

明 細 書

発明の名称：

新規なフェニルアセトアミド化合物、及びそれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、グルコキナーゼの活性化作用を有する新規化合物に関する。また、本発明はグルコキナーゼ活性化化合物を有効成分とする糖尿病等の治療又は予防のための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 厚生労働省が発表した平成19年度国民健康・栄養調査結果概要によると、日本人において、「糖尿病が強く疑われる人」が約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」が約1320万人と推計される。すなわち、日本人において、合計約2210万人が、糖尿病あるいは糖尿病予備群であると予想される。糖尿病は、空腹時血漿グルコース濃度の上昇、インスリン抵抗性、肝臓での糖新生の亢進、グルコース応答性インスリン分泌の低下等の特徴を有する。また、糖尿病は糖尿病性腎症、網膜症、神経障害、及び大血管障害のリスクを増大させ、さらには、透析移行、失明、四肢切断、動脈硬化性疾患、及び脳卒中等著しい生活の質（QOL）の低下を招く可能性が懸念される。

[0003] 糖尿病の治療には、運動療法、食事療法、薬物療法が行われる。薬物療法に用いられる薬剤としては、第一選択薬として、肝臓の糖新生抑制と骨格筋での糖利用促進作用を持つメトフォルミンが用いられ、二次的に使われているのが、インスリン分泌を促進するスルホニルウレア（SU）剤、ジペプチジルペプチターゼ（DPP）4阻害剤（非特許文献1参照）、グルカゴン様ペプチド（GLP）-1アナログ（非特許文献2参照）、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジンジオン等である。これらのうちSU薬は、膵 β 細胞を刺激し内因性インスリン分泌を促進するが（非特許文献3参照）、副作用として低血糖を呈する場合があり、特に高齢者、腎機能低下者や食事が不規則な場合の使用においては注意が必要となる。また、体重増加等の副作用も報告されている。さ

らに、初期投与時から効果が見られない一次無効や、投与期間中に臨床効果がなくなる二次無効が起こることが知られている。

[0004] グルコキナーゼ（以下、GKと略することがある）はヘキソキナーゼファミリーに属し、別名ヘキソキナーゼIVともよばれる。ヘキソキナーゼは、細胞内における解糖系の最初の段階においてグルコースをグルコース-6-リン酸への変換を触媒する酵素である。GK以外の3つのヘキソキナーゼは1mmol/L以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和するのに対し、GKはグルコースに対する親和性が低く、生理的な血糖値に近いKm値（8～15mmol/L）を示す。GKは主に肝臓及び膵臓β細胞に発現しており、近年脳にも存在することが明らかにされている。肝臓と膵臓β細胞のGKのスプライシングの相違によってN末端側15アミノ酸の配列が異なるが、酵素学的性質は同一であり、正常血糖値（5mM前後）から食後高血糖（10～15mmol/L）の血糖変化に呼応して、GKを介した細胞内グルコース代謝が亢進する。

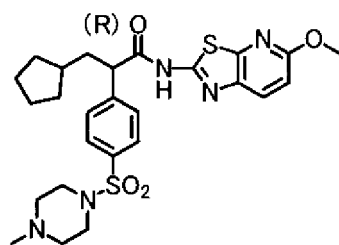
[0005] 古くから、GKは肝臓及び膵臓β細胞内でグルコースセンサーとして機能しているという仮説が提唱されてきた。最近の研究結果から、GKが実際に全身のグルコース恒常性の維持に重要な役割を担うことが証明され、仮説は実証された。例えば、グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後間もなく著明な高血糖症状を呈し死亡する。また、GKヘテロ欠損マウスは耐糖能が悪化しており、糖刺激によるインスリン分泌が障害されていた。一方、GKを過剰発現させた正常マウスでは血糖値の低下、肝臓組織内グリコーゲン含量の増大等が認められ、その現象は人為的に糖尿病を発症させたマウスにおいても同様であった。また、ヒトにおいてもGKはグルコースセンサーとして機能し、グルコース恒常性の維持に重要な役割を果たしていることが近年の研究から明らかにされた。MODY2（Maturity Onset Diabetes of the Young）と呼ばれる若年発症成人糖尿病の家系よりGK遺伝子の異常が発見され、この症例とGK活性との関連が明らかにされた（非特許文献4）。一方、GK活性を上昇させる突然変異を有する家系も見つかっており、このような家系では血漿中インスリン濃度の上昇を伴う空腹時低血糖症状が見られる（非特許文献5）。

以上の報告から、GKはヒトを含む哺乳類でグルコースセンサーとして機能し、血糖調節に重要な役割を果たしているといえる。従って、II型糖尿病をはじめとする糖代謝疾患において、GK活性化作用を有する物質は薬剤として有用であると考えられる。

[0006] いくつかのGK活性化薬の報告によると、薬剤投与による低血糖の起こるリスクが少なからず存在することが明らかになっている（非特許文献6、7）。この低血糖の起こる大きな原因のひとつとして、血糖値が低い状態における膵臓での過剰なインスリン分泌の誘導が示唆されており、全身性作用（膵臓と肝臓）を有するGK活性化薬は、この低血糖リスクを有するといえる。また、膵臓でのGK活性化作用は、膵臓の β 細胞におけるストレスを増大させると考えられ、スルホニルウレア剤と同様に、長期投与により β 細胞の不全、糖尿病の悪化へつながる懸念があるとともに、インスリン分泌による体脂肪量の増加及び体重の増加へとつながる危険性もある。

[0007] これら副作用の問題を回避しうる手段として、肝臓選択性の高いGK活性化薬がいくつか報告されている。例えば、特許文献1には、肝臓選択的GK活性化因子を用いることにより低血糖リスクを軽減しながら血糖の正常化ができるという思想が記載されている。当該文献ではW02004/002481に記載のウレア化合物を評価に用いたとあるが、具体的な化合物の化学構造は開示されていない。また、非特許文献8には、次式(A)：

[0008] [化1]

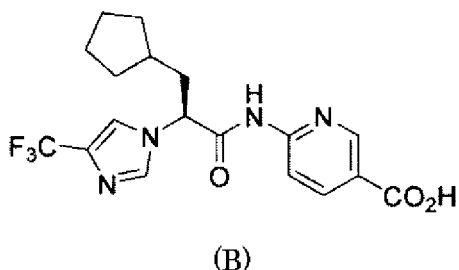


(A)

[0009] で表される化合物が、インスリン分泌を上昇することなく血糖を低下する肝臓選択的GK活性化薬であることが報告されている。しかしながら、当該文献

中には、この化合物がむしろ膵臓に多く分布していることが報告されており、肝選択性の作用機序が明確ではない。さらに、非特許文献9には、次式(B)：

[0010] [化2]



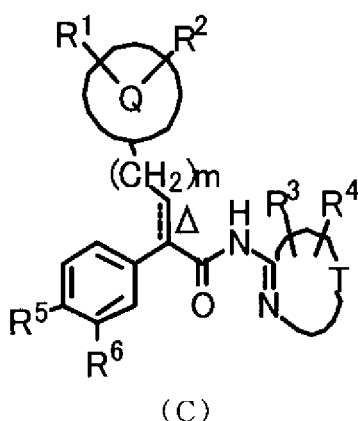
[0011] で表される化合物が、ピリジン上のカルボン酸置換を利用して有機アニオントランスポーター（OATP1B1及びOATP1B3）で肝臓に取り込まれることで、肝臓選択的GK活性化薬として作用することが報告されている。しかしながら、当該文献においてカルボン酸の置換位置を移動させると薬理活性自体が消失するということが報告されている。

