願 2023-123729 2023年7月28日(28.07.2023) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 今津 拓也(**IMAZU, Takuya**); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 中

(54) **Title:** NOVEL B0AT1 INHIBITOR

(54) 発明の名称： 新規なＢ０ＡＴ１阻害剤



(I)

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a novel B0AT1 inhibitor. The present invention pertains to a compound, or a salt thereof, having an inhibitory action on B0AT1, the compound being represented by formula (I) [the symbols in the formula are as defined in the description]. The present invention also pertains to: a B0AT1 inhibitor containing the compound; and a pharmaceutical composition containing the compound. One embodiment of the present invention is a medical drug that is suitable for preventing and/or treating, for example, amino acid metabolism disorders such as phenylketonuria, urea cycle disorders, hyperty-rosinemia (type 1-3), hypermethioninemia, maple syrup urine disease, homocystin-uria, nonketotic hyperglycinemia, propionic acidemia, methylmalonic acidemias, and isovaleric acidemia.

(57) 要約：本発明は、新規なＢ０ＡＴ１阻害剤を提供することを目的とする。 本発明は、Ｂ０ＡＴ１の阻害作用を有する、式（Ｉ）：［式中、各記号は、明細書に記載の通りである。］で表される化合物またはその塩に関する。また、本発明は、前記化合物を含有するＢ０ＡＴ１阻害剤、および前記化合物を含有する、医薬組成物に関する。本発明の一実施形態は、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の予防および／または治療に好適な医薬である。

WO 2024/210198 A1

［続葉有］

山 和樹(NAKAYAMA, Kazuki)；〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 下岡 一成(SHIMOOKA, Kazunari)；〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人：鎌田 光宜，外(KAMADA, Mitsunori et al.)；〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 Osaka (JP).

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

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

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 新規なＢＯＡＴ１阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、中性アミノ酸トランスポーターＢＯＡＴ１の阻害作用を有する、新規化合物に関する。

背景技術

[0002] Ｈａｒｔｎｕｐ病の原因遺伝子ＳＬＣ６Ａ１９は、５ｐ１５．３３に局在し１２エクソンから成る。その遺伝子産物である中性アミノ酸トランスポーターＢＯＡＴ１は、６３４アミノ酸で構成され、１２膜貫通部位を有する（非特許文献１、２）。ＢＯＡＴ１は、小腸と腎臓における中性アミノ酸の主要なトランスポーターであり、グリシン、ロイシン、フェニルアラニン等の小腸における吸収と腎臓におけるその再吸収を担っている（非特許文献３～５）。ＢＯＡＴ１ノックアウトマウスは、尿中アミノ酸高値を示すことが知られており（非特許文献６）、臨床においてもＢＯＡＴ１の機能不全は、前述のＨａｒｔｎｕｐ病として知られる重度の中性アミノ酸尿を呈する（非特許文献７）。そのため、ＢＯＡＴ１を阻害することにより、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態を改善（緩和）させる可能性が考えられていた。

[0003] また、フェニルケトン尿症のモデルマウスに対して、ＢＯＡＴ１を先天的に欠損させるか、ｍＲＮＡに結合する核酸化合物を投与して後天的に発現を抑制することにより、その病態が改善すること（非特許文献４）等、ＢＯＡＴ１の機能抑制による疾患の治療効果についての具体例も報告されている。

[0004] このような背景から、ＢＯＡＴ１を阻害する化合物は、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態、具体的には、アミノ酸代謝異常症、の予防および／または治療するための医薬として注目されるようになってきた。

[0005] アミノ酸代謝異常症としては、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイク

ル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等の指定難病が挙げられる。それらの治療法としては、主として継続的な食事療法が知られている。食事療法以外としては、補酵素や酵素を増やす薬剤の投与や、酵素を注射する治療法も知られているが、いずれも根本的な治療法ではない（例えば、非特許文献８等）。

[0006] それ故、ＢＯＡＴ１の阻害により中性アミノ酸代謝を正常化させて、症状を緩和させることができる疾患、具体的には、アミノ酸代謝異常症を予防、および／または治療するための薬剤の開発が求められている。

[0007] これまで、ＢＯＡＴ１阻害活性を有する化合物としては、例えば、ＢＯＡＴ１のＲＮＡと部分的にまたは完全に一致する配列を有する核酸（非特許文献４）や、既存上市品であるニメスリドおよびその誘導体（非特許文献９、１０）、公知化合物であるシンロミド（非特許文献１１）、ライブラリースクリーニングで見出された塩基性化合物（非特許文献１２、１３）等が知られている。また、桂皮酸グリシンアミド化合物（特許文献１）も知られている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第２０２３／１４５８０４号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Nat. Genet., 2004; 36: p.999-1002

非特許文献2：Nat. Genet., 2004; 36: p.1003-1007

非特許文献3：The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: p.24467-24476

非特許文献4：JCI Insight., 2018; 3(14): p.e121762

非特許文献5：IUBMB Life, 2009; 61(6): p.591-599

非特許文献6：MOLECULAR METABOLISM, 2015: p.406-417

非特許文献7：Biochem. J., 2005; 389: p.745-751

非特許文献8：難病情報センター，フェニルケトン尿症（指定難病２４０）（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4747)

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

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

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

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

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

発明の概要

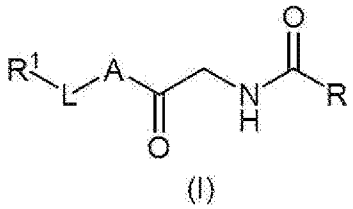
発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、優れたＢＯＡＴ１阻害作用を有する新規化合物、およびそれを有効成分として含有する医薬を提供する。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式（Ｉ）：

[0012] [化1]



(I)

[0013] [式中、

Ｒは、置換されていてもよいC_{6-10}アリール－エテニル基を表し；

R^1は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Ｌは、それぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む２価の有機基を表し；ならびに

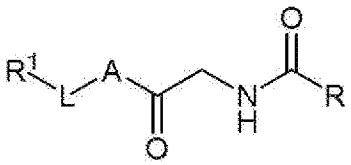
Ａは、さらに置換されていてもよい２価の含窒素複素環基を表す。]

で表される化合物（以下、「化合物（Ｉ）」と略称することもある。）、またはその薬学的に許容し得る塩が、中性アミノ酸トランスポーターＢ０ＡＴ１に対して、優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明の一実施形態は、例えば、以下の通りである。

［１］式（Ｉ）：

[0015] [化2]



(I)

[0016] ［式中、

Ｒは、置換されていてもよいC_{6-10}アリール－エテニル基を表し；

R^1は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Ｌは、それぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む２価の有機基を表し；ならびに

Ａは、さらに置換されていてもよい２価の含窒素複素環基を表す。］

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［２］式（Ｉ）における、

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基であり；

R^1が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

Ｌが、－ＮＲ^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；および

Ａが、置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0017] [化3]



[0018] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ^{1}は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記［１］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

（置換基群ａ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリ

ール基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、１乃至２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、およびC_{6-14}アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

C_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ジC_{1-6}アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}炭化水素環基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基。

（置換基群ｂ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基；

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

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

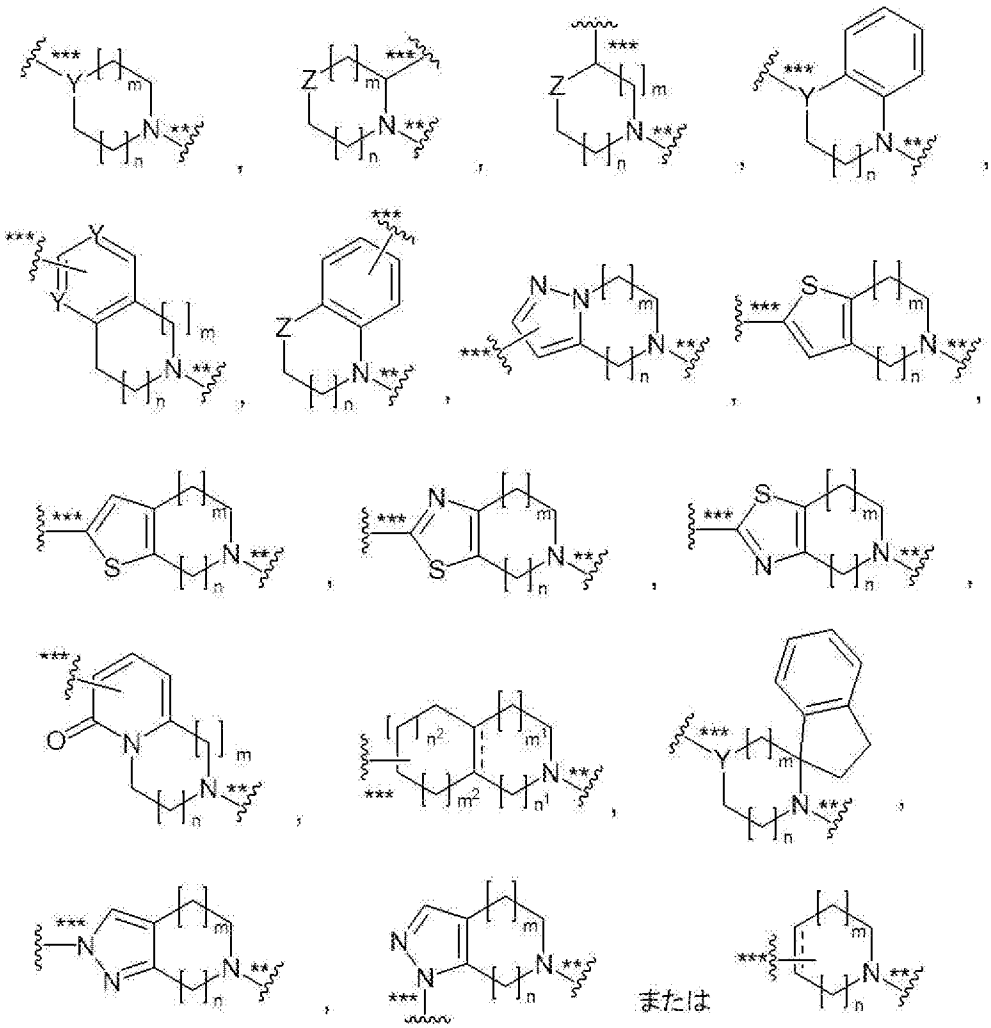
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される１乃至３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より

選択される１個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。
（置換基群ｂ’）：
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
シアノ基；
オキソ基；
カルボキシ基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルファニル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルオキシ基；
ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル－カルボニル基；
Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい１乃至２個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される１乃至３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$

アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される１個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。
［３］式（Ｉ）における、
Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基であり；
R^1が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；
Ｌが、
－ＮＲ^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-10}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基、
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{2-4}アルキニレン基、または
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基
であり；および
Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0019]

[化4]



[0020] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0021] [化5]



[0022] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、＊＊は、カルボニル基との結合部位を表し、および＊＊＊は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記［１］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［３’］式（Ｉ）における、

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニル－エテニル基であり；

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{2-4}$アルキニレン基、または

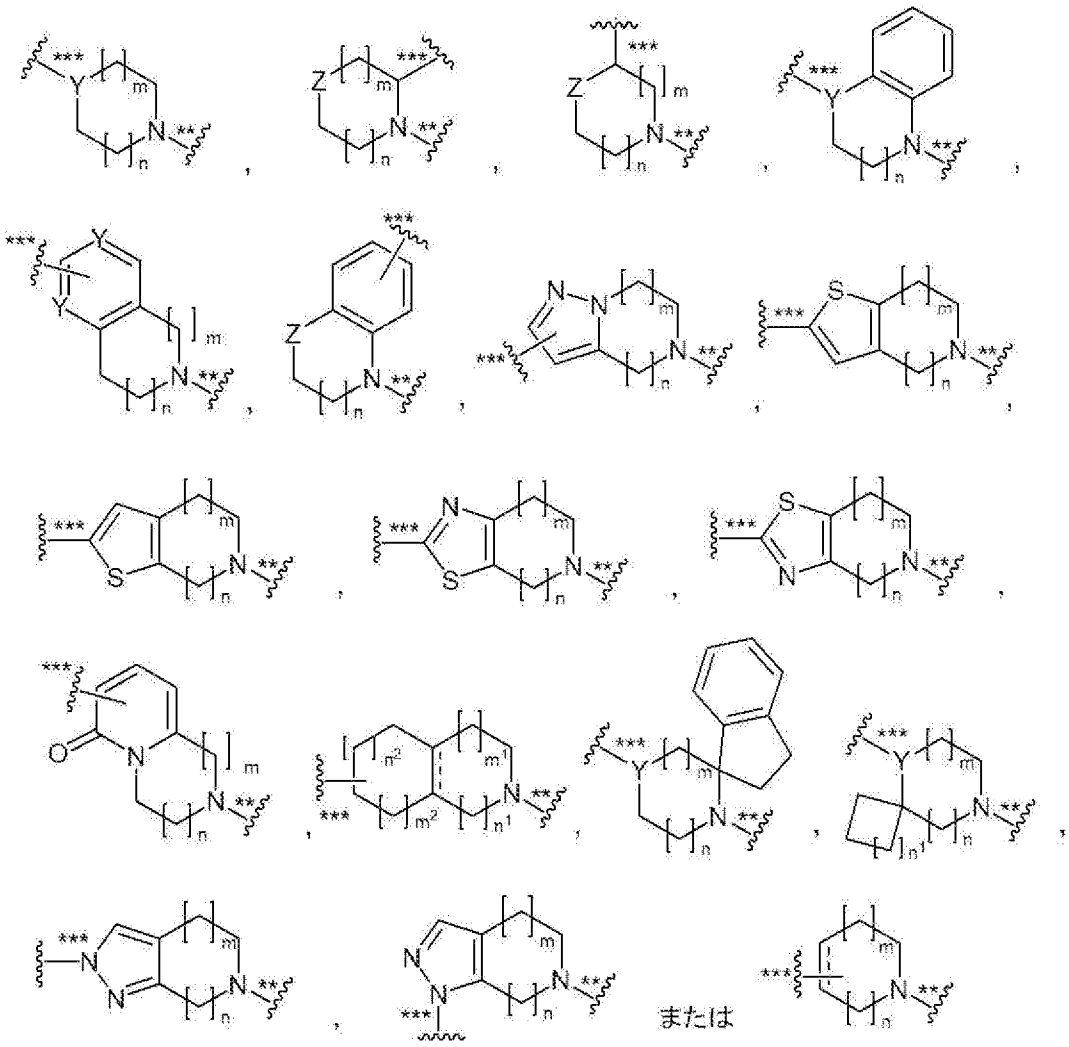
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基

であり；および

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0023]

[化6]



[0024] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0025] [化7]



[0026] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、＊＊は、カルボニル基

との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記［１］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［４］式（Ｉ）における、

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、C_{3-10}シクロアルキレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、または

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基

である、上記［３］または［３’］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［５］式（Ｉ）における、

Ｌが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基である、

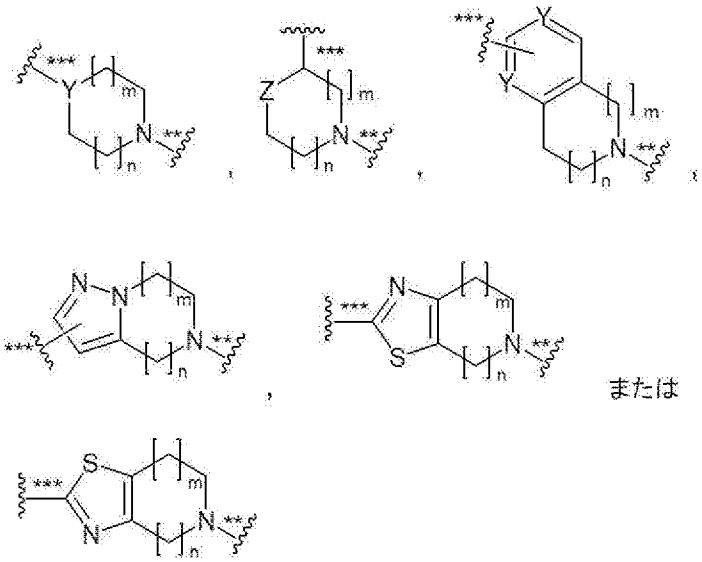
上記［３］または［３’］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［６］式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0027]

[化8]



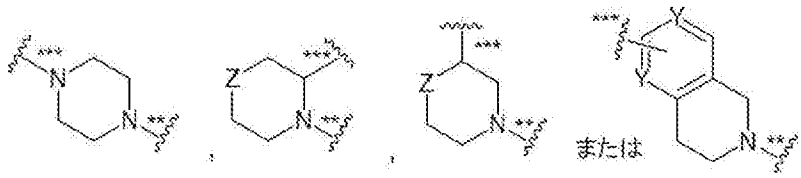
[0028] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、上記［５］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［７］式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0029] [化9]



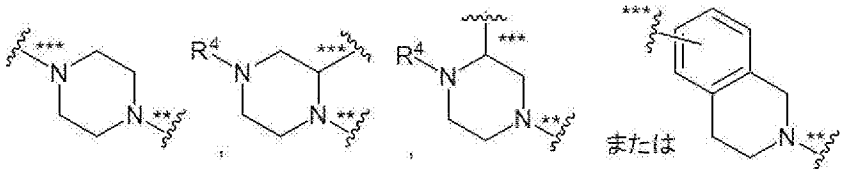
[0030] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Ｚが、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群ａの置換基のうち、置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$炭化水素環基；置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；および置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、上記［５］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［８］式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0031] [化10]



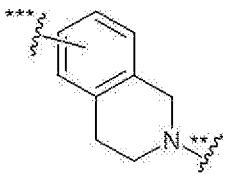
[0032] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、上記［５］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［９］式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0033] [化11]



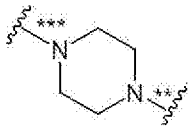
[0034] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、上記［５］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［９’］式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0035] [化12]



[0036]（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、上記［５］に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［１０］式（Ｉ）における、

R^1が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である、上記［１］～［９］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［１１］２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

１－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピペリジン－４－カルボン酸；

３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパン酸；

２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルフ

ァニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］酢酸；

３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパン酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アミノ］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル］スルファニル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；

２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；

４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；

２－［［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２，３－ジヒドロインドール－４－イル］オキシ］酢酸；

１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；

２－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロ

メチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２－メチルプロパン酸；

３－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２，２－ジメチルプロパン酸；

４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジメチルブタン酸；

４－［３－（３－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノ

イル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]ア

ミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。
［１２］２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルフ

ァニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（

トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；

４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エ

ノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－[（２Ｒ，５Ｓ）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－[２－[[（Ｅ）－３－[２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[（２Ｒ，５Ｓ）－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－メチル－４－[

２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。
［１３］２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフ

ルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒ

ドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［１４］２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

４－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフル
オロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［１５］上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、ＢＯＡＴ１阻害剤。

［１５’］アミノ酸代謝異常症の予防および／または治療剤である、上記［１５］に記載のＢＯＡＴ１阻害剤。

［１５’’］アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異

常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、上記［１５’］に記載のＢ０ＡＴ１阻害剤。

［１６］上記［1］～［１４］、［3’］および［9’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

［１７］Ｂ０ＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための、上記［１６］に記載の医薬組成物。

［１８］Ｂ０ＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、上記［１７］に記載の医薬組成物。

［１９］アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、上記［１８］に記載の医薬組成物。

［２０］アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、上記［１８］に記載の医薬組成物。

［２１］他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、上記［１６］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２２］他の薬剤が、Ｂ０ＡＴ１阻害剤である、上記［２１］に記載の医薬組成物。

［２３］他の薬剤が、ビタミン剤、アミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤、抗うつ薬、抗不安薬またはＡＤＨＤ治療薬である、上記［２１］の医薬組成物

［２４］上記［１６］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とが別個に投与されることを特徴とする、上記［２１］～［２３］のいずれかに記載の医薬組成物。［２５］上記［１６］～［２０］のいずれかに記

載の医薬組成物と、他の薬剤とが同時にまたは順次に投与されることを特徴とする、上記［２１］～［２３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２６］上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

［２７］上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

［２８］上記［１６］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

［２９］上記［１６］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

［３０］アミノ酸代謝異常症の治療剤または予防剤を製造するための上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用。

［３１］フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非

ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用。

［３２］アミノ酸代謝異常症の予防または治療に使用するための、上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。［３３］フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療に使用するための、上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

［３４］上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

［３５］上記［１］～［１４］、［３’］および［９’］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のプロドラッグ。

発明の効果

[0037] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩は、ＢＯＡＴ１に対して、優れた阻害活性を有する。したがって、当該化合物を含有する医薬組成物は、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の治療、および／または予防のために有用である。

発明を実施するための形態

[0038] 本明細書中に用いられる用語および各記号の定義について、以下に説明する。

[0039] 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0040] 本明細書中、「アルキル（基）」とは、アルカンの任意の炭素原子から１個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数１以上の１価の基を意

味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、C_{1-20}アルキル基であり、中でも、C_{1-6}アルキル基が好ましい。

[0041] 本明細書中、「C_{1-20}アルキル（基）」とは、炭素原子数１～２０のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、エイコシル等が挙げられる。

[0042] 本明細書中、「C_{1-6}アルキル（基）」とは、炭素原子数１～６のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｓｅｃ－ペンチル（ペンタン－２－イル）、３－ペンチル（ペンタン－３－イル）、ｔｅｒｔ－ペンチル（１，１－ジメチルプロピル）、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル等が挙げられる。

[0043] 本明細書中、「C_{1-4}アルキル（基）」とは、炭素原子数１～４のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（基）」とは、無置換の前記C_{1-6}アルキル基、または、前記C_{1-6}アルキル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子がハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル基を意味する。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－クロロエチル、２－ブロモエチル、２－ヨードエチル、２－フルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、２，２，３，３－テトラ

フルオロプロピル、３，３，３－トリフルオロプロピル、４，４，４－トリフルオロブチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、６，６，６－トリフルオロヘキシル等が挙げられる。中でも、「ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル（基）」がより好ましい。

[0045] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（基）」とは、無置換の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、または、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。中でも、「群より選択される同一または異なる置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキル（基）」がより好ましい。

[0046] 本明細書中、「シクロアルキル（基）」とは、環状アルキル基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくは、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基であり、より好ましくは、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基である。

[0047] 本明細書中、「Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル（基）」とは、炭素原子数３～１４の環状アルキル基を意味し、単環式、縮合環式、スピロ環式、および架橋式のいずれであってもよい。「Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル（基）」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の単環式Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル；１－デカリニル、２－デカリニル等の縮合環式Ｃ$_{5-14}$シクロアルキル；スピロ［３．４］オクチル、スピロ［４．５］デシル、スピロ［３．６］デシル等のスピロ環式Ｃ$_{6-14}$シクロアルキル；ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル等の架橋式Ｃ$_{5-14}$シクロアルキル等が挙げられる。中でも、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が好ましい。

[0048] 本明細書中、「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（基）」とは、炭素原子数３～８の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる

。中でも、C_{3-6}シクロアルキル基が好ましい。

[0049] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル（基）」とは、無置換の前記C_{3-8}シクロアルキル基、または、前記C_{3-8}シクロアルキル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0050] 本明細書中、「C_{3-8}シクロアルキルオキシ（基）」とは、前記C_{3-8}シクロアルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ（基）」とは、無置換の前記C_{3-8}シクロアルキルオキシ基、または、前記C_{3-8}シクロアルキルオキシ基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0052] 本明細書中、「C_{3-8}シクロアルキルスルファニル（基）」とは、前記C_{3-8}シクロアルキル基が、硫黄原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「アルコキシ（基）」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、C_{1-20}アルコキシ基であり、好ましくは、C_{1-6}アルコキシ基である。

[0054] 本明細書中、「C_{1-6}アルコキシ（基）」とは、炭素原子数１～６のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペ

ンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、C_{1-4}アルコキシ基が好ましい。

[0055] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（基）」とは、無置換の前記C_{1-6}アルコキシ基、または、前記C_{1-6}アルコキシ基中の１以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２－クロロエトキシ、２－ブロモエトキシ、２－ヨードエトキシ、２－フルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ、３，３，３－トリフルオロプロポキシ、４，４，４－トリフルオロブトキシ、５，５，５－トリフルオロペンチルオキシ、６，６，６－トリフルオロヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、「ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ（基）」がより好ましい。

[0056] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（基）」とは、無置換の前記C_{1-6}アルコキシ基、または、前記C_{1-6}アルコキシ基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。中でも、「群より選択される同一または異なる置換基で置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ（基）」がより好ましい。

[0057] 本明細書中、「アルキルスルファニル（基）」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が硫黄原子と結合した基を意味し、好ましくは、C_{1-6}アルキルスルファニル基である。

[0058] 本明細書中、「C_{1-6}アルキルスルファニル（基）」とは、炭素原子数１～６のアルキルスルファニル基を意味し、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチ

ルスルファニル、イソブチルスルファニル、ｓｅｃ－ブチルスルファニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0059] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルファニル（基）」とは、無置換の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファニル基、または、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファニル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0060] 本明細書中、「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル（基）」とは、スルホニル基（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－）の硫黄原子に前記「Ｃ$_{1-6}$アルキル」基が結合した基、すなわち、炭素数が１～６の直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基を意味する。該「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル（基）」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｓｅｃ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、１－エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル（基）」とは、無置換の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、または、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、フルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、２－クロロエチルスルホニル、２－ブロモエチルスルホニル、２－ヨードエチルスルホニル、２－フルオロエチルスルホニ

ル、２，２－ジフルオロエチルスルホニル、２，２，２－トリフルオロエチルスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニル、２，２，３，３－テトラフルオロプロピルスルホニル、３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル、４，４，４－トリフルオロブチルスルホニル、５，５，５－トリフルオロペンチルスルホニル、６，６，６－トリフルオロヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「C_{1-6}アルキル－カルボニル（基）」とは、前記C_{1-6}アルキル基がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0063] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル（基）」とは、無置換の前記C_{1-6}アルキル－カルボニル基、または、前記C_{1-6}アルキル－カルボニル基中の１以上（好ましくは、１乃至６個であり、より好ましくは、１乃至３個である。）の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル、フルオロメチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、２－クロロエチルカルボニル、２－ブロモエチルカルボニル、２－ヨードエチルカルボニル、２－フルオロエチルカルボニル、２，２－ジフルオロエチルカルボニル、２，２，２－トリフルオロエチルカルボニル、ペンタフルオロエチルカルボニル、２，２，３，３－テトラフルオロプロピルカルボニル、３，３，３－トリフルオロプロピルカルボニル、４，４，４－トリフルオロブチルカルボニル、５，５，５－トリフルオロペンチルカルボニル、６，６，６－トリフルオロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「C_{1-6}アルコキシ－カルボニル（基）」とは、前記C_{1-6}アルコキシ基がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、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、ブトキ

シカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0065] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル（基）」とは、カルバモイル基（－ＣＯＮＨ$_2$）の１または２個の水素原子が、それぞれ独立して、別の置換基に置換されていてもよい基（モノ－もしくはジ－置換カルバモイル基）を意味する。ジ－置換カルバモイル基には、１－ピロリジニルカルボニル基や１－ピペリジルカルボニル基も包含される。

[0066] 本明細書中、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい１乃至２個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル（基）」とは、カルバモイル基（－ＣＯＮＨ$_2$）の１または２個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい１乃至２個のＣ$_{1-6}$アルキル基に置換されていてもよい基を意味し、好ましくは、モノ－もしくはジ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルバモイル基である。

[0067] 本明細書中、「Ｃ$_{2-6}$アルケニル基」とは、Ｃ$_{2-6}$アルケンの任意の炭素原子から１個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数２～６の１価の基を意味し、具体的には、例えば、ビニル、１－プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等が挙げられる。

[0068] 本明細書中、「Ｃ$_{2-6}$アルキニル基」とは、Ｃ$_{2-6}$アルキンの任意の炭素原子から１個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数２～６の１価の基を意味し、具体的には、例えば、エチニル、プロパルギル、３－ブチニル、２－ブチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル等が挙げられる。

[0069] 本明細書中、「アリール（基）」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭化水素基を意味する。中でも、Ｃ$_{6-14}$アリール基が好ましく、Ｃ$_{6-10}$アリール基がより好ましい。

[0070] 本明細書中、「Ｃ$_{6-14}$アリール（基）」としては、例えば、フェニル、１

－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリル、フェナントリル、２－アンスリル、フルオレニル等が挙げられる。

[0071] 本明細書中、「C_{6-10}アリール（基）」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチルが挙げられ、中でも、フェニルが好ましい。

[0072] 本明細書中、「アリール－カルボニル（基）」とは、前記アリール基がカルボニル基に結合した基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、C_{6-14}アリール－カルボニル基である。

[0073] 本明細書中、「C_{6-14}アリールオキシ（基）」とは、前記C_{6-14}アリール基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、フェニルオキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシ、ビフェニリルオキシ、フェナントリルオキシ、２－アンスリルオキシ等が挙げられる。中でも、C_{6-10}アリールオキシ基が好ましく、フェニルオキシ基が特に好ましい。

[0074] 本明細書中、「C_{6-14}炭化水素環（基）」とは、炭素数６～１４の１価の、飽和または部分不飽和の脂肪族炭化水素環（基）、あるいは炭素数６～１４の１価の芳香族炭化水素環（基）を意味する。

[0075] 本明細書中、「C_{6-14}アリールスルホニル（基）」とは、前記C_{6-14}アリール基が、スルホニル基（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－）の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0076] 本明細書中、「C_{6-14}アリールスルホニルオキシ（基）」とは、前記C_{6-14}アリール基が、スルホニルオキシ基（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｏ－）の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニルオキシ、１－ナフチルスルホニルオキシ、２－ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「C_{6-10}アリール－エテニル基」とは、エテニル基（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）の末端の水素原子が、前記C_{6-10}アリール基に置換された基を意味し、中でも、２－フェニルエテニル基が好ましく、２－（Ｅ）－フェニルエテニル基が特に好ましい。

[0078] 本明細書中、各実施例化合物の化学式中の「（Ｅ）」または化合物名中の

「（Ｅ）－」とは、二重結合の配置がＥ配置であることを表す。

[0079] 本明細書中、「C_{7-18}アラルキル（基）」とは、前記C_{6-14}アリール基が、前記C_{1-4}アルキル基に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。中でも、C_{7-10}アラルキル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

[0080] 本明細書中、「C_{7-18}アラルキルオキシ（基）」とは、前記C_{7-18}アラルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニリルメチルオキシ等が挙げられる。中でも、ベンジルオキシ基が特に好ましい。

[0081] 本明細書中、「アシル（基）」とは、ホルミル基、直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル－カルボニル基、またはアリール－カルボニル基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基、またはC_{6-14}アリール－カルボニル基である。アシル（基）の好適な具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル（ピバロイル）、ヘキサノイル、ヘプタノイル、ベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル等が挙げられる。

[0082] 本明細書中、「アシルオキシ（基）」とは、前記アシル基が酸素原子と結合した基を意味し、好ましくは、C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基、またはC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ基である。

[0083] 本明細書中、「ジC_{1-6}アルキルアミノ（基）」とは、アミノ基の２個の水素原子が、同一または異なる前記C_{1-6}アルキル基に置換された基を意味する。

[0084] 本明細書中、「C_{1-6}アルキレン（基）」とは、前記C_{1-6}アルキル基から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。C_{1-6}アルキレン（基）としては、具体的には、例えば、メチレン、ジメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、トリメチレン、プロパン－１，２－ジイル、テトラメチレン、ペンタメチレン、イソペンタン－２，４－ジイル、ヘキサメチレン等が挙げ

られる。

[0085] 本明細書中、「C_{6-10}アリーレン（基）」とは、前記「C_{6-10}アリール基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。C_{6-10}アリーレン（基）としては、具体的には、例えば、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン、１，２－ナフチレン、１，３－ナフチレン、１，４－ナフチレン基、２，６－ナフチレン等が挙げられる。

[0086] 本明細書中、「C_{2-6}アルケニレン（基）」とは、前記「C_{2-6}アルケニル基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。中でも、C_{2-3}アルケニレンが好ましい。C_{2-3}アルケニレン（基）としては、具体的には、例えば、エテニレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）、プロペニレン（－ＣＨ＝ＣＨＣH_2－）等が挙げられる。

[0087] 本明細書中、「C_{2-6}アルキニレン（基）」とは、前記「C_{2-6}アルキニル基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。中でも、C_{2-3}アルキニレンが好ましい。C_{2-3}アルキニレン（基）としては、具体的には、例えば、エチニレン（－Ｃ≡Ｃ－）、プロピニレン（－Ｃ≡Ｃ－ＣH_2－）等が挙げられる。

[0088] 本明細書中、「C_{3-14}シクロアルキレン（基）」とは、前記「C_{3-14}シクロアルキル基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。中でも、C_{3-8}シクロアルキレンが好ましい。C_{3-8}シクロアルキレン（基）としては、具体的には、例えば、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロブタン－１，３－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジイル等が挙げられる。

[0089] 本明細書中、「３乃至１４員の２価の非芳香族複素環（基）」とは、後述する「３乃至１４員の非芳香族複素環（基）」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。中でも、３乃至８員の２価の非芳香族複素環が好ましい。３乃至８員の２価の非芳香族複素環（基）としては、具体的には、例えば、アジリジン－１，２－ジイル、オキセタン－２，４－ジイル、アゼチジ

ン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，３－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル等が挙げられる。

[0090] 本明細書中、「C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基を含む２価の有機基」とは、前記「C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基」を有する２価の基を意味し、「C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基を有する有機基」中の「C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基」以外の部位は任意に設定することができる。「C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基を含む２価の有機基」の好適な例としては、例えば、－NR^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基が挙げられる。ここで、当該２価の（有機）基の２つの結合手は、当該（有機）基中の同一の炭素原子もしくは異なる炭素原子から出ていてもよく、または当該（有機）基を構成するヘテロ原子から出ていてもよ

い。また、本明細書中、「C_{3-10}シクロアルキレン基」、「C_{2-4}アルケニレン基」および「C_{2-4}アルキニレン基」とは、それぞれ、前記「C_{3-14}シクロアルキレン基」、「C_{2-6}アルケニレン基」および「C_{2-6}アルキニレン基」と炭素原子数範囲が異なる以外は同義である。

[0091] 本明細書中、「複素環（基）」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１乃至４個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、（ｉ）芳香族複素環基、および（ｉｉ）非芳香族複素環基が挙げられ、（ｉ）芳香族複素環基は、５または６員の単環式芳香族複素環基、および８乃至１４員の縮合芳香族複素環基を包含し、（ｉｉ）非芳香族複素環基は、３乃至１０員単環式非芳香族複素環基、９乃至１４員の縮合非芳香族複素環基、６乃至１４員の架橋環式非芳香族複素環基、および６乃至１６員のスピロ環式の非芳香族複素環基を包含する。

[0092] 本明細書中、「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１乃至４個のヘテロ原子を含有する５乃至１４員の芳香族複素環基が挙げられる。

[0093] 該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の５または６員の単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト

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

[0094] 本明細書中、「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１乃至４個のヘテロ原子を含有する３乃至１４員の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0095] 該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニル等の３乃至１０員単環式非芳香族複素環基（好ましくは５乃至８員単環式非芳香族複素環基）；

テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピラジニル、ジヒドロピラゾロピロリル、ジヒドロピラゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピロリル、テトラヒドロイミダゾロピラジニル、ジヒドロピリミドピロリル、ジヒドロピリドピロリル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロオキサゾロピラ

ジニル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロトリアゾロジアゼピニル、オクタヒドロ－１，４－オキサジノピラジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト［２，３－ｂ］チエニル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、４Ｈ－キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジル、ジヒドロチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジル、ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、ジヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ－β－カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリル等の８乃至１４員の縮合非芳香族複素環基（縮合多環式（好ましくは２環式）非芳香族複素環基）が挙げられる。

[0096] 該「非芳香族複素環基」のより好適な例としては、ピロリジニル、ピペリジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル（例、５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジニル）、テトラヒドロピラゾロピラジニル（例、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル）、テトラヒドロイソキノリル（例、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリル）、テトラヒドロナフチリジニル（例、５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、ジヒドロピラゾロピラジニル（例、ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル）、ジヒドロナフチリジニル（例、６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジニル）、ジヒドロイ

ソキノリル（例、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリル）、ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジル（例、６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジル）、ジヒドロチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジル（例、６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジル）、インドリニル（例、２，３－ジヒドロインドリル）等が挙げられる。

[0097] 該「非芳香族複素環基」の別の好適な例としては、３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクチル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクチル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、キヌクリジニル等の６乃至１４員の架橋環式の非芳香族複素環基；および
２，８－ジアザスピロ［４．５］デシル、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプチル等の６乃至１６員のスピロ環式の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0098] 本明細書中、「含窒素複素環基」としては、含窒素芳香族複素環基および含窒素非芳香族複素環基が挙げられる。

[0099] 本明細書中、「含窒素芳香族複素環基」または「含窒素非芳香族複素環基」とは、前記芳香族複素環基または非芳香族複素環基のうち、少なくとも１個の窒素原子を環構成原子として有する基を意味する。

[0100] 本明細書中、「２価の含窒素芳香族複素環基」とは、前記「含窒素芳香族複素環基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。

[0101] 本明細書中、「２価の含窒素非芳香族複素環基」とは、前記「含窒素非芳香族複素環基」から１個の水素原子を除いた２価の基を意味する。

[0102] 本明細書中、「置換基群ａ（又は置換基群ｂ）から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい」とは、２価の基における２本の結合手以外に、１乃至３個の水素原子が、それぞれ独立して、置換基群ａ（又は置換基群ｂ）から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいことを意味する。置換基群ａに代えて置換基群ａ’（又は置換基群ｂ’）を採用した場合、この定義は、置換基群ａ（又は置換基群ｂ）を置換基

群ａ’（又は置換基群ｂ’）に読み替えて同様に適用される。

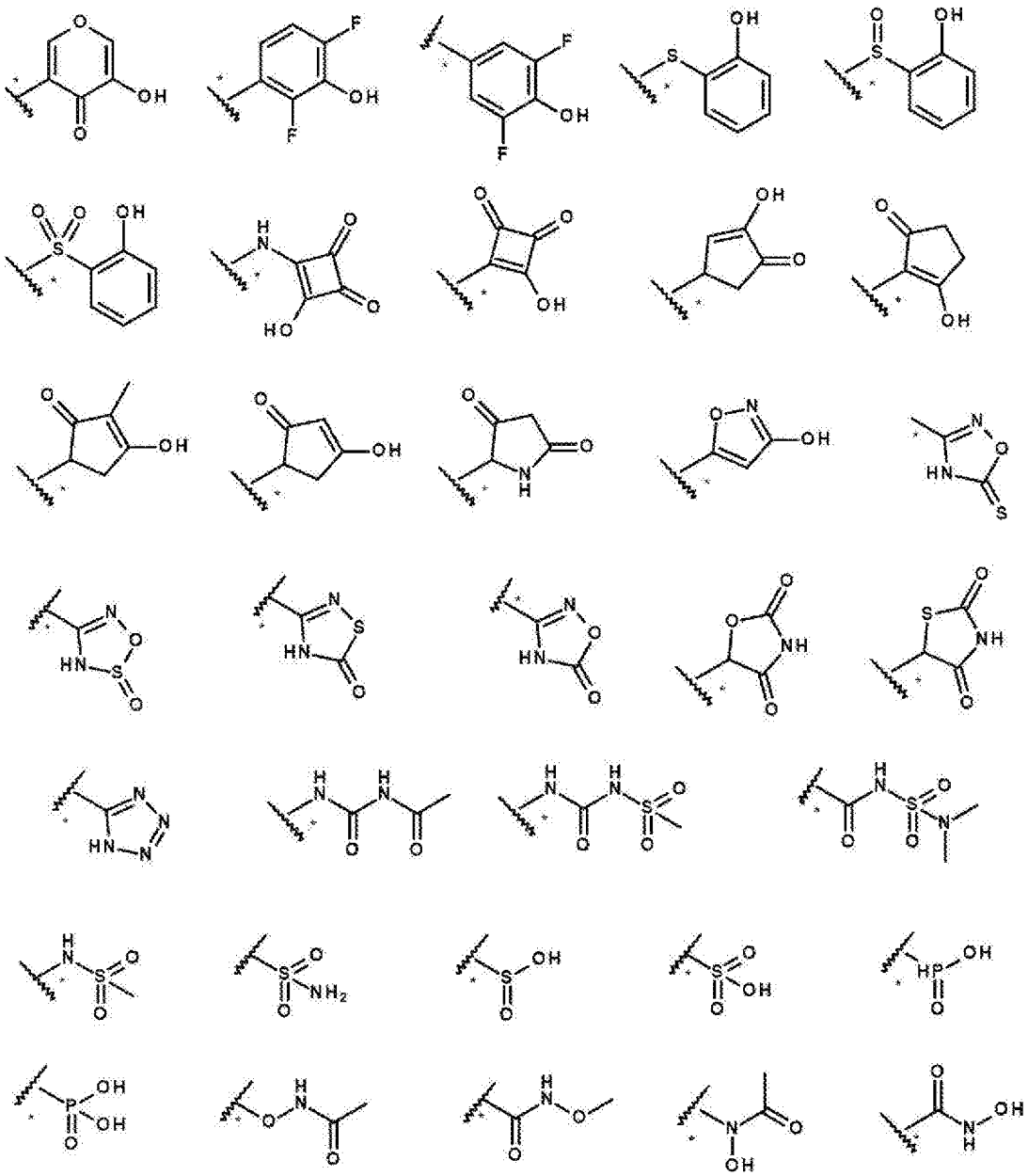
[0103] 本明細書中、「トリ置換シリル（基）」とは、同一または異なる３個の置換基（例、C_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリール基等）により置換されたシリル基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基（好ましくは、トリC_{1-6}アルキルシリル基）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基等が挙げられる。

[0104] 本明細書中、「トリ置換シリルオキシ（基）」とは、トリ置換シリル基が酸素原子に結合した基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ基等のトリアルキルシリルオキシ基（好ましくは、トリC_{1-6}アルキルシリルオキシ基）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基等が挙げられる。

[0105] 本明細書中、「生物学的に等価な基」とは、創薬化学の分野において、１９７９年にThornberが提唱した「広く同様な生物的効果を示し、化学的及び物理的な類似性を有する官能基」を意味する。「カルボキシ基と生物学的に等価な基」としては、例えば、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、下記式：

[0106]

[化13]



[0107] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、Ｌとの結合位置を表す。）
からなる群より選択される基またはその互変異性基等が挙げられ、中でも、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基が好ましい。

[0108] 本明細書中、「置換されていてもよい」とは、無置換であるか、または置換可能な任意の位置において特定の置換基で置換される（任意の水素原子が

置換基と置き換わる）ことを意味する。該「置換基」としては、特に限定されないが、下記（置換基群ａ）、（置換基群ａ’）、（置換基群ｂ）または（置換基群ｂ’）から選択される置換基が挙げられる。特に置換基群が特定されていない場合は、下記（置換基群ｃ）または（置換基群ｃ’）から選択される１個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味する。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、通常１乃至５個であり、好ましくは１乃至３個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。

[0109] （置換基群ａ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリール基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、１乃至２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、およびC_{6-14}アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

C_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ジC_{1-6}アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}炭化水素環基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基。

[0110]（置換基群ａ’）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリール基、およびC_{6-14}アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

C_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ジC_{1-6}アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}炭化水素環基；

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基。

[0111]（置換基群ｂ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基；

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

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基

；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される１乃至３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される１個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに

ペンタフルオロスルファニル基。

[0112]（置換基群ｂ’）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基；

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

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群

より選択される置換基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される１乃至３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される１個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに

ペンタフルオロスルファニル基。

[0113]（置換基群ｃ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ニトロ基；

シアノ基；

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

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

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

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基；

置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいアシル基；

置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいアシルオキシ基；

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

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールオキシ基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニル基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニルオキシ基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{7-18}$アラルキル基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{7-18}$アラルキルオキシ基；

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

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

オキソ基；

チオキソ基；

モノ－若しくはジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ基；

アジド基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

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

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

[0114]（置換基群ｃ’）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ニトロ基；

シアノ基；

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

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

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

C_{1-6}アルコキシーカルボニル基；

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

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

置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいアシル基；

置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいアシルオキシ基；

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

$_4$アリール基；

置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールオキシ基；

置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニル基；

置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリールスルホニルオキシ基；

置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{7-18}$アラルキル基；

置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{7-18}$アラルキルオキシ基；

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

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

オキソ基；

チオキソ基；

モノ－若しくはジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ基；

アジド基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

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

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

[0115] 本明細書中、「その薬学的に許容し得る塩」とは、医薬として使用するこ

とができる塩を意味する。本発明の化合物（Ｉ）が、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基または酸と反応させることにより、塩基性塩または酸性塩にすることができるので、その塩を示す。塩は、水溶性のものが好ましい。

[0116] 本発明の化合物（Ｉ）の薬学的に許容し得る「塩基性塩」としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；Ｎ－メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ－メチルピペリジン塩、ピリジン塩、４－ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属塩（特に、ナトリウム塩またはカリウム塩）および塩基性アミノ酸塩である。

[0117] 本発明の化合物（Ｉ）の薬学的に許容し得る「酸性塩」としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

[0118] 本明細書中、「その塩」とは、前記「その薬学的に許容し得る塩」を包含する塩全般を意味する。

[0119] 本明細書中、「予防」には、疾患の発症の防止、疾患の発症の遅延、および病態発生の防止が含まれる。「予防的有効量」とは、予防目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。

[0120] 本明細書中、「治療」には、疾患の治癒、疾患の病態（例えば、１つまた

は複数の症状）の改善、および疾患（の重篤度）の進展の抑制が含まれる。「治療的有効量」とは、治療目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。したがって、「改善」は、「治療」に包含される概念である。

[0121] 本明細書中、「対象」とは、疾患または疾患の病態を予防および／または治療（もしくは改善）するために必要な有効量の有効成分を含有する医薬（医薬組成物）を投与する対象を意味する。当該「対象」としては、ヒトまたは非ヒト動物が挙げられ、特に哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等））が挙げられる。

[0122] 本明細書中、「ＢＯＡＴ１阻害剤」とは、腎臓でフェニルアラニン等の中性アミノ酸の再吸収を担うトランスポーターであるＢＯＡＴ１を阻害する作用を有する化合物からなる薬剤を意味する。とりわけ、本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩は、ＢＯＡＴ１に対して優れた阻害活性を示す。ＢＯＡＴ１の阻害活性は、例えば、非特許文献１１（SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120）に記載の方法や後述する試験例に記載の方法により測定することができる。

[0123] 本明細書中、「ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」とは、アミノ酸代謝経路に関連する遺伝子の変異等により、血中の中性アミノ酸レベルが亢進することに起因する疾患を意味する。当該疾患としては、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症が挙げられる。

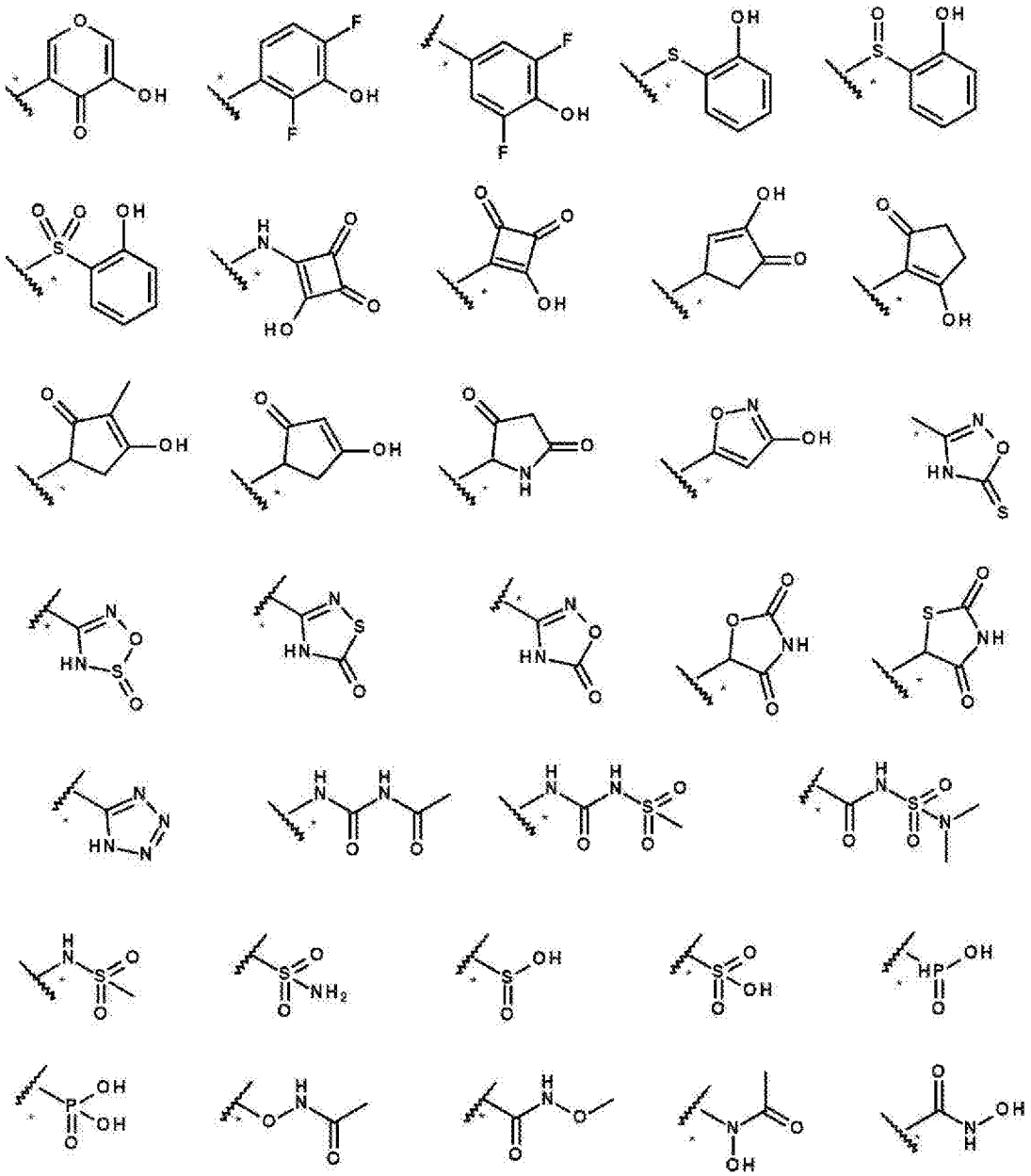
[0124]（本発明の化合物（化合物（Ｉ））） 以下、化合物（Ｉ）の前記式（Ｉ）中の各基について説明する。

[0125] R^1は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表す。

[0126] R^1は、好ましくは、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、また

は、下記式：

[0127] [化14]



[0128] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、Ｌとの結合位置を表す。）
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり、
より好ましくは、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である。

[0129] Ｌは、それぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-1}

$_{0}$アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む２価の有機基を表す。

[0130] Ｌは、好ましくは、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり、より好ましくは、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、C_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、

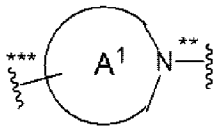
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{2-4}アルキニレン基、または
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）
であり、
さらに好ましくは、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、C_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジ

イル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）であり、
特に好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基である。

[0131] Ａは、さらに置換されていてもよい２価の含窒素複素環基を表す。

[0132] Ａは、好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

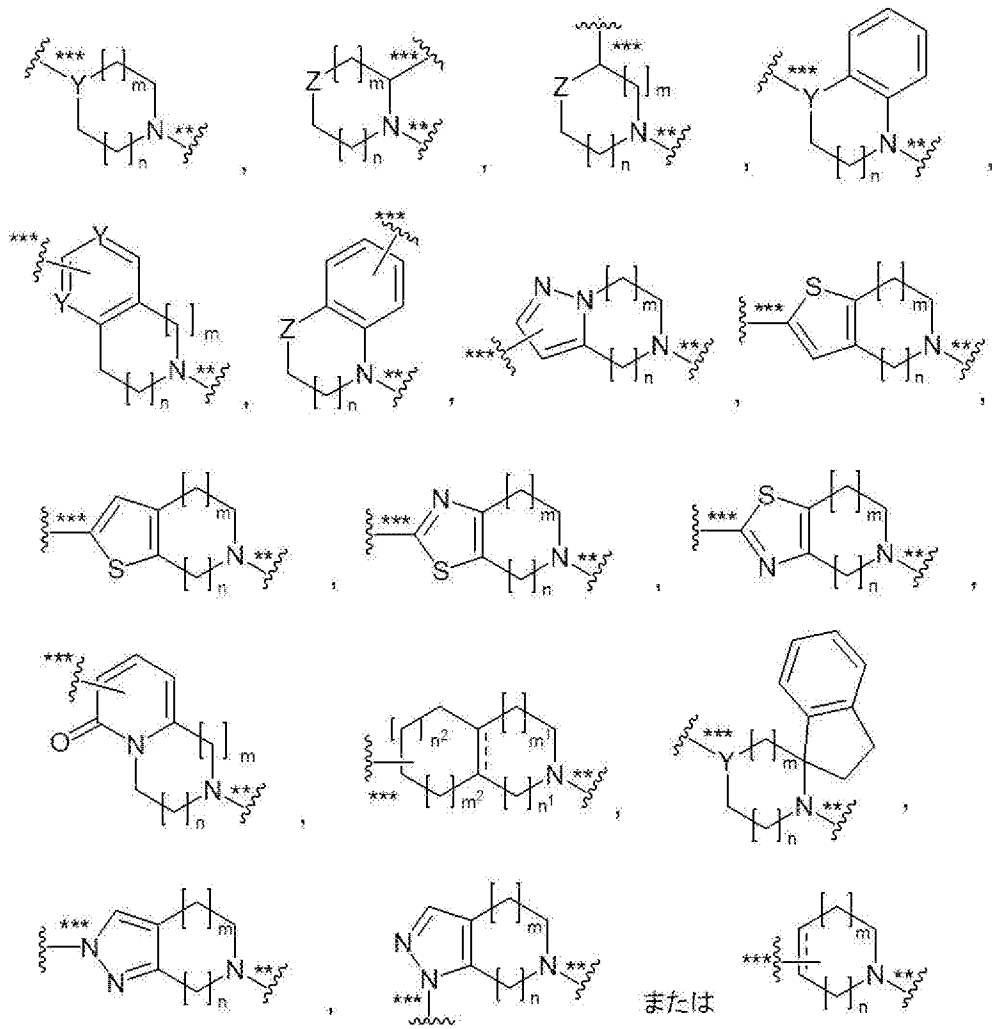
[0133] [化15]



[0134] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ^{1}は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）
で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり、
１つのより好ましい態様としては、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0135]

[化16]



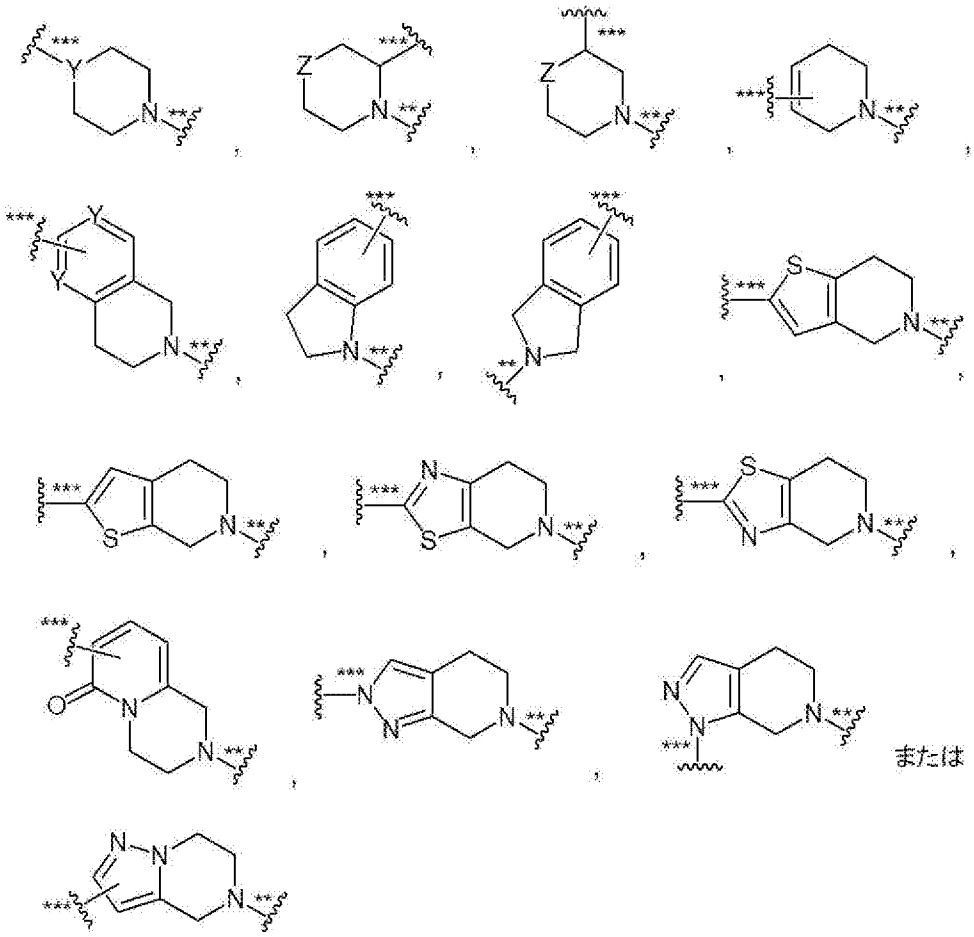
[0136] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0137] [化17]

[0138] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、＊＊は、カルボニル基との結合部位を表し、および＊＊＊は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0139] [化18]



または

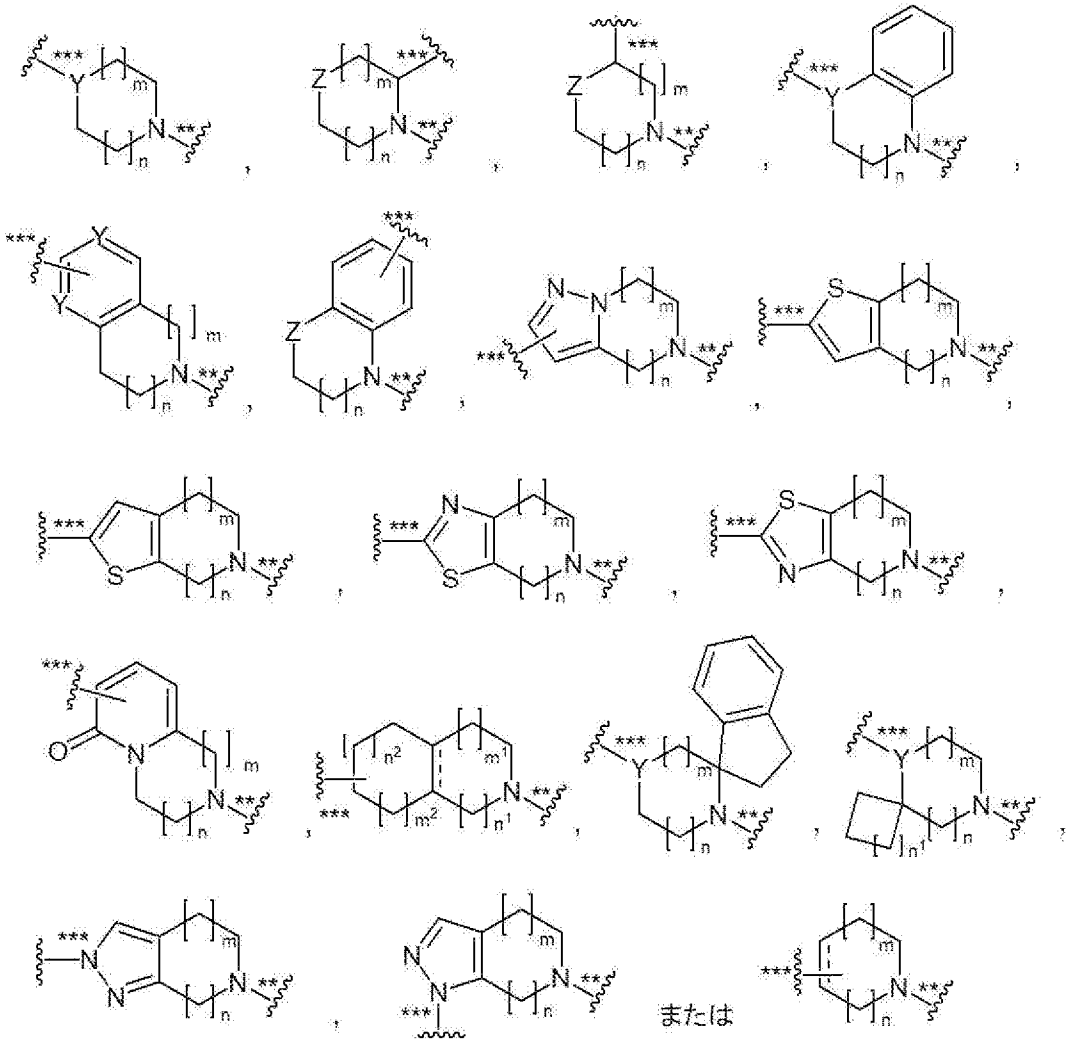
[0140] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり、

別のより好ましい態様としては、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0141]

[化19]



[0142] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

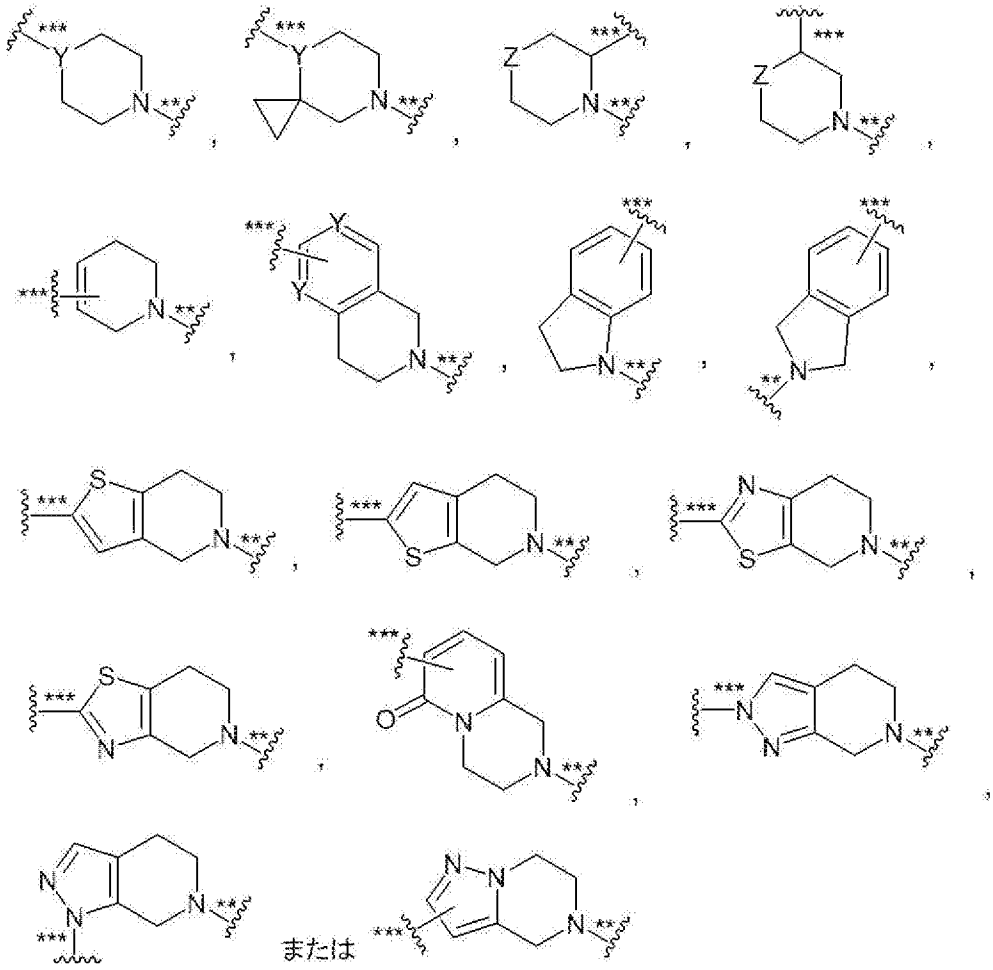
[0143] [化20]

[0144] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基

との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0145] [化21]



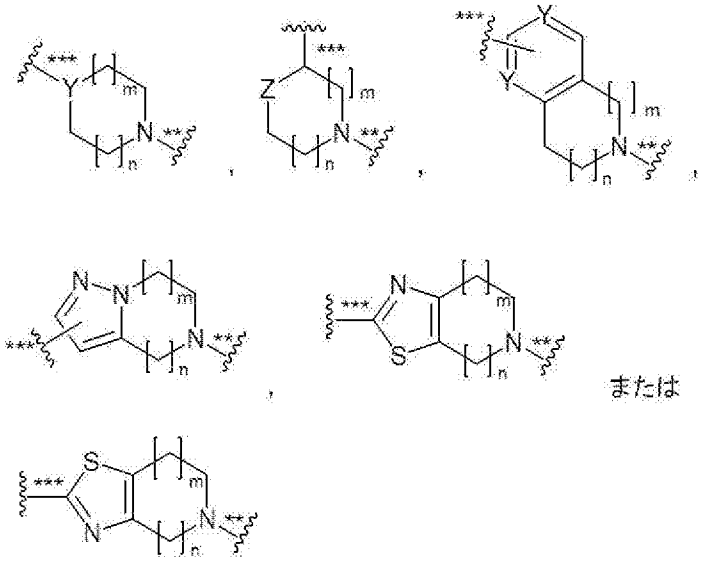
[0146] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり、

さらに好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0147]

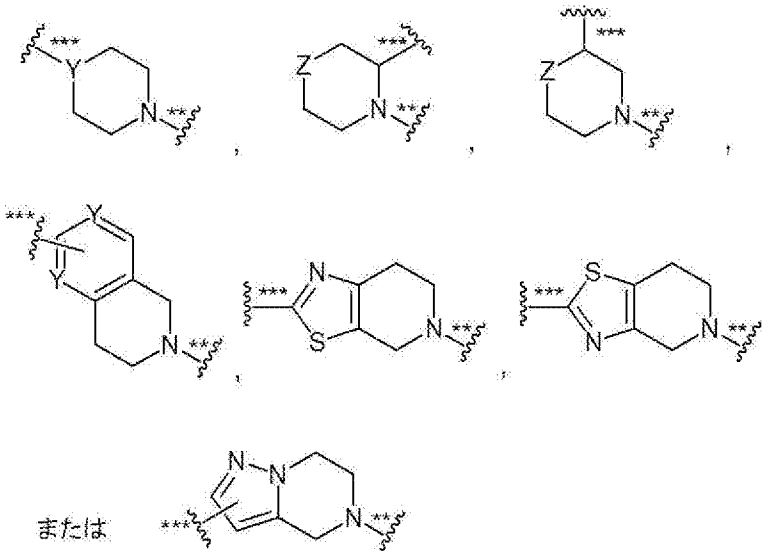
[化22]



[0148] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0149] [化23]

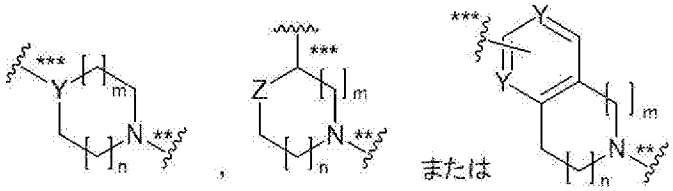


[0150] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり、

さらにより好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

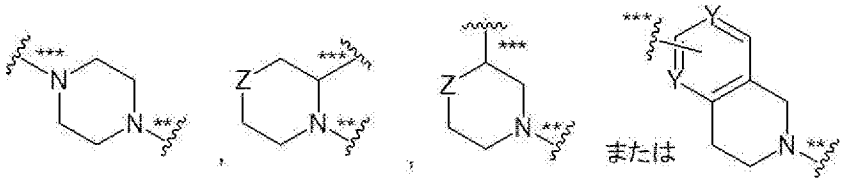
[0151] [化24]



[0152] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0153] [化25]

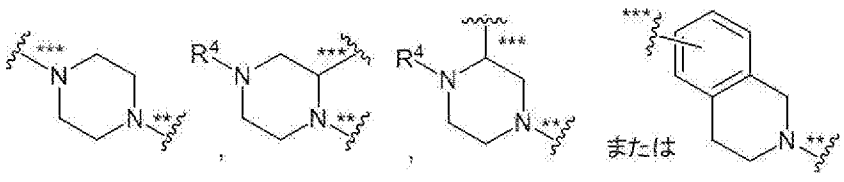


[0154] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Ｚが、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’の置換基のうち、置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$炭化水素環基；置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；および置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり、

特に好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

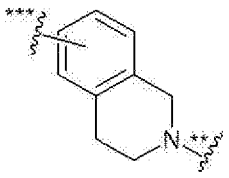
[0155] [化26]



[0156] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（中でも、好ましくは、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0157] [化27]



[0158] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）である。

[0159] Ｒは、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール－エテニル基を表す。

[0160] Ｒは、好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルファニル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基であり、

