

(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
2013 年 10 月 3 日(03.10.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/147026 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/60 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/059265

(22) 国際出願日: 2013 年 3 月 28 日(28.03.2013)

(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 2012-078133 2012 年 3 月 29 日(29.03.2012) JP

(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 佐々木 実(SASAKI, Minoru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 古川 英紀(FURUKAWA, Hideki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 日▲高▼ 功介(HIDAKA, Kousuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 豊福 響子(TOYOFUKU, Kyoko); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 余

郷 能紀(YOGO, Takatoshi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 村田 俊樹(MURATA, Toshiki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

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

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

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

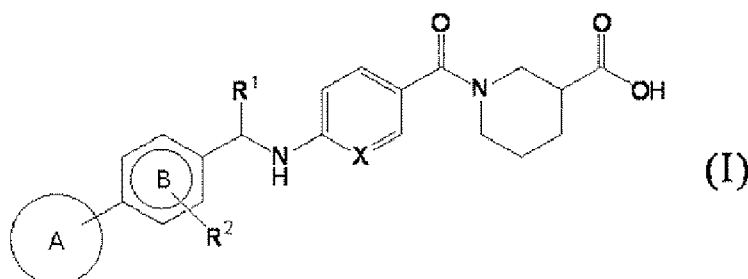
添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

[続葉有]

(54) Title: AROMATIC RING COMPOUND

(54) 発明の名称: 芳香環化合物



(57) Abstract: To provide an aromatic ring compound which has glucagon antagonist activity and is useful for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like. A compound represented by formula (I) (wherein the symbols are as defined in the description) or a salt thereof has excellent glucagon antagonist activity and is useful as a glucagon antagonist, a sugar production inhibitor or a prophylactic/therapeutic agent for diabetes and the like.

(57) 要約: 糖尿病等の予防または治療に有用な、グルカゴン拮抗作用を有する芳香環化合物を提供すること。式 (I): [式中の各記号は、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は、優れたグルカゴン拮抗作用を有し、グルカゴン拮抗剤、糖産生抑制剤や糖尿病などの予防・治療剤として有用である。



WO 2013/147026 A1



-
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称： 芳香環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、糖尿病等の予防または治療に有用な、グルカゴン受容体拮抗作用を有する芳香環化合物に関する。

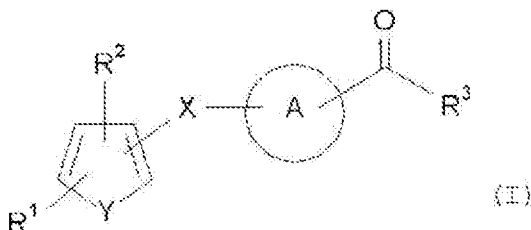
[0002] (発明の背景)

グルカゴンは、膵 α 細胞から分泌されるアミノ酸29個からなる直鎖のペプチドホルモンであり、肝臓においてグリコーゲン分解と糖新生を促進する。糖尿病患者では、一般的に、グルカゴンの分泌および反応性が亢進しており、これが高血糖の一因となっている。従って、グルカゴン受容体拮抗薬は、グルカゴンの作用を遮断することにより、肝からの過剰な糖産生を抑制することが可能であり、糖尿病治療薬として有用である。

[0003] 特許文献1には、以下の化合物が記載されている。

下式：

[0004] [化1]



[0005] [式中、環Aは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環または5ないし6員の複素環を；

Yは、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^4R^5-O-$ 、 $-O-CR^4R^5-$ 、 $-CO-CR^4R^5-$ 、 $-CR^4R^5-CO-$ 、 $-CR^4R^5-NR^6-$ または $-CO-NR^6-$ を；

R^4 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

R^5 および R^6 は、独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい

C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5ないし6員の複素環基を；

R^1 は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシル基を；

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシル基を；

R^3 は、 $-(CH_2)_3-COOH$ または $-NR^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-COOH$ を；

R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

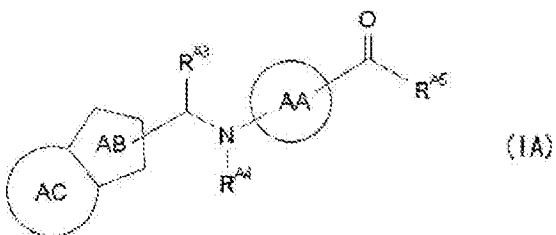
R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシ基を示す。

但し、 Y が窒素原子である場合、環 A は、置換されていてもよいピロールでない。]で表される化合物またはその塩。

特許文献2には、以下の化合物が記載されている。

下式：

[0006] [化2]



[0007] [式中、環 AA は、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を；

環 AB は、置換されていてもよい5員の芳香族複素環を；

環 AC は、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を；

R^{A3} は、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_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい複素環基を；

R^{A4} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

R^{A5} は、 $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ または $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}$

$R^{A10}-COOR^{A11}$ を；

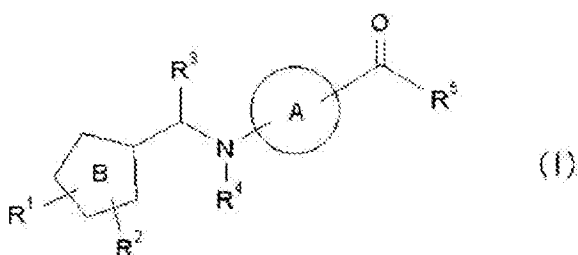
R^{A6} 、 R^{A7} 、 R^{A8} 、 R^{A9} および R^{A11} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

R^{A10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩；または

下式：

[0008] [化3]



[0009] [式中、環Aは、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環を；

環Bは、ピラゾールを；

R^1 および R^2 は、独立して、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはアシルを；

R^3 は、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_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい複素環基を；

R^4 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

R^5 は、 $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ または $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ を；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{11} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を；

R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシ基を示す。]

で表される化合物（但し、N-[4-[[[1-フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4

-イル)メチル]アミノ]ベンゾイル]- β -アラニンを除く) またはその塩。

[0010] 特許文献3には、以下の化合物が記載されている。

[0011] 3-{[(6-{[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩；

3-{[(6-{[シクロヘキシル(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩；

3-{[(6-{[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)(シクロペンチル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩；

3-{[(4-{[(5-クロロ-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩；

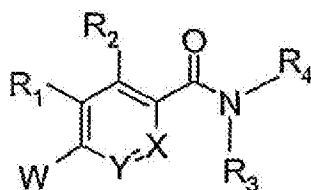
3-{[(6-{[(6-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩；

3-{[(4-{[(6-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)(シクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸またはその塩。

特許文献4には、以下の化合物が記載されている。

下式：

[0012] [化4]



[0013] [式中、 R_1 および R_2 は、水素原子等を；

XおよびYは、CHを；

R_3 および R_4 は、結合して置換されていてもよい5－8員環を形成する等；

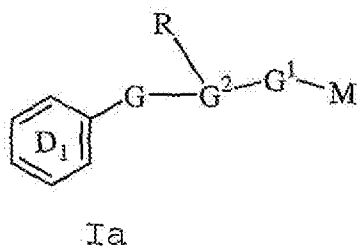
Wは、 NR_5R_8 (R_5 は水素原子等を、 R_8 は置換されていてもよいアルキル等を示す。)を示す。]

で表される化合物またはその塩。

特許文献5には、以下の化合物が記載されている。

下式：

[0014] [化5]



[0015] [式中、 D_1 は、ピリミジン等を；

Gは、存在せず；

G^2 は、フェニル等を；

G^1 は、 $(CR^3R^{3a})_uNR^3(CR^3R^{3a})_w$ (R^3 は水素原子を、 R^{3a} は C_{1-4} アルキルを示し、 $u+w=0-4$)を；

Mは、 $-Z-A-B$ で置換されたフェニル (Z は $(CR^2R^{2a})_qC(O)$ ($CR^2R^{2a})_{q_1}$ を示し、 $q+q_1=0-2$ 、 A は R^4 で置換された5－12複素環 (R^4 は $C(O)R^{2c}$ を、 R^{2c} はOH等を、 B は水素原子等を示す。)等を示す。)等を示す。]

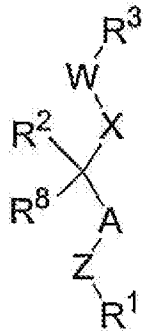
で表される化合物またはその塩。

特許文献6には、以下の化合物が記載されている。

下式：

[0016]

[化6]



[0017] [式中、 R^3 は、カルボキシルで置換されていてもよいヘテロシクロカルボニル等を；

Wは、アリール等を；

Xは、 $-N(R^9)-$ (R^9 は水素原子を示す。) を；

R^2 および R^8 は、水素原子、アルキル等を；

Aは、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ を；

Zは、結合手等を；

R^1 は、ヘテロアリール等を示す。]

で表される化合物またはその塩。

先行技術文献

特許文献

[0018] 特許文献1：国際公開W02009/057784号パンフレット

特許文献2：国際公開W02009/110520号パンフレット

特許文献3：国際公開W02011/027849号パンフレット

特許文献4：国際公開W02004/065351号パンフレット

特許文献5：国際公開W02002/000647号パンフレット

特許文献6：国際公開W02005/019167号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0019] 糖尿病等の予防または治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

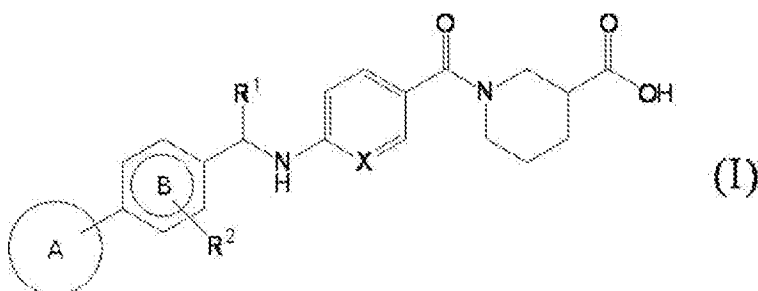
課題を解決するための手段

[0020] 本発明者らは、以下の式（I）で表される化合物またはその塩（本明細書中「化合物（I）」と略記する場合がある）が、優れたグルカゴン受容体拮抗作用を有し、糖尿病等の予防または治療剤として優れた薬効を有することを見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0021] 即ち、本発明は、

[1] 式（I）：

[0022] [化7]



[0023] [式中、環Aはさらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示し、該5または6員芳香環は置換されていてもよい5ないし7員環と縮合していてもよい；

環Bはさらに置換されていてもよい6員芳香環を；

R¹はハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルを；

R²は水素原子、ハロゲン原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを；および

XはCH、またはNを示す。]

で表される化合物またはその塩；

[2] 環Aが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環である、[1]記載の化合物またはその塩；

[3] 環Bが、それぞれ1～3個のC₁₋₆アルキルでさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環である、[1]または[2]記載の化合物またはその塩；

[4] R¹が、それぞれ1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₁₀シクロアルキルである、[1]－[3]記載の化合物またはその塩；

[5] R²が、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、[1]－[4]記載の化合物またはその塩；

[6] XがCHである、[1]－[5]記載の化合物またはその塩；

[7] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩；

[8] (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩；

[9] (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩；

[10] [1]－[9]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬；

[11] グルカゴン受容体拮抗剤である[10]記載の医薬；

[12] 糖産生抑制剤である[10]記載の医薬；

[13] 糖尿病の予防または治療剤である[10]記載の医薬；

[14] 哺乳動物に対して[1]－[9]記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法；

[15] 哺乳動物に対して[1]－[9]記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるグルカゴン受容体を拮抗する方法；

[16] 哺乳動物に対して [1] – [9] 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖産生を抑制する方法；

[17] 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、[1] – [9] 記載の化合物またはその塩の使用；

[18] 糖産生抑制剤を製造するための、[1] – [9] 記載の化合物またはその塩の使用；

[19] 糖尿病の予防・治療に使用するための、[1] – [9] 記載の化合物またはその塩；

[20] 糖産生抑制に使用するための、[1] – [9] 記載の化合物またはその塩；

等に関する。

発明の効果

[0024] 化合物 (I) は、グルカゴン受容体拮抗作用を有し、かつ優れた薬効（血糖上昇抑制、血糖低下作用など）を有するので、糖尿病等の予防または治療に有用である。

[0025] （発明の詳細な説明）

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0026] 本明細書中の「C₂₋₆アルケニル」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペン

テニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

[0027] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ」としては、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、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C₂₋₆アルケニルオキシ」としては、例えば、エテニルオキシ等が挙げられる。

[0028] 本明細書中の「C₃₋₁₀シクロアルキル」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、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

本明細書中の「C₃₋₆シクロアルキル」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、シクロヘキシル等が挙げられる。

該C₃₋₆シクロアルキルまたは該C₃₋₁₀シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル等が挙げられる。

本明細書中の「C₃₋₁₀シクロアルケニル」としては、例えば、シクロプロペニル（例、2-シクロプロペン-1-イル）、シクロブテニル（例、2-シクロブテン-1-イル）、シクロペンテニル（例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例、2-シクロヘプテン-1-イル）、シクロオクテニル（例、2-シクロオクテン-1-イル）等が挙げられる。

該C₃₋₁₀シクロアルケニルは、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、ジヒドロナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

該 C_{4-10} シクロアルカジエニルは、ベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、フルオレニル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリール」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシが挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-13} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-13} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ等が挙げられる。

[0029] 本明細書中の「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルキル」が挙げられる。複数のハロゲン原子で置換されている場合、各ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

[0030] 本明細書中の「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」としては、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{3-10} シクロアルキル」が挙げられる。複数のハロゲン原子で置換されている場合、各ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

本明細書中の「4ないし12員の芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式芳香族複素環基および8ないし12員の縮合芳香族複素環基が挙げられる。