[0012] 肝臓ではGKがグルコキナーゼ調節たんぱく質（GKRP）によって調節されており、GKRPはグルコースと競合してGKと結合し阻害する。生理学的グルコース濃度において、肝臓のGKは大部分がGKRPに結合して肝細胞の核内に局在している。これに対し、高グルコース濃度ではGKはGKRPと非結合状態になり、グルコースのリン酸化が可能となる。このことから肝臓ではGKRPの作用により、グルコース依存的なGK活性の調節が行われている（非特許文献10）。実際、Goto-Kakizaki糖尿病モデルラットにおける反復投与では肝臓選択的GK活性化薬は全身性GK活性化薬と同程度の血糖低下作用が見られたのに対し、正常ラットにおける反復投与では肝臓選択的GK活性化薬は血糖値を低下させず、全身性GK活性化薬は血糖値を低下させたことから、肝臓選択的GK活性化薬の低血糖リスクが全身性GK活性化薬に比して低いことが示された（非特許文献9）。これらのことより、肝臓選択的なグルコキナーゼ活性化薬は、グルコース依存的な血糖コントロールにより、全身性GK活性化薬で懸念される副作用を低減する新しいタイプのグルコキナーゼ活性化糖尿病治療薬として期待

される。しかし前述したように、肝選択的GK活性化薬の報告例はいまだ少なく、意図的に肝選択的化合物を設計することは依然として困難である。

[0013] 一方、本発明のフェニルアセトアミド骨格を有する、GK活性化作用に基づく糖尿病治療薬として下記一般式（C）で表される化合物が報告されている（特許文献2）。

[0014] [化3]



[0015] （式中、Qは、アリール、5-又は6-員環ヘテロアリール、又は4～8-員複素環であり；Tは、-N=C-と一緒に、ヘテロアリール環を形成するように連結されるか、又はN=C結合のみが不飽和部である複素環であり；R¹及びR²は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ビニル、エチニル、メトキシ、OCF_nH_{3-n}、-N(C₀₋₄アルキル)(C₀₋₄アルキル)、CHO、又はC₁₋₂アルキル（1～5の独立したハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メトキシ、-N(C₀₋₂アルキル)(C₀₋₂アルキル)、SOCH₃、又はSO₂CH₃置換基で適宜置換されていてもよい）であり；又はR¹及びR²は、一緒になって、炭素環又は複素環を形成し；もしくはR¹及びR²は、一緒になって、二重結合を介して環と連結した酸素原子を示していてもよく；R³及びR⁴は、各々独立して水素、ハロゲン、OCF_nH_{3-n}、メトキシ、CO₂R⁷⁷、シアノ、ニトロ、CHO、CONR⁹⁹R¹⁰⁰、CON(OCCH₃)CH₃、又は1～5の独立したハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メトキシ、-NHCO₂CH₃、又はN(C₀₋₂アルキル)(C₀₋₂アルキル)置換基で適宜置換されたC₁₋₂アルキル、ヘテロアリール、又はC₃₋₇シクロアルキルであり；又はR³及びR⁴は、一緒になって、5～8-員芳香環

、ヘテロ芳香環、炭素環、又は複素環を形成し； R^5 及び R^6 は、各々独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CO_2R^7 、 CHO 、 COR^8 、 $C(OH)R^7R^8$ 、 $C(=NOR^7)R^8$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 SR^7 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(C_{0-4}$ アルキル) SO_2R^8 、 $NHCOR^7$ 、又はいずれかの基が1～6の独立したハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 C_{1-2} アルキル、 CF_nH_{3-n} 、アリール、ヘテロアリール、 $-COC_{1-2}$ アルキル、 $-CON(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 SCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、又は $SO_2N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)置換基で適宜置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アリール基、又はヘテロアリール基であり；又は、 R^5 及び R^6 は、一緒になって、5～8-員環炭素環又は複素環を形成し； R^7 及び R^{77} は、各々独立して水素であるか、又はいずれかの基が1～6の独立したハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 C_{1-2} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7-員複素環、 CF_nH_{3-n} 、アリール、ヘテロアリール、 CO_2H 、 $-COC_{1-2}$ アルキル、 $-CON(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、又は、 $SO_2N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)置換基で適宜置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は4～7-員複素環基であり； R^8 は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は4～7-員ヘテロ環基であり、それらいずれかの基が、1～6の独立したハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 C_{1-2} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7-員複素環、 CF_nH_{3-n} 、アリール、ヘテロアリール、 CO_2H 、 COC_{1-2} アルキル、 $-CON(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、又は $SO_2N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)置換基で適宜置換され； R^9 、 R^{10} 、 R^{99} 、及び R^{100} は、各々独立して水素であるか、又はいずれかの基が、1～6の独立したハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 C_{1-2} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、～7-員複素環、 CF_nH_{3-n} 、アリール、ヘテロアリール、 COC_{1-2} アルキル、 $-CON(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、又は $SO_2N(C_{0-2}$ アルキル) $(C_{0-2}$ アルキル)置換基で適宜置換され；

₂アルキル)(C₀₋₂アルキル)置換基で適宜置換されたC₁₋₄アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は4~7-員ヘテロ環基であり；又は、R⁹及びR¹⁰、又はR⁹⁹及びR¹⁰⁰は、一緒になって、1~2の独立したC₁₋₂アルキル、CH₂OCH₃、COC₀₋₂アルキル、ヒドロキシ、又はSO₂CH₃置換基で適宜置換される6~8-員ヘテロ二環系又は4~8-員複素環を形成し；nは、1、2、又は3であり；mは、0又は1であり；及び点線は、実線と一緒に、適宜二重結合を形成して、△は、該二重結合が(E) -配置であることを示す)。しかしながら、これらの化合物はQ環上の置換基R¹及びR²が本願発明の化合物とは異なる。また、これらの化合物に関して、肝臓選択的な作用を有するといった記載や示唆はない。特に代表化合物である実施例94の化合物(PSN-GK1)は正常マウスにおいて、低用量においても血糖降下作用のあることが報告されている(非特許文献11)。

先行技術文献

特許文献

[0016] 特許文献1：W02005/123132号パンフレット

特許文献2：W02004/072031号パンフレット

非特許文献

[0017] 非特許文献1：J.Clin.Endocrinol.Metab., 89(5), 2078-2084(2004)

非特許文献2：Regul. Pept., 117(2), 77-88(2004)

非特許文献3：The Lancet, 326(8453), 474-475(1985)

非特許文献4：Nature, 356(6371), 721-2(1992)

非特許文献5：N. Engl. J. Med., 338(4), 226-30(1998)

非特許文献6：J.Clin.Endocrinol.Metab., 95(11), 5028-5036(2010)

非特許文献7：Diabetes care, 34(2)S236-S243(2011).

非特許文献8：J. Med. Chem., 52(19)6142-6152 (2009)

非特許文献9：J. Med. Chem., 55(3)1318-1333 (2012).

非特許文献10：Diabetes, 58(1)18-20(2009).