より好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である。

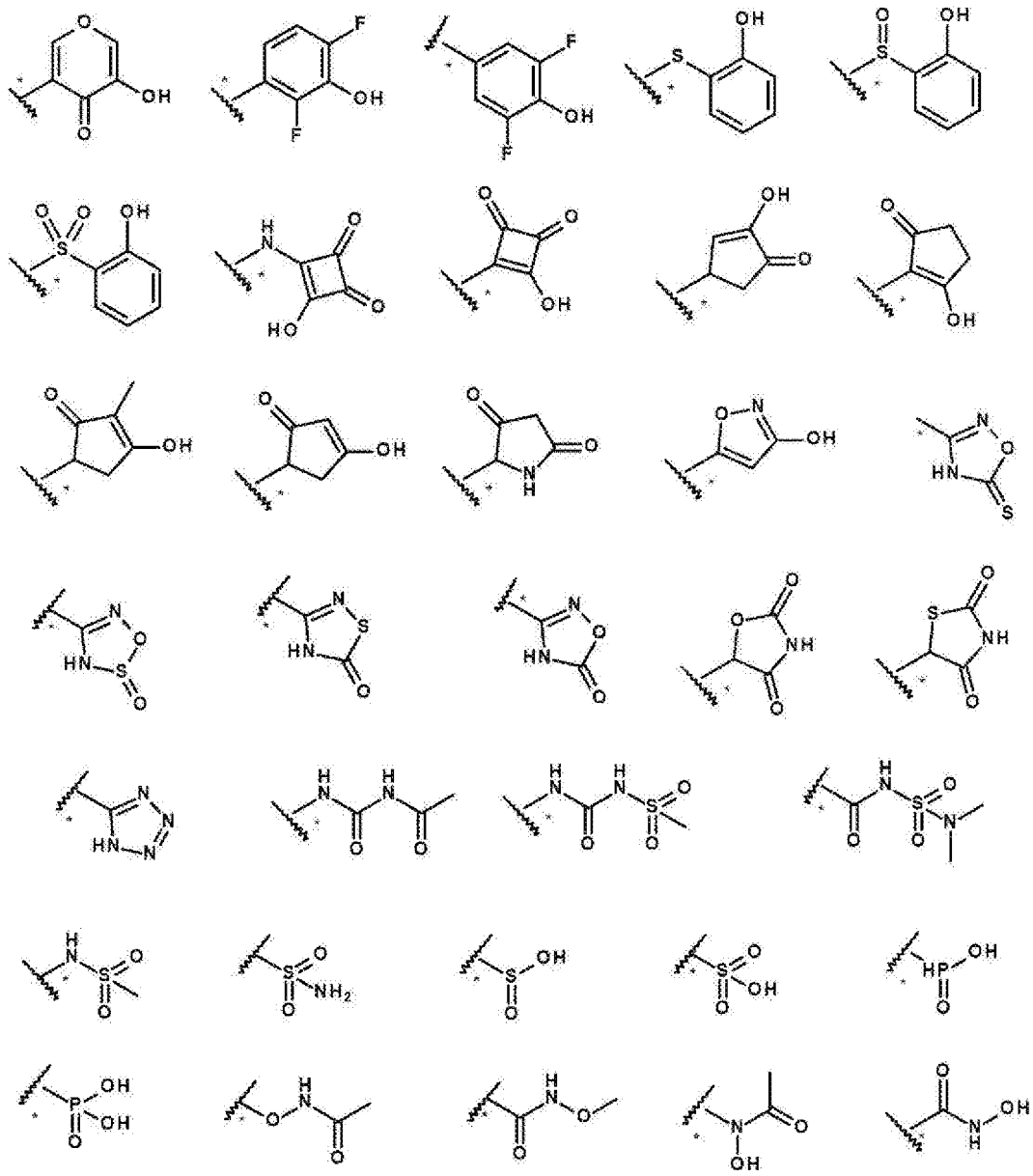
[0161] 化合物（Ｉ）としては、以下の化合物が好適である。

［化合物（ＩＡ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0162]

[化28]



[0163] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Ｌとの結合位置を表す。）

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

Ｌが、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0164] [化29]



[0165] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環A^1は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0166] ［化合物（ＩＢ）］

R^1が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、－ＮＲ^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリ

ーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0167] [化30]



[0168] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ[1]は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

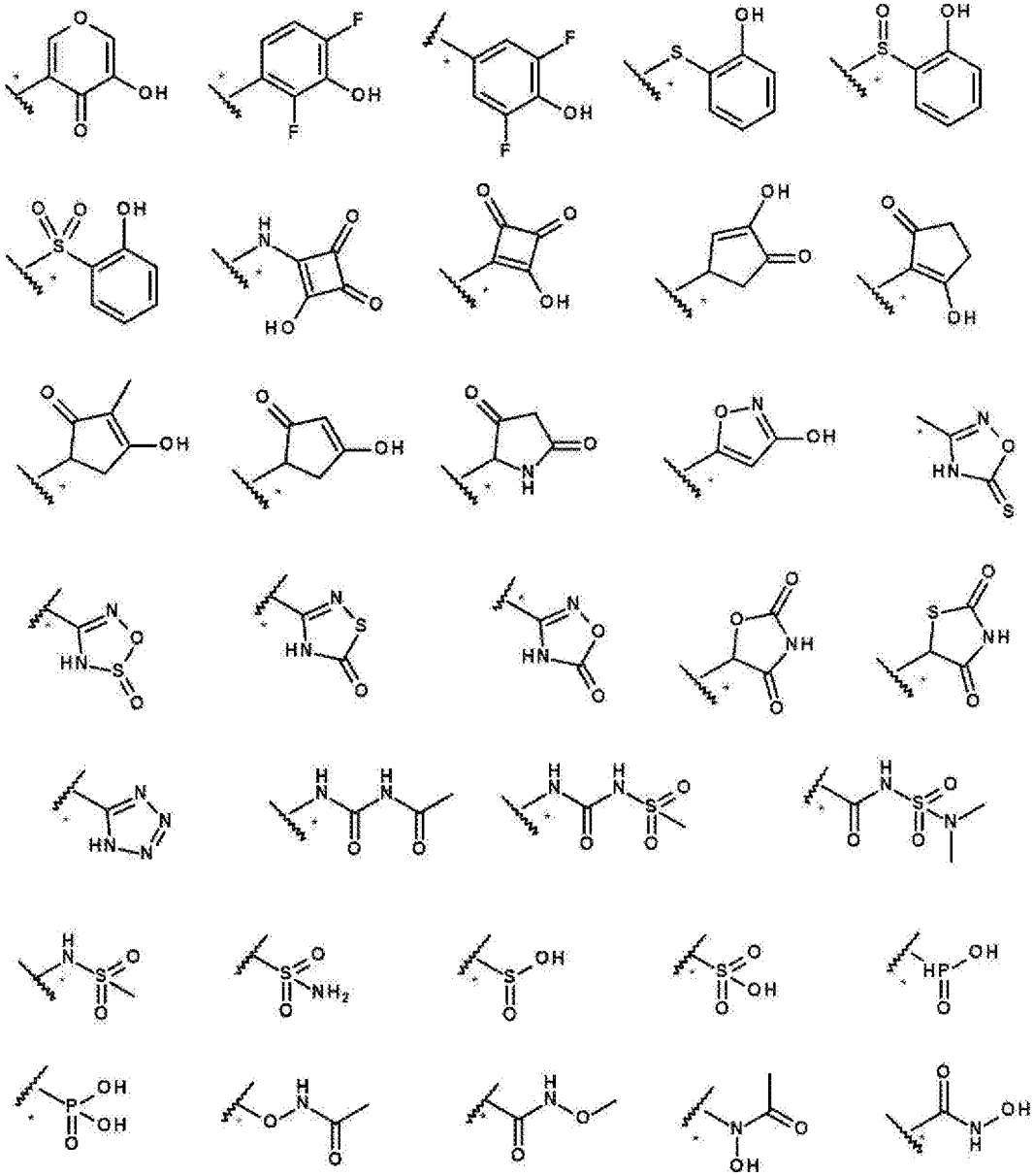
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0169] ［化合物（ＩＣ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニ

ル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0170] [化31]



[0171] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、Ｌとの結合位置を表す。）
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；
Ｌが、
－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、C_{3-10}シクロアルキレ

ン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、

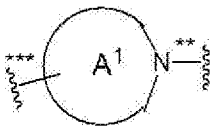
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{2-4}アルキニレン基、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0172] [化32]



[0173] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ[1]は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

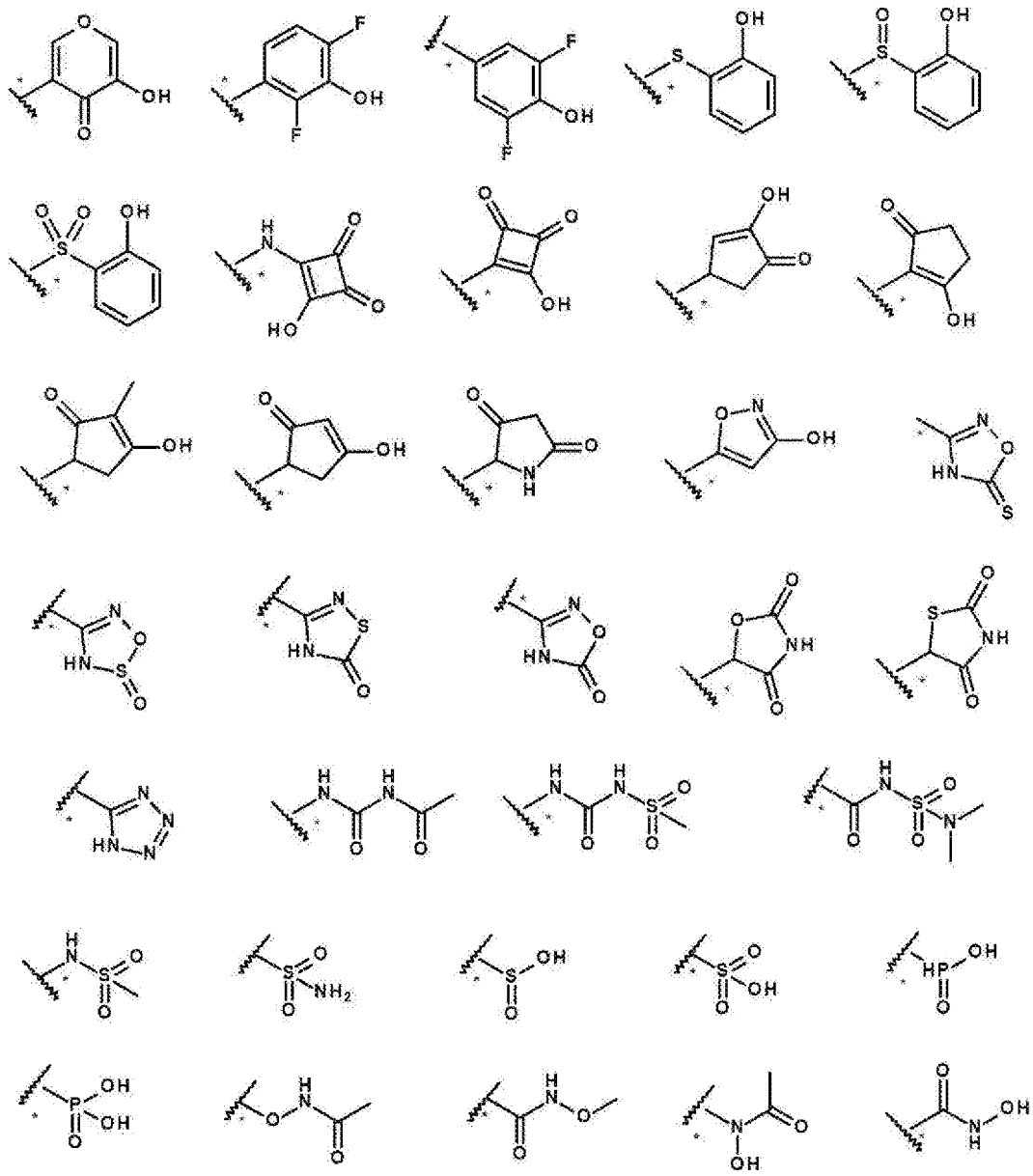
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0174] ［化合物（ＩＤ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0175]

[化33]



[0176] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、Ｌとの結合位置を表す。）
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；
Ｌが、
－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、C_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビ

シクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0177] [化34]



[0178] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ1は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルファニル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

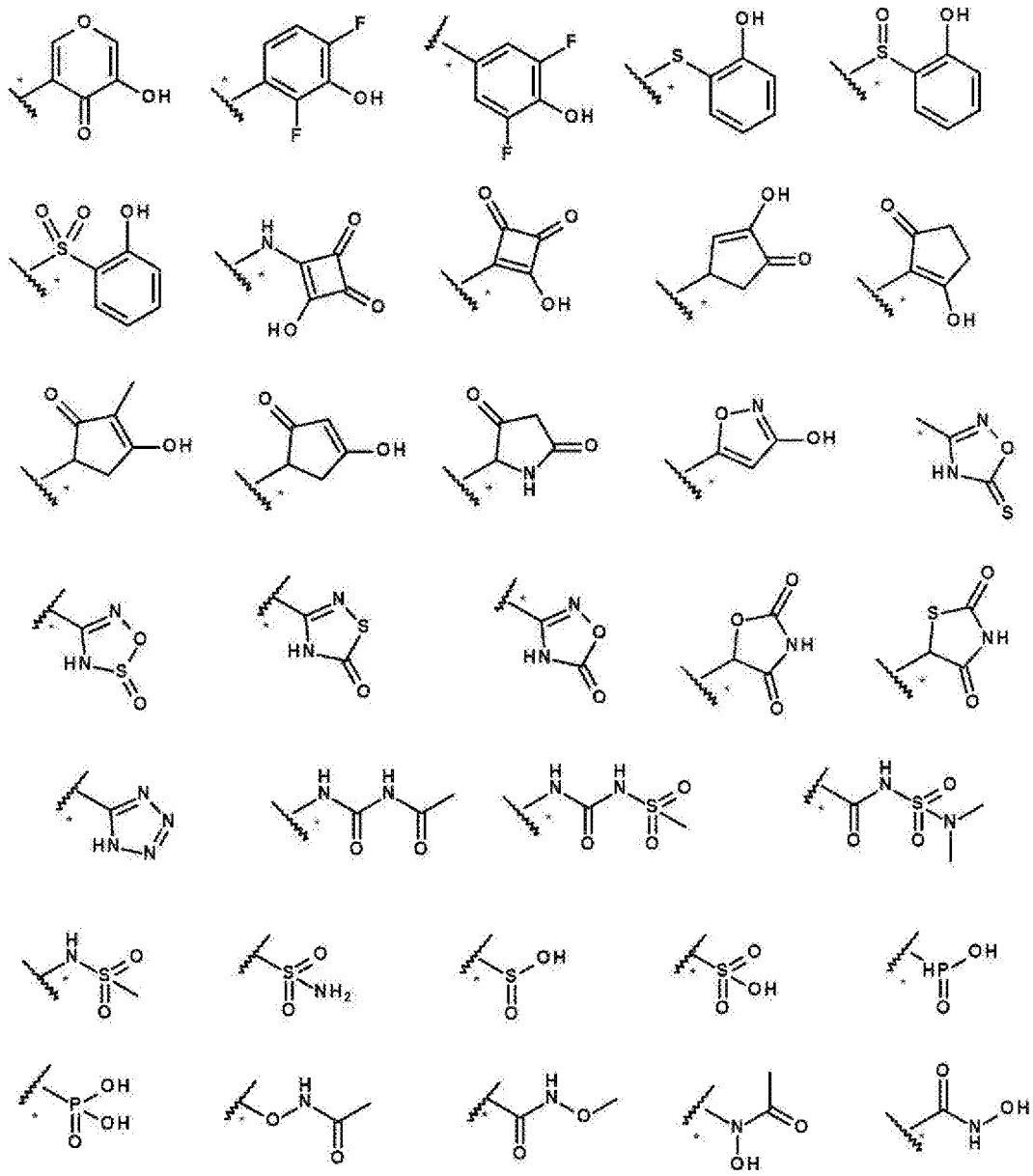
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0179] ［化合物（ＩＥ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0180]

[化35]



[0181] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Ｌとの結合位置を表す。）

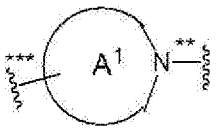
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0182]

[化36]



[0183] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ[1]は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

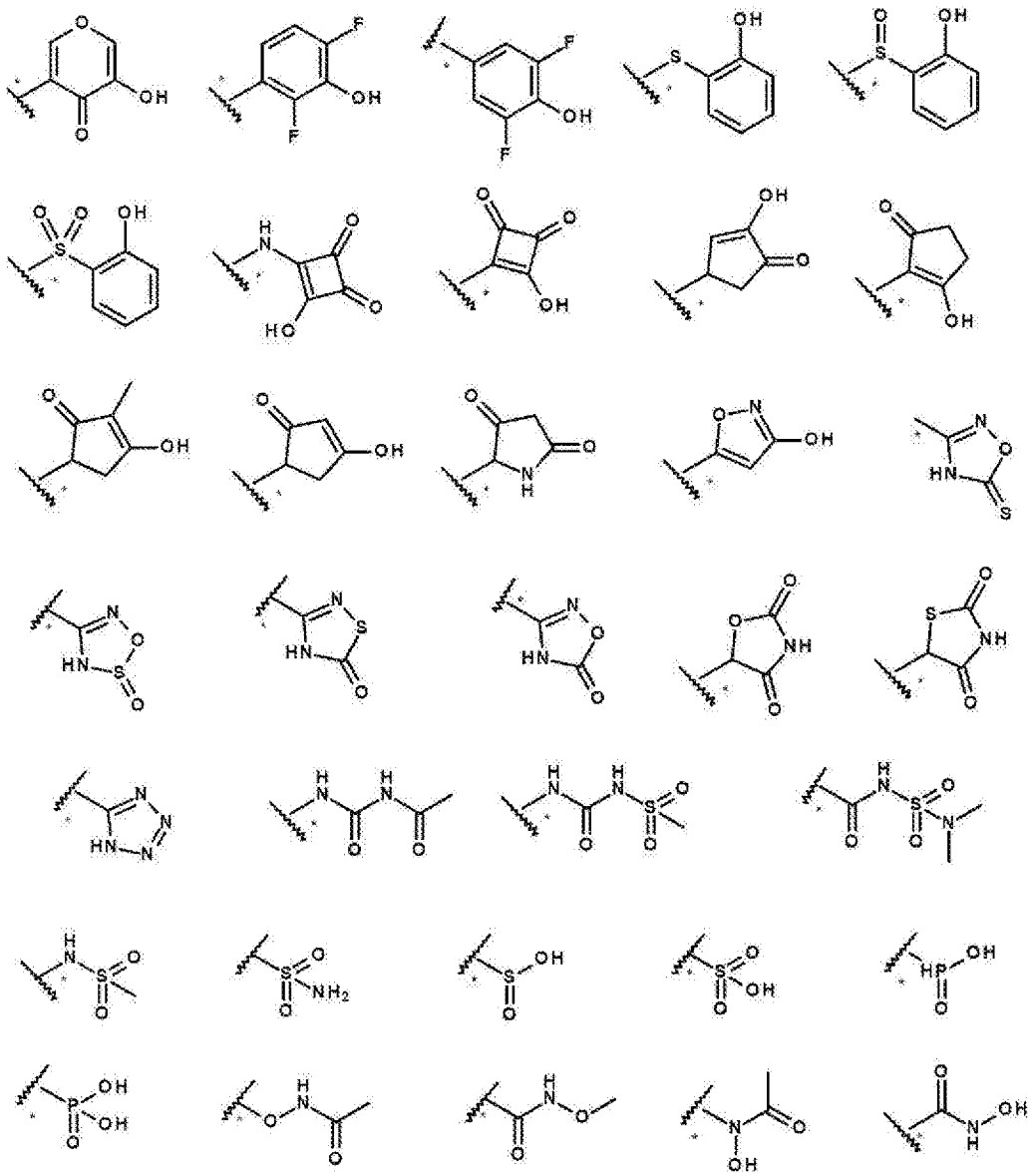
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0184] ［化合物（ＩＦ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0185]

[化37]



[0186] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Ｌとの結合位置を表す。）

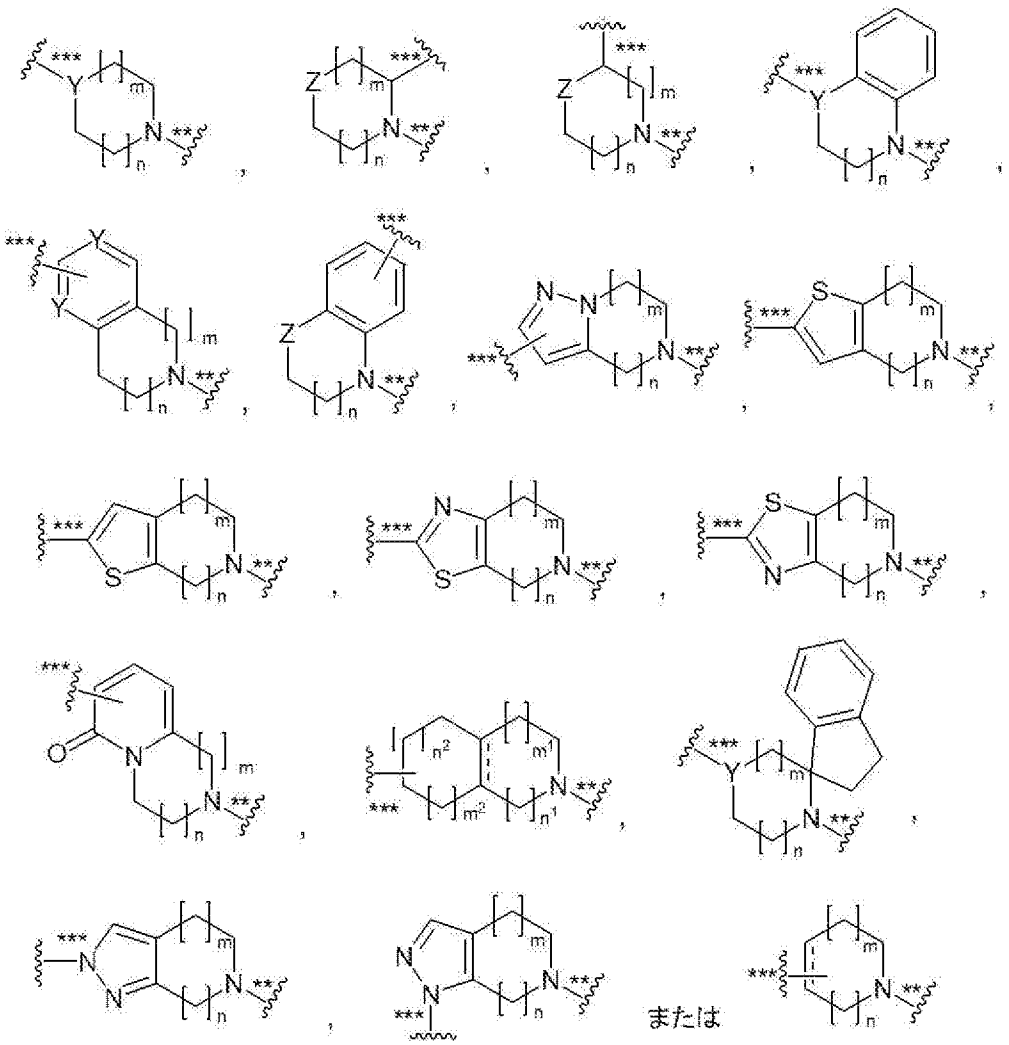
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

Ｌが、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0187] [化38]



[0188] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0189] [化39]

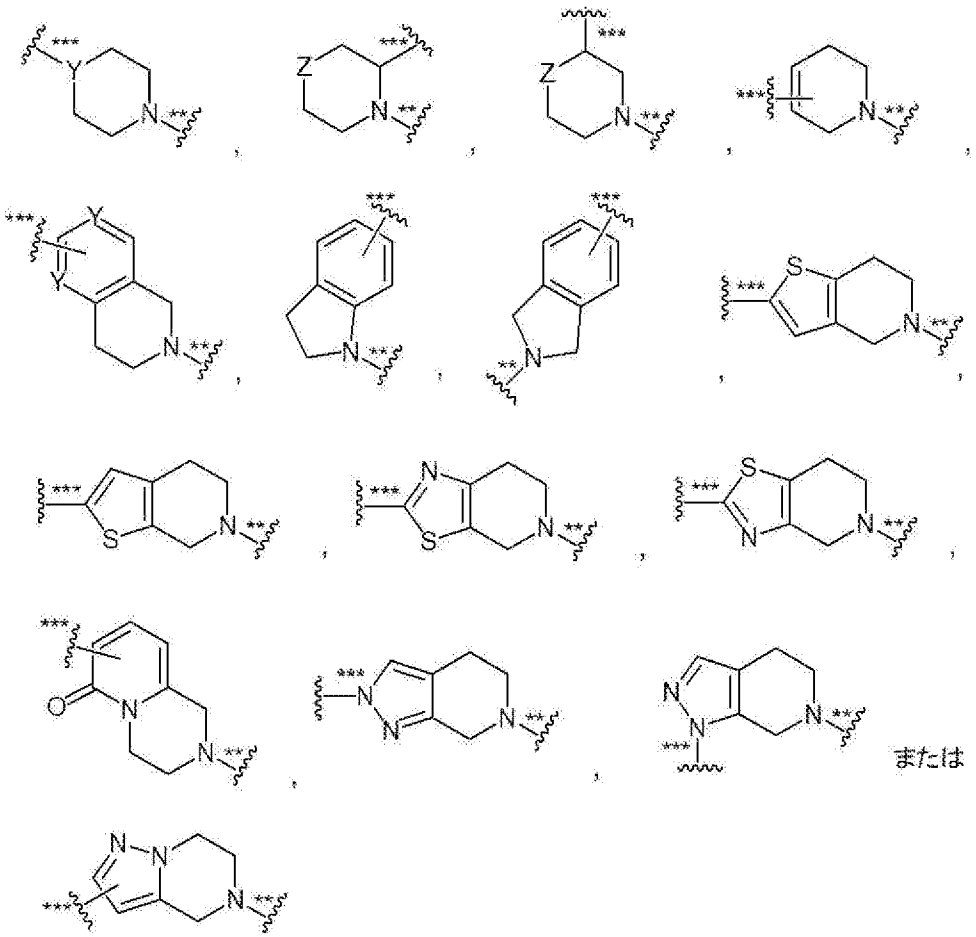
[0190] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して

、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0191] [化40]



[0192] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

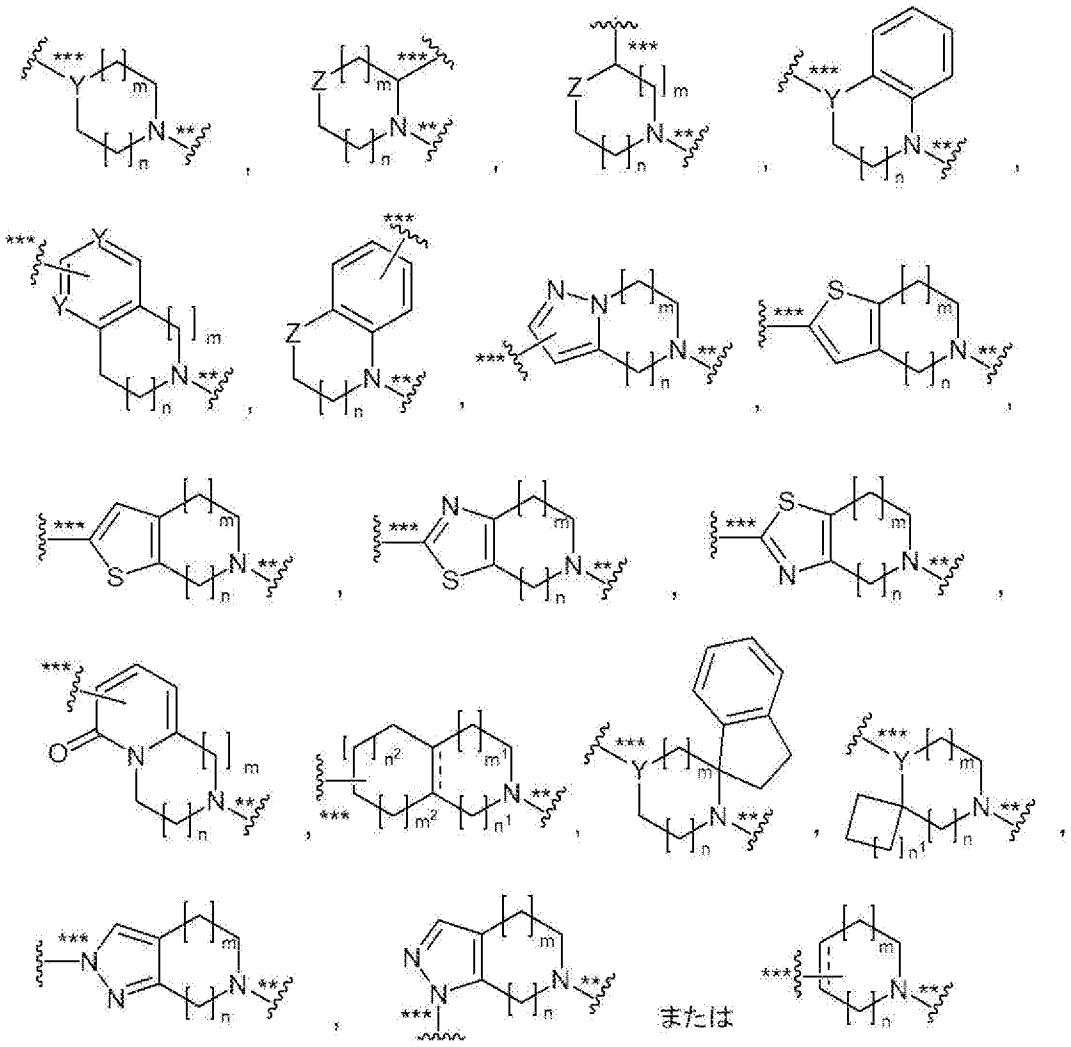
Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0193] ［化合物（ＩＦ’）］

Aが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0194] [化41]



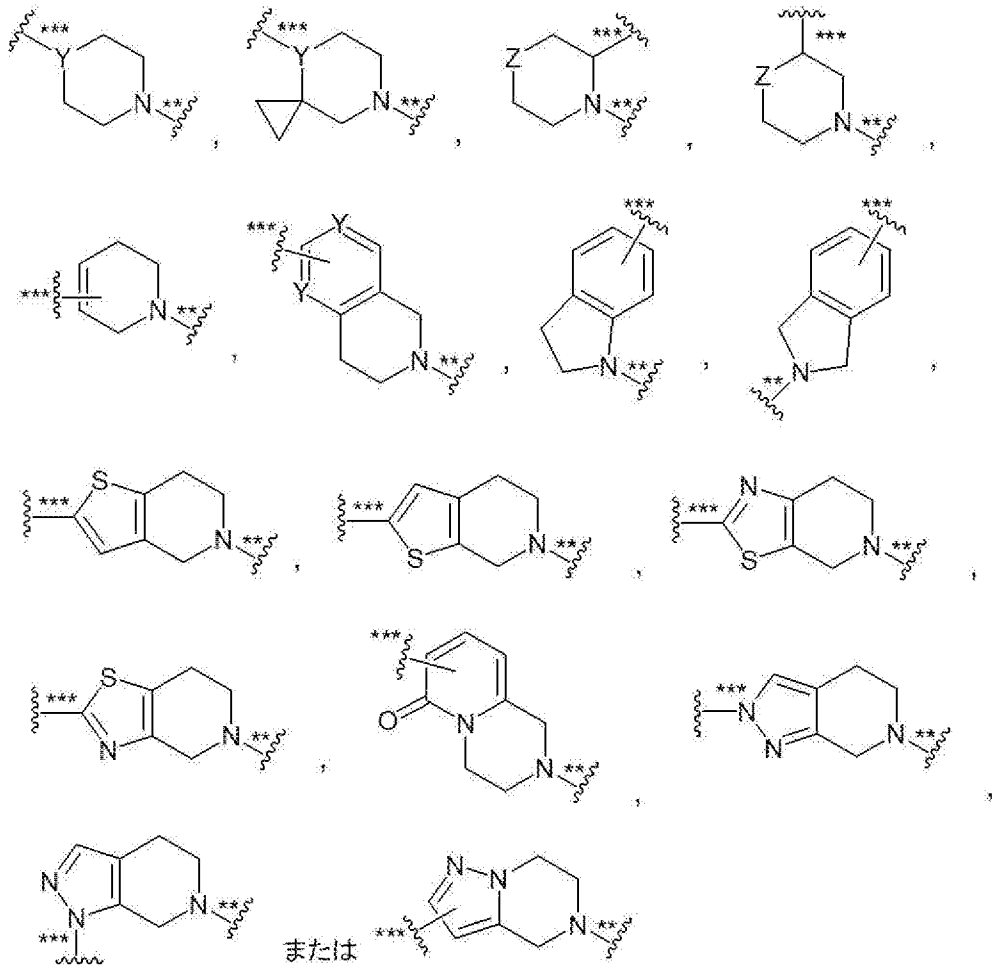
[0195] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0196] [化42]

[0197] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）
で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式：

[0198]

[化43]



[0199] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

その他の各記号の定義が、上記［化合物（ＩＦ）］と同義である、

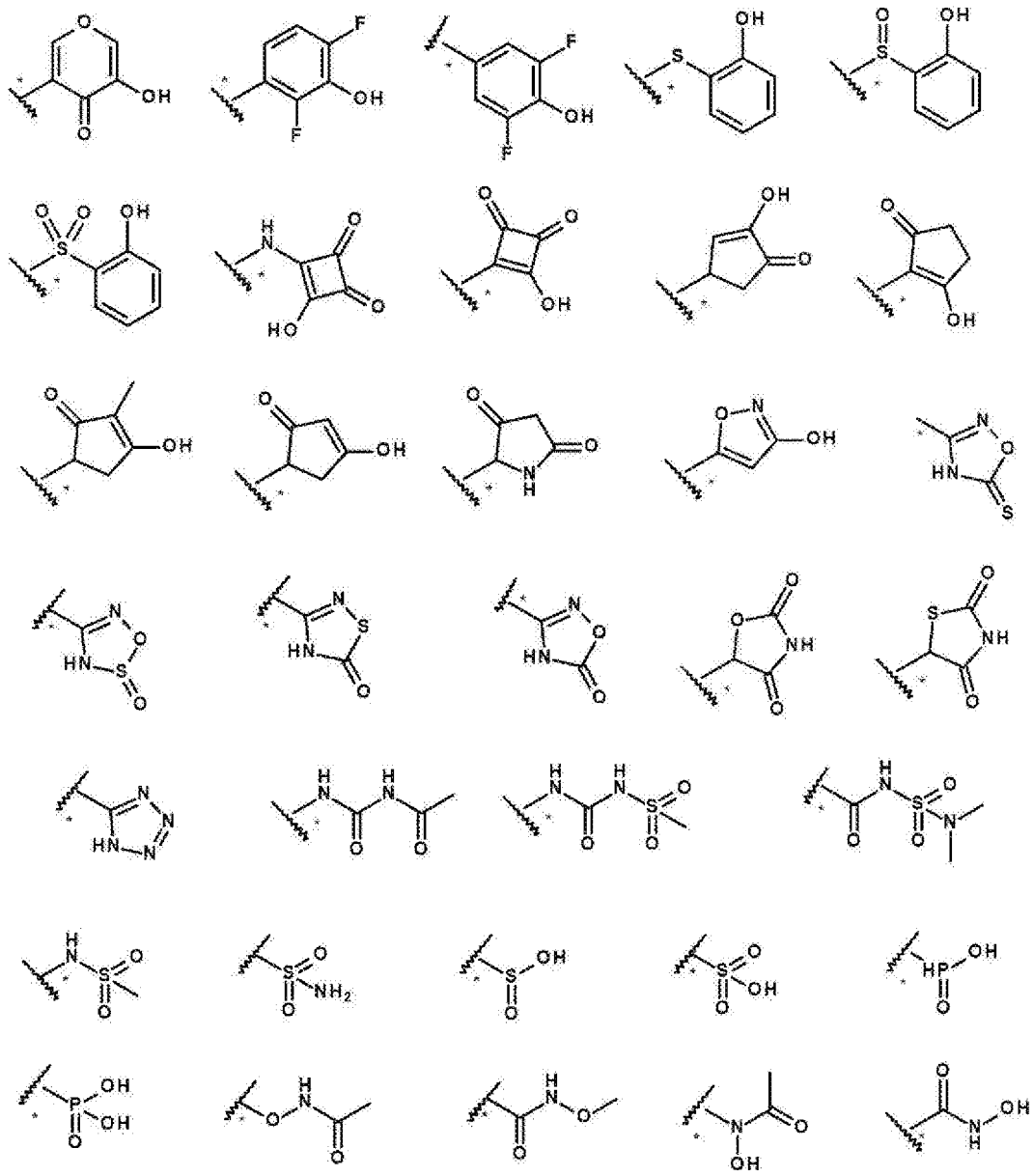
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0200] ［化合物（ＩＧ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0201]

[化44]



[0202] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Ｌとの結合位置を表す。）

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

Ｌが、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C_{1-6}アルキレン基、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-14}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基、C_{2-6}アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0203] [化45]



[0204] （式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環A^1は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0205] ［化合物（ＩＨ）］

R^1が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、C_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイ

ル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{2-4}アルキニレン基、または

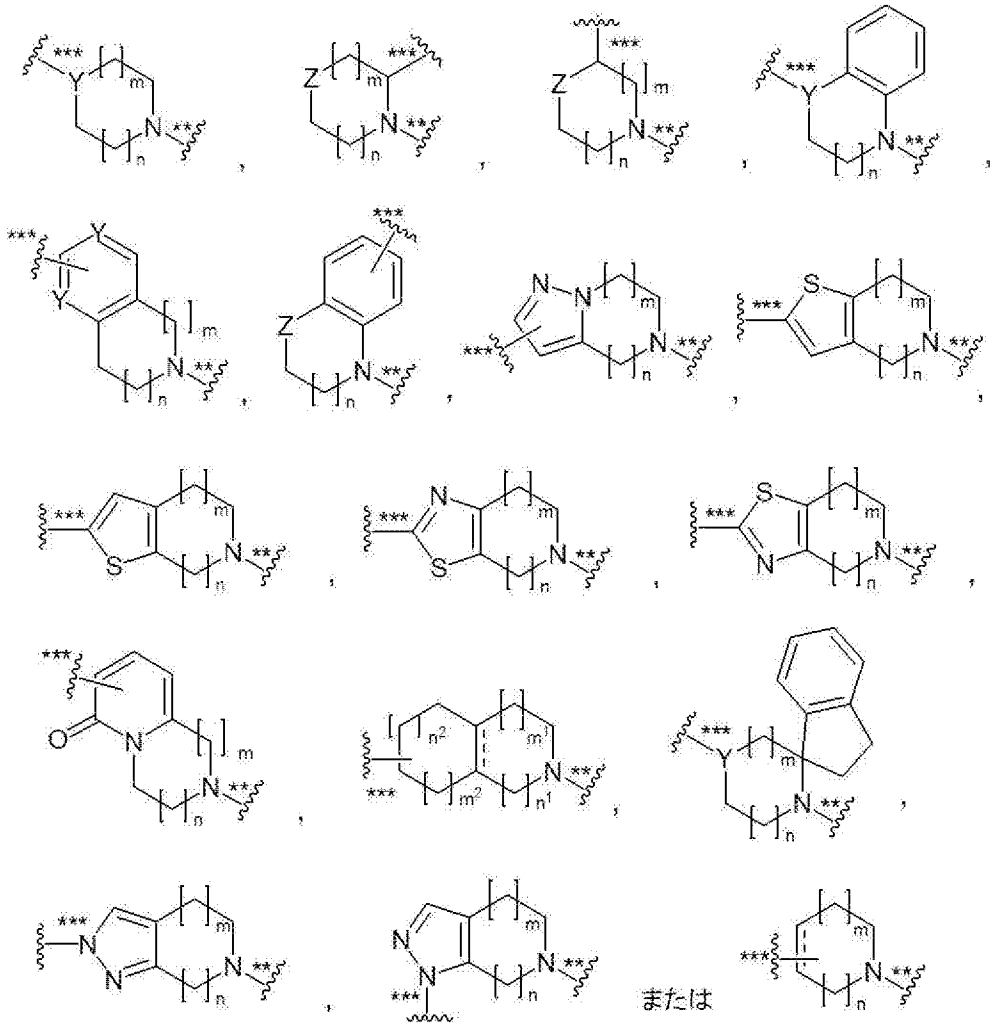
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0206]

[化46]



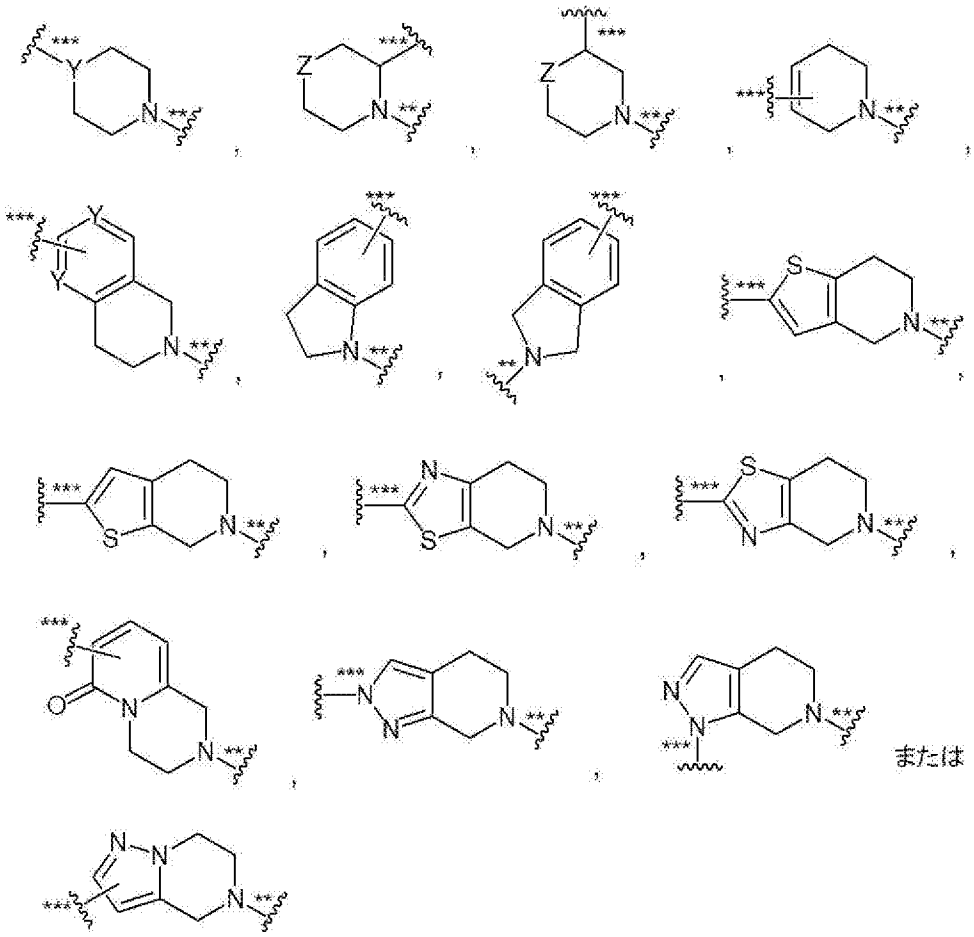
[0207] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0208] [化47]

[0209] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、＊＊は、カルボニル基との結合部位を表し、および＊＊＊は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0210] [化48]



[0211] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

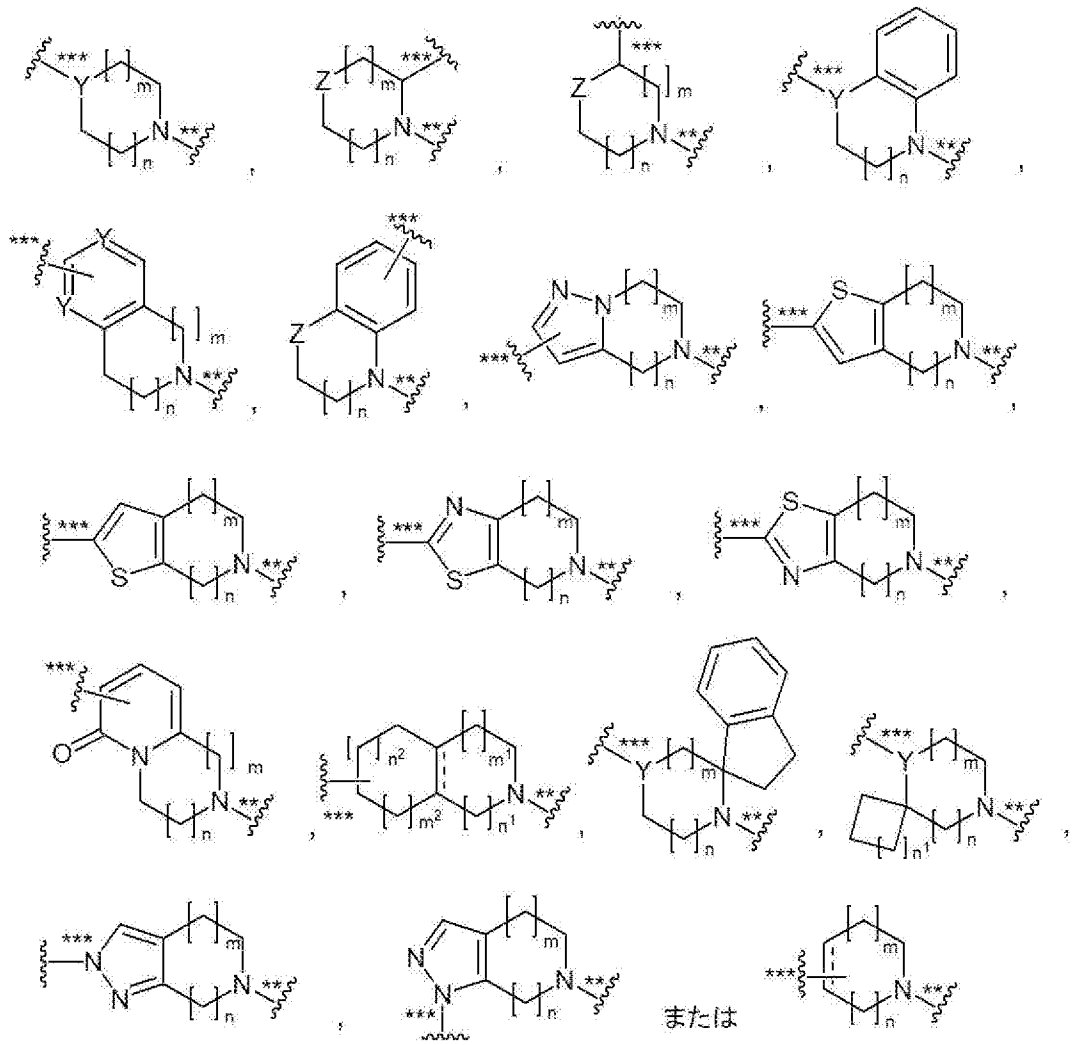
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0212] ［化合物（ＩＨ’）］

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換

基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0213] [化49]



[0214] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

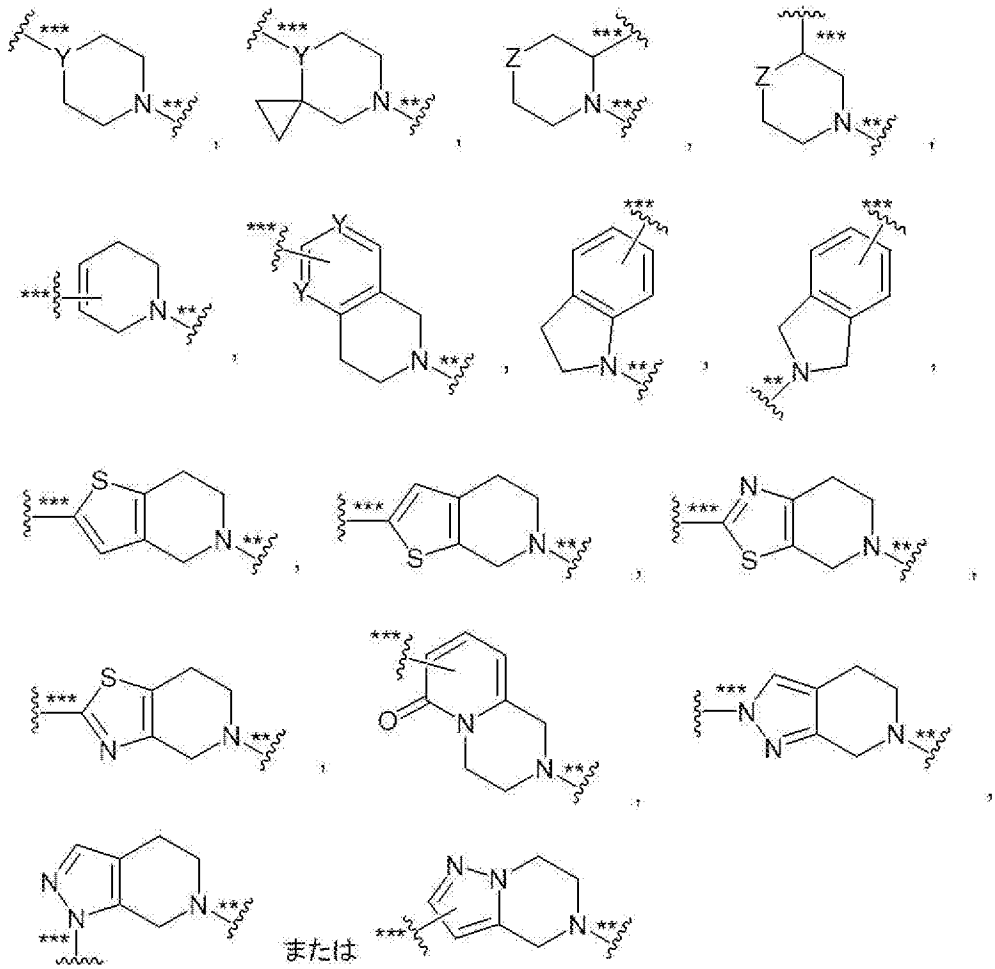
[0215] [化50]

[0216] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}お

よびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0217] [化51]



[0218] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

その他の各記号の定義が、上記［化合物（ＩＨ）］と同義である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0219] ［化合物（ＩＪ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

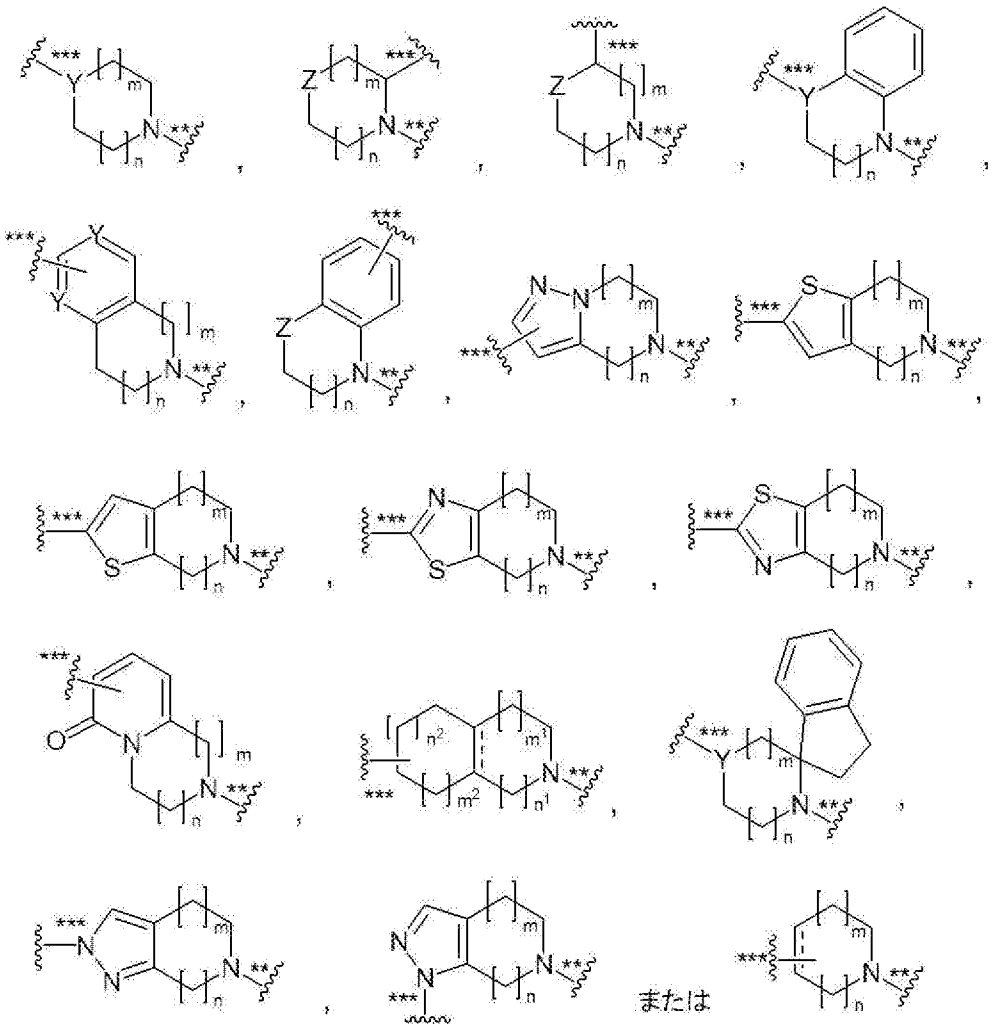
－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0220]

[化52]



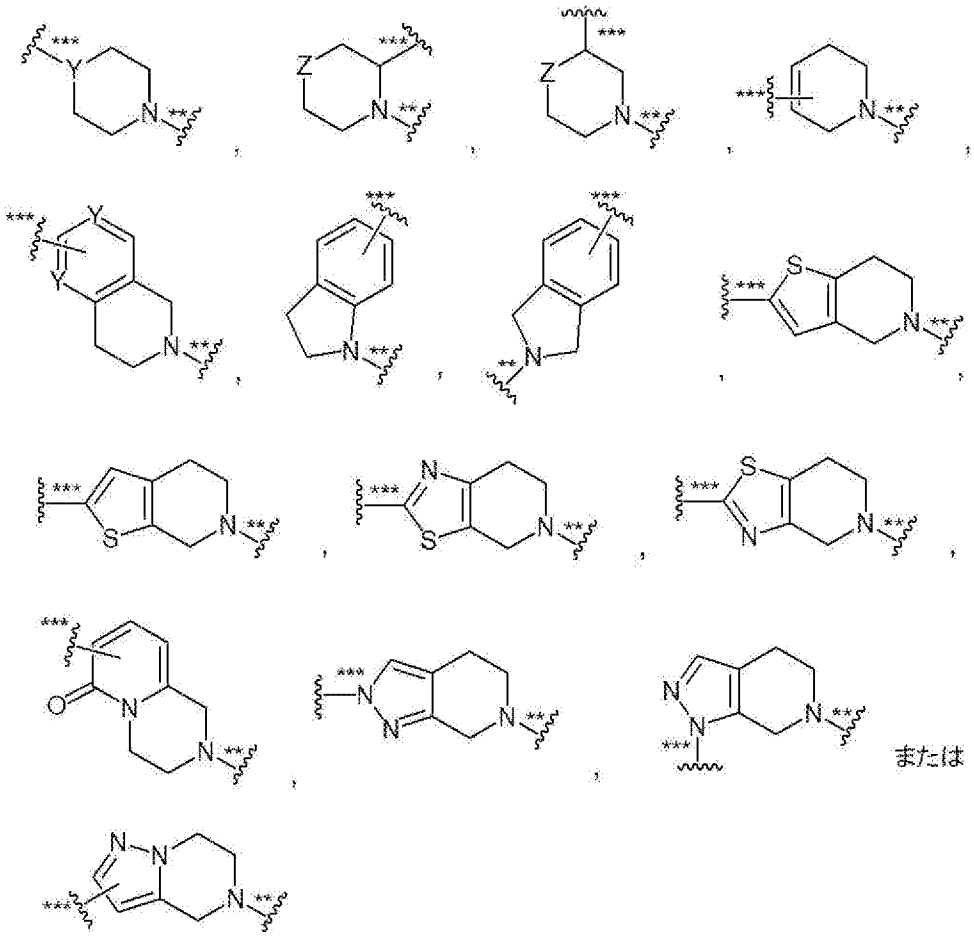
[0221] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0222] [化53]

[0223] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、＊＊は、カルボニル基との結合部位を表し、および＊＊＊は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0224] [化54]



[0225] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

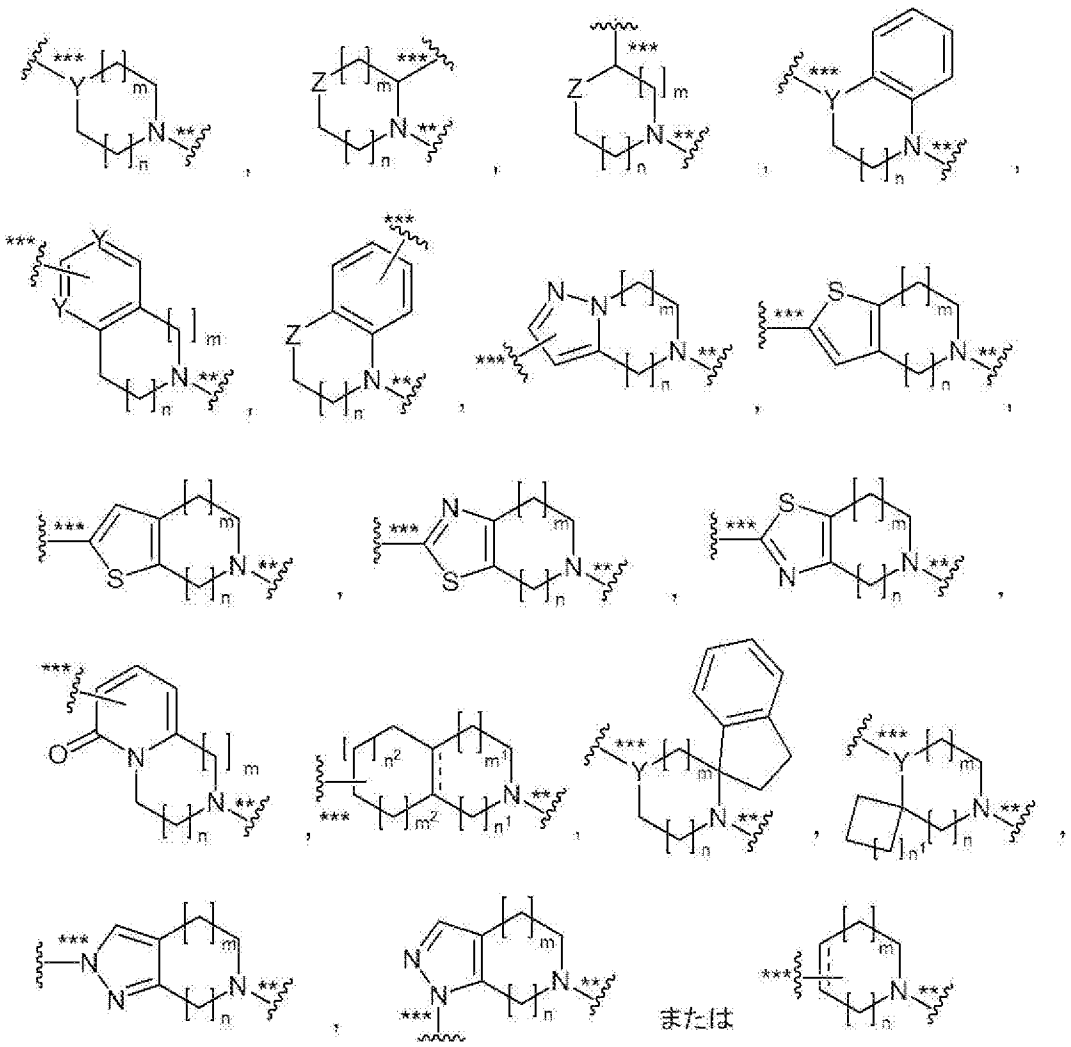
化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0226] ［化合物（ＩＪ’）］

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換

基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0227] [化55]



[0228] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

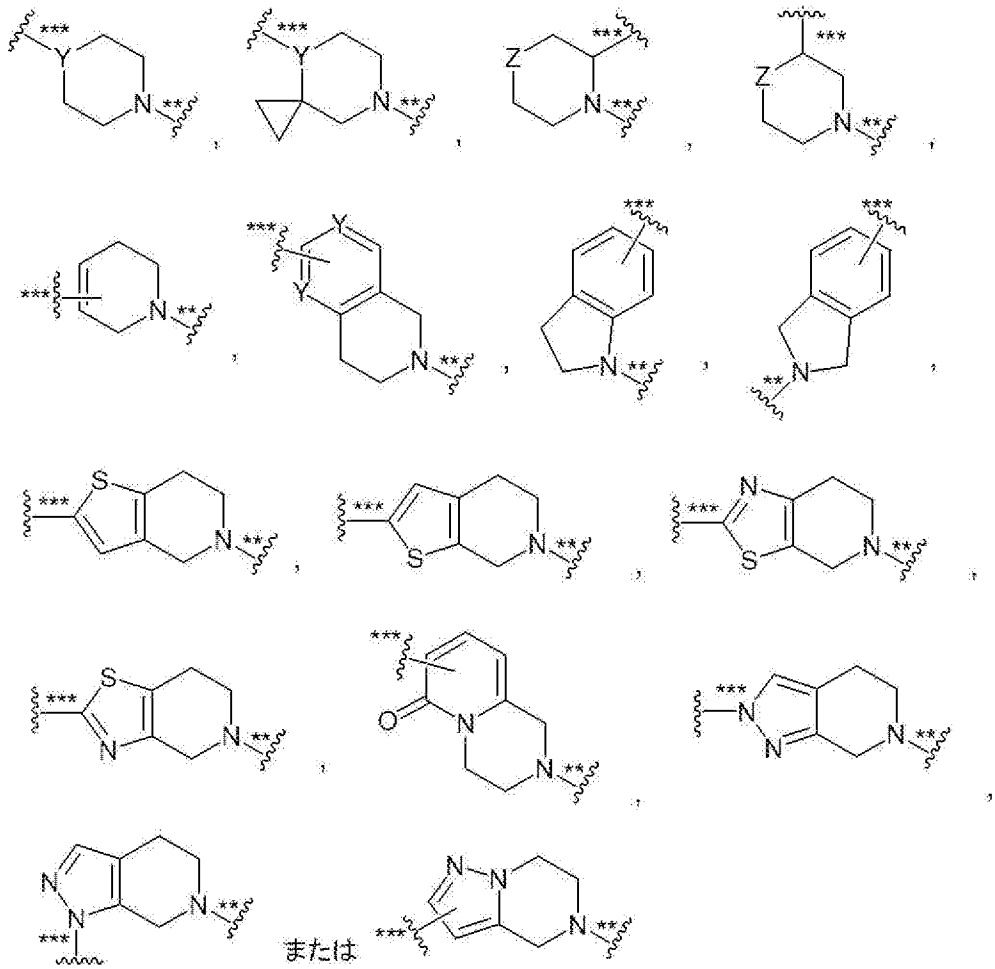
[0229] [化56]

[0230] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}お

よびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0231] [化57]



[0232] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

その他の各記号の定義が、上記［化合物（ＩＪ）］と同義である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

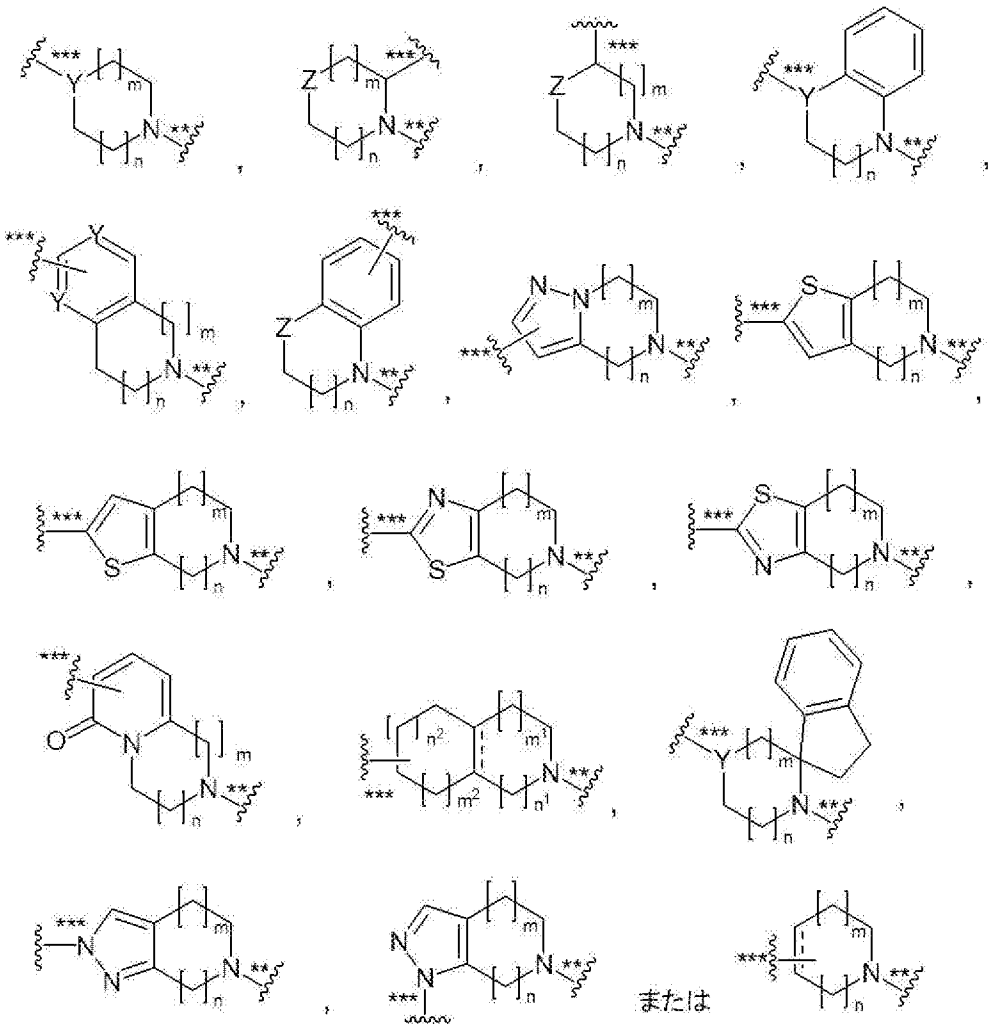
[0233] ［化合物（ＩＫ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0234] [化58]



[0235] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0236] [化59]

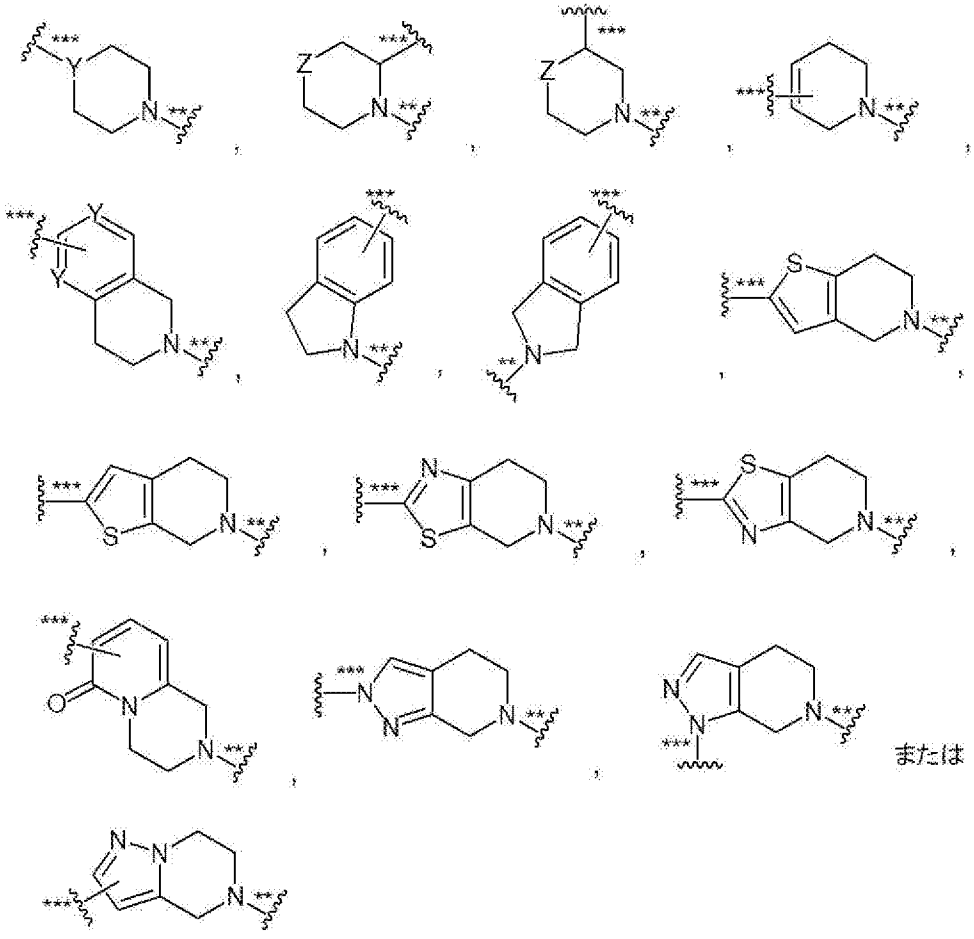
[0237] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル

基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ[1]およびｎ[2]は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ[1]およびｍ[2]は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0238] [化60]