該縮合芳香族複素環基としては、例えば、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、プリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環と、4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0031] 4ないし12員の芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、プリミジニル（例、2-プリミジニル、4-プリミジニル、5-プリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル）、イソキノリル（例、3-イソキノリル）、キナゾリル（例、2-キナゾリル、4-キナゾリル）、キノキサリル（例、2-キノキサリル、6-キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、2-ベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、7-ベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル）、インダゾリル（例、1H-インダゾール-3-イル）、ピロロピラジニル（例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-6-イル）、イミダゾピリジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジーン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジーン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジーン-3-イル）、チエノピリジニル（例、チエノ[2, 3-b]ピリジーン-3-イル）、イミダゾピラジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジーン-2-イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジーン-3-イル）、ピラゾロチエニル（例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジーン-3-イル）等の縮合芳香族複素環基；等が挙げられる。

[0032] 本明細書中の「4ないし12員の非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および8～12員の縮合非芳香族複素環基が挙げられる。

該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、1または2個の窒素原子を含む5～6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環と、4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環（該環はさらに部分飽和してもよい）から誘導される基等が挙げられる。

[0033] 4ないし12員の非芳香族複素環基の好適な例としては、

オキセタニル（例、3-オキセタニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、ジヒドロチオピラニル（例、ジヒドロチオピラン-3-イル、ジヒドロチオピラン-4-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキソリル（例、1,3-ジオキソール-4-イル）、ジオキソラニル（例、1,3-ジオキソラン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1-オキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）

ル（例、1，1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン-1-イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジン-1-イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、2，3-ジヒドロ-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）等の単環式非芳香族複素環基；ジヒドロインドリル（例、2，3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、4，5，6，7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル）、クロメニル（例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル）、ジヒドロクロメニル（例、3，4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル）、ジヒドロキノリニル（例、1，2-ジヒドロキノリン-4-イル）、テトラヒドロキノリニル（例、1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-4-イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、1，2-ジヒドロイソキノリン-4-イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル）、ジヒドロフタラジニル（例、1，4-ジヒドロフタラジン-4-イル）等の縮合非芳香族複素環基；等が挙げられる。

[0034] 本明細書中の「5または6員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環（1，2，3-トリアゾール環、1，2，4-トリアゾール環、1，3，4-トリアゾール環）、テトラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール

環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環などが挙げられる。

[0035] 本明細書中の「6員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環などが挙げられる。

[0036] 本明細書中の「5ないし7員環」としては、例えば、上記「 C_{3-10} シクロアルキル」のうち5ないし7員のシクロアルキルに対応するシクロアルカン環、上記「 C_{3-10} シクロアルケニル」のうち5ないし7員のシクロアルケニルに対応するシクロアルケン環、上記「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」のうち5ないし7員のシクロアルカジエニルに対応するシクロアルカジエン環、ベンゼン環、上記「4ないし12員の芳香族複素環基」のうち5ないし7員の芳香族複素環基に対応する芳香族複素環、上記「4ないし12員の非芳香族複素環基」のうち5ないし7員の非芳香族複素環基に対応する非芳香族複素環などが挙げられる。

[0037] 本明細書中の「4ないし12員の芳香族複素環ーオキシ」としては、上記4ないし12員の芳香族複素環基にオキシが結合した基、例えば、ピリジルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の非芳香族複素環ーオキシ」としては、上記4ないし12員の非芳香族複素環基にオキシが結合した基、例えば、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の芳香族複素環ーカルボニル」としては、上記4ないし12員の芳香族複素環基にカルボニルが結合した基、例えば、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「4ないし12員の非芳香族複素環ーカルボニル」としては

、上記4ないし12員の非芳香族複素環基にカルボニルが結合した基、例えば、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル等が挙げられる。

[0038] 本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニル」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、tert-ブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ」としては、例えば、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、tert-ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、イソペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ」としては、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ」としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルアミノスルホニル」としては、例えば、tert-ブチルアミノスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシーカルボニル」としては、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、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中の「C₆₋₁₄アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C₆₋₁₄アリールチオ」としては、例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C₇₋₁₃アラルキルチオ」としては、例えば、ベンジルチオ等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルスルホニル」としては、例えば、メチルスル

ホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼン
スルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-3} アルキレンジオキシ」としては、例えば、メチレンジ
オキシ、エチレンジオキシ等が挙げられる。

[0039] 本明細書中の「さらに置換されていてもよい5または6員芳香環」、「さ
らに置換されていてもよい6員芳香環」および「置換されていてもよい5な
いし7員環」における、5または6員芳香環、6員芳香環および5ないし7
員環は、それぞれ置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個
）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、以下
の置換基A群が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一
でも異なってもよい。

（置換基A群）

(1) C_{3-10} シクロアルキル；

(2)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキ
シ、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール
；

(3)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキ
シ、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の芳香族複素環基；

(4)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基；

(5)(a)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、

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

(f) 4 ないし 12 員の芳香族複素環基、

(g) C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル）、

(h) C_{6-14} アリールスルホニル（例、ベンゼンスルホニル）、および

(i) C_{7-13} アラルキル（例、ベンジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カ

ルボニル；

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ、および

(c) C_{6-14} アリール

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ
ーカルボニル；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスル
ホニル；

(9)(a) ハロゲン原子、および

(b) シアノ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで
モノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル；

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

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

(12) カルボキシ；

(13) ヒドロキシ；

(14)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ、

(d) C_{3-6} シクロアルキル、

(e) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリールで置換されていてもよい C_{1-6} アル
コキシーカルボニル、

(f) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシーカルボニルから選ばれる置
換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、

(g)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6} アルキル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の芳香族複素環基、

(h) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基、

(i) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(j) C_{1-6} アルキルチオ、および

(k) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；

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

(16) C_{7-13} アラルキルオキシ；

(17) C_{6-14} アリールオキシ；

(18) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；

(19)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および

(ii) シアノ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の芳香族複素環-オキシ；

(20) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環-オキシ；

(21)(a) ハロゲン原子、および

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

(22) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の芳香族複素環-カルボニル；

(23) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルか

ら選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環－カルボニル；

(24) メルカプト；

(25)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ－カルボニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；

(26) C_{7-13} アラルキルチオ；

(27) C_{6-14} アリールチオ；

(28) シアノ；

(29) ニトロ；

(30) ハロゲン原子；

(31) C_{1-3} アルキレンジオキシ；

(32)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ、

(c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシ－カルボニル、

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(f) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、

(g) シアノ、および

(h) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(33)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ、

(c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシ－カルボニル、

(e) C_{1-6} アルコキシ、および

(f) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；および

(34)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(b) ヒドロキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル。

置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0040] 以下、化合物 (I) について説明する。

環 A は、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環を示し、該 5 または 6 員芳香環は、置換されていてもよい 5 ないし 7 員環と縮合していてもよい。

環 A で示される「さらに置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環」の「5 または 6 員芳香環」としては、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環等が好ましく、ピリジン環、ピリミジン環がさらに好ましい。

該「5 または 6 員芳香環」は、置換可能な位置において、環 B 以外の 1 ～ 4 個（好ましくは 1 ～ 3 個、より好ましくは 1 または 2 個）の置換基でさらに置換されていてもよい。

このような置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(i i) シアノ、および

(i i i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルア

ミノ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル)、

(3) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ)、

(4) シアノ、

(5) シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル) で置換されていてもよいカルバモイル、

(6) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(8) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (例、*tert*-ブチルアミノスルホニル)、

(9) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)、

(10) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(11) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環-オキシ (例、テトラヒドロピラニルオキシ)、

(12) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、モルホリン)、

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)

等が好ましい。

[0041] 該「5 または 6 員芳香環」が縮合していてもよい「置換されていてもよい 5 ないし 7 員環」の「5 ないし 7 員環」としては、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサジエン環、モルホリン環等が好ましい。

該「5 ないし 7 員環」は、置換可能な位置において、1~4 個 (好ましくは 1~3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基で置換されていてもよ

い。このような置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル）等が好ましい。

[0042] 環Aとしては、好ましくは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環であり、より好ましくは、それぞれ

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) シアノ、および

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ）、

(4) シアノ、

(5) シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、エチル）で置換されていてもよいカルバモイル、

(6) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ（例、メチルカルボニルアミノ）、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、

(8) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル（例、tert-ブチルアミノスルホニル）、

(9) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ）、

(10) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(11) 4ないし12員の非芳香族複素環-オキシ（例、テトラヒドロピラニルオキシ）、

(12) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、モルホリノ)、および

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる 1 ~ 4 個 (好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環である。

[0043] 環 A としては、さらに好ましくは、

(A) (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ、および

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、tert-ブチル)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ)、

(4) シアノ、

(5) シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル) で置換されていてもよいカルバモイル、

(6) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(8) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (例、tert-ブチルアミノスルホニル)、および

(9) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)

)

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(B) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいピロール環、

(C) (1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）、

(2) C₃₋₁₀シクロアルキル（例、シクロプロピル）、および

(3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール（例、フェニル）

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいピラゾール環、

(D) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル（例、イソプロピル、tert-ブチル）でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(E) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいイソオキサゾール環、

(F) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル（例、tert-ブチル）でさらに置換されていてもよいトリアゾール環、

(G) (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(4) C₃₋₁₀シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(5) 4ないし12員の非芳香族複素環-オキシ（例、テトラヒドロ

ピラニルオキシ)、および

(6) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、モルホリノ)

から選ばれる 1~4 個 (好ましくは 1~3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、

(H) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) でさらに置換されていてもよいピリダジン環、

(I) (1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、および

(3) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ)

から選ばれる 1~4 個 (好ましくは 1~3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよいピリミジン環、または

(J) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) でさらに置換されていてもよいピラジン環である。

[0044] 環 A としては、特に好ましくは、

(A) (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、

(3) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(4) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(5) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環-オキシ (例、テトラヒドロピラニルオキシ)、および

(6) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、モルホリノ)

から選ばれる 1~4 個 (好ましくは 1~3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または

(B) (1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、および

(3) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ)

から選ばれる 1~4 個 (好ましくは 1~3 個、より好ましくは 1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよいピリミジン環

である。

[0045] 別の実施態様では、環 A としては、好ましくは、それぞれ置換されていてもよい 5 ないし 7 員環と縮合した、ピラゾール環、オキサゾール環またはピリジン環であり、より好ましくは、それぞれ置換されていてもよいシクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサジエン環またはモルホリン環と縮合した、ピラゾール環、オキサゾール環またはピリジン環であり、さらに好ましくは、

(A) (1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいシクロヘキサン環と縮合したピラゾール環、または (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいシクロヘキサジエン環と縮合したピラゾール環、

(B) シクロヘキセン環と縮合したオキサゾール環、または

(C) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよいモルホリン環と縮合したピリジン環である。

[0046] 別の実施態様では、環 A としては、特に好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいシクロヘキサン環と縮合したピラゾール環である。

[0047] 環Bは、さらに置換されていてもよい6員芳香環である。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」としては、ベンゼン環、ピリジン環等が好ましく、ベンゼン環がさらに好ましい。

該「6員芳香環」は、置換可能な位置において、環A、 $-CHR^1-NH-$ および R^2 以外の1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の置換基でさらに置換されていてもよい。

このような置換基としては、 C_{1-6} アルキル（例、メチル）等が好ましい。

環Bとしては、好ましくは、それぞれ1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環であり、より好ましくは、(A) 1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または(B) ピリジン環であり、さらに好ましくは、ベンゼン環またはピリジン環である。

環Bとしては、特に好ましくは、ベンゼン環である。

[0048] R^1 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルである。

R^1 で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」の「 C_{1-6} アルキル」としては、好ましくは、プロピルまたはイソプロピルである。

R^1 で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」の「 C_{3-10} シクロアルキル」としては、好ましくは、シクロヘキシルである。

R^1 としては、好ましくは、それぞれ1ないし5個（例、1ないし3個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル（例、プロピル、イソプロピル）または C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロヘキシル）であり、より好ましくは、(A) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、プロピル、イソ

プロピル)、または(B) C_{3-10} シクロアルキル(例、シクロヘキシル)であり、さらに好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、プロピル、イソプロピル)である。

[0049] R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

R^2 で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」の「 C_{1-6} アルキル」としては、好ましくは、メチルである。

R^2 としては、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル)であり、より好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル(例、メチル)であり、さらに好ましくは、 C_{1-6} アルキル(例、メチル)である。

[0050] Xは、CHまたはNである。

Xとしては、好ましくは、CHである。

[0051] 化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物I-1]

環Aが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環であり；

環Bが、それぞれ1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の C_{1-6} アルキル(例、メチル)でさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環であり；

R^1 が、それぞれ1ないし5個(例、1ないし3個)のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル(例、プロピル、イソプロピル)または C_{3-10} シクロアルキル(例、シクロヘキシル)であり；

R^2 が、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル)であり；

Xが、CHまたはNである；

化合物 (I)。

[0052] [化合物 I-2]

環 A が、それぞれ

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ、および

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、

(3) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ)、

(4) シアノ、

(5) シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル) で置換されていてもよいカルバモイル、

(6) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(8) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (例、tert-ブチルアミノスルホニル)、

(9) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)、

(10) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(11) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環-オキシ (例、テトラヒドロピラニルオキシ)、

(12) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、モルホリノ)、および

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていて

もよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）

から選ばれる 1～4 個（好ましくは 1～3 個、より好ましくは 1 または 2 個）の置換基でさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環であり；

環 B が、（A）1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）の C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または（B）ピリジン環であり；

R^1 が、（A）1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、プロピル、イソプロピル）、または（B） C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロヘキシル）であり；

R^2 が、水素原子または C_{1-6} アルキル（例、メチル）であり；

X が、CH または N（好ましくは CH）である；

化合物（I）。

[0053] [化合物 I-3]

環 A が、

（A）（1）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（2）（i）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（i i）シアノ、および

（i i i） C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、tert-ブチル）、

（3）1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ）、

（4）シアノ、

（5）シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、エチル）で

置換されていてもよいカルバモイル、

(6) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(8) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (例、tert-ブチルアミノスルホニル)、および

(9) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)

から選ばれる1～4個 (好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(B) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) でさらに置換されていてもよいピロール環、

(C) (1) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、

(2) C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、および

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

から選ばれる1～4個 (好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよいピラゾール環、

(D) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、イソプロピル、tert-ブチル) でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(E) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) でさらに置換されていてもよいイソオキサゾール環、