非特許文献11：Diabetologia, 50 (6)1277-1287 (2007).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0018] 本発明の課題は、肝臓のグルコキナーゼを選択的に活性化する化合物を創生し、特に低血糖リスクの少ない、糖尿病、耐糖能異常の治療及び予防薬を提供することにある。

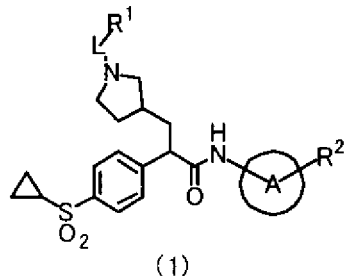
課題を解決するための手段

[0019] かかる現状に鑑み、発明者らは鋭意研究した結果、下記一般式（１）で表される化合物が、肝臓グルコキナーゼに選択的に作用して、低血糖リスクの少ない優れたグルコキナーゼの活性化作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0020] 即ち、本発明は、以下に示す発明に関する。

[１] 次の一般式（１）：

[0021] [化4]



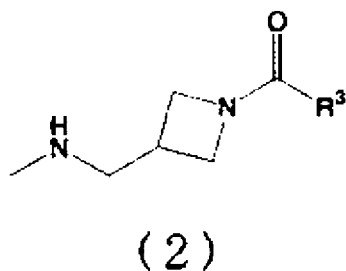
[0022] [式中、A環は、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基又はピラゾリル基を示し、

Lは、-(CO)-、-(CS)-又は-(SO₂)-を示し、

R¹は、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ヒドロキシアミノ基、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、又は次式（２）：

[0023]

[化5]



(2)

[0024] で表される基を示し、ここで、R³は、C₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はカルボキシル基を示す]、

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[2] 前記[1]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び医薬として許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[3] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、グルコキナーゼ活性化剤。

[4] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血糖低下剤。

[5] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも1種の疾患の予防及び／又は治療剤。

[6] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするグルコキナーゼ活性化方法。

[7] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする血糖低下方法。

[8] 前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病

性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも１種の疾患の予防及び／又は治療方法。

〔９〕 グルコキナーゼ活性化に用いるための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

〔１０〕 血糖低下に用いるための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

〔１１〕 糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも１種の疾患の予防及び／又は治療に用いるための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

〔１２〕 グルコキナーゼ活性化剤製造のための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

〔１３〕 血糖低下剤製造のための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

〔１４〕 糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも１種の疾患の予防及び／又は治療剤製造のための、前記〔１〕又は〔２〕に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

発明の効果

〔００２５〕 本発明のフェニルアセトアミド化合物は、肝臓選択的なGK活性化作用を有しており、膵臓GK活性化に基づく副作用（特に低血糖リスク）を回避でき、温血動物（好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む）における、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。好ましい疾患としては、糖尿病又は耐糖能異常である。

好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]図1は、正常マウスに本発明化合物を単回投与した後の経口糖負荷試験の結果を示す図である。

[図2]図2は、正常マウスに本発明化合物を単回投与した後の血糖値の推移を示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0028] 本明細書において、「 C_{1-6} アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。

[0029] 本明細書において、「 C_{1-4} アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～4のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。

[0030] 本明細書において、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0031] 本明細書において、「 C_{1-4} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

[0032] 本明細書において、「 C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、前記 C_{1-6} アルキル基が窒素原子に1つ結合した基を意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ

基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。

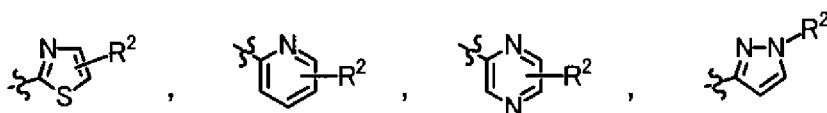
[0033] 本明細書において、「 C_{1-4} アルキルアミノ基」とは、前記 C_{1-4} アルキル基が窒素原子に1つ結合した基を意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

[0034] 本明細書において、「 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基」とは、前記 C_{1-6} アルキル基が窒素原子に1つ結合したカルバモイル基を意味し、例えば、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*-*n*-プロピルカルバモイル基、*N*-イソプロピルカルバモイル基、*N*-ブチルカルバモイル基、*N*-*sec*-ブチルカルバモイル基、*N*-*tert*-ブチルカルバモイル基、*N*-*n*-ペンチルカルバモイル基、*N*-イソペンチルカルバモイル基、*N*-ネオペンチルカルバモイル基、*N*-*n*-ヘキシルカルバモイル基、*N*-イソヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

[0035] 本明細書において、「 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基」とは、前記 C_{1-4} アルキル基が窒素原子に1つ結合したカルバモイル基を意味し、例えば、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*-*n*-プロピルカルバモイル基、*N*-イソプロピルカルバモイル基、*N*-ブチルカルバモイル基、*N*-*sec*-ブチルカルバモイル基、*N*-*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0036] 一般式(1)中、環Aにおけるチアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基としては、次式：

[0037] [化6]



[0038] で表される基が好ましい。

[0039] 一般式(1)中、 R^1 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ま

しく、メチル基がより好ましい。

[0040] 一般式(1)中、 R^1 におけるヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基が好ましく、ヒドロキシメチル基がより好ましい。

[0041] 一般式(1)中、 R^1 における C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシ基、tert-ブトキシ基がより好ましい。

[0042] 一般式(1)中、 R^1 における C_{1-6} アルキルアミノ基としては、 C_{1-4} アルキルアミノ基が好ましく、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基がより好ましく、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基が特に好ましい。

[0043] 一般式(1)中、 R^1 におけるN- C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル基が好ましく、N-メチルカルバモイル基がより好ましい。

[0044] 一般式(1)中、 R^2 におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

[0045] 一般式(1)中、 R^2 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0046] 一般式(1)中、 R^2 における C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。

[0047] 一般式(1)中、 R^3 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0048] 一般式(1)で表されるフェニルアセトアミド化合物のより好ましい化合物としては、以下の群から選ばれる化合物を挙げることができる。

(S)-tert-ブチル 3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-(5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例1)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例2)、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド (実施例 3) 、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 4) 、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 5) 、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-プロピルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 6) 、

(S)-メチル3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 7) 、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルカルバモチオイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (実施例 8) 、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (実施例 9) 、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 10) 、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (実施例 11) 、

(S)-N-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピ

ルスルホニル) フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 12)、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (実施例 13)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メトキシチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 14)、

(S)-3-((R)-3-((5-クロロチアゾール-2-イル)アミノ)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 15)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 16)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 17)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 18)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 19)、

6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(メチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸 (実施例 20)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 21)、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミド (実施例 22)、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド (実施例 23)

、

6-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)ニコチン酸 (実施例 24)、

6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(エチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸 (実施例 25)、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メトキシチアゾール-2-イル)プロパンアミド (実施例 26)、

2-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボン酸 (実施例 27)。

[0049] 本発明の化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。これらの異性体の分離は常法により行われる。

[0050] 一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限されない。化合物を酸性化合物として扱う場合は、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。化合物を塩基性化合物として扱う場合には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p-トルエンサルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸の酸付加塩等

が挙げられる。

[0051] 一般式(1)で表される化合物、又はその塩の溶媒和物としては、例えば、水和物等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0052] なお、生体内において代謝されて一般式(1)で表される化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて本発明に包含される。本発明の化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プロGRESS・イン・メディシン (Progress in Medicine)」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、2157-2161ページに記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0053] 上記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次に説明する反応工程に従い製造することができる。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じて予め保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。保護、脱保護条件としては一般に用いられる方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999に記載された方法)を参考にして行うことができる。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法(例えば、Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc; 1999に記載された方法)で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の通常の方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

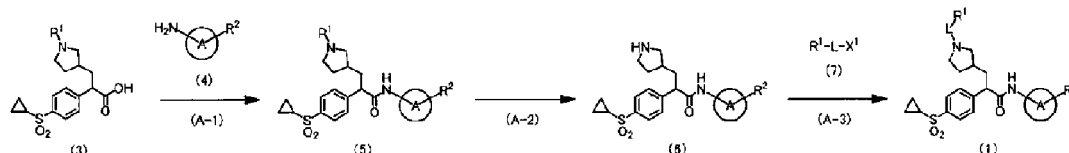
[0054] (一般式(1)で表される化合物の製造方法)

本発明の一般式(1)で表される化合物は、下記反応経路図1に記載の方法により製造することができる。すなわち、一般式(3)で表される化合物に一般式(4)で表されるアミノヘテロアリアル誘導体を反応させることにより、一般式(5)で表されるアミド化合物が得られる。一般式(5)で表されるアミド化合物の保護基を脱保護することで、一般式(6)で表されるアミン化合物が得られる。一般式(6)で表されるアミン化合物に反応試薬

(7) を反応させることにより、本発明の一般式 (1) で表される化合物を製造することができる。

[反応経路図 1]