[0239] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基であ

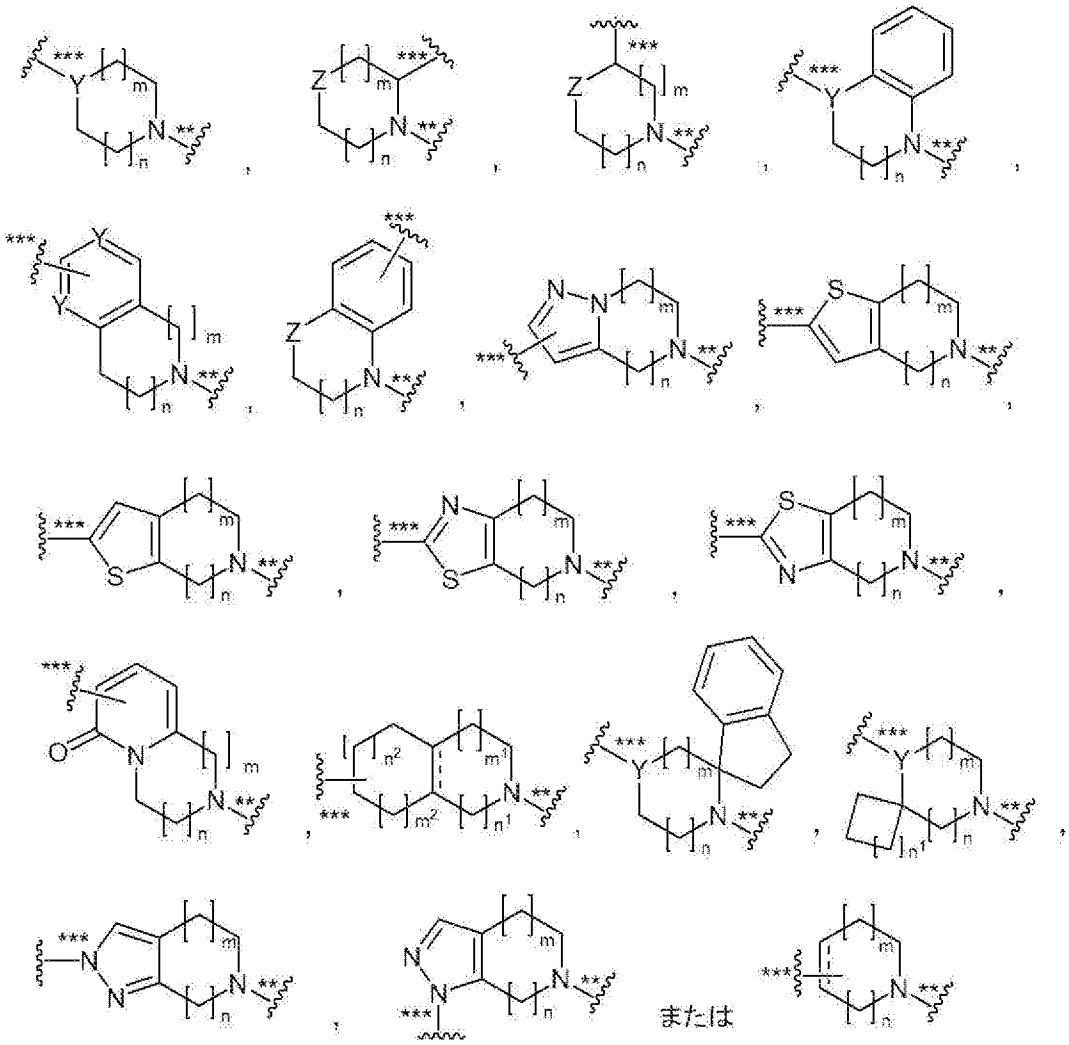
る、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0240] ［化合物（ＩＫ’）］

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0241] [化61]



[0242] （式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0243] [化62]

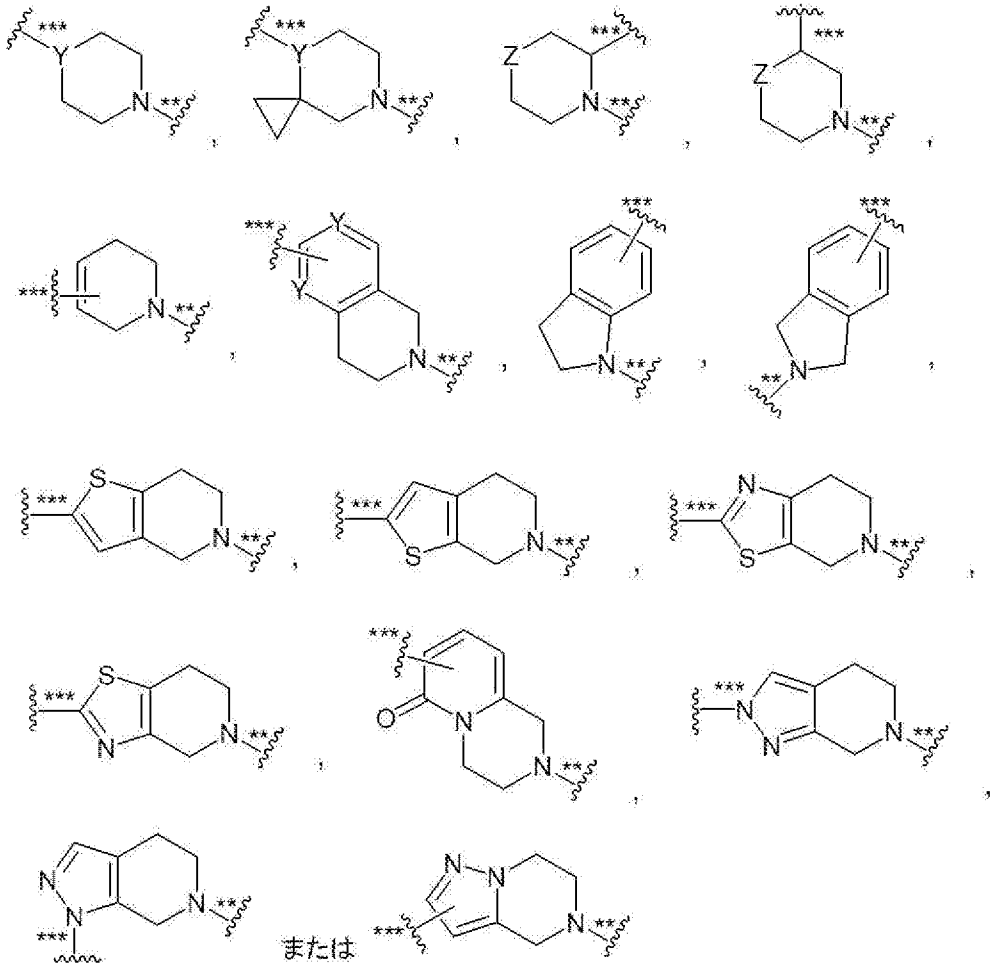
[0244] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を

表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0245] [化63]



[0246] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

その他の各記号の定義が、上記［化合物（ＩＫ）］と同義である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0247] ［化合物（ＩＬ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレン基（例、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン）、

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、

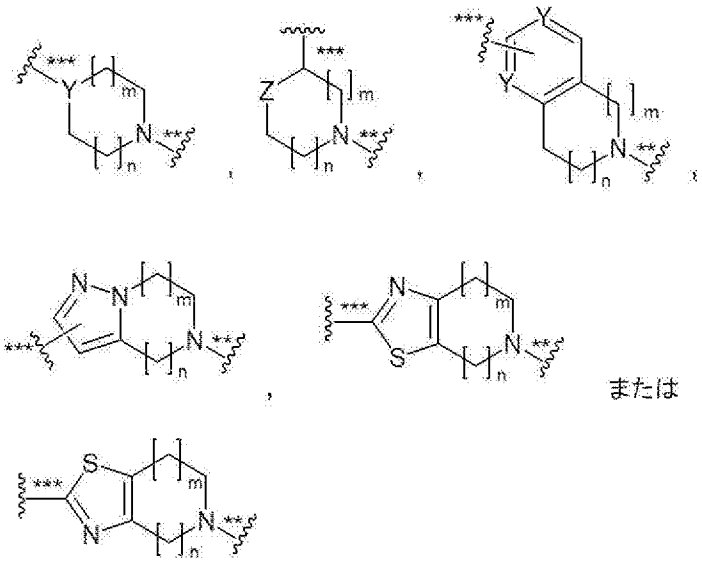
前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{2-4}$アルキニレン基、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0248] [化64]



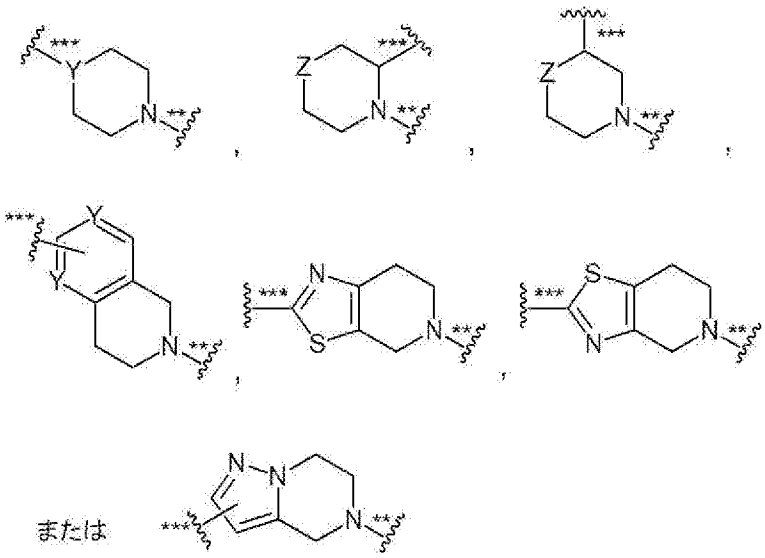
または

[0249] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0250]

[化65]



[0251] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0252] ［化合物（ＩＭ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

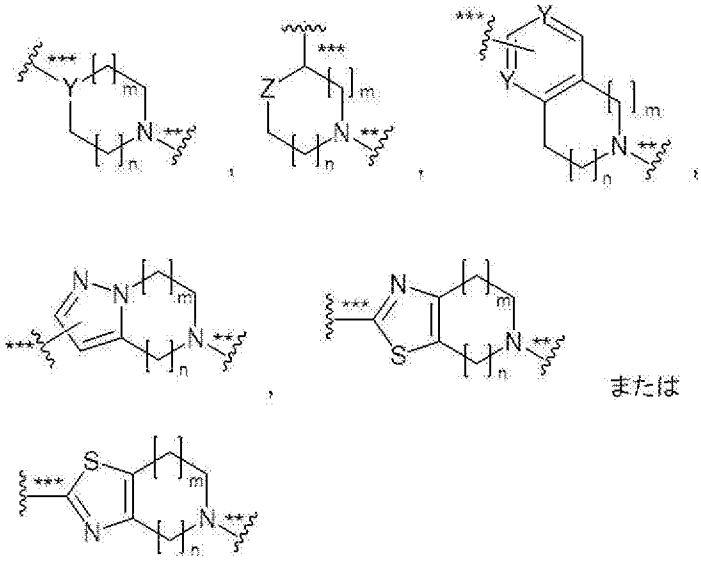
－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル

、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0253] [化66]

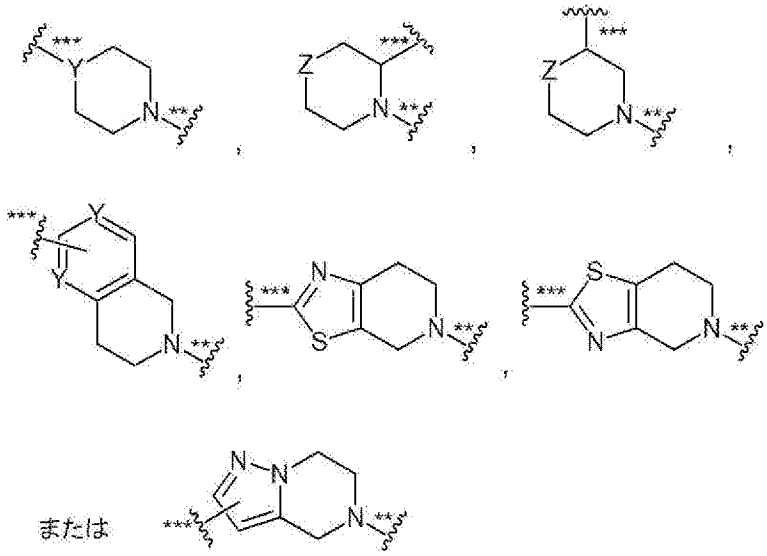


[0254] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基

群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0255] [化67]



[0256] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0257] ［化合物（ＩＮ）］

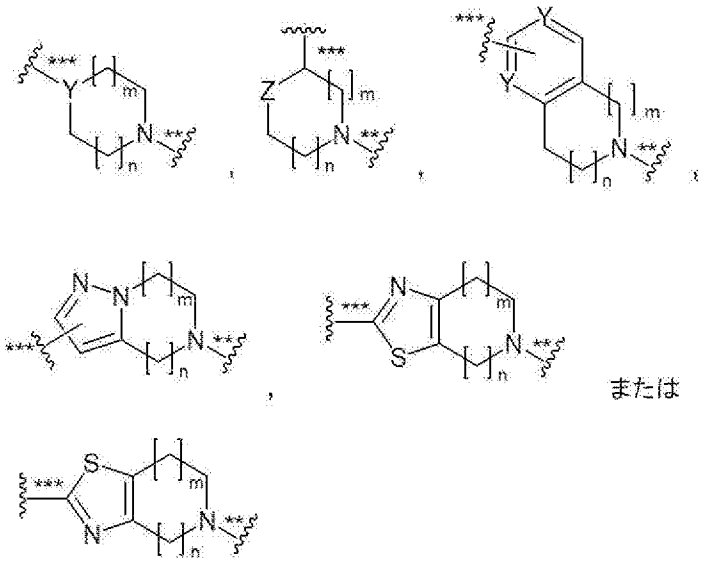
Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0258]

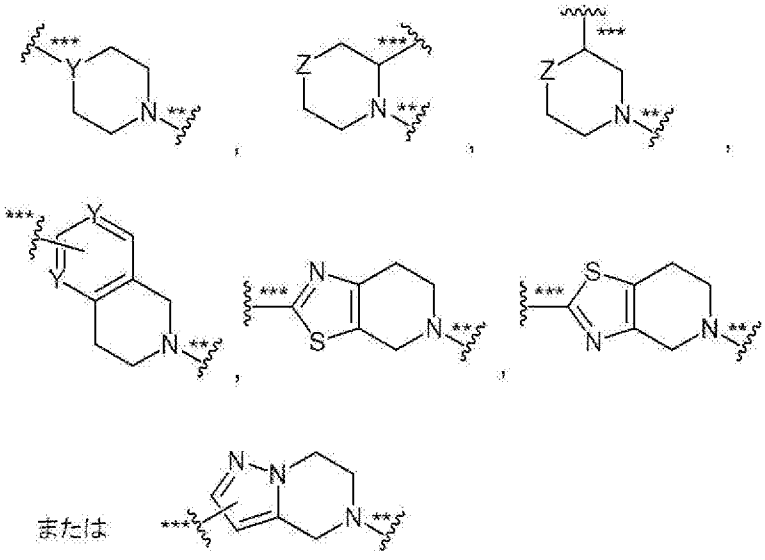
[化68]



[0259] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0260] [化69]



[0261] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至

３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

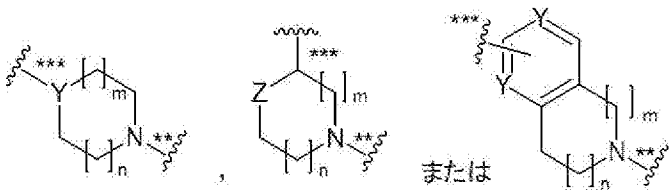
[0262] ［化合物（ＩＰ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0263] [化70]

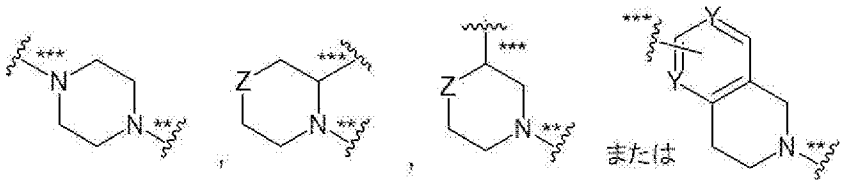


[0264] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0265]

[化71]



[0266] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Ｚが、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’の置換基のうち、置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$炭化水素環基；置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；および置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0267] ［化合物（ＩＱ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１

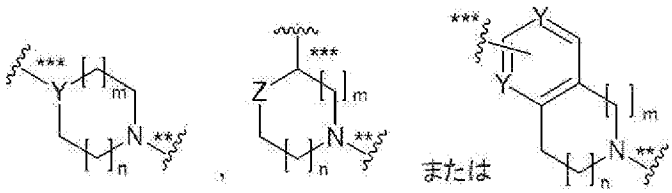
，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0268] [化72]

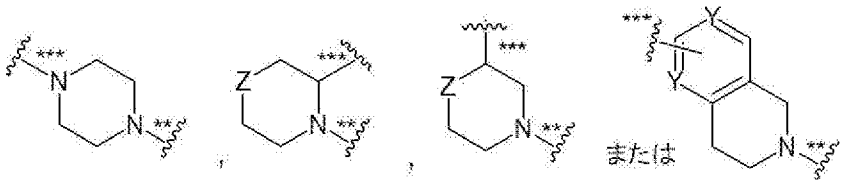


[0269] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0270]

[化73]



[0271] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Ｚが、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’の置換基のうち、置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$炭化水素環基；置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；および置換基群ｂ又は置換基群ｂ’から選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0272] ［化合物（ＩＲ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１

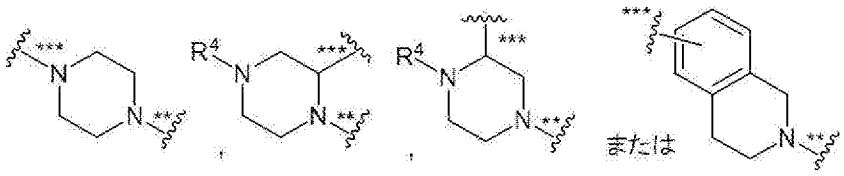
，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0273] [化74]



[0274] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

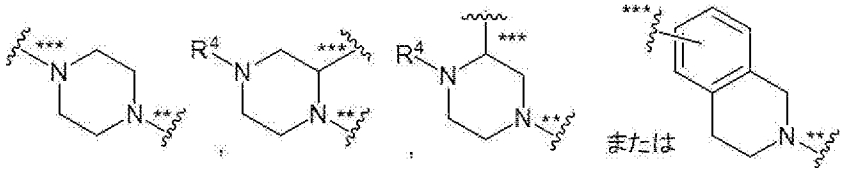
[0275] ［化合物（ＩＳ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0276] [化75]



[0277] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0278] ［化合物（ＩＴ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ[2]－（ここで、Ｒ[2]は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２

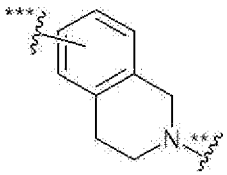
価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0279] [化76]



[0280] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基であ

る、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

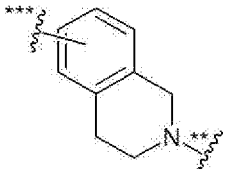
[0281] ［化合物（ＩＵ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0282] [化77]



[0283] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0284] ［化合物（ＩＶ）］

Ｒ[1]が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、

－ＮＲ[2]－（ここで、Ｒ[2]は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビ

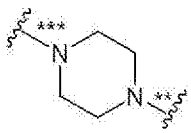
シクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１，２－ジイル）、または

前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，３－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，２－ジイル、ピペリジン－１，４－ジイル、アゼパン－１，２－ジイル）

であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0285] [化78]



[0286] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基であ

る、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

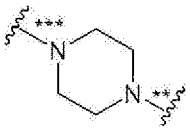
[0287] ［化合物（ＩＷ）］

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Ｌが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基であり；

Ａが、前記置換基群ａ又は置換基群ａ’から選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0288] [化79]



[0289] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基である、

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0290] 好適な化合物（Ｉ）の具体例は、後述する実施例１～４０３の化合物（化合物（Ｉ－１）～化合物（Ｉ－４０３））、またはそれらの薬学的に許容し得る塩である。

中でも、好ましくは、２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

１－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピペリジン－４－カルボン酸；

３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパン酸；

２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジ

ヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］酢酸；
３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパン酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アミノ］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒ

ドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル］スルファニル］酢酸；
２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；
２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－

［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；
（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；
４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；
２－［［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２，３－ジヒドロインドール－４－イル］オキシ］酢酸；
１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；
２－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２－メチルプロパン酸；
３－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２，２－ジメチルプロパン酸；
４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フ

ルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジメチルブタン酸；
４－［３－（３－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフル
オロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、より好ましくは、２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメ

チル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒ

ドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；
４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］ア

ミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フ

ルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペ

ラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－

１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]ア

ミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフル
オロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジ
ン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、
さらに好ましくは、２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル

］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]

－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、特に好ましくは、２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７

－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

４－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]

－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩である。

[0291] 本発明の化合物（Ｉ）は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体（すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在し得るが、本発明はこれらの内のいずれか１個の立体異性体、およびそれら複数の立体異性体を任意の比率で含む混合物のいずれをも包含するものである。また、コンホメーションまたは互変異性による異性体が生成する場合があるが、このような異性体またはその混合物も本発明の化合物（Ｉ）に包含される。

[0292] 本発明の化合物（Ｉ）は、同位元素（例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ等）等で標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、単一光子放射断層撮影（Ｓｉｎｇｌｅ Ｐｈｏｔｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｃｏｍｐｕｔｅｄ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ；ＳＰＥＣＴ）や、陽電子断層法（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ，ＰＥＴ）において使用するトレーサー（ＰＥＴトレーサー）として用いることが

でき、医療診断などの分野において有用である。

[0293] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。

[0294] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物も包含され得る。それらの溶媒和物とは、化合物（Ｉ）またはその塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。例えば、化合物（Ｉ）またはその塩の水和物、エタノール和物、またはジメチルスルホキシド和物が挙げられる。

[0295] 本発明の化合物（Ｉ）は、プロドラッグであってもよい。

[0296] 本発明の化合物（Ｉ）のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により化合物（Ｉ）に変換される化合物をいう。化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、リン酸基のモノエステル若しくはジエステルであって、そのエステル官能基が好ましくは、患者への投与後に容易に加水分解若しくは代謝される構造を有するものが考えられる。かかるプロドラッグのエステル官能基の具体例としては、例えば、アシルオキシ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステル等が挙げられる（Bioorganic Chemistry,1984; 12: p.118-129参照）。また、上記リン酸基のモノエステル若しくはジエステル以外のプロドラッグとしては、例えば、Current opinion in investigational drugs, 2006; 7: p.109-117、 J. Med. Chem.1994; 37: p.1857-1864、およびJ. Med. Chem. 2000; 43: p.4570-4574に記載のリン酸基由来の基等を有する化合物が挙げられる。

化合物（Ｉ）のプロドラッグの別の態様としては、例えば、化合物（Ｉ）がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフリル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物等）；化合物（Ｉ）が水酸基を有する場合、

該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）が挙げられ；化合物（Ｉ）がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、１－｛（エトキシカルボニル）オキシ｝エチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、１－｛［（シクロヘキシルオキシ）カルボニル］オキシ｝エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。さらに、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、廣川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻「分子設計」１６３～１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（Ｉ）に表される化合物に変化するものであってもよい。

[0297] （本発明の化合物（Ｉ）の製造方法）

以下、本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩の製造方法について説明する。

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

化合物（Ｉ）（例えば、後述する実施例に記載の化合物（Ｉ－１）～化合物（Ｉ－４０３））は、下記の製造方法（Ａ）～（Ｆ）、後述する参考例、実施例、またはそれらに準じた方法等により製造することができる。

[0298] 各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（Ｉ）の塩と同様のものが挙げられる。

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

[0299] 本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、若しくは参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

[0300] ［製造方法（Ａ）］

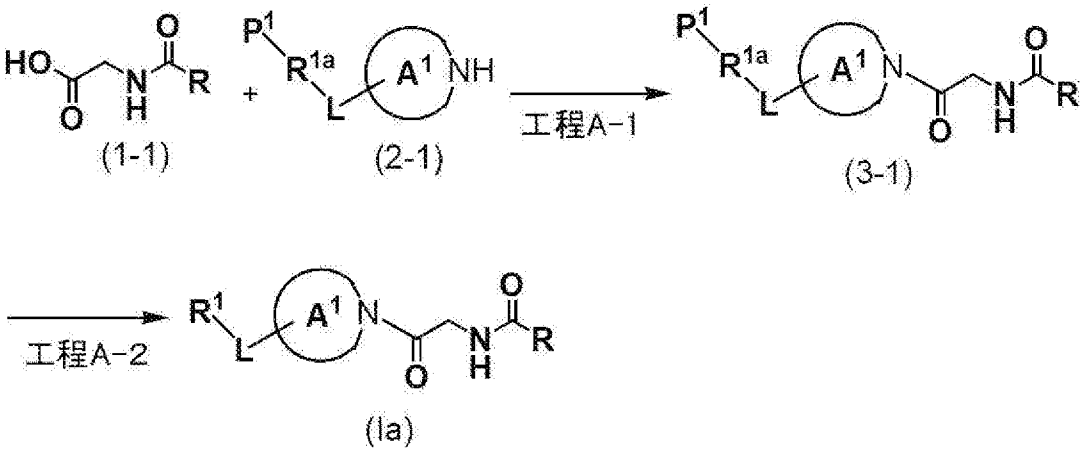
本製造方法は、化合物（１－１）と化合物（２－１）を縮合させ化合物（３－１）を得た後、保護基(Ｐ^{1})を脱保護することにより化合物（Ｉａ）を得る方法である。

化合物（１－１)は、自体公知の方法（例えば、米国特許第10,836,736号明細書等参照

）により合成したものを好適に使用することができる。

[0301] [化80]

製造方法(A)



[0302] （式中、Ｒ^{1a}－Ｐ^{1}は、保護されたＲ^{1}を表し、その他の記号は、前記と同義である。）

[0303] （工程Ａ－１）

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

[0304] 化合物（２－１）の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0305] 縮合剤としては、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ・ＨＣＩ）（ＷＳＣ塩酸塩）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、ヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム（ＰｙＢｏｐ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　テトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－５－クロロ－１Ｈ－ベンゾトリアゾリウム３－オキシド　ヘキサフルオロホスフェート（ＨＣＴＵ）、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロボレート（ＨＢＴＵ）、プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ）溶液等が挙げられ、好ましくは、ＨＡＴＵまたはＷＳＣ塩酸塩である。

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

[0306] 添加剤として、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、１－ヒドロキシ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸エチルエステル（ＨＯＣｔ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、通常０～１．５モルである。

[0307] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、中でも好ましくは、トリエチルアミンまたはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである。

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

[0308] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0309] 反応温度は、通常－７８℃～室温、好ましくは０℃～室温であり、反応時間は、通常１時間～４８時間である。

[0310] （工程Ａ－２）

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

[0311] 工程Ａ－２の脱保護工程は、保護基（P^1）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0312] ［製造方法（Ｂ）］

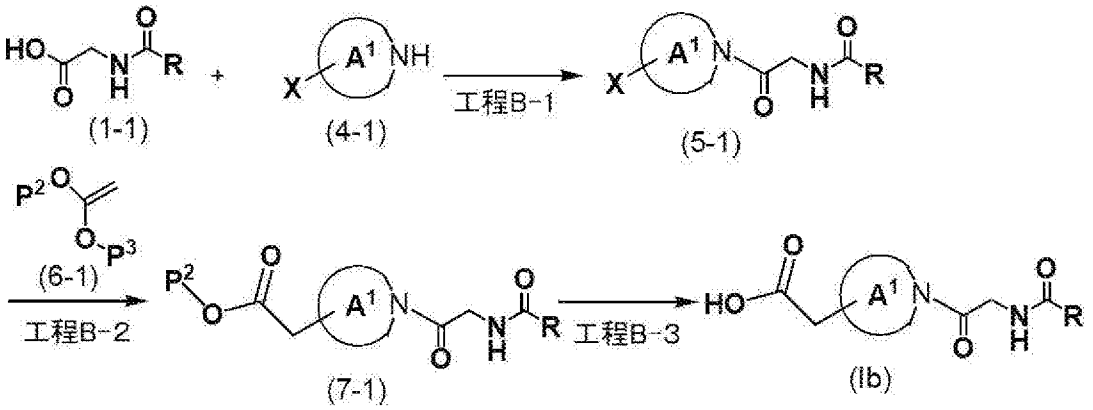
本製造方法は、化合物（１－１）と化合物（４－１）を縮合させて化合物（５－１）を得た後、化合物（６－１）とのカップリング反応により化合物（７－１）に変換し、保護基(P^2)を除去することにより化合物（Ｉｂ）を得る方法である。

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

[0313]

[化81]

製造方法(B)



[0314] （式中、Ｘは、脱離基を表し、Ｐ^{2}およびＰ^{3}は、それぞれ独立して、保護基を表し、その他の記号は、前記と同義である。）

[0315] 化合物（６－１）における保護基Ｐ^{3}としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基等のトリ置換シリル基が用いられる。保護基Ｐ^{3}は、工程Ｂ－２の反応過程で除去される。

[0316] （工程Ｂ－１）

本工程は、化合物（１－１）と化合物（４－１）を縮合剤の存在下で縮合させることにより、化合物（５－１）を製造する工程である。

[0317] 化合物（４－１）の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0318] 工程Ｂ－１は、化合物（２－１）に代えて化合物（４－１）を使用する以外は、前記工程Ａ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0319] （工程Ｂ－２）

本工程は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、金属触媒（例えば、パラジウム触媒）及び必要に応じて塩基の存在下、化合物（５－１）と化合物（６－１）とのクロスカップリング反応（Ｈｅｃｋ反応）により行うことができる。

[0320] 化合物（６－１）の使用量は、化合物（５－１）１モルに対して、０．８

モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0321] 金属触媒としては、酢酸パラジウム（ＩＩ）、塩化パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（$Pd_2(dba)_3$）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス(トリ-ｔｅｒｔ-ブチルホスフィン)パラジウム（０）、塩化パラジウム（ＩＩ）・ジフェニルホスフィノフェロセン（$PdCl_2$（ｄｐｐｆ））、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）ジクロロメタン錯体、パラジウム炭素（０）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド（ＩＩ）、ジクロロビス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリス（２－トリル）ホスフィン）パラジウム（０）等のパラジウム触媒；ヨウ化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、塩化銅（Ｉ）、塩化銅（ＩＩ）等の銅触媒；鉄（ＩＩＩ）アセチルアセトナート等の鉄触媒；ビス（１，５－シクロオクタジエン）ニッケル（０）、ビス（アセチルアセトナート）ニッケル（ＩＩ）等のニッケル触媒；ジクロロ（ｐ－シメン）ルテニウム（ＩＩ）二量体、ルテニウムアルミナ等のルテニウム触媒等が挙げられ、好ましくは、パラジウム触媒であり、中でも、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）またはビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）である。

また、必要に応じて、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（ＳＰｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（ＸＰｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（ＲｕＰｈｏｓ）、３，６－ジメトキシ－２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ）、トリ－ｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、［４－（Ｎ，Ｎ－ジメチ

ルアミノ）フェニル］ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（ＡｍＰｈｏｓ）、（Ｓ）－１－［（ＲＰ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（ＪｏｓｉＰｈｏｓ）等のホスフィンリガンド；フェナントロリン等を添加してもよい。

金属触媒の使用量は、化合物（５－１）１モルに対して、通常０．０１モル～１モルであり、好ましくは、０．０５モル～０．３モルである。

リガンドの使用量は、化合物（５－１）１モルに対して、通常０．０５モル～１モル、好ましくは０．１モル～０．４モルである。

[0322] 添加剤として、フッ化亜鉛（ZnF_2）、フッ化銅（CuF_2）、フッ化リチウム（ＬｉＦ）等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（５－１）１モルに対して、通常０～１．５モルである。

[0323] 塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属塩類；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン等のアミン類が挙げられる。

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

[0324] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類；テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；またはこれらの混合物等が挙げられる。

[0325] 反応温度は、通常－７８℃～２００℃、好ましくは－７８℃～１２０℃である。

反応時間は、通常０．５時間～１２時間である。

[0326] （工程Ｂ－３）

本工程は、保護基（Ｐ^{2}）の脱保護により、化合物（Ｉｂ）を得る工程である。

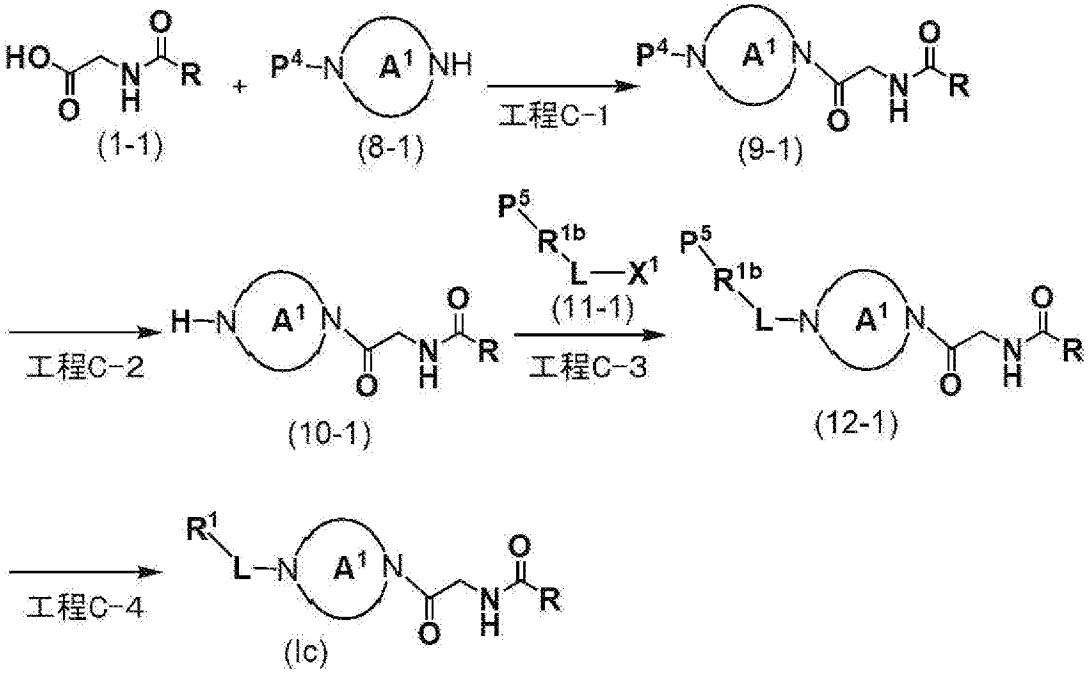
[0327] 工程Ｂ－３の脱保護工程は、保護基（Ｐ^{2}）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0328] ［製造方法（Ｃ）］

本製造方法は、化合物（１－１）と化合物（８－１）を縮合させて化合物（９－１）を得た後、保護基(Ｐ^{4})を脱保護することにより化合物（１０－１）を得て、これを化合物（１１－１）と反応させて化合物（１２－１）に変換した後、保護基（Ｐ^{5}）を除去することにより化合物（Ｉｃ）を得る方法である。

[0329] [化82]

製造方法(C)



[0330] （式中、R^{1b}－P^5は、保護されたR^1を表し、X^1は、脱離基を表し、P^4およびP^5は、それぞれ独立して、保護基を表し、その他の記号は、前記と同義である。）

[0331] （工程Ｃ－１）

本工程は、化合物（１－１）と化合物（８－１）を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物（９－１）を製造する工程である。

[0332] 化合物（８－１）の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0333] 工程Ｃ－１は、化合物（２－１）に代えて化合物（８－１）を使用する以外は、前記工程Ａ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0334] （工程Ｃ－２）

本工程は、アミノ基の保護基（P^4）の除去により、化合物（１０－１）を得る工程である。

[0335] 工程Ｃ－２の脱保護工程は、保護基（P^4）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0336] （工程Ｃ－３）

本工程は、化合物（１０－１）と化合物（１１－１）を塩基存在下で反応させることにより、化合物（１２－１）を製造する工程である。

[0337] 化合物（１１－１）の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、１モル～５モル、好ましくは１モル～３モルである。

[0338] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられ、中でも好ましくは、トリエチルアミンまたはＮ，Ｎ

－ジイソプロピルエチルアミンである。

塩基の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、通常１モル～５モル、好ましくは１．５モルである。

[0339] 添加剤として、テトラブチルアンモニウムヨージド（ＴＢＡＩ）、ヨウ化ナトリウム、トリフルオロメタンスルホン酸銀等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、通常０～１．５モルである。

[0340] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられる。

[0341] 反応温度は、通常０℃～１００℃、好ましくは０℃～５０℃であり、反応時間は、通常１時間～４８時間である。

[0342] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0343] （工程Ｃ－４）

本工程は、アミノ基の保護基（P^5）の除去により、化合物（Ｉｃ）を得る工程である。

[0344] 工程Ｃ－４の脱保護工程は、保護基（P^5）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

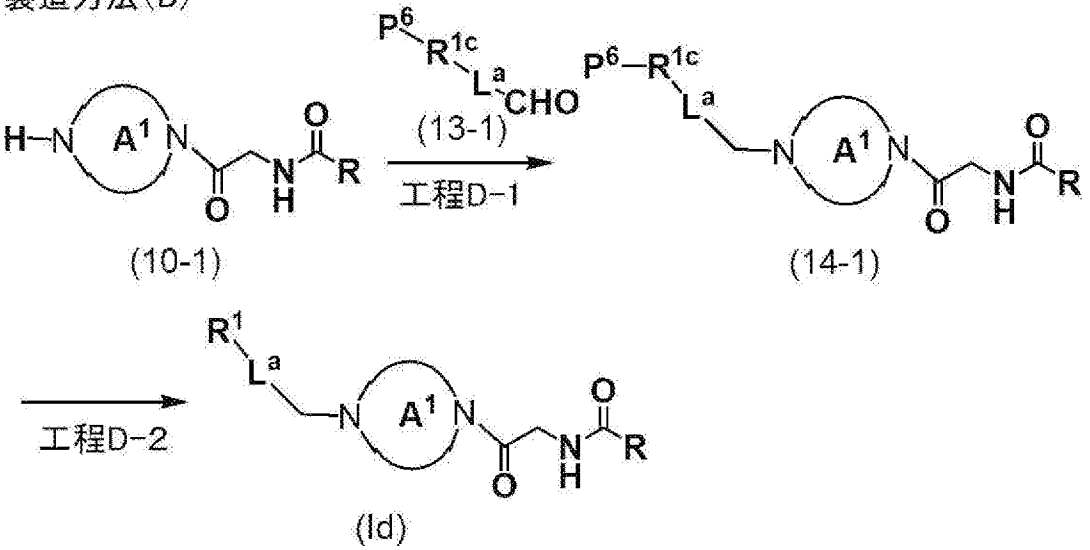
[0345] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0346] ［製造方法（Ｄ）］

本製造方法は、化合物（１０－１）と化合物（１３－１）の還元的アルキル化反応により化合物（１４－１）を得た後、保護基(Ｐ^{6})を除去することにより化合物（Ｉｄ）を得る方法である。

[0347] [化83]

製造方法(D)



[0348] （式中、Ｒ^{1c}－Ｐ^{6}は、保護されたＲ^{1}を表し、Ｐ^{6}は、保護基を表し、Ｌ^{a}は、２価の有機基を表し、その他の記号は、前記と同義である。）

[0349] （工程Ｄ－１）

本工程は、化合物（１０－１）を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、還元剤と化合物（１３－１）とを反応させること（還元的アルキル化反応）により、化合物（１４－１）を得る工程である。

[0350] 化合物（１３－１）の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、１モル～３モル、好ましくは１モル～２モルである。

[0351] 還元剤としては、特に限定されないが、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

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

[0352] 添加剤としては、例えば、酢酸等の有機酸；四塩化チタン（ＩＶ）、チタン酸テトライソプロピル等のＬｅｗｉｓ酸等の共存下で反応を行ってもよい。

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

[0353] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0354] 反応温度は、通常－１０℃～１００℃、好ましくは１０℃～５０℃であり、反応時間は、通常１時間～４８時間である。

[0355] （工程Ｄ－２）

本工程は、アミノ基の保護基（P^6）の除去により、化合物（Ｉｄ）を得る工程である。

[0356] 工程Ｄ－２の脱保護工程は、保護基（P^6）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0357] ［製造方法（Ｅ）］

本製造方法は、化合物（８－１）と化合物（１１－１）を反応させて化合物（１５－１）を得た後、保護基(P^4)を脱保護することにより化合物（１６－１）を得て、これを化合物（１－１）と縮合させて化合物（１２－１）に変換した後、保護基（P^5）を脱保護することにより化合物（Ｉｃ）を得る方法である。

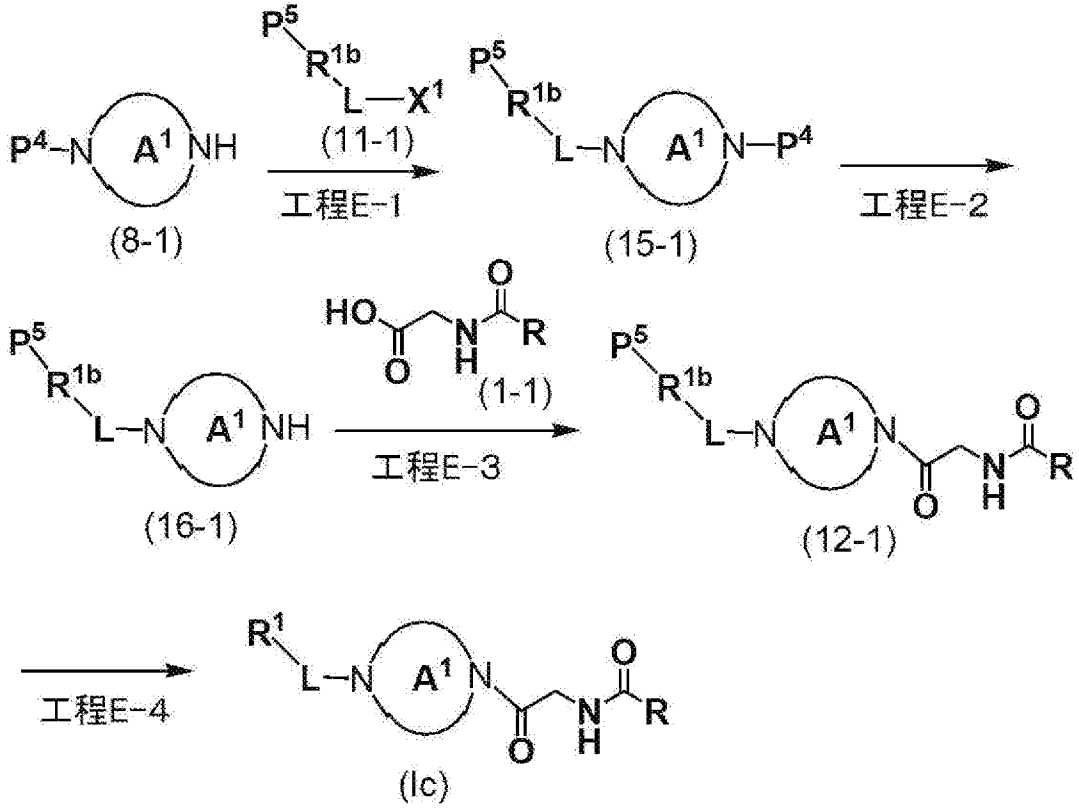
化合物（１－１)は、自体公知の方法（例えば、米国特許第10,836,736号明

細書等参照

）により合成したものを好適に使用することができる。

[0358] [化84]

製造方法(E)



[0359] （式中の各記号は、前記と同義である。）

[0360] （工程Ｅ－１）

本工程は、化合物（８－１）と化合物（１１－１）を塩基存在下で反応させることにより、化合物（１５－１）を製造する工程である。

化合物（１１－１）の使用量は、化合物（８－１）１モルに対して、１モル～５モル、好ましくは１モル～３モルである。

[0361] 工程Ｅ－１は、化合物（１０－１）に代えて化合物（８－１）を使用する以外は、前記工程Ｃ－３と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0362] （工程Ｅ－２）

本工程は、アミノ基の保護基（P^4）の除去により、化合物（１６－１）を得る工程である。

[0363] 工程Ｅ－２の脱保護工程は、保護基（P^4）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0364]（工程Ｅ－３）

本工程は、化合物（１６－１）と化合物（１－１）を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物（１２－１）を製造する工程である。

[0365] 化合物（１６－１）の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0366] 工程Ｅ－３は、化合物（２－１）に代えて化合物（１６－１）を使用する以外は、前記工程Ａ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0367] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0368]（工程Ｅ－４）

本工程は、アミノ基の保護基（P^5）の除去により、化合物（Ｉｃ）を得る工程である。

[0369] 工程Ｅ－４の脱保護工程は、保護基（P^5）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

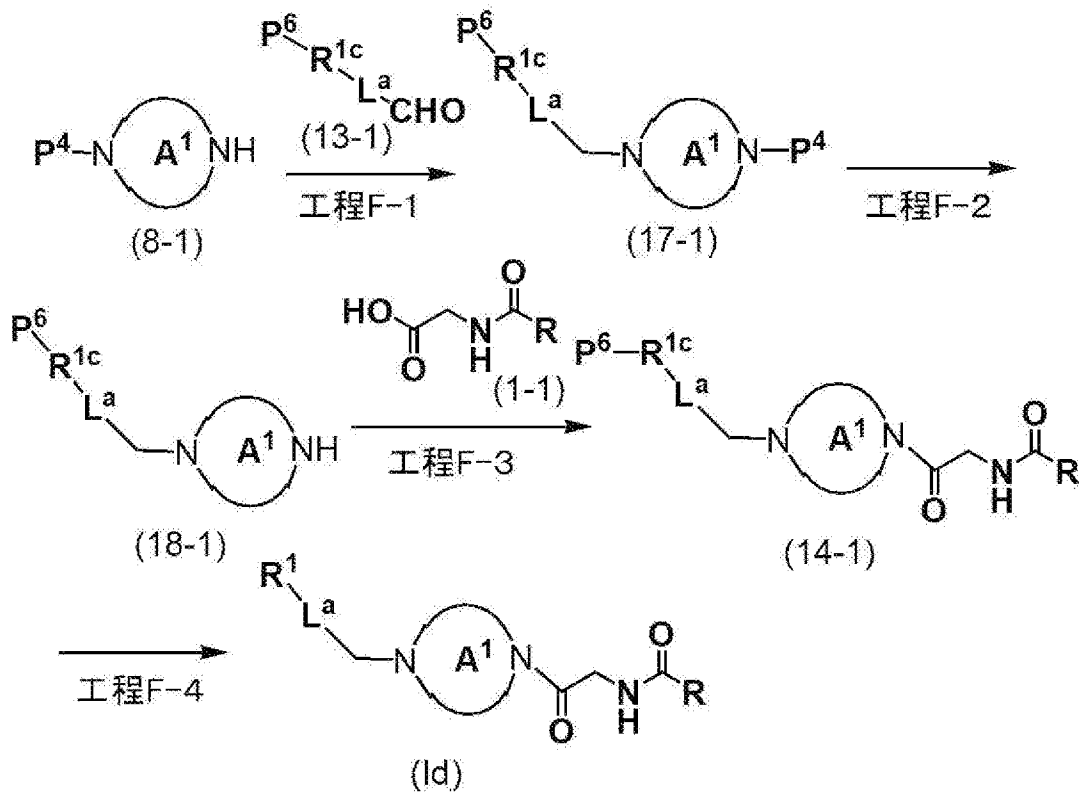
[0370] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0371] ［製造方法（Ｆ）］

本製造方法は、化合物（８－１）と化合物（１３－１）を反応させて化合物（１７－１）を得た後、保護基(Ｐ^4)を脱保護することにより化合物（１８－１）を得て、これを化合物（１－１）と反応させて化合物（１４－１）に変換した後、保護基（Ｐ^6）を脱保護することにより化合物（Ｉｄ）を得る方法である。

[0372] [化85]

製造方法(F)



[0373] （式中の各記号は、前記と同義である。）

[0374] （工程Ｆ－１）

本工程は、化合物（８－１）を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、還元剤と化合物（１３－１）とを反応させること（還元的アルキル化反応）により、化合物（１７－１）を得る工程である。

[0375] 化合物（１３－１）の使用量は、化合物（８－１）１モルに対して、１モル～３モル、好ましくは１モル～２モルである。

[0376] 工程Ｆ－１は、化合物（１０－１）に代えて化合物（８－１）を使用する以外は、前記工程Ｄ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0377] （工程Ｆ－２）

本工程は、アミノ基の保護基（P^4）の除去により、化合物（１８－１）を得る工程である。

[0378] 工程Ｆ－２の脱保護工程は、保護基（P^4）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0379] （工程Ｆ－３）

本工程は、化合物（１８－１）と化合物（１－１）を縮合剤の存在下で縮合させることにより、化合物（１４－１）を製造する工程である。

[0380] 化合物（１８－１）の使用量は、化合物（１－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0381] 工程Ｆ－３は、化合物（２－１）に代えて化合物（１８－１）を使用する以外は、前記工程Ａ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0382] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0383] （工程Ｆ－４）

本工程は、アミノ基の保護基（P^6）の除去により、化合物（Ｉｄ）を得る工程である。

[0384] 工程Ｆ－４の脱保護工程は、保護基（P^6）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方

法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

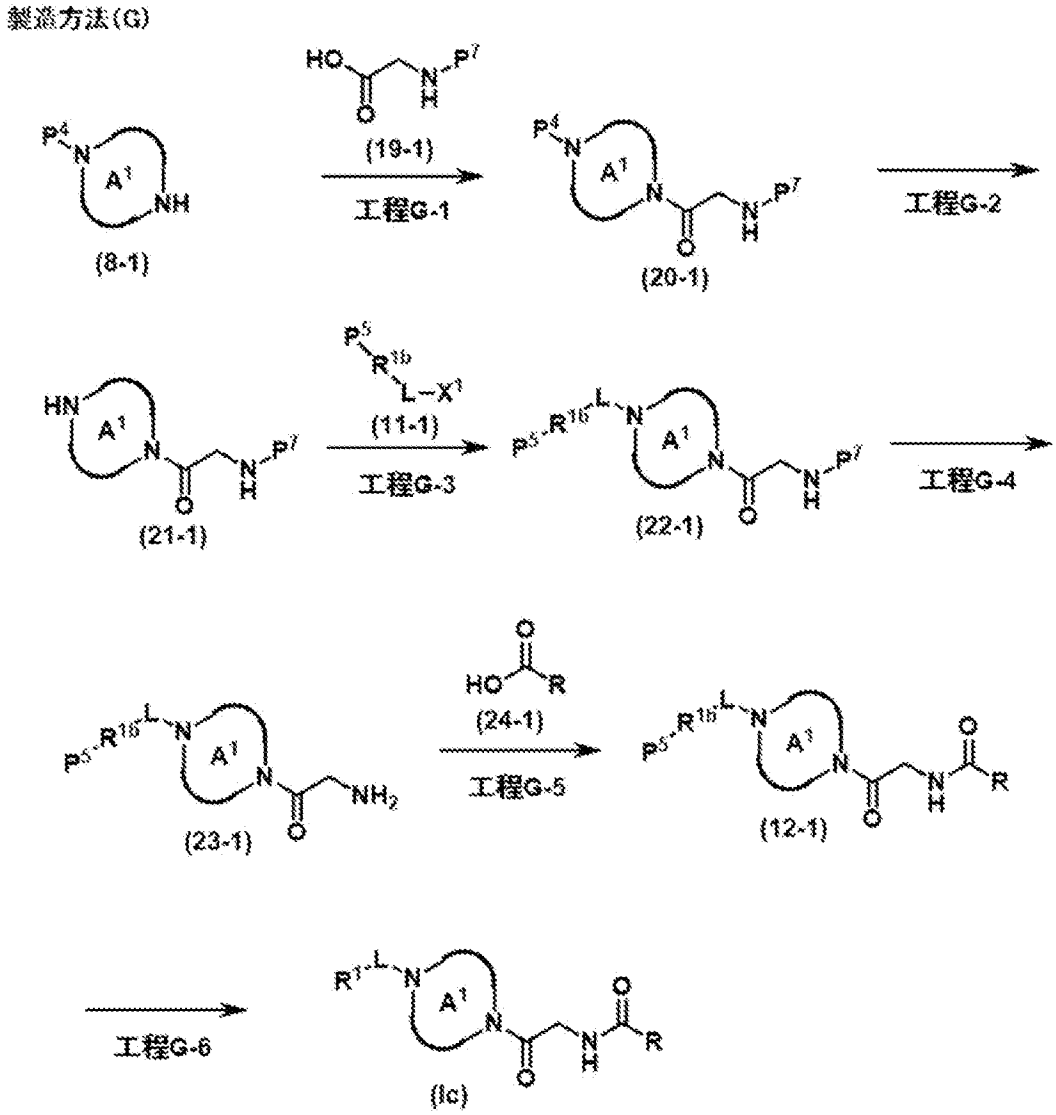
[0385] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0386] ［製造方法（Ｇ）］

本製造方法は、化合物（８－１）と化合物（１９－１）を反応させて化合物（２０－１）を得た後、保護基(P^4)を除去することにより化合物（２１－１）を得、これを化合物（１１－１）と反応させて化合物（２２－１）に変換した後、保護基（P^7）を除去することにより化合物（２３－１）を得、これを化合物（２４－１）と反応させて化合物（１２－１）に変換し、保護基(P^5)を除去することにより化合物（Ｉｃ）を得る方法である。

[0387]

[化86]



[0388] （式中の各記号は、前記と同義である。）

[0389] （工程Ｇ－１）

本工程は、化合物（１９－１）を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより、酸ハロゲン化物を生成した後、化合物（８－１）と反応させることにより、化合物（２０－１）を得る工程である。

[0390] 化合物（１９－１）の使用量は、化合物（８－１）１モルに対して、１モル～３モル、好ましくは１モル～２モルである。

[0391] ハロゲン化剤としては、特に限定されないが、例えば、塩化チオニル、塩

化スルフリル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル等が挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物（１９－１）１モルに対して、１モル～１０モル、好ましくは１モル～３モルである。

[0392] 添加剤としては、例えば、ＤＭＦ等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（１９－１）１モルに対して、０．０５モル～１モル、好ましくは１０．０５モル～０．１モルである。

[0393] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0394] 反応温度は、通常－１０℃～１００℃、好ましくは１０℃～５０℃であり、反応時間は、通常１時間～４８時間である。

[0395]（工程Ｇ－２）

本工程は、アミノ基の保護基（P^4）の除去により、化合物（２１－１）を得る工程である。

[0396] 工程Ｇ－２の脱保護工程は、保護基（P^4）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0397]（工程Ｇ－３）

本工程は、化合物（２１－１）と化合物（１１－１）を塩基存在下で反応させることにより、化合物（２２－１）を製造する工程である。

化合物（１１－１）の使用量は、化合物（２１－１）１モルに対して、１モル～５モル、好ましくは１モル～３モルである。

[0398] 工程Ｇ－３は、化合物（１０－１）に代えて化合物（２１－１）を使用する以外は、前記工程Ｃ－３と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0399] （工程Ｇ－４）

本工程は、アミノ基の保護基（P^7）の除去により、化合物（２３－１）を得る工程である。

[0400] 工程Ｇ－４の脱保護工程は、保護基（P^7）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0401] （工程Ｇ－５）

本工程は、化合物（２３－１）と化合物（２４－１）を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物（１２－１）を製造する工程である。

[0402] 化合物（２３－１）の使用量は、化合物（２４－１）１モルに対して、０．８モル～５モル、好ましくは０．８モル～３モルである。

[0403] 工程Ｇ－５は、化合物（２－１）に代えて化合物（２３－１）を使用する以外は、前記工程Ａ－１と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0404] （工程Ｇ－６）

本工程は、アミノ基の保護基（P^5）の除去により、化合物（Ｉｃ）を得る工程である。

[0405] 工程Ｇ－６の脱保護工程は、保護基（P^5）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0406] 上記のような製造方法により得られた化合物（Ｉ）またはその薬学的に許

容し得る塩は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

[0407] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩が、不斉炭素に基づく光学異性体として存在する場合、通常の光学分割手段（例えば、分別結晶法、キラルカラムを用いた分割法）により個々の光学異性体に分離することができる。また、光学的に純粋な出発物質を用いて、光学異性体を合成することもできる。さらに、不斉補助基や不斉触媒を利用して各反応を立体選択的に行うことによっても、光学異性体を合成することができる。

[0408]（本発明の医薬（医薬組成物））

本発明の医薬とは、化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患を予防および／または治療するための医薬である。具体的には、本発明の医薬は、前記有効成分を含有する、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の発症を予防するための医薬、及び、当該疾患の症状を改善するための医薬、の少なくとも一種である。

[0409] 本発明の医薬は、化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩のみからなる医薬、あるいは当該化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩と薬学的に許容される担体等を配合した医薬組成物のいずれでもよい。本発明の医薬は、その予防有効量または治療有効量を対象（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に投与することができる。

[0410] 薬学的に許容される担体としては、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、タルク等）、溶剤（例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油

、オリーブ油、綿実油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等）、着色剤（例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色２号および３号、食用黄色４号および５号、食用青色１号および２号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β－カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等）、甘味剤（例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア等）等が挙げられる。

[0411] 本発明の医薬（医薬組成物）は、上記諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えば、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ等の経口投与用、または注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、外用剤（例、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤、植込剤、マイクロカプセル剤、

リポソーム製剤等の非経口投与用の製剤とすることができる。

本発明の医薬としては、中でも、錠剤等の経口投与用の製剤が好ましい。

[0412] 本発明の医薬（医薬組成物）中の本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１乃至１００重量％の範囲であり、好ましくは約０．１乃至５０重量％の範囲であり、さらに好ましくは約０．５乃至２０重量％程度の範囲である。

[0413] 本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩の投与量は、投与対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩の１日当たりの投与量は、例えば、ヒトの場合、成人の患者（体重約６０ｋｇ）に経口投与する場合、有効成分である化合物（Ｉ）に換算すると通常０．００１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは０．０１ｍｇ～１００ｍｇを、１日１回から数回に分けて投与することができ、食前、食後、食間を問わない。投与期間は特に限定されない。

[0414] 本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩は、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の発症の予防、または当該疾患の治療用途に有用である。とりわけ、前記疾患として、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の予防または治療用途に特に有効である。

[0415] 本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩は、その薬効を損なわない限り、他の薬剤（併用薬）と組み合わせて投与（併用）することができる。併用薬は、特に限定されず、例えば、上記例示した「ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」の治療に従来使用されている１種以上の公知の薬剤を好適に用いることができる。

[0416] 具体的には、本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩を、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療および／または予防に使用する際の併用薬としては、例えば、ビタミン剤（例えば、葉酸（ビタミンＢ９）、ニコチンアミド（ビタミンＢ３）、チアミン（ビタミンＢ１）、ピリドキシン（ビタミンＢ６）等）やアミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤（例えば、Ｌ－ドーパ、５－ヒドロキシトリプトファン等のＬＮＡＡ、塩酸サプロプテリン、ペグバリアーゼ（Ｐｅｇｖａｌｉａｓｅ）、ニコチン酸、ニチシノン、Ｓ－アデノシルメチオニン、ベタイン、アスピリン、ジピリダモール、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、デキストロメトルファン、ケタミン、抗うつ薬、抗不安薬、ＡＤＨＤ治療薬等）等が挙げられる。

[0417] 併用薬を用いる際には、投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差による投与は、本発明の医薬を先に投与し、併用薬を後に投与してもよいし、併用薬を先に投与し、本発明の医薬を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。また、本発明の化合物（Ｉ）、またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬とを組み合わせて含有する単一の製剤として投与することもできる。

[0418] 併用薬の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩等と併用薬の配合比は、投与対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。

[0419] 化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬の質量比は特に限定されない。

[0420] また、化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強する併用薬には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものではなく、今後見出されるものも包含される。

[0421] さらに、化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強するために、特定のアミノ酸の摂取を避けるような食事療法や酵素補充療法との併用も有効である。

[0422] 本発明の医薬または医薬組成物は、投与方法等の説明書と共にキットの形態で提供してもよい。キット中に含まれる薬剤は、医薬または医薬組成物の構成成分の活性を長期間有効に持続し、容器内側に吸着することなく、また、構成成分を変質することのない材質で製造された容器により供給される。例えば、封着されたガラスアンプルは、窒素ガスのような中性で不反応性を示すガスの存在下で封入されたバッファー等を含んでもよい。

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

実施例

[0423] 以下に、参考例、実施例、および試験例に基づいて本発明を詳述するが、本発明は、実施例および試験例により限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能である。

[0424] ％は、収率についてはｍｏｌ／ｍｏｌ％を示し、その他については特記しない限り、重量％を示す。また、室温とは、特記しない限り、１５℃から３０℃の温度を示す。以下、構造式中の＊は、ラセミ炭素を示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’

，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＷＳＣ：１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

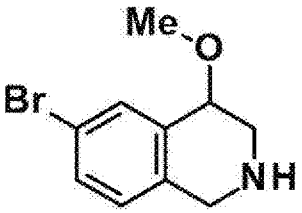
ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0425] 下記参考例および実施例で使用した原料化合物は、特に言及しない限り、公知化合物であり、自体公知の方法（例、米国特許第10,836,736号明細書；Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(21), 4805-4811；J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706；国際公開第2013/067274号）、またはそれに準ずる方法に従って合成、同定したものを使用した。

[0426] 参考例１：

６－ブロモ－４－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの製造

[0427] [化87]



[0428] （１）６－ブロモ－２－（２－ニトロフェニル）スルホニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－４－オール（３００ｍｇ）のトルエン（２ｍｌ）溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（２５ｍｇ）、ヨードメタン（２０６ｍｇ）、および水酸化カリウム（５０％ｗ／ｖ，２ｍｌ）を加え、反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～５０／５０）で精製することにより、６－ブロモ－４－メトキシ－２－（２－ニトロフェニル）スルホニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（２９５ｍｇ；収率９５％）を無色粘性油状物として得た。

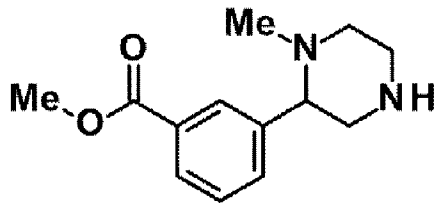
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９７．１／３９９．１［Ｍ－ＯＭｅ＋Ｈ］$^+$

[0429] （２）前記（１）で得た６－ブロモ－４－メトキシ－２－（２－ニトロフェニル）スルホニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（２９５ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（１９１ｍｇ）およびフェニルメタンチオール（１７２ｍｇ）を加え、室温にて反応混合物を３時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（１６７ｍｇ；収率９９％）を褐色粘性油状物として得た。

[0430] 参考例２：

メチル　３－（１－メチルピペラジン－２－イル）ベンゾエートの製造

[0431] [化88]



[0432] （１）ベンジル　３－（３－ブロモフェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（１．４ｇ）をＴＨＦ（１２ｍｌ）に溶解し、酢酸（２ｍｌ）、ホルマリン水溶液（３７％、１．４ｍｌ）およびトリアセトキシホウ酸ナトリウム（１．５８ｇ）を加え、反応混合物を室温で３０分撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／ｌ）とクロロホルムを加え、有機層を分離した後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をまとめて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧留去することにより、ベンジル　３－（３－ブロモフェニル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラートの粗生成物（１．４７ｇ）を黄色油状物として得た。

[0433] （２）前記（１）で得たベンジル　３－（３－ブロモフェニル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラートの粗生成物（３５０ｍｇ）をアセトニトリル（６ｍｌ）に溶解し、メタノール（３ｍｌ）、モリブデンヘキサカル

ボニル（２３９ｍｇ）およびＤＢＵ（０．２８ｍｌ）を加えた後、窒素置換した。反応混合物にビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（４６ｍｇ）を加え、マイクロ波照射下、１４０℃で３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈してろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～２５／７５）で精製することにより、ベンジル　３－（３－メトキシカルボニルフェニル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（３０６ｍｇ；収率９２．４％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

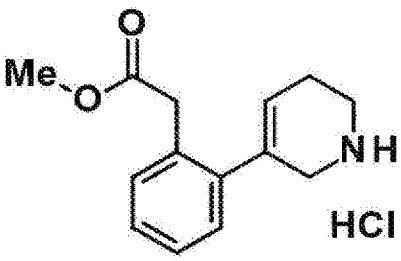
[0434] （３）前記（２）で得たベンジル　３－（３－メトキシカルボニルフェニル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（３０６ｍｇ）をメタノール（２．８ｍｌ）に溶解し、水酸化パラジウム（３０ｍｇ）を加え、水素置換した。反応混合物を、６０℃で４時間３０分撹拌後、反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（２６５ｍｇ；収率１３６．２％）を黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0435] 参考例３：

メチル　２－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－５－イル）フェニル］アセテート　塩酸塩の製造

[0436] [化89]



[0437] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－

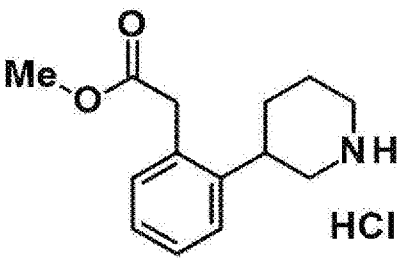
１－カルボキシラート（１．０ｇ）を１，４－ジオキサン（４０ｍｌ）に溶解し、メチル　２－（２－ブロモフェニル）アセテート（８９０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３８０ｍｇ）、炭酸セシウム（２．１ｇ）および水（１０ｍｌ）を加え、反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　５－［２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシラート（１．０ｇ；収率９３．３％）を無色油状物として得た。

[0438] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　５－［２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシラート（３００ｍｇ）をメタノール（３ｍｌ）に溶解し、塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／ｌ．３ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、４０℃で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２４２ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0439] 参考例４：

メチル　２－（３－ピペリジン－３－イルフェニル）アセテート塩酸塩の製造

[0440] [化90]



[0441] （１）参考例３の工程（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　５－［２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ）をメタノール（１０ｍｌ）に溶解

し、パラジウム－炭素（１０％、２００ｍｇ）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５～８０／２０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（５８０ｍｇ；収率８２．３％）を無色油状物として得た。

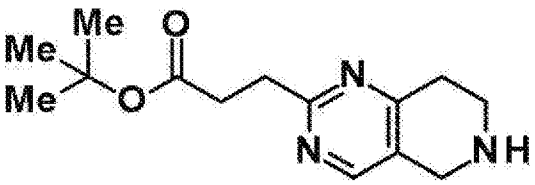
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0442] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（５８０ｍｇ）をメタノール（６ｍｌｍｌ）に溶解し、塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／ｌ、６ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、４０℃で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（４６９ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0443] 参考例５：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）プロパノエートの製造

[0444] [化91]



[0445] （１）２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン塩酸塩（４００ｍｇ）、塩化ベンジルオキシカルボニル（０．４８ｍｌ）、炭酸水素ナトリウム（３２６ｍｇ）および１，４－ジオキサン（６．４ｍｌ）の混合物に水（１．８ｍｌ）を加え、室温下１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え有機層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキ

サン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ベンジル　２－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシラート（５３５ｍｇ；収率８０％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．１／３０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0446] （２）前記（１）で得たベンジル　２－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシラート（５３５ｍｇ）、塩化パラジウム（ＩＩ）・ビス［４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）フェニル］ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（１２４ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｅ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロプ－２－エノエート（５３８ｍｇ）、炭酸セシウム（１．１５ｇ）および１，４－ジオキサン（３ｍＩ）の混合物に水（０．８ｍＩ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１４０℃で１時間攪拌した。反応混合物に水を加え有機層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ベンジル　２－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシラート（３１８ｍｇ；収率４６％）を黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

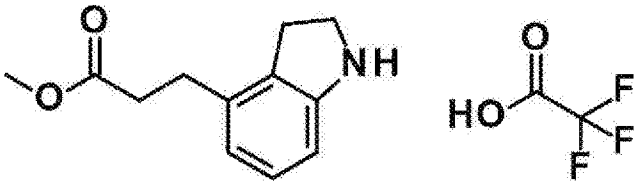
[0447] （３）前記（２）で得たベンジル　２－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシラート（５２ｍｇ）のエタノール（１．４ｍＩ）溶液に水酸化パラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３

５ｍｇ）を無色粘性油状物として得た。

[0448] 参考例６：

メチル　３－（インドリン－４－イル）プロパノエート　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0449] [化92]



[0450] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　４－ブロモインドリン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（４．５ｍｌ）に溶解し、反応混合物に水（１ｍｌ）、炭酸セシウム（１．１ｇ）、エチル　（Ｅ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロプ－２－エノエート（５７０ｍｇ）およびビス（４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスファニル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１００ｍｇ）を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下、１１０℃で２時間３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エニル］インドリン－１－カルボキシラートの粗生成物（５６０ｍｇ）を茶色固体として得た。

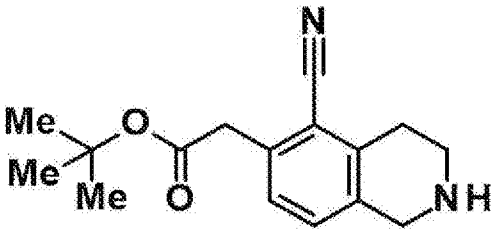
[0451] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エニル］インドリン－１－カルボキシラートの粗生成物（５６０ｍｇ）をメタノール（２５ｍｌ）に溶解し、マグネシウム（５００ｍｇ）を加え、室温で１４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、塩酸（１ｍｏｌ／ｌ）で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、NH_2シリカゲルを加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）インドリン－１－カルボキシラートの粗生成物（５５０ｍｇ）を黄色油状物として得た。

[0452] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）インドリン－１－カルボキシラートの粗生成物（２４７ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．３ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にトルエンを加えて再度減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２５８．２ｍｇ）を得た。

[0453] 参考例７：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（５－シアノ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテートの製造

[0454] [化93]