(F) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、tert-ブチル) でさらに置換されていてもよいトリアゾール環、

(G) (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されて

いてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(4) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(5) 4ないし12員の非芳香族複素環ーオキシ（例、テトラヒドロピラニルオキシ）、および

(6) 4ないし12員の非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリノ）

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、

(H) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいピリダジン環、

(I) (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、および

(3) C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシ）

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいピリミジン環、または

(J) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいピラジン環であり；

環Bが、ベンゼン環またはピリジン環（好ましくは、ベンゼン環）であり；

R^1 が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、プロピル、イソプロピル）であり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル（例、メチル）であり；

Xが、CHまたはN（好ましくは、CH）である；

化合物（I）。

[0054] [化合物 I-4]

環Aが、

(A) (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(4) C_{3-10} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(5) 4ないし12員の非芳香族複素環-オキシ（例、テトラヒドロピラニルオキシ）、および

(6) 4ないし12員の非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリノ）

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または

(B) (1) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、および

(3) C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシ）

から選ばれる1～4個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいピリミジン環であり；

環Bが、ベンゼン環であり；

R^1 が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されてい

もよい C_{1-6} アルキル（例、プロピル、イソプロピル）であり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル（例、メチル）であり；

Xが、CHである；

化合物（I）。

[0055] 別の実施態様では、化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 I - A]

環Aが、それぞれ置換されていてもよいシクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサジエン環またはモルホリン環と縮合した、ピラゾール環、オキサゾール環またはピリジン環であり；

環Bが、1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の C_{1-6} アルキル（例、メチル）でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

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

R^2 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）であり；

Xが、CHまたはNである；

化合物（I）。

[0056] [化合物 I - B]

環Aが、

(A) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいシクロヘキサン環と縮合したピラゾール環、または1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいシクロヘキサジエン環と縮合したピラゾール環、

(B) シクロヘキセン環と縮合したオキサゾール環、または

(C) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよいモルホリン環と縮合したピリジン環
であり；

環Bが、ベンゼン環であり；

R¹が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されたC₁₋₆アルキル（例、プロピル）であり；

R²が、C₁₋₆アルキル（例、メチル）であり；

Xが、CHである；

化合物（I）。

[0057] [化合物I-C]

環Aが、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいシクロヘキサン環と縮合したピラゾール環であり；

環Bが、ベンゼン環であり；

R¹が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されたC₁₋₆アルキル（例、プロピル）であり；

R²が、C₁₋₆アルキル（例、メチル）であり；

Xが、CHである；

化合物（I）。

[0058] [化合物II]

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。（実施例2）

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。（実施例3）

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。（実施例21）

[0059] 化合物（I）の具体例としては、例えば、後述の実施例1～117の化合物が挙げられる。

[0060] 化合物（I）における塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、

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

[0061] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0062] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*，*N*-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0063] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0064] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0065] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0066] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0067] 化合物（Ⅰ）は、プロドラッグであってもよく、化合物（Ⅰ）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により、活性本体である化合物（Ⅰ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ⅰ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（Ⅰ）に変化する化合物である。

[0068] 化合物（Ⅰ）のプロドラッグとしては、化合物（Ⅰ）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化

物（例、化合物（１）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物）；

化合物（１）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（１）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（１）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（１）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）等が挙げられる。

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

[0069] また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件において化合物（１）に変化するものであってもよい。

化合物（１）およびそれらのプロドラッグ（本明細書中、これらをまとめて「本発明化合物」と略記することがある）には、シス、トランス異性体などの立体異性体、ラセミ体の他、Ｒ体及びＳ体などの光学活性体も含まれる。

[0070] また、本発明化合物は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 F^{18} 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。 ^1H を ^2H （Ｄ）に変更した重水素変換体も、本発明化合物に含まれる。

さらに、本発明化合物は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれでもよい。

同位元素で標識または置換された化合物（I）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

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

[0071] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物（本明細書中、「本発明の医薬」と略記することがある）とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル、ヒツジ）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0072] ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が用いられ、これらは固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0073] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メ

タケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0074] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0075] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0076] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0077] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0078] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0079] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0080] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニ

トール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0081] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0082] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0083] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0084] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0085] 本発明の医薬の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられ、これらは哺乳動物に対して経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0086] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐

放性マイクロカプセル)であってもよい。

[0087] 本発明の医薬は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0088] なお、本発明の医薬中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

[0089] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0090] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0091] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

[0092] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

[0093] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0094] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等

のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチルメタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0095] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0096] 本発明化合物は、優れたグルカゴン受容体拮抗作用を有する。

本発明化合物は、例えば、グルカゴンの作用を遮断することにより、グルカゴンの機能亢進が関与する状態（例えば、肝からの過剰な糖産生、成長ホルモンの過剰分泌、消化管運動の過剰抑制など）を改善することができる。従って、本発明化合物は、グルカゴン受容体拮抗剤、糖産生抑制剤、グルカゴンの作用亢進が関与する疾患の予防または治療剤などとして有用であり得る。

[0097] 具体的には、本発明化合物は、肥満症、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）、高脂血症／脂質異常症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）、高血圧症、心血管疾患（例、心不全、不整脈、虚血性心疾患、心臓弁膜症、動脈硬化）、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、メタボリックシンドローム（高トリグリセライド（TG）血症、低HDLコレステロール（HDL-C）血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態）、筋肉減少症、情動障害、性機能障害、うつ病、神経症、動脈硬化症、膝関節炎等などの予防または治療剤として用いることができる。

[0098] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判

定基準が報告されている。

- [0099] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGT T ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGT T ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。
- [0100] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。
- [0101] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。
- [0102] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。
- [0103] 本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impai

red Fasting Glycemia) の予防または治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0104] 本発明化合物は体重増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および／または高脂血症等の生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多または栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン等のPPAR γ アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤等）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満症に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満症とは、日本人ではBMI（ボディー・マス・インデックス：体重（kg）÷〔身長（m）〕²）が25以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人ではBMIが30以上（WHOの基準による）と定義される。

[0105] 本発明化合物は、代謝症候群（メタボリックシンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管疾患を予防するために極めて重要である。

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高TGまたは低HDL）、高血圧のうち2つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mell

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

[0106] 本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質、心疾患性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、虚血、冠動脈疾患、非Q波梗塞（non-Q wave MI）、うっ血性心不全、心室肥大、新不整脈、間欠性跛行、末梢性閉塞性動脈疾患（例、末梢動脈障害）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌、上皮癌、腺癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、痛風性関節炎、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）、ライム病、風疹性関節炎(rubella arthritis)、乾癬性関節炎(psoriatic arthritis)、結膜炎、胃炎、橋本病、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)、クローン病、滑膜炎、強直性脊椎炎)、小腸粘膜損傷、吸収

不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症、黄斑変性、再生不良貧血、血小板減少症、多発性硬化症、歯周病、ケロイド形成、肺サルコイドーシス、重症筋無力症、ライター症候群、インフルエンザ、脳マラリア、珪肺、骨吸収性疾患 (bone resorption disease)、発熱、筋肉痛、多発性骨髄腫に関連する骨疾患、外傷による神経変性疾患、外傷性脳損傷、巨人症、移植片対宿主反応、移植片拒絶反応、皮膚状態 (例、瘢痕組織形成、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、強皮症、乾癬)、アレルギーまたは呼吸器疾患 (例、喘息、呼吸窮迫症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎、慢性の肺炎疾患 (例、慢性閉塞性肺疾患 (COPD))、自己免疫疾患に関わる炎症 (例、全身性エリテマトーデス、アジソン病、多内分泌腺機能低下症候群 (polyglandular deficiency syndrome)、グレーブス病)、感染性疾患 (例、敗血病、敗血性ショック、細菌性赤痢、ヘリコバクターピロリ)、ウイルス性疾患 (例、単純ヘルペスウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、エプスタインバーウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス感染、A型、B型およびC型の肝炎ウイルス感染)、血管新生性の疾患 (例、固形癌、眼の新血管形成 (ocular neovascularization)、血管腫)、浮腫、無痛覚症、疼痛 (例、神経筋疼痛、頭痛、癌または手術による疼痛、歯痛、関節痛)、過敏性腸症候群、白血病、中枢神経系疾患 (例えば、脳虚血、脳梗塞、脳浮腫等によるもの)、腎線維症、肝線維症、前立腺線維症、肺線維症などの予防または治療剤としても用いることができる。また、本発明化合物は、消化器運動機能改善剤としても用いることができる。

[0107] 更に、本発明化合物は、種々の癌 (なかでも乳癌 (例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌等)、前立腺癌 (例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌等)、膵癌 (例えば、膵管癌等)、胃癌 (例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌等)、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫等)、結腸癌 (例えば、消化管間質腫瘍等)、直腸癌 (例えば、消化管間質腫瘍等)、大腸癌 (例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍等)、小腸癌 (例えば、

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

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

[0108] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

[0109] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、そ

れぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0110] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

[0111] 糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、メタグリダセン（Metaglidasen）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、AMG-131、THR-0921、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアニド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン

(Alogliptin)、ヴィルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3アゴニスト (例、AJ-9677)、GPR40アゴニスト (例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩 (好ましくは、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 0.5水和物))、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、アルビグルチド (Albiglutide)]、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗剤、FBPase阻害薬)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、デパグリフロジン (Depagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、レモグリフロジン (Remogliflozin)、ASP1941)、SGLT1阻害剤、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498)、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、ピラグリアチン (Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物)、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) 等が挙げられる。

[0112] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201）、リドレスタット）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロマイド（ALT766）、ALT-711、EX0-226、ピリドリノ（Pyridorin）、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0113] 高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはその塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224に記載の化合物、例えば、N-[[（3R,5S）-1-（3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル）-7-クロロ-5-（2,3-ジメトキシフェニル）-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritol）、ナイアスパン（niaspan））、イコサペント酸エチル、植物ステロ-

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

[0114] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シニルジピン等）、 β ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール）、クロニジン等が挙げられる。

[0115] 抗肥満剤としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925またはW001/87834に記載の化合物）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット(cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害薬、ミクロソームトリグリセリド転送

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

[0116] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0117] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリ

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

[0118] 併用薬剤は、好ましくは、ビグアナイド剤(好ましくはメトホルミンまたはその塩酸塩)、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤(好ましくは、アログリプチン(alogliptin)またはその安息香酸塩、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはそのコハク酸塩)、GPR40アゴニスト(好ましくは、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 0.5水和物)、PPAR機能調節剤(好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩)、スルホニルウレア剤(好ましくは、グリベンクラミド、グリメピリド)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(好ましくは、ボグリボース)、インスリン製剤、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニドなどである。

[0119] 併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば

、

- 1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- 2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- 3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- 4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
- 5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、または逆の順序での投与）等が挙げられる。

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

[0120] 以下、本発明化合物の製造法について説明する。

以下の反応式において、各原料化合物は反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式(1)で示される化合物の塩として例示したものが用いられる。

原料化合物は具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、または自体公知の方法、またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

以下の反応式における各反応において、生成物は反応液のまま、または粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー）により容易に精製することもできる。例えば、実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法等により行うことができる。

[0121] 各反応で用いる試薬類および反応剤類は、市販されている場合は市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法、ま

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

- [0122] 特に明記している場合を除き、各反応の溶媒は反応が進行する限り特に限定されず、反応に不活性な溶媒中、または無溶媒で行うことができ、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。例えば、実施例に記載の溶媒を用いることができる。

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

- [0123] 特に明記している場合を除き、各反応の反応時間は通常5分～72時間である。例えば、実施例に記載の反応時間で行うことができる。

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

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

- [0124] 以下に反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を示す。

「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロ

ロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、(トリフルオロメチル)ベンゼン、ピリジン等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)等が挙げられる。

「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等が挙げられる。

「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

「有機酸系溶媒」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

[0125] 以下の反応で用いられる、総称で示される塩基の説明を示す。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジン等が挙げられる。

「第3級アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU(1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデ

カ-7-エン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン)等が挙げられる。

「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。

「金属アミド類」としては、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

「アルキル金属類」としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

「アリール金属類」としては、例えば、フェニルリチウム、フェニルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

「金属アルコキシド類」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等が挙げられる。

[0126] 以下の各反応において、原料化合物がアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはスルファニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0127] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、*N,N*-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基(例、1-ア

リル)、置換 C_{7-10} アラルキル基(例、2,4-ジメトキシベンジル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0128] カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0129] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル、トリiso-プロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0130] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール)等が挙げられる。

[0131] スルファニル基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、2-テトラヒドロピラニ

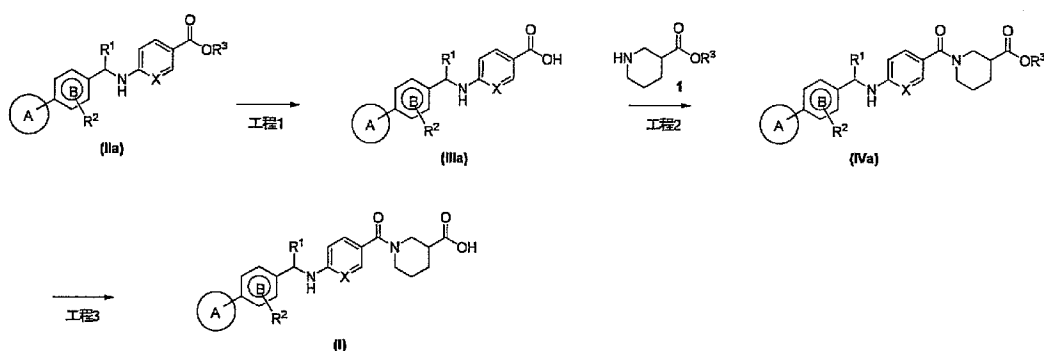
ル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基(例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0132] 保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス「Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)」に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

[0133] 化合物(I)は、例えば、以下の反応式1に示す方法により製造することができる。

＜反応式1＞

[0134] [化8]



[0135] (式中、R³はC₁₋₆アルキルを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

工程1

化合物(IIIa)は、自体公知の方法、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIa)のエステル基を加水分解することにより製造することができる。