[0055] [化7]



[0056] (式中、 R^1 、 R^2 、A環及びLは、前記の一般式 (1) におけるものと同義であり、 P^1 はアミノ基の保護基 (ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等) を示し、 X^1 は脱離基 (ハロゲン原子等) を示す。)

[0057] (A-1) A-1工程は、化合物 (3) を縮合試薬の存在下、アミン化合物 (4) と反応させて化合物 (5) を製造する工程である。使用される縮合試薬としては特に制限は無いが、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC)、ヘキサフルオロリン酸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 (HATU)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、オキシ塩化リン/ピリジン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシイミド等が挙げられ、場合によっては、さらに添加剤として、例えば、N-ヒドロキシスクシイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 等が挙げられ、好ましくは1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の組み合わせである。使用される溶媒としては特に制限は無いが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の有機溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $0 \sim 100^\circ\text{C}$ である。反応時間は1分間 ~ 48 時間であり、好ましくは30分 ~ 24 時間である。

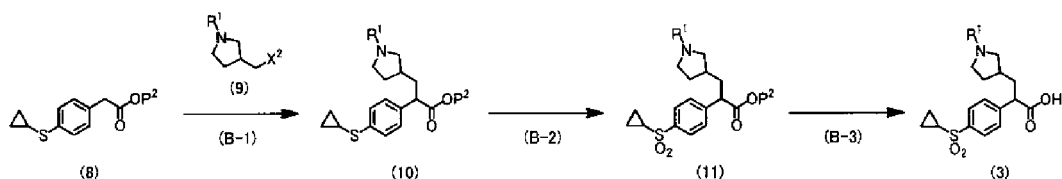
[0058] (A-2) A-2工程は、A-1工程で得られる化合物(5)の保護基P¹を脱保護して化合物(6)を製造する工程である。脱保護の方法及び条件は保護基P¹の種類によって異なる。例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基は接触水素付加により、tert-ブトキシカルボニル基は酸により脱保護できるが、その方法は有機化学で一般的に用いられる方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999に記載された方法)を参考にして行うことができる。

[0059] (A-3) A-3工程は、A-2工程で得られる化合物(6)を反応試薬(7)と反応を行い、化合物(1)を製造する工程である。本工程にはカルボン酸化合物と縮合反応、あるいは酸クロリド化合物とアシル化、あるいはクロロギ酸化合物とカルバメート化、あるいはスルホニルクロリド化合物とスルホンアミド化、あるいはウレア化試薬とウレア化反応等を使用できるが、反応は通常行われる方法(例えば、Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons Inc;1999に記載された方法)を参考にして行うことができる。

[0060] 一般式(3)で表される原料化合物は、下記反応経路図2に記載の方法により製造することができる。すなわち、一般式(8)で表される化合物に一般式(9)で表される化合物を反応させることにより、一般式(10)で表される化合物が得られる。一般式(10)で表されるスルフィド化合物を酸化することで、一般式(11)で表されるスルホン化合物が得られる。一般式(11)で表されるエステル化合物の保護基P²を脱保護することにより、一般式(3)で表される原料化合物を製造することができる。

[反応経路図 2]

「化8」



[0061] (式中、 X^2 は脱離基を示し、 P^1 は前記と同じ基を示し、 P^2 はカルボキシル基の保護基を示す。)

[0062] (B-1) B-1工程は、化合物(8)と化合物(9)をアルキル化反応の条件下で反応させて化合物(10)を製造する工程である。反応は一般的なアルキル化反応の方法により行うことができ、使用される塩基としては特に制限は無いが、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、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、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等を使用することができる。好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。使用される溶媒としては特に制限は無いが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン等の有機溶媒が挙げられ、これらを単独又は組み合わせて使用することができる。好ましくはテトラヒドロフランと1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの混合溶媒である。反応温度は-150~100℃であり、好ましくは-100~50℃である。反応時間は1分間~48時間であり、好ましくは30分~24時間である。

[0063] (B-2) B-2工程は、化合物(10)を酸化して化合物(11)を製造する工程である。酸化において使用される酸化剤としては特に制限は無いが、例えば、過酸化水素水、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、ジメチルジオキシラン、オキソン(登録商標)、メタクロロ過安息香酸、ビス(ペルオキシフタル酸)マグネシウム六水和物、過マンガン酸カリウム、クロム(VI)酸化物等が挙げられ、好ましくはm-クロロ過安息香酸である。使用される溶媒としては特に制限は無いが、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は-30~50℃であり、好ましくは-10~30℃である。反応時間は5分間~40時間であり、好まし

くは10分間～24時間である。

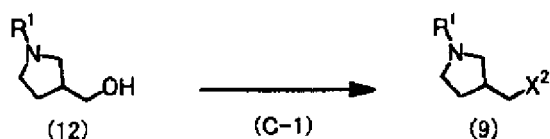
[0064] (B-3) B-3工程は、化合物(11)を加水分解して化合物(3)を製造する工程である。加水分解において使用される塩基としては特に制限は無いが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。使用される溶媒としては特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、これらを単独又は組み合わせて使用することができる。好ましくはエタノールである。反応温度は-30～50℃であり、好ましくは-10～30℃である。反応時間は5分間～10時間であり、好ましくは10分間～5時間である。

[0065] なお、原料である化合物(8)は、公知の方法(WO2008/111473号パンフレット等)に記載の方法又は類似の方法を用いて製造することができる。

[0066] 一般式(9)で表される原料化合物は、下記反応経路図3に記載の方法により製造することができる。すなわち、一般式(12)で表される化合物の水酸基を活性化することにより一般式(9)で表される原料化合物を製造することができる。

[反応経路図3]

[化9]



[0067] (式中、P¹、X²は前記と同じ基を示す。)

[0068] (C-1) C-1工程は、化合物(12)の水酸基を塩基の存在下又は非存在下、ハロゲン化あるいはスルホニル化により一般式(9)で表される原料化合物を製造する工程である。ハロゲン化あるいはスルホニル化において使用される試薬としては特に制限はないが、三塩化リン、三臭化リン、四塩化炭素／トリフェニルホスフィン、四臭化炭素／トリフェニルホスフィン、トリ

フェニルホスフィン／ヨウ素、メタンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等が挙げられ、好ましくはトリフェニルホスフィン／ヨウ素である。塩基としては特に制限は無いが、イミダゾール、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)、DABCO、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン等が挙げられ、好ましくはイミダゾールである。使用される溶媒としては特に制限は無いが、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は-30～50℃であり、好ましくは-10～30℃である。反応時間は5分間～30時間であり、好ましくは10分間～20時間である。

[0069] なお、原料である化合物(12)は、公知の方法(Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 2829-2834 (2009)等)に記載の方法又は類似の方法を用いて製造することができる。

[0070] 前記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

[0071] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。ラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法又は光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0072] 得られた化合物(1)は通常の方法で塩にすることができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒等の溶媒の溶媒和物や水和物とすることもできる。

[0073] 本発明の一般式（１）で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬としては、この有効成分を単独で用いてよいが、通常は医薬として許容される担体、添加物等を配合して使用される。医薬組成物の投与形態は、特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択できる。例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤等のいずれでもよい。これらの投与形態に適した医薬組成物は、公知の製剤方法により製造できる。

[0074] 経口用固形製剤を調製する場合は、一般式（１）で表される化合物に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。添加剤は、当該分野で一般的に使用されているものでよい。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられる。結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0075] 経口用液体製剤を調製する場合は、一般式（１）で表される化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。矯味剤としては上記に挙げられたものでよく、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

[0076] 注射剤を調製する場合は、一般式（１）で表される化合物に pH 調節剤、

緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。pH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が挙げられる。

[0077] 坐剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に公知の坐剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等、更に必要に応じてツイーン（登録商標）等の界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0078] 軟膏剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に通常使用される基剤、安定化剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0079] 一般式(1)で表される化合物は、上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