[0455] （１）６－ブロモイソキノリン（１ｇ）の硫酸（１０ｍｌ）溶液に１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（１．３ｇ）を加え、５０℃で３時間撹拌した。１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（１．３ｇ）を追加して、５０℃でさらに１５時間撹拌した。反応混合物に水および水酸化ナトリウムを加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、６－ブロモ－5－クロロイソキノリン（８２４ｍｇ；収率７１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４２．０／２４４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0456] （２）前記（１）で得た６－ブロモ－５－クロロイソキノリン（８２４ｍｇ）の酢酸（１０ｍｌ）溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１４１ｍｇ）を加え、室温下１時間撹拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（７１ｍｇ）を追加して、室温下でさらに２時間撹拌した。反応混合物を水酸化ナ

トリウム水溶液で中和後、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、６－ブロモ－５－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの粗生成物（８３７ｍｇ）を白色固体として得た。

[0457] （３）前記（２）で得た６－ブロモ－５－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの粗生成物（８３７ｍｇ）に酢酸エチル（４ｍｌ）および塩化水素（４ｍｏｌ／ｌの１，４－ジオキサン溶液）（０．９３ｍｌ）を加え、析出した固体をろ取することにより、６－ブロモ－５－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（７６６ｍｇ；収率８０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．０／２４８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0458] （４）前記（３）で得た６－ブロモ－５－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（１ｇ）、ピリジン（７ｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（４３ｍｇ）の混合物に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸（１．５ｇ）を加え、室温下、２時間撹拌した。反応混合物に水および１ｍｏｌ／ｌ塩酸を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、１－（６－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１．０５ｇ；収率８７％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：３．０５（２Ｈ，ｔ），３．８７（２Ｈ，ｔ），４．７６（２Ｈ，ｓ），６．９６（１Ｈ，ｄ），７．５３（１Ｈ，ｄ）（＊ＮＭＲ積分比約２：１で回転異性体を観測した。）

[0459] （５）前記（４）で得た１－（６－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１．０５ｇ）、１－ｔｅｒｔ－ブトキシビニロキシ－ｔｅｒｔ－ブチルージ

メチルシラン（２８５ｍｇ）、炭酸カリウム（１１４ｍｇ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（６３ｍｇ）をＤＭＦ（７ｍｌ）に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で１時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［５－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（１．０２ｇ；収率７６％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２．１［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0460] （６）前記（５）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－［５－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（１．０２ｇ）、ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（１．６５ｇ）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロパラジウム；２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（２１２ｍｇ）および酢酸カリウム（５３０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５０ｍｌ）に溶解させて、水（１５ｍｌ）を加えて１００℃で２時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液に水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［５－シアノ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（５５１ｍｇ；収率５５％）を茶色粘性油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：１．４７（９Ｈ，ｓ），３．１８（２Ｈ，ｔ），３．７９（２Ｈ，ｓ），３．９１（２Ｈ，ｔ），４．

８１（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｄ），７．３４（１Ｈ，ｄ）．（＊ＮＭＲ積分比約２：１で回転異性体を観測した。）

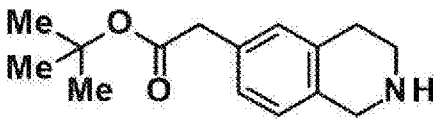
[0461] （７）前記（６）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－［５－シアノ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（５５１ｍｇ）をエタノール（９ｍｌ）に溶解させて、１ｍｏｌ／ｌ水酸化ナトリウム水溶液（５．４ｍｌ）を加えて室温下１時間攪拌した。反応混合物に水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～０／１００）で精製することにより、標題化合物（１７２ｍｇ；収率４２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0462] 参考例８：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテートの製造

[0463] [化94]



[0464] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル－（１－メトキシビニロキシ）－ジメチルシラン（２．５ｍｌ）、炭酸カリウム（１．６ｇ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（８８６ｍｇ）をＤＭＦ（１９ｍｌ）に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で２時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精

製することにより、ベンジル　６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（９７８ｍｇ；収率４８％）を黄色粘性油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：２．８４（２Ｈ，ｂｒ－ｓ），３．５８（２Ｈ，ｓ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．６３（２Ｈ，ｓ），５．１８（２Ｈ，ｓ），７．０１－７．１２（３Ｈ，ｍ），７．２９－７．４２（５Ｈ，ｍ）．

[0465] （２）前記（１）で得たベンジル　６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．４１ｇ）をメタノール（３１ｍｌ）に溶解させて、４ｍｏｌ／ｌ水酸化リチウム水溶液（９．２ｍｌ）を加えて室温下３時間攪拌した。反応混合物を中和後、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより、２－（２－フェニルメトキシカルボニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）酢酸の粗生成物（１．３３ｇ）を黄色粘性油状物として得た。

[0466] （３）前記（２）で得た２－（２－フェニルメトキシカルボニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）酢酸の粗生成物（１．３３ｇ）をトルエン（１３．６ｍｌ）に溶解させて、１，１－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（４ｍｌ）を加えて１２０℃で３時間攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４２８ｍｇ；収率２６％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．４［Ｍ－Ｈ］$^-$

[0467] （４）前記（３）で得たベンジル　６－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキ

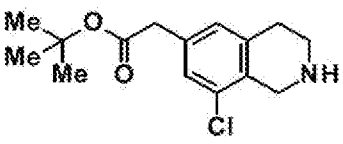
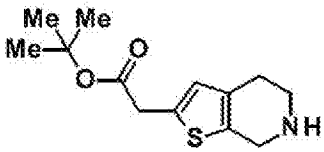
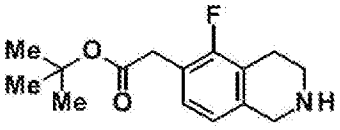
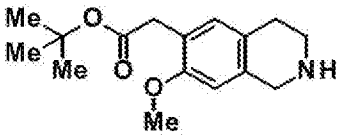
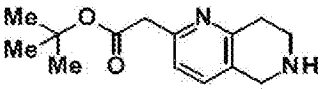
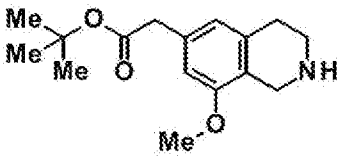
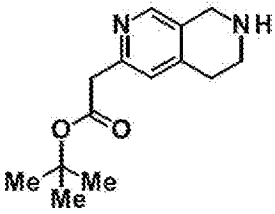
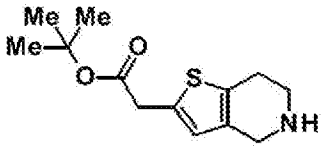
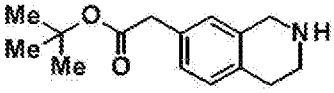
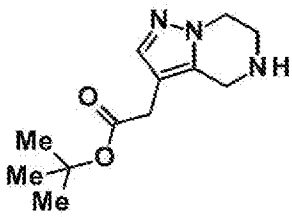
ノリン－２－カルボキシラート（４００ｍｇ）のエタノール（３．３ｍｌ）溶液に水酸化パラジウム（ＩＩ）（４０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２４４ｍｇ）を白色固体として得た。

[0468] 参考例９～２１：

対応する原料化合物を参考例８と同様に処理することにより、下表１－１～表１－２に記載する化合物の粗生成物を得た。

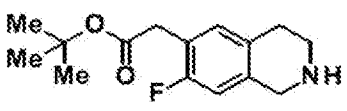
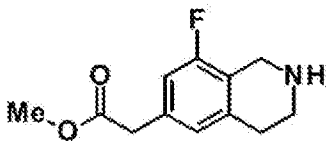
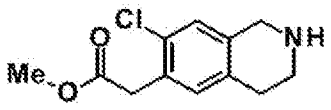
[0469]

[表1-1]

参考例番号	構造式	参考例番号	構造式
9		14	
10		15	
11		16	
12		17	
13		18	

[0470]

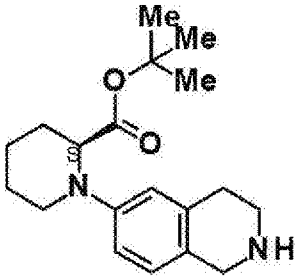
[表1-2]

参考例番号	構造式
１９	
２０	
２１	

[0471] 参考例２２：

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－１－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ピペリジン－２－カルボキシラートの製造

[0472] [化95]



[0473] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．００ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－ピペリジン－２－カルボキシレート（８００ｍｇ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２７０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－

２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（１３５ｍｇ）およびトルエン（３０ｍｌ）の混合物にナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１０ｇ）を加えて１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０）で精製することにより、ベンジル　６－［（２Ｓ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１１３ｍｇ；収率９％）を茶色粘性油状物として得た。

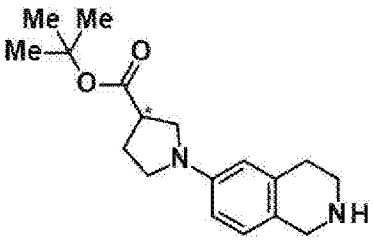
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0474] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［（２Ｓ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１１３ｍｇ）をメタノール（５ｍｌ）に溶解後、１０％パラジウム－炭素（１００ｍｇ）を加えて、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物を茶色固体として得た。

[0475] 参考例２３：

ｔｅｒｔ－ブチル　１－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ピロリジン－３－カルボキシラートの製造

[0476] [化96]



[0477] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．００ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　ピロリジン－３－

カルボキシレート（６００ｍｇ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２７０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（１３５ｍｇ）およびトルエン（３０ｍｌ）の混合物にナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１０ｇ）を加えて、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０）で精製することにより、ベンジル　６－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピロリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５１７ｍｇ；収率４１％）を茶色粘性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

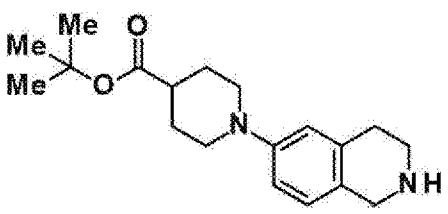
[0478] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピロリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５１７ｍｇ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解後、１０％パラジウム－炭素（２００ｍｇ）を加えて、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して標題化合物（３１１ｍｇ；収率８７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0479] 参考例２４：

ｔｅｒｔ－ブチル　１－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ピペリジン－４－カルボキシラートの製造

[0480] [化97]



[0481] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２

－カルボキシラート（１．００ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　ピペリジン－４－カルボキシレート　塩酸塩（７７０ｍｇ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２７０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（１３５ｍｇ）およびトルエン（３０ｍｌ）の混合物にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｍｌ）およびナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（８４０ｍｇ）を加えて１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０）で精製することにより、ベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．１１ｇ；収率８５％）を茶色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

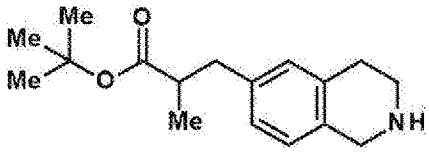
[0482] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．１１ｇ）をメタノール（１０ｍｌ）に溶解後、１０％パラジウム－炭素（２００ｍｇ）を加えて、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（７０７ｍｇ；収率９１％）を茶色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0483] 参考例２５：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）プロパノエートの製造

[0484] [化98]



[0485] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチルプロプ－２－エノエート（８２１ｍｇ）、炭酸カリウム（５６７ｍｇ）および［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３９４ｍｇ）をＤＭＦ（６ｍｌ）に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、１２０℃で２時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ベンジル　６－［２－メチル－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．０６ｇ；収率３２％）を無色粘性油状物として得た。

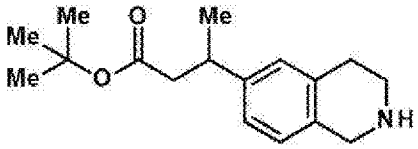
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．２［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0486] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［２－メチル－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．０６ｇ）のエタノール（４ｍｌ）溶液に水酸化パラジウム（II）（４８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（１．０４ｇ）を無色粘性油状物として得た。

[0487] 参考例２６：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ブタノエートの製造

[0488] [化99]



[0489] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１ｇ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（１．２７ｍｌ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（７４ｍｇ）をＤＭＦ（９ｍｌ）に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、１００℃で１時間攪拌した。反応混合物に１ｍｏｌ／ｌ塩酸を加えて、室温下1時間撹拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～６０／４０）で精製することにより、ベンジル　６－アセチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６７．１ｍｇ；収率８％）を無色粘性油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：２．５８（３Ｈ，ｓ），２．９１（２Ｈ，ｂｒ－ｓ），３．７５（２Ｈ，ｔ），４．７０（２Ｈ，ｓ），５．１９（２Ｈ，ｓ），７．２０（１Ｈ，ｂｒ－ｓ），７．２９－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｄ）．

[0490] （２）ｔｅｒｔ－ブチル　２－ジエトキシホスホリルアセテート（１０９ｍｇ）のＴＨＦ（１．４ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％、１７ｍｇ）を加えた。反応混合物に前記（１）で得たベンジル　６－アセチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６７．１ｍｇ）のＴＨＦ溶液を加えて、室温下１８時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－４－オキソブタ－２－エン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６８．５ｍｇ；収率７８％）を無色粘性油状物として得た。

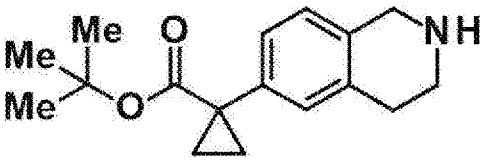
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．５１（３Ｈ，ｄ），２．８６（２Ｈ，ｂｒ－ｓ），３．７３（２Ｈ，ｂｒ－ｓ），４．６６（２Ｈ，ｓ），５．１８（２Ｈ，ｓ），６．０３（１Ｈ，ｄ），６．９４－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．４３（６Ｈ，ｍ）．（＊ＮＭＲ積分比約３：１の幾何異性体混合物）

[0491] （３）前記（２）で得たベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－４－オキソブター２－エン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６８．５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に水酸化パラジウム（ＩＩ）（８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（４６．３ｍｇ）を無色粘性油状物として得た。

[0492] 参考例２７：

ｔｅｒｔ－ブチル　１－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキシラートの製造

[0493] [化100]



[0494] （１）ベンジル　６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２．２ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモアクリレート（１．１ｇ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９０ｍｇ）、炭酸セシウム（３．５ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍｌ）および水（４ｍｌ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１４０℃、１時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液をろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で

精製することにより、ベンジル　６－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７２５ｍｇ；収率３１％）を茶色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．１［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0495] （２）トリメチルスルホキソニウム　ヨージド（８１０ｍｇ）のＤＭＳＯ溶液（６ｍＩ）に０℃で６０％水素化ナトリウム（１４８ｍｇ）を加え、１０分間撹拌した。前記（１）で得たベンジル　６－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７２５ｍｇ；８９ｍａｓｓ％）のＤＭＳＯ溶液を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］シクロプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４５４ｍｇ；収率５５％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣＩ$_3$）δｐｐｍ：１．０８－１．１０（２Ｈ，ｍ），１．３８（９Ｈ，ｓ），１．４７－１．５１（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｂｒ），２．８３（２Ｈ，ｂｒ），４．６２（２Ｈ，ｓ），５．１７（２Ｈ，ｓ），７．００－７．１５（３Ｈ，ｍ），７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

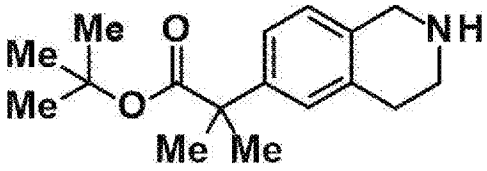
[0496] （３）前記（２）で得たベンジル　６－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］シクロプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４５４ｍｇ）にエタノール（４ｍＩ）および２０％水酸化パラジウム（４５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮すること

により、標題化合物の粗生成物（２７７ｍｇ）を無色油状物として得た。

[0497] 参考例２８：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）プロパノエートの製造

[0498] [化101]



[0499] （１）ＤＭＳＯ（１．６ｍｌ）に６０％水素化ナトリウム（２５．６ｍｇ）を加えた。反応混合物に、ヨウ化メチル（９０ｍｇ）およびベンジル　６－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１３０ｍｇ）のＴＨＦ（１．６ｍｌ）溶液を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～５０／５０）で精製することにより、ベンジル　６－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７９．７ｍｇ；収率５２％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．１［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0500] （２）ＤＭＳＯ（１．２ｍｌ）に６０％水素化ナトリウム（２６ｍｇ）を加えた。反応混合物に、ヨウ化メチル（９１ｍｇ）および前記（１）で得たベンジル　６－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７９．７ｍｇ）のＴＨＦ（１．２ｍｌ）溶液を０℃で加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８５／１５）で精製することにより、ベンジル　６－［２－メチル－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２２．４ｍｇ；収率３３％）を無色油状物として得た。

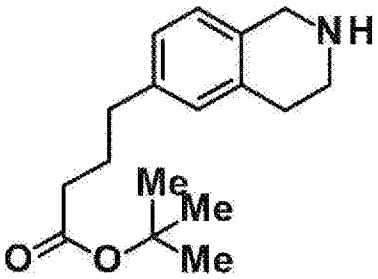
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．２［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0501] （３）前記（２）で得たベンジル　６－［２－メチル－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２２．４ｍｇ）にエタノール（０．６ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し減圧濃縮することで、標題化合物の粗生成物（１５．１ｍｇ）を無色油状物として得た。

[0502] 参考例２９：

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ブタノエートの製造

[0503] [化102]



[0504] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１ｇ）の１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）溶液に、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１９７ｍｇ）および４－エトキシ－４－オキソブチルジンク　ブロミド（１ｍｏｌ／ｌ

、３．５ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～０／１００）で精製することにより、ベンジル　６－（４－エトキシ－４－オキソブチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１８３ｍｇ；収率１７％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：１．２５（３Ｈ，ｔ），１．８９－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．２９－２．３３（２Ｈ，ｍ），２．６０－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．８２（２Ｈ，ｂｒ），３．７２（２Ｈ，ｂｒ），４．１３（２Ｈ，ｑ），４．６２（２Ｈ，ｓ），５．１８（２Ｈ，ｓ），６．９５－７．００（３Ｈ，ｍ），７．３０－７．４０（５Ｈ，ｍ）．

[0505] （２）前記（１）で得たベンジル　６－（４－エトキシ－４－オキソブチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１８３ｍｇ）およびメタノール（１．６ｍｌ）の反応混合物に４Ｎ水酸化リチウム水溶液（０．４８ｍｌ）を加え、室温で１２時間撹拌した。反応液を１Ｎ塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、４－（２－フェニルメトキシカルボニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）ブタン酸の粗生成物（１５９ｍｇ）を黄色油状物として得た。

[0506] （３）前記（２）で得た４－（２－フェニルメトキシカルボニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）ブタン酸の粗生成物（１５９ｍｇ）およびトルエン（１．５ｍｌ）の混合溶液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド　ジｔｅｒｔ－ブチルアセタール（０．３ｍｌ）を加え、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［４－［（２－

メチルプロパン－２－イル）オキシ］－４－オキソブチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５７ｍｇ；収率３１％）を無色油状物として得た。

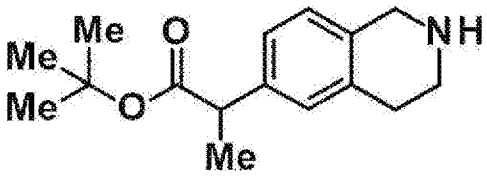
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：１．４４（９Ｈ，ｓ），１．８４－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．２１－２．２４（２Ｈ，ｍ），２．５６－１．６１（２Ｈ，ｍ），２．８２（２Ｈ，ｂｒ），３．７１（２Ｈ，ｂｒ），４．６２（２Ｈ，ｓ），５．１８（２Ｈ，ｓ），６．９５－７．０３（３Ｈ，ｍ），７．３６－７．４０（５Ｈ，ｍ）．

[0507] （４）前記（３）で得たベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－４－オキソブチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５７ｍｇ）にエタノール（０．９ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３９ｍｇ）を無色油状物として得た。

[0508] 参考例３０：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）プロパノエートの製造

[0509] [化103]

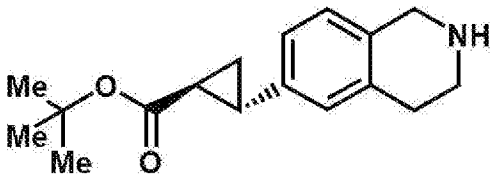


[0510] 参考例２８の（１）で得たベンジル　６－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（８５．４ｍｇ）にエタノール（１．４ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（１０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（５６．４ｍｇ）を黄色油状物として得た。

[0511] 参考例３１：

ｔｅｒｔ－ブチル　ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキシラートの製造

[0512] [化104]



[0513] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．５ｇ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（８００ｍｇ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１５５ｍｇ）、炭酸セシウム（２．８ｇ）、１，４－ジオキサン（１４ｍｌ）および水（２ｍｌ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１４０℃、１時間撹拌した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、ベンジル　６－エテニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７３４ｍｇ；収率５５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0514] （２）前記（１）で得たベンジル　６－エテニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７３４ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８ｍｌ）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（１ｇ）、２，６－ルチジン（０．５６ｍｌ）および２．５ｗｔ％四酸化オスミウム　ｔｅｒｔ－ブタノール溶液（２．４ｍｌ）を加えて室温で１８時間撹拌した。反応溶液をろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－

カルボキシラート（５６５ｍｇ；収率７４％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0515] （３）前記（２）で得たベンジル　６－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．０６ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　ジエトキシホスホリルアセテート（１．８ｇ）、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（８３０ｍｇ）およびＴＨＦ（１１ｍｌ）の反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６９８ｍｇ；収率４６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２．４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

[0516] （４）トリメチルスルホキソニウム　ヨージド（１．６ｇ）のＤＭＳＯ溶液（１２ｍｌ）に０℃で６０％水素化ナトリウム（２８８ｍｇ）を加え、１０分間撹拌した。反応混合物に、前記（３）で得たベンジル　６－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６９８ｍｇ）のＤＭＳＯ溶液を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　６－［ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］シクロプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１２９ｍｇ；収率１９％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：１．１８－１．２１（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ．ｓ），１．４７－１．５０（１Ｈ，ｍ），１

．８０－１．８２（1H
，ｍ），２．３８－２．４１（１Ｈ，ｍ），２．８１（ｂｒ，１Ｈ），３．７０（１Ｈ，ｂｒ），４．６１（２Ｈ，ｓ），５．１７（２Ｈ，ｓ），６．８７－７．０２（３Ｈ，ｍ），７．３３－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

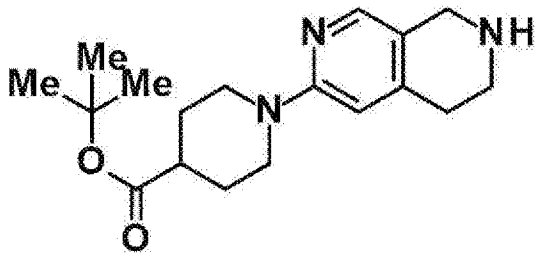
[0517] （５）前記（４）で得たベンジル　６－［ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］シクロプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１２９ｍｇ）にエタノール（１ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（１２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（１０７ｍｇ；収率９７％）を灰色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0518] 参考例３２：

ｔｅｒｔ－ブチル　１－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）ピペリジン－４－カルボキシラートの製造

[0519] [化105]



[0520] （１）ベンジル　６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，７－ナフチリジン－２－カルボキシラート（３００ｍｇ）、ＤＭＳＯ（３ｍｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３３ｍｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル　ピペリジン４－カルボキシラート塩酸塩（２５０ｍｇ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１８０℃、１時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～４０／６０）で精

製することにより、ベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，７－ナフチリジン－２－カルボキシラート（１１７ｍｇ；収率２２％）を黄色油状物として得た。

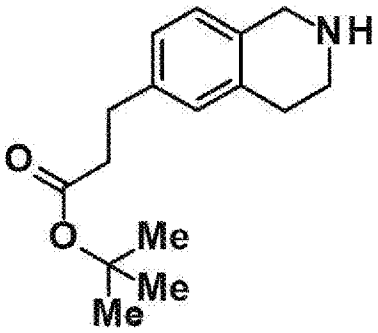
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0521] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－１－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－２，７－ナフチリジン－２－カルボキシラート（１１７ｍｇ）にエタノール（１ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（１２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（６５ｍｇ）を黄色固体として得た。

[0522] 参考例３３：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）プロパノエートの製造

[0523] [化106]



[0524] （１）６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１２ｇ）をピリジン（４７ｍｌ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（１７２ｍｇ）およびトリフルオロ酢酸無水物（６ｇ）を添加し、室温で１８時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて１Ｎ塩酸で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、１－（６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリ

ン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１１．８ｇ；収率６８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８．０／３１０．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0525] （２）前記（１）で得た１－（６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（２．４ｇ）を１，４－ジオキサン（１６ｍｌ）に溶解し、水（４ｍｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．１６ｇ）、ビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１７８ｍｇ）および炭酸セシウム（３．３ｇ）を混合後、マイクロ波反応装置を用いて１４０℃で１時間撹拌した。反応溶液を濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、１－（６－エテニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（９０３ｍｇ；４４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５６．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0526] （３）前記（２）で得た１－（６－エテニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（９０３ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１２ｍｌ）に溶解し、水（３ｍｌ）、２，６－ルチジン（０．７８ｍｌ）、２．５ｗｔ％四酸化オスミウム－ｔｅｒｔ－ブタノール溶液（３．５ｍｌ）および過ヨウ素酸ナトリウム（１．４ｇ）を添加し、室温にて１８時間撹拌した。反応溶液を濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）で精製することにより、２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－カルバルデヒド（５７３ｍｇ；６６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0527] （４）前記（３）で得た２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，

４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－カルバルデヒド（５７３ｍｇ）をＴＨＦ（７ｍｌ）に溶解し、そこに１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（５１３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　２－ジエトキシホスホリルアセテート（８４３ｍｇ）を添加して室温にて３時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｅ）－３－［２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロプ－２－エノアート（５４４ｍｇ；６３％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：１．５６（９Ｈ，ｓ），２．９９（２Ｈ，ｔ），３．８８（２Ｈ，ｔ），４．８２（２Ｈ，ｓ），６．３８（１Ｈ，ｄ），７．１９（１Ｈ，ｄ），７．３２（１Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｄ），７．５６（１Ｈ，ｄ）．（＊ＮＭＲ積分比約２：１の回転異性体混合物）

[0528] （５）前記（４）で得た、ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｅ）－３－［２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロプ－２－エノアート（５４４ｍｇ）をエタノール（６ｍｌ）に溶解し、水酸化パラジウム－活性炭素（５５ｍｇ）を添加し、水素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。反応溶液をメンブレンフィルターでろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパノエートの粗生成物（５２７ｍｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：１．３５（９Ｈ，ｓ），２．４５（２Ｈ，ｔ），２．８０（２Ｈ，ｔ），２．８５（２Ｈ，ｔ），３．７６（２Ｈ，ｔ），４．６９（２Ｈ，ｓ），７．０１－６．９２（３Ｈ，ｍ）．（＊ＮＭＲ積分比約２：１の回転異性体混合物）

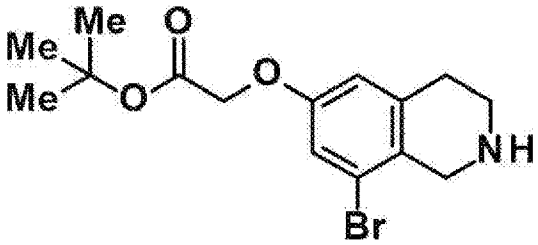
[0529] （６）前記（５）で得たｔｅｒｔ－ブチル　３－［２－（２，２，２－トリ

フルオロアセチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパノエートの粗生成物（５２７ｍｇ）をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（４ｍｏｌ／ｌ、１．５ｍｌ）を添加して室温で３時間撹拌した。反応液に水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３７７ｍｇ）を無色油状物として得た。

[0530] 参考例３４：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（８－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）オキシ］アセテートの製造

[0531] [化107]



[0532] （１）８－ブロモ－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１８０ｍｇ）および５０％臭化水素酸（４ｍｌ）の混合物を１３０℃で８時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣と１，４－ジオキサン（１ｍｌ）および水（１ｍｌ）の混合物に、氷浴下で１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｌ）およびクロロギ酸ベンジル（０．１５ｍｌ）を加え１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）で精製することにより、ベンジル　８－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５３ｍｇ；収率２３％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６０．１／３６２．１［M-H］⁻

[0533] （２）前記（１）で得たベンジル　８－ブロモ－６－ヒドロキシ－３，４－

ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５３ｍｇ）と、ＤＭＦ（０．５ｍｌ）およびＴＨＦ（０．１ｍｌ）の混合物に氷浴下で６０％水素化ナトリウム（９ｍｇ）を加え、５分撹拌した後、室温まで昇温し、ｔｅｒｔ－ブチル　ブロモアセテート（４７ｍｇ）を加え、１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　８－ブロモ－６－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－２－オキソエトキシ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６４ｍｇ；収率９２％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３．０／４９５．０　$[M+NH_4]^+$

[0534] （３）酢酸パラジウム（７ｍｇ）およびジクロロメタン（１．０ｍｌ）の混合物に、窒素雰囲気下でトリエチルアミン（０．０２ｍｌ）、トリエチルシラン（０．０３２ｍｌ）および前記（２）で得たベンジル　８－ブロモ－６－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－２－オキソエトキシ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６４ｍｇ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（８－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）オキシ］アセテートの粗生成物を茶色油状物として得た。

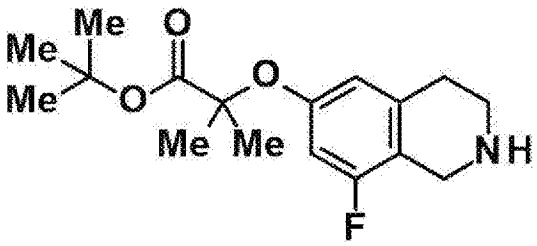
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１／３４４．１　$[M+H]^+$

[0535] 参考例３５：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）オキシ］－２－メチルプロパノエートの製造

[0536]

[化108]



[0537] （１）ベンジル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１０１ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（５２ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（０．０６４ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム（４９ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（０．０６４ｍｌ）を加え、室温で１５時間３０分、５０℃で７時間、更に８０℃で１時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム（１０２ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（０．１２８ｍｌ）を加え、８０℃で１５時間３０分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を２倍希釈した飽和食塩水で洗浄し、Ｐｈａｓｅ－ｓｅｐａｒａｔｏｒ（バイオタージ社製）でろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９１／９～７０／３０）で精製することにより、ベンジル　８－フルオロ－６－［２－メチル－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（９７．２ｍｇ；収率６９．８％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0538] （２）前記（１）で得たベンジル　８－フルオロ－６－［２－メチル－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（９７ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素（１

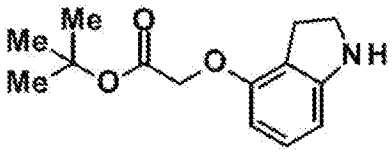
０％、５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間３０分撹拌した。窒素置換した後、反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、真空乾燥することにより、標題化合物（６５．２ｍｇ；収率９６．２％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0539] 参考例３６：

対応する原料化合物を参考例３５と同様に処理することにより、下表２に記載の化合物の粗生成物を得た。

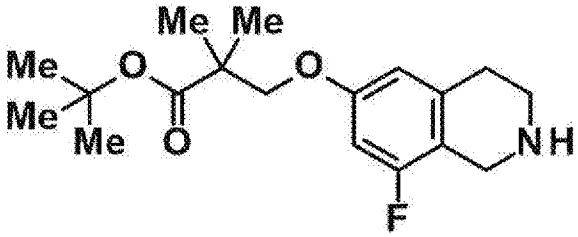
[0540] [表2]

参考例番号	構造式
３６	

[0541] 参考例３７：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）オキシ］－２，２－ジメチルプロパノエートの製造

[0542] [化109]



[0543] （１）ベンジル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１０８ｍｇ）をＴＨＦ（１ｍｌ）に溶解し、そこにトリフェニルホスフィン（１１７ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロパノエート（１１５ｍｇ）およびアゾジカルボン酸ジエチル（２．２ｍｏｌ／ｌのトルエン溶液、０．３

１ｍｌ）を加え、反応混合物を７０℃で２１時間撹拌した。その後、室温に自然冷却しながら４日間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで希釈し、析出物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５～７５／２５）で精製することにより、ベンジル　６－［２，２－ジメチル－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロポキシ］－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（８５．８ｍｇ；収率４４．４％)を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０２．３［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

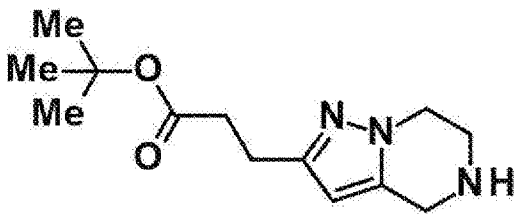
[0544] （２）前記（１）で得たベンジル　６－［２，２－ジメチル－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロポキシ］－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（８５．８ｍｇ）をエタノール（２ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素（１０％、２３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３０分撹拌した。窒素置換した後、反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、真空乾燥することにより、標題化合物（５７．１ｍｇ；収率１０４％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0545] 参考例３８：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）プロパノエートの製造

[0546] [化110]



[0547] （１）エチル　３－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ

］ピラジン－２－イル）プロパノエート（１．０ｇ）およびジクロロメタン（１３ｍｌ）の混合物に、トリエチルアミン（１．８ｍｌ）およびクロロギ酸ベンジル（０．６ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、ベンジル　２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（１．４ｇ；収率１０２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0548] （２）前記（１）で得たベンジル　２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（１．４ｇ）およびエタノール（１３ｍｌ）の混合物に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．６ｍｌ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、３－（５－フェニルメトキシカルボニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）プロパン酸（９４０ｍｇ；収率７３％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

[0549] （３）前記（２）で得た３－（５－フェニルメトキシカルボニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）プロパン酸（９４０ｍｇ）およびトルエン（１０ｍｌ）の混合溶液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド　ジｔｅｒｔ－ブチルアセタール（２．２ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下１２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４０／６０）で精製することにより、ベンジル　２－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロピル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－

５－カルボキシラート（６１１ｍｇ；収率５６％）を無色油状物として得た。

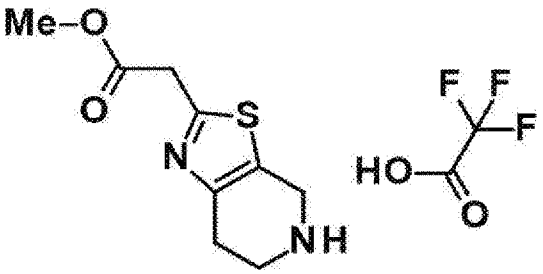
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0550] （４）前記（３）で得たベンジル　２－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロピル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（９５ｍｇ）およびメタノール（１ｍｌ）の混合物に２０％水酸化パラジウム（１５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（６２ｍｇ）を灰色油状物として得た。

[0551] 参考例３９：

メチル　２－（４，５，６，７－テトラヒドロ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）アセテート　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0552] [化111]



[0553] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　４－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（１５ｇ）およびトルエン（７０ｍｌ）の混合溶液に、ピロリジン（６．６Ｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５ｍｇ）を加え、Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋ装置を用いて８時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にメタノール（３０ｍｌ）および硫黄（２．４１ｇ）を加えた後、氷浴下でシアナミド（３．１７ｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液を滴下した。滴下完了後、氷浴下で５時間撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－アミノ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピ

リジン－５－カルボキシラート（１１．６ｇ；収率６０％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0554] （２）臭化銅（ＩＩ）（１１．９ｇ）およびＤＭＦ（４０ｍｌ）の混合物に、亜硝酸ヘキシル（６．８３ｇ）を加え、５０℃で５分撹拌した。反応混合物に前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－アミノ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（１１．３ｇ）を加え、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８３／１７）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（４．１ｇ；収率２４％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：３１９．０／３２１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0555] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－ブロモ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（１５０ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－メトキシエテン（２６６ｍｇ）、炭酸カリウム（１３０ｍｇ）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（７２ｍｇ）およびＤＭＦ（１ｍｌ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１２０℃、１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）により精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（３６ｍｇ；収率２５％）を黄色アモルファスとして得た。

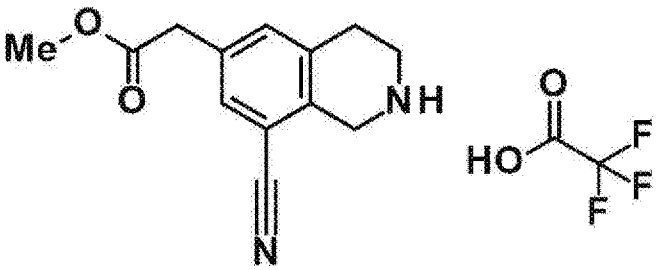
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0556] （４）前記（３）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（３４ｍｇ）およびジクロロメタン（０．５ｍｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３６ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0557] 参考例４０：

メチル　２－（８－シアノ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテート　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0558] [化112]



[0559] （１）６－ブロモ－８－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５８ｍｇ）およびジクロロメタン（１．５ｍｌ）の混合物に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７７ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝３０／７０～０／１００）により精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　６－ブロモ－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６３ｍｇ；収率７７％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．０／３４８．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0560] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　６－ブロモ－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６０ｍｇ）、

１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－メトキシエテン（９８ｍｇ）、炭酸カリウム（４８ｍｇ）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（２７ｍｇ）およびＤＭＦ（０．３５ｍｌ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１２０℃、１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）により精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　８－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３１ｍｇ；収率５３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０．１／２４２．１［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$

[0561] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　８－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３０ｍｇ）の水（１．５ｍｌ）およびジオキサン（５ｍｌ）溶液に、ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（２４ｍｇ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２‘－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（９ｍｇ）および酢酸カリウム（９ｍｇ）を加え、１００℃にて２時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝８０／２０～５０／５０）により精製することにより、２－［８－シアノ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸（２７ｍｇ；収率９７％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１７．２［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$

[0562] （４）前記（３）で得た２－［８－シアノ－２－［（２－メチルプロパン－

２－イル）オキシカルボニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸（２４ｍｇ）のメタノール（０．３ｍｌ）およびトルエン（１．２ｍｌ）溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン（１０％ヘキサン溶液）（０．３ｍｌ）を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　８－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２４ｍｇ；収率９６％）を無色アモルファスとして得た。

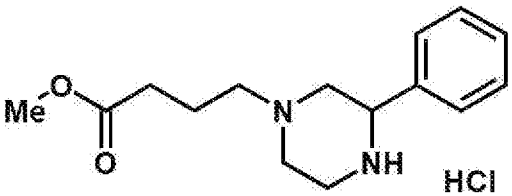
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0563] （５）前記（４）で得たｔｅｒｔ－ブチル　８－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２２ｍｇ）およびジクロロメタン（１ｍｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0564] 参考例４１：

メチル　４－（３－フェニルピペラジン－１－イル）ブタノエート塩酸塩の製造

[0565] [化113]



[0566] （１）シュウ酸ジエチル（２．３ｍｌ）を２－フェニルピペラジン（１．８４ｇ）のＴＨＦ（ｍｌ）溶液に加え、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３．２５ｇ）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール（２３ｍｌ）および水（２３ｍｌ）を加え、１０ｍｏｌ／ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１１．３ｍｌ）を加え８０℃にて１２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで

乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－フェニルピペラジン－１－カルボキシラート（１．１９５８ｇ；収率４０％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0567] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－フェニルピペラジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ）をＤＭＦ（１．９ｍｌ）に加え、４－ブロモ酪酸メチル（２０７ｍｇ）、炭酸カリウム（３１６ｍｇ）およびヨウ化カリウム（１２７ｍｇ）を順次加えて、８０℃にて５時間５分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）－２－フェニルピペラジン－１－カルボキシラート（２７０ｍｇ；収率９８％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0568] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）－２－フェニルピペラジン－１－カルボキシラート（２７０ｍｇ）をジオキサン（１．８６ｍｌ）に加え、４Ｍ塩化水素－ジオキサン溶液（１．８６ｍｌ）を加えて、室温にて４時間１０分攪拌した。反応混合物を減圧留去後、ジオキサンを加えて溶媒を減圧留去することにより、標題化合物の粗生成物を得た。

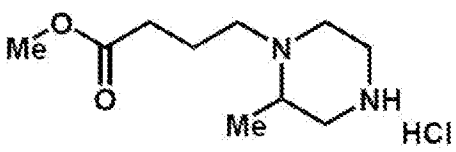
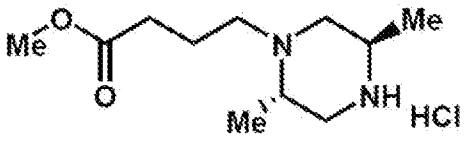
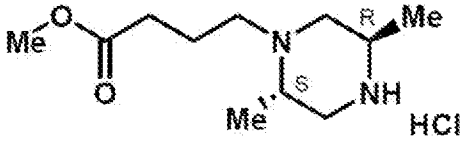
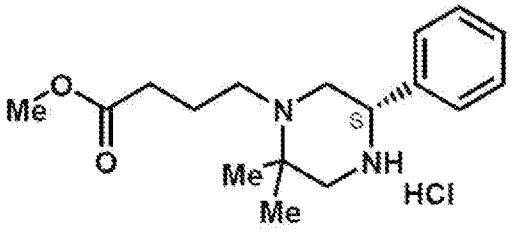
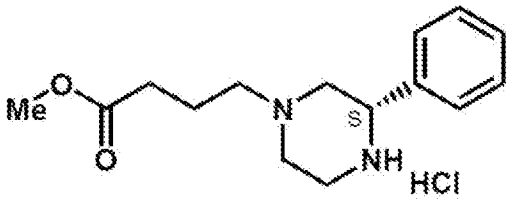
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0569] 参考例４２～４６：

対応する原料化合物を参考例４１と同様に処理することにより、下表３に記載の化合物を得た。

[0570]

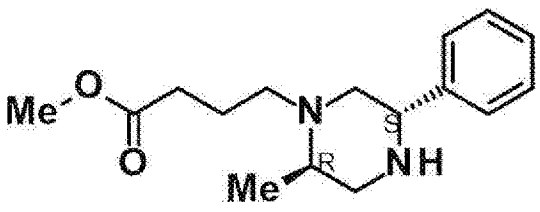
[表3]

参考例番号	構造式	機器分析データ
42		MS(ESI) m/z:201.1 [M+H]+
43	 (ラセミ体)	MS(ESI) m/z:215.2 [M+H]+
44	 (光学活性体)	
45		
46		MS(ESI) m/z:263.2 [M+H]+

[0571] 参考例４７：

メチル　４－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエートの製造

[0572] [化114]



[0573] （１）メチル　（２Ｓ）－２－（ベンジルアミノ）－２－フェニルアセテート（２．３ｇ）のＤＭＦ（２０ｍｌ）溶液に、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（５．０ｇ）、ＨＡＴＵ（１２．３ｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．６２ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で４日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～４０／６０）で精製することにより、メチル　（２Ｓ）－２－［ベンジル－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］アミノ］－２－フェニルアセテート（１．７４ｇ；収率４５．３％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５．３［Ｍ－Ｈ］⁻

[0574] （２）前記（１）で得たメチル　（２Ｓ）－２－［ベンジル－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］アミノ］－２－フェニルアセテート（１．７４ｇ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を４０℃で減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９０／１０）で精製することにより、（３Ｒ，６Ｓ）－１－ベンジル－３－メチル－６－フェニルピペラジン－２，５－ジオン（１．０ｇ；収率８３．３％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９５．１［Ｍ＋Ｈ］⁺

[0575] （３）前記（２）で得た（３Ｒ，６Ｓ）－１－ベンジル－３－メチル－６－フェニルピペラジン－２，５－ジオン（１．０ｇ）をＴＨＦ（７ｍｌ）に溶解し、ボランジメチルスルフィド（６．５９ｍｌ）を加え、反応混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、水をゆっくりと加えた後、塩酸（１ｍｏｌ／ｌ、２０ｍｌ）を加え、室温で１０分撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／ｌ）を加えて中和し、ク

ロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、メタノール（２０ｍｌ）と水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／ｌ、２０ｍｌ）を加え、反応混合物を９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）で精製することにより、（２Ｓ，５Ｒ）－１－ベンジル－５－メチル－２－フェニルピペラジン（２３１ｍｇ；収率２５．５％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0576] （４）前記（３）で得た（２Ｓ，５Ｒ）－１－ベンジル－５－メチル－２－フェニルピペラジン（２３１ｍｇ）をＤＭＦ（３ｍｌ）に溶解し、メチル　４－ブロモブタノエート（２４０ｍｇ）、炭酸カリウム（１６０ｍｇ）およびヨウ化カリウム（１５０ｍｇ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６０／４０）で精製することにより、メチル　４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－ベンジル－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエート（２７２ｍｇ；収率８５．６％）を無色油状物として得た。

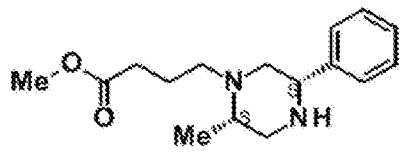
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0577] （５）前記（４）で得たメチル　４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－ベンジル－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエート（２７２ｍｇ）をメタノール（６ｍｌ）に溶解し、水酸化パラジウム－炭素（２０％、２００ｍｇ）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で１５時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を４０℃で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２０５ｍｇ）を無色油状物として得た。

[0578] 参考例４８：

対応する原料化合物を参考例４７と同様に処理することにより、下表４に記載の化合物を粗生成物として得た。

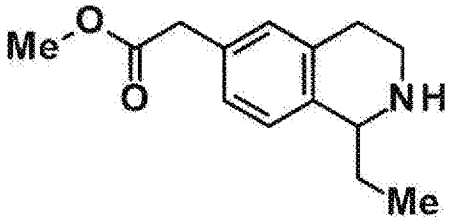
[0579] [表4]

参考例番号	構造式
４８	

[0580] 参考例４９：

メチル　２－（１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテートの製造

[0581] [化115]



[0582] （１）２－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（１．８４ｇ）のジクロロメタン溶液（２４．９９ｍｌ）に室温下、トリエチルアミン（２．８ｍｌ）を加え、氷冷下、塩化プロパノイル（０．４８ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、Ｎ－［２－（３－ブロモフェニル）エチル］プロパンアミド（１．２８ｇ；収率１００％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５６．１／２５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0583] （２）前記（１）で得たＮ－［２－（３－ブロモフェニル）エチル］プロパンアミド（１．２８０２ｇ）にポリリン酸（５ｍｌ）を加えて、外温１６０℃にて５時間攪拌した。反応液を氷水に加え、１ｍｏｌ／ｌ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ８に調整後、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、６－ブロモ－１－エチル－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．１９０１ｇ；収率１００％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３８．０／２４０．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0584] （３）前記（２）で得た６－ブロモ－１－エチル－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．１９ｇ）のメタノール（１６．６６ｍｌ）溶液を氷冷後、水素化ホウ素ナトリウム（２０８ｍｇ）を加え、３０分攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～８５／１５）で精製することにより、６－ブロモ－１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５９４ｍｇ；収率４９％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０．１／２４２．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0585] （４）前記（３）で得た６－ブロモ－１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３２５ｍｇ）のジクロロメタン（４ｍｌ）溶液に、室温下トリエチルアミン（０．３ｍｌ）およびクロロギ酸ベンジル（０．２３ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、ベンジル　６－ブロモ－１－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３６０ｍｇ；収率７１％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．１／３７６．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0586] （５）前記（４）で得たベンジル　６－ブロモ－１－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（７３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－

メトキシエテン（１．２６ｍｌ）、炭酸カリウム（５３０ｍｇ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（２４５ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１１０℃にて１時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）で精製することにより、ベンジル　１－エチル－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３６０ｍｇ；収率７１％）を黄色油状物として得た。

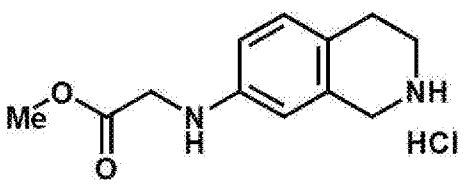
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．１［Ｍ－Ｈ］⁻

[0587] （６）前記（５）で得たベンジル　１－エチル－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５２０ｍｇ）のメタノール（４ｍｌ）溶液に室温下、水酸化パラジウム（６５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、外温６０℃にて５時間攪拌した。反応混合物を放冷後、セライトろ過し、メタノールにて洗浄後、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３３０．１ｍｇ）を黄色固体として得た。

[0588] 参考例５０：

メチル　２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルアミノ）アセテート塩酸塩の製造

[0589] [化116]



[0590] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ）のアセトニトリル溶液（２．６ｍｌ）に室温下、ジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍｌ）およびブロモ

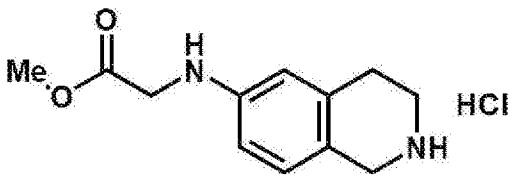
酢酸メチル（０．０９ｍｌ）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に１０％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９３／７）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　７－［（２－メトキシ－２－オキソエチル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ；収率７８％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0591] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　７－［（２－メトキシ－２－オキソエチル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１７０ｍｇ）のジクロロメタン（０．５ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（２ｍｌ）を加え、生じた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、６０℃にて減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（１２５ｍｇ）をベージュ色の固体として得た。

[0592] 参考例５１：

メチル　２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）アセテート塩酸塩の製造

[0593] [化117]



[0594] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　６－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ）のアセトニトリル溶液（２．７ｍｌ）に室温下、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍｌ）およびブロモ酢酸メチル（０．０９ｍｌ）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に

１０％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９３／７）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　６－［（２－メトキシ－２－オキソエチル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１９０ｍｇ；収率７４％）を黄色油状物として得た。

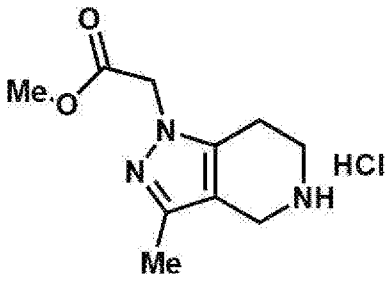
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0595] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　６－［（２－メトキシ－２－オキソエチル）アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１７０ｍｇ）のジクロロメタン（０．５ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（２ｍｌ）を加えて晶析させ、固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、６０℃にて減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（１５０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。

[0596] 参考例５２：

メチル　２－（３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アセテート塩酸塩の製造

[0597] [化118]



[0598] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－１，４，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（２００ｍｇ）のＤＭＦ溶液（２０ｍｌ）に室温下、ブロモ酢酸メチル（３．９０ｇ）、炭酸カリ

ウム（１．５ｇ）およびヨウ化カリウム（１．４ｇ）を加え、３０分間攪拌した。さらに８０℃にて１時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９５／５）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（２．６ｇ；収率１００％）（２：１の位置異性体の混合物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

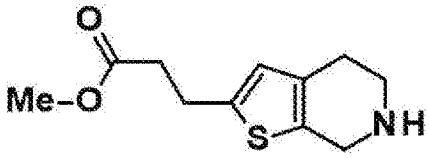
[0599] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシラート（２．６ｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、室温下、４Ｎ塩化水素－ジオキサン溶液（２０ｍｌ）加え、１時間攪拌した。反応混合物を減圧留去後、アセトニトリルを加えて晶析させ、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、生じた固体をろ取し、減圧乾燥することにより、標題化合物（１．５６ｇ；収率７６％）（２：１の位置異性体の混合物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0600] 参考例５３：

メチル　３－（４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）プロパノエートの製造

[0601] [化119]



[0602] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　２－ホルミル－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシラート（１．２５ｇ）のジクロロ

メタン（４０ｍｌ）溶液に室温下、メチル　（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（１．９ｇ）を加え、１５時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて晶析させ、固体をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～７０／３０）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（Ｅ）－３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エニル］－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシラート（１．２５ｇ；収率５４％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６７．９［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0603] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－［（Ｅ）－３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エニル］－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシラート（１．２ｇ）のメタノール（２０ｍｌ）溶液に室温下、１０％パラジウム－炭素（Ｍ）（２００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温にて３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～７０／３０）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシラート（９５６ｍｇ；収率７９％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２６．１［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$

[0604] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　２－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシラート（９５６ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、減圧乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９５／５）で精製して、目的物

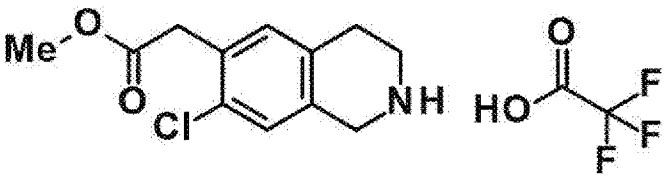
を含む画分を減圧濃縮することにより、標題化合物（６４７ｍｇ；収率９８％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0605] 参考例５４：

メチル　２－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテート　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0606] [化120]



[0607] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　６－ブロモ－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．３９３４ｇ）のＤＭＦ（８ｍｌ）溶液に、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－メトキシエテン（２．７ｍｌ）、炭酸カリウム（１１１１ｍｇ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（６００ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１１０℃にて１時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液に水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　７－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５９２．２ｍｇ；収率４３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８４．２／２８６．２［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^{+}$

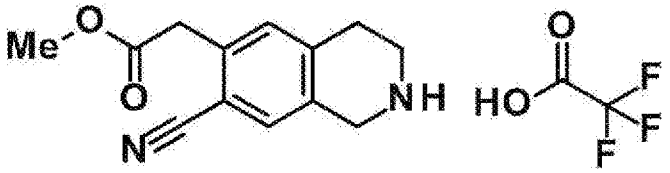
[0608] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　７－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６３．４ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（０．３ｍｌ）を加えて３０分間攪拌した。反応混合

物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（６６ｍｇ）を得た。

[0609] 参考例５５：

メチル　２－（７－シアノ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテート　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0610] [化121]



[0611] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　６－ブロモ－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．３０ｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－メトキシエテン（２．１２ｇ）、炭酸カリウム（１．０４ｇ）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（５７４ｍｇ）およびＤＭＦ（１２．５ｍｌ）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で１１０℃、１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８０／２０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　７－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４８８ｍｇ；収率３８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８３．９／２８５．９［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0612] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　７－クロロ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４８８ｍｇ）、ヘキサシアニド鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（４００ｍｇ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピル－１，１－ビフェニル）（２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（１５０ｍｇ）、酢酸カリウム（１

４０ｍｇ）、１，４－ジオキサン（１５ｍｌ）および水（４．５ｍｌ）の混合物を１０５℃で４時間撹拌した。反応混合物に、さらにヘキサシアニド鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（４００ｍｇ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピル－１，１－ビフェニル）（２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（３００ｍｇ）および酢酸カリウム（２８０ｍｇ）を追加して２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　７－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３７０ｍｇ；収率７８％）を白色固体として得た。

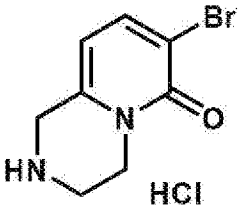
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７５．２［Ｍ－C_4H_8＋Ｈ］$^+$

[0613] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　７－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６０ｍｇ）に、ジクロロメタン（２ｍｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．２７ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（６２．５ｍｇ）を黄色固体として得た。

[0614] 参考例５６：

７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［１，２－ａ］ピラジン－６－オン塩酸塩の製造

[0615] [化122]



[0616] （１）ｔｅｒｔ－ブチル　６－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシラート（１８２ｍｇ）のジクロロメタン（１．８ｍｌ）溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（６５ｍｇ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～４０／６０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－６－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシラート（４２．２ｍｇ；収率１８％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．２／３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

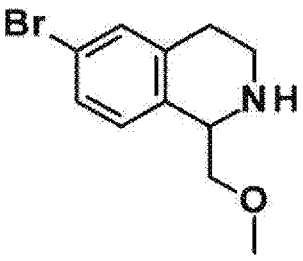
[0617] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－６－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシラート（４２．２ｍｇ）に４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（０．８ｍｌ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物（３３．２ｍｇ；収率９８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２９．０／２３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0618] 参考例５７：

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

[0619] [化123]



[0620] （１）２－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（１ｇ）、２－メトキシ酢酸（５４０ｍｇ）およびＨＡＴＵ（２．４ｇ）のジクロロメタン（１７ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（１．４ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎ塩酸および１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、Ｎ－［２－（３－ブロモフェニル）エチル］－２－メトキシアセトアミドの粗生成物（１．３６ｇ）を黄色油状物として得た。

[0621] （２）前記（１）で得たＮ－［２－（３－ブロモフェニル）エチル］－２－メトキシアセトアミドの粗生成物（１．３６ｇ）のトルエン（１７ｍｌ）溶液に酸化りん（Ｖ）を加え、１４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、６－ブロモ－１－（メトキシメチル）－３，４－ジヒドロイソキノリンの粗生成物（１．２７ｇ）を茶色油状物として得た。

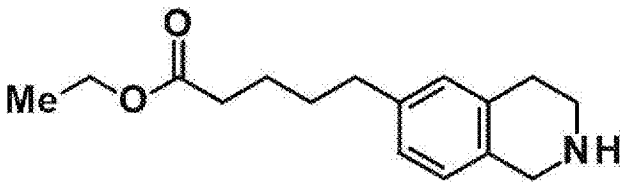
[0622] （３）前記（２）で得た６－ブロモ－１－（メトキシメチル）－３，４－ジヒドロイソキノリンの粗生成物（１．２７ｇ）のメタノール（１７ｍｌ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（７５６ｍｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～０／１００）で精製することにより、標題化合物（６４．１ｍｇ；収率５．０％）を橙色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５６．１／２５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0623] 参考例５８：

エチル　５－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ペンタノエートの製造

[0624] [化124]



[0625] （１）ベンジル　６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２

－カルボキシラート（１ｇ）、エチル　４－ペンテノエート（５５５ｍｇ）、炭酸カリウム（３９９ｍｇ）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（２２１ｍｇ）およびＤＭＦ（４．８ｍｌ）の反応混合物をマイクロウェーブ反応装置で１２０℃下、２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～８０／２０）で精製することにより、ベンジル　６－（５－エトキシ－５－オキソペント－１－エニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３０６ｍｇ；収率５４％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0626] （２）前記（１）で得たベンジル　６－（５－エトキシ－５－オキソペント－１－エニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３０６ｍｇ）にエタノール（５．２ｍｌ）および１０％パラジウム－炭素（８３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１５時間撹拌した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～２０／８０）で精製することにより、標題化合物（１５２ｍｇ；収率７５％）を無色油状物として得た。

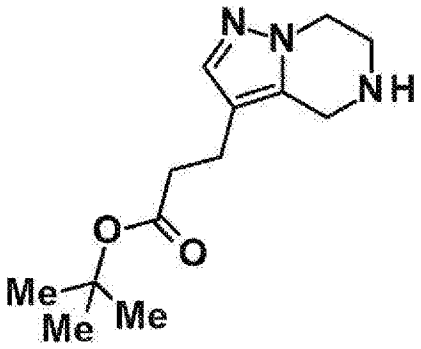
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0627] 参考例５９：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）プロパノエートの製造

[0628]

[化125]



[0629] （１）ベンジル　３－ヨード－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（３００ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍｌ）溶液に－１５℃下、２ｍｏｌ／ｌのイソプロピルマグネシウムクロリド－ＴＨＦ溶液（０．５ｍｌ）を加え、１０分間撹拌した。反応混合物にＤＭＦ（０．０９ｍｌ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液を加え、そのまま３０分間撹拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、ベンジル　３－ホルミル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（２４０ｍｇ；収率１０８％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0630] （２）ｔｅｒｔ－ブチル　ジエトキシホスホリルアセテート（２５７ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍｌ）溶液に０℃下、６０％水素化ナトリウム（１４０ｍｇ）を加えて５分間撹拌した。反応混合物に、前記（１）で得たベンジル　３－ホルミル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（２４０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～４５／５５）で精製することにより、ベンジル　３－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オ

キシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（１９０ｍｇ；収率５９％）を無色油状物として得た。

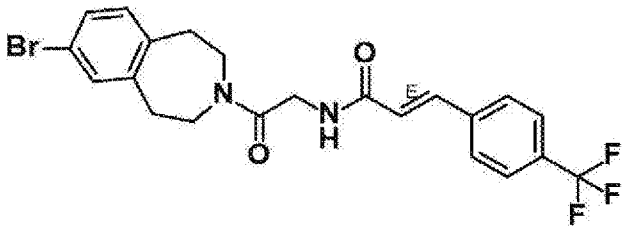
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0631] （３）前記（２）で得たベンジル　３－［（Ｅ）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－３－オキソプロプ－１－エニル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（１１７ｍｇ）にメタノール（２．５ｍｌ）および２０％水酸化パラジウム（３８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（１２５ｍｇ）を灰色固体として得た。

[0632] 参考例６０：

（Ｅ）－Ｎ－［２－（７－ブロモ－１，２，４，５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－３－イル）－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミドの製造

[0633] [化126]



[0634] ２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］酢酸（１３０ｍｇ）のＤＭＦ（２．４ｍｌ）溶液に、７－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンズアゼピン塩酸塩（１２５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５ｍｌ）およびＨＡＴＵ（１９９ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）にて精

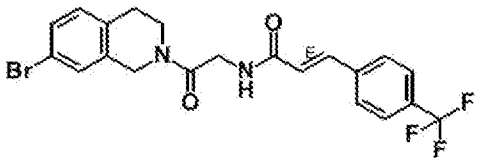
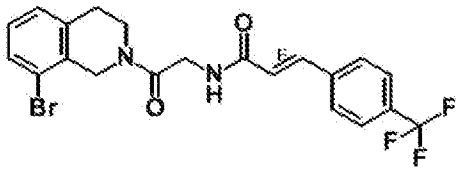
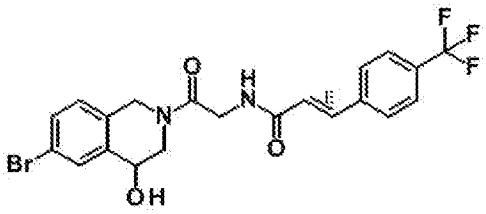
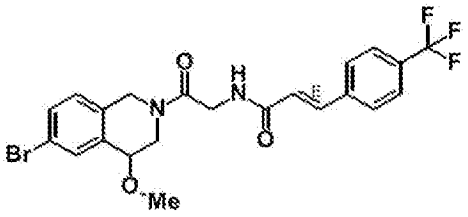
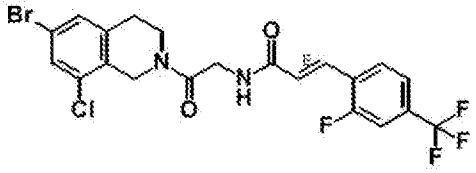
製することにより、標題化合物（１６８ｍｇ；収率７３％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

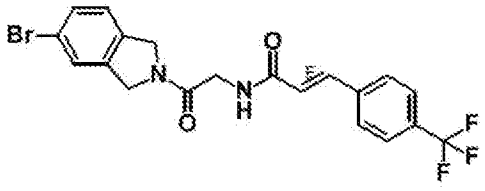
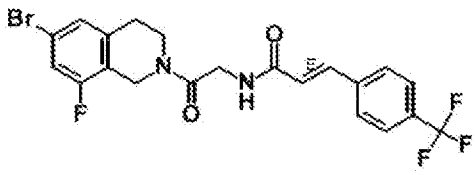
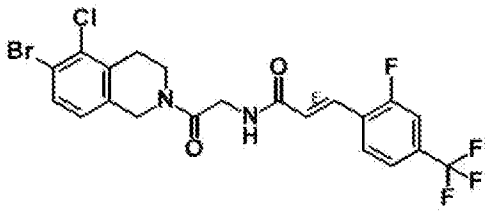
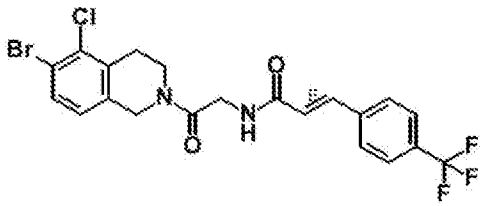
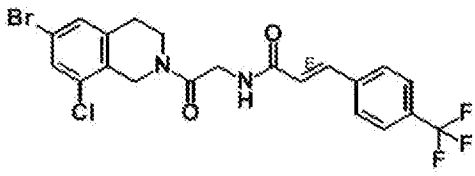
[0635] 参考例６１～９９：

対応する原料化合物を参考例６０と同様に処理することにより、下表５－１～表５－８に記載の化合物を得た。

[0636] [表5-1]

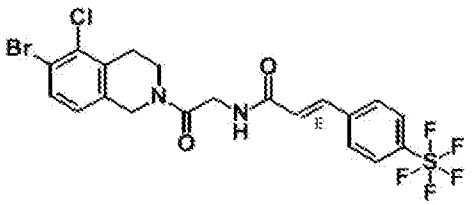
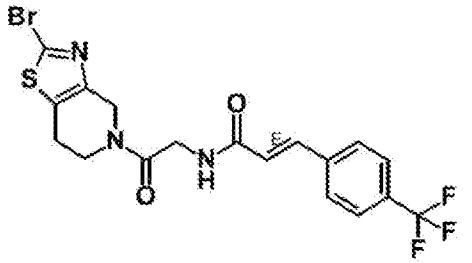
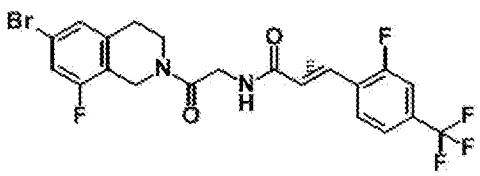
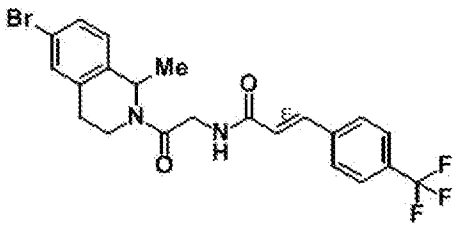
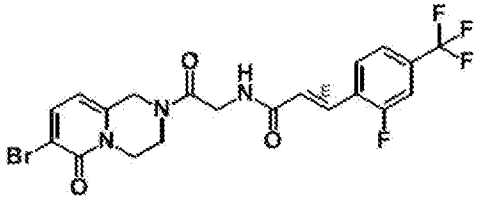
参考例番号	構造式	機器分析データ
61		MS(ESI) m/z:467.2/469.2[M+H]+
62		MS(ESI) m/z:467.2/469.2 [M+H]+
63		MS(ESI) m/z: 483.2/485.2 [M+H]+
64		MS(ESI) m/z:497.2/499.2 [M+H]+
65		MS(ESI) m/z: 519.0/521.0 [M+H]+

[0637] [表5-2]

参考例番号	構造式	機器分析データ
66		MS(ESI) m/z:453.0/455.0[M+H]+
67		MS(ESI) m/z:485.2/487.2 [M+H]+
68		MS(ESI) m/z:519.2/521.2 [M+H]+
69		MS(ESI) m/z:501.1/503.1 [M+H]+
70		MS(ESI) m/z:501.1/503.1[M+H]+

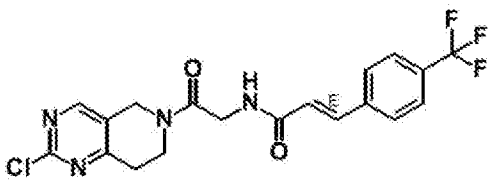
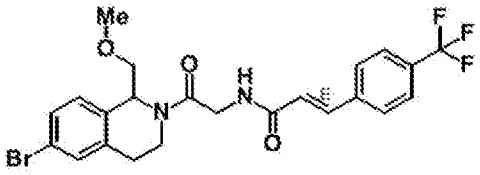
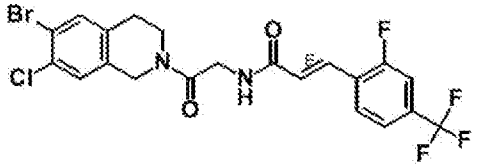
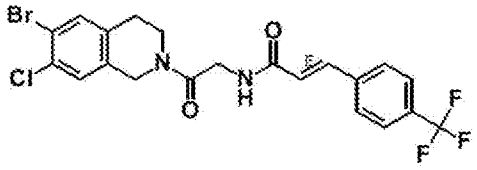
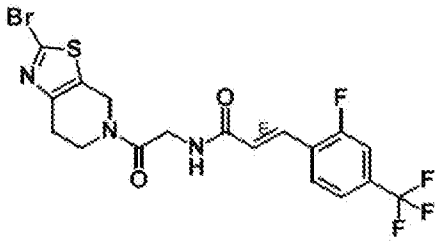
[0638]

[表5-3]

参考例番号	構造式	機器分析データ
7 1		MS(ESI) m/z:559.1/561.1 [M+H]+
7 2		MS(ESI) m/z:474.2/476.2[M+H]+
7 3		MS(ESI) m/z:503.2/505.2 [M+H]+
7 4		MS(ESI) m/z:481.1/483.2 [M+H]+
7 5		MS(ESI) m/z:502.2/504.2 [M+H]+

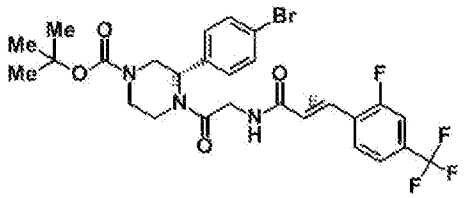
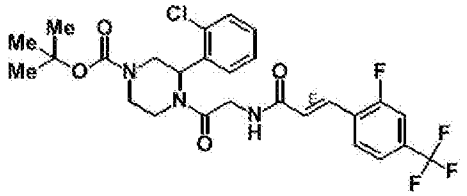
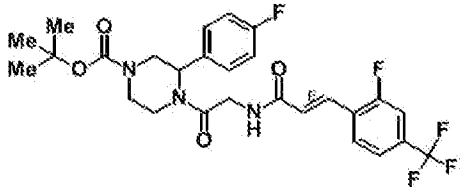
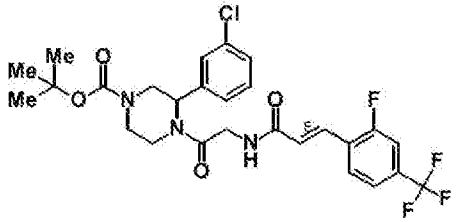
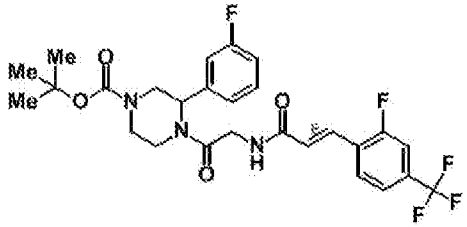
[0639]