[0136] 工程2

化合物(IVa)は、例えば、化合物(IIIa)および化合物1を縮合することにより製造することができる。

縮合反応は、常法に従って、一般的なペプチドカップリング法により行うことができる。このような方法としては、例えば、化合物(IIIa)と化合物1とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法が挙げられる。

縮合剤としては、例えば、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(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC、WSCなど)、またはその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのリン酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(HATU)などが挙げられる。

縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

縮合剤としてカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて、適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド)を用いることにより、反応効率を向上させることができる。

また、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン性塩基を用いることにより反応効率を向上させることができる。

化合物1は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0137] 工程3

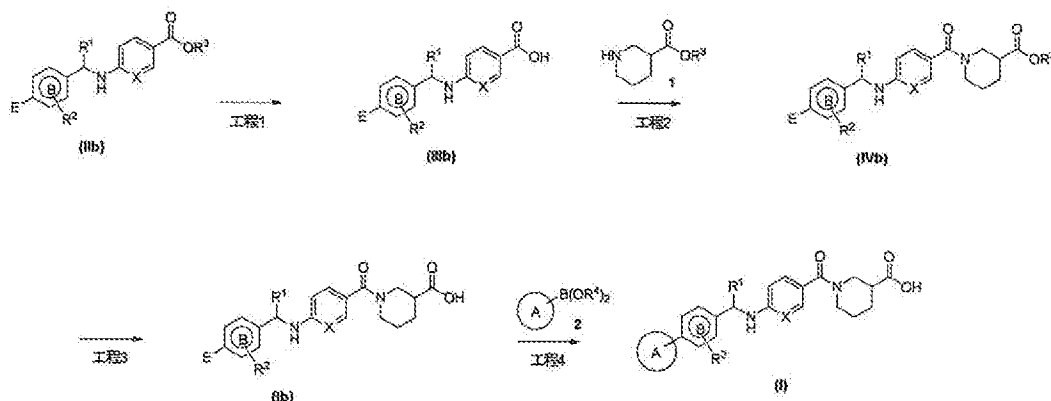
化合物(1)は、自体公知の方法、例えば、「Protective Groups in Organi

c Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IVa)のエステル基を加水分解することにより製造することができる。

[0138] 化合物(I)は、例えば、以下の反応式2に示す方法によっても製造することができる。

<反応式2>

[0139] [化9]



[0140] (式中、Eは脱離基(例えば、ハロゲン原子(例、臭素、塩素、ヨウ素)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基)を、R⁴は水素またはC₁₋₆アルキルを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

[0141] 工程1

化合物(IIIb)は、自体公知の方法、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIb)のエステル基を加水分解することにより製造することができる。

[0142] 工程2

化合物(IVb)は、例えば反応式1の工程2に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIIb)および化合物1を縮合することにより製造することができる。

[0143] 工程3

化合物(Ⅰb)は、自体公知の方法、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(Ⅳb)のエステル基を加水分解することにより製造することができる。

[0144] 工程4

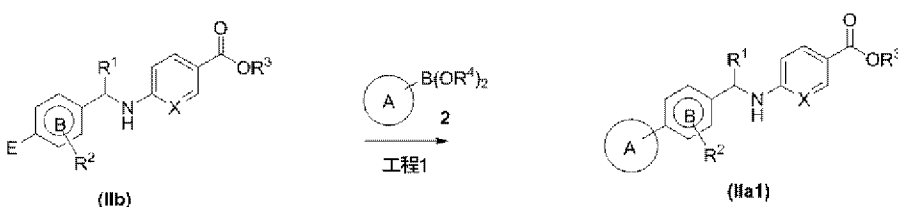
化合物(Ⅰ)は、自体公知の鈴木-宮浦カップリング反応、例えば、「Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH:Weinheim (2005).」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(Ⅰb)とボロン酸またはボロン酸エステル2とのパラジウム触媒を用いた反応により製造することができる。

化合物2は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0145] 反応式1で用いた化合物Ⅱa(Ⅱa1、Ⅱa2、Ⅱa3)は、例えば、以下の反応式3、反応式4、反応式5および反応式6に示す方法によって製造することができる。

<反応式3>

[0146] [化10]



[0147] (式中、記号は前記と同意義を示す。)

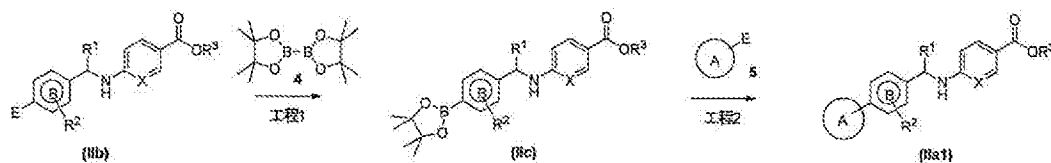
工程1

化合物(Ⅱa1)は、自体公知の反応、例えば、「Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH:Weinheim (2005).」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(Ⅱb)とボロン酸またはボロン酸エステル2とのパラジウム触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応により製

造することができる。

<反応式4>

[0148] [化11]



[0149] (式中、記号は前記と同意義を示す。)

工程1

化合物(IIc)は、自体公知の反応、例えば、「J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIb)とビスピナコラートボラン4との宮浦-石山ホウ素化反応により製造することができる。

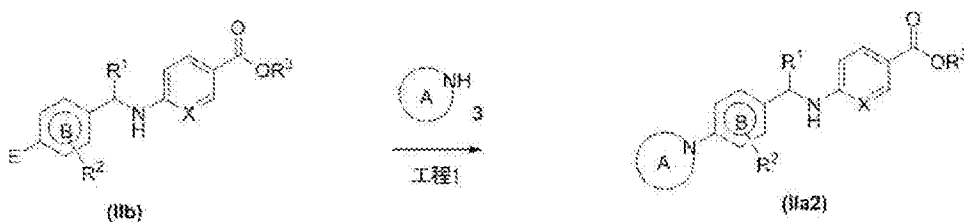
[0150] 工程2

化合物(IIa1)は、自体公知の反応、例えば、「Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH:Weinheim (2005).」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIc)と化合物5とのパラジウム触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応により製造することができる。

化合物4および5は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

<反応式5>

[0151] [化12]



[0152] (式中、記号は前記と同意義を示す。)

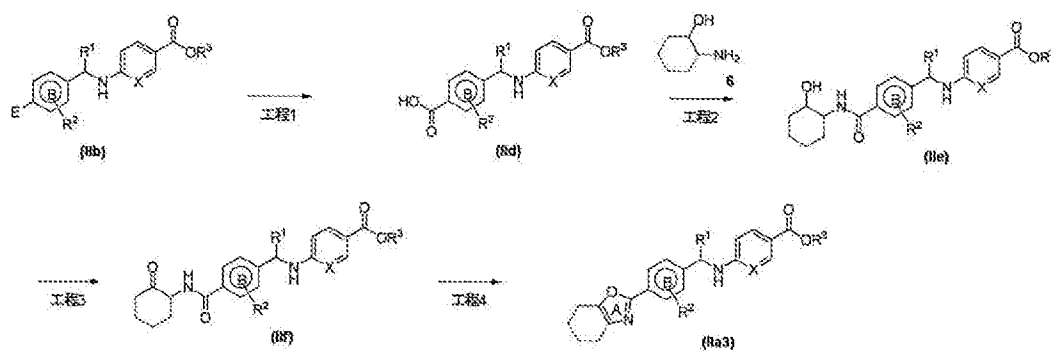
工程1

化合物(IIa2)は、自体公知の反応、例えば、「J. Org. Chem., 2004, 69, 5578-5587.」または「Chemical Science, 2011, 2, 27-50.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIb)とピラゾールまたはトリアゾールなどの含窒素芳香族化合物3とのアミノ化反応により製造することができる。

化合物3は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

<反応式6>

[0153] [化13]



[0154] (式中、記号は前記と同意義を示す。)

工程1

化合物(IIId)は、自体公知の反応、例えば、「Organic Letters, 2003, 5, 4269-4272.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIb)のヒドロキシカルボニル化反応により製造することができる。

[0155] 工程2

化合物(IIe)は、反応式1の工程2に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IIId)と化合物6の縮合反応により製造することができる。

[0156] 工程3

化合物(IIIf)は、化合物(IIe)のヒドロキシ基の酸化反応、例えば、「J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7277.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、Dess-Martin酸化反応により製造することができる。

[0157] 工程4

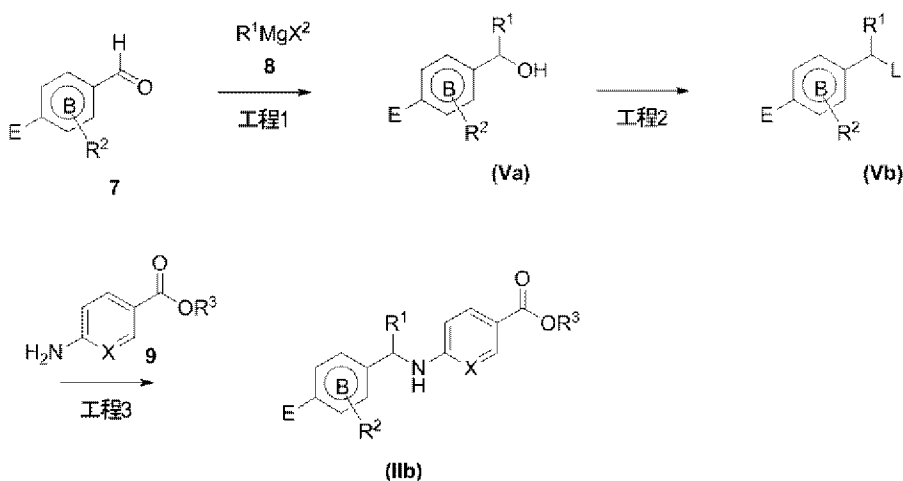
化合物(IIa3)は、化合物(IIf)の酸、例えばオキシ塩化リンによる環化反応により製造することができる。

化合物6は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0158] 反応式2、反応式3、反応式4、反応式5および反応式6で用いた化合物(IIb)は、以下に示す反応式7の方法によって製造することができる。

<反応式7>

[0159] [化14]



[0160] (式中、 X^2 はハロゲン原子(例、臭素、塩素、ヨウ素)、Lは脱離基(例えば、塩素、メタンスルホニルオキシ基)を、その他の記号は前記と同意義を示す。)

[0161] 工程1

化合物(Va)は、自体公知の反応、例えば、「Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 4302-4320.」および「J. Org. Chem., 2010, 75, 5008-5016.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物7と有機マグネシウム化合物8のGrignard反応により製造することができる。

[0162] 工程2

化合物(Vb)は、例えば、化合物(Va)のヒドロキシ基を脱離基に変換することで製造できる。このような脱離基への変換は、常法に従って、適切な塩基の存在下、メタンスルホニルクロリド、塩化ホスホリルまたは塩化チオニルと反応させることにより実施することができる。

[0163] 工程3

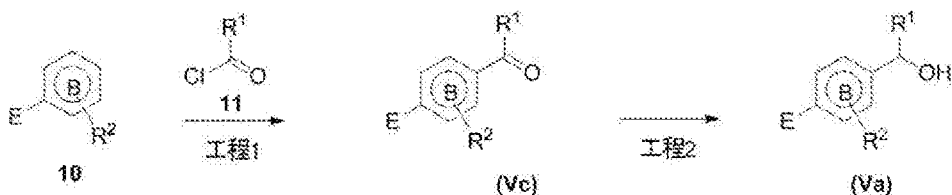
化合物(IIb)は、例えば、化合物(Vb)に化合物9を、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。本反応は、反応促進剤として、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムなどを加えてもよい。

化合物7および化合物8は、市販品を入手できるか、あるいは市販の化合物を用いて自体公知の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0164] 反応式7で用いた化合物(Va)は、以下に示す反応式8の方法によって製造することができる。

<反応式8>

[0165] [化15]



[0166] 工程1

化合物(Vc)は、自体公知の反応、例えば、「Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 550-556.」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物10と化合物11のFriedel-Crafts反応により製造することができる。

[0167] 工程2

化合物(Va)は、自体公知の反応、例えば、「Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley-VCH:New York(1997)」に記載の方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(Vc)の還元反応により製造することができる。

[0168] このようにして得られた化合物(1)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

[0169] 上記製造法により得られた化合物(Ⅰ)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

[0170] 化合物(Ⅰ)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(Ⅰ)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(Ⅰ)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(Ⅰ)に包含される。

[0171] 化合物(Ⅰ)は、結晶であってもよい。

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

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはB u c h i、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO, EXSTAR 6000）等を用いて測定される融点を意味する。

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

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

実施例

[0172] 本発明は、更に以下の実施例、実験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

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

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

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp:融点

THF:テトラヒドロフラン、

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DMA:N,N-ジメチルアセトアミド

DME:1,2-ジメトキシエタン

DMSO: ジメチルスルホキシド

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 塩酸塩

HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物

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

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO-d_6 : d_6 -ジメチルスルホキシド

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

TFA : トリフルオロ酢酸

MS(マスペクトル)は、LC/MS(液体クロマトグラフ質量分析計)により測定した。イオン化法としては、ESI(ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化)法、または、APCI(Atomospheric Pressure Cheimcal Ionization、大気圧化学イオン化)法を用いた。データは実測値(found)を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基(-Boc)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、ヒドロキシ基(-OH)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

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

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

[0173] 実施例1

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0174] A) ヨード(3,3,3-トリフルオロプロピル)マグネシウムジエチルエーテル溶液

マグネシウム (127 g) とヨウ素 (52 g) とジエチルエーテル (2.4 L) の反応混合物に1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン (910 g) のジエチルエーテル溶液 (300 mL) を窒素雰囲気下、0 °Cから20 °Cでゆっくり加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、還流下6時間攪拌し、標題化合物を得た。本反応を3バッチ行い、それぞれ得られた化合物はこれ以上の精製をせずに工程Bで用いた。

[0175] B) 1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オール

4-ブromo-2-メチルベンズアルデヒド (760 g) のジエチルエーテル溶液 (3.8 L) に工程Aで得られたヨード(3,3,3-トリフルオロプロピル)マグネシウムジエチルエーテル溶液を窒素雰囲気下0 °Cから15 °Cで加え、反応混合物を3

日間攪拌した。反応混合物に2 M 塩酸を加えた。本反応を3バッチ行い、それぞれ得られた反応混合物をまとめて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製して標題化合物（1365 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.83–1.93 (3H, m), 2.24–2.35 (5H, m), 4.93–4.96 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7.35–7.38 (2H, m).