[0080] 本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、経口投与又は非経口投与により投与される。本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式(1)で表される化合物として一日0.01～1000mg、好ましくは0.1～300mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

[0081] 以下、実施例及び試験例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。なお、下記実施例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 (s i n g l e t)

d : ダブルット (d o u b l e t)

t : トリプレット (t r i p l e t)

q : クアルテット (q u a r t e t)

m : マルチプレット (m u l t i p l e t)

b r : ブロード (b r o a d)

J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)

H z : ヘルツ (H e r t z)

C D C l ₃ : 重クロロホルム

D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

q u a n t : 定量的

[0082] 実施例 1 (S)-tert-ブチル 3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造:

工程 1 : トリフェニルホスフィン (182.2g, 695mmol) とイミダゾール (47.4g, 696mmol) をジクロロメタン (1.6L) に溶解し、氷冷下ヨウ素 (70.4g, 555mmol) を加え、10分間攪拌した。さらに公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 2829-2834 (2009)) に記載の方法により合成した(S)-tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (55.8g, 278mmol) のジクロロメタン溶液 (200mL) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2%→25%) を用いて精製し、(S)-tert-ブチル 3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (73.2g, 85%) を無色油状物として得た。

[0083] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 1.64(1H, m), 2.05(1H, m), 2.49(1H, m), 3.01(1H, m), 3.19(2H, m), 3.33(1H, m), 3.45-3.62(3H, m)

[0084] 工程 2 : 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンとテトラ

ヒドロフランの混合溶媒（1:10, 220mL）を -78°C に冷却し、そこへリチウムジイソプロピルアミド（2.0Mテトラヒドロフラン／ヘプタン／エチルベンゼン溶液, 42.6mL）を加えた。そこへ公知の文献（W02008/111473号パンフレット）に記載の方法により得たエチル 2-(4-(シクロプロピルチオ)フェニル)アセテート（18.5g, 78.2mmol）の混合溶媒（1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン：テトラヒドロフラン=1:10, 200mL）の溶液を20分間かけて滴下し、その後同温度で1時間攪拌した。さらに(S)-tert-ブチル 3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート（22.2g, 71.3mmol）の混合溶媒（1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン：テトラヒドロフラン=1:10, 200mL）の溶液を30分間かけて滴下し、その後同温度で1時間、さらに室温にて2時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5%→35%）を用いて精製し、(3S)-tert-ブチル 3-(2-(4-(シクロプロピルチオ)フェニル-3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート（23.8g, 80%）を白色固体として得た。

[0085] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.69(2H, m), 1.07(2H, m), 1.22(3H, m), 1.44(9H, s), 1.84-2.05(4H, m), 2.16(1H, m), 2.83(1H, m), 3.18(1H, m), 3.36-3.56(3H, m), 4.11(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0086] 工程3: (3S)-tert-ブチル 3-(2-(4-(シクロプロピルチオ)フェニル-3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート（23.8g, 56.7mmol）をジクロロメタン（300mL）に溶解し、氷冷下メタクロロ過安息香酸（29.4g, 119.3mmol）のジクロロメタン溶液（50mL）を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10%→70%）を用いて精製し、(3S)-tert-ブチル 3-(2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル-3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート（20.0g, 78%）を白色固体として得た。

[0087] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05(2H, m), 1.22(3H, m), 1.37(2H, m), 1.44(9H, s), 1.58(1H, m), 1.84-2.04(3H, m), 2.20(1H, m), 2.45(1H, m), 2.89(1H, m), 3.21(1H, m), 3.40-3.58(2H, m), 3.65(1H, m), 4.13(2H, m), 7.51(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0088] 工程4: (3S)-tert-ブチル 3-(2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (20.0g, 44.3 mmol) をエタノール (110mL) に溶解し、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液 (8M, 22mL) を加え、1時間攪拌した。反応液を0.5M塩酸水溶液で中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して、3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパン酸 (20.0g, quant) を白色固体として得た。

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99(2H, m), 1.09(2H, m), 1.32(9H, s), 1.48(1H, m), 1.82(3H, m), 2.03(1H, m), 2.68(1H, m), 2.81(1H, m), 3.04(1H, m), 3.25(2H, m), 3.67(1H, m), 7.57(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0090] 工程5: 3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパン酸 (2.60g, 6.14mmol) をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.972mL, 7.01mmol) とピバロイルクロリド (0.891mL, 7.32mmol) を加え、1時間攪拌した。その間、(R)-(+)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (1.30g, 7.34mmol) をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解し、 -78°C に冷却した後、n-ブチルリチウム (2.6Mヘキサン溶液, 2.70mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。この溶液を -78°C に冷却した無水物溶液へ10分間かけて滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15% $\rightarrow$ 80%) を用いて精製し、(S)-tert-ブチル 3-((R)-3-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシ

レート (1.38g, 38.8%) を白色固体として得た。

[0091] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (2H, m), 1.09 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.82 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.09 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.67 (1H, m), 5.06 (1H, m), 7.22–7.34 (5H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0092] 工程 6 : (S)-tert-ブチル 3-((R)-3-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.38g, 2.36mmol) をテトラヒドロフランと水の混合溶媒 (3:1, 12.8mL) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (113mg, 4.72mmol) と過酸化水素水 (30%, 1.10mL) の水溶液 (1.9mL) を加え、1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を入れ、ジエチルエーテルにて洗浄した。0.5M塩酸水溶液にて中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して(R)-3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパン酸 (910mg, 85%) を白色固体として得た。

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99 (2H, m), 1.09 (2H, m), 1.32 (9H, s), 1.48 (1H, m), 1.82 (3H, m), 2.03 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.67 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0094] 工程 7 : (R)-3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパン酸 (2.00g, 4.72mmol) をジクロロメタン (50mL) に溶解し、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 (1.81g, 9.44mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.44g, 9.44mmol) と2-アミノ-5-フルオロチアゾール (700mg, 5.93mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1%→15%) を用いて精製し、表題化合物 (2.57g, quant) を白色固体として得た。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.63 (1H, m), 1.

85-2.05(2H, m), 2.15(1H, m), 2.47(1H, m), 2.92(1H, m), 3.15(1H, m), 3.36-3.56(2H, m), 3.72(1H, m), 7.00(1H, m), 7.55(2H, m), 7.89(2H, m)

[0096] 実施例2 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

工程1: 実施例1で得た(S)-tert-ブチル 3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.57g, 4.91mmol) を塩酸 (4M酢酸エチル溶液, 10mL) に溶解し、10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (2.26g, quant) を白色固体として得た。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99(2H, m), 1.08(2H, m), 1.30(1H, m), 1.80(3H, m), 2.13(1H, m), 2.70-2.95(3H, m), 3.30-3.69(3H, m), 3.88(1H, m), 7.09(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.59(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.80(2H, d, $J=8.5$ Hz)

[0098] 工程2: (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イル)プロパンアミド (500mg, 1.05 mmol) をテトラヒドロフラン (40mL) に溶解し、氷冷下フェニル N-メチルカルバメート (636mg, 4.21mmol) と水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 2mL) を加え、1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1%→15%) を用いて精製し、表題化合物 (377mg, 75%) を白色固体として得た。

[0099] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99(2H, m), 1.07(2H, m), 1.46(1H, m), 1.72-1.90(3H, m), 2.08(1H, m), 2.46(3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.80(2H, m), 3.03(1H, m), 3.22(1H, m), 3.32(1H, m), 3.95(1H, m), 5.89(1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.26(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.60(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.84(2H, d, $J=8.7$ Hz).