[表5-4]

参考例番号	構造式	機器分析データ
76		MS(ESI) m/z:425.2/427.2[M+H]+
77		MS(ESI) m/z:511.2/513.2[M+H]+
78		MS(ESI) m/z:519.1/521.1/523.2 [M+H]+
79		MS(ESI) m/z:501.1/503.2/505.1 [M+H]+
80		MS(ESI) m/z:491.0/493.0[M+H]+

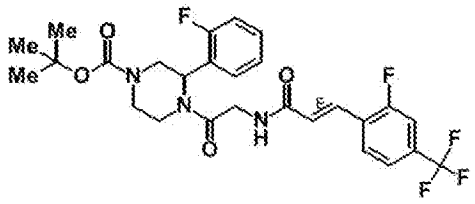
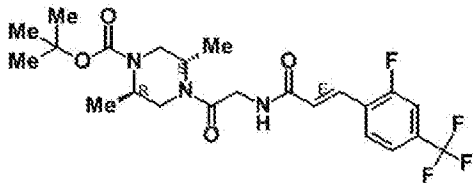
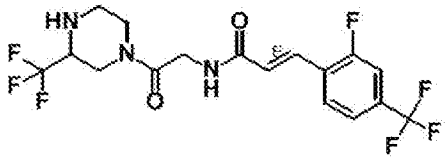
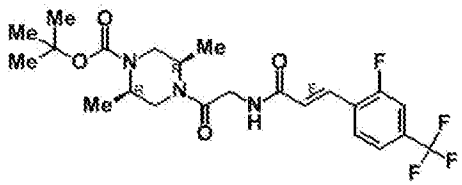
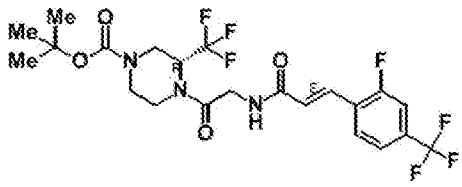
[0640]

[表5-5]

参考例番号	構造式	機器分析データ
81		MS(ESI) m/z:612.3/614.3 [M-H]-
82		MS(ESI) m/z:568.3/570.2 [M-H]-
83		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-
84		MS(ESI) m/z:568.2/570.2 [M-H]-
85		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-

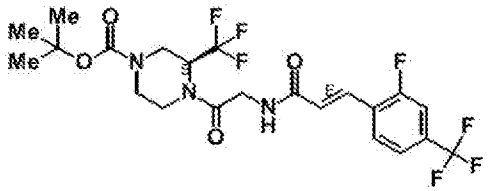
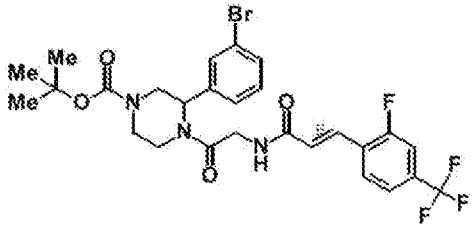
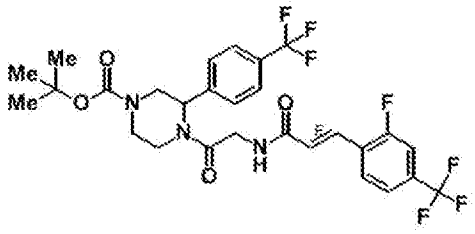
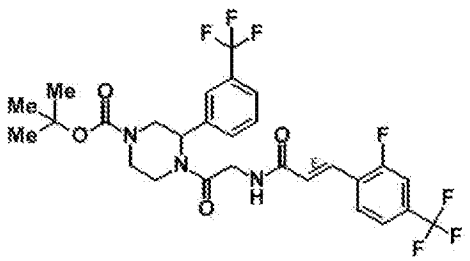
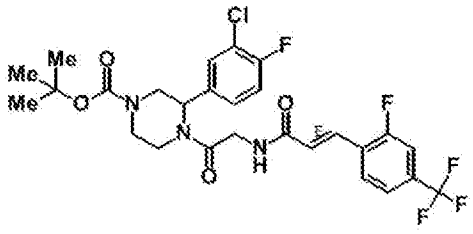
[0641]

[表5-6]

参考例番号	構造式	機器分析データ
86		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-
87		MS(ESI) m/z:488.3 [M+H]+
88		MS(ESI) m/z:426.2 [M-H]-
89		MS(ESI) m/z:488.2 [M+H]+
90		MS(ESI) m/z:526.2 [M-H]-

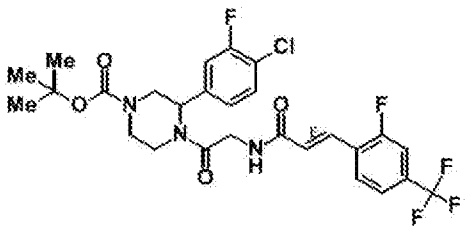
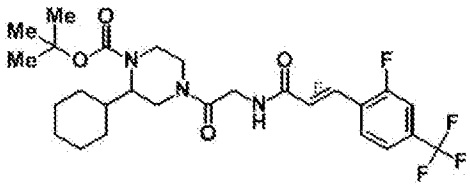
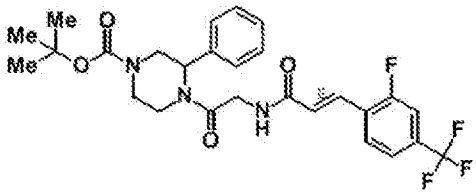
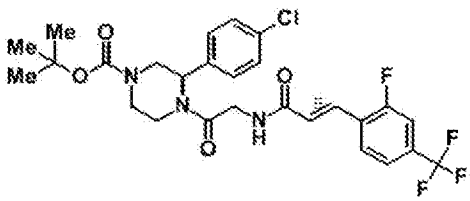
[0642]

[表5-7]

参考例番号	構造式	機器分析データ
91		MS(ESI) m/z:526.3 [M-H]-
92		MS(ESI) m/z:612.3/614.2 [M-H]-
93		MS(ESI) m/z:602.3 [M-H]-
94		MS(ESI) m/z:602.3 [M-H]-
95		MS(ESI) m/z:586.2/588.2 [M-H]-

[0643]

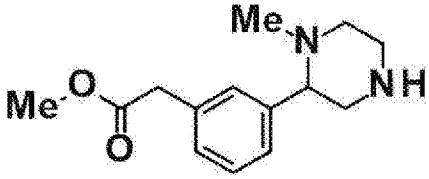
[表5-8]

参考例番号	構造式	機器分析データ
９６		MS(ESI) m/z:586.2/588.2 [M-H]-
９７		MS(ESI) m/z:540.2 [M-H]-
９８		MS(ESI) m/z:534.3 [M-H]-
９９		MS(ESI) m/z:568.3/570.3 [M-H]-

[0644] 参考例１００：

メチル　２－［３－（１－メチルピペラジン－２－イル）フェニル］アセテートの製造

[0645] [化127]



[0646] （１）ベンジル　３－（３－ブロモフェニル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（４９７ｍｇ）をＤＭＦ（４．３ｍｌ）に溶解し、１－(

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－１－メトキシエテン（０．８４５ｍｌ）および炭酸カリウム（２０１ｍｇ）を加えた後、窒素置換した。反応混合物にビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（１９７ｍｇ）を加え、マイクロ波照射下、１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４５／５５～２５／７５）で精製することにより、ベンジル　３－［３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（３７７ｍｇ；収率７７％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

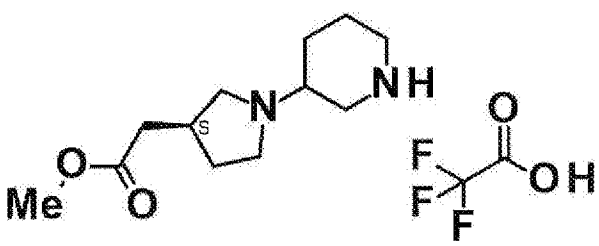
[0647] （３）前記（２）で得たベンジル　３－［３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェニル］－４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（３６８ｍｇ）をメタノール（３．２ｍｌ）に溶解し、水酸化パラジウム（３７ｍｇ）を加え、水素置換した。反応混合物を、５０℃で２時間撹拌後、反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（２３９ｍｇ；収率１００％）を黄色アモルファスとして得た。

[0648] 参考例１０１：

メチル　２－[(３Ｓ)－１－ピペリジン－３－イルピロリジン－３－イル]アセテート　ト

リフルオロ酢酸塩の製造

[0649] [化128]



[0650] （１）２－[(３Ｓ)－１－[(２－メチルプロパン－２－イル)オキシカルボニル]ピロリジン－３－イル]酢酸（３５０ｍｇ）をトルエン（１６ｍｌ）及びメタノール（４ｍｌ）の混合溶液に加え、続いて２ｍｏｌ／ｌ　ジアゾメチル（トリメチル）シラン／トルエン溶液（３ｍｌ）をゆっくり加え、室温で２時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）にて精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　(３Ｓ)－３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ピロリジン－１－カルボキシラート（３３０ｍｇ；収率８９％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４４．０［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］＋

[0651] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル　(３Ｓ)－３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ピロリジン－１－カルボキシラート（３２７ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（０．５ｍｌ）を加え２時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加え溶媒を減圧留去し、メチル　２－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］アセテート　トリフルオロ酢酸塩の粗生成物を得た。得られた粗生成物に１，２－ジクロロエタン（７ｍｌ）を加え、続いてｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（２６８ｍｇ）およびＮ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３ｍＬ）を順次加え、室温にて攪拌した。反応混合物が溶液になったのを確認後、酢酸（０．３ｍｌ）およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（５６９ｍｇ）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、クロロホルムを加えて抽出、溶媒を留去し得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）にて精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（３Ｓ）－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２１７ｍｇ；収率４９％）を薄黄色アモルファスとして得た。

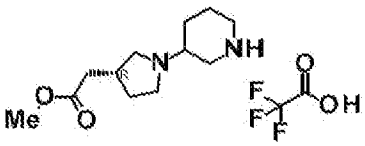
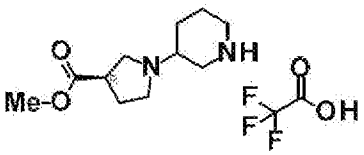
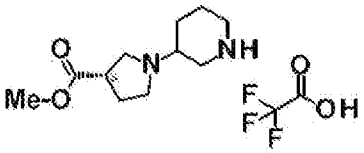
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0652] （３）前記（２）で得たｔｅｒｔ－ブチル　３－［（３Ｓ）－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２１４ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍｌ）溶液に、室温下トリフルオロ酢酸（０．５ｍｌ）を加え２時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加え溶媒を減圧留去することにより、標題化合物（２２３．１ｍｇ）を黄色アモルファスとして得た。

[0653] 参考例１０２～１０４：

対応する原料化合物を参考例１０１と同様に処理することにより、下表６に記載する化合物の粗生成物を得た。

[0654] [表6]

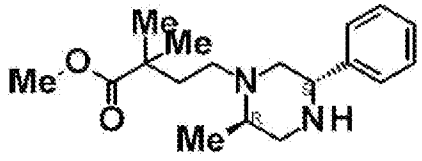
参考例番号	構造式
１０２	
１０３	
１０４	

[0655] 参考例１０５：

対応する原料化合物を参考例４７と同様に処理することにより、下表７に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0656]

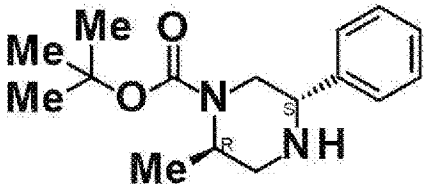
[表7]

参考例番号	構造式
１０５	

[0657] 参考例１０６：

ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ,５Ｓ)－２－メチル－５－フェニル－ピペラジン－１－カルボキシレートの製造

[0658] [化129]



[0659] （１）（２Ｓ，５Ｒ）－１－ベンジル－５－メチル－２－フェニルピペラジン（９９０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１９ｍｌ）に室温下、トリエチルアミン（０．７８ｍｌ）および二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（２１７ｍｇ）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～８０／２０）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ,５Ｓ)－４－ベンジル－２－メチル－５－フェニル－ピペラジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ；収率９５％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．２［Ｍ＋Ｈ-］$^{+}$

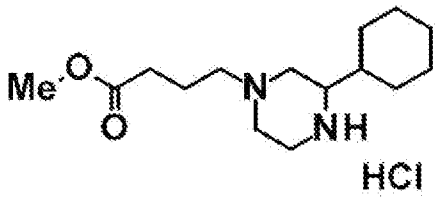
[0660] （２）前記（１）で得たｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ,５Ｓ)－４－ベンジル－２－メチル－５－フェニル－ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、室温下、水酸化パラジウム（２１０ｍｇ）を加え水素雰囲気下４時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、クロロホルムで洗いこんだ。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物

の粗生成物（２６４ｍｇ）を得た。

[0661] 参考例１０７：

対応する原料化合物を参考例４１と同様に処理することにより、下表８に記載の化合物を得た。

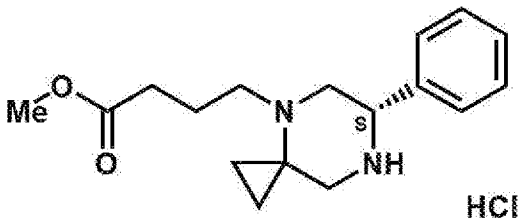
[0662] [表8]

参考例番号	構造式
１０７	

[0663] 参考例１０８：

メチル　４－[(６Ｓ)－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－４－イル]ブタノエート　塩酸塩の製造

[0664] [化130]



[0665] （１）メチル　（２Ｓ）－２－アミノ－２－フェニルアセテート　塩酸塩（４．２ｇ）のＤＭＦ（６０ｍｌ）溶液に、１－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸（５．０ｇ）、ＨＡＴＵ（９．５ｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．０３ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～２０／８０）で精製することにより、メチル　（２Ｓ）－２－フェニル－［［１－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）シクロプロパンカルボニル］アミノ］アセテート（７．３３ｇ；収率９２％）を白色固

体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[0666] （２）前記（１）で得たメチル　（２Ｓ）－２－フェニル－［［１－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）シクロプロパンカルボニル］アミノ］アセテート（７．３３ｇ）をＴＨＦ（８０ｍＩ）に溶解し、パラジウム炭素（１．０ｇ）を加え、水素雰囲気下、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を４０℃で減圧濃縮することにより、メチル　（２Ｓ）－２－[(１-アミノシクロプロパンカルボニル)アミノ]－２－フェニルアセテート（４．８ｇ）を粗生成物として得た。

[0667] （３）前記（２）で得たメチル　（２Ｓ）－２－[(１-アミノシクロプロパンカルボニル)アミノ]－２－フェニルアセテート（４．８ｇ）をトルエン（２５ｍＩ）に溶解し、２－ブタノール（５０ｍＩ）およびジイソプロピルエチルアミン（５．０ｇ）を加え、反応混合物を１１０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮することにより、（６Ｓ）－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－５，８－ジオン（２．６１ｇ；収率６３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１７．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0668] （４）前記（３）で得た（６Ｓ）－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－５，８－ジオン（２３１ｍｇ）をＴＨＦ（１２ｍＩ）に溶解させ、ボランジメチルスルフィド（１２ｍＩ）を加え、反応混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、水をゆっくりと加えた後、塩酸（１ｍｏＩ／Ｉ、７５ｍＩ）を加え、室温で１０分撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏＩ／Ｉ）を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、メタノール（６３ｍＩ）と水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏＩ／Ｉ、３０ｍＩ）を加え、反応混合物を９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル＝０／１００～５／９５）で精製することにより、（６Ｓ）－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン（１．２５ｇ；収率５５％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８９．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0669] （５）前記（４）で得た(６Ｓ)－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン（１．２５ｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解し、０℃でトリエチルアミン（０．９３ｍｌ）および二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（１．５ｇ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を４０℃で減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６０／４０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ)－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－７－カルボキシレート（１．３７ｇ）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８９．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[0670] （６）前記（５）で得たｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ)－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、メチル ４－オキソブタノエート（３００ｍｇ）、酢酸（０．１ｍｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４８０ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、１０分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ)－４－(４－メトキシ－４－オキソブチル)－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－７－カルボキシレート（６３８ｍｇ；収率９５％）を白色固体として得た。

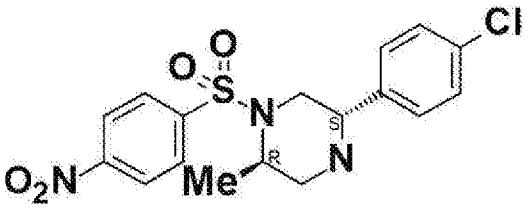
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．８［Ｍ＋Ｈ］＋

[0671] （７）前記（６）で得たｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）－６－フェニル－４，７－ジアザスピロ[２．５]オクタン－７－カルボキシレート（６３８ｍｇ）をメタノール（６ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素－ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／ｌ；６ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物（５３３．５ｍｇ；収率９９％）を白色固体として得た。

[0672] 参考例１０９：

（２Ｒ，５Ｓ）－５－（４－クロロフェニル）－２－メチル－１－（４－ニトロフェニル）スルホニルピペラジンの製造

[0673] [化131]



[0674] （１）（Ｓ）－２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタノール（１．００ｇ）のアセトニトリル（１８ｍｌ）溶液に、（２Ｒ）－２－メチル－１－［（４－ニトロフェニル）スルホニル］アジリジン（１．４１ｇ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／８０～０／１００）で精製することにより、Ｎ－［（２Ｒ）－１－［［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］アミノ］プロパン－２－イル］－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（２．１３ｇ；収率８８％）を淡黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．１／４１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0675] （２）前記（１）で得たＮ－［（２Ｒ）－１－［［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］アミノ］プロパン－２－イル］－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（１．８１ｇ）のＴＨＦ（８８ｍｌ）溶液に、トリフェニルホスフィン（２．２９ｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプ

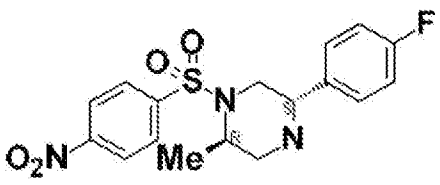
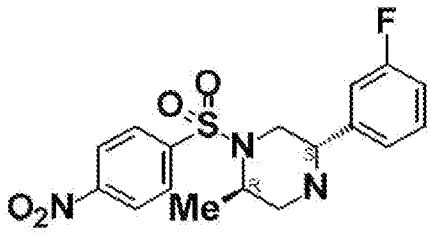
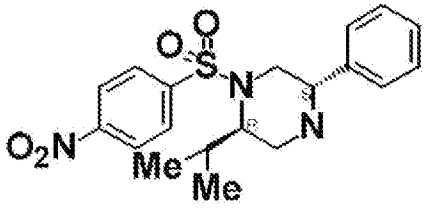
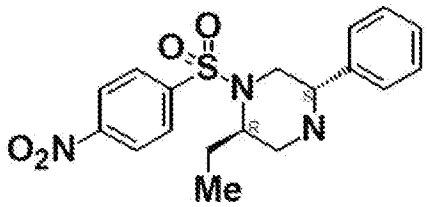
ロピル（４０％トルエン溶液；約１．９ｍｏｌ/Ｌ）（３．５ｍｌ）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～０／１００）で精製することにより、標題化合物（１．２３ｇ；収率７１％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１／３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0676] 参考例１１０～１１３：

対応する原料化合物を参考例１０９と同様に処理することにより、下表９に記載の化合物を粗生成物として得た。

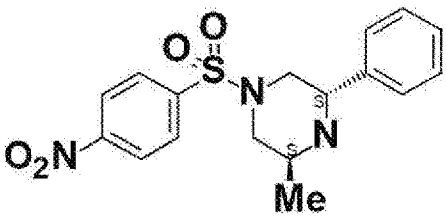
[0677] [表9]

参考例番号	構造式
１１０	
１１１	
１１２	
１１３	

[0678] 参考例１１４：

（３Ｓ,５Ｓ)－３－メチル－１－(４－ニトロフェニル)スルホニル－５－フェニルピペラジンの製造

[0679] [化132]



[0680] （１）（２Ｒ)－１－(４－ニトロフェニル)スルホニル－２－フェニルアジリジン（３．５ｇ）のアセトニトリル（３５ｍｌ）溶液に、過塩素酸リチウム（３７１ｍｇ）を添加した。続けて(２Ｓ)－２－アミノプロパン－１－オール（０．８７ｇ）を加え、アセトニトリル（１０ｍｌ）で洗いこんだ。反応液を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝１００／０～９７／３）で精製することにより、N-[(２Ｓ)－２－[[(１Ｓ)－２－ヒドロキシ－１－メチルエチル]アミノ]－２－フェニルエチル]－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（２．４９ｇ；収率９３％）を淡黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0681] （２）前記（１）で得たN-[(２Ｓ)－２－[[(１Ｓ)－２－ヒドロキシ－１－メチルエチル]アミノ]－２－フェニルエチル]－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（１．９７ｇ）のＴＨＦ（２０ｍｌ）溶液に、トリフェニルホスフィン（１．６６ｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（４０％トルエン溶液；約１．９ｍｏｌ／ｌ）（１．２ｍｌ）を加え、混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル（１０ｍｌ）を加え５０℃水浴で加熱し溶液とした。トリフェニルホスフィンオキシドの種晶（約２ｍｇ）を添加し、１０分間室温で攪拌した。反応懸濁液を桐山ろうと（φ40, NO5B）にてろ過し、ジイソプロピルエーテル(１５ｍｌ)で

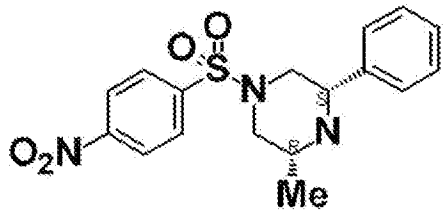
洗浄した。ろ液を濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～３４／６６）で精製することにより、標題化合物（３９９ｍｇ；収率２３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0682] 参考例１１５：

対応する原料化合物を参考例１１４と同様に処理することにより、下表１０に記載の化合物を粗生成物として得た。

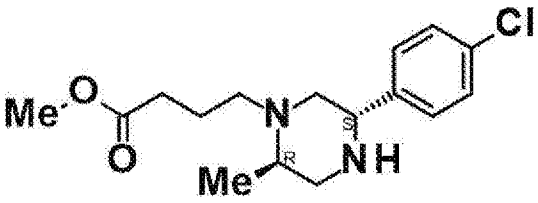
[0683] [表10]

参考例番号	構造式
１１５	

[0684] 参考例１１６：

メチル　４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタノエートの製造

[0685] [化133]



[0686] （１）(Ｓ)－２－アミノ－２－(４－クロロフェニル)エタノール（２．８ｇ）をＴＨＦ（５０ｍｌ）に溶解させ、２,４－ジメトキシベンズアルデヒド（２．８５ｇ）、酢酸（０．９４ｍｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．５ｇ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム、水を加え、炭酸カリウムをｐＨが９程度になるまで加えた。クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～４０／６０）で精製することにより、（２Ｓ）－２－（４-クロロフェニル）－２－[（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ]エタノール（４．３７ｇ；収率８３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２．１／３２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0687] （２）前記（１）で得た、（２Ｓ）－２－（４-クロロフェニル）－２－[（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ]エタノール（４．２７ｇ）のアセトニトリル（４０ｍｌ）溶液に、（Ｒ）－２－メチル－１－［（４－ニトロフェニル）スルホニル］アジリジン（３．２１ｇ）を加え、６０℃で７時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）で精製することにより、Ｎ－[（２Ｒ）－１－[[（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル]－[（２，４－ジメトキシフェニル）メチル]アミノ]プロパン－２－イル]－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（７．００ｇ；収率９４％）を淡黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６４．２／５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0688] （３）前記（２）で得たＮ－[（２Ｒ）－１－[[（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル]－[（２，４－ジメトキシフェニル）メチル]アミノ]プロパン－２－イル]－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（４．２７ｇ）のＴＨＦ（４０ｍｌ）溶液に、トリフェニルホスフィン（３．４９ｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（４０％トルエン溶液；約１．９ｍｏｌ／ｌ）（６．１ｍｌ）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６０／４０）で精製することにより、（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－１－[（２，４－ジメトキシフェニル）メチル]－５－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニルピペラジン（４．００ｇ；収率８３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４６．２／５４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0689] （４）前記（３）で得た(２Ｓ,５Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－１－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－５－メチル－４－(４－ニトロフェニル)スルホニルピペラジン（４．００ｇ）のメタノール（７３ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（５．０７ｇ）、チオグリコール酸（１．２８ｍｌ）を加え、混合物を６０℃にて２時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～５０／５０）で精製することにより、(２Ｓ,５Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－１－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－５－メチルピペラジン（１．８５ｇ；収率７０％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．２／３６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0690] （５）前記（４）で得た(２Ｓ,５Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－１－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－５－メチルピペラジン（３５０ｍｇ）をＤＭＦ（２．４ｍｌ）に溶解し、メチル　４－ブロモブタノエート（０．１８ｍｌ）、炭酸カリウム（４０２ｍｇ）およびヨウ化ナトリウム（１４５ｍｇ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間３０分撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～４０／６０）で精製することにより、メチル　４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタノエート（４

３８ｍｇ；収率９８％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．４／４６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0691] （６）前記（５）で得たメチル ４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[(

２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブ

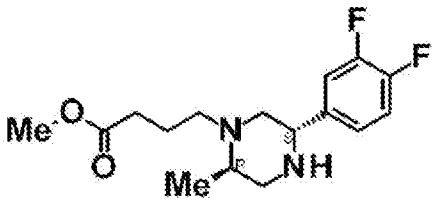
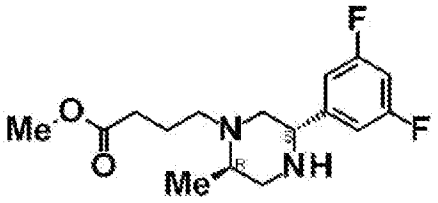
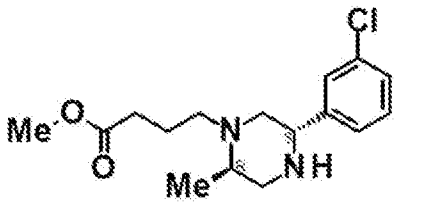
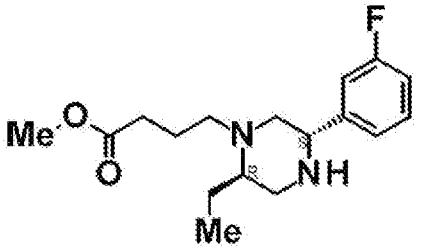
タノエート（４３０ｍｇ）をトリフルオロ酢酸（３．７ｍｌ）に溶解させ、ミリＱ水（１．９ｍｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、炭酸カリウムを添加してｐＨ９程度に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６０／４０）で精製することにより、標題化合物（７９．５ｍｇ；収率２７％）を無色粘性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．２／３１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0692] 参考例１１７～１２４：

対応する原料化合物を参考例１１６と同様に処理することにより、下表１１－１～表１１－２に記載の化合物を粗生成物として得た。

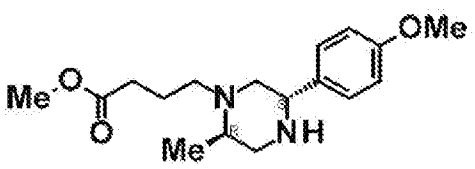
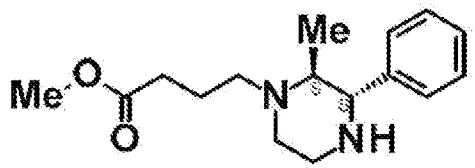
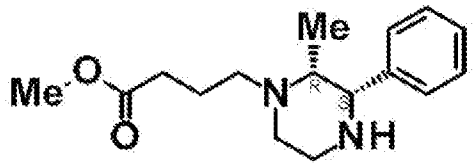
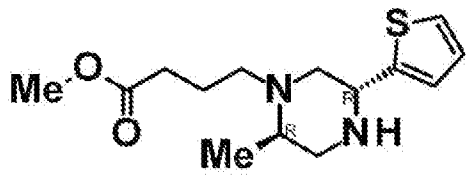
[0693]

[表11-1]

参考例番号	構造式
117	
118	
119	
120	

[0694]

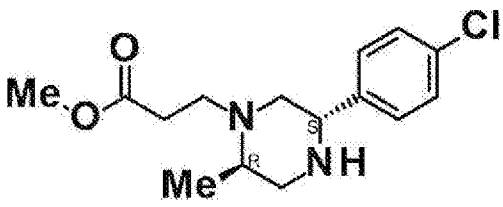
[表11-2]

参考例番号	構造式
１２１	
１２２	
１２３	
１２４	

[0695] 参考例１２５：

メチル　３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパノエートの製造

[0696] [化134]



[0697] （１）(２Ｓ,５Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－１－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－５－メチルピペラジン（３５０ｍｇ）をジクロロメタン（５．０ｍｌ）に溶解し、メチル　３－オキソプロパノエート（３００ｍｇ

）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．０３ｇ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。メチル　３－オキソプロパノエート（１５０ｍｇ）を再度加えた後、反応液を２時間３０分攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５～７０／４０）で精製することにより、メチル　３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパノエート（３９４．９ｍｇ；収率９１％）を黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４７．４／４４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0698] （２）前記（１）で得たメチル ３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパノエート（４３０ｍｇ）をトリフルオロ酢酸（３．５ｍｌ）に溶解し、ミリＱ水（０．１８ｍｌ）を加えた。反応混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して中和した。クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６０／４０）で精製することにより、標題化合物（２１７．４ｍｇ；収率８４％）を無色粘性油状物として得た。

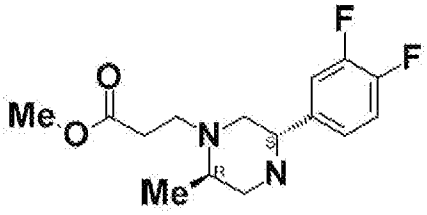
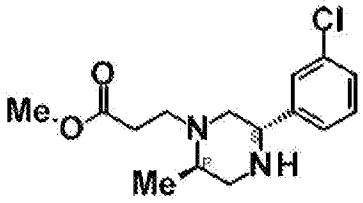
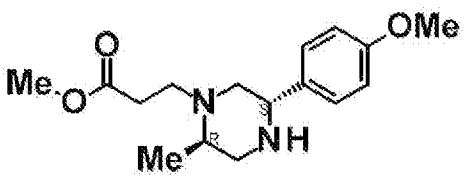
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９７．２／２９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0699] 参考例１２６～１２８：

対応する原料化合物を参考例１２５と同様に処理することにより、下表１２に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0700]

[表12]

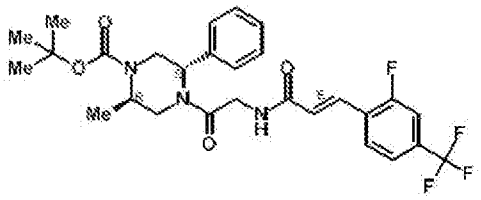
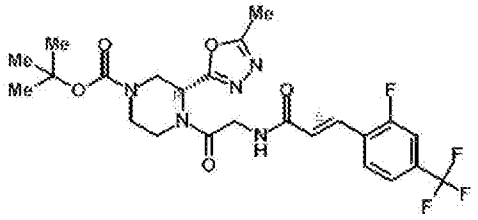
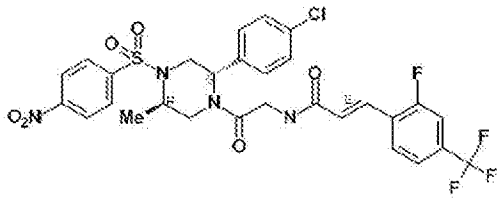
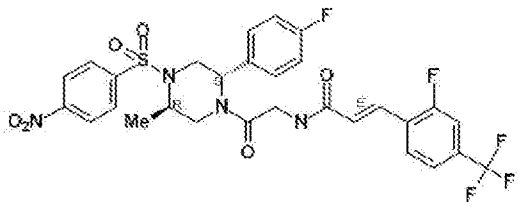
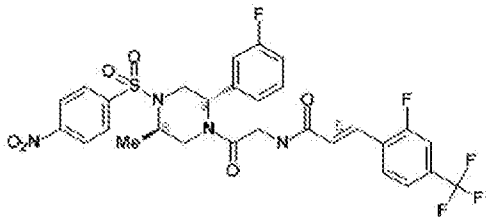
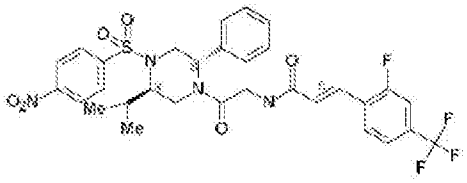
参考例番号	構造式
１２６	
１２７	
１２８	

[0701] 参考例１２９～１３５：

対応する原料化合物を参考例６０と同様に処理することにより、下表１３－１～表１３－２に記載の化合物を得た。

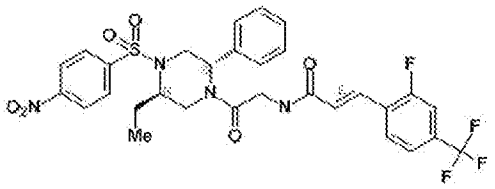
[0702]

[表13-1]

参考例番号	構造式	機器分析データ
１２９		MS(ESI) m/z: 550.3[M+H]+
１３０		MS(ESI) m/z: 542.2[M+H]+
１３１		MS(ESI) m/z: 669.2/671.2[M+H]+
１３２		MS(ESI) m/z: 653.2[M+H]+
１３３		MS(ESI) m/z: 653.2[M+H]+
１３４		MS(ESI) m/z: 663.3[M+H]+

[0703]

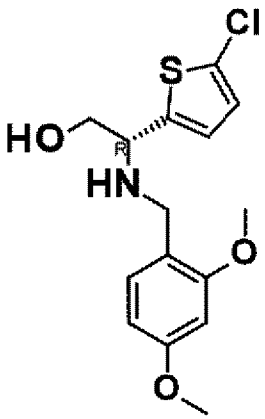
[表13-2]

参考例番号	構造式	機器分析データ
１３５		MS(ESI) m/z: 649.2[M+H]+

[0704] 参考例１３６：

メチル （２Ｒ）－２－（５－クロロ－２－チエニル）－２－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノエタノールの製造

[0705] [化135]



[0706] （１）（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（２－チエニル）酢酸（１．０ｇ）をメタノール（１０ｍｌ）とトルエン（４０ｍｌ）に溶解させ、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（７．０ｍｌ，０．６ｍｏｌ／ｌヘキサン溶液）をゆっくり加えて室温にて２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）で精製することにより、メチル（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（２－チエニル）酢酸（１．０ｇ；収率９７％）を無色粘性油状物として得た。

[0707] （２）前記（１）で得た（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（２－チエニル）酢酸メチル（４００ｍｇ）のジクロロメタン（７．５ｍｌ）溶液に、Ｎ－クロロコハク酸イミド（２３５ｍｇ）を加え、室

温で２時間撹拌した。Ｎ－クロロコハク酸イミド（２３５ｍｇ）を再度添加して室温にて終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）で精製することにより、（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－２－（５－クロロ－２－チエニル）酢酸（２３５ｍｇ；収率５２％）を無色粘性油状物として得た。

[0708] （３）エタノール（２．７ｍｌ）、塩化リチウム（８４ｍｇ）および水素化ホウ素ナトリウム（７５ｍｇ）の混合物に前記（２）で得た(２Ｒ)－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－(５－クロロ－２－チエニル)酢酸（２３２ｍｇ）のＴＨＦ（２．７ｍｌ）溶液を加え、混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水を添加して、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～４０／６０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［(１Ｒ)－１－(５－クロロ－２－チエニル)－２－ヒドロキシエチル］カーバメート（１８８ｍｇ；収率８９％）を無色固体として得た。

[0709] （４）前記（３）で得たｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［(１Ｒ)－１－(５－クロロ－２－チエニル)－２－ヒドロキシエチル］カーバメート（１８５ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．５ｍｌ）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物にトルエンを加えて、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを添加して、析出した固体をろ取することにより、(２Ｒ)－２－アミノ－２－(５－クロロ－２－チエニル)エタノール（１９４ｍｇ；収率９９％）を薄黄色固体として得た。

[0710] （５）前記（４）で得た(２Ｒ)－２－アミノ－２－(５－クロロ－２－チエニル)エタノール（１９１ｍｇ）をＴＨＦ（４．０ｍｌ）に溶解し、２，４－ジメトキシベンズアルデヒド（１０８ｍｇ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍｌ）を加えて１分撹拌した。さらに反応液に酢酸（０．１ｍｌ

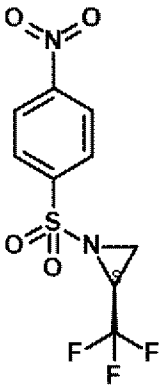
）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８０ｍｇ）を添加して室温で３時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～３４／６６）で精製することにより、標題化合物（７８ｍｇ；収率３６％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．２／３３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0711] 参考例１３７：

（２Ｓ）－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－２－（トリフルオロメチル）アジリジンの製造

[0712] [化136]



[0713] （１）（２Ｓ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロ－プロパン－１－オール塩酸塩（７５０ｍｇ）をピリジン（１．５ｍｌ）とアセトニトリル（１０ｍｌ）に溶解させ３０分攪拌した。反応液に４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（２．３ｇ）を加えた後、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和クエン酸水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、乾燥・減圧濃縮した。得られた残渣を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、４－ニトロ－Ｎ－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］ベンゼンスルホンアミド（８４３ｍｇ；収率５９％）を無色固体として得た。

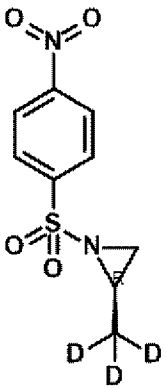
[0714] （２）前記（１）で得た４－ニトロ－Ｎ－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフ

ルオロ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］ベンゼンスルホンアミド（８４３ｍｇ）のＴＨＦ（６．０ｍｌ）溶液に、トリフェニルホスフィン（７７４ｍｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．９ｍｏｌ／ｌ，ＴＨＦ溶液）（１．４ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、標題化合物（３９５ｍｇ；収率４９％）を無色固体として得た。

[0715] 参考例１３８：

（２Ｒ）－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－２－（トリデューテリオメチル）アジリジンの製造

[0716] [化137]



[0717] （１）Ｄ－アラニン－３，３，３－Ｄ３（１．０ｇ）を１，４－ジオキサン（３３．０ｍｌ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３３ｍｌ）と二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（２．８ｇ）を添加して室温で２４時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを添加して洗浄後、水層に酢酸エチルを添加し、抽出した。有機層を乾燥・減圧濃縮することにより、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン酸（１．９ｇ；収率９０％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９１．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0718] （２）前記（１）で得た（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン酸（１．９ｇ）のＴＨＦ（６．６ｍｌ）溶液を０℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体（１．

０ｍｏｌ／ｌ，ＴＨＦ溶液）（２０ｍｌ）を加え、室温で３時間３０分撹拌した。反応液を水浴につけて水を添加したのち、酢酸エチルと飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）で精製することにより、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリデューテリオ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］カーバメート（８５３ｍｇ；収率４９％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0719] （３）ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリデューテリオ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］カーバメート（８５３ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１２ｍｌ）と４Ｎ塩酸（１，４－ジオキサン溶液）（１２ｍｌ）に溶解させ１時間攪拌した。メタノール（６ｍｌ）添加した後、さらに室温で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン－１－オール塩酸塩（５５６ｍｇ；収率９８％）を無色固体として得た。

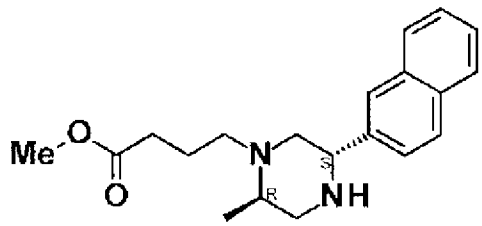
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0720] （４）（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン－１－オール塩酸塩（５５２ｍｇ）をピリジン（１．２ｍｌ）とアセトニトリル（３．２ｍｌ）に溶解させて、氷冷下、トリエチルアミン（１．０ｍｌ）を添加して３０分撹拌した。続いて、反応液に４－ニトロベンゼンスルホニルクロライド（２．４ｇ）を加えた後、氷冷下で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍｌ）と水（５０ｍｌ）を加えた後、１Ｎクエン酸水（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層に水（５０ｍｌ）を添加した後、イソプロピルアミン（１．４ｍｌ）を添加して１時間撹拌した。反応液に１Ｎクエン酸水（３０ｍｌ）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎクエン酸水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮することにより、標題化合物（９９９ｍｇ；収率８５％）を薄黄色固体として得た。

[0721] 参考例１３９：

対応する原料化合物を参考例１１６と同様に処理することにより、下表１４に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0722] [表14]

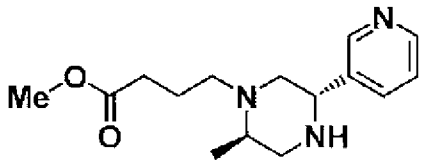
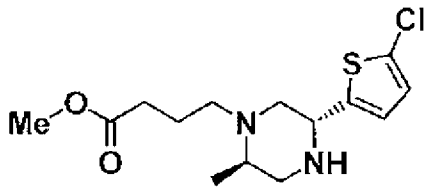
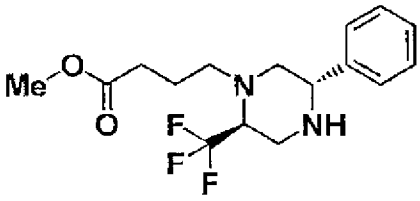
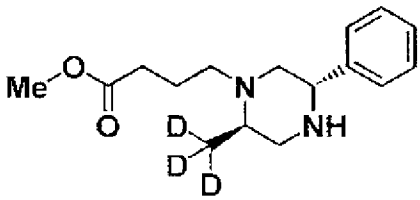
参考例番号	構造式
１３９	

[0723] 参考例１４０～１４３：

対応する原料化合物を参考例１２５と同様に処理することにより、下表１５に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0724]

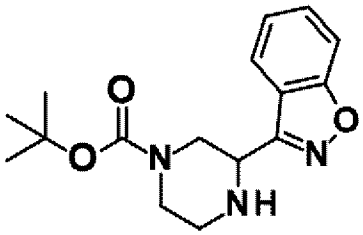
[表15]

参考例番号	構造式
１４０	
１４１	
１４２	
１４３	

[0725] 参考例１４４：

ｔｅｒｔ-ブチル　３－（１，２－ベンゾキサゾール－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの製造

[0726] [化138]



[0727] （１）ブチルマグネシウムクロリド（５３０ｍｌ：２ｍｏｌ／ｌ）を０℃に冷却し、イソプロピルアミン（１０８ｇ）を添加して５０℃で２時間攪拌し

た。再度０℃に冷却後、メチル　ベンゾ［Ｄ］イソキサゾール－３－カルボン酸（３１．３ｇ）とクロロ酢酸（５１ｇ）のＴＨＦ溶液を添加して、室温に昇温して終夜攪拌した。１Ｎ塩酸と酢酸エチルを加えた後、酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥・減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、１－（１，２－ベンゾキサゾール－３－イル）－２－クロロ－エタノン（３１．３ｇ；収率９１％）を得た。

[0728] （２）１－（１，２－ベンゾキサゾール－３－イル）－２－クロロ－エタノン（５００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．８ｍｌ）に溶解させ、０℃に冷却後、そこにエチレンジアミン（０．８５ｍｌ）の１，４－ジオキサン（１．８ｍｌ）溶液を添加して室温で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にメタノール（１０．７ｍｌ）および水（０．５ｍｌ）を加えた後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（４８４ｍｇ）を添加して、室温にて５時間攪拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸を加え、１０分攪拌した後、炭酸カリウムを添加してクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル＝０／１００～５／９５）で精製することにより、３－ピペラジン－２－イル－１，２－ベンゾオキサゾール（２０９ｍｇ；収率４０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

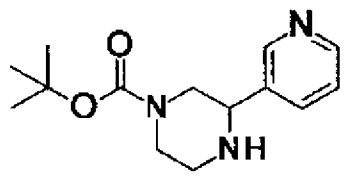
[0729] （３）前記（１）で得た３－ピペラジン－２－イル－１，２－ベンゾオキサゾール（２０９ｍｇ）のジクロロメタン（４．０ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．４２ｍｌ）、および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２３３ｍｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）で精製することにより、標題化合物（１６８．８ｍｇ；収率５５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0730] 参考例１４５：

対応する原料化合物を参考例１１６と同様に処理することにより、下表１６に記載の化合物を得た。

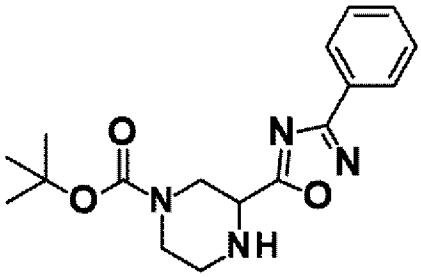
[0731] [表16]

参考例番号	構造式
１４５	

[0732] 参考例１４６：

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

[0733] [化139]



[0734] （１）Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ３－メチル　ピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（５．０ｇ）を１，４－ジオキサン（２０．５ｍｌ）に溶解させ、０℃に冷却後、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２２．５ｍｌ）および二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（５．４ｇ）を添加して室温で２０時間撹拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルおよび水を加えて洗浄した。水層に酢酸エチルおよび１Ｎ塩酸を加えた後、抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮することにより、１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（４．４ｇ；収率６５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．４［Ｍ－Ｈ］⁻

[0735] （２）前記（１）で得た１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（２．５ｇ）のＤＭＦ（３０ｍｌ）溶液に、１-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-１Ｈ-ベンゾトリアゾリウム　３-オキシドテトラフルオロボラートトリエチルアミン（２．４ｇ）、ＨＯＢｔ（２０５ｍｇ）、トリエチルアミン（６．５５ｍｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．１ｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を１１０℃まで加温し、４時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、析出した固体をろ取することにより、ジｔｅｒｔ-ブチル　２－（３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペラジン－１，４－カルボキシレート（２．８８ｇ；収率８８％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３１．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0736] （３）前記（２）で得たジｔｅｒｔ-ブチル　２－（３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペラジン－１，４－カルボキシレート（２．８８ｇ）のジクロロメタン（１３．４ｍｌ）溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１３．４ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、減圧濃縮した。析出した固体をろ取することにより、ジｔｅｒｔ-ブチル　３－フェニル－５－ピペラジン－２－イル－１，２，４－オキサジアゾール；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２．７８ｇ；収率９０％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３１．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0737] （４）前記（３）で得たジｔｅｒｔ-ブチル　３－フェニル－５－ピペラジン－２－イル－１，２，４－オキサジアゾール；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２．７８ｇ）の１，４－ジオキサン（２４．０ｍｌ）溶液に氷冷下、トリエチルアミン（２．９６ｍｌ）および二炭酸ジ-ｔｅｒｔ-ブチル（１．３ｇ）を加え、同温度で１時間３０分撹拌後、室温に昇温して２時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５

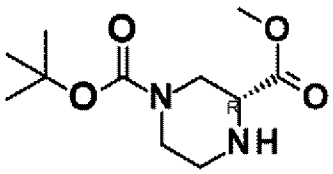
０／５０）で精製することにより、標題化合物（１．９６ｇ；収率９８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0738] 参考例１４７：

Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ３－メチル　（３Ｒ）－ピペラジン－１，３－ジカルボキシレートの製造

[0739] [化140]



[0740] （１）（Ｒ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（５．０ｇ）をＤＭＦ（４５．７ｍｌ）に溶解させ、炭酸カルシウム（３．８ｇ）およびヨウ化メチル（０．９４ｍｌ）を添加して室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水を加えて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮することにより、Ｏ１－ベンジル　Ｏ４－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ２－メチル　（２Ｒ）－ピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．６ｇ；収率１０８％）を淡黄色固体として得た。

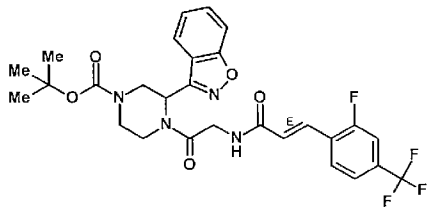
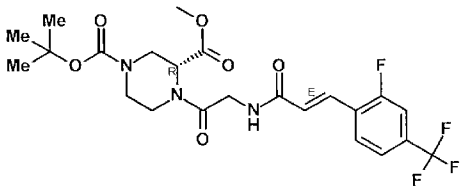
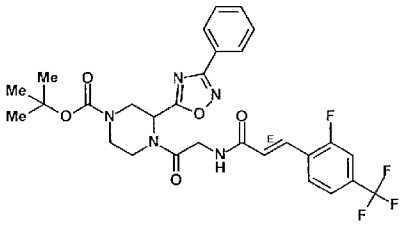
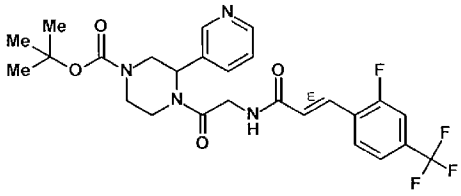
[0741] （２）前記（１）で得たＯ１－ベンジル　Ｏ４－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ２－メチル　（２Ｒ）－ピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．６ｇ）のメタノール（７４ｍｌ）溶液に、１０％パラジウム触媒（２．５ｇ）を加え、室温下、水素雰囲気下で４時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過した後、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（３．３ｇ；収率９１％）を黄色油状物として得た。

[0742] 参考例１４８～１５１：

対応する原料化合物を参考例６０と同様に処理することにより、下表１７に記載の化合物を得た。

[0743]

[表17]

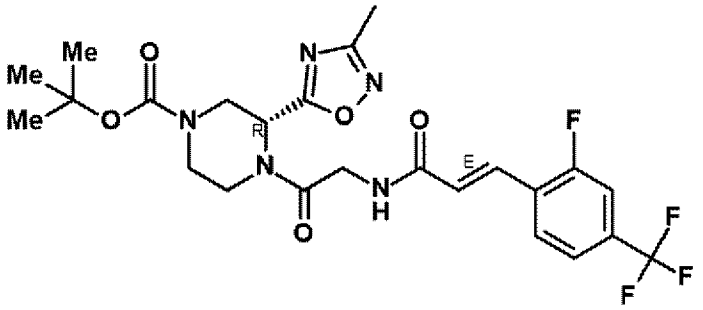
参考例番号	構造式	機器分析データ
１４８		MS(ESI) m/z: 575.4 [M-H]-
１４９		MS(ESI) m/z: 462.2[M+H-tBu]+
１５０		MS(ESI) m/z: 602.4 [M-H]-
１５１		MS(ESI) m/z: 537.3 [M+H]+

[0744] 参考例１５２：

ｔｅｒｔ-ブチル　（３Ｒ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの製造

[0745]

[化141]



[0746] （１）Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ３－メチル　（３Ｒ）－ピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（５８１ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｍｌ）、ＨＡＴＵ（７９７ｍｇ）、および２－［［2-[[(Ｅ)-3-[2-フルオロメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイルアミノ酸を添加して室温下で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、および塩化アンモニウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮することにより、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ３－メチル　（３Ｒ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１、３－カルボキシレート（９７０ｍｇ；収率９４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６２．２［Ｍ－ｔＢｕ＋２Ｈ］$^{+}$

[0747] （２）前記（１）で得たＯ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ３－メチル　（３Ｒ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１、３－カルボキシレート（９７０ｍｇ）のメタノール（１６．０ｍｌ）溶液に、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１６ｍｌ）を加え、室温下で２時間撹拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸（４．０ｍｌ）を加えた後、水（４．０ｍｌ）を加えて、析出した固体をろ取することにより、（２Ｒ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－２－カルボン酸（９１０ｍｇ；収率９４％）を薄黄色固体とし

て得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２．３［Ｍ－Ｈ］－

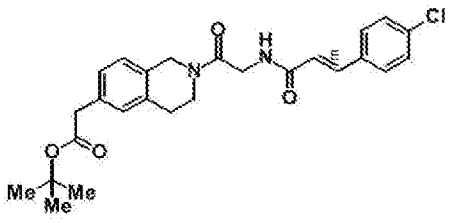
[0748] （３）前記（２）で得た（２Ｒ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ）のＤＭＦ（２．５ｍｌ）溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（９７ｍｇ）およびアセトアミドオキシム（３０ｍｇ）を加え、１２０℃下で７時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水とクロロホルムを加えた後、分液した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）により精製することにより、標題化合物（３１ｍｇ；収率１４％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0749] 実施例１：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－クロロフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（化合物（Ｉ－１））の製造

[0750] [化142]



（Ｉ－１）

[0751] 参考例８にて製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテート（３０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に、室温下、２－［［（Ｅ）－３－（４－クロロフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］酢酸（３５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４２ｍｌ）およびＨＡＴＵ（６５ｍｇ）を加え、反応混合物

を室温で３時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と１Ｎ塩酸で順次洗浄後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～２０／８０）により精製することにより、標題化合物（４０．６ｍｇ；収率６８．５％）を無色油状物として得た。

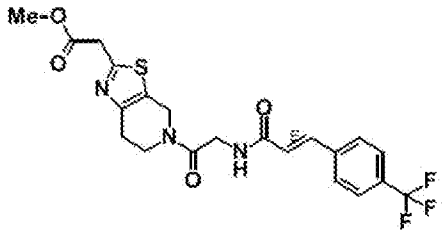
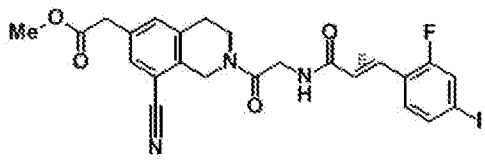
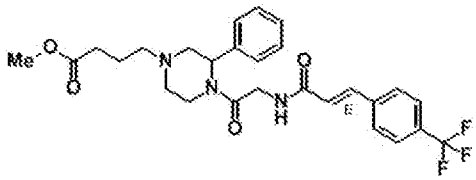
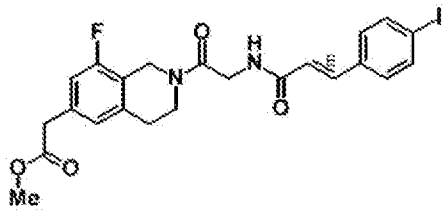
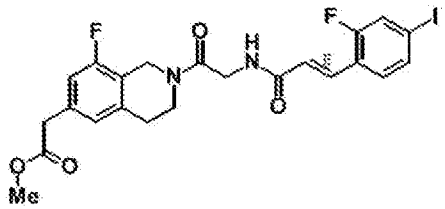
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６９．３／４７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0752] 実施例２～８２：

対応する原料化合物を実施例１と同様に処理することにより、下表１８－１～表１８－１６に記載の化合物を得た。

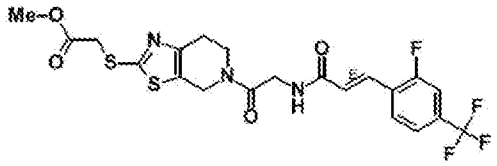
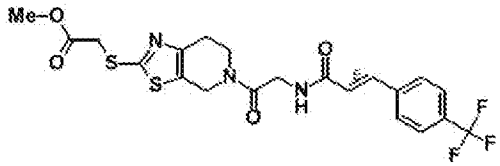
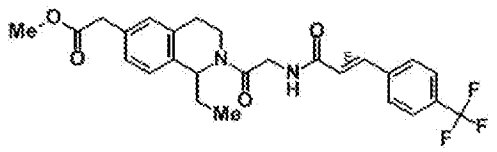
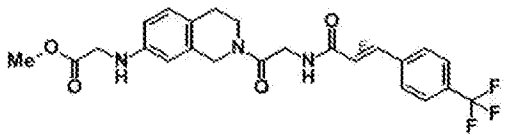
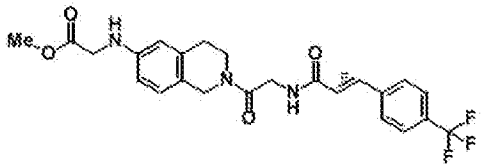
[0753]

[表18-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 (I－2)		MS(ESI) m/z:468.3 [M+H]+
3 (I－3)		MS(ESI) m/z:562.2 [M+H]+
4 (I－4)		MS(ESI) m/z:518.4 [M+H]+
5 (I－5)		MS(ESI) m/z:537.2 [M+H]+
6 (I－6)		MS(ESI) m/z:555.2 [M+H]+

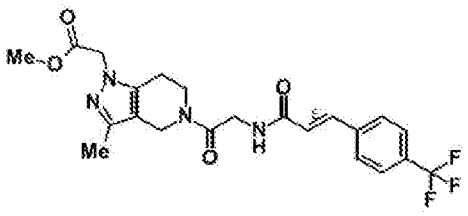
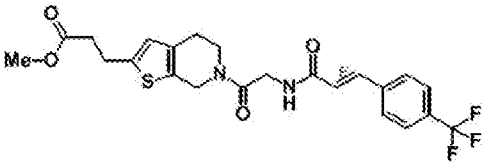
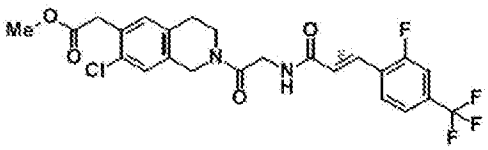
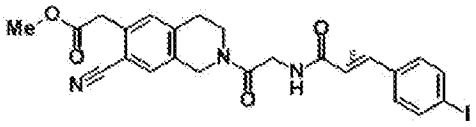
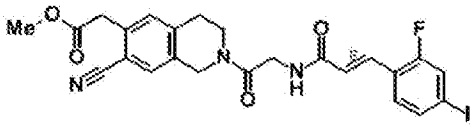
[0754]

[表18-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
7 （I－7）		MS(ESI) m/z:518.2 [M+H]+
8 （I－8）		MS(ESI) m/z:500.2 [M+H]+
9 （I－9）		MS(ESI) m/z:489.3 [M+H]+
10 （I－10）		MS(ESI) m/z:476.3 [M+H]+
11 （I－11）		MS(ESI) m/z:476.1 [M+H]+

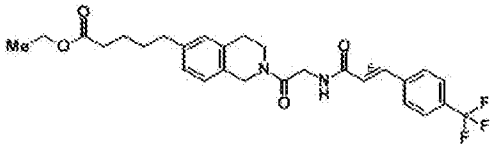
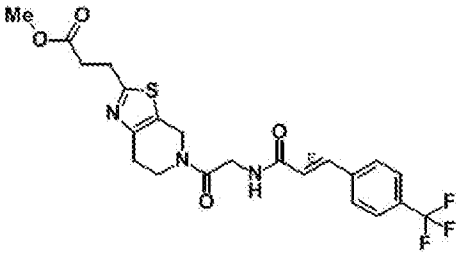
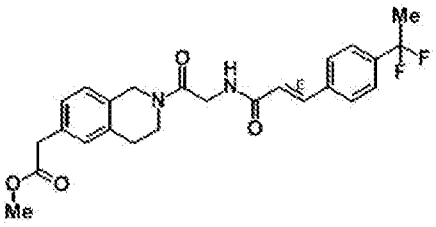
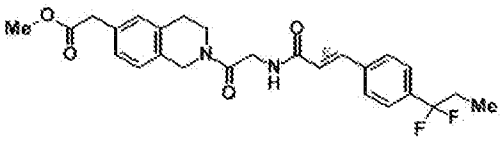
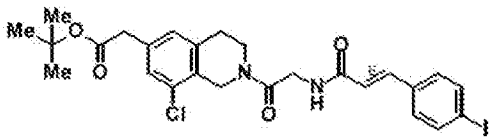
[0755]

[表18-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
12 (I－12)		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+
13 (I－13)		MS(ESI) m/z:481.3 [M+H]+
14 (I－14)		MS(ESI) m/z:513.3/515.2 [M+H]+
15 (I－15)		MS(ESI) m/z:544.2 [M+H]+
16 (I－16)		MS(ESI) m/z:562.0 [M+H]+

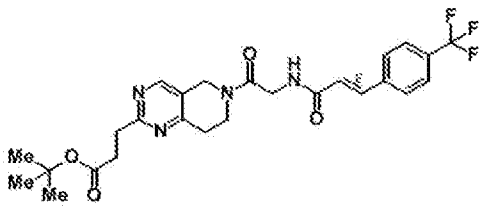
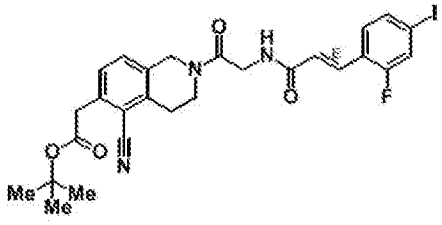
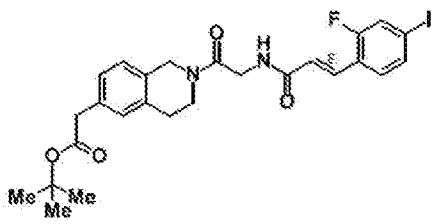
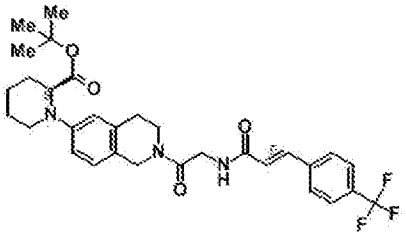
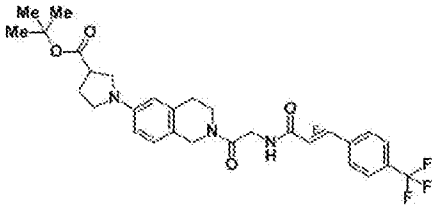
[0756]

[表18-4]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１７ （Ｉ－１７）		MS(ESI) m/z:517.4 [M+H]+
１８ （Ｉ－１８）		MS(ESI) m/z:480.3 [M-H]-
１９ （Ｉ－１９）		MS(ESI) m/z:457.4 [M+H]+
２０ （Ｉ－２０）		MS(ESI) m/z:471.4 [M+H]+
２１ （Ｉ－２１）		MS(ESI) m/z:595.2/ 597.2[M+H]+

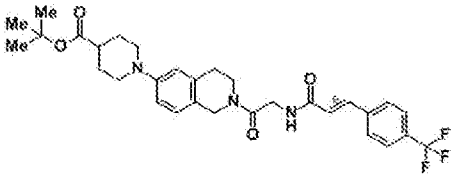
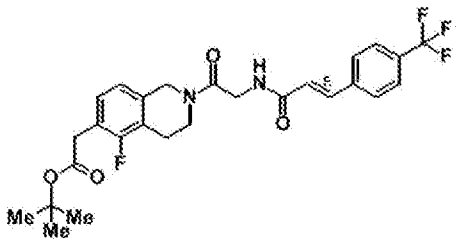
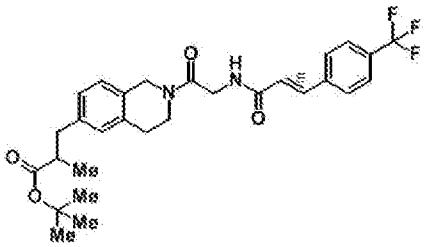
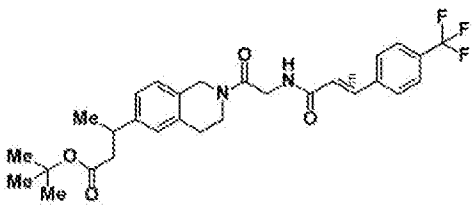
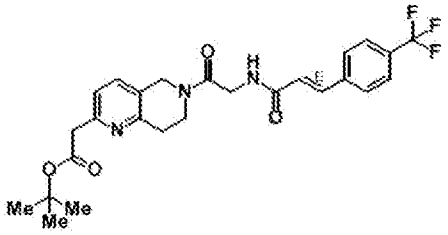
[0757]

[表18-5]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
22 （I－22）		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.43 (9H, s), 2.77 (2H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.33 (2H, m), 4.71 (2H, d), 6.61 (1H, d), 6.94 (1H, s), 6.87-7.02 (6H, m), 8.48 (1H, s)
23 （I－23）		MS(ESI) m/z:604.3 [M+H]+
24 （I－24）		MS(ESI) m/z:579.2 [M+H]+
25 （I－25）		MS(ESI) m/z:*検出されず
26 （I－26）		MS(ESI) m/z:558.4 [M+H]+

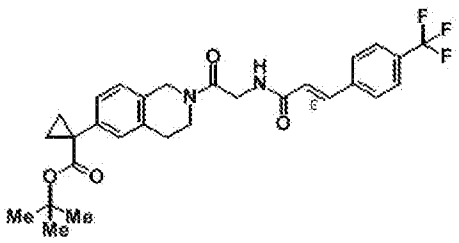
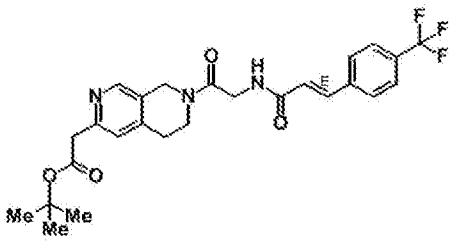
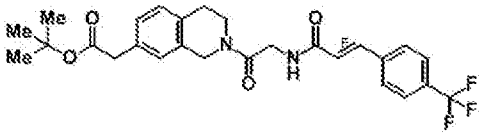
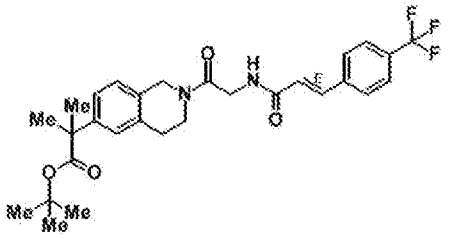
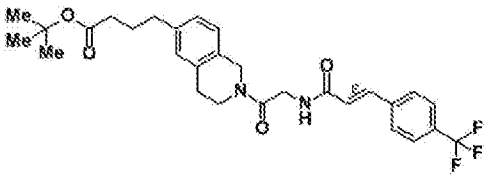
[0758]

[表18-6]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２７ （Ｉ－２７）		MS(ESI) m/z:572.4 [M+H]+
２８ （Ｉ－２８）		MS(ESI) m/z:521.2 [M+H]+
２９ （Ｉ－２９）		MS(ESI) m/z:529.5 [M-H]-
３０ （Ｉ－３０）		MS(ESI) m/z:529.5 [M-H]-
３１ （Ｉ－３１）		MS(ESI) m/z:504.3 [M+H]+

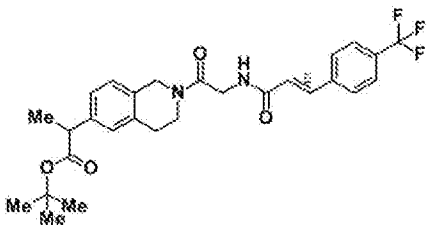
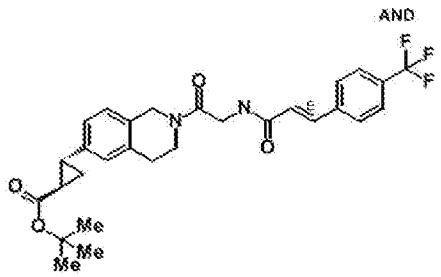
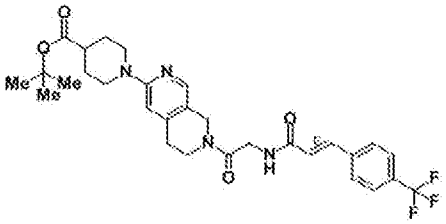
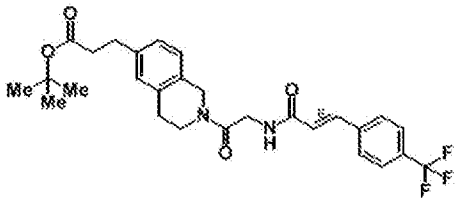
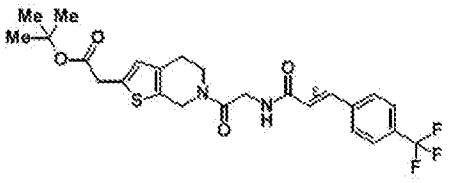
[0759]

[表18-7]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
32 （I－32）		MS(ESI) m/z:529.3 [M+H]+
33 （I－33）		MS(ESI) m/z:504.3 [M+H]+
34 （I－34）		MS(ESI) m/z:503.3 [M+H]+
35 （I－35）		MS(ESI) m/z:531.4 [M+H]+
36 （I－36）		MS(ESI) m/z:531.2 [M+H]+