[0176] C) 4-ブromo-1-(1-クロロ-4,4,4-トリフルオロブチル)-2-メチルベンゼン

1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オール (545 g) のトルエン溶液 (5.4 L) に塩化チオニル (393 g) を室温で加えた。反応混合物を50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標題化合物を得た。本反応を3バッチ行い、得られた化合物はこれ以上の精製をせずに工程Dで用いた。

[0177] D) メチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体)

4-ブromo-1-(1-クロロ-4,4,4-トリフルオロブチル)-2-メチルベンゼン (369 g) および炭酸ナトリウム (245 g)、メチル 4-アミノベンゾアート (194 g)、ヨウ化ナトリウム (347 g)、DMA (1.2 L) の反応混合物を50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を水に加えた。本反応を3バッチ行い、それぞれ得られた反応混合物をまとめて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。生じた固体をろ取し、石油エーテルで洗浄し、標題化合物 (1164 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00–2.01 (2H, m), 2.12–2.31 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.33 (1H, brs), 4.62–4.65 (1H, m), 6.42–6.44 (2H, d, $J = 8.82$ Hz), 7.13–7.15 (1H, d, $J = 8.36$ Hz), 7.25–7.30 (1H, d, $J = 8.35$, 2.03 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.04$ Hz), 7.79–7.81 (2H, d, $J = 8.81$ Hz).

[0178] E) メチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)

アミノ)ベンゾアート (光学活性体、保持時間の大きい方の化合物)

メチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアートのラセミ体(1.4 kg)をSFC (カラム: CHIRALPAK AD-10 μ (商品名)、50 mmID $\times$ 300 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (64 6.9 g) を得た。

MS (ESI+), found: 428.1.

$[\alpha]_D^{20}$ -64.43 (c 0.699, CHCl_3/DMF = 4/1)

99.59% ee (tR2(AD-H))

SFC (カラム: CHIRALPAK AD-H (商品名)、4.6 mmID $\times$ 150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/ジエチルアミン = 600/400/5) にて保持時間の大きい方

[0179] F) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

メチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (光学活性体、保持時間の大きい方の化合物) (30 g) および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (26.6 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (2.85 g)、酢酸カリウム (27.4 g)、DMSO (150 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、90 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、沈殿物をろ取した。沈殿物を酢酸エチルで溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (28.7 g) を得た。

MS (ESI-), found: 476.3.

[0180] G) メチル 4-(5,5,5-トリフルオロ-2-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ペンチル)ベンゾアート

工程Fで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5

-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (14.3 g) および2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (7.45 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (1.37 g)、2,6-ジメトキシ-2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (2.46 g)、炭酸セシウム (29.3 g)、ジメチルホルムアミド (100 mL)、水 (25 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (13.6 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺497.4.

[0181] H) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-(5,5,5-トリフルオロ-2-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ペンチル)ベンゾアート (13.6 g) および1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (82 mL)、THF (82 mL)、メタノール (82 mL) の反応混合物を70 °Cで7時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Iで用いた。

MS (ESI+): [M+H]⁺483.4.

[0182] I) エチル(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

工程Hで得られた4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸およびエチル(3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (5.05 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.43 g)、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 (6.28 g)、ジイソプロピルエチルアミン(5.72 mL) のジメチルホルム

アミド (91 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (15.9 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺622.6.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD-H (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 700/300)にて保持時間の小さい方

[0183] J) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシレート (15.6 g) およびエタノール (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50.2 mL) を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルを用いて結晶化し、標題化合物 (10.4 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.71 (3H, m), 1.81-2.05 (3H, m), 2.30-2.58 (6H, m), 2.81-3.07 (2H, m), 3.82 (1H, brs), 4.05 (1H, brs), 4.72 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.11-8.20 (1H, m), 8.21-8.30 (1H, m), 9.00 (1H, d, J = 0.8 Hz), 12.37 (1H, brs).

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉F₆N₃O₃: C, 60.71; H, 4.92; N, 7.08. Found: C, 60.53; H, 4.97; N, 7.03.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD3 (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学

工業製、移動相：ヘキサン/エタノール/TFA = 700/300/5)にて保持時間の小さい方

[0184] 実施例2

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0185] A) メチル 4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Fで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (7.85 g)、5-クロロ-2-ヨードピリミジン (4.35 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.753 g)、2,6-ジメトキシ-2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (1.35 g)、炭酸セシウム (16.08 g)、ジメチルホルムアミド (65.8 mL)、水 (16.5 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、60 °Cで24時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製後、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.61 g) を得た。

MS (ESI-), found: 462.2.

[0186] B) 4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (9.63 g) および1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (83 mL)、THF (40 mL)、メタノール (40 mL) の反応混合物を70 °Cで6時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI-), found: 448.2.

[0187] C) エチル (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (6.40 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.61 g)、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 (7.96 g)、ジイソプロピルエチルアミン (7.25 mL) のジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.88 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺589.2.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール/酢酸= 300/700/1)にて保持時間の小さい方

[0188] D) (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (8.88 g) およびエタノール (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液(30.2 mL) を0 °Cで加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してた。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルを用いて洗浄し、標題化合物 (6.52 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.45 (1H, m), 1.46-1.69 (2H, m), 1.8

1-1.99 (3H, m), 2.28-2.64 (6H, m), 2.79-3.07 (2H, m), 3.82 (1H, brs), 3.99-4.15 (1H, m), 4.63-4.80 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.98 (2H, s), 12.35 (1H, brs).

Anal. Calcd for $C_{28}H_{28}ClF_3N_4O_3$: C, 59.95; H, 5.03; N, 9.99. Found: C, 59.79; H, 5.27; N, 9.77

HPLC (カラム: CHIRALPAK IC (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール/酢酸= 700/300/1)にて保持時間の小さい方

[0189] 実施例3

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0190] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Fで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (5.6 g) および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (2.36 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.678 g)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (17.6 mL)、ジメトキシエタン (52.8 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.93 g) を得た。

MS (ESI-), found: 496.3.

[0191] B) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミ

ジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (4.93 g) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (39.6 mL)、THF (40 mL)、メタノール (40 mL) の反応混合物を70 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI-), found: 482.2.

[0192] C) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (2.29 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.01 g)、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 (2.85 g)、ジイソプロピルエチルアミン(2.60 mL) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.96 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺623.2.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD-3 (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1)にて保持時間の大きい方

[0193] D) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシレート (4.96 g) およびエタノール (16 mL)、テトラヒドロフラン (16 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (15.9 mL) を0 °Cで加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルを用いて結晶化し、標題化合物 (4.37 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.70 (3H, m), 1.81-2.05 (3H, m), 2.2-2.62 (6H, m), 2.78-3.08 (2H, m), 3.81 (1H, brs), 3.95-4.23 (1H, m), 4.64-4.81 (1H, m), 6.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14-8.35 (2H, m), 9.31 (2H, d, J = 0.8 Hz), 12.34 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$: C, 58.58; H, 4.75; N, 9.42. Found: C, 58.42; H, 4.82; N, 9.26.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD-3 (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール/TFA = 800/200/5)にて保持時間の小さい方

[0194] 実施例4

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0195] A) メチル 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Fで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (14.3 g) および2-クロロ-5-エチルピリミジン (4.00 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3.46 g)、2 M 炭酸ナ

トリウム水溶液 (44.9 mL)、DME (135 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、10 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで固化して、標題化合物 (12.6 g) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.4.

[0196] B) 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (12.6 g) および1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (82 mL)、THF (40 mL)、メタノール (40 mL) の反応混合物を70 °Cで7時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.4.

[0197] C) エチル (3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

工程Bで得られた4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (5.08 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.46 g)、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 (6.32 g)、ジイソプロピルエチルアミン(5.76 mL) のジメチルホルムアミド (79 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (15.9 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺583.6.

HPLC (カラム: CHIRALPAK IC (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 200/800)にて保持時間の小さい方
[0198] D) (3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (15.5 g) およびエタノール (53 mL)、テトラヒドロフラン (53 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (53.2 mL) を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルを用いて結晶化し、標題化合物 (13.4 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.29-1.70 (3H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.26-2.59 (6H, m), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.81-3.06 (2H, m), 3.81 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.65-4.78 (1H, m), 6.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.75 (2H, s), 12.35 (1H, brs).

Anal. Calcd for C₃₀H₃₃F₃N₄O₃: C, 64.97; H, 6.00; N, 10.10. Found: C, 64.94; H, 6.17; N, 9.86.

HPLC (カラム: CHIRALPAK AD-3 (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール/TFA = 700/300/5)にて保持時間の小さい方

[0199] 実施例5

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-フルオロ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0200] A) メチル 4-(4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-フルオロ-3-メチルビフェニル-4-

イル)ブチルアミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Dで得られたメチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (0.55 g) および 4-フルオロフェニルボロン酸 (0.215 g)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.53 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.074 g)、DME (4 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下80 °Cで攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.530 g) を得た。

MS (ESI-), found: 444.1.

[0201] B) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-フルオロ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程HからJと同様の方法により標題化合物を得た。

[0202] 実施例5と同様の方法により、後述の実施例29および実施例30の化合物を製造した。

[0203] 実施例6

(3R)-1-((6-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-フルオロ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0204] A) メチル 6-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ニコチナート

6-アミノニコチン酸メチルを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺431.1.

[0205] B) (3R)-1-((6-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-フルオロ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例5の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

[0206] 実施例7

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-メトキシ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0207] A) エチル (3R)-1-(4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

実施例1の工程Dで得られたメチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) を用いて、実施例1の工程HからIと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺555.3.

[0208] B) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-メトキシ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

エチル(3R)-1-(4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (200 mg) および酢酸パラジウム (4.0 mg)、フッ化カリウム(62.8 mg)、4-メトキシフェニルボロン酸 (109 mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル (10.7 mg)、テトラヒドロフラン (2 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.173 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺583.4.

[0209] C) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-メトキシ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程Jと同様の方法により標題化合物 (0.147 g) を得た。

[0210] 実施例8

(3R)-1-(4-((1-(4'-シアノ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0211] A) (3R)-1-(4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル

)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例7の工程Aで得られたエチル (3R)-1-(4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラートを用いて実施例1の工程Jと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺527.2.

[0212] B) (3R)-1-(4-((1-(4'-シアノ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

(3R)-1-(4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸 (42 mg) に4-シアノフェニルボロン酸 (24 mg) のDME (0.5 mL) 溶液、ポリマー担持型トリフェニルホスフィンパラジウム(0) (0.1 mg)、炭酸カリウム (16 mg) の水 (0.2 mL) 溶液を加え80 °Cで終夜攪拌した。反応溶液をフィルターに通し、THF (2 mL) で2回洗浄し、得られた溶液を空気噴き付け装置により溶媒を蒸発させた。残渣をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製し、得られた溶液を空気噴き付け装置により溶媒を蒸発させた。残渣をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウム含有系)) で精製し、標題化合物 (7.8 mg) を得た。

[0213] 実施例8と同様の方法により、後述の実施例31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61および62の化合物を製造した。

[0214] 実施例9

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0215] A) メチル 4-(4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Dで得られたメチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (3.6 g) および2

-トリフルオロメチル-5-ピリジンボロン酸 (1.76 g)、炭酸ナトリウム (2.66 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.967 g)、DME (24 mL)、水 (8 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下130 °Cでマイクロウェーブ照射下45分撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.48 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺497.2.

[0216] B) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

メチル 4-(4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチルアミノ)ベンゾアートをを用いて、実施例1の工程HからJと同様の方法により標題化合物 (3.52 g) を得た。

[0217] 実施例9と同様の方法により、後述の実施例63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83および84の化合物を製造した。

[0218] 実施例10

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0219] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程Dで得られたメチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (3 g) および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (2.66 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (0.287 g)、酢酸カリウム (2.05 g)、DMSO (15 mL) の

反応混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.99 g）を得た。

MS (ESI-), found: 476.2.

[0220] B) メチル 4-(5,5,5-トリフルオロ-2-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ペンチル)ベンゾアート

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (0.500 g) および2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.284 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.121 g)、炭酸ナトリウム (0.333 g)、DME (3 mL)、水 (1 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、130 °Cでマイクロウェーブ照射下1時間撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (0.520 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺497.2.

[0221] C) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-(5,5,5-トリフルオロ-2-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ペンチル)ベンゾアート (0.520 g) および1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.2 mL)、THF (4 mL)、メタノール (4 mL)の反応混合物を70 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (0.504 g) を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Dで用いた。

MS (ESI+): [M+H]⁺483.2.

[0222] D) エチル(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

前工程Cで得られた4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸およびエチル(3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.177 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.176 g)、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 (0.220 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.201 mL) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.534 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺622.3.

[0223] E) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (0.100 g) およびエタノール (0.7 mL)、テトラヒドロフラン (0.7 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.322 mL) を0 °Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.055 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.69 (3H, m), 1.80-1.98 (3H, m), 2.37 (2H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz), 2.53 (4H, s), 2.82-3.06 (2H, m), 3.81 (1

H, brs), 4.01-4.15 (1H, m), 4.65-4.79 (1H, m), 6.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.11-8.19 (1H, m), 8.21-8.29 (1H, m), 8.95-9.04 (1H, m), 12.33 (1H, brs).

[0224] 実施例10と同様の方法により、後述の実施例85、86、87、88、89、90、91、92、93および94の化合物を製造した。

[0225] 実施例11

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0226] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例10の工程Aで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (0.300 g) および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.108 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.0726 g)、炭酸ナトリウム (0.200 g)、DME (3 mL)、水 (1 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、130 °Cで1時間マイクロウェーブ照射下撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.259 g) を得た。

MS (ESI-), found: 496.2.