[0100] 実施例3 (R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミドの製造:

実施例2の工程1で得た(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イル)プロパンアミド(1.17g, 2.77mmol)をジクロロメタン(27mL)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(0.806mL, 5.81mmol)とアセチルクロリド(0.207mL, 2.91mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液を1M塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1%→15%)を用いて精製し、表題化合物(980mg, 76%)を白色固体として得た。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95-1.10(4H, m), 1.40-1.68(1H, m), 1.70-1.98(6H, m), 2.02-2.22(1H, m), 2.80(2H, m), 3.03(1H, m), 3.21-3.57(2H, m), 3.97(1H, m), 7.27(1H, m), 7.61(2H, m), 7.84(2H, m).

[0102] 実施例4 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

実施例2の工程1で得た(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イル)プロパンアミド(20.0mg, 47.2 μ mol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、イソシアン酸トリメチルシリル(25.0 μ L, 188 μ mol)を加え、13時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1%→20%)を用いて精製し、表題化合物(22.0mg, 99%)を白色固体として得た。

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.03(2H, m), 1.36(2H, m), 1.65-1.92(3H, m), 2.10(1H, m), 2.54(2H, m), 3.14(2H, m), 3.32(1H, m), 3.86(1H, m), 4.17(1H, m), 5.81(2H, br), 6.87(1H, d, J=1.8Hz), 7.72(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(2H, d, J=8.2Hz).

[0104] 実施例5 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

イソシアン酸トリメチルシリルの代わりにエチルイソシアネートを用いて実施例4と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99-1.18(5H, m), 1.36(2H, m), 1.55-1.67(1H, m), 1.86-2.25(4H, m), 2.47(1H, m), 3.10-3.20(3H, m), 3.36(1H, m), 3.56(1H, m), 3.82(1H, m), 4.15(1H, m), 6.97(1H, s), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) .

[0106] 実施例6 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-プロピルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

イソシアン酸トリメチルシリルの代わりにプロピルイソシアネートを用いて実施例4と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0107] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03(2H, m), 1.11(2H, m), 1.42(2H, dd, $J=7.3, 14.4\text{Hz}$), 1.50(1H, m), 1.80-1.98(2H, m), 2.13(1H, m), 2.85(1H, m), 2.90(1H, m), 3.10(1H, m), 3.26-3.80(4H, m), 4.00(1H, m), 5.99(1H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

[0108] 実施例7 (S)-メチル 3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造:

アセチルクロリドの代わりにクロロギ酸メチルを用いて実施例3と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07(2H, m), 1.38(2H, m), 1.87-2.36(5H, m), 2.47(1H, m), 2.91-3.10(1H, m), 3.23(1H, m), 3.39-3.75(3H, m), 3.69(3H, s), 6.98(1H, s), 7.54(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

[0110] 実施例8 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルカルバモチオイル)ピロリジン-3-イ

ル)プロパンアミドの製造：

イソシアン酸トリメチルシリルの代わりにメチルチオイソシアネートを用いて実施例4と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0111] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.03(2H, m), 1.31(2H, m), 1.61(1H, m), 2.05(3H, m), 2.20(1H, m), 2.47(1H, m), 3.10(3H, s), 3.21(1H, m), 3.35(1H, m), 3.72(2H, m), 3.85(1H, m), 5.56(1H, s), 6.98(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0112] 実施例9 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミドの製造：

アセチルクロリドの代わりにメタンサルホニルクロリドを用いて実施例3と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0113] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.03(2H, m), 1.32(2H, m), 1.59(1H, m), 2.02(3H, m), 2.23(1H, m), 2.47(1H, m), 2.82(3H, s), 2.96(1H, m), 3.18(1H, m), 3.43(2H, m), 3.75(1H, m), 6.97(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0114] 実施例10 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドの製造：

実施例2の工程1で得た(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イル)プロパンアミド(39.1mg, 92.3 μmol)をエタノール(2mL)に溶解し、フェニル N-ヒドロキシカルバメート(56.0mg, 366 μmol)を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1%→20%)を用いて精製し、表題化合物(24.2mg, 54%)を白色固体として得た。

[0115] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05(2H, m), 1.36(2H, m), 1.75(2H, m), 1.92(1H, m), 2.10(1H, m), 2.50(1H, m), 2.58(1H, m), 3.14(1H, m), 3.28(2H, m), 3.84(1H, m), 4

.32(1H, m), 6.88(1H, d, J=1.8Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.5Hz)

[0116] 実施例 1 1 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミドの製造:

工程 1: アセチルクロリドの代わりにエチルクロロオキソアセテートを用いて実施例 3 と同様に反応・処理し、エチル 2-((S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセテートを白色固体として得た。

[0117] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.06(2H, m), 1.28(3H, m), 1.38(2H, m), 1.59(1H, m), 1.88-2.40(4H, m), 2.49(1H, m), 3.20-3.82(5H, m), 4.30(2H, m), 6.98(1H, m), 7.53(2H, m), 7.90(2H, m)

[0118] 工程 2: エチル 2-((S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセテート (78.4mg, 150 μmol) をメチルアミン (2M テトラヒドロフラン溶液, 4mL) に溶解し、7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 2% $\rightarrow$ 7%) を用いて精製し、表題化合物 (61.1mg, 80%) を白色固体として得た。

[0119] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07(2H, m), 1.38(2H, m), 1.80-2.42(4H, m), 2.50(1H, m), 2.70(3H, m), 3.28(1H, m), 3.62-3.88(3H, m), 4.18(1H, m), 6.98(1H, m), 7.57(2H, m), 7.90(2H, m)

[0120] 実施例 1 2 (S)-N-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

工程 1: tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.10g, 5.91mmol) をジクロロメタン (50mL) に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル (1.19g, 5.91mmol) とピリジン (0.47g, 5.91mmol) を加え16時間攪

拌した。反応液を減圧濃縮してtert-ブチル 3-((((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (2.52g, quant) を白色固体として得た。

[0121] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.80(1H, m), 3.52(2H, m), 3.69(2H, m), 4.06(2H, m), 7.32(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.25(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

[0122] 工程2: フェニル N-メチルカルバメートの代わりにtert-ブチル 3-((((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いて実施例2の工程2、実施例2の工程1と実施例3と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0123] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.06(2H, m), 1.36(2H, m), 1.42-1.70(1H, m), 1.88(3H, s), 1.82-2.23(4H, m), 2.46(1H, m), 2.76(1H, m), 3.11-3.76(6H, m), 3.85(2H, m), 4.03(2H, m), 4.19(1H, m), 4.45-4.59(1H, m), 6.97(1H, m), 7.60(2H, m), 7.89(2H, m)

[0124] 実施例13 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミドの製造:

工程1: アセチルクロリドの代わりにアセトキシアセチルクロリドを用いて実施例3と同様に反応・処理し2-((S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル アセテートを白色固体として得た。

[0125] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.03(2H, m), 1.42(2H, m), 1.67(1H, m), 1.92(3H, s), 2.10(3H, m), 2.32(1H, m), 2.48(1H, m), 3.05-4.02(5H, m), 4.62(2H, m), 6.95(1H, m), 7.60(2H, m), 7.85(2H, m)

[0126] 工程2: 2-((S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル アセテート (47.0mg, 89.8 μmol) をテトラヒドロフラン (1mL) とメタノール (1mL) に溶解し、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 0.36mL) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝1％→15％）を用いて精製し、表題化合物（38.2mg, 88％）を白色固体として得た。

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95–1.07 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.72–1.95 (3H, m), 2.13 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.82–3.97 (3H, m), 4.40 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.82 (2H, m).