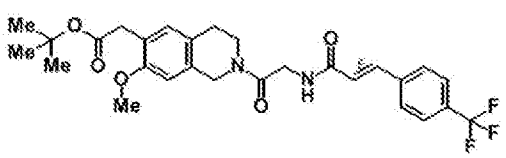
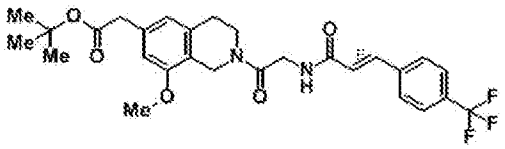
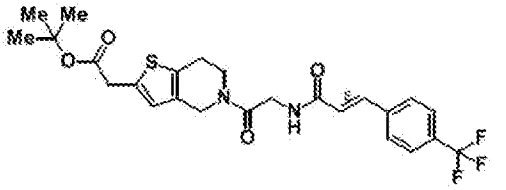
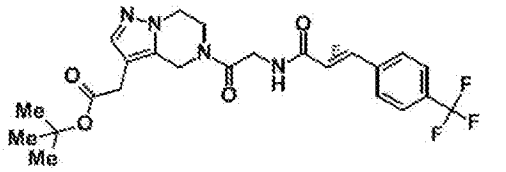
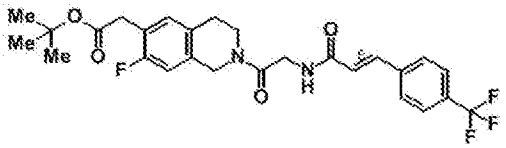
[0760]

[表18-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
37 (I－37)		MS(ESI) m/z:517.3 [M+H]+
38 (I－38)		MS(ESI) m/z:529.3 [M+H]+
39 (I－39)		MS(ESI) m/z:573.4 [M+H]+
40 (I－40)		MS(ESI) m/z:517.3 [M+H]+
41 (I－41)		MS(ESI) m/z:509.3 [M+H]+

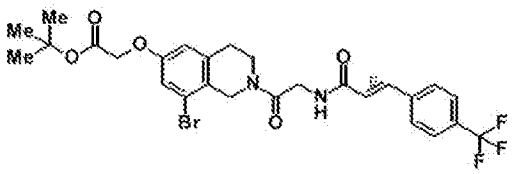
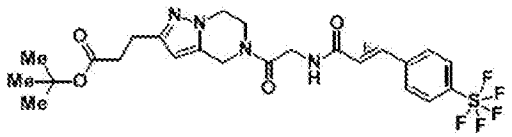
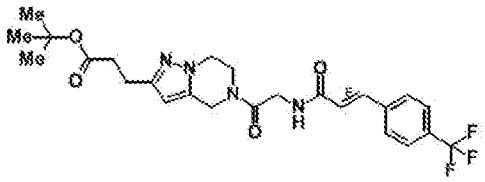
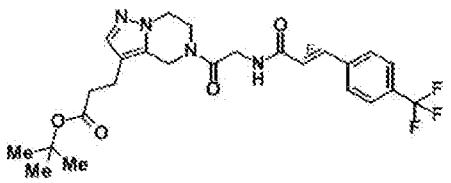
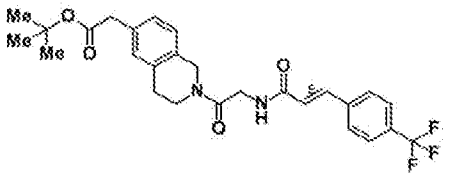
[0761]

[表18-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
42 (I－42)		MS(ESI) m/z:531.2 [M-H]-
43 (I－43)		MS(ESI) m/z:533.3 [M+H]+
44 (I－44)		MS(ESI) m/z:507.2 [M-H]-
45 (I－45)		MS(ESI) m/z:491.2 [M-H]-
46 (I－46)		MS(ESI) m/z:521.3 [M+H]+

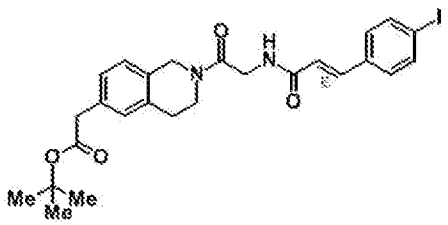
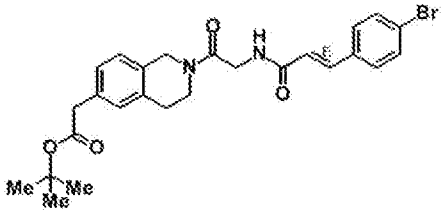
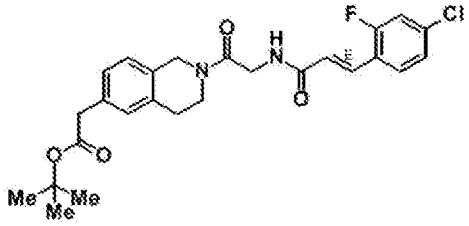
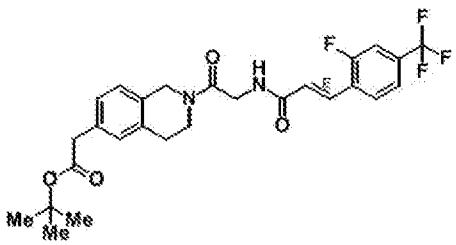
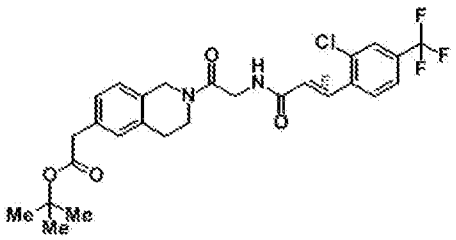
[0762]

[表18-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
47 (I－47)		MS(ESI) m/z:595.1/597.1 [M-H]-
48 (I－48)		MS(ESI) m/z:565.3 [M+H]+
49 (I－49)		MS(ESI) m/z:507.1 [M+H]+
50 (I－50)		MS(ESI) m/z:505.4 [M-H]-
51 (I－51)		MS(ESI) m/z:503.2 [M+H]+

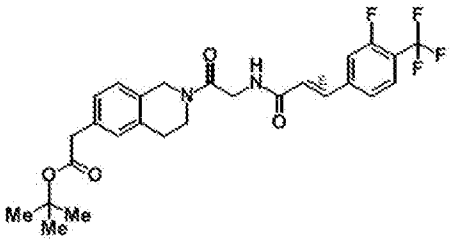
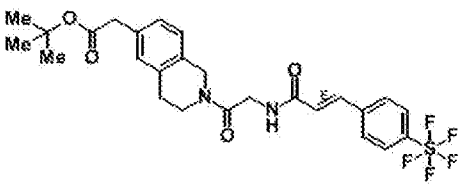
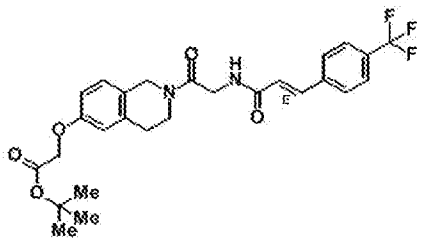
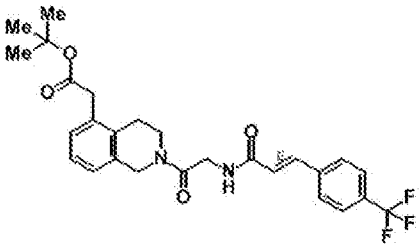
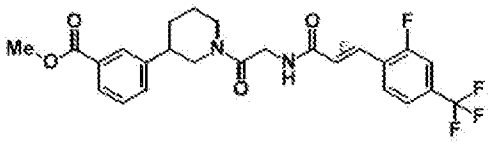
[0763]

[表18-11]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
52 （I－52）		MS(ESI) m/z:561.2 [M+H]+
53 （I－53）		MS(ESI) m/z: 513.3 /515.3[M+H]+
54 （I－54）		MS(ESI) m/z:487.3/ 488.3 [M+H]+
55 （I－55）		MS(ESI) m/z:521.3 [M+H]+
56 （I－56）		MS(ESI) m/z:537.3/ 539.3 [M+H]+

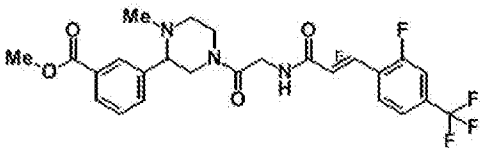
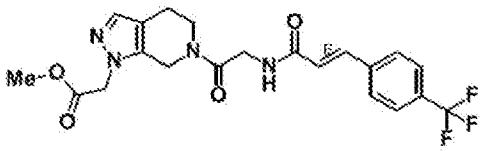
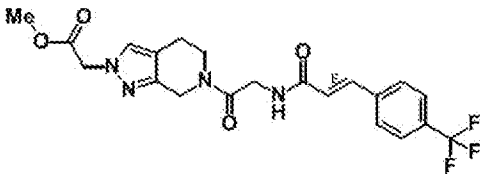
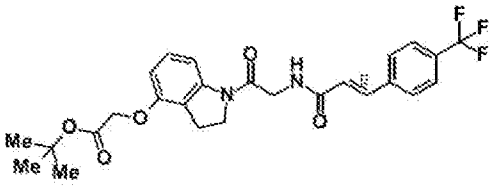
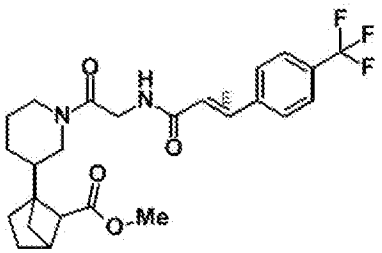
[0764]

[表18-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
57 (I－57)		MS(ESI) m/z:521.3 [M+H]+
58 (I－58)		MS(ESI) m/z:561.1 [M+H]+
59 (I－59)		MS(ESI) m/z:519.2 [M+H]+
60 (I－60)		MS(ESI) m/z:503.3 [M+H]+
61 (I－61)		MS(ESI) m/z:493.2 [M+H]+

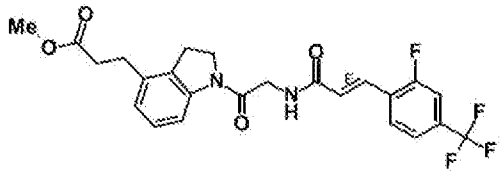
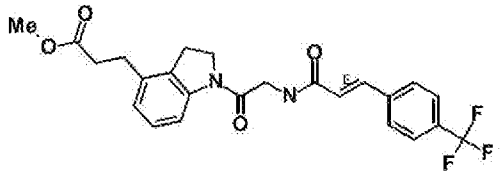
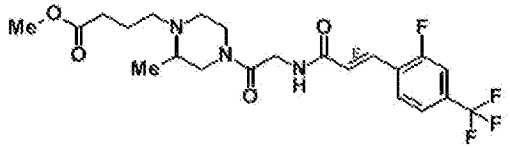
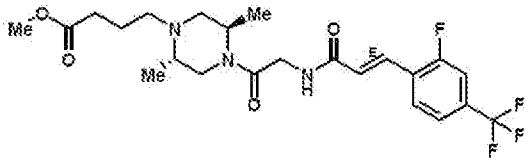
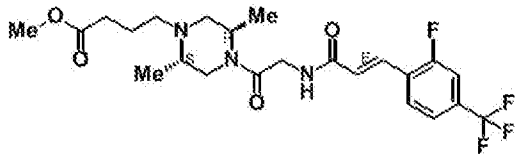
[0765]

[表18-13]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
62 （I－62）		MS(ESI) m/z:508.2 [M+H]+
63 （I－63）		MS(ESI) m/z:451.3 [M+H]+
64 （I－64）		MS(ESI) m/z:451.3 [M+H]+
65 （I－65）		MS(ESI) m/z:505.2 [M+H]+
66 （I－66）		MS(ESI) m/z:479.4 [M+H]+

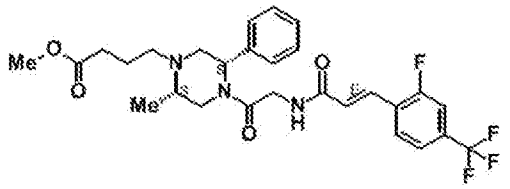
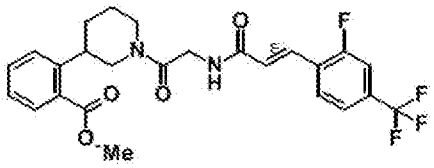
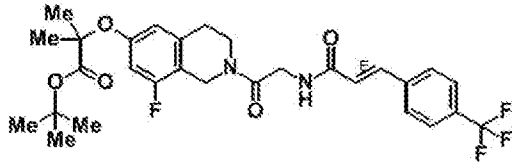
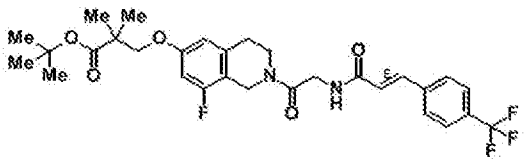
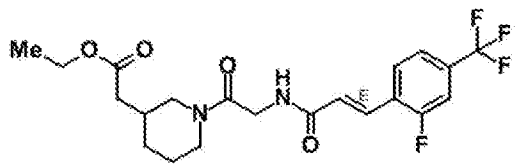
[0766]

[表18-14]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
67 (I―67)		MS(ESI) m/z:479.2 [M+H]+
68 (I－68)		MS(ESI) m/z:461.2 [M+H]+
69 (I－69)		MS(ESI) m/z:474.3 [M+H]+
70 (I－70)	 (ラセミ体)	MS(ESI) m/z:488.1 [M+H]+
71 (I－71)		MS(ESI) m/z: 488.3 [M+H]+

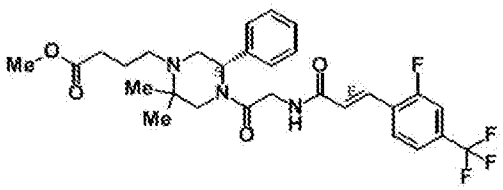
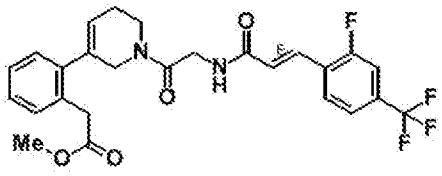
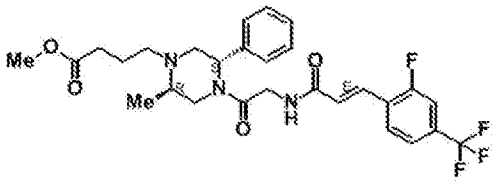
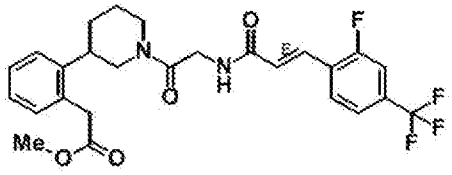
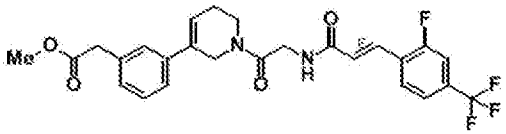
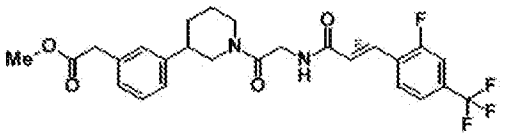
[0767]

[表18-15]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
72 （I－72）		MS(ESI) m/z:550.1 [M+H]+
73 （I－73）		MS(ESI) m/z:493.1 [M+H]+
74 （I－74）		MS(ESI) m/z:565.4 [M+H]+
75 （I－75）		MS(ESI) m/z:579.4 [M+H]+
76 （I－76）		MS(ESI) m/z:445.2 [M+H]+

[0768]

[表18-16]

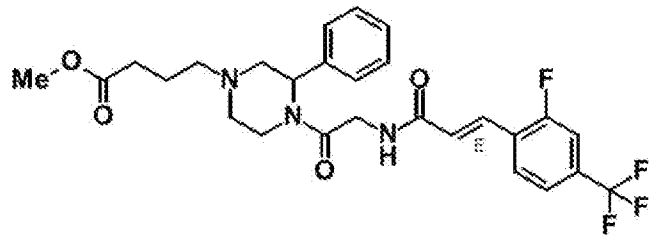
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
７７ （Ｉ－７７）		MS(ESI) m/z:562.3 [M-H]-
７８ （Ｉ－７８）		MS(ESI) m/z:503.2 [M-H]-
７９ （Ｉ－７９）		MS(ESI) m/z:550.0 [M+H]+
８０ （Ｉ－８０）		MS(ESI) m/z:505.2 [M-H]-
８１ （Ｉ－８１）		MS(ESI) m/z:505.2 [M+H]+
８２ （Ｉ－８２）		MS(ESI) m/z:505.2 [M-H]-

[0769] 実施例８３：

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

－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエート（化合物（Ｉ－８３））の製造

[0770] [化143]



（Ｉ－８３）

[0771] （１）参考例９８にて製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－カルボキシラート（３１８．９ｍｇ）のクロロホルム（２ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．９１ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で１７時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、真空乾燥することにより、（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［２－オキソ－２－（２－フェニルピペラジン－１－イル）エチル］プロプ－２－エンアミド（２３８．６ｍｇ；収率９２．０％）を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0772] （２）前記（１）で得た（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［２－オキソ－２－（２－フェニルピペラジン－１－イル）エチル］プロプ－２－エンアミド（６０ｍｇ）のＤＭＦ（０．３５ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（５８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（２１ｍｇ）およびメチル　４－ブロモブタノエート（３８ｍｇ）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘ

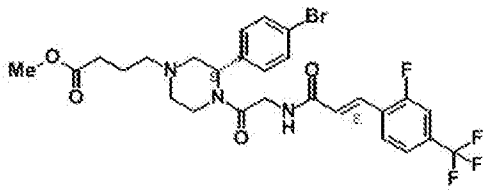
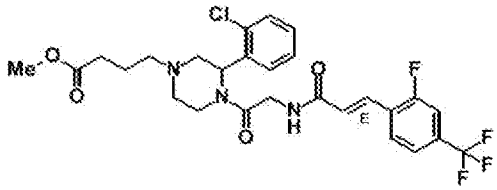
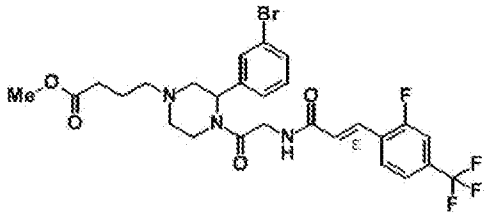
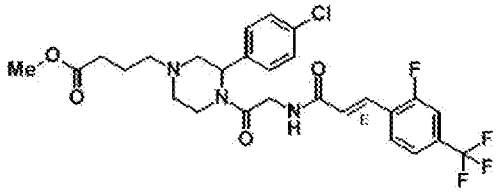
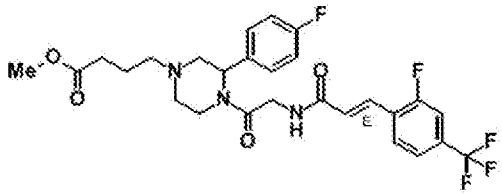
キサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）で精製することにより、標題化合物（６１．５ｍｇ；収率８３．３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0773] 実施例８４～１０４：

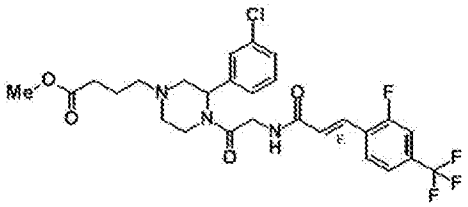
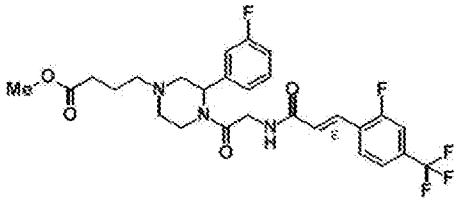
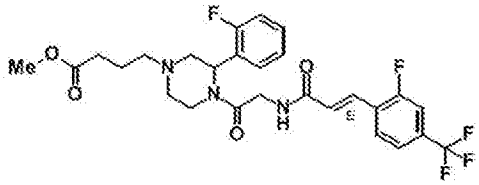
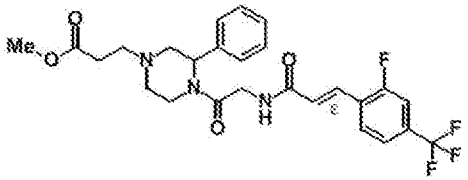
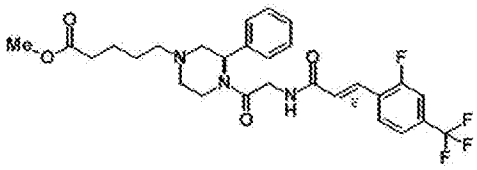
対応する原料化合物を実施例８３と同様に処理することにより、下表１９－１～表１９－４に記載の化合物を得た。

[0774] [表19-1]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
８４ （Ｉ－８４）		MS(ESI) m/z:614.2/616.2 [M+H]+
８５ （Ｉ－８５）		MS(ESI) m/z:570.2/572.1 [M+H]+
８６ （Ｉ－８６）		MS(ESI) m/z:614.2/616.1 [M+H]+
８７ （Ｉ－８７）		MS(ESI) m/z:568.3/570.3 [M-H]-
８８ （Ｉ－８８）		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-

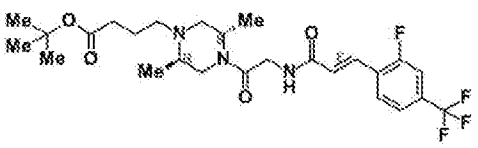
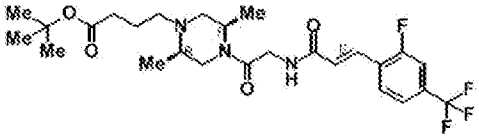
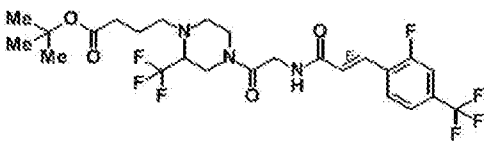
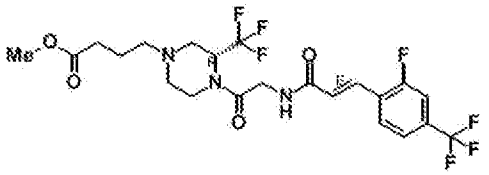
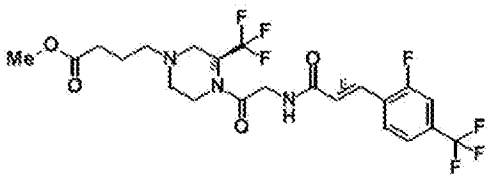
[0775]

[表19-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
89 （I－89）		MS(ESI) m/z:568.2/570.2 [M-H]-
90 （I－90）		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-
91 （I－91）		MS(ESI) m/z:552.3 [M-H]-
92 （I－92）		MS(ESI) m/z:522.2 [M+H]+
93 （I－93）		MS(ESI) m/z:550.2 [M+H]+

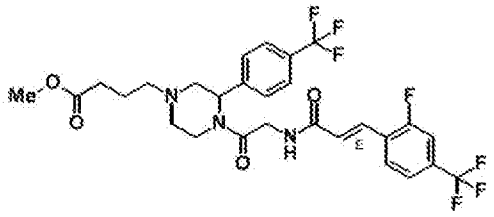
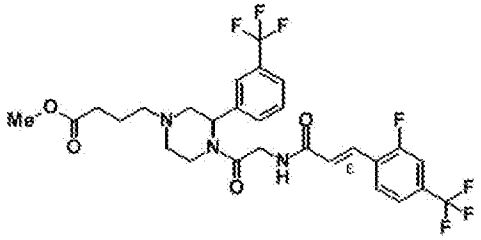
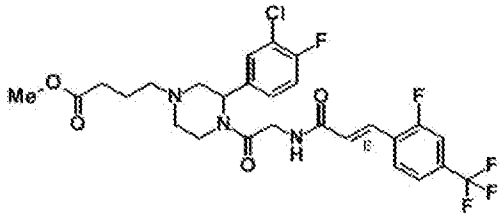
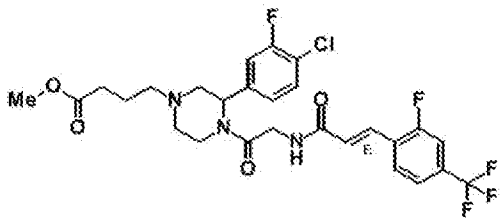
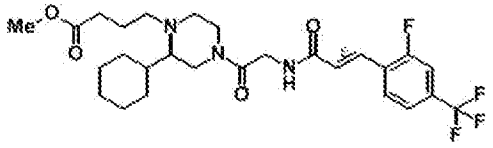
[0776]

[表19-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
94 (I-94)		MS(ESI) m/z:528.3 [M-H]-
95 (I-95)		MS(ESI) m/z:528.3 [M-H]-
96 (I-96)		MS(ESI) m/z:*検出されず
97 (I-97)		MS(ESI) m/z:526.2 [M-H]-
98 (I-98)		MS(ESI) m/z:526.3 [M-H]-

[0777]

[表19-4]

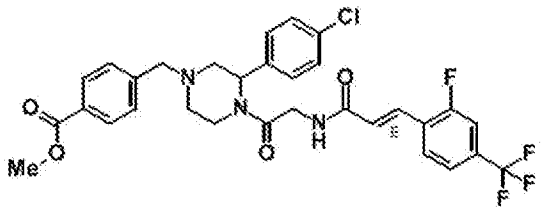
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
９９ （Ｉ－９９）		MS(ESI) m/z:604.2 [M+H]+
１００ （Ｉ－１００）		MS(ESI) m/z:604.2 [M+H]+
１０１ （Ｉ－１０１）		MS(ESI) m/z:588.2/590.2 [M+H]+
１０２ （Ｉ－１０２）		MS(ESI) m/z:588.2/590.1 [M+H]+
１０３ （Ｉ－１０３）		MS(ESI) m/z:540.3 [M-H]-

[0778] 実施例１０４：

メチル　４－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］ベンゾエート

（化合物（Ｉ－１０４））の製造

[0779] [化144]



（Ｉ－１０４）

[0780] （１）参考例９９にて製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－カルボキシラート（８１２．１ｍｇ）のクロロホルム（４．８ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．２ｍｌ）を加え、反応混合物を室温で１９．５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、真空乾燥することにより、（Ｅ）－Ｎ－［２－［２－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（６５１．６ｍｇ；収率９７．３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７０．２，４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0781] （２）前記（１）で得た（Ｅ）－Ｎ－［２－［２－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（５０ｍｇ）のジクロロメタン（０．５３ｍｌ）溶液に、４－ホルミル安息香酸メチル（２６．２ｍｇ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６７．６ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）で精製することにより、標題化合物（５１．０ｍｇ；収率７７．６％）を白色アモルファ

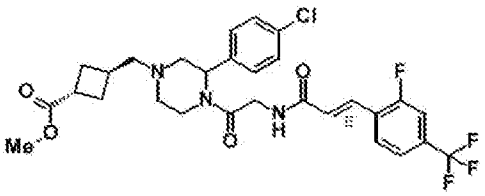
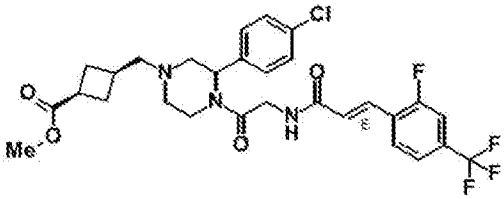
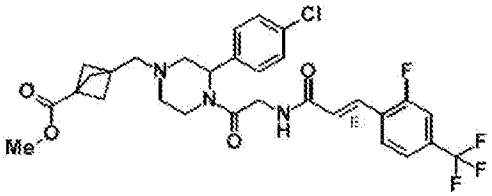
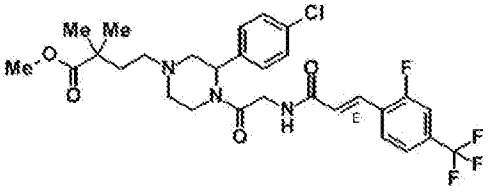
スとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８．２／６２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0782] 実施例１０５～１０８：

対応する原料化合物を実施例１０４と同様に処理することにより、下表２０に記載の化合物を得た。

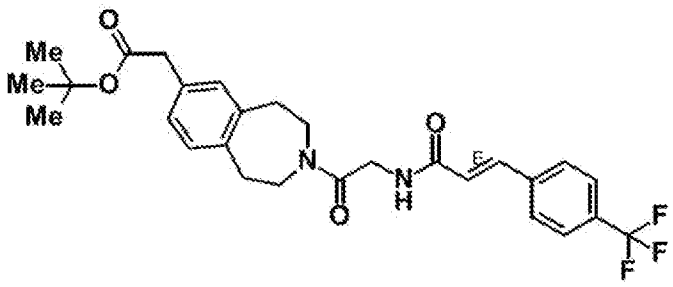
[0783] [表20]

実施例番号（化合物番号）	構造式	機器分析データ
１０５（Ｉ－１０５）		MS(ESI) m/z:596.3/598.2 [M+H]+
１０６（Ｉ－１０６）		MS(ESI) m/z:596.3/598.2 [M+H]+
１０７（Ｉ－１０７）		MS(ESI) m/z:608.3/610.2 [M+H]+
１０８（Ｉ－１０８）		MS(ESI) m/z:596.4/598.3 [M-H]-

[0784] 実施例１０９：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－１，２，４，５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－７－イル］アセテート（化合物（Ｉ－１０９））の製造

[0785] [化145]



（Ｉ－１０９）

[0786] 参考例６０にて製造した（Ｅ）－Ｎ－［２－（７－ブロモ－１，２，４，５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－３－イル）－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（１６０ｍｇ）、（１－ｔｅｒｔ－ブトキシビニルオキシ）ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（２３０ｍｇ）、炭酸カリウム（９２ｍｇ）およびビス（トリｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（５１ｍｇ）をＤＭＦ（０．６６ｍｌ）に加え、混合物をマイクロ波反応装置にて１１５℃に加熱下、１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝４０／６０～１０／９０）で精製することにより、標題化合物（２３ｍｇ；収率１３．４％）を淡黄色固体として得た。

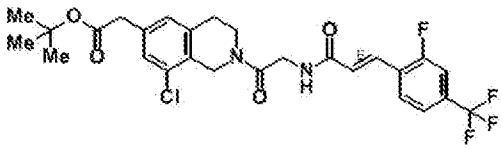
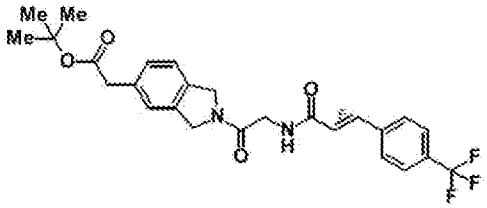
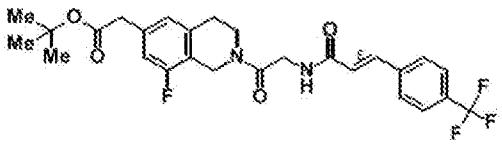
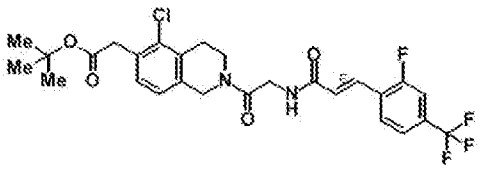
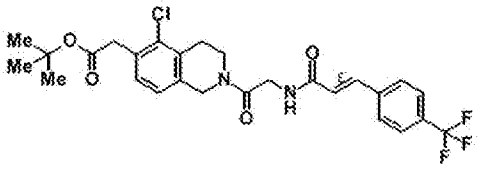
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0787] 実施例１１０～１２６：

対応する原料化合物を実施例１０９と同様に処理することにより、下表２１－１～表２１－４に記載の化合物を得た。

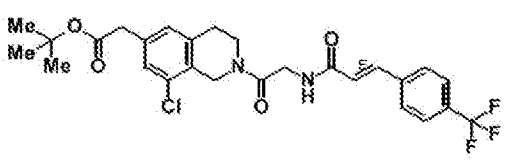
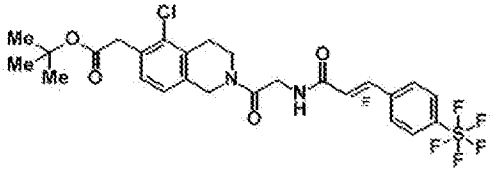
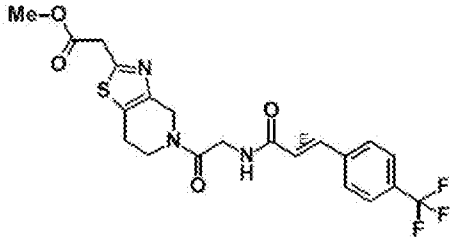
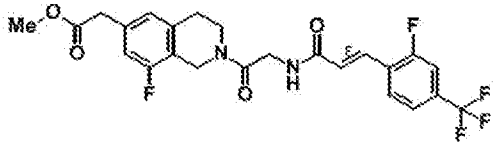
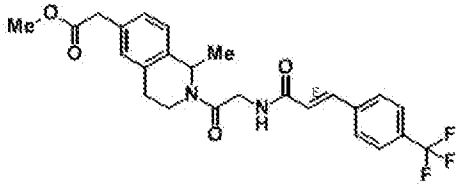
[0788]

[表21-1]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１１０ （Ｉ－１１０）		MS(ESI) m/z:555.3 /557.3 [M+H]+
１１１ （Ｉ－１１１）		MS(ESI) m/z:489.2 [M+H]+
１１２ （Ｉ－１１２）		MS(ESI) m/z:521.3 [M+H]+
１１３ （Ｉ－１１３）		MS(ESI) m/z:555.4/ 557.4 [M+H]+
１１４ （Ｉ－１１４）		MS(ESI) m/z:537.3/ 539.2 [M+H]+

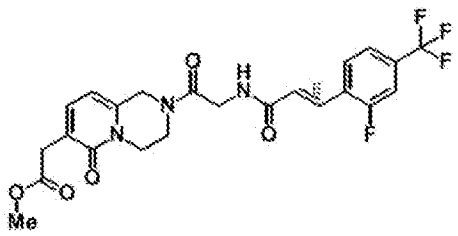
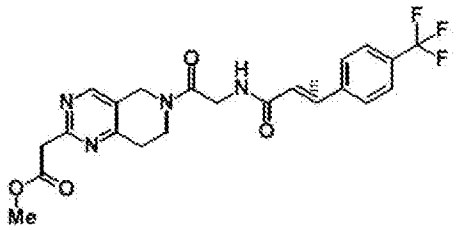
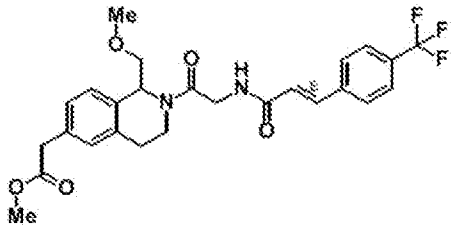
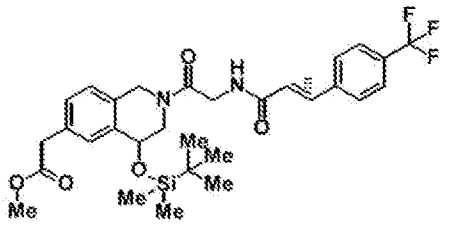
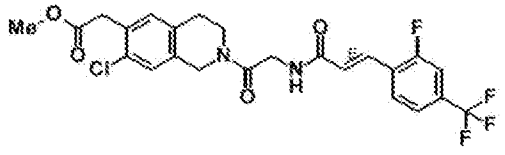
[0789]

[表21-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
115 (I-115)		MS(ESI) m/z:537.3 /539.3 [M+H]+
116 (I-116)		MS(ESI) m/z:595.3/ 597.3 [M+H]+
117 (I-117)		MS(ESI) m/z:468.2 [M+H]+
118 (I-118)		MS(ESI) m/z:497.3 [M+H]+
119 (I-119)		MS(ESI) m/z:475.2 [M+H]+

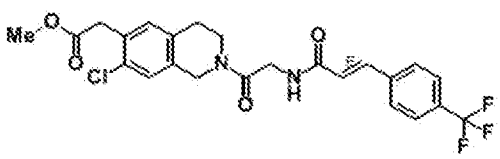
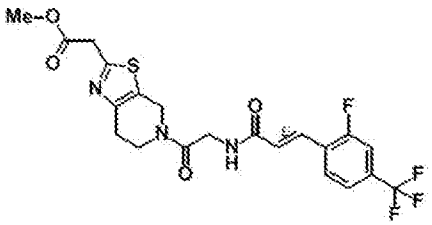
[0790]

[表21-3]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１２０ （Ｉ－１２０）		MS(ESI) m/z:496.3 [M+H]+
１２１ （Ｉ－１２１）		MS(ESI) m/z:463.3 [M+H]+
１２２ （Ｉ－１２２）		MS(ESI) m/z:505.3 [M+H]+
１２３ （Ｉ－１２３）		MS(ESI) m/z:591.4 [M+H]+
１２４ （Ｉ－１２４）		MS(ESI) m/z:513.3/ 515.2 [M+H]+

[0791]

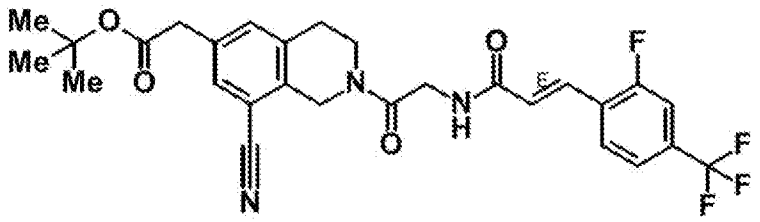
[表21-4]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１２５ （Ｉ－１２５）		MS(ESI) m/z:495.3/497.3 [M+H]+
１２６ （Ｉ－１２６）		MS(ESI) m/z: 486.1 [M+H]+

[0792] 実施例１２７：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（化合物（Ｉ－１２７））の製造

[0793] [化146]



（Ｉ－１２７）

[0794] ｔｅｒｔ－ブチル　２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（３８ｍｇ）の水（１．５ｍｌ）およびジオキサン（５ｍｌ）溶液に、ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（１９ｍｇ）、クロロ

（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（６．５ｍｇ）および酢酸カリウム（７ｍｇ）を加えて、外温１００℃にて２時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝８０／２０～５０／５０）により精製することにより、標題化合物（２５ｍｇ；収率６７％）を無色固体として得た。

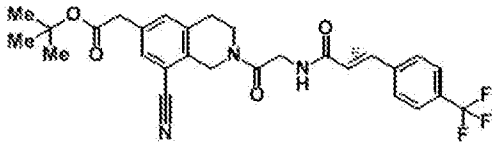
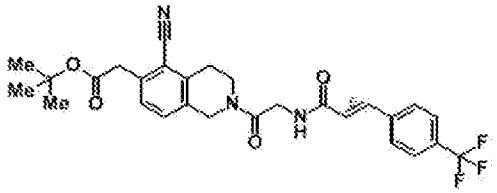
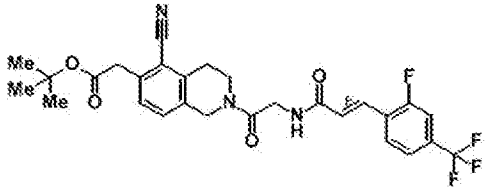
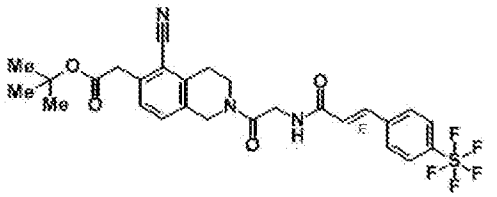
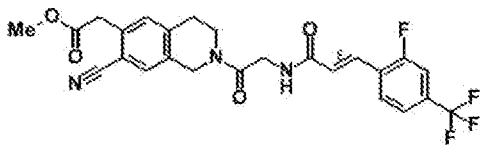
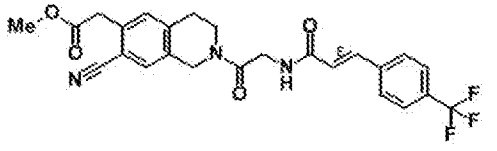
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0795] 実施例１２８～１３３：

対応する原料化合物を実施例１２７と同様に処理することにより、下表２２に記載の化合物を得た。

[0796]

[表22]

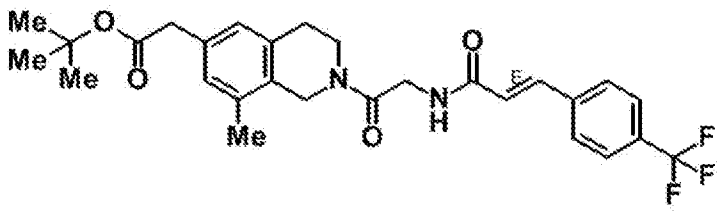
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１２８ （Ｉ－１２８）		MS(ESI) m/z:528.3 [M+H]+
１２９ （Ｉ－１２９）		MS(ESI) m/z:528.3 [M+H]+
１３０ （Ｉ－１３０）		MS(ESI) m/z:546.2 [M+H]+
１３１ （Ｉ－１３１）		MS(ESI) m/z:586.3 [M+H]+
１３２ （Ｉ－１３２）		MS(ESI) m/z:504.3 [M+H]+
１３３ （Ｉ－１３３）		MS(ESI) m/z:486.3 [M+H]+

[0797] 実施例１３４：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［８－メチル－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチ

ル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（化合物（Ｉ－１３４））の製造

[0798] [化147]



（Ｉ－１３４）

[0799] ｔｅｒｔ－ブチル　２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（３８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に、ビス(トリメチルアルミニウム)－１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン付加物（４３ｍｇ）およびクロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（９．５ｍｇ）を加え、外温１００℃にて１時間攪拌した。反応混合物を放冷後、１Ｎ塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝８０／２０～５０／５０）により精製することにより、標題化合物（２３ｍｇ；収率８２％）を淡黄色固体として得た。

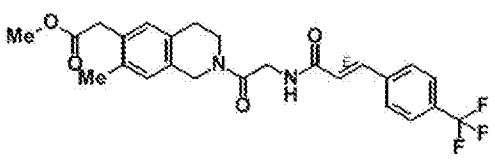
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0800] 実施例１３５：

対応する原料化合物を実施例１３４と同様に処理することにより、下表２３に記載の化合物を得た。

[0801]

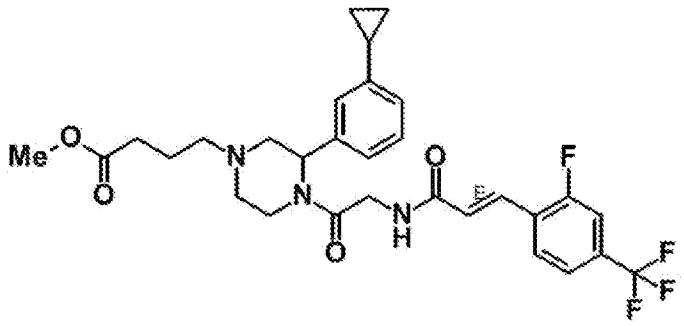
[表23]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１３５ （Ｉ－１３５）		MS(ESI) m/z:475.2 [M+H]+

[0802] 実施例１３６：

メチル　４－［３－（３－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタノエート（化合物（Ｉ－１３６））の製造

[0803] [化148]



（Ｉ－１３６）

[0804]　実施例８６にて製造したメチル　４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタノエート（３８ｍｇ）のＤＭＦ（０．４７ｍｌ）溶液に、２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２９．２ｍｇ）、ジクロロビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（７．７ｍｇ）および炭酸カリウム（４８ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、混合物を８０℃で６時間４０分攪拌し、その後室温に自然冷却しながら１９時間５０分撹拌した。室温下、反応混合

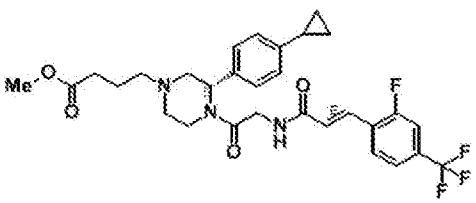
物に２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１ｍｇ）、ジクロロビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（８．１ｍｇ）および炭酸カリウム（２４ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、混合物を８５℃で５時間３０分撹拌し、その後室温に自然冷却しながら１６時間撹拌した。室温下、反応混合物に２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１ｍｇ）、ジクロロビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（８．１ｍｇ）および炭酸カリウム（２４ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を８５℃で８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）にて精製することにより、標題化合物（１３．７ｍｇ；収率２０．６％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0805] 実施例１３７：

対応する原料化合物を実施例１３６と同様に処理することにより、下表２４に記載の化合物を得た。

[0806] [表24]

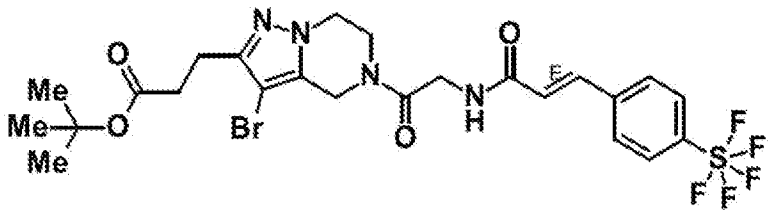
実施例番号（化合物番号）	構造式	機器分析データ
１３７（Ｉ－１３７）		MS(ESI) m/z:576.3 [M+H]+

[0807] 実施例１３８：

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル

］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパノエート（化合物（Ｉ－１３８））の製造

[0808] [化149]



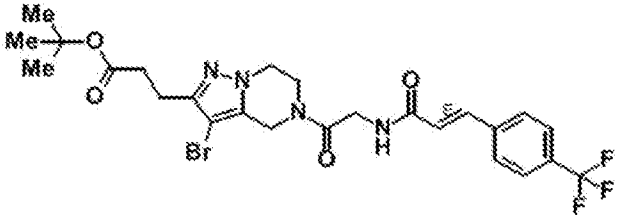
（Ｉ－１３８）

[0809] ｔｅｒｔ－ブチル　３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５ａ］ピラジン－２－イル］プロパノエート（１０４ｍｇ）のクロロホルム（１．２ｍｌ）溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４５ｍｇ）を加え、外温６０℃にて１時間攪拌した。反応混合物を放冷後、チオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物を黄色油状物として得た。

[0810] 実施例１３９：

対応する原料化合物を実施例１３８と同様に処理することにより、下表２５に記載の化合物の粗生成物を得た。

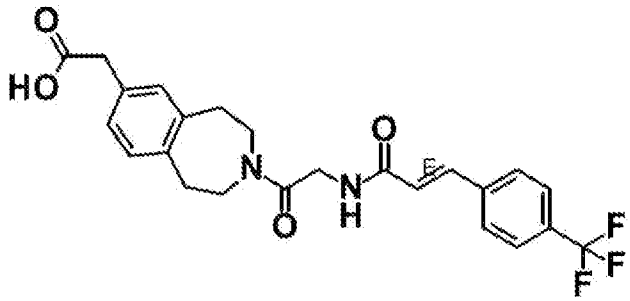
[0811] [表25]

実施例番号 （化合物番号）	構造式
１３９ （Ｉ－１３９）	

[0812] 実施例１４０：

２－［３－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－１，２，４，５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－７－イル］酢酸（化合物（Ｉ－１４０））の製造

[0813] [化150]



（Ｉ－１４０）

[0814] 実施例１０９にて製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－１，２，４，５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－７－イル］アセテート（２１ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍｌ）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（０．１ｍｌ）を加え、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝８０／２０～５０／５０）により精製することにより、標題化合物（１６ｍｇ；収率８５％）を淡黄色固体として得た。

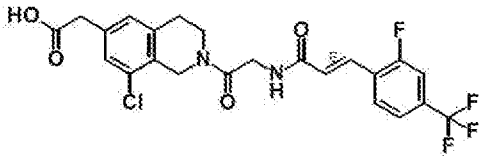
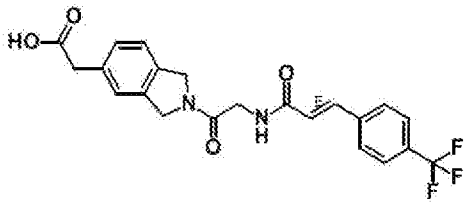
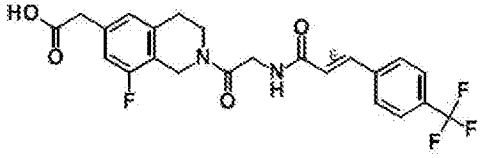
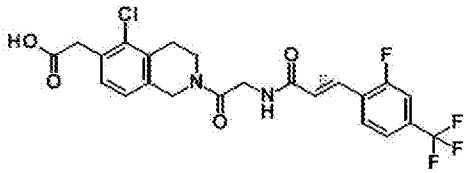
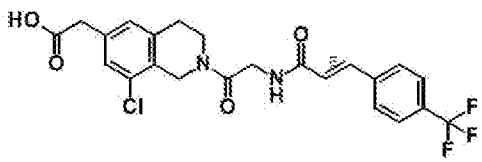
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0815] 実施例１４１～１９９：

対応する原料化合物を実施例１４０と同様に処理することにより、下表２６－１～表２６－１２に記載の化合物を得た。

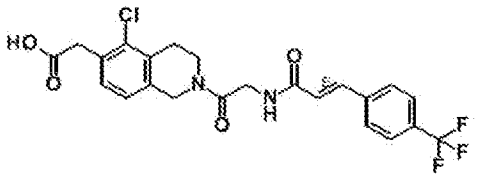
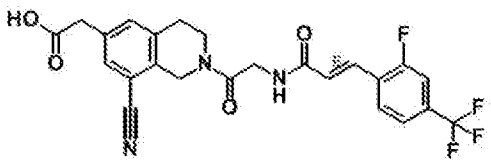
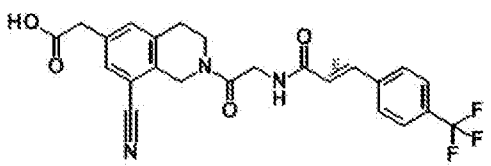
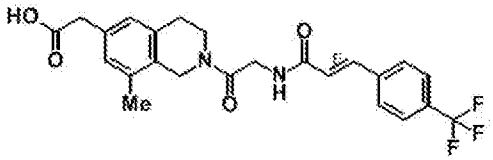
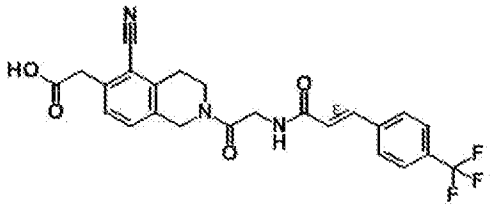
[0816]

[表26-1]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１４１ （Ｉ－１４１）		MS(ESI) m/z:499.2/501.2 [M+H]+
１４２ （Ｉ－１４２）		MS(ESI) m/z:433.2 [M+H]+
１４３ （Ｉ－１４３）		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+
１４４ （Ｉ－１４４）		MS(ESI) m/z:499.2/501.2 [M+H]+
１４５ （Ｉ－１４５）		MS(ESI) m/z:481.2/483.2[M+H]+

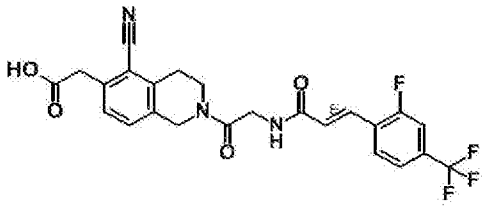
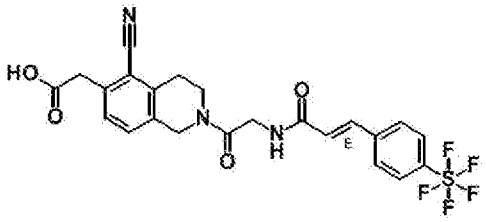
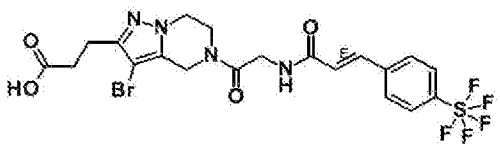
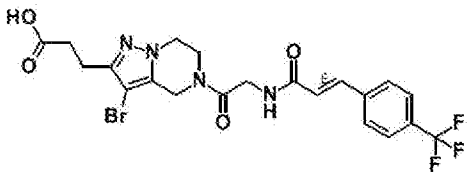
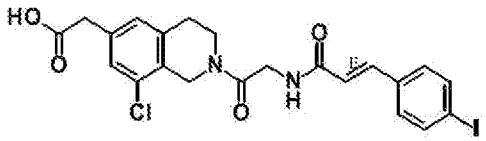
[0817]

[表26-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
１４６ (Ｉ－１４６)		MS(ESI) m/z:481.3/483.3 [M+H]+
１４７ (Ｉ－１４７)		MS(ESI) m/z:490.3 [M+H]+
１４８ (Ｉ－１４８)		MS(ESI) m/z:472.3 [M+H]+
１４９ (Ｉ－１４９)		MS(ESI) m/z:461.3 [M+H]+
１５０ (Ｉ－１５０)		MS(ESI) m/z:472.3 [M+H]+

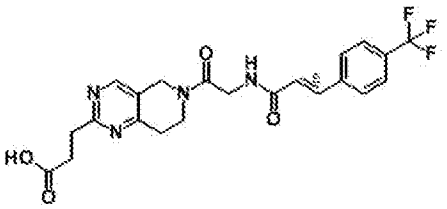
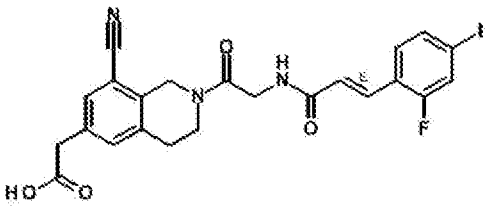
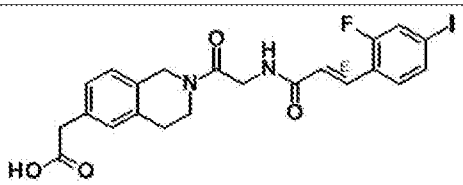
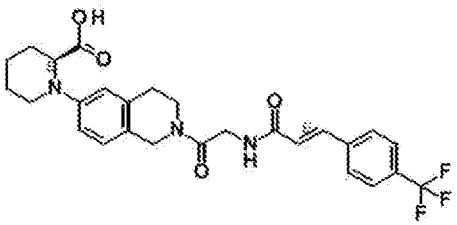
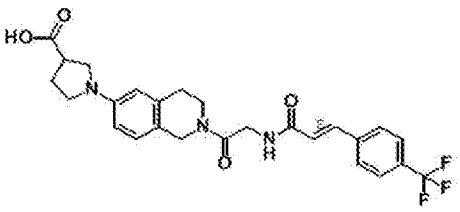
[0818]

[表26-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
151 (I－151)		MS(ESI) m/z:490.3 [M+H]+
152 (I－152)		MS(ESI) m/z:530.2 [M+H]+
153 (I－153)		MS(ESI) m/z:585.2/587.2 [M-H]-
154 (I－154)		MS(ESI) m/z:527.2/529.2 [M-H]-
155 (I－155)		MS(ESI) m/z:539.2/541.2[M+H]+

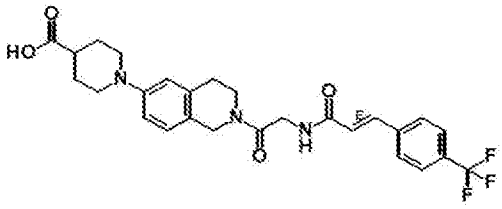
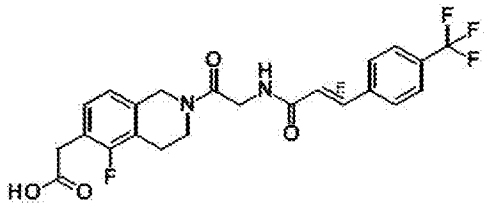
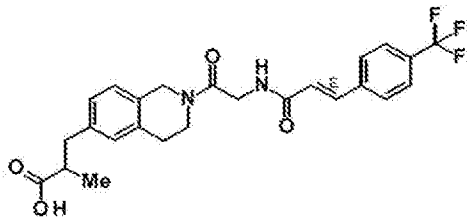
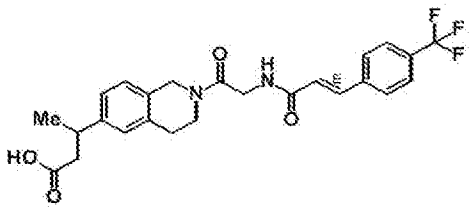
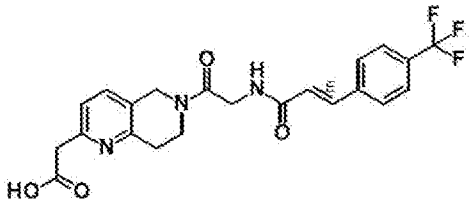
[0819]

[表26-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
１５６ （Ｉ－１５６）		MS(ESI) m/z:463.3 [M+H]+
１５７ （Ｉ－１５７）		MS(ESI) m/z:548.2 [M+H]+
１５８ （Ｉ－１５８）		MS(ESI) m/z:523.2 [M+H]+
１５９ （Ｉ－１５９）		MS(ESI) m/z:516.3 [M+H]+
１６０ （Ｉ－１６０）		MS(ESI) m/z:502.3 [M+H]+

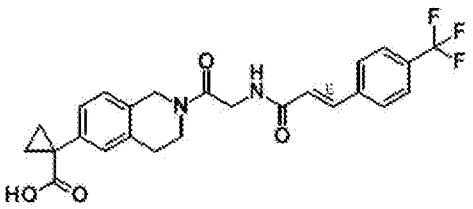
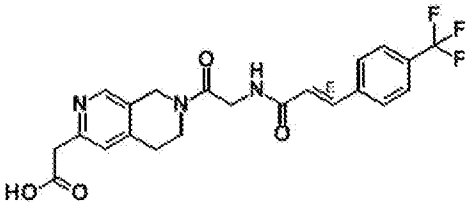
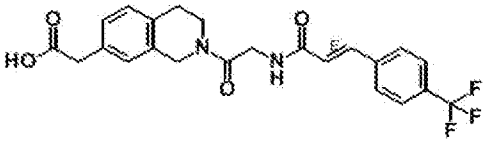
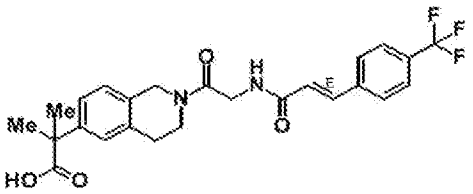
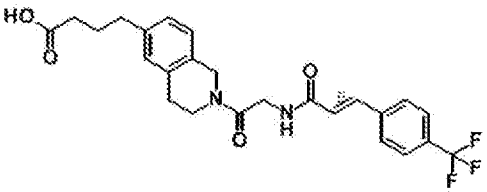
[0820]

[表26-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
１６１ （Ｉ－１６１）		MS(ESI) m/z:516.3 [M+H]+
１６２ （Ｉ－１６２）		MS(ESI) m/z:465.2 [M+H]+
１６３ （Ｉ－１６３）		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H]+
１６４ （Ｉ－１６４）		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H]+
１６５ （Ｉ－１６５）		MS(ESI) m/z:448.3 [M+H]+

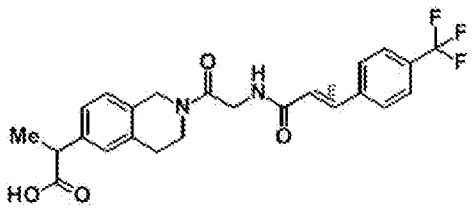
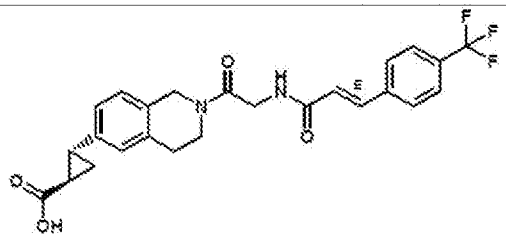
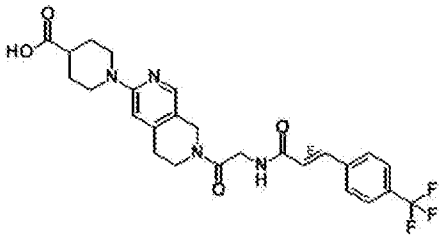
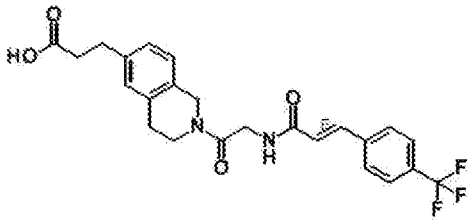
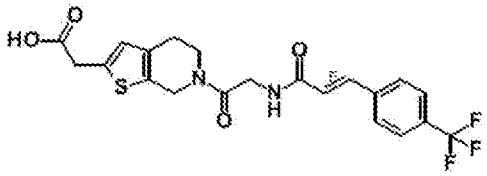
[0821]

[表26-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
１６６ （Ｉ－１６６）		MS(ESI) m/z:473.3 [M+H]+
１６７ （Ｉ－１６７）		MS(ESI) m/z:448.3 [M+H]+
１６８ （Ｉ－１６８）		MS(ESI) m/z:447.3 [M+H]+
１６９ （Ｉ－１６９）		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H]+
１７０ （Ｉ－１７０）		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H]+

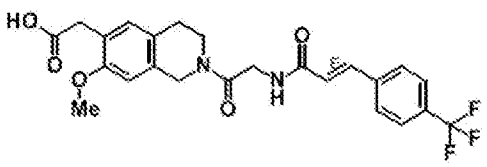
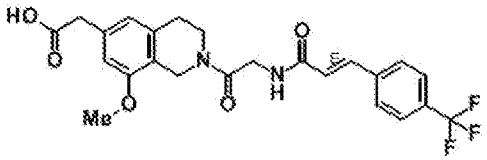
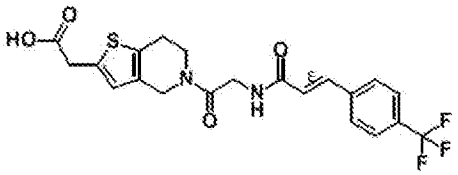
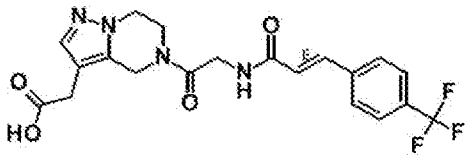
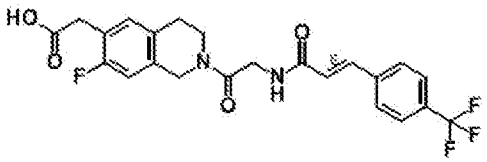
[0822]

[表26-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
171 (I-171)		MS(ESI) m/z:461.3 [M+H]+
172 (I-172)		MS(ESI) m/z:473.3 [M+H]+
173 (I-173)		MS(ESI) m/z:517.3 [M+H]+
174 (I-174)		MS(ESI) m/z:461.2 [M+H]+
175 (I-175)		MS(ESI) m/z:453.3 [M+H]+

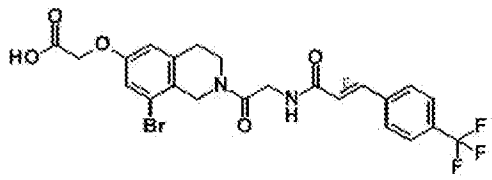
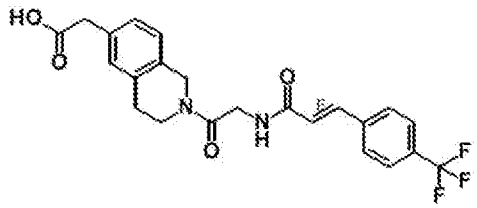
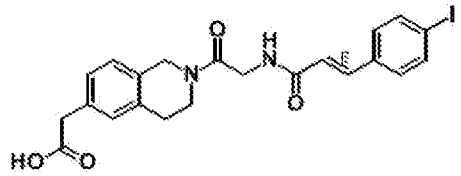
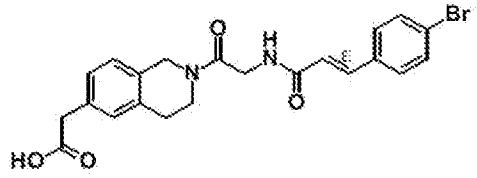
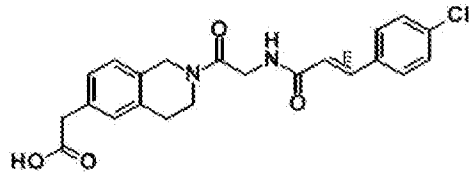
[0823]

[表26-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
176 (I-176)		MS(ESI) m/z:475.1 [M-H]-
177 (I-177)		MS(ESI) m/z:477.3 [M+H]+
178 (I-178)		MS(ESI) m/z:451.1 [M-H]-
179 (I-179)		MS(ESI) m/z:435.0 [M-H]-
180 (I-180)		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+

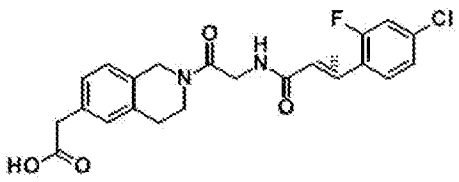
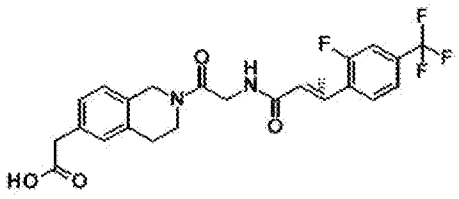
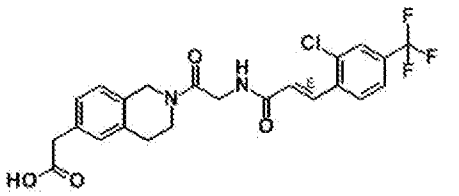
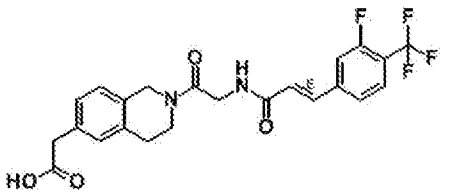
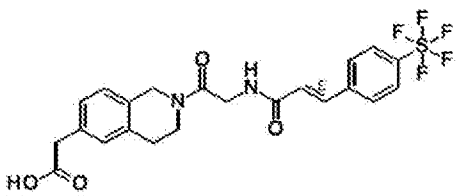
[0824]

[表26-9]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１８１ （Ｉ－１８１）		MS(ESI) m/z:539.0/541.0 [M-H]-
１８２ （Ｉ－１８２）		MS(ESI) m/z:447.3 [M+H]+
１８３ （Ｉ－１８３）		MS(ESI) m/z:505.2 [M+H]+
１８４ （Ｉ－１８４）		MS(ESI) m/z:457.2/459.2[M+H]+
１８５ （Ｉ－１８５）		MS(ESI) m/z:413.2/415.2 [M+H]+

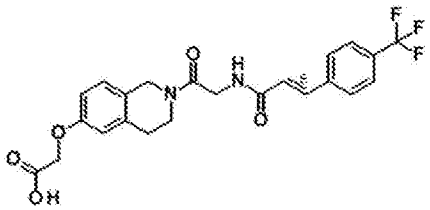
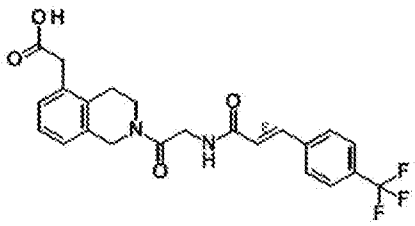
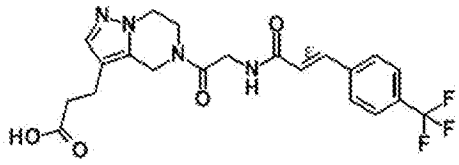
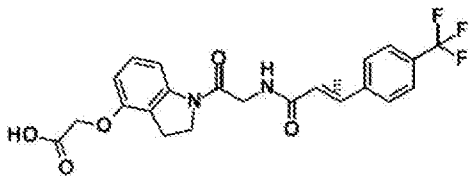
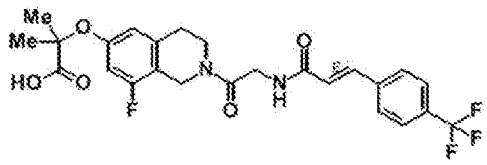
[0825]

[表26-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
１８６ （Ｉ－１８６）		MS(ESI) m/z:431.3/ 432.3 [M+H]+
１８７ （Ｉ－１８７）		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+
１８８ （Ｉ－１８８）		MS(ESI) m/z:481.3/ 483.3[M+H]+
１８９ （Ｉ－１８９）		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+
１９０ （Ｉ－１９０）		MS(ESI) m/z:505.3 [M+H]+

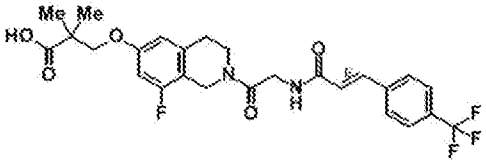
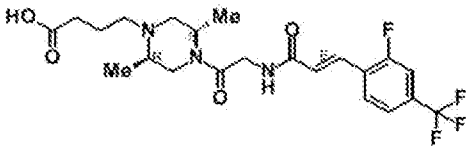
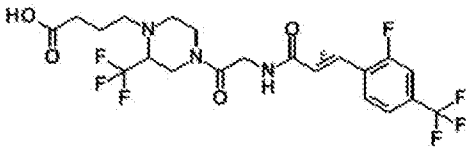
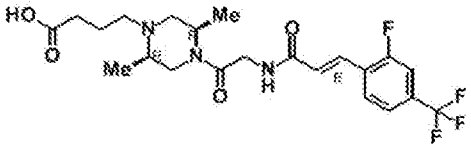
[0826]

[表26-11]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１９１ （Ｉ－１９１）		MS(ESI) m/z:463.1 [M+H]+
１９２ （Ｉ－１９２）		MS(ESI) m/z:445.3 [M-H]-
１９３ （Ｉ－１９３）		MS(ESI) m/z:449.3 [M-H]-
１９４ （Ｉ－１９４）		MS(ESI) m/z: 449.1 [M+H]+
１９５ （Ｉ－１９５）		MS(ESI) m/z:509.3 [M+H]+

[0827]

[表26-12]