[0227] B) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (0.259 g) およ

び1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.08 mL)、THF (2 mL)、メタノール (2 mL) の反応混合物を70 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.251 g) を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI-), found: 482.1.

[0228] C) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

前工程Bで得られた4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸 (0.251 g) およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.088 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.087 g)、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 (0.109 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.100 mL) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.285 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺623.3.

[0229] D) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (0.285 g) およびエタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (1 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.917 mL) を0 °Cで加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和し

たのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（0.252 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.69 (3H, m), 1.81-2.01 (3H, m), 2.24-2.64 (6H, m), 2.79-3.07 (2H, m), 3.82 (1H, brs), 4.06 (1H, brs), 4.66-4.80 (1H, m), 6.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18-8.26 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 9.30 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 12.36 (1H, brs).

[0230] 実施例12

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0231] A) 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸

実施例1の工程Dで得られたメチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート（ラセミ体）（4 g）および1 M 水酸化ナトリウム水溶液（37.2 mL）、THF（37 mL）、メタノール（37 mL）の反応混合物を70 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Bで用いた。

[0232] B) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

前工程Aで得られた4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸（3.87 g）および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（3.54 g）、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体（0.38

3 g)、酢酸カリウム (3.65 g)、DMSO (20 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、90 °Cで攪拌した。不溶物をセライトでろ別した。ろ液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.50 g) を得た。

MS (ESI⁻), found: 462.2.

[0233] C) 4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸

4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸 (0.500 g)、2-ブromo-5-クロロピリミジン (0.251 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.125 g)、炭酸ナトリウム (0.343 g)、DME (3 mL)、水 (1 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、130 °Cでマイクロウェーブ照射下1時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.407 g) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺450.1.

[0234] D) エチル (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸 (0.407 g) およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.153 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g)、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 (0.191 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.174 mL) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（0.419 g）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺589.3.

[0235] E) (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシレート（0.414 g）およびエタノール（1.4 mL）、テトラヒドロフラン（1.4 mL）の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液（1.4 mL）を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（0.348 g）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-1.71 (3H, m), 1.90 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.65 (6H, m), 2.83-3.05 (2H, m), 3.81 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.71 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07-8.21 (2H, m), 8.98 (2H, s), 12.28 (1H, brs).

[0236] 実施例13

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0237] A) メチル 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例10の工程Aで得られたメチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート（0.600 g）および2-クロロ-5-エチルピリミジン（0.215 g）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.145 g）、炭酸ナトリウム（0.400 g）、DME（3 mL）、水（1 mL）の反応混合物を窒素雰囲気下、

130 °Cでマイクロウェーブ照射下1時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（0.507 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.91 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.35-2.58 (8H, m), 2.64 (2H, q, J = 7.7 Hz), 4.74 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.05-8.23 (2H, m), 8.74 (2H, s)

[0238] B) 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (0.507 g) および1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.43 mL)、THF (4.4 mL)、メタノール (4.4 mL) の反応混合物を70 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (0.486 g) を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI $^{+}$): $[\text{M}+\text{H}]^{+}444.2$.

[0239] C) エチル (3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)安息香酸およびエチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.186 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.185 g)、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 (0.231 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.211 mL) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した

。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（0.574 g）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺583.3.

[0240] D) (3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシレート (0.051 g) およびエタノール (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) の反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.088 mL) を0 °Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1 M 塩酸を0 °Cで加え中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (0.042 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.37 (1H, d, J = 9.4 Hz), 1.47-1.69 (2H, m), 1.79-2.02 (3H, m), 2.24-2.56 (6H, m), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.82-3.07 (2H, m), 3.83 (1H, brs), 4.06 (1H, brs), 4.70 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.74 (2H, s), 12.32 (1H, brs).

[0241] 実施例14

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例9で得られた(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸のラセミ体 (120 mg) をSFC（カラム: CHIRALPAK I

A (商品名)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/メタノール/ジエチルアミン = 740/260/2)にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (59 mg) を得た。

SFC (カラム：CHIRALPAK IA (商品名)、4.6 mmID×150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/メタノール/TFA = 740/260/3)にて保持時間の小さい方

[0242] 実施例15

(3R)-1-((6-((1-(4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例6の工程Aで得られたメチル 6-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ニコチナートを用いて、実施例9と同様の方法により標題化合物を得た。

[0243] 実施例16

(3R)-1-(4-(((4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0244] A) (4-ブromo-2-メチルフェニル)(シクロヘキシル)メタノール

シクロヘキシルマグネシウムブロミドを用いて実施例1の工程Bと同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94-1.13 (4H, m), 1.21-1.85 (7H, m), 2.25 (3H, s), 4.43 (1H, dd, J = 6.0, 4.5 Hz), 5.00 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.22-7.40 (3H, m).

[0245] B) 4-ブromo-1-(クロロ(シクロヘキシル)メチル)-2-メチルベンゼン

実施例1の工程Cと同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81-0.98 (1H, m), 1.04-1.36 (5H, m), 1.60 (2H, d, J = 9.1 Hz), 1.75 (1H, d, J = 12.5 Hz), 1.86-2.01 (1H, m), 2.13 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.33 (3H, s), 5.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.35-7.46 (3H, m).

[0246] C) メチル 4-(((4-ブromo-2-メチルフェニル)(シクロヘキシル)メチル)アミ

ノ)ベンゾアート

実施例1の工程Dと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺416.0.

[0247] D) (3R)-1-(4-(((4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例9と同様にして標題化合物を得た。

[0248] 実施例17

(3R)-1-((6-(((4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0249] A) メチル 6-(((4-ブromo-2-メチルフェニル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ニコチナート

実施例16の工程Bで得られた4-ブromo-1-(クロロ(シクロヘキシル)メチル)-2-メチルベンゼンと6-アミノニコチン酸メチルを用いて実施例1の工程Dと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺417.2.

[0250] B) (3R)-1-((6-(((4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例9と同様にして標題化合物を得た。

[0251] 実施例18

(3R)-1-(4-((1-(4'-クロロ-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0252] A) 4-ホルミル-2,6-ジメチルフェニル トリフルオロメタンスルホナート

4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアルデヒド (2 g) のピリジン溶液 (30 mL) にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.92 mL) のトルエン溶液 (5 mL) を0 °Cで加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌後、濃縮し、続いてトルエンで共沸した。残渣に1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.17 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (6H, s), 7.85 (2H, s), 9.98 (1H, s).

[0253] B) 4'-クロロ-2,6-ジメチルビフェニル-4-カルバルデヒド

4-ホルミル-2,6-ジメチルフェニル トリフルオロメタンスルホナート (2.17 g) および4-クロロフェニルボロン酸 (1.80 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.282 g)、2,6-ジメトキシ-2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(0.505 g)、炭酸ナトリウム (2.45 g)、トルエン(34.5 mL)、水 (11.5 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで終夜撹拌した。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (6H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (2H, s), 9.98 (1H, s).

[0254] C) (3R)-1-(4-((1-(4'-クロロ-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

工程Bで得られた4'-クロロ-2,6-ジメチルビフェニル-4-カルバルデヒドを用いて、実施例1の工程B、C、D、H、I、Jと同様にして標題化合物を得た。

[0255] 実施例18と同様の方法により、後述の実施例95の化合物を製造した。

[0256] 実施例19

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0257] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、メチル4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート（ラセミ体）(400 mg)、3-イソプロピル

ピラゾール (154 mg)、ヨウ化銅(I) (212 mg)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.352 mL)、炭酸カリウム (385 mg)、トルエン (1.8 mL) の混合物を110 °Cで終夜攪拌した後、室温で水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (316.2 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺460.2.

[0258] B) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシレート

実施例1の工程HからIと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺557.3.

[0259] C) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程Jと同様の方法により標題化合物を得た。

[0260] 実施例19と同様の方法により、後述の実施例96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107および108の化合物を製造した。

[0261] 実施例20

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0262] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、メチル4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (300 mg)、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール (128 mg)、ヨウ化銅(I) (159 mg)、トランス-N,N'-ジメ

チルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.264 mL)、炭酸カリウム (289 mg)、トルエン (1.4 mL) の混合物を110 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に室温で水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (243.9 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 472.2.

[0263] B) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (243.9 mg)、THF (1.0 mL)、メタノール (1.0 mL) の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.035 mL) を加え、50 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸 (1.1 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.2.

[0264] C) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

工程Bで得られた4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸、エチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.157 mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (158 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (156 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.267 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (6.21 mg)、DMF (1.2 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（155.4 mg）を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 597.4.

[0265] D) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート (155.4 mg)、THF (0.5 mL)、エタノール (0.5 mL) の混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.521 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (0.6 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (131.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-2.10 (10H, m), 2.28-2.69 (10H, m), 2.80-3.11 (2H, m), 3.71-3.92 (1H, m), 3.96-4.22 (1H, m), 4.53-4.76 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.41 (1H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.06 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

[0266] 実施例21

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0267] A) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、メチル 4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート（光学活性体、保持時間の大きい方の化合物）(3.0 g)、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール (1.278 g)、ヨウ化銅(I) (1.594 g)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (2.64

mL)、炭酸セシウム (6.82 g)、トルエン (17.4 mL) の混合物を110 °Cで18時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.11 g) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 472.5.

[0268] B) 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (8.01 g)、THF (34 mL)、メタノール (34 mL) の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (68 mL) を加え、50 °Cで終夜攪拌した。続いて、反応混合物にTHF (34 mL) を加え、60 °Cで7時間攪拌した。反応混合物を1 M 塩酸 (68 mL) で中和後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.4.

[0269] C) エチル(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)安息香酸、エチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (5.24 mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (6.51 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.59 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (8.90 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.208 g)、DMF (42.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（9.61 g）を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺597.7.

[0270] D) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート(9.61 g)、THF (32 mL)、エタノール (32 mL) の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (32.2 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、反応混合物を1 M 塩酸 (32.2 mL) で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、粗精製品として標題化合物を得た。次に、ここで得られた粗精製品と別途合成した粗精製品 (1.68 g) をあわせて、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して標題化合物 (8.49 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-2.08 (10H, m), 2.28-2.74 (10H, m), 2.82-3.09 (2H, m), 3.70-3.93 (1H, m), 3.96-4.18 (1H, m), 4.50-4.74 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, s), 8.05 (1H, s), 12.36 (1H, brs).

SFC (カラム: CHIRALCEL ODH (商品名)、4.6 mmID×150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/TFA = 740/260/3) にて保持時間の小さい方

[0271] 実施例22

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0272] A) エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

エチル (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラートのラセミ体 (9300 mg) をHPLC (カラム: CHIRALCEL OD (商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (3870 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺585.2.

HPLC (カラム: CHIRALCEL OD (商品名)、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて保持時間の小さい方

[0273] B) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程Jと同様の方法により標題化合物を得た。

[0274] 実施例23

(3R)-1-(4-((1-(4-(5-tert-ブチル-1,3-オキサゾール-2-イル))-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0275] A) 3-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-1-((4-(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)ブチル)安息香酸

窒素雰囲気下、メチル4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (1.5 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (0.285 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.65 mL)、酢酸リチウム2水和物 (2.85 g)、DMF (17 mL) の混合物に無水酢酸 (1.977 mL) を加え、120 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、不溶物をセライトを用い

てろ別した。酢酸エチルで抽出し、抽出液を1 M 塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（725.6 mg）を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.1.

[0276] B) メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-((2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

3-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-1-((4-(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)ブチル)安息香酸 (725.6 mg)、1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オール(430 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (704 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (562 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.962 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (22.42 mg)、DMF (4.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (479.1 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.3.

[0277] C) メチル 4-((1-(4-((3,3-ジメチル-2-オキソブチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

メチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-((2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾアート (479.1 mg) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に室温でデス-マーチン ペルヨージナン (616 mg) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (433.8 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 493.3.

[0278] D) メチル 4-((1-(4-(5-tert-ブチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

メチル4-((1-(4-((3,3-ジメチル-2-オキソブチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート (200 mg) に塩化ホスホリル (0.5 mL) を室温で加えた。反応混合物を90 °Cで1時間加熱した後、室温で水を加えた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を1 M 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (155.4 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺475.2.

[0279] E) (3R)-1-(4-((1-(4-(5-tert-ブチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程HからJと同様の方法により標題化合物を得た。

[0280] 実施例23と同様の方法で、後述の実施例109および110の化合物を製造した。

[0281] 実施例24

(3R)-1-(4-(((4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0282] A) (4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メタノン

4-クロロビフェニル (1.0 g)、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.788 mL)、ニトロメタン (10.6 mL) の混合物中に塩化アルミニウム (0.848 g) を0 °Cで加えた。反応混合物を0 °Cで3時間攪拌した後、0 °Cで水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.792 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.26 (1H, m), 1.28-1.52 (4H, m), 1.6

4-1.87 (5H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74-7.87 (4H, m), 8.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[0283] B) (4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メタノール

(4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メタノン (792.1 mg)、THF (5.68 mL)、メタノール (0.947 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (120 mg) を0 °Cで加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、0 °Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90-1.21 (5H, m), 1.37 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 1.55-1.76 (3H, m), 1.84 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.28 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0284] C) メチル 4-(((4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、工程Bで得られた(4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メタノール、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (0.265 mL)、トルエン (4.432 mL) の混合物にメタンスルホニルクロリド (0.124 mL) を0 °Cで加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物にメチル 4-アミノベンゾアート (301 mg) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.464 mL) を室温で加えた後、100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に室温で水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (382.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90-1.26 (4H, m), 1.34 (1H, d, $J = 11.3$

Hz), 1.55-1.81 (4H, m), 1.93-2.07 (1H, m), 2.50 (1H, s), 3.69 (3H, s), 4.23 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (4H, t, J = 8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[0285] D) (3R)-1-(4-(((4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程HからJと同様の方法により標題化合物を得た。

[0286] 実施例25

(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0287] A) 5-ブromo-N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

5-ブromoピリジン-2-カルボン酸 (3.0 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.9 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.69 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.01 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.181 g)、DMF (37.1 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (2.76 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (3H, s), 3.65 (3H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz)

.