[0128] 実施例 1 4 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メトキシチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに2-アミノ-5-メトキシチアゾールを用いて実施例 1 の工程 7 と実施例 2 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0129] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.52–1.68 (1H, m), 1.89–2.16 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.80 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.06 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.16 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

[0130] 実施例 1 5 (S)-3-((R)-3-((5-クロロチアゾール-2-イル)アミノ)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに2-アミノ-5-クロロチアゾールを用いて実施例 1 の工程 7 と実施例 2 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0131] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.91–2.08 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.78 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.12–3.22 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.65 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.28 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0132] 実施例 1 6 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン

-1-カルボキサミドの製造：

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて実施例1の工程7と実施例2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0133] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05(2H, m), 1.35(2H, m), 1.98(2H, m), 2.09(1H, m), 2.23(1H, m), 2.40(3H, s), 2.45(1H, m), 2.79(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.05(1H, m), 3.17(1H, m), 3.37(1H, m), 3.60(1H, m), 3.82(1H, m), 4.20(1H, m), 7.07(1H, s), 7.54(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0134] 実施例17 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造：

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに5-メチルピラジン-2-アミンを用いて実施例1の工程7と実施例2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0135] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05(2H, m), 1.36(2H, m), 1.98(2H, m), 2.12(1H, m), 2.21(1H, m), 2.48(1H, m), 2.51(3H, s), 2.78(3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.07(1H, m), 3.20(1H, m), 3.39(1H, m), 3.62(1H, m), 3.84(1H, m), 4.15(1H, m), 7.59(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 9.39(1H, s)

[0136] 実施例18 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造：

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンを用いて実施例1の工程7と実施例2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0137] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.02(2H, m), 1.32(2H, m), 1.52(1H, m), 1.95(3H, m), 2.13(1H, m), 2.44(1H, m), 2.73(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.95(1H, m), 3.12(1H, m), 3.34(1H, m), 3.52(1H, m), 3.69(3H, s), 4.33(1H, m), 6.58(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.09(1H, s).

[0138] 実施例 19 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに5-メチルピリジン-2-アミンを用いて実施例1の工程7と実施例2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0139] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.97(2H, m), 1.06(2H, m), 1.46(1H, m), 1.79(2H, m), 1.90(1H, m), 2.10(1H, m), 2.18(3H, s), 2.49(3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 2.78(2H, m), 3.02(1H, m), 3.23(1H, m), 3.37(1H, m), 4.04(1H, m), 5.89(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=2.3, 8.2\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

[0140] 実施例 20 6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(メチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸の製造:

工程1: 2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりにベンジル 6-アミノニコチネートを用いて実施例1の工程7と実施例2と同様に反応・処理し、ベンジル 6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(メチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)-プロパンアミド)ニコチネートを白色固体として得た。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01(2H, m), 1.33(2H, m), 1.60(1H, m), 1.90-2.30(3H, m), 2.43(1H, m), 2.78(3H, m), 3.02(1H, m), 3.17(1H, m), 3.37(1H, m), 3.60(1H, m), 3.96(1H, m), 4.33(1H, m), 5.32(2H, s), 7.35(5H, m), 7.60(2H, m), 7.83(2H, m), 8.22(2H, m), 8.84(1H, m)

[0142] 工程2: ベンジル 6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(メチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)-プロパンアミド)ニコチネート (50.0mg, 84.6 μmol) を酢酸エチル (2mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下15時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧濃縮して表題化合物 (28.8mg, 68%) を白色固体として得た。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95–1.05 (4H, m), 1.46 (1H, m), 1.68–1.92 (3H, m), 2.10 (1H, m), 2.60 (3H, m), 2.78 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.20–3.45 (2H, m), 4.08 (1H, m), 5.89 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.82 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.75 (1H, s).

[0144] 実施例 2 1 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに5-メチルピリジン-2-アミンを用いて実施例 1 の工程 7、実施例 2 の工程 1 と実施例 4 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95–1.08 (4H, m), 1.48 (1H, m), 1.68–1.94 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.78 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.38 (1H, m), 4.04 (1H, m), 5.58 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J=2.3, 8.7\text{Hz}$), 7.63 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

[0146] 実施例 2 2 (S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに5-メチルピリジン-2-アミンを、イソシアン酸トリメチルシリルの代わりにエチルイソシアネートを用いて実施例 1 の工程 7、実施例 2 の工程 1 と実施例 4 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90–1.05 (7H, m), 1.45 (1H, m), 1.62–1.92 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.77 (2H, m), 2.98–3.05 (3H, m), 3.22 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.03 (1H, m), 5.92 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, s).

[0148] 実施例 2 3 (R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミドの製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに5-メチルピリジン-2-アミンを用いて実施例1の工程7、実施例2の工程1と実施例3と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.96(2H, m), 1.06(2H, m), 1.55(1H, m), 1.65-2.10(7H, m), 2.20(3H, s), 2.79(2H, m), 3.04(1H, m), 3.32(1H, m), 3.50(1H, m), 4.06(1H, m), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63(2H, m), 7.82(2H, m), 7.91(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.10(1H, s).

[0150] 実施例24 6-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)ニコチン酸の製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりにベンジル 6-アミノニコチネートを用いて実施例1の工程7、実施例2の工程1、実施例3と実施例20の工程2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03(2H, m), 1.08(2H, m), 1.52(1H, m), 1.80-2.05(6H, m), 2.20(1H, m), 2.83(2H, m), 3.08(1H, m), 3.35-3.60(2H, m), 4.16(1H, m), 7.68(2H, m), 7.86(2H, m), 8.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.80(1H, s).

[0152] 実施例25 6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(エチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸の製造:

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりにベンジル 6-アミノニコチネートを、イソシアン酸トリメチルシリルの代わりにエチルイソシアネートを用いて実施例1の工程7、実施例2の工程1、実施例4と実施例20の工程2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.92-1.05(7H, m), 1.46(1H, m), 1.70-1.95(3H, m), 2.12(1H, m), 2.75(2H, m), 2.94-3.05(3H, m), 3.25-3.39(2H, m), 4.09(1H, m), 5.93(1H, m), 7.64(2H, m), 7.82(2H, m), 8.11(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s).

[0154] 実施例26 (R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロ

ピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メトキシチアゾール-2-イル)プロパンアミドの製造：

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりに2-アミノ-5-メトキシチアゾールを用いて実施例1の工程7、実施例2の工程1と実施例3と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.03(2H, m), 1.12(2H, m), 1.52(1H, m), 1.77-1.98(6H, m), 2.13(1H, m), 2.83(2H, m), 3.06(1H, m), 3.40-3.52(2H, m), 3.82(3H, s), 3.95(1H, m), 6.83(1H, s), 7.65(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

[0156] 実施例27 2-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボン酸の製造：

2-アミノ-5-フルオロチアゾールの代わりにエチル 2-アミノチアゾール-5-カルボキシレートを用いて実施例1の工程7、実施例2の工程1、実施例3と実施例13の工程2と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95-1.07(4H, m), 1.30-1.55(1H, m), 1.72-1.98(6H, m), 2.13(1H, m), 2.79(2H, m), 3.01(1H, m), 3.30-3.58(2H, m), 4.03(1H, m), 7.62(2H, m), 7.84(2H, m), 8.00(1H, s).