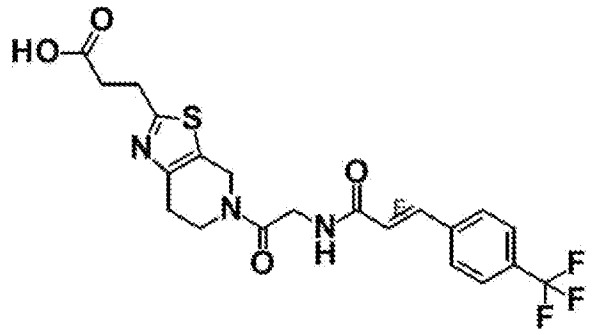
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
１９６ （Ｉ－１９６）		MS(ESI) m/z:523.3 [M+H]+
１９７ （Ｉ－１９７）		MS(ESI) m/z:474.4 [M+H]+
１９８ （Ｉ－１９８）		MS(ESI) m/z:514.3 [M+H]+
１９９ （Ｉ－１９９）		MS(ESI) m/z:474.3 [M+H]+

[0828] 実施例２００：

３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル］プロパン酸（化合物（Ｉ－２００））の製造

[0829]

[化151]



（Ｉ－２００）

[0830] メチル　３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル］プロパノエート（３０ｍｇ）のジクロロエタン（２ｍｌ）溶液に、水酸化トリメチルスズ（３３．９ｍｇ）を加え、外温８０℃にて２０時間攪拌した。反応混合物に水酸化トリメチルスズ（２１．９ｍｇ）を追加し、さらに外温８０℃にて４時間攪拌した。反応混合物を放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝８０／２０～５０／５０）にて精製することにより、標題化合物（１９．３ｍｇ；収率６６％）を無色固体として得た。

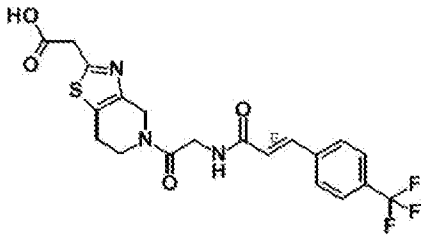
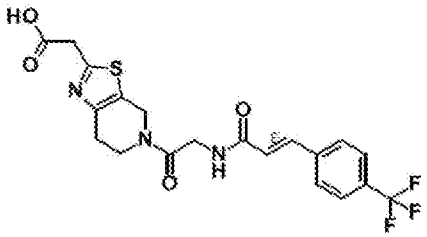
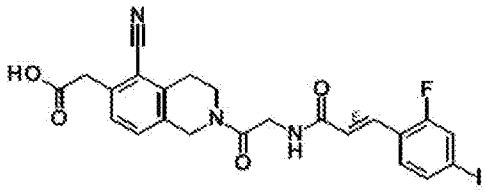
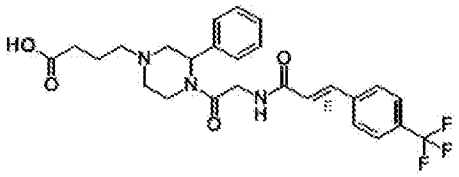
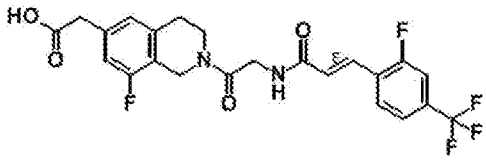
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0831] 実施例２０１～２７２：

対応する原料化合物を実施例２００と同様に処理することにより、下表２７－１～表２７－１４に記載の化合物を得た。

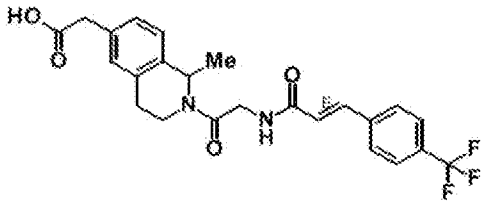
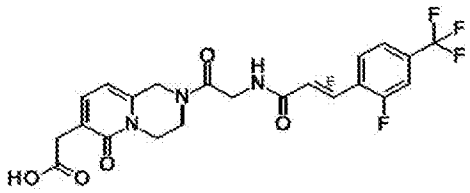
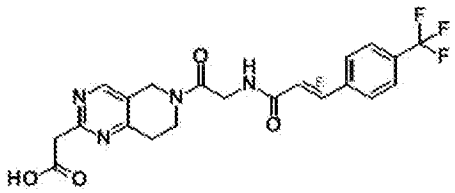
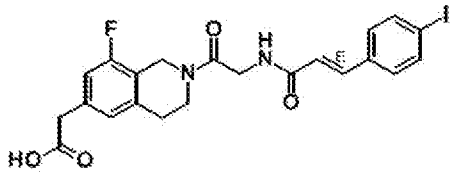
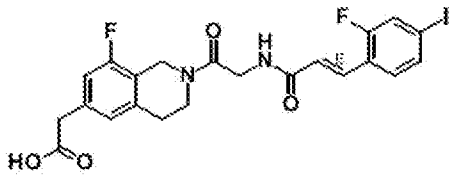
[0832]

[表27-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２０１ （Ｉ－２０１）		MS(ESI) m/z:454.2 [M+H]+
２０２ （Ｉ－２０２）		MS(ESI) m/z:454.3 [M+H]+
２０３ （Ｉ－２０３）		MS(ESI) m/z:548.2 [M+H]+
２０４ （Ｉ－２０４）		MS(ESI) m/z:504.4 [M+H]+
２０５ （Ｉ－２０５）		MS(ESI) m/z:482.3 [M+H]+

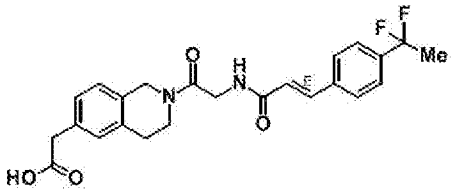
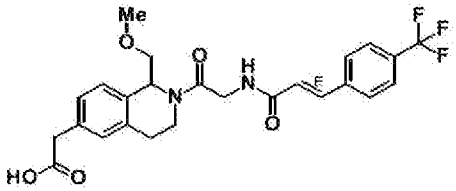
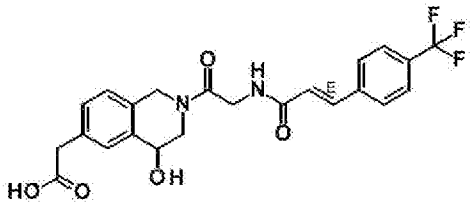
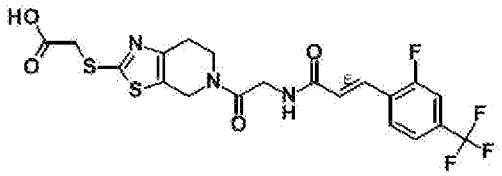
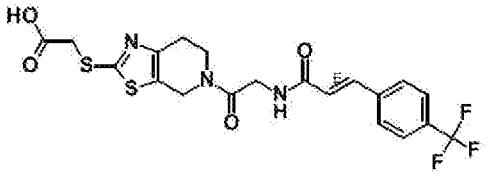
[0833]

[表27-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２０６ （Ｉ－２０６）		MS(ESI) m/z:461.3 [M+H]+
２０７ （Ｉ－２０７）		MS(ESI) m/z:482.3 [M+H]+
２０８ （Ｉ－２０８）		MS(ESI) m/z:449.3 [M+H]+
２０９ （Ｉ－２０９）		MS(ESI) m/z:523.2 [M+H]+
２１０ （Ｉ－２１０）		MS(ESI) m/z:541.2 [M+H]+

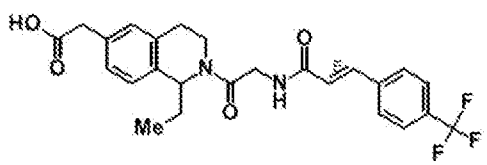
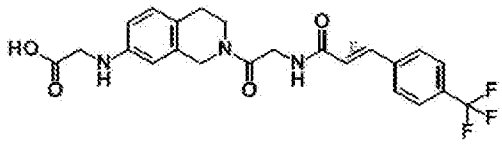
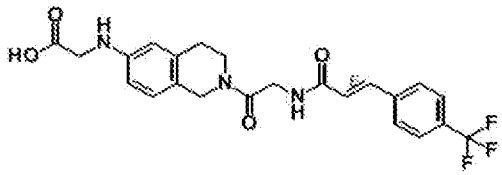
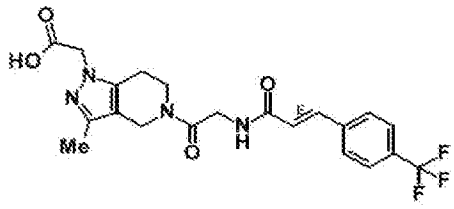
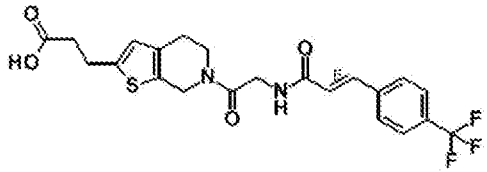
[0834]

[表27-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２１１ （Ｉ－２１１）		MS(ESI) m/z:443.3 [M+H]+
２１２ （Ｉ－２１２）		MS(ESI) m/z:491.3 [M+H]+
２１３ （Ｉ－２１３）		MS(ESI) m/z:463.3 [M+H]+
２１４ （Ｉ－２１４）		MS(ESI) m/z:502.3 [M-H]-
２１５ （Ｉ－２１５）		MS(ESI) m/z:484.3 [M-H]-

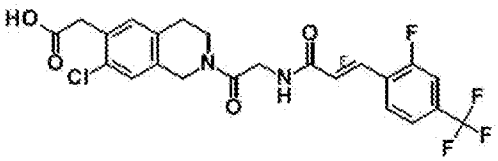
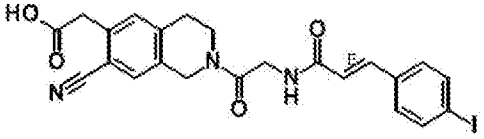
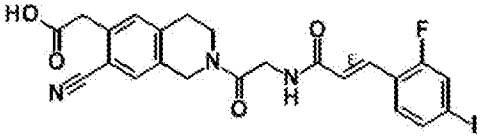
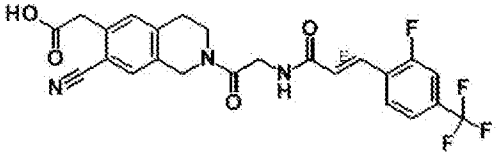
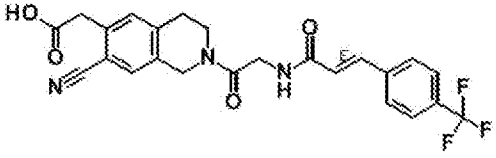
[0835]

[表27-4]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２１６ （Ｉ－２１６）		MS(ESI) m/z:473.3 [M-H]-
２１７ （Ｉ－２１７）		MS(ESI) m/z:460.2 [M-H]-
２１８ （Ｉ－２１８）		MS(ESI) m/z:462.1 [M+H]+
２１９ （Ｉ－２１９）		MS(ESI) m/z:451.3 [M+H]+
２２０ （Ｉ－２２０）		MS(ESI) m/z:465.2 [M-H]-

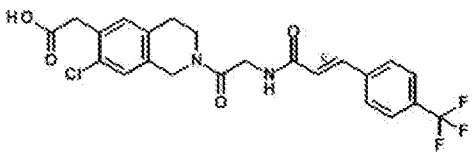
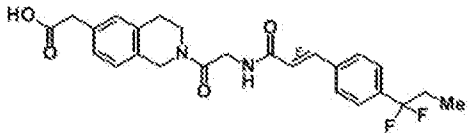
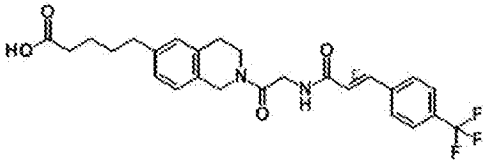
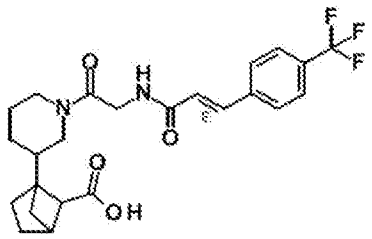
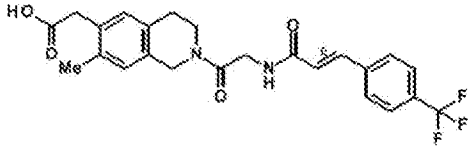
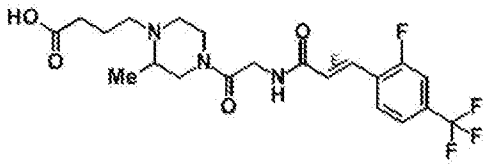
[0836]

[表27-5]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２２１ （Ｉ－２２１）		MS(ESI) m/z:499.0/501.0 [M+H]+
２２２ （Ｉ－２２２）		MS(ESI) m/z:529.9 [M+H]+
２２３ （Ｉ－２２３）		MS(ESI) m/z:547.9 [M+H]+
２２４ （Ｉ－２２４）		MS(ESI) m/z:490.0 [M+H]+
２２５ （Ｉ－２２５）		MS(ESI) m/z:472.1 [M+H]+

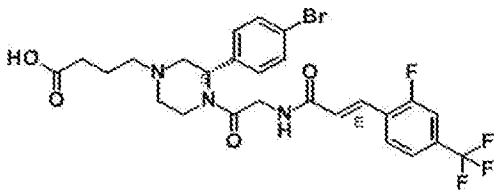
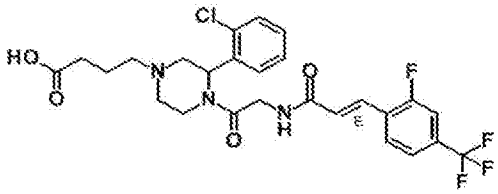
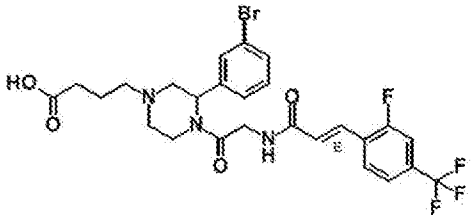
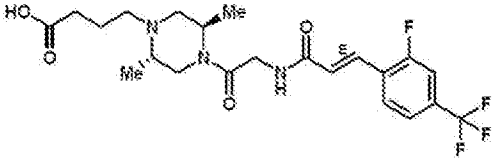
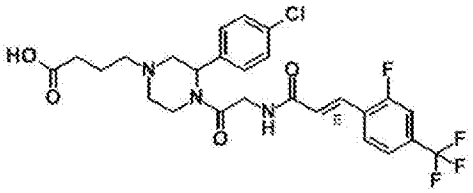
[0837]

[表27-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
226 (I-226)		MS(ESI) m/z:481.0/483.0 [M+H]+
227 (I-227)		MS(ESI) m/z:457.3 [M+H]+
228 (I-228)		MS(ESI) m/z:489.0 [M+H]+
229 (I-229)		MS(ESI) m/z:465.3 [M+H]+
230 (I-230)		MS(ESI) m/z:461.0 [M+H]+
231 (I-231)		MS(ESI) m/z:460.3 [M+H]+

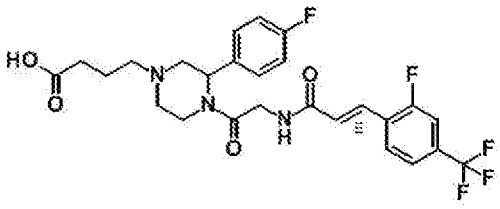
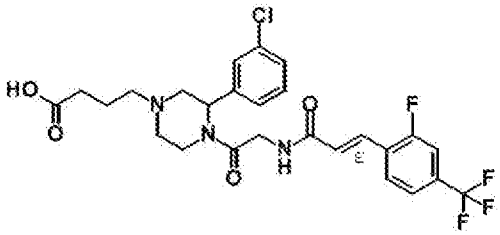
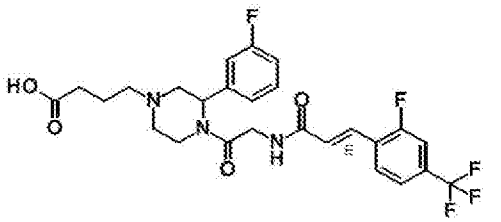
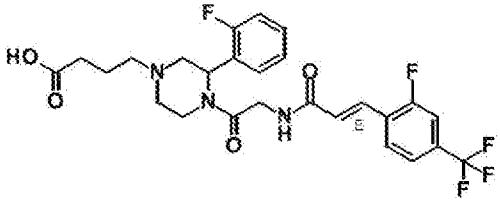
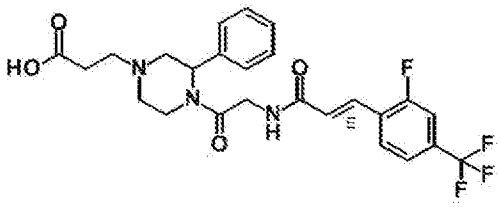
[0838]

[表27-7]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２３２ （Ｉ－２３２）		MS(ESI) m/z:598.2/600.2 [M-H]-
２３３ （Ｉ－２３３）		MS(ESI) m/z:556.2/558.1 [M+H]+
２３４ （Ｉ－２３４）		MS(ESI) m/z:600.1/602.1 [M+H]+
２３５ （Ｉ－２３５）	 （ラセミ体）	MS(ESI) m/z:474.3 [M+H]+
２３６ （Ｉ－２３６）		MS(ESI) m/z:554.2/556.2 [M-H]-

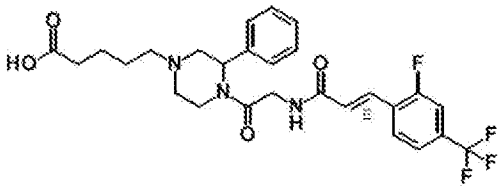
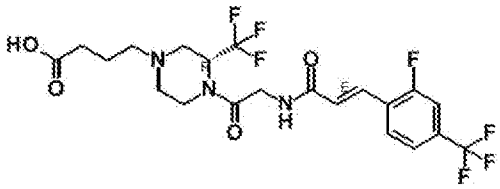
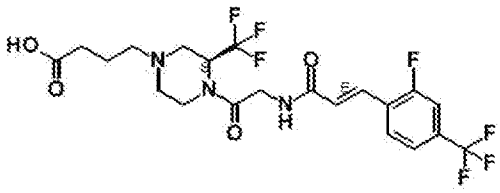
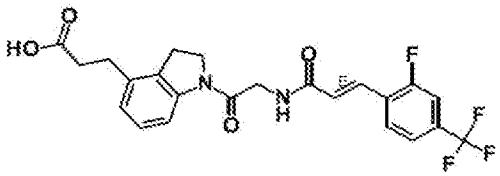
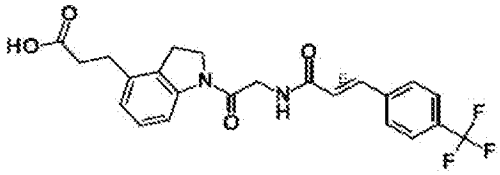
[0839]

[表27-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２３７ （Ｉ－２３７）		MS(ESI) m/z:538.3 [M-H]-
２３８ （Ｉ－２３８）		MS(ESI) m/z:554.2/ 556.2 [M-H]-
２３９ （Ｉ－２３９）		MS(ESI) m/z:538.3 [M-H]-
２４０ （Ｉ－２４０）		MS(ESI) m/z:538.3 [M-H]-
２４１ （Ｉ－２４１）		MS(ESI) m/z:506.3 [M-H]-

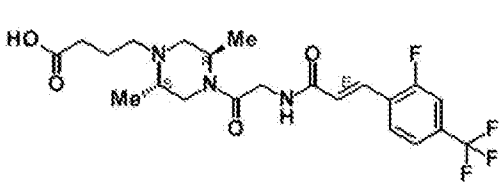
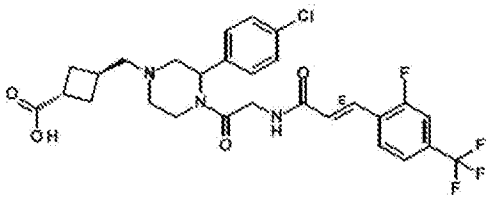
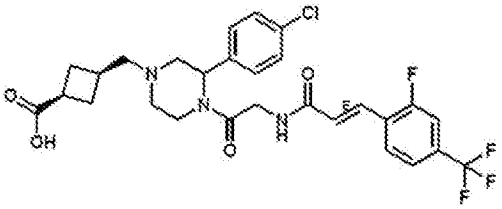
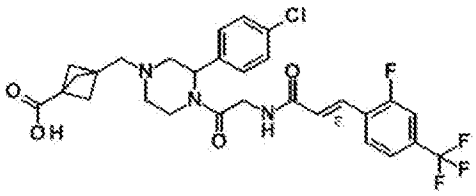
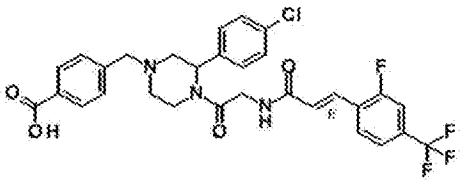
[0840]

[表27-9]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
242 （I－242）		MS(ESI) m/z:534.3 [M-H]-
243 （I－243）		MS(ESI) m/z:514.3 [M+H]+
244 （I－244）		MS(ESI) m/z:514.3 [M+H]+
245 （I－245）		MS(ESI) m/z:465.2 [M+H]+
246 （I－246）		MS(ESI) m/z:447.0 [M+H]+

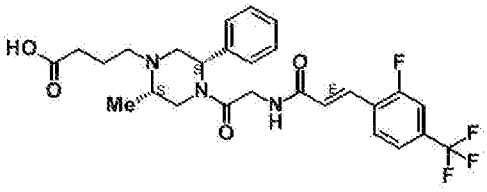
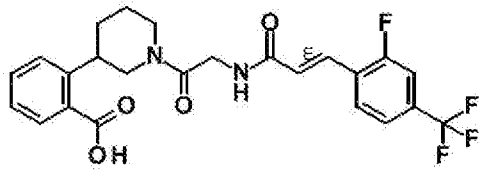
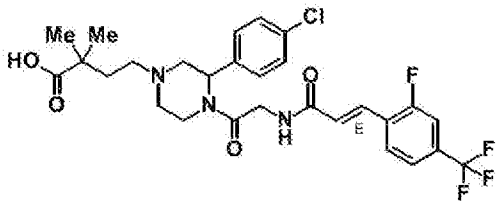
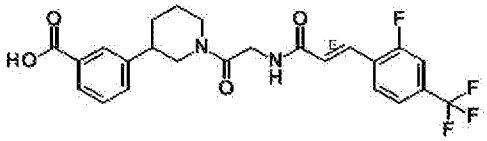
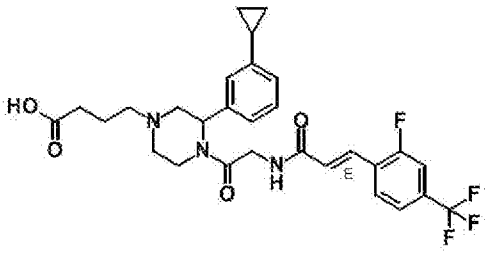
[0841]

[表27-10]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２４７ （Ｉ－２４７）		MS(ESI) m/z:474.2 [M+H]+
２４８ （Ｉ－２４８）		MS(ESI) m/z:580.2 /582.2 [M-H]-
２４９ （Ｉ－２４９）		MS(ESI) m/z:580.3 /582.2 [M-H]-
２５０ （Ｉ－２５０）		MS(ESI) m/z:592.3 /594.3 [M-H]-
２５１ （Ｉ－２５１）		MS(ESI) m/z:602.2 /604.2 [M-H]-

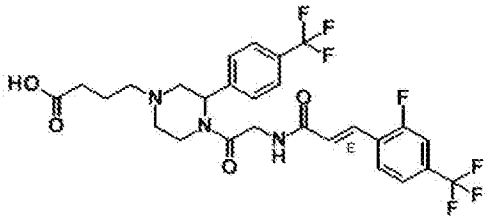
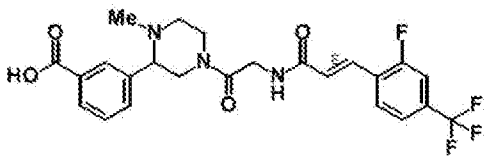
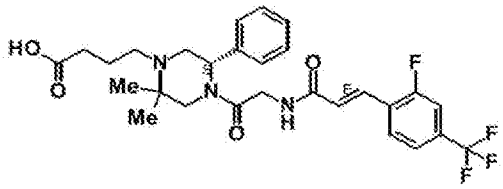
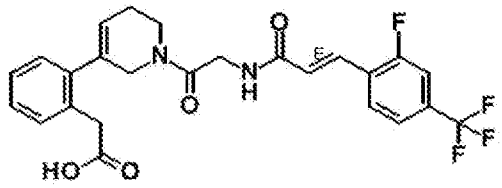
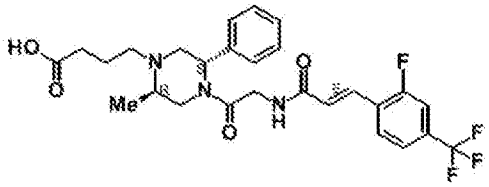
[0842]

[表27-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２５２ （Ｉ－２５２）		MS(ESI) m/z:536.2 [M+H]+
２５３ （Ｉ－２５３）		MS(ESI) m/z:479.4 [M+H]+
２５４ （Ｉ－２５４）		MS(ESI) m/z:582.3/ 584.3 [M-H]-
２５５ （Ｉ－２５５）		MS(ESI) m/z:477.3 [M-H]-
２５６ （Ｉ－２５６）		MS(ESI) m/z:560.3 [M-H]-

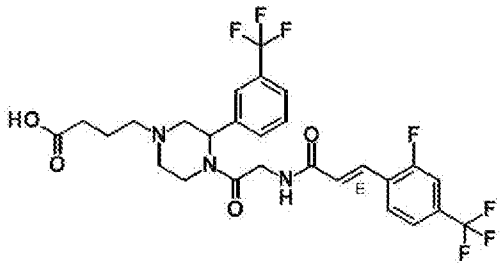
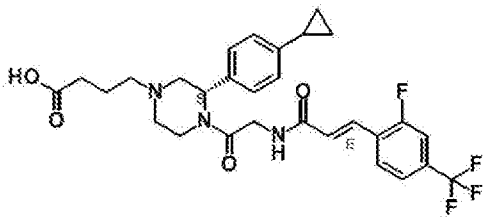
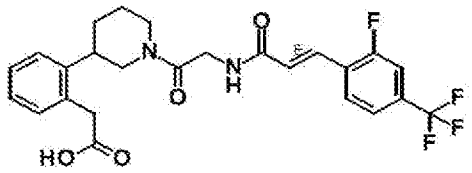
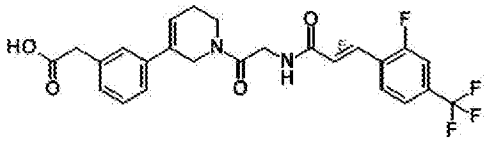
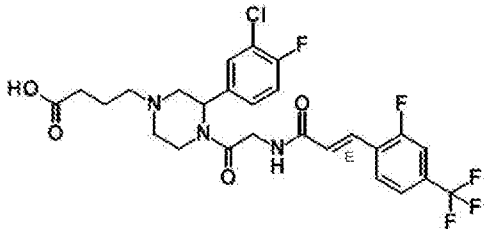
[0843]

[表27-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
257 (I-257)		MS(ESI) m/z:588.3 [M-H]-
258 (I-258)		MS(ESI) m/z:494.2 [M+H]+
259 (I-259)		MS(ESI) m/z:548.2 [M-H]-
260 (I-260)		MS(ESI) m/z:491.2 [M+H]+
261 (I-261)		MS(ESI) m/z:534.2 [M-H]-

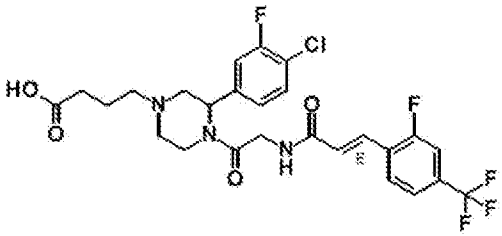
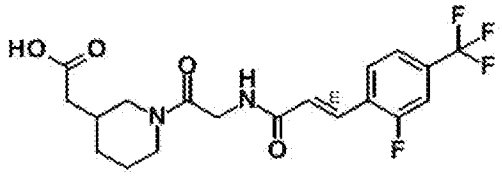
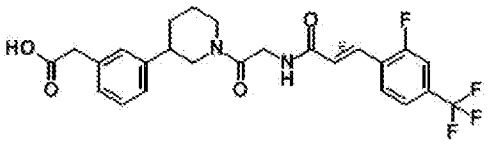
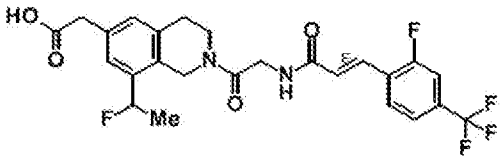
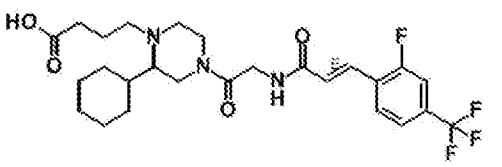
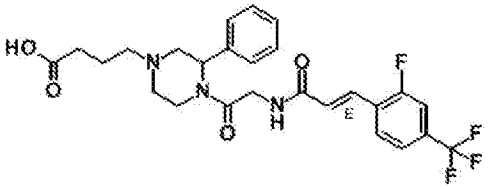
[0844]

[表27-13]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２６２ （Ｉ－２６２）		MS(ESI) m/z:588.2 [M-H]-
２６３ （Ｉ－２６３）		MS(ESI) m/z:560.3 [M-H]-
２６４ （Ｉ－２６４）		MS(ESI) m/z:493.2 [M+H]+
２６５ （Ｉ－２６５）		MS(ESI) m/z:491.1 [M+H]+
２６６ （Ｉ－２６６）		MS(ESI) m/z:572.2/ 574.2 [M-H]-

[0845]

[表27-14]

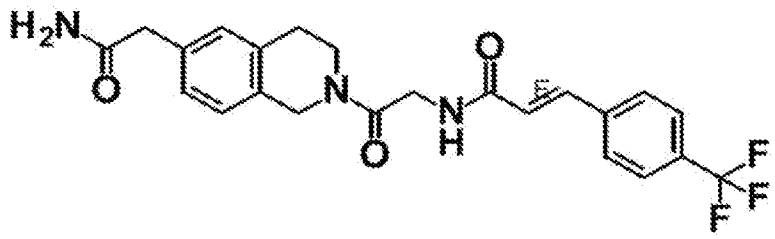
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２６７ （Ｉ－２６７）		MS(ESI) m/z:572.2/ 574.2 [M-H]-
２６８ （Ｉ－２６８）		MS(ESI) m/z:417.2 [M+H]+
２６９ （Ｉ－２６９）		MS(ESI) m/z:493.2 [M+H]+
２７０ （Ｉ－２７０）		MS(ESI) m/z:511.1 [M+H]+
２７１ （Ｉ－２７０）		MS(ESI) m/z:528.2 [M+H]+
２７２ （Ｉ－２７２）		MS(ESI) m/z: 520.3 [M-H]-

[0846] 実施例２７３：

（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４

－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（化合物（Ｉ－２７３））の製造

[0847] [化152]



（Ｉ－２７３）

[0848] ２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸（９０ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍｌ）溶液に、メタンスルホンアミド（１０４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２５ｍｇ）および３－（エチルイミノメチレンアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン塩酸塩（４７ｍｇ）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にメタノールおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝７０／３０～４０／６０）により精製することにより、標題化合物（２１ｍｇ；収率２３％）を無色固体として得た。

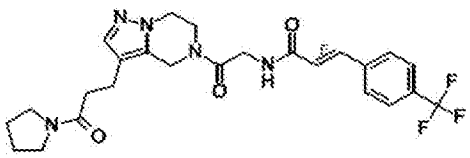
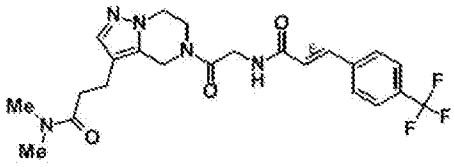
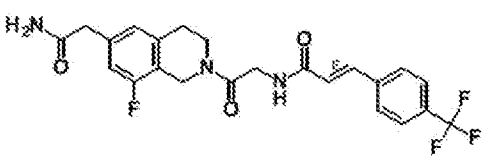
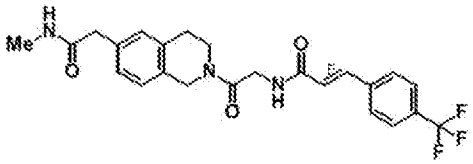
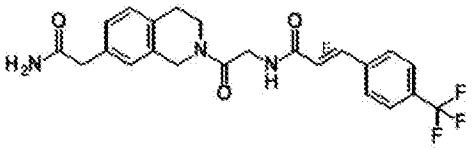
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0849] 実施例２７４～２８４：

対応する原料化合物を実施例２７３と同様に処理することにより、下表２８－１～表２８－３に記載の化合物を得た。

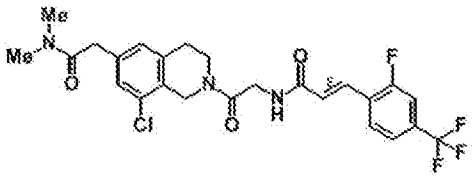
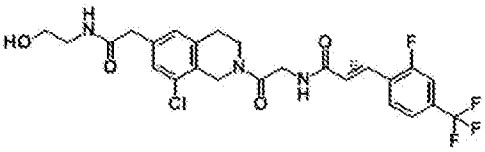
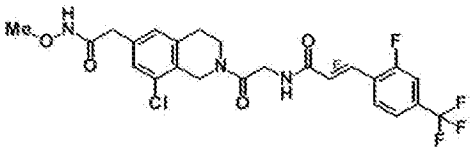
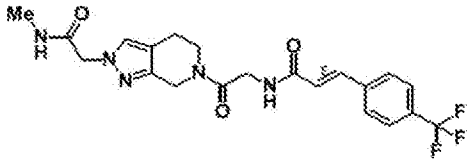
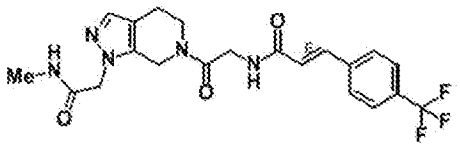
[0850]

[表28-1]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２７４ （１－２７４）		MS(ESI) m/z:504.4 [M+H]+
２７５ （１－２７５）		MS(ESI) m/z:478.1 [M+H]+
２７６ （１－２７６）		MS(ESI) m/z:464.2 [M+H]+
２７７ （１－２７７）		MS(ESI) m/z:460.2 [M+H]+
２７８ （１－２７８）		MS(ESI) m/z:446.3 [M+H]+

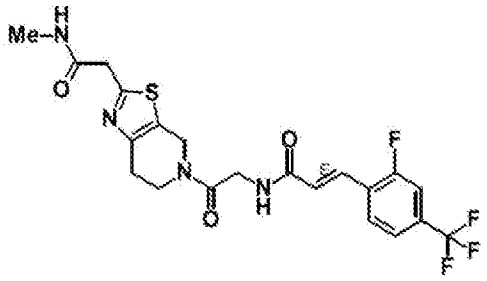
[0851]

[表28-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２７９ （Ｉ－２７９）		MS(ESI) m/z:526.2/528.2[M+H]+
２８０ （Ｉ－２８０）		MS(ESI) m/z:542.2/544.2[M+H]+
２８１ （Ｉ－２８１）		MS(ESI) m/z:528.1/530.1[M+H]+
２８２ （Ｉ－２８２）		MS(ESI) m/z:450.2[M+H]+
２８３ （Ｉ－２８３）		MS(ESI) m/z:450.2[M+H]+

[0852]

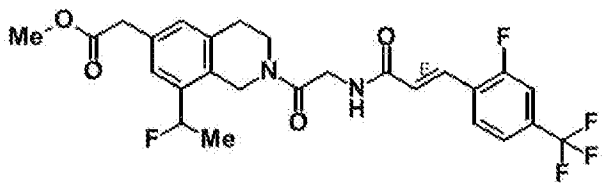
[表28-3]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
２８４ （Ｉ－２８４）		MS(ESI) m/z:485.2 [M+H]+

[0853] 実施例２８５：

メチル　２－［８－（１－フルオロエチル）－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（化合物（Ｉ－２８５））の製造

[0854] [化153]



（Ｉ－２８５）

[0855] （１）参考例６５にて製造した（Ｅ）－Ｎ－［２－（６－ブロモ－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（３８０ｍｇ）をＤＭＦ（１．５ｍｌ）に溶解し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メトキシビニロキシ）ジメチルシラン（４１３ｍｇ）、炭酸カリウム（２０２ｍｇ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（１１２ｍｇ）を加え、反応混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０

ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）により精製することにより、メチル　２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（１１２ｍｇ；収率３０％）を黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３．２／５１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0856] （２）前記（１）で得たメチル　２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（１０９ｍｇ）のトルエン（１ｍｌ）溶液に、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（１７ｍｇ）およびトリブチル（１－エトキシビニル）スズ（９２ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を１４０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、塩酸（１ｍｏｌ／ｌ，２ｍｌ）とＴＨＦ（２ｍｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／ｌ，２ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）により精製することで、メチル　２－［８－アセチル－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（７２ｍｇ；収率６５％）を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0857] （３）前記（２）で得たメチル　２－［８－アセチル－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－

２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（７２ｍｇ）をメタノール（１ｍｌ）に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１１ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温に昇温し、１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）で精製することにより、メチル　２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－８－（１－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（４７ｍｇ；収率６５％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

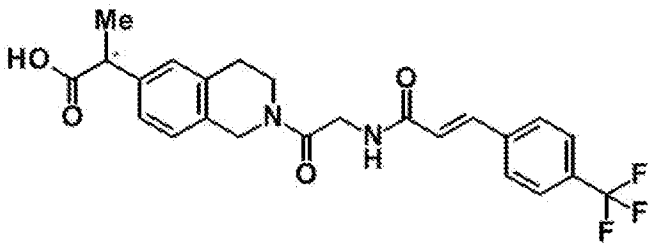
[0858] （４）前記（３）で得たメチル　２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－８－（１－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（４４ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍｌ）に溶解し、窒素雰囲気下、ビス（２－メトキシエチル）アミノトリフルオロ硫黄（０．０２３ｍｌ）を滴下しながら加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）で精製することにより、標題化合物（３７ｍｇ；収率８３．８％）を無色アモルファスとして得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0859] 実施例２８６，２８７：

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２

８６）、化合物（Ｉ－２８７））の製造

[0860] [化154]



（Ｉ－２８６，Ｉ－２８７）

[0861] 実施例１７１で製造したラセミ体の２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイルアミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸（化合物（Ｉ－１７１））（６２ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表２９に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

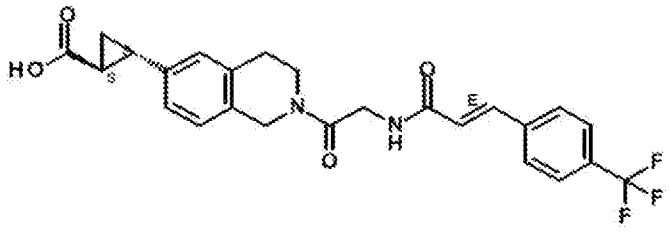
[0862] [表29]

実施例番号 （化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２８６ （Ｉ－２８６）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．３ ［Ｍ＋Ｈ］＋	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：メタノール／アセトニトリル／酢酸（８０／２０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６９．０ｎｍ 保持時間（分）：１１．９９８
２８７ （化合物（Ｉ－２８６）のエナンチオマー） （Ｉ－２８７）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．３ ［Ｍ＋Ｈ］＋	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：メタノール／アセトニトリル／酢酸（８０／２０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６９．０ｎｍ 保持時間（分）：１４．９６９

[0863] 実施例２８８，２８９

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２８８）、化合物（Ｉ－２８９））の製造

[0864] [化155]



（Ｉ－２８８，Ｉ－２８９）

[0865] 実施例１７２で製造したラセミ体の（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイルアミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン酸（化合物（Ｉ－１７２））（５８ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３０に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

[0866]

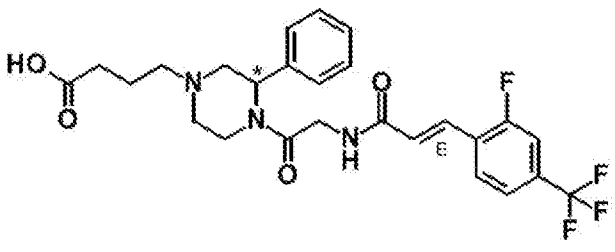
[表30]

実施例番号 （化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２８８ （Ｉ－２８８）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７３．３ ［Ｍ＋Ｈ］＋	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（１５／８５／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６９．０ｎｍ 保持時間（分）：１０．０８８
２８９ （化合物（Ｉ－２８８）のエナンチオマー） （Ｉ－２８９）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７３．３ ［Ｍ＋Ｈ］＋	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（１５／８５／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６９．０ｎｍ 保持時間（分）：１２．４１１

[0867] 実施例２９０，２９１：

４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２９０）、化合物（Ｉ－２９１））の製造

[0868] [化156]



（Ｉ－２９０，　Ｉ－２９１）

[0869] 実施例２７２で製造したラセミ体の４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイ

ル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸（化合物（Ｉ－２７２））（４３．３ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３１に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

[0870] [表31]

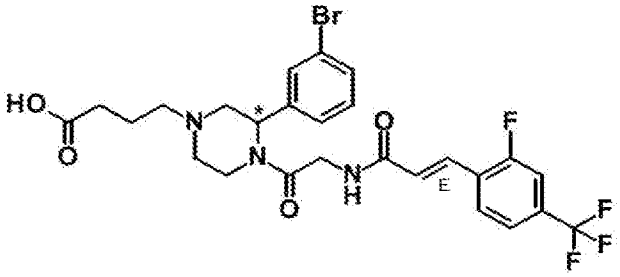
実施例番号 （化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２９０ （Ｉ－２９０）	ＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：520.3 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－３ （４．６×１５０ｍｍ） 移動相：２－プロパノール／エタノール／酢酸（３０／７０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６５．０ｎｍ 保持時間（分）：７．７１６
２９１ （化合物（Ｉ－２９０）のエナンチオマー） （Ｉ－２９１）	ＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：520.3 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－３ （４．６×１５０ｍｍ） 移動相：２－プロパノール／エタノール／酢酸（３０／７０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６５．０ｎｍ 保持時間（分）：１０．４８６

[0871] 実施例２９２，２９３：

４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２９２）、化合物（Ｉ－２９３））の製造

[0872]

[化157]



（Ｉ－２９２，Ｉ－２９３）

[0873] 実施例２３４で製造したラセミ体の４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸（化合物（Ｉ－２３４））（２１．７ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３２に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

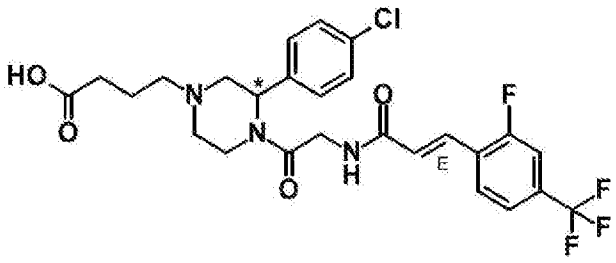
[0874] [表32]

実施例番号（化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２９２（Ｉ－２９２）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：598.2/600.2 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：１０．６６５
２９３（化合物（Ｉ－２９２）のエナンチオマー）（Ｉ－２９３）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：598.2/600.2 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：１３．９３２

[0875] 実施例２９４，２９５

４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２９４）、化合物（Ｉ－２９５））の製造

[0876] [化158]



（Ｉ－２９４，Ｉ－２９５）

[0877] 実施例２３６で製造したラセミ体の４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸（化合物（Ｉ－２３６））（３９．９ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３３に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

[0878]

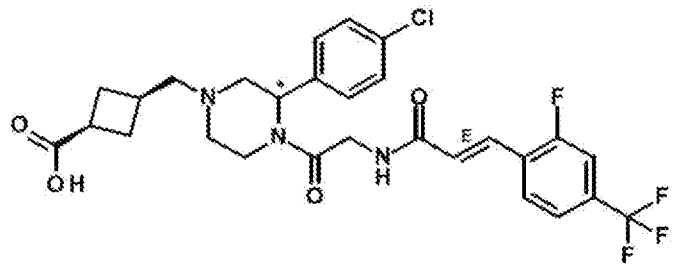
[表33]

実施例番号（化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２９４（Ｉ－２９４）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：554.2/556.2 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：９．６３９
２９５（化合物（Ｉ－２９４）のエナンチオマー）（Ｉ－２９５）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：554.2/556.2 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：１２．１９６

[0879] 実施例２９６，２９７

３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸の両エナンチオマー（化合物（Ｉ－２９６）、化合物（Ｉ－２９７））の製造

[0880] [化159]



（Ｉ－２９６，Ｉ－２９７）

[0881] 実施例２４９で製造したラセミ体の３－［［３－（４－クロロフェニル）

－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸（化合物（Ｉ－２４９））（２９ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３４に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

[0882] [表34]

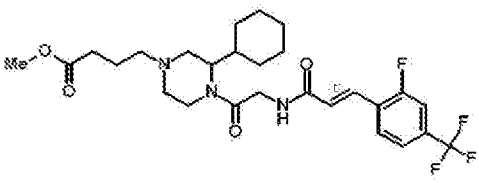
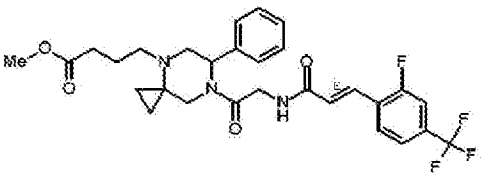
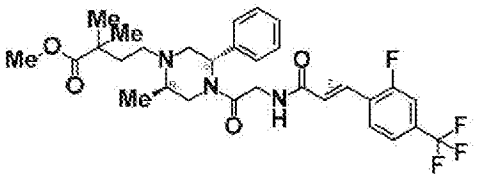
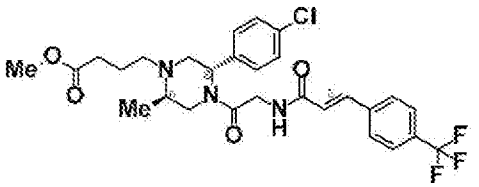
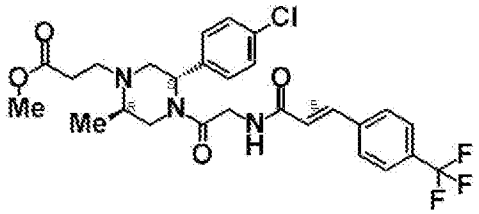
実施例番号（化合物番号）	機器分析データ	分析条件
２９６（Ｉ－２９６）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：580.2/582.3 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：９．７４９
２９７（化合物（Ｉ－２９６）のエナンチオマー）（Ｉ－２９７）	ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：580.2/582.2 [M-H]-	カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢＮ－３（４．６×１５０ｍｍ） 移動相：ヘキサン／エタノール／酢酸（４０／６０／０．１） 流速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ 温度：２５℃ 解析チャンネル：ＰＤＡ２６７．０ｎｍ 保持時間（分）：１２．６３３

[0883] 実施例２９８～３２３：

対応する原料化合物を実施例１と同様に処理することにより、下表３５－１～表３５－５に記載の化合物を得た。

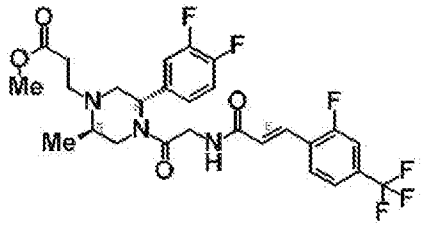
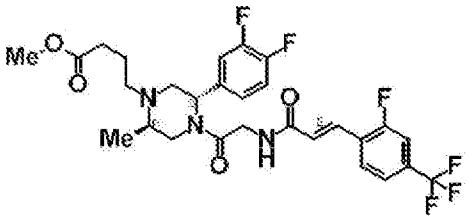
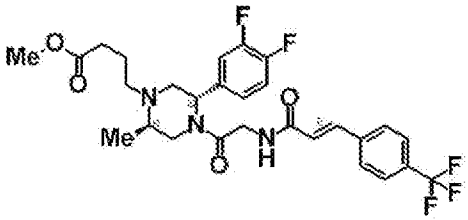
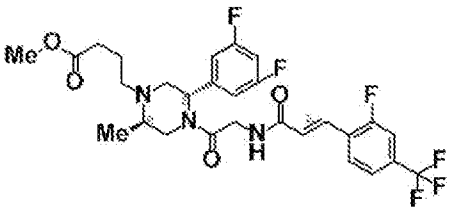
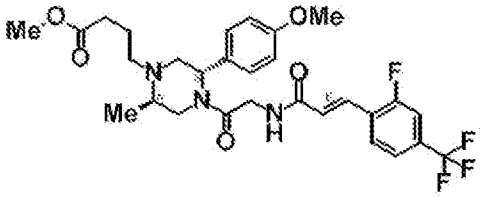
[0884]

[表35-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
２９８ （Ｉ－２９８）		MS(ESI) m/z: 542.1[M+H]+
２９９ （Ｉ－２９９）		MS(ESI) m/z: 562.2[M+H]+
３００ （Ｉ－３００）		MS(ESI) m/z: 578.3[M+H]+
３０１ （Ｉ－３０１）		MS(ESI) m/z: 566.3/568.3 [M+H]+
３０２ （Ｉ－３０２）		MS(ESI) m/z: 552.3/554.3 [M+H]+

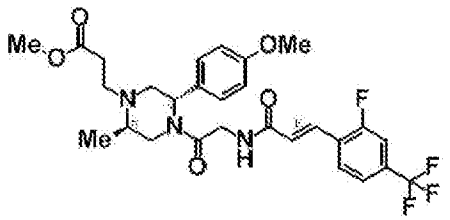
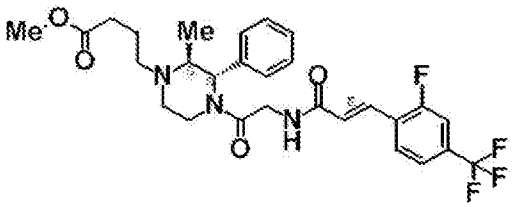
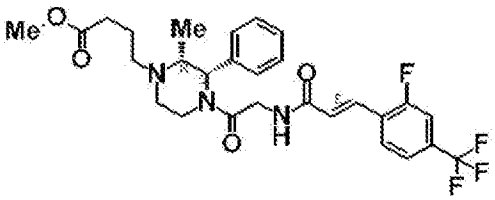
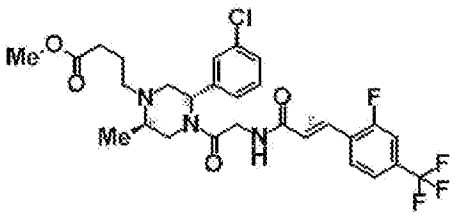
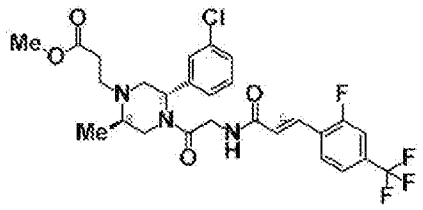
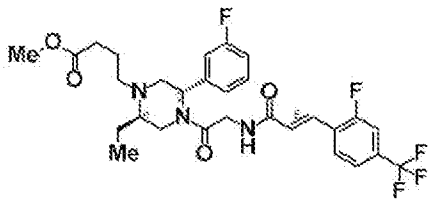
[0885]

[表35-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３０３ （Ｉ－３０３）		MS(ESI) m/z: 572.3[M+H]+
３０４ （Ｉ－３０４）		MS(ESI) m/z: 586.3[M+H]+
３０５ （Ｉ－３０５）		MS(ESI) m/z: 568.3[M+H]+
３０６ （Ｉ－３０６）		MS(ESI) m/z: 584.3 [M-H]-
３０７ （Ｉ－３０７）		MS(ESI) m/z: 580.2[M+H]+

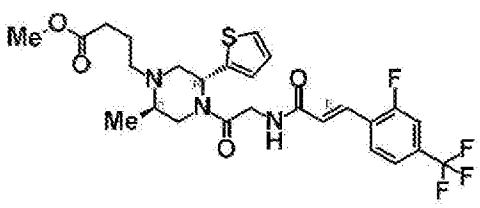
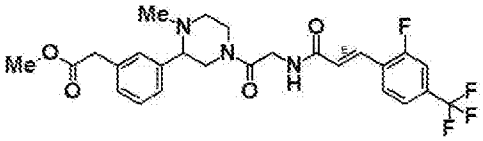
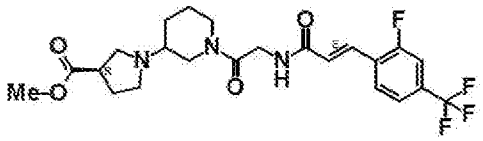
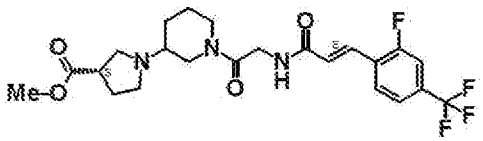
[0886]

[表35-3]

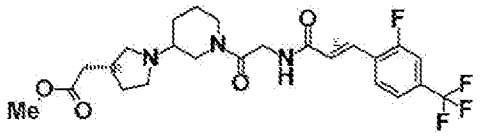
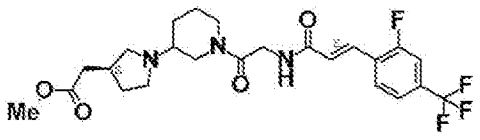
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
308 (I－308)		MS(ESI) m/z: 566.5[M+H]+
309 (I－309)		MS(ESI) m/z: 550.3[M+H]+
310 (I－310)		MS(ESI) m/z: 550.9[M+H]+
311 (I－311)		MS(ESI) m/z: 584.3/586.2 [M+H]+
312 (I－312)		MS(ESI) m/z: 570.3/572.2 [M+H]+
313 (I－313)		MS(ESI) m/z: 582.3 [M+H]+

[0887]

[表35-4]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３１４ （Ｉ－３１４）		MS(ESI) m/z: 556.5[M+H]+
３１５ （Ｉ－３１５）		MS(ESI) m/z: 522.2[M+H]+
３１６ （Ｉ－３１６）		MS(ESI) m/z: 486.3[M+H]+
３１７ （Ｉ－３１７）		MS(ESI) m/z: 486.3[M+H]+

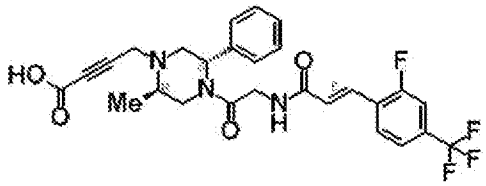
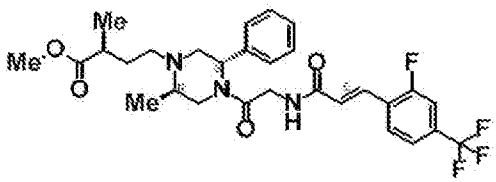
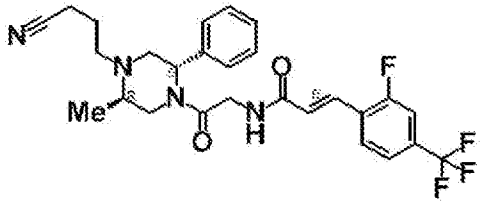
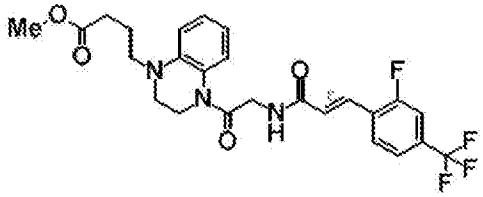
[0888] [表35-5]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３１８ （Ｉ－３１８）		MS(ESI) m/z: 500.2[M+H]+
３１９ （Ｉ－３１９）		MS(ESI) m/z: 500.2[M+H]+

[0889] 実施例３２０～３２３：

対応する原料化合物を実施例８３と同様に処理することにより、下表３６に記載の化合物を得た。実施例３２０は、実施例８３の反応条件下で加水分解まで進行し、対応するカルボン酸を得た。

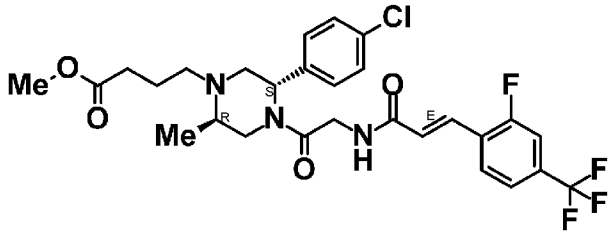
[0890] [表36]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
３２０ (Ｉ－３２０)		MS(ESI) m/z: 532.2[M+H]+
３２１ (Ｉ－３２１)		MS(ESI) m/z: 564.3[M+H]+
３２２ (Ｉ－３２２)		MS(ESI) m/z: 517.2[M+H]+
３２３ (Ｉ－３２３)		MS(ESI) m/z: 508.2[M+H]+

[0891] 実施例３２４：

メチル　４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-２-エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタノエート（化合物（Ｉ－３２４））の製造

[0892] [化160]



（Ｉ－３２４）

[0893] （１）参考例１０９にて製造した（２Ｒ，５Ｓ）－５－（４－クロロフェニル）－２－メチル－１－（４－ニトロフェニル）スルホニルピペラジン（３００ｍｇ）のＤＭＦ（３．１ｍｌ）溶液に、２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］酢酸（２３２ｍｇ）、ＨＡＴＵ（３１８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３３ｍｌ）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物に２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］酢酸（４５ｍｇ）およびＨＡＴＵ（８６ｍｇ）を追加し、室温にて再度終夜撹拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～５０／５０）、シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）で精製することにより、（Ｅ）－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－５－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エナミド（３３９ｍｇ；収率６７％）を黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６９．２／６７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0894] （２）前記（１）で得た（Ｅ）－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－５－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エナミド（３２０ｍｇ）のメタノール（３．２ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（１８５ｍｇ）、１－ドデカンチオール（０．２８７ｍｌ）を加え、混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２５／７５～０

／１００）で精製することにより、（Ｅ）－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－５－メチルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エナミド（１２３ｍｇ；収率５３％）を淡黄色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８４．２／４８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0895] （３）前記（２）で得た（Ｅ）－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－５－メチルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エナミド（１２０ｍｇ）のＤＭＦ（０．６２ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（１０３ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（３８ｍｇ）および４－ブロモ酪酸メチル（４８μＬ）を加え、混合物を８５℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～４０／６０）で精製することにより、標題化合物（１１０ｍｇ；収率７６％）を無色粘性油状物として得た。

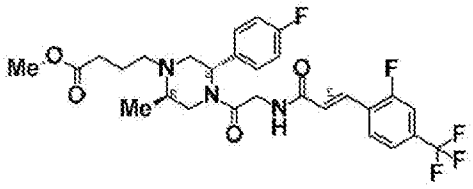
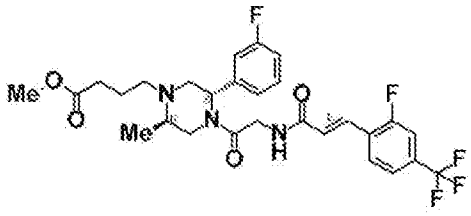
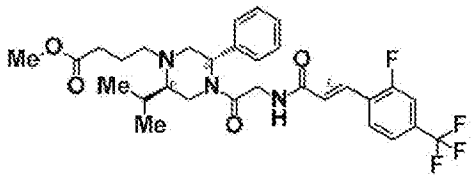
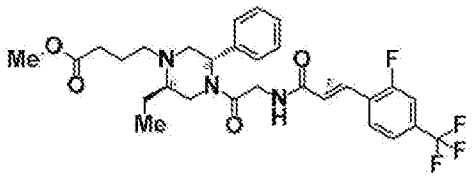
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８４．２／５８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0896] 実施例３２５～３２８：

対応する原料化合物を実施例３２４と同様に処理することにより、下表３７に記載の化合物を得た。

[0897]

[表37]

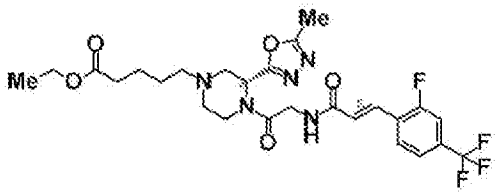
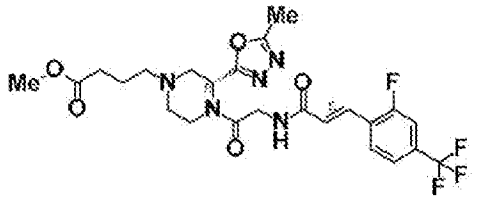
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３２５ （Ｉ－３２５）		MS(ESI) m/z: 568.2[M+H]+
３２６ （Ｉ－３２６）		MS(ESI) m/z: 568.2[M+H]+
３２７ （Ｉ－３２７）		MS(ESI) m/z: 578.3[M+H]+
３２８ （Ｉ－３２８）		MS(ESI) m/z: 564.3[M+H]+

[0898] 実施例３２９～３３０：

対応する原料化合物を実施例１０４と同様に処理することにより、下表３８に記載の化合物を得た。

[0899]

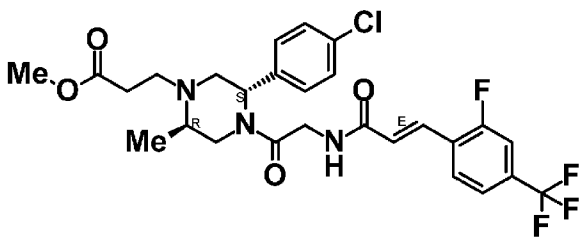
[表38]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
３２９ （Ｉ－３２９）		MS(ESI) m/z: 570.4[M+H]+
３３０ （Ｉ－３３０）		MS(ESI) m/z: 542.6[M+H]+

[0900] 実施例３３１：

メチル　４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパノエート（化合物（Ｉ－３３１））の製造

[0901] [化161]



（Ｉ－３３１）

[0902] （Ｅ）－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－５－メチルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エナミド（１６０ｍｇ）のジクロロメタン（１．６ｍｌ）溶液に、メチル　３－オキソプロパノエート（１０１ｍｇ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．０３ｇ）を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナト

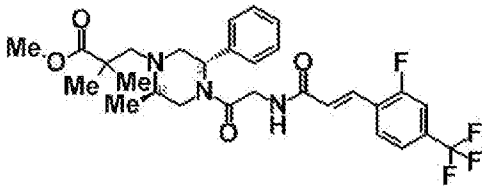
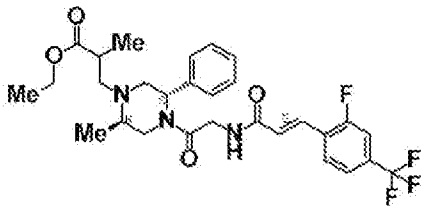
リウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～０／１００）で精製することにより、標題化合物（１４１ｍｇ；収率７５％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７０．２／５７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0903] 実施例３３２～３３３：

対応する原料化合物を実施例３３１と同様に処理することにより、下表３９に記載の化合物を得た。

[0904] [表39]

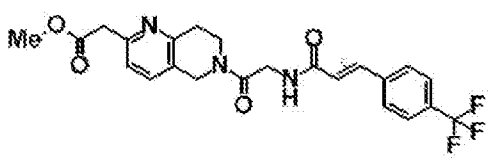
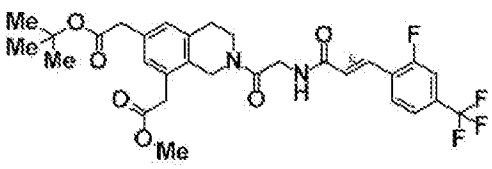
実施例番号（化合物番号）	構造式	機器分析データ
３３２（Ｉ－３３２）		MS(ESI) m/z: 564.3 [M+H]+
３３３（Ｉ－３３３）		MS(ESI) m/z: 564.0[M+H]+

[0905] 実施例３３４～３３５：

対応する原料化合物を実施例１０９と同様に処理することにより、下表４０に記載の化合物を得た。

[0906]

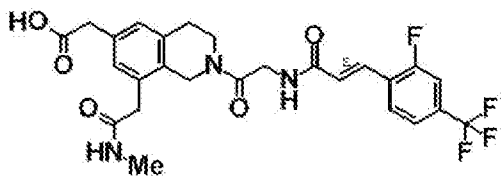
[表40]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３３４ （Ｉ－３３４）		MS(ESI) m/z: 462.1 [M+H]+
３３５ （Ｉ－３３５）		MS(ESI) m/z: 593.3 [M+H]+

[0907] 実施例３３６：

対応する原料化合物を実施例１４０と同様に処理することにより、下表４１に記載の化合物を得た。

[0908] [表41]

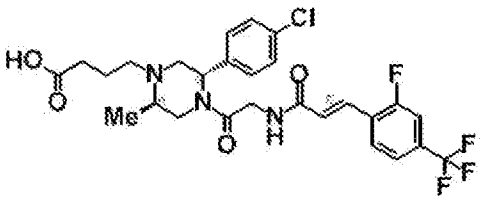
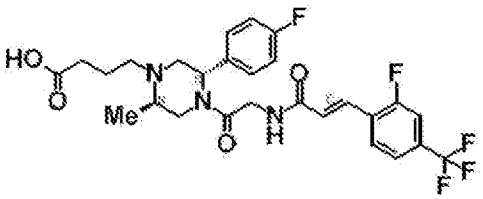
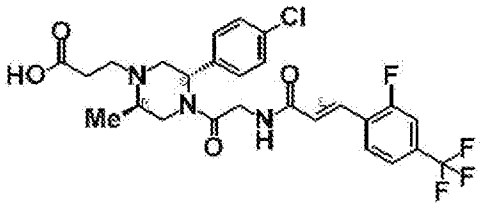
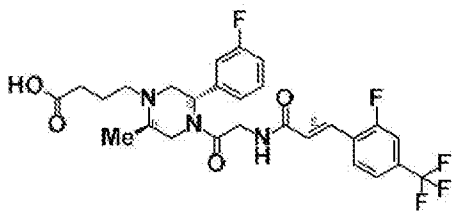
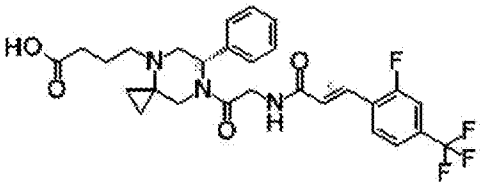
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３３６ （Ｉ－３３６）		MS(ESI) m/z: 536.1[M+H]+

[0909] 実施例３３７～３７２：

対応する原料化合物を実施例２００と同様に処理することにより、下表４２－１～４２－８に記載の化合物を得た。

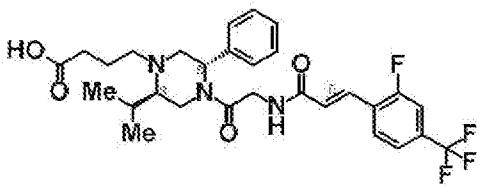
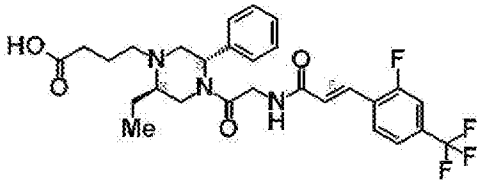
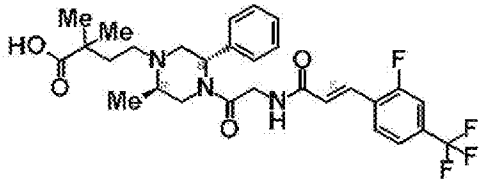
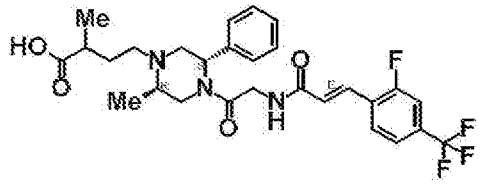
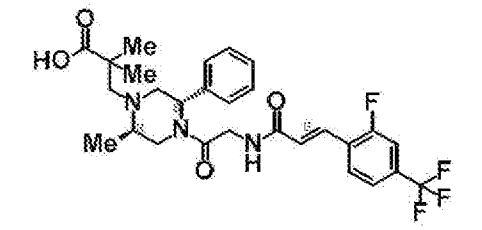
[0910]

[表42-1]

実施例番号	構造式	機器分析データ
337 （I－337）		MS(ESI) m/z: 568.3/570.2 [M-H]-
338 （I－338）		MS(ESI) m/z: 552.3 [M-H]-
339 （I－339）		MS(ESI) m/z: 554.2/556.2 [M-H]-
340 （I－340）		MS(ESI) m/z: 552.3 [M-H]-
341 （I－341）		MS(ESI) m/z: 548.2 [M+H]+