[0288] B) 5-(4-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

窒素雰囲気下、5-ブromo-N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (2.76 g)、4-クロロフェニルボロン酸 (2.113 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (0.920 g)、炭酸ナトリウム (3.58 g)、トルエン (43.3 mL)、水 (13 mL) の混合物を100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽

出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (10 mM 炭酸水素アンモニウム含有系)) にて分取し、溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.242 g) を得た。
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 277.2.

[0289] C) 1-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オン

5-(4-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (1.24 g) とTHF (18 mL) の混合物にヨード(3,3,3-トリフルオロプロピル)マグネシウムジエチルエーテル溶液 (8.96 mL) を0 °Cで加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を40 °Cで5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を室温で加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (821.7 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314.2.

[0290] D) 1-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-N-メトキシブタン-1-イミン

1-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オン (821.7 mg)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (656 mg)、ピリジン (5.239 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (842.7 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 343.2.

[0291] E) 4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブタン-1-アミン

窒素雰囲気下、1-(5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4,4,4-トリフ

ルオロ-N-メトキシブタン-1-イミン (169.5 mg)、パラジウム炭素 (263 mg)、メタノール (1.648 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を1 M 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Fで用いた。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 281.1.

[0292] F) エチル 4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、工程Eで得られた4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (125.1 mg)、エチル 4-ブromoベンゾアート (0.214 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (82 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール (90 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (129 mg)、tert-ブタノール (2.008 mL)、水 (0.223 mL) の混合物を70 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (10 mM 炭酸水素アンモニウム含有系)) にて分取し、溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (35.3 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 429.4.

[0293] G) (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程HからJと同様の方法により標題化合物を得た。

[0294] 実施例25と同様の方法で、後述の実施例111の化合物を製造した。

[0295] 実施例26

(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0296] A) 1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

減圧下で加熱乾燥した塩化亜鉛(0.303 g)、塩化リチウム (1.037 g) にトリメチルシリルメチルマグネシウムクロリドの1 M ジエチルエーテル溶液 (4.45 mL) を室温で加えた後、15分撹拌した。反応混合物にイソプロピルマグネシウムブロミドの1 M THF溶液 (24.25 mL) を室温で加えた後、45分撹拌した。反応混合物を0 °Cに冷却し4-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒド (4.42 g) のTHF (3 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を0 °Cで3時間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。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、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.43 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74-0.92 (6H, m), 1.76 (1H, dq, J = 13.2, 6.6 Hz), 2.26 (3H, s), 4.43 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.05 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.25-7.39 (3H, m).

[0297] B) メチル 4-((1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロピル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (1.0 g)、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (0.820 mL)、トルエン (13.71 mL) の混合物にメタンスルホニルクロリド (0.382 mL) を加え60 °Cで1.5時間撹拌した。反応混合物にメチル 4-アミノベンゾアート (0.933 g) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.437 mL) を室温で加えた後、100 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に室温で水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (821.4 mg) を得た。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 376.2.

[0298] C) (3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例1の工程FからJと同様の方法により標題化合物を得た。

[0299] 実施例26と同様の方法で、後述の実施例112の化合物を製造した。

[0300] 実施例27

(3R)-1-(4-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0301] A) 1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オール

4,4,4-トリフルオロブタン酸 (1.0 g)、オキサリルジクロリド (0.820 mL) およびブロモベンゼン (3.71 mL) の混合物にDMF (0.008 mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物に塩化アルミニウム (1.408 g) を0 °Cで加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に0 °Cで水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。この残渣とエタノール (15 mL) およびTHF (5 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.266 g) を0 °Cで加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に0 °Cで水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.49 g) を得た。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.88 (2H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 4.57-4.66 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.47-7.58 (2H, m).

[0302] B) メチル 4-((1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾアート

実施例1の工程CおよびDと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+), found: 265.0.

[0303] C) (3R)-エチル1-(4-((1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

実施例1の工程HおよびIと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542.2.

[0304] D) (3R)-1-(4-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例8の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

[0305] 実施例27と同様の方法により、後述の実施例113および114の化合物を製造した。

[0306] 実施例28

(3R)-1-((6-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0307] A) メチル 6-((1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ニコチナート

実施例27の工程Aで得られた1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オールから、6-アミノニコチン酸メチルを用いて実施例1の工程CからDと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺418.1.

[0308] B) (3R)-1-((6-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例27の工程CからDと同様の方法により標題化合物を得た。

[0309] 実施例28と同様の方法により、後述の実施例115の化合物を製造した。

[0310] 実施例116

(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0311] A) メチル 4-((1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロピル)アミノ)ベンゾアート

1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (600 mg)、N, N, N', N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (0.492 mL)、トルエン (0.823 mL) の混合物にメタンスルホニルクロリド (0.229 mL) を加え60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物にメチル 4-アミノベンゾアート (560 mg) とN, N-ジ

イソプロピルエチルアミン (0.862 mL) を室温に加えた後、窒素雰囲気下100 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に室温で水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (457.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.87-2.05 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0312] B) メチル 4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾアート

窒素雰囲気下、メチル4-((1-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチルプロピル)アミノ)ベンゾアート (ラセミ体) (200 mg)、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール (97 mg)、ヨウ化銅(I) (121 mg)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.201 mL)、炭酸カリウム (220 mg)、トルエン (1.3 mL) の混合物を110 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (137.3 mg) を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.4.

[0313] C) 4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)安息香酸

メチル 4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾアート (137.3 mg)、THF (0.6 mL)、メタノール (0.6 mL) の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.658 mL) を加え、50 °Cで終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去し、反応混合物を1

M 塩酸 (0.658 mL) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗精製品として標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Dで用いた。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.5.

[0314] D) エチル (3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート

工程Cで得られた4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)安息香酸、エチル (3R)-ピペリジン-3-カルボキシラート (0.106 mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (132 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (93 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.180 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (4.2 mg)、DMF (0.860 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (152.3 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 543.7.

[0315] E) (3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

エチル(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキシラート(152.3 mg)、THF (0.56 mL)、エタノール(0.56 mL) の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.561 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、反応混合物を1 M 塩酸 (0.561 mL) で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (140.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.37 (1H, d, J = 11.7 Hz), 1.49–1.82 (6H, m), 1.89–2.10 (2H, m), 2.29–2.72 (8H, m), 2.81–3.06 (2H, m), 3.74–3.90 (1H, m), 3.98–4.16 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 7.5 Hz), 6.38–6.57 (3H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

[0316] 実施例117

(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

[0317] (3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸

実施例116の工程Eで得られた(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸のラセミ体をSFC (カラム: CHIRALCEL OJ-H (商品名)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 740/260) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (44 mg) を得た。

>99% ee (tR1(AS-H))

SFC (カラム: CHIRALPAK AS-H (商品名)、4.6 mmID×150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 600/400) にて保持時間の小さい方

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.29–1.41 (1H, m), 1.47–1.81 (6H, m), 1.90–2.07 (2H, m), 2.26–2.40 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.52–2.57 (2H, m), 2.58–2.66 (2H, m), 2.76–3.06 (2H, m), 3.73–3.92 (1H, m), 3.98–4.16 (1H, m), 4.30 (1H, d

d, J = 6.7 Hz), 6.39–6.55 (3H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

[0318] 上記の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0319] [表1]

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
1	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.4
2	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.3
3	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		595.2
4	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		585.6
5	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		593.4
6	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.4
7	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3'-メトキシ-3-メチルピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		585.4
8	(3R)-1-(4-((1-(3'-シアノ-2-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		580.3
9	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.3
10	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.3

[0320] [表2]

11	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		585.2
12	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)-3-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.2
13	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリジン-2-イル)-3-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		583.3
14	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		584.3
15	(3R)-1-(4-((1-(4-(4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸		580.2
16	(3R)-1-(4-((1-(4-(4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		545.3
17	(3R)-1-(4-((1-(4-(4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸		546.3
18	(3R)-1-(4-((1-(4-(4'-クロロ-3,6-ジメチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		573.3
19	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(3-イソプロピル-4H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		587.3
20	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-インダゾール-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		590.3

[0321]

[表3]

21	(SR)-1-(4-((3,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.6
22	(SR)-1-(4-((3,4,4-トリフルオロ-1-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		567.4
23	(SR)-1-(4-((1-(4-(6-tert-ブチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		572.3
24	(SR)-1-(4-((4'-クロロビフェニル-4-イル)(シクロヘキシル)メチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.6
25	(SR)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		512.5
26	(SR)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		540.6
27	(SR)-1-(4-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		545.2
28	(SR)-1-(4-((1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸		548.2
29	(SR)-1-(4-((3,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		533.4
30	(SR)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		509.4

[0322]

[表4]

31	(3R)-1-(4-((1-(4'-カルボキシル-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
32	(3R)-1-(4-((1-(2',4'-ジクロロ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.2
33	(3R)-1-(4-((1-(2',3'-ジメチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
34	(3R)-1-(4-((1-(2'-クロロ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
35	(3R)-1-(4-((1-(2',5'-ジクロロ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.2
36	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3'-メチル-3'-(メチルスルホニル)アミノ)ビフェニル-4-イル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		619.3
37	(3R)-1-(4-((1-(5'-クロロ-2'-イソプロポキシ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		617.3
38	(3R)-1-(4-((1-(3'-シアノ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
39	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3'-メチル-2'-((メチルスルホニル)アミノ)ビフェニル-4-イル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		619.3
40	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2'-メチル-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		527.3

[0323]

[表5]

41	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		523.3
42	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		556.3
43	(3R)-1-(4-((1-(3'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		558.3
44	(3R)-1-(4-((1-(4'-クロロ-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		558.2
45	(3R)-1-(4-((1-(4'-クロロ-2',3'-ジメチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		573.3
46	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3,3',5'-トリメチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		553.3
47	(3R)-1-(4-((1-(2'-クロロ-3-メチル-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		627.3
48	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2'-イソプロポキシ-3-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		583.3
49	(3R)-1-(4-((1-(3'-アセトアミド-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		582.3
50	(3R)-1-(4-((1-(2'-アセトアミド-3-メチルビフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		582.3

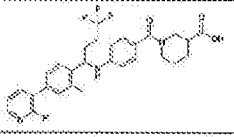
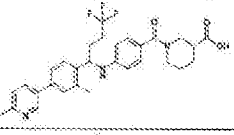
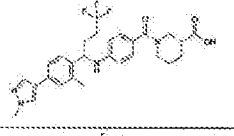
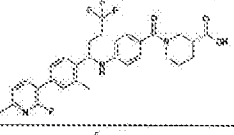
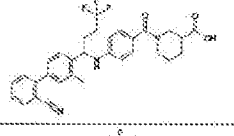
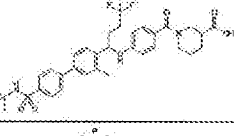
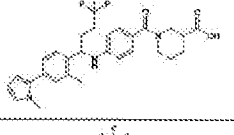
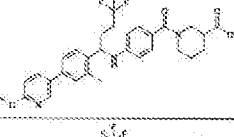
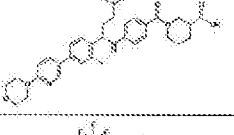
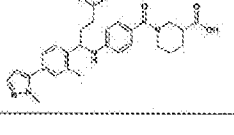
[0324]

[表6]

51	(3R)-1-(4-((1-(3'-(2-シアノエチル)カルバモイル)-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		521.3
52	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-3'-(メチルスルホニル)アミノ)メチル)ピフェニル-4-イル)プロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		532.3
53	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-3'-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		527.3
54	(3R)-1-(4-((1-(4-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		544.3
55	(3R)-1-(4-((1-(3'-(4-ジクロロ-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		533.2
56	(3R)-1-(4-((1-(3'-(シアノメチル)-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		554.3
57	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3'-イソプロピル-3-メチルピフェニル-4-イル)プロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		537.4
58	(3R)-1-(4-((1-(4-アセトアミド-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		582.1
59	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-3'-(メチルスルホニル)ピフェニル-4-イル)プロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		503.3
60	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチル-3'-(メチルスルホニル)アミノ)ピフェニル-4-イル)プロチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		518.3

[0325]

[表7]

51	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		544.3
52	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-3-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		540.3
53	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		528.3
54	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		558.3
55	(3R)-1-(4-((1-(2-シアノ-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		530.3
56	(3R)-1-(4-((1-(4-(tert-ブチルスルファミル)-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		688.3
57	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		528.3
58	(3R)-1-(4-((1-(2-(5-エトキシピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		570.3
59	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-3-(6-ヒルボリン-4-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		611.3
70	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)プロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		529.3

[0326]

[表8]

71	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(2-ヒドロキシ-1-イリド)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		592.4
72	(3R)-1-(3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-b] [1,4]オキサジン-7-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		597.3
73	(3R)-1-(3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		606.3
74	(3R)-1-(3-((1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.2
75	(3R)-1-(3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		592.3
76	(3R)-1-(3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		624.3
77	(3R)-1-(3-((1-(4-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		566.3
78	(3R)-1-(3-((1-(4-(tert-ブチル-3-メチルピフェニル-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.4
79	(3R)-1-(3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-メチルピフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		575.4
80	(3R)-1-(3-((1-(4-(6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		598.3

[0327]

[表9]

91	(3R)-1-(4-(1-(4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-2-メチルフェニル)-4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		571.3
92	(3R)-1-(4-(1-(4-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		571.3
93	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		557.3
94	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
95	(3R)-1-(4-(1-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		569.3
96	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.3
97	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.2
98	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		595.2
99	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		594.2
99	(3R)-1-(4-(4,4-トリフルオロ-1-(3-(5-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		612.2

[0328]

[表10]

91	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S85.3
92	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S85.3
93	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S85.3
94	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S54.3
95	(3R)-1-(4-((1-(4-(2-クロロ-2-メチルフェニル)-4-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S56.3
96	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S15.3
97	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S29.2
98	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(3-(5-インプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S57.3
99	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S71.3
100	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-tert-ブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		S72.3