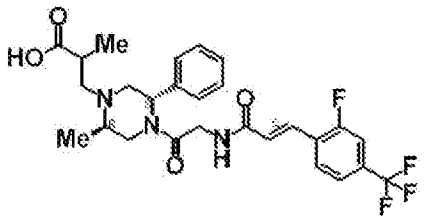
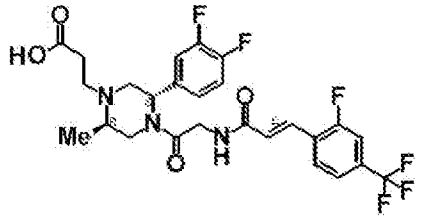
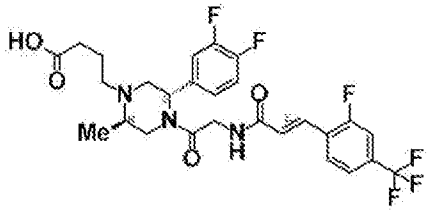
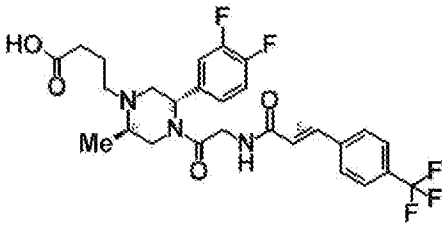
[0911]

[表42-2]

実施例番号	構造式	機器分析データ
３４２ （Ｉ－３４２）		MS(ESI) m/z: 562.3 [M-H]-
３４３ （Ｉ－３４３）		MS(ESI) m/z: 548.2 [M-H]-
３４４ （Ｉ－３４４）		MS(ESI) m/z: 564.3[M+H]+
３４５ （Ｉ－３４５）		MS(ESI) m/z: 550.5[M+H]+
３４６ （Ｉ－３４６）		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H]-

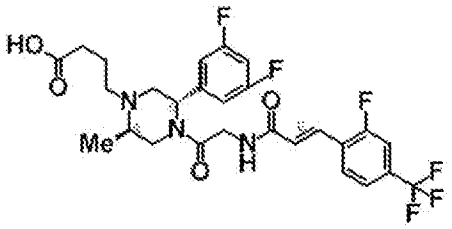
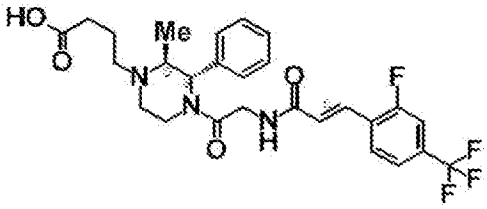
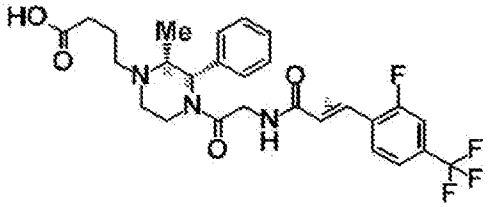
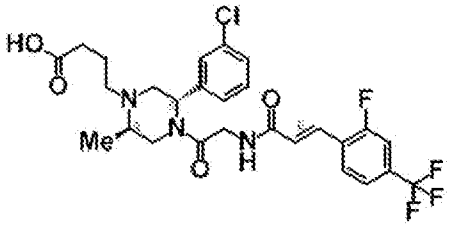
[0912]

[表42-3]

実施例番号	構造式	機器分析データ
347 (I－347)		MS(ESI) m/z: 536.3[M+H]+
348 (I－348)		MS(ESI) m/z: 586.3 [M-H]-
349 (I－349)		MS(ESI) m/z: 570.3 [M-H]-
350 (I－350)		MS(ESI) m/z: 554.2 [M-H]-

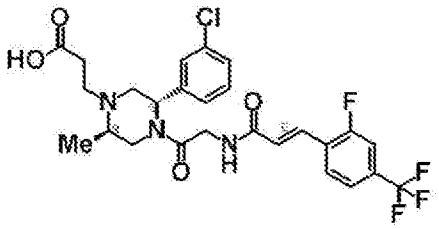
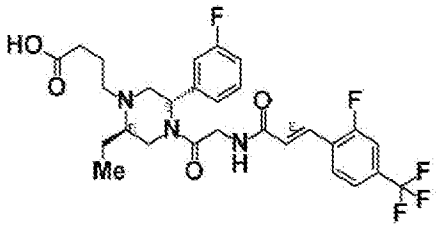
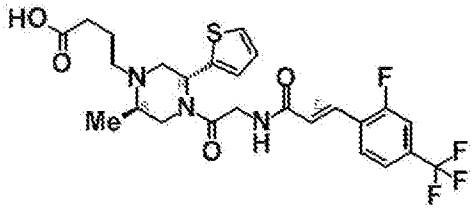
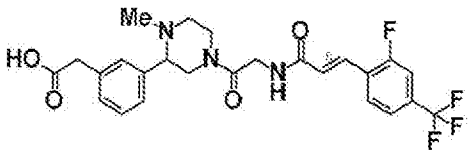
[0913]

[表42-4]

実施例番号	構造式	機器分析データ
351 (I－351)		MS(ESI) m/z: 570.3 [M-H]-
352 (I－352)		MS(ESI) m/z: 536.3 [M+H]+
353 (I－353)		MS(ESI) m/z: 536.3[M+H]+
354 (I－354)		MS(ESI) m/z: 568.3/570.2 [M-H]-

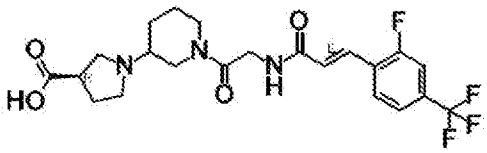
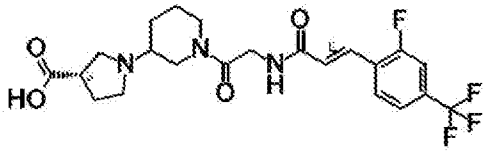
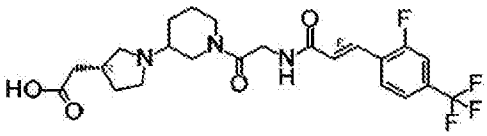
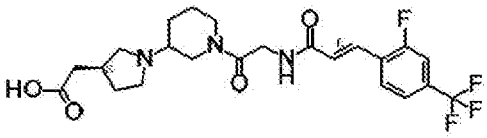
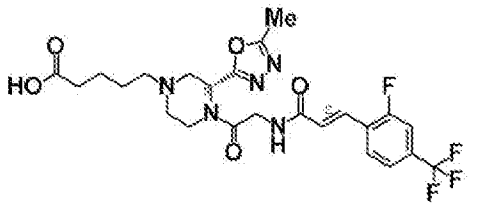
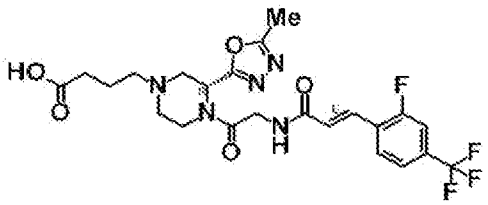
[0914]

[表42-5]

実施例番号	構造式	機器分析データ
355 (I－355)		MS(ESI) m/z: 554.2/556.3 [M-H]-
356 (I－356)		MS(ESI) m/z: 566.4 [M-H]-
357 (I－357)		MS(ESI) m/z: 542.2[M+H]+
358 (I－358)		MS(ESI) m/z: 508.2 [M+H]+

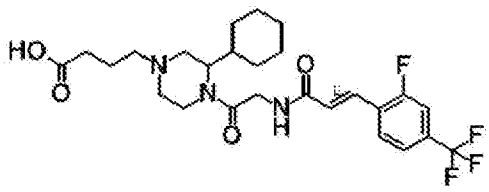
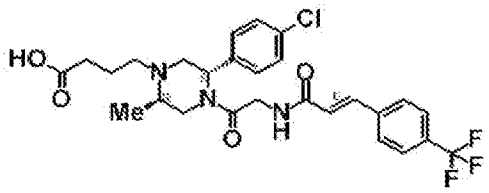
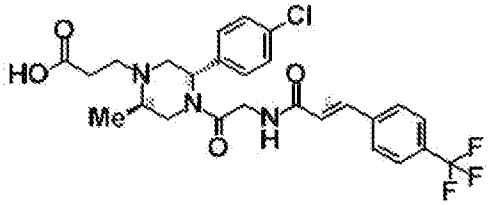
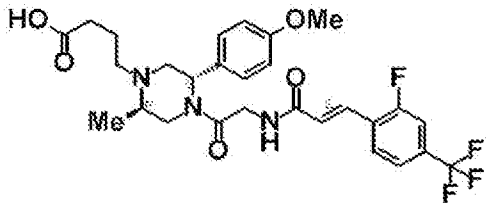
[0915]

[表42-6]

実施例番号	構造式	機器分析データ
359 （I－359）		MS(ESI) m/z: 472.2[M+H]+
360 （I－360）		MS(ESI) m/z: 472.2[M+H]+
361 （I－361）		MS(ESI) m/z: 486.2[M+H]+
362 （I－362）		MS(ESI) m/z: 486.2[M+H]+
363 （I－363）		MS(ESI) m/z: 540.2[M-H]-
364 （I－364）		MS(ESI) m/z: 526.2[M-H]-

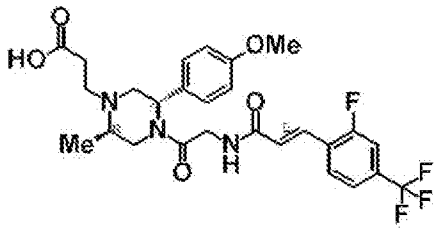
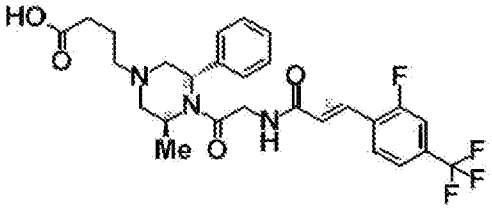
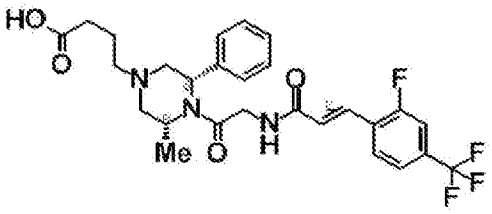
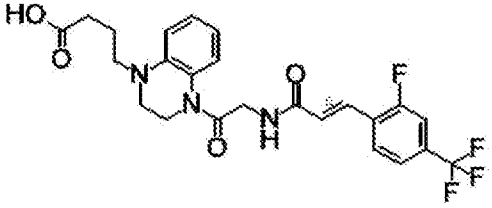
[0916]

[表42-7]

実施例番号	構造式	機器分析データ
365 (I－365)		MS(ESI) m/z: 528.3 [M+H]+
366 (I－366)		MS(ESI) m/z: 550.2/552.2 [M-H]-
367 (I－367)		MS(ESI) m/z: 536.2/538.2 [M-H]-
368 (I－368)		MS(ESI) m/z:564.4[M-H]-

[0917]

[表42-8]

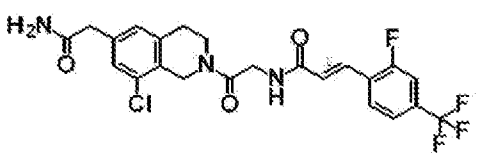
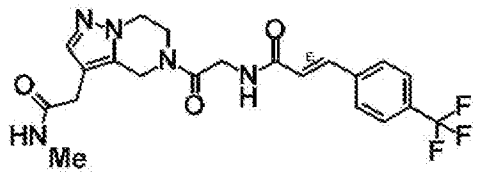
実施例番号	構造式	機器分析データ
３６９ （Ｉ－３６９）		MS(ESI) m/z: 562.4 [M-H]-
３７０ （Ｉ－３７０）		MS(ESI) m/z: 536.2[M+H]+
３７１ （Ｉ－３７１）		MS(ESI) m/z: 536.2[M+H]+
３７２ （Ｉ－３７２）		MS(ESI) m/z: 492.2 [M+H]+

[0918] 実施例３７３～３７４：

対応する原料化合物を実施例２７３と同様に処理することにより、下表４３に記載の化合物を得た。

[0919]

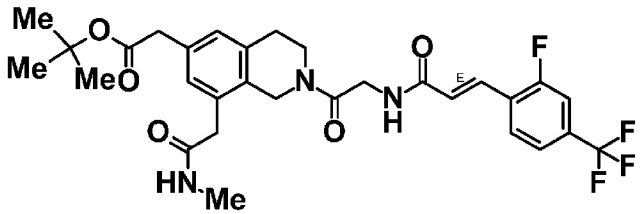
[表43]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３７３ （Ｉ－３７３）		MS(ESI) m/z: 408.1/560.1[M+H]+
３７４ （Ｉ－３７４）		MS(ESI) m/z: 450.2 [M+H]+

[0920] 実施例３７５：

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（化合物（Ｉ－３７５））の製造

[0921] [化162]



（Ｉ－３７５）

[0922] 実施例３３５にて製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－８－（メトキシカルボニルメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アセテート（４０ｍｇ）を９．８ｍｏｌ／ｌのメチルアミン／メタノール溶液（５ｍｌ）に加え、室温にて２時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を逆相ＨＰＬ

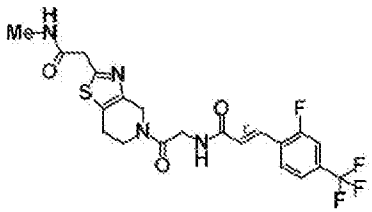
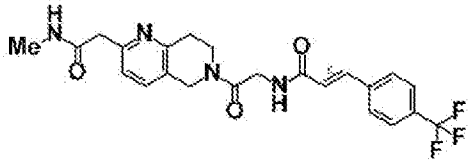
Ｃ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝５０／５０～２０／８０）にて精製することにより、標題化合物（３０ｍｇ；収率７５％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９２．４［Ｍ＋Ｈ］

[0923] 実施例３７６～３７７：

対応する原料化合物を実施例３７５と同様に処理することにより、下表４４に記載の化合物を得た。

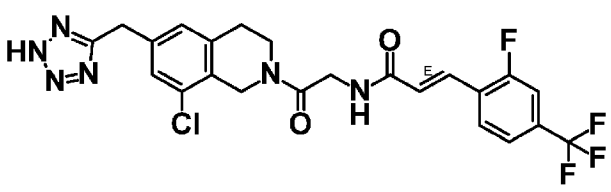
[0924] [表44]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３７６ （Ｉ－３７６）		MS(ESI) m/z: 485.1[M+H]+
３７７ （Ｉ－３７７）		MS(ESI) m/z: 461.2[M+H]+

[0925] 実施例３７８：

（Ｅ）－Ｎ－［２－［８－クロロ－６－（１，２，３λ４，４－テトラアザシクロペンタ－２，４－ジエン－５－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（化合物（Ｉ－３７８））の製造

[0926] [化163]



（Ｉ－３７８）

[0927] （１）実施例３７３にて製造した（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（７７ｍｇ）、１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボラート）（３３ｍｇ）、酢酸パラジウム（１０．５ｍｇ）をアセトニトリル（８ｍｌ）に加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えた後、反応液を減圧留去した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝６０／４０～３０／７０）にて精製することにより、（Ｅ）－Ｎ－［２－［８－クロロ－６－（シアノメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（１６ｍｇ；収率２２％）を薄黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０．１／４８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0928] （２）前記（１）で得た（Ｅ）－Ｎ－［２－［８－クロロ－６－（シアノメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（１４ｍｇ）、アジドトリメチルシラン（０．０１１ｍｌ）、ジブチルスズオキシド（２．１ｍｇ）を順次、トルエン（１ｍｌ）に加え、外温１００℃にて４時間攪拌した。反応溶液にアジドトリメチルシラン（０．０２３ｍｌ）、およびジブチルスズオキシド（２ｍｇ）を追加し、外温１００℃にて２時間攪拌した。反応溶液にさらにアジドトリメチルシラン（０．０２３ｍｌ）、およびジブチルスズオキシド（２ｍｇ）を追加し、外温１００℃にて３時間攪拌した。反応混合物を減圧留去後、メタノールを加え、溶媒を減圧留去し得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏＬ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝７０／３０～４０／６０）により精製することにより、標題化合物（１０ｍｇ；収率６６％）を薄黄色ア

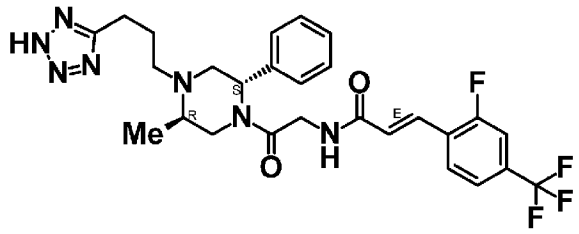
モルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．１／５２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0929] 実施例３７９：

（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［２－［（２Ｓ，５Ｒ）－４－［３－（１，２，３λ４，４－テトラアザシクロペンタ－２，４－ジエン－５－イル）プロピル］－５－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］プロプ－２－エンアミド（化合物（Ｉ－３７９））の製造

[0930] [化164]



（Ｉ－３７９）

[0931] （１）実施例３２２にて製造した（Ｅ）－Ｎ－［２－［（５Ｒ）－４－（３－シアノプロピル）－５－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド（７７ｍｇ）、アジドトリメチルシラン（０．０４５ｍｌ）、およびジブチルスズオキシド（８ｍｇ）を順次、トルエン（１ｍｌ）に加え、外温１００℃にて４時間攪拌した。反応溶液にアジドトリメチルシラン（０．０４５ｍｌ）を追加し、外温１００℃にて１時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を添加してクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて減圧留去し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝７０／３０～４０／６０）により精製することにより、標題化合物（３５ｍｇ；収率６０％）を薄黄色アモルファスとして得た。

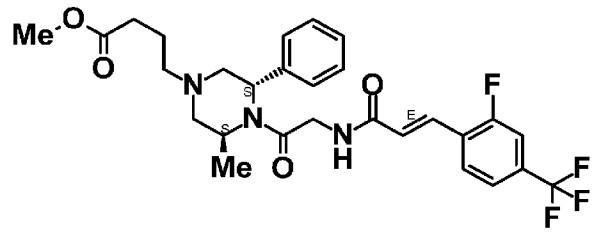
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0932] 実施例３８０：

メチル　４－［（３Ｓ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオ

ロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエート（化合物（Ｉ－３８０））の製造

[0933] [化165]



（Ｉ－３８０）

[0934] （１）Ｎ－ベンジルオキシカルボニルグリシン（１．０８ｇ）のＴＨＦ溶液にＤＭＦ（０．０８ｍｌ）を添加した。反応液に塩化オキサリル（０．４８ｍｌ）を徐々に添加して室温で１５分撹拌することにより、酸塩化物溶液を調製した。参考例１１４にて製造した（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－５－フェニルピペラジン（２００ｍｇ）のＴＨＦ溶液に、ピリジン（０．２ｍｌ）、および調製した前記酸塩化物溶液（１．２７ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、混合物を室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を１Ｎ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４０／６０～３０／７０）にて精製することにより、ベンジル　Ｎ－［２－［（２Ｓ，６Ｓ）－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニル－６－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］カルバメート（２９９ｍｇ；収率９２％）を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0935] （２）前記（１）で得たベンジル　Ｎ－［２－［（２Ｓ，６Ｓ）－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニル－６－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキソエチル］カルバメート（２９９ｍｇ）のメタノール（３ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（３８３ｍｇ）、チオグリコール酸（０．０９４ｍｌ）を加え、混合物を６０℃にて３０分間撹拌した。反応混合物を放

冷したのち減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層をクロロホルムで再度抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にＤＭＦ（０．６２ｍｌ）を添加した後、炭酸カリウム（９５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（８６ｍｇ）および４－ブロモ酪酸メチル（９７μＬ）を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルと食塩水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５５／４５～３０／７０）で精製することにより、メチル　４－［（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－フェニル－４－［２－（ベンジルオキシアミノ）アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタノエート（１７０．６ｍｇ；収率６０％）を無色粘性油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

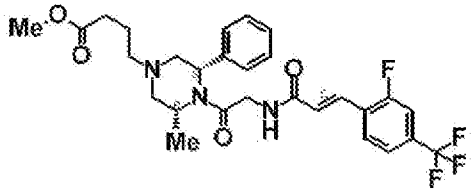
[0936] （３）前記（２）で得たメチル　４－［（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－フェニル－４－［２－（ベンジルオキシアミノ）アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタノエート（１７０ｍｇ）のメタノール（２ｍｌ）溶液に、パラジウム－炭素（２３．８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。反応液にパラジウム－炭素（２３．８ｍｇ）を再度加え、水素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。残渣に２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］酢酸（７８ｍｇ）、ＨＯＢｔ（５２ｍｇ）およびＷＳＣ塩酸塩（７５ｍｇ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に食塩水を加え、分液した。有機層を食塩水で洗浄し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー２回精製することにより（１回目：酸性シリカ、溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～３０／７０～０／１００、２回目：ＮＨシリカ、溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４０／６０）、標題化合物（１３５．５ｍｇ；収率８１％）を薄黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0937] 実施例３８１：

対応する原料化合物を実施例３８０と同様に処理することにより、下表４５に記載の化合物を得た。

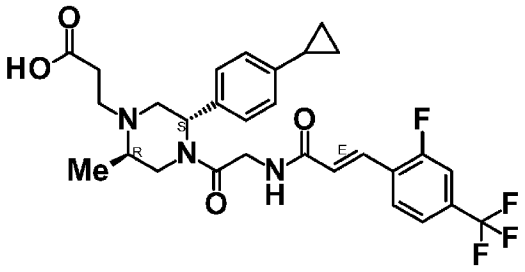
[0938] [表45]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３８１ （Ｉ－３８１）		MS(ESI) m/z: 650.3[M+H]+

[0939] 実施例３８２：

３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチルピペラジン－１－イル］プロパン酸（化合物（Ｉ－３８２））の製造

[0940] [化166]



（Ｉ－３８２）

[0941] 実施例３３９にて製造した４－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチルピペラジン－１－イル］プロパン酸（４０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（０．３６ｍｌ）溶液に、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．６ｍｇ）、リン酸三カリウム

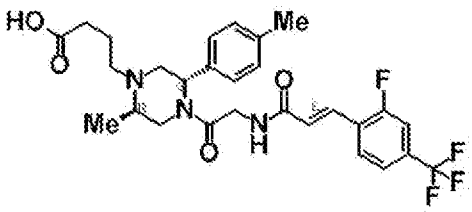
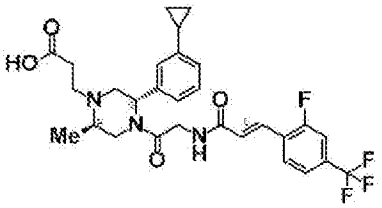
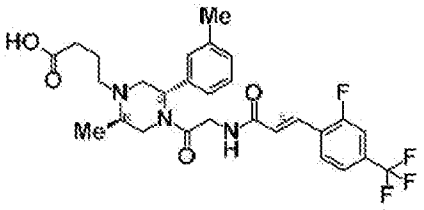
（４６ｍｇ）、水（０．１４５ｍｌ）およびシクロプロピルボロン酸（１２．４ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、混合物を１２０℃で２時間攪拌した。反応液にクロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．６ｍｇ）、リン酸三カリウム（４６ｍｇ）、およびシクロプロピルボロン酸（１２．４ｍｇ）を添加して１２５℃で６時間攪拌した。さらにクロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．６ｍｇ）、リン酸三カリウム（４６ｍｇ）、およびシクロプロピルボロン酸（１２．４ｍｇ）を添加して１２５℃で６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水とクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液を０．５ｍｏｌ／ｌの塩酸でｐＨを７に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝９９／１～９０／１０）にて精製することにより、標題化合物（１４．５ｍｇ；収率３６％）を無色アモルファスとして得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６０．３［Ｍ－Ｈ］－

[0942] 実施例３８３～３８５：

対応する原料化合物を実施例３８２と同様に処理することにより、下表４６に記載の化合物を得た。

[0943]

[表46]

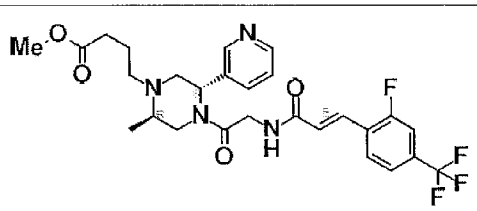
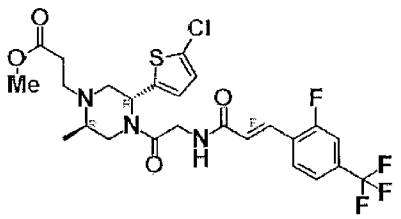
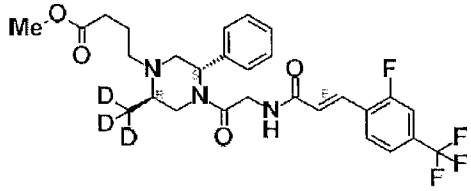
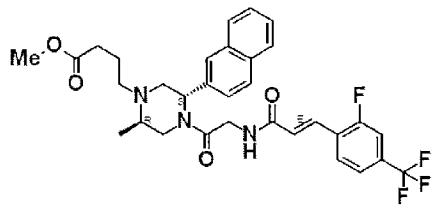
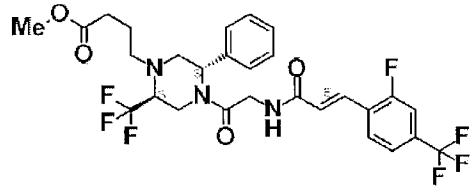
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
383 (I－383)		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H]-
384 (I－384)		MS(ESI) m/z: 560.3 [M-H]-
385 (I－385)		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H]-

[0944] 実施例３８６～３９０：

対応する原料化合物を実施例１と同様に処理することにより、下表４７に記載の化合物を得た。

[0945]

[表47]

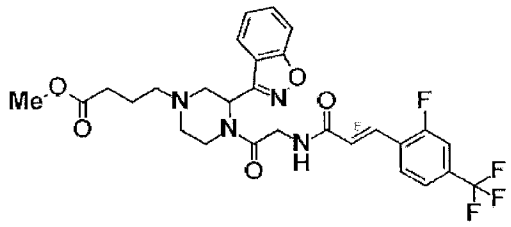
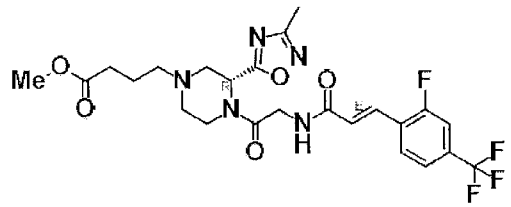
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
３８６ (Ｉ－３８６)		MS(ESI) m/z: 551.4 [M+H]+
３８７ (Ｉ－３８７)		MS(ESI) m/z: 576.3/578.3 [M+H]+
３８８ (Ｉ－３８８)		MS(ESI) m/z: 553.1 [M+H]+
３８９ (Ｉ－３８９)		MS(ESI) m/z: 600.3[M+H]+
３９０ (Ｉ－３９０)		MS(ESI) m/z: 604.3 [M+H]+

[0946] 実施例３９１～３９２：

対応する原料化合物を実施例８３と同様に処理することにより、下表４８に記載の化合物を得た。

[0947]

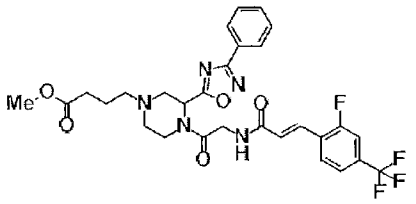
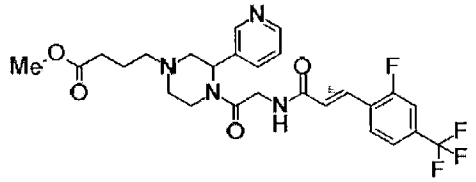
[表48]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３９１ （Ｉ－３９１）		MS(ESI) m/z: 577.3 [M+H]+
３９２ （Ｉ－３９２）		MS(ESI) m/z: 542.3 [M+H]+

[0948] 実施例３９３～３９４：

対応する原料化合物を実施例１０４と同様に処理することにより、下表４９に記載の化合物を得た。

[0949] [表49]

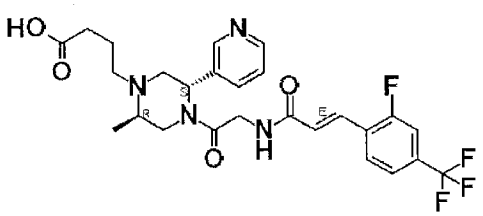
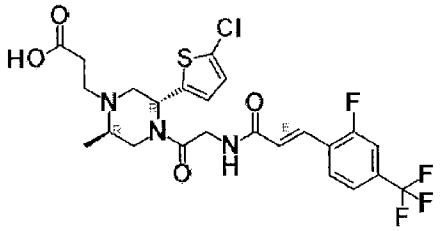
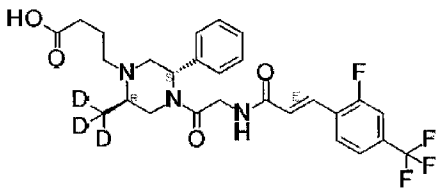
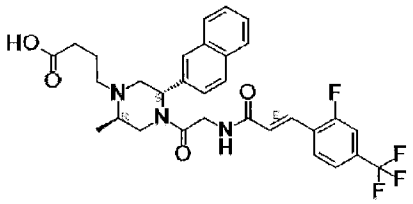
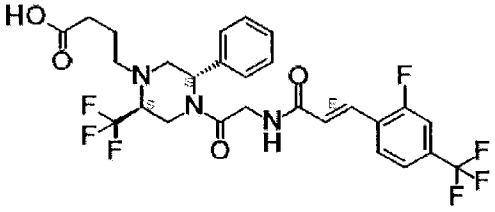
実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３９３ （Ｉ－３９３）		MS(ESI) m/z: 604.3 [M+H]+
３９４ （Ｉ－３９４）		MS(ESI) m/z: 537.3 [M+H]+

[0950] 実施例３９５～４０３：

対応する原料化合物を実施例２００と同様に処理することにより、下表５０－１～５０－２に記載の化合物を得た。

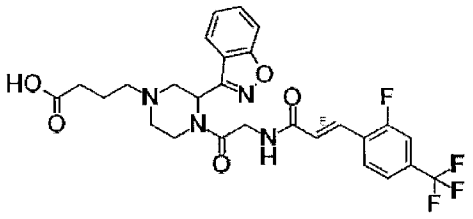
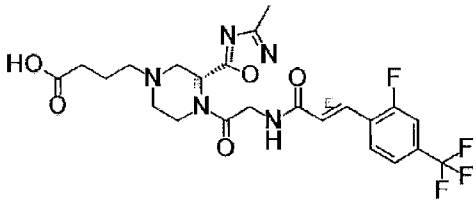
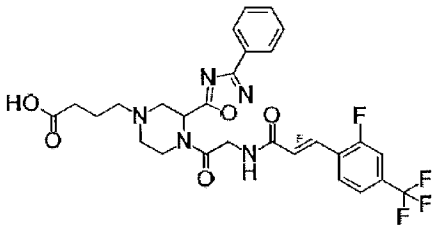
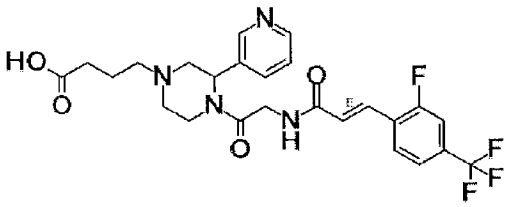
[0951]

[表50-1]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
３９５ （Ｉ－３９５）		MS(ESI) m/z: 537.3 [M+H]+
３９６ （Ｉ－３９６）		MS(ESI) m/z: 562.2/564.2 [M+H]+
３９７ （Ｉ－３９７）		MS(ESI) m/z: 539.4 [M-H]-
３９８ （Ｉ－３９８）		MS(ESI) m/z: 584.3 [M-H]-
３９９ （Ｉ－３９９）		MS(ESI) m/z: 590.3 [M+H]+

[0952]

[表50-2]

実施例番号 （化合物番号）	構造式	機器分析データ
４００ （Ｉ－４００）		MS(ESI) m/z: 561.3 [M-H]-
４０１ （Ｉ－４０１）		MS(ESI) m/z: 528.3 [M+H]+
４０２ （Ｉ－４０２）		MS(ESI) m/z: 590.2 [M+H]+
４０３ （Ｉ－４０３）		MS(ESI) m/z: 523.2 [M+H]+

[0953] 試験例１：

ｈＢＯＡＴ１阻害試験

[0954] ＜実験方法＞

ウェル底面にシンチレーターを含む固相放射能測定用９６穴プレートに、ジメチルスルフォキシド（ＤＭＳＯ）に溶解した試験化合物を、１穴あたり０．５μｌずつ加えた（ＤＭＳＯの終濃度０．５％）。対照用としてＤＭＳＯのみを、ＢＯＡＴ１非特異的な取り込み量測定用としてＮ－（４－ブロモフェニル）－３，５－ジクロロ－２－ヒドロキシベンズアミド（終濃度１０μＭ）を含むＤＭＳＯを、同じく１穴あたり０．５μｌずつ添加した。緩衝液（９６ｍＭ塩化ナトリウム、２ｍＭ塩化カリウム、１．８ｍＭ塩化カルシウ

ム、１ｍＭ塩化マグネシウム、０．０１％ウシ血清アルブミン、１０ｍＭ２－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］エタンスルホン酸を含む緩衝液、ｐＨ７．０）で懸濁したヒトＢＯＡＴ１安定発現ＣＨＯ細胞を７５０００個／穴となるように９０μｌ加えた。常温で３０分以上静置した後、フェニルアラニン取り込み実験に供した。Ｌ－フェニルアラニンと［３、４、５－３Ｈ］－Ｌ－フェニルアラニンを含む緩衝液を１穴あたり１０μｌずつ加え（フェニルアラニンの終濃度０．２５ｍＭ）、常温におけるプレート底面の放射活性をシンチレーションカウンターで経時的に測定し、１００－２００分後の放射活性値を解析した。結果は、対照の取り込みからＢＯＡＴ１非特異的な取り込みを差し引いた値を１００％とし、各試験化合物がそれを５０％阻害する濃度（IC_{50}値）を、ロジスティックモデルによる非線形回帰によって求めた。

[0955] 結果を、下表５１－１～表５１－８に示す。

[0956]

[表51-1]

化合物番号	hBOAT1 IC_{50}[nM]
I-4	50
I-11	81
I-12	89
I-13	123
I-26	332
I-40	906
I-42	225
I-43	709
I-49	134
I-61	1673
I-62	463
I-118	42
I-140	436
I-141	34
I-142	241
I-143	151
I-144	65
I-145	86
I-146	67
I-147	100
I-148	207
I-149	132
I-150	182
I-151	57
I-152	96
I-153	146
I-154	95
I-155	84
I-156	251
I-157	102
I-158	83

[0957]

[表51-2]

化合物番号	hBOAT1 IC_{50}[nM]
I-159	171
I-160	156
I-161	259
I-162	141
I-163	223
I-164	386
I-165	60
I-166	192
I-167	106
I-168	447
I-169	381
I-170	240
I-171	91
I-172	155
I-173	477
I-174	149
I-175	111
I-176	243
I-177	171
I-178	92
I-179	872
I-180	122
I-181	138
I-182	85
I-183	46
I-184	127
I-185	168
I-186	76
I-187	59
I-188	115
I-189	424

[0958]

[表51-3]

化合物番号	hBOAT1 IC_{50}[nM]
I-190	102
I-191	104
I-192	397
I-193	459
I-194	74
I-195	186
I-196	154
I-197	2397
I-199	370
I-200	192
I-201	54
I-202	149
I-203	56
I-204	246
I-205	99
I-206	279
I-207	579
I-208	224
I-209	70
I-210	59
I-211	263
I-212	496
I-213	156
I-214	91
I-215	165
I-216	358
I-217	202
I-218	71
I-219	256
I-220	100

[0959]

[表51-4]

化合物番号	hBOAT1 TC_{50}[nM]
I-221	71
I-222	107
I-223	86
I-224	110
I-225	295
I-226	101
I-227	667
I-228	462
I-229	152
I-230	124
I-231	234
I-232	30
I-233	609
I-234	50
I-235	289
I-236	94
I-237	199
I-238	97
I-239	302
I-240	197
I-241	161
I-242	158
I-243	3703
I-244	613
I-245	45
I-246	44
I-247	2479
I-248	147
I-249	96
I-250	506
I-251	366

[0960]

[表51-5]

化合物番号	hDOAT1 IC_{50}[nM]
I-254	97
I-255	766
I-256	48
I-257	108
I-258	1527
I-259	140
I-260	658
I-261	30
I-262	125
I-263	18
I-273	22
I-274	34
I-275	78
I-276	17
I-277	30
I-278	40
I-279	21
I-280	19
I-281	7
I-282	700
I-283	256
I-284	26
I-286	303
I-287	178
I-288	152
I-289	87
I-290	119
I-292	1203
I-293	39
I-294	266
I-295	51
I-296	747
I-297	37

[0961]

[表51-6]

化合物番号	hBOAT1 IC50[nM]
I-320	352
I-336	661
I-337	31
I-338	54
I-339	33
I-340	62
I-341	1682
I-342	338
I-343	91
I-344	122
I-345	1770
I-346	1043
I-347	2687
I-348	45
I-349	93
I-350	184
I-351	76
I-352	3262
I-353	400
I-354	74
I-355	42
I-356	97
I-357	107
I-358	223
I-359	1111
I-360	2862
I-361	879
I-362	1405
I-363	1074
I-364	1141
I-365	69
I-366	43

[0962]

[表51-7]

化合物番号	hBOAT1 IC_{50}[nM]
I-367	36
I-368	145
I-369	164
I-370	143
I-371	3384
I-372	2005
I-374	54
I-376	77
I-377	48
I-378	232
I-379	2524
I-382	63
I-383	64
I-384	31
I-385	70

[0963] [表51-8]

化合物番号	hBOAT1 IC_{50}[nM]
I-395	636
I-396	71
I-397	75
I-398	42
I-399	2886
I-400	292
I-401	2897
I-402	235
I-403	1721

[0964] 試験例２：

ｈＥＲＧ（ｈｕｍａｎ　Ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ　Ｒｅｌａｔｅｄ　Ｇｅｎｅ）チャネル阻害活性の評価

[0965] ＜実験方法＞

本発明化合物のｈＥＲＧチャネル阻害作用を、ヒト急速活性型遅延整流カリウム電流（ＩＫｒ）に関与するｈＥＲＧチャネルを強制発現させたＣＨＯ細胞（Ｂ’ＳＹＳ　ＧｍｂＨ社）を用い、オートパッチクランプシステム（ＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈ３８４ＰＥ）を用いたホールセルパッチクランプ法により測定した。

（溶液調製）

測定に使用する細胞外液、細胞内液を以下の通り調製した。

細胞外液：１４０ｍＭ　ＮａＣｌ，４ｍＭ　ＫＣｌ，１ｍＭ　$MgCl_2$，２ｍＭ　$CaCl_2$，１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，５ｍＭ　Ｄ－Ｇｌｕｃｏｓｅ（ＮａＯＨでｐＨ　７．４に調整），ＭｉｌｌｉＱｗａｔｅｒ，フィルター滅菌処理（０．１μｍ）

細胞内液：１２０ｍＭ　ＫＦ，２０ｍＭ　ＫＣｌ，１０ｍＭ　ＥＧＴＡ，１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ＫＯＨでｐＨ　７．２に調整），ＭｉｌｌｉＱｗａｔｅｒ，フィルター滅菌処理（０．１μｍ）

被験物質溶液：１０ｍＭ　ＤＭＳＯ溶液を、測定外液／ＤＭＳＯ含測定外液で段階希釈し、IC_{50}算出に必要な各濃度の被験化合物溶液を調製（最終ＤＭＳＯ濃度０．３～０．４％）し、室温で適用した。

（電流値測定およびデータ解析）

オートパッチクランプシステムに、細胞懸濁液、細胞外液、細胞内液、および測定用プレート（ＮＰＣ－３８４プレート）を設置し、ホールセルパッチクランプ法によるｈＥＲＧ電流測定を実施した。電圧プロトコールは、保持電位を－８０ｍＶとし、脱分極パルスの前に－９０ｍＶ（１００ｍｓ）、その後－８０ｍＶ（１００ｍｓ）の電圧をかけた。

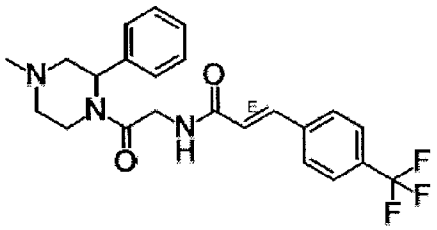
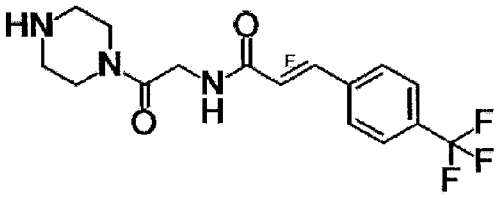
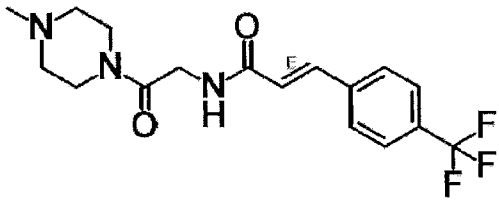
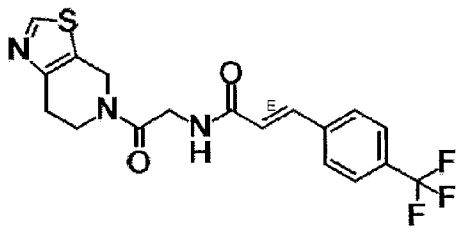
脱分極パルスは＋４０ｍｓ（５００ｍｓ），その後１００ｍｓかけて－８０ｍＶに下げた（ｒａｍｐ　ｐｈａｓｅ）際に得られるｈＥＲＧ　Ｐｅａｋ電流値を測定した。プロトコールは５秒間隔で充て、各濃度５分間適用した。

データ解析には、ＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈソフトウエア（Ｎａｎｉｏｎ社製）を使用した。各被験物質ごとに４濃度を漸増的に適用し、各適用濃度の最終３回の刺激で得られるｈＥＲＧ　Ｐｅａｋ電流値の平均値を評価データとした。また、適用前値に対する各被験物質の各濃度における電流の阻害率から、当該ソフトウエアを用いてヒルの式（Ｈｉｌｌ　ｅｑｕａｔｉｏｎ）によりＩＣ$_{50}$値を算出した。

また、国際公開第２０２３／１４５８０４号に記載の実施例化合物を、比較例化合物１～４として用いて、同様の実験を行った。

[0966]　結果を、下表５２－１～表５２－４に示す。

[0967] [表52-1]

	構造式	hERG阻害 IC_{50}[μM]
比較例化合物1		2.09
比較例化合物2		8.72
比較例化合物3		3.63
比較例化合物4		5.96

[0968] [表52-2]

化合物番号	hERG IC_{50}[μM]
I-141	>30
I-143	>30
I-145	>30
I-146	29.89
I-147	>30
I-148	>30
I-149	>30
I-150	24.91
I-151	>30
I-153	>30
I-154	22.09
I-157	>30
I-158	>30
I-159	28.91
I-162	>30
I-166	>30
I-171	>30
I-172	>30
I-173	>30
I-174	>30
I-176	>30
I-178	>30
I-180	>30
I-182	>30
I-183	>30
I-184	>30
I-185	>30
I-186	>30
I-187	>30
I-190	>30
I-191	>30
I-194	>30
I-195	>30
I-196	>30
I-197	>30
I-198	>30
I-199	>30
I-201	>30

[0969]

[表52-3]

化合物番号	hERG IC_{50}[μM]
I-202	>30
I-204	>30
I-205	>30
I-209	>30
I-210	>30
I-214	>30
I-215	>30
I-223	28.46
I-224	>30
I-225	26.21
I-226	>30
I-231	>30
I-232	19.28
I-233	>30
I-234	>30
I-235	>30
I-236	>30
I-237	>30
I-238	>30
I-239	>30
I-240	>30
I-241	>30
I-242	>30
I-243	>30
I-244	>30
I-248	>30
I-250	>30
I-252	>30
I-253	26.23
I-255	>30
I-257	29.56
I-261	>30
I-267	>30
I-271	16.39
I-286	>30
I-287	>30
I-288	>30
I-289	>30
I-290	>30

[0970]

[表52-4]

化合物番号	hERG IC_{50}[μM]
I-337	15.47
I-338	>30
I-339	>30
I-340	>30
I-341	>30
I-342	>30
I-343	>30
I-348	>30
I-349	>30
I-350	>30
I-351	>30
I-353	>30
I-354	22.02
I-355	>30
I-356	>30
I-363	>30
I-364	>30
I-367	23.89
I-368	>30
I-369	>30
I-383	15.25
I-384	15.82
I-385	20.96
I-395	>30
I-396	>30
I-397	>30
I-398	25.63
I-401	>30

[0971] 本発明で見出されたＢＯＡＴ１阻害薬の生体における薬効は、例えば以下のようにして測定することができる。

[0972] 試験例３：

マウス尿中フェニルアラニン排泄評価試験

[0973] （１）化合物ならびにフェニルアラニン投与液の調製

被験化合物を秤量し、０．５％カルボキシメチルセルロースナトリウム塩（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、生理食塩水溶液（腹腔内投与時）または水（経口投与時）２００μｌを添加後、ミキサーミル（Ｒｅｔｓｃｈ）を用いて粉砕して懸濁させ、至適濃度に調製する。その後、超音波破砕機（Ｎｉｈｏｎｓｅｉｋｉ）にて１０分間超音波処理を行う。投与液は被検化合物投与当日に調製した。Ｌ－フェニルアラニン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を生理食塩水（大塚生食注、大塚製薬工場）に超音波処理を行い溶解させ、２５ｍｇ／ｍｌに調製する。投与液はフェニルアラニン投与当日に調製する。

[0974] （２）化合物の投与と尿サンプルの回収

体重２０ｇ～３０ｇ（８～１１週齢）の雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ（日本チャールス・リバー株式会社）を被験動物として用いる。試験２日前までＰＣケージで群飼育とし、試験２日前に動物の一般状態に異常がないことを確認し、体重を測定した被験動物をマウス用ステンレス代謝ケージ（株式会社シナノ製作所）で単飼育し、水道水および飼料を自由摂取とする。被験化合物投与当日の朝に動物の体重を測定し、群分けプログラムＧＰＲ３ ｖｅｒ．３．０．２を用いて、シミュレーション法により試験日の体重および試験２日前からの体重変化量が群間で均質となるように割り付けを行う。被験化合物を腹腔内あるいは経口投与し、清浄な代謝ケージに収容する。被験化合物の投与３０分後に、フェニルアラニンを５００ｍｇ／２０ｍｌ／ｋｇにて腹腔内投与する。被験化合物投与４時間あるいは６時間あるいは２４時間後の尿を回収し、尿重量を測定する。なお、投与４時間ならびに６時間後の尿を回収する際には、マウスを保定し、膀胱内の尿を排尿させる。遠心処理にて混入物

と尿を分離し、上清を採取した。尿検査紙ライフスティックス（Ｓｉｅｍｅｎｓ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を用いて、ブドウ糖、潜血、白血球の測定を行う。採取した尿は－２０℃以下で保存し、フェニルアラニン濃度測定に供する。

[0975] （３）ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる尿中フェニルアラニンの測定

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

＜測定条件＞

ＭＳ：Ｑｕａｔｔｒｏ Ｐｒｅｍｉｅｒ ＸＥ

ＬＣ：ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ

カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ ＨＳＳ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ，１００Å，１．８μｍ，２．１ｍｍ×１００ｍｍ

移動相Ａ：０．０２５％ヘプタフルオロ酪酸水溶液

移動相Ｂ：アセトニトリル

グラジエント（Ｂ％）：２－２－９８－９８－２（０．００－０．５０－３．５０－４．２５－５．００ ｍｉｎ）

カラム温度：５０℃

流速：０．４０ｍｌ/ｍｉｎ

[0976] 表５１－１～表５１－８に示されるように、本発明の化合物（Ｉ）またはその塩は、ＢＯＡＴ１に対して優れた阻害活性を有することが確認された。

また、表５２－１～表５２－４に示されるように、本発明の化合物（Ｉ）またはその塩はいずれも、比較例化合物１～４と比較してｈＥＲＧ阻害活性が低減されているため、優れた安全性を有することも確認された。

[0977] 以上の結果から、本発明の化合物（Ｉ）またはその塩は、フェニルケトン

尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症における症状に対する予防および／または治療効果を発揮することが期待できる。

産業上の利用可能性

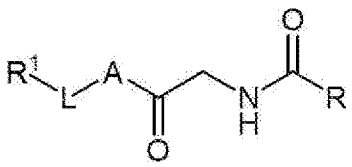
[0978] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩は、ＢＯＡＴ１に対して、優れた阻害活性を有するとともに、優れた安全性も有する（すなわち、毒性が低い）。したがって、それを含有する医薬組成物は、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防のために使用することができる。これらアミノ酸代謝異常症は、非常に厳格な食事療法（アミノ酸制限食）が生涯続く等の長期の療養を必要とする指定難病であることから、本発明の化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容し得る塩は、安全且つ効果的な予防および／または治療剤を提供することができる。

[0979] 本出願は、日本国で２０２３年４月６日に出願された特願２０２３－０６２３６９および２０２３年７月２８日に出願された特願２０２３－１２３７２９を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



(I)

［式中、

Ｒは、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール－エテニル基を表し；

Ｒ^{1}は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Ｌは、それぞれさらに置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む２価の有機基を表し；ならびに

Ａは、さらに置換されていてもよい２価の含窒素複素環基を表す。］で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項2] 式（Ｉ）における、

Ｒが、ハロゲン原子、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルファニル基、置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－フェニルエテニル基であり；

Ｒ^{1}が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

Ｌが、－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、および３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{6-10}$アリーレン基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基、または３乃至１４員の２価の非芳香族複素環基であり；および

Ａが、置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化2]



（式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Ｌとの結合部位を表し、および環Ａ^{1}は、３乃至１０員の単環、８乃至１４員の縮合環、６乃至１６員のスピロ環または６乃至１４員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

（置換基群ａ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリール基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、１乃至２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、およびC_{6-14}アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基；

C_{1-6}アルキル－カルボニル基；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基；

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

ジC_{1-6}アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}炭化水素環基；

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基。

（置換基群ｂ）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC$_{3-8}$シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C$_{1-6}$アルキル基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC$_{6-10}$アリール基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C$_{1-6}$アルキル基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C$_{1-6}$アルキル基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキルスルファニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC$_{1-6}$アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC$_{3-8}$シクロアルキルオキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキルスルホニル基；

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

C$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基；

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

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される１乃至３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される１個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに

ペンタフルオロスルファニル基。

[請求項3] 式（Ｉ）における、

Ｒが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい２－（Ｅ）－フェニルエテニル基であり；

R^1が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

Ｌが、

－NR^2－（ここで、R^2は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、C_{6-10}アリーレン基、C_{3-10}シクロアルキレン基、C_{2-6}アルキニレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、

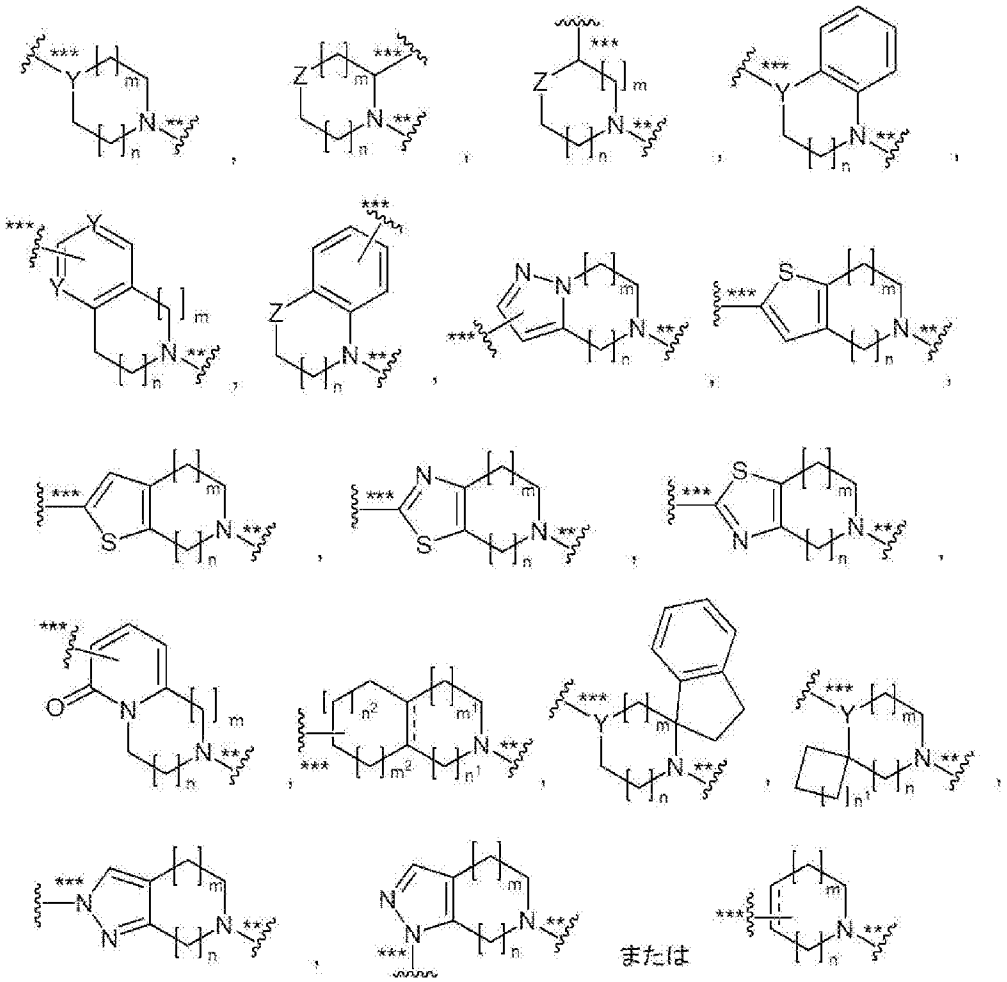
前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいC_{2-4}アルキニレン基、または

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基

であり；および

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化3]



（式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[化4]

で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Ｙは、それぞれ独

立して、窒素原子またはＣＲ^{3}（ここで、Ｒ^{3}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、Ｚは、酸素原子、硫黄原子、ＮＲ^{4}またはＣＲ^{5}Ｒ^{6}（ここで、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）を表し、ｎは、０乃至２の整数を表し、ｍは、０乃至２の整数を表し、ｎ^{1}およびｎ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、ｍ^{1}およびｍ^{2}は、それぞれ独立して、０乃至２の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Ｌとの結合部位を表す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項4] 式（Ｉ）における、

Ｌが、

－ＮＲ^{2}－（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基、および３乃至８員の２価の非芳香族複素環基からなる群より選択される１個以上の２価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基、または

前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい３乃至８員の２価の非芳香族複素環基

である、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

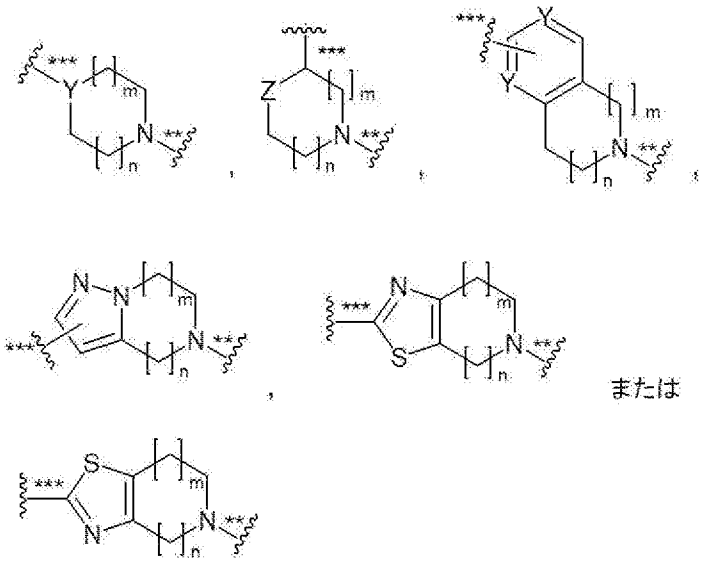
[請求項5] 式（Ｉ）における、

Ｌが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基である、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項6] 式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化5]



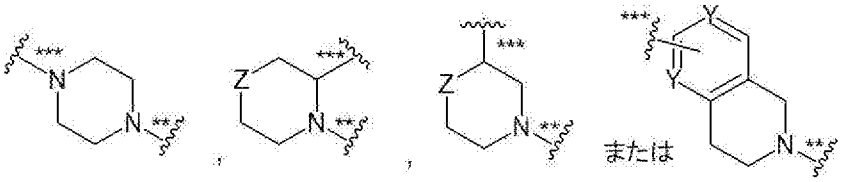
（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項５に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項7] 式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化6]



（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Ｚが、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群ａの置換基のうち、置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$炭化水素環基；置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換基で置換されていてもよい５乃至１４員の芳香族複素環基；および置換基群ｂから選択される１乃至３個の置換

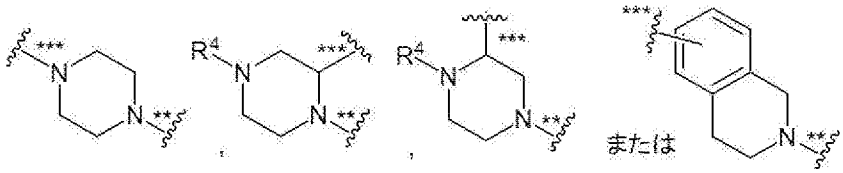
基で置換されていてもよい３乃至１４員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項５に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項8]　式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化7]



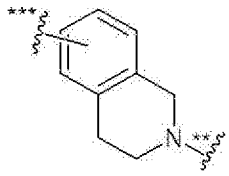
（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項５に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項9]　式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化8]



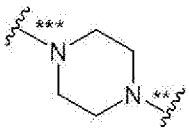
（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項５に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項10]　式（Ｉ）における、

Ａが、前記置換基群ａから選択される１乃至３個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化9]



（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される２価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項５に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項11] 式（Ｉ）における、

R^1が、カルボキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項12] ２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

１－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピペリジン－４－カルボン酸；

３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イ

ル］プロパン酸；

２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］酢酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－２，７－ナフチリジン－３－イル］酢酸；

３－［３－ブロモ－５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］プロパン酸；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフル

オロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］アミノ］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４

－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル］スルファニル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オキソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；

２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－［２－［６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－オ

キソエチル］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エンアミド；

４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；

２－［［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２，３－ジヒドロインドール－４－イル］オキシ］酢酸；

１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；

２－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２－メチルプロパン酸；

３－［［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］オキシ］－２，２－ジメチルプロパン酸；

４－［４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［

２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジメチルブタン酸；
４－［３－（３－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－

イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

4-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－

３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項13] ２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；

２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル

］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミ

ノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－シアノ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

２－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］酢酸；

４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

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

－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
３－［［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロブタン－１－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸およびその両エナンチオマー；
４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；
４－［３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－［２－［［

（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プ

ロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項14] ２－［７－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－（４－ヨードフェニル）プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソ

キノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［７－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［５－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
４－［（３Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；
１－［１－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペリジン－３－イル］ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－カルボン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（３－ブロモフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４-[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミ

ノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および
４－[(２Ｒ,５Ｓ)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル]－２,２－ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項15] ２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
３－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］プロパンアミド；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（ペンタフルオロ－λ６－スルファニル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］プロパン酸；
２－［８－フルオロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；
２－［８－クロロ－２－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ

］アセチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル］酢酸；

４－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－イル］ブタン酸；

４－［（２Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］－２－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

３－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(４－クロロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]プロパン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－５－(３－フルオロフェニル)－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－２－メチルピペラジン－１－イル]ブタン酸；

４－[(２Ｒ,５Ｓ)－２－エチル－４－[２－[[(Ｅ)－３－[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ－２－エノイル]アミノ]アセチル]－５－フェニルピペラジン－１－イル]ブタン酸；および

４－［（３Ｓ）－３－（４－シクロプロピルフェニル）－４－［２－［［（Ｅ）－３－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ］アセチル］ピペラジン－１－

イル］ブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項16] 請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、ＢＯＡＴ１阻害剤。

[請求項17] 請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項18] ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための、請求項１７に記載の医薬組成物。

[請求項19] ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、請求項１８に記載の医薬組成物。

[請求項20] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、請求項１９に記載の医薬組成物。

[請求項21] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、請求項１９に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/014051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/32(2006.01)i; ***A61K 31/44***(2006.01)i; ***A61K 31/55***(2006.01)i; ***A61K 31/404***(2006.01)i; ***A61K 31/437***(2006.01)i; ***A61K 31/445***(2006.01)i; ***A61K 31/451***(2006.01)i; ***A61K 31/454***(2006.01)i; ***A61K 31/472***(2006.01)i; ***A61K 31/495***(2006.01)i; ***A61K 31/496***(2006.01)i; ***A61K 31/498***(2006.01)i; ***A61K 31/499***(2006.01)i; ***A61K 31/519***(2006.01)i; ***A61K 31/695***(2006.01)i; ***A61K 31/4035***(2006.01)i; ***A61K 31/4045***(2006.01)i; ***A61K 31/4365***(2006.01)i; ***A61K 31/4375***(2006.01)i; ***A61K 31/4725***(2006.01)i; ***A61K 31/4985***(2006.01)i; ***A61P 3/00***(2006.01)i; ***A61P 7/00***(2006.01)i; ***A61P 13/02***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***C07D 209/08***(2006.01)i; ***C07D 209/26***(2006.01)i; ***C07D 209/44***(2006.01)i; ***C07D 211/34***(2006.01)i; ***C07D 211/70***(2006.01)i; ***C07D 217/06***(2006.01)i; ***C07D 217/16***(2006.01)i; ***C07D 217/22***(2006.01)i; ***C07D 217/24***(2006.01)i; ***C07D 223/16***(2006.01)i; ***C07D 241/04***(2006.01)i; ***C07D 241/42***(2006.01)i; ***C07D 401/04***(2006.01)i; ***C07D 403/06***(2006.01)i; ***C07D 409/04***(2006.01)i; ***C07D 413/04***(2006.01)i; ***C07D 471/04***(2006.01)i; ***C07D 487/04***(2006.01)i; ***C07D 495/04***(2006.01)i; ***C07D 513/04***(2006.01)i; ***C07F 7/18***(2006.01)i

FI: C07D209/32; A61K31/4035; A61K31/404; A61K31/4045; A61K31/4365; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/451; A61K31/454; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/498; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/519; A61K31/55; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00 111; C07D209/08; C07D209/26; C07D209/44; C07D211/34; C07D211/70; C07D217/06 CSP; C07D217/16 CSP; C07D217/22; C07D217/24; C07D223/16 B; C07D223/16 Z; C07D241/04; C07D241/42; C07D401/04; C07D403/06; C07D409/04; C07D413/04; C07D471/04 105Z; C07D471/04 106H; C07D471/04 106Z; C07D471/04 112; C07D471/04 113; C07D471/04 116; C07D487/04 141; C07D495/04 105A; C07D513/04 301; C07F7/18 T

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D209/32; A61K31/4035; A61K31/404; A61K31/4045; A61K31/4365; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/451; A61K31/454; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/498; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/519; A61K31/55; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00; C07D209/08; C07D209/26; C07D209/44; C07D211/34; C07D211/70; C07D217/06; C07D217/16; C07D217/22; C07D217/24; C07D223/16; C07D241/04; C07D241/42; C07D401/04; C07D403/06; C07D409/04; C07D413/04; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04; C07D513/04; C07F7/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
11 June 2024	**25 June 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/210662 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 15 October 2020 (2020-10-15) claims, examples 2, 3, table 2	1-6, 17-18
X	KR 10-2019-0133976 A (WONKWANG UNIVERSITY CENTER FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION) 04 December 2019 (2019-12-04) chemical formula 4(2c, CA-GPQGPQ), examples	1, 11, 17
X	BROCHU, Jean-Louis et al., Reagent-Based, Modular, Tandem Michael Approach for Obtaining Different Indoline Alkaloid-Inspired Polycyclic Architectures, Journal of Combinatorial Chemistry, 2008, 10(3), pages 405-420, DOI: 10.1021/cc800036w scheme 2, compound 4, page 412, left column	1-2, 11
X	IMAI, K. et al., Minimum Structure of Diapause Hormone Required for Biological Activity, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1998, 62(10), pages 1875-1879, DOI: 10.1271/bbb.62.1875 fig. 2, trans-cinnamyl-GPRL-NH2, table 1, fig. 3	1, 11
X	File Registry [online], Entered STN: before 24 August 2011, [retrieved on 11 June 2024], CAS registry number1322662-23-6, 1303390-85-3, 1303127-99-2, 1303079-26-6, 1303050-51-2	1-8, 10-11
X	File REGISTRY [online], Entered STN: before 18 March 2013, [retrieved on 11 June 2024], CAS registry number1424702-64-6, 1303343-46-5, 1303332-48-0	1-4, 11
A	YADAV, A. et al., Novel Chemical Scaffolds to Inhibit the Neutral Amino Acid Transporter B0AT1 (SLC6A19), A Potential Target to Treat Metabolic Diseases, Frontiers in Pharmacology, 2020, 11, 140, DOI: 10.3389/fphar.2020.00140 entire text, particularly, fig. 4	1-21
A	WO 2019/195854 A1 (CAMP4 THERAPEUTICS CORPORATION) 10 October 2019 (2019-10-10) entire text, particularly, WP1066	1-21
P, A	WO 2023/145804 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 03 August 2023 (2023-08-03) entire text	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/014051

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/210662 A1	15 October 2020	US 2022/0177425 A1	
KR 10-2019-0133976 A	04 December 2019	(Family: none)	
WO 2019/195854 A1	10 October 2019	(Family: none)	
WO 2023/145804 A1	03 August 2023	TW 202346276 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/014051

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 209/32(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/451(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/472(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/499(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/695(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61K 31/4045(2006.01)i; A61K 31/4365(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 13/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 209/08(2006.01)i; C07D 209/26(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i; C07D 211/34(2006.01)i; C07D 211/70(2006.01)i; C07D 217/06(2006.01)i; C07D 217/16(2006.01)i; C07D 217/22(2006.01)i; C07D 217/24(2006.01)i; C07D 223/16(2006.01)i; C07D 241/04(2006.01)i; C07D 241/42(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 409/04(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; C07F 7/18(2006.01)i

FI: C07D209/32; A61K31/4035; A61K31/404; A61K31/4045; A61K31/4365; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/451; A61K31/454; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/498; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/519; A61K31/55; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00 111; C07D209/08; C07D209/26; C07D209/44; C07D211/34; C07D211/70; C07D217/06 CSP; C07D217/16 CSP; C07D217/22; C07D217/24; C07D223/16 B; C07D223/16 Z; C07D241/04; C07D241/42; C07D401/04; C07D403/06; C07D409/04; C07D413/04; C07D471/04 105Z; C07D471/04 106H; C07D471/04 106Z; C07D471/04 112; C07D471/04 113; C07D471/04 116; C07D487/04 141; C07D495/04 105A; C07D513/04 301; C07F7/18 T

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D209/32; A61K31/4035; A61K31/404; A61K31/4045; A61K31/4365; A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/451; A61K31/454; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/498; A61K31/4985; A61K31/499; A61K31/519; A61K31/55; A61K31/695; A61P3/00; A61P7/00; A61P13/02; A61P43/00; C07D209/08; C07D209/26; C07D209/44; C07D211/34; C07D211/70; C07D217/06; C07D217/16; C07D217/22; C07D217/24; C07D223/16; C07D241/04; C07D241/42; C07D401/04; C07D403/06; C07D409/04; C07D413/04; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04; C07D513/04; C07F7/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

☑ 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
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
11.06.2024	25.06.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
早乙女 智美 4P 3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2020/210662 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 15.10.2020 (2020-10-15) 請求の範囲、実施例2, 3、表２	1-6, 17-18
X	KR 10-2019-0133976 A (WONKWANG UNIVERSITY CENTER FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION) 04.12.2019 (2019-12-04) 化学式４（2c, CA-GPQGPQ）、実施例	1, 11, 17
X	BROCHU, Jean-Louis et al., Reagent-Based, Modular, Tandem Michael Approach for Obtaining Different Indoline Alkaloid-Inspired Polycyclic Architectures, Journal of Combinatorial Chemistry, 2008, 10(3), pp. 405-420, DOI: 10.1021/cc800036w Scheme 2、化合物4、第412頁左欄	1-2, 11
X	IMAI, K. et al., Minimum Structure of Diapause Hormone Required for Biological Activity, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1998, 62(10), pp. 1875-1879, DOI: 10.1271/bbb.62.1875 Fig. 2、trans-cinnamyl-GPRL-NH2, Table 1, Fig. 3	1, 11
X	File REGISTRY [online], Entered STN: 2011年8月24日以前, [検索日2024年6月11日], CAS登録番号1322662-23-6, 1303390-85-3, 1303127-99-2, 1303079-26-6, 1303050-51-2	1-8, 10-11
X	File REGISTRY [online], Entered STN: 2013年3月18日以前, [検索日2024年6月11日], CAS登録番号1424702-64-6, 1303343-46-5, 1303332-48-0	1-4, 11
A	YADAV, A. et al., Novel Chemical Scaffolds to Inhibit the Neutral Amino Acid Transporter BOAT1 (SLC6A19), a Potential Target to Treat Metabolic Diseases, Frontiers in Pharmacology, 2020, 11, 140, DOI: 10.3389/fphar.2020.00140 全文、特に、図４	1-21
A	WO 2019/195854 A1 (CAMP4 THERAPEUTICS CORPORATION) 10.10.2019 (2019-10-10) 全文、特に、WP1066	1-21
P, A	WO 2023/145804 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 03.08.2023 (2023-08-03) 全文	1-21

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/014051

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/210662 A1	15.10.2020	US 2022/0177425 A1	
KR 10-2019-0133976 A	04.12.2019	（ファミリーなし）	
WO 2019/195854 A1	10.10.2019	（ファミリーなし）	
WO 2023/145804 A1	03.08.2023	TW 202346276 A	