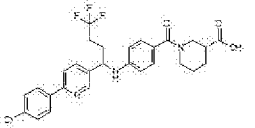
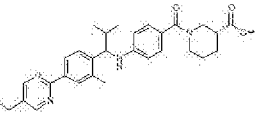
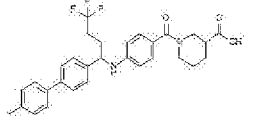
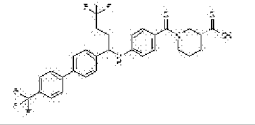
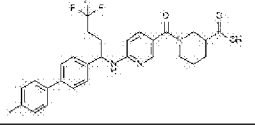
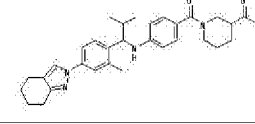
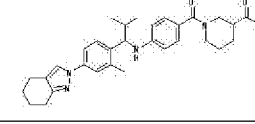
[0329]

[表11]

101	(3R)-1-(4-((1-(4-(4-tert-ブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		572.3
102	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)-H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		583.3
103	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)-H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		583.7
104	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-シクロプロピル-H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		555.3
105	(3R)-1-(4-((1-(4-(5,5-ジフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		606.3
106	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-エチル-4-メチル-H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロプロパル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		587.3
107	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(5-フルオロ-H-インダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.2
108	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(5-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		581.1
109	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		572.3
110	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4-(5-イソプロピル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		558.3

[0330]

[表12]

111	(3R)-1-(4-((1-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		546.3
112	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-エチルピリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルプロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		501.6
113	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		525.3
114	(3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		579.2
115	(3R)-1-(4-((3-((4,4,4-トリフルオロ-1-(4'-メチルビフェニル-4-イル)ブチル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸		526.3
116	(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		515.6
117	(3R)-1-(4-((2-メチル-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)プロピル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸		515.4

[0331] 実験例 1

以下の方法により、本発明化合物のグルカゴン結合阻害作用を評価した。

(1) ヒトグルカゴン受容体遺伝子のクローニング

ヒトグルカゴン受容体遺伝子のクローニングは、ヒト脾臓Marathon-ready cDNA (クロンテック)を鋳型とし、以下のプライマーセットを用いたPCR反応により行った。

GGR-U :

5' - A A T A G A A T T C A T G C C C C C C T G C C A G C C A C A G
- 3' (配列番号 : 1)

GGR-L :

5' - C T A A G C G G C C G C T C A G A A G G G G C T C T C A G C C

A A T C T - 3' (配列番号：2)

PCR反応は、Advantage 2ポリメラーゼ(クロンテック)を用いて添付のプロトコールに従って行った。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、グルカゴン受容体遺伝子を含む約1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素EcoRIおよびNotIで消化した。制限酵素処理したDNAをアガロースゲル(1%)で電気泳動し、約1.4 kbのDNA断片を回収し、制限酵素EcoRIおよびNotIで消化したプラスミドpMSR α neoへライゲーションして、ヒト型グルカゴン受容体発現プラスミドDNA「pMSR α neo /hGCGR」を作製した。挿入断片の塩基配列を確認し、目的の配列と一致していることを確認した。

[0332] (2) グルカゴン受容体膜タンパク質の調製

ヒト型グルカゴン受容体の発現は、FreeStyle CHO Expression System (インビトロジェン社)を用いて行った。FreeStyle CHO Expression Systemに添付されたマニュアルに従い、上記(1)で作製したヒト型グルカゴン受容体発現プラスミドDNA「pMSR α neo /hGCGR」を用いてFreeStyle CHO細胞による一過性発現を行った。上記DNAをトランスフェクションした後、37℃、8%CO₂、125 rpmで2日間振とう培養を行った。培養液に対して2,000 rpmで10分間遠心分離を行い、細胞を回収した。回収した細胞をPBSで洗浄後、ホモジネート用緩衝液[10 mM NaHCO₃ (pH 7.4)、1 mM EDTA、コンプリートEDTAフリー(ロッシュ社、1 tablet/50 ml)]に懸濁し、ポリtron細胞破碎装置(キネマティカ社)で細胞を破碎した。破碎液を2,000 rpmで10分間遠心分離を行って上清を回収し、その上清を35,000 rpmで60分間遠心分離後、沈殿を緩衝液[20 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM EDTA、コンプリート EDTAフリー(ロッシュ社、1 tablet/50 ml)]に懸濁して、グルカゴン受容体膜タンパク質を得た。

[0333] (3) グルカゴン結合阻害活性の測定

96穴プレート(コーニング社)の各ウェルに、反应用緩衝液[50 mM HEPES (pH 7.4)、5 mM EGTA、5 mM 塩化マグネシウム]

ム、0.1% BSA、0.005% Tween 20] で $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈したグルカゴン受容体膜タンパク質溶液を $50 \mu\text{L}$ 、反应用緩衝液で化合物濃度 $40 \mu\text{M}$ になるよう調製した0.4% DMSOを含む試験化合物溶液を $25 \mu\text{L}$ 、および反应用緩衝液で 200pM に希釈した放射性標識したグルカゴン ($[^{125}\text{I}]$ -Receptor Grade Glucagon; パーキンエルマー社) $25 \mu\text{L}$ を添加して反応を開始した。室温で90分間静置した後、反応プレートから96穴ユニフィルターGF/C プレート (パーキンエルマー社) にセルハーベスター (パーキンエルマー社) を用いて反応溶液を移し、吸引してフィルター上に膜画分を捕集した。フィルターは、予め0.3%のポリエチレンジアミン溶液に浸して標識リガンドの非特異的吸着を防いだ。フィルターを反应用緩衝液で4回洗浄後、 42°C で2時間乾燥し、各ウェルに $25 \mu\text{L}$ のシンチレータ (MicroScint 0; パーキンエルマー社) を添加し、マイクロプレートシンチレーションカウンター (TopCount NXT™; パーキンエルマー社) で蛍光量を測定した。

[0334] 0.4% DMSOのみを添加したウェルの反応率を阻害率0%、非標識のグルカゴン (終濃度 $1 \mu\text{M}$) を添加したウェルの反応率を阻害率100%として、試験化合物 ($10 \mu\text{M}$; 0.4% DMSO溶液を含む) を添加したウェルの阻害率 (%) を算出した。結果を表13に示す。

[0335]

[表13]

試験化合物(実施例番号)	10 μ M の阻害率 (%)
1	84
2	92
3	91
4	95
5	86
6	85
7	91
8	91
9	90
10	88
11	93
12	96
13	84
14	88
15	92
16	93
17	92
18	86
19	87
20	93
21	90
22	89
23	90
24	84
25	71
26	88
27	86
28	96
112	90
116	90
117	90

[0336] 上記のように、本発明化合物は、優れたグルカゴン結合阻害作用、すなわちグルカゴン受容体拮抗作用を有することが示された。

[0337] 実験例2 Wistar fattyラットにおける血糖低下作用（単回投与）

Wistar fattyラット（雄性、25～26週齢）に、試験化合物（10 mg/kg体重）を含む0.5%メチルセルロース懸濁液（試験化合物投与群、1群4～6

匹) または0.5%メチルセルロース溶液(試験化合物非投与群、1群4~6匹)を経口投与し、ラット尾静脈より投与4時間後に採血した血液を用いて血糖低下作用を評価した。血糖は7180形日立自動分析装置(日立(株))を用いて測定した。

試験化合物投与群及び試験化合物非投与群の各個体で、投与前の血糖値からの変化値を算出し、「試験化合物非投与群の平均変化値」と「試験化合物投与群の各個体の変化値」の差を「試験化合物による血糖変化」として計算し、各群の平均値を「血糖変化値(mg/dL)」として求めた。結果を表14に示す。

[0338] [表14]

試験化合物	化合物投与用量(mg/kg)	血糖変化値(mg/dL)
実施例1	10	-162.9
実施例2	10	-149.8
実施例3	10	-142.5
実施例4	10	-130.4
実施例21	10	-136.0

[0339] 上記のように、本発明化合物はin vivoにおいて優れた血糖低下作用を有することが示された。

[0340] 実験例3

時間制限給餌飼育ストレプトゾトシン(STZ)誘発性1型糖尿病モデルラットにおける食後過血糖抑制作用

一晩絶食後にストレプトゾトシン(STZ: 和光純薬工業(株)) 65 mg/kgを静脈内投与して1型糖尿病モデルであるSTZラットを作成した。STZ処置1週間後から時間制限給餌(給餌は午前9:00-11:00及び午後16:00-18:00の1日2回各2時間)を開始した。制限給餌飼育6日目の、午前の給餌直前及び給餌2時間後(給餌終了直前)に採血を行い、摂餌に伴う血漿グルコース濃度の上昇を指標に、持続型インスリン製剤のデテミル処置群とデテミル非処置群の2群に群分けした。デテミル処置群には、午後の給餌終了後からデテミル(10 U/kg体重、ノボノルディスクファーマ(株))の1日1回反復皮下投与を開始し、化

合物投与の影響を評価する前日まで7日間継続した。デテミル非処置群には同様に生理食塩水を7日間反復皮下投与した。

デテミルを3日間反復投与した翌日に、上記と同様の採血を行い、摂餌に伴う血漿グルコース濃度の上昇をもとにデテミル処置群の動物を3群に群分けした。各群には、実施例3あるいは21の化合物（10 mg/kg, q.d.）を含む0.5%メチルセルロース（MC）懸濁液（各群8匹）、あるいは0.5%メチルセルロース溶液（化合物非投与群、8匹）を、デテミルを4日間反復投与した翌日から、午前の給餌前に4日間反復経口投与した。

デテミルを7日間反復投与した翌日（化合物を3日間反復投与した翌日）、午前の給餌開始（及び各化合物投与）の直前に採血を行って投与前値を取得すると共に、投与1及び2時間後（給餌終了直前）に採血を行い、摂餌後の血漿グルコース濃度の推移に及ぼす化合物投与の影響を評価した。結果を表1に示す。

試験を通して、採血は尾静脈から行い、血漿グルコース濃度は7180型日立自動分析装置を用いて測定した。

[0341] [表15]

化合物 (p.o.)	デテミル (s.c.)	n	血漿グルコース濃度 (mg/dL)		
			平均値 投与前値	1hr	2hr
0.5% MC	10 U/kg	8	372.6	635.8	680.3
実験例3 10 mg/kg	10 U/kg	8	397.0	463.6	555.2
実施例21 10 mg/kg	10 U/kg	8	435.6	471.1	552.0
0.5% MC	生理食塩水	8	537.9	697.1	731.0

[0342] 上記のように、本発明化合物は、1型糖尿病モデル動物において、優れた食後過血糖抑制作用を示した。

[0343] 製剤例1（カプセルの製造）

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg

4) ステアリン酸マグネシウム 1 m g

計 60 m g

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0344] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
<u>5) ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 g</u>
1000錠	計 140 g

1)、2)、3) の全量および30 gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 gの4) および1 gの5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

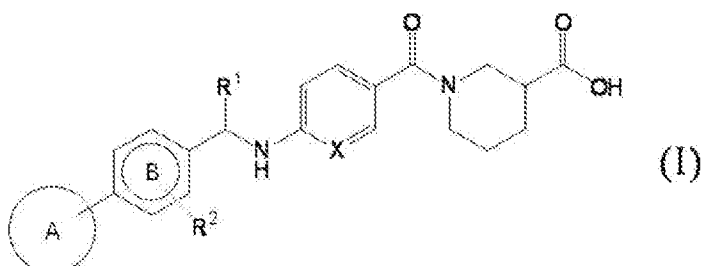
[0345] 本発明の化合物またはその塩は、優れたグルカゴン受容体拮抗作用を有し、グルカゴン受容体拮抗剤、糖産生抑制剤や糖尿病などの予防・治療剤として有用である。

[0346] 本出願は、日本で出願された特願2012-078133を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、環Aはさらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示し、該5または6員芳香環は置換されていてもよい5ないし7員環と縮合していてもよい；

環Bはさらに置換されていてもよい6員芳香環を；

R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルを；

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを；および

XはCH、またはNを示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] 環Aが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環またはピラジン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 環Bが、それぞれ1～3個の C_{1-6} アルキルでさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^1 が、それぞれ1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-10} シクロアルキルである、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項5] R^2 が、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項6] XがC Hである、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項7] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。
- [請求項8] (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。
- [請求項9] (3R)-1-(4-((4,4,4-トリフルオロ-1-(2-メチル-4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ブチル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸またはその塩。
- [請求項10] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。
- [請求項11] グルカゴン受容体拮抗剤である請求項10記載の医薬。
- [請求項12] 糖産生抑制剤である請求項10記載の医薬。
- [請求項13] 糖尿病の予防または治療剤である請求項10記載の医薬。
- [請求項14] 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法。
- [請求項15] 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるグルカゴン受容体を拮抗する方法。
- [請求項16] 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖産生を抑制する方法。
- [請求項17] 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項18] 糖産生抑制剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその

塩の使用。

[請求項19] 糖尿病の予防・治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項20] 糖産生抑制に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩
。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/00-211/98, 401/00-421/14, 498/00-498/22, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/110520 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 September 2009 (11.09.2009), & EP 2251326 A1 & US 2012/0053173 A1	1-13, 17-20
A	JP 2009-519226 A (Eli Lilly and Co.), 14 May 2009 (14.05.2009), & WO 2007/106181 A2 & EP 1951661 A2 & US 2008/0300308 A1	1-13, 17-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2013 (12.04.13)

Date of mailing of the international search report
23 April, 2013 (23.04.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059265

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 to 16 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059265

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D211/60(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D498/04(2006.01)i*

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D211/00-211/98, 401/00-421/14, 498/00-498/22, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/110520 A1（武田薬品工業株式会社）2009. 09. 11, & EP 2251326 A1 & US 2012/0053173 A1	1-13, 17-20
A	JP 2009-519226 A （イーライ リリー アンド カンパニー）2009. 05. 14, & WO 2007/106181 A2 & EP 1951661 A2 & US 2008/0300308 A1	1-13, 17-20

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 4 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 3 . 0 4 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

中西 聡

4 P

3 6 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 14-16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 4 ～ 1 6 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D211/60(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i