[0158] 本発明に包含される化合物の一部について、化学構造を表1-1及び表1-2に示す。

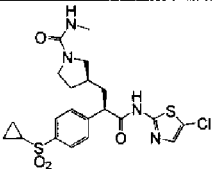
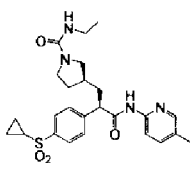
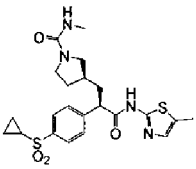
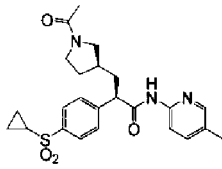
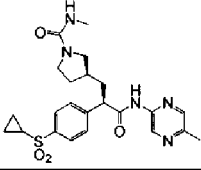
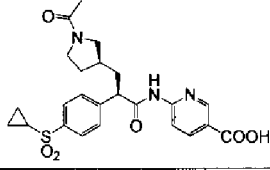
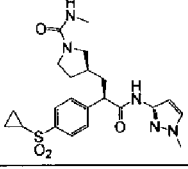
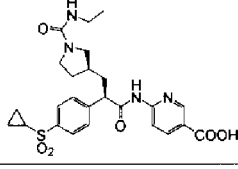
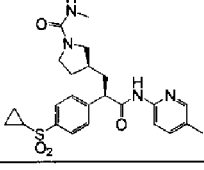
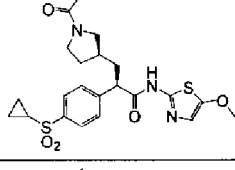
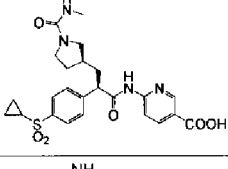
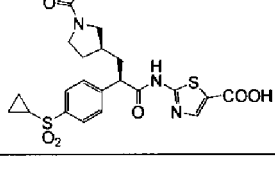
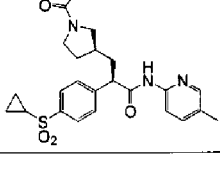
[0159]

[表1-1]

実施例	構造式	実施例	構造式
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

[0160]

[表1-2]

実施例	構造式	実施例	構造式
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21			

[0161] 試験例1 インビトロGK活性化作用

(1) GK融合タンパク質の調製

ヒト肝臓型GKポリペプチドをコードするcDNA (GenBank Accession No. NM_033507、human glucokinase, variant2) をヒト肝cDNAライブラリー (Human liver QUICK-Clone cDNA、タカラバイオ (株)) よりポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: 以下、「PCR」という) によりクローニング

して、グルタチオンSトランスフェラーゼ（以下GSTという）融合タンパク質発現ベクター（pGEX-3X、GEヘルスケアジャパン（株））に導入した。大腸菌（Competent high DH5 α 、東洋紡績（株））にベクターを導入し、形質転換された大腸菌を37℃で培養したのち、Isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside（終濃度1 mmol/L、シグマアルドリッチジャパン（株））を添加して30℃で3時間培養した後、菌体を回収した。回収した菌体を凍結－融解した後、リン酸緩衝液にTriton-Xを終濃度1%で添加したものに懸濁し、超音波破碎機にて破碎した。ホモジェネートを33200rpm、4℃で1時間遠心した。上清を回収し、グルタチオンカラム（GSTrap FF、GEヘルスケアジャパン（株））を用いてGST-GK融合タンパク質を精製した。GST-GK融合タンパク質は小容量に分けて、-80℃にて保存した。

（２）インビトロGK活性作用測定試験

GKアッセイは、25℃にて平底96ウェルアッセイプレートを使用し、100 μ Lの最終インキュベーション体積で行った。アッセイ緩衝液には、25mmol/LのHepes緩衝液（pH7.1）、25mmol/LのKCl、2.5mmol/L或いは10mmol/LのD-グルコース、5mmol/LのATP、1 mmol/Lのニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリオン酸（NADPと略す）、2mmol/LのMgCl₂、1mmol/Lのジチオスレイトール（DTT）、2単位/mLのグルコース-6リン酸 デヒドロゲナーゼ（G6PDH）、1 μ g/mLのヒト肝臓GKに由来するGST-GKを含む。ATP、G6PDH、及びNADPは、ロシュ・ダイアグノスティックス（株）から購入した。その他の試薬は、和光純薬工業（株）から購入した。ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した試験化合物溶液10 μ Lを平底96ウェルアッセイプレートに添加した後、GST-GKを含まないアッセイ緩衝液80 μ Lを添加した。この混合溶液を25℃に温度制御したインキュベーターにて15分間プレインキュベーションし、次いで、10 μ LのGST-GK溶液を終濃度が0.1 μ g/mLになるように添加することによって反応を開始した。反応開始後、340nmの光学濃度（OD340）の増加を10分間のインキュベーション期間にわたって10秒おきにマイクロプレート分光光度計（Varsamax、日本モレキュラーデバイス（株））でモニターし、OD340増加の傾きをraw dataとし

た。GK活性化率は（試験化合物添加時、OD340の増加の傾き）／（試験化合物未添加時、OD340の増加の傾き）の数式で表される数値で示した。グルコース濃度2.5mmol/L条件下での試験化合物濃度1 μ mol/Lにおいて得られたGK活性化率の結果を表2に示す。

[0162] [表2]

実施例番号	GK 活性化率 (%)	実施例番号	GK 活性化率 (%)
2	1018	13	443
3	803	14	809
4	1287	15	737
5	561	16	484
6	422	19	437
7	828	21	727
8	535	23	491
10	602	26	877
11	427		

[0163] 以上より、本発明化合物は強いグルコキナーゼ活性化作用を有していることが確認された。

[0164] 試験例2 臓器選択性の評価

正常マウス（C57BL/6jマウス、日本クレア）に10%(v/v) Gelucire44/14（GATTEFOSSE社）で懸濁した試験化合物を経口投与し、薬剤投与後150分における肝臓及び脾臓中総濃度にin vitro試験から求めた肝臓及び脾臓中蛋白非結合型分率をそれぞれ積算して、薬物の非結合型濃度を算出した。肝臓中非結合型濃度に対する脾臓中非結合型濃度の比を算出し、肝臓選択性を評価した。なお、比較化合物として非特許文献11に記載のPSN-GK1（特許文献2の実施例94に該当）を特許文献2に記載の方法に従って製造し、同様に評価した（表中、PSN-GK1と示す）。

結果を表3に示す。表からわかるように本発明の化合物はPSN-GK1と比較して、肝臓への選択性が高いことが確認された。

[0165] [表3]

実施例番号	用量(mg/kg)	非結合型濃度(ng/mL)		選択性
		肝臓	膵臓	肝臓/膵臓
2	30	23	0.56	41
3	10	65	3.8	17
5	30	47	1.8	27
19	10	10	0.58	17
21	10	50	2.0	25
23	3	3.0	0.33	9
PSN-GK1	1	0.56	0.58	1.0
	3	1.4	1.7	0.8
	10	7.4	6.0	1.2

[0166] 試験例3 正常マウスにおける試験化合物単回投与後の経口糖負荷試験

正常マウス（C57BL/6jマウス、日本クレア）に10%(v/v) Gelucire44/14（G ATTEFOSSE社）で懸濁した試験化合物（実施例5）30mg/kgを経口投与し、30分後にグルコースを2g/kg経口投与した。試験化合物投与前、試験化合物投与後25分、グルコース投与後15、30、60、及び120分に自動血糖値測定装置（メディセーフ、テルモ（株））にて血糖値を測定し、試験化合物による血糖低下作用を評価した。

[0167] 結果を図1に示す。図からわかるように、試験化合物を経口投与したマウスの血糖値は溶媒のみを経口投与したマウスの血糖値と比較し、低い値を示した。すなわち、本発明の化合物は高血糖状態では強力な血糖低下作用を有していることが確認された。

[0168] 試験例4 正常マウスにおける試験化合物単回投与後の血糖値の推移

正常マウス（C57BL/6jマウス、日本クレア）に10%(v/v) Gelucire44/14（G ATTEFOSSE社）で懸濁した試験化合物（実施例5）30mg/kgを経口投与した。試験化合物投与前、試験化合物投与後1、2、4、6時間に自動血糖値測定装置（メディセーフ、テルモ（株））にて血糖値を測定し、試験化合物による血糖低下作用を評価した。

[0169] 結果を図2に示す。図からわかるように、試験化合物を経口投与したマウスの血糖値は溶媒のみを経口投与したマウスの血糖値と比較し、同等の数値を示した。すなわち、本発明の化合物は通常血糖状態では血糖低下作用を示さず、低血糖リスクが少ないことが確認された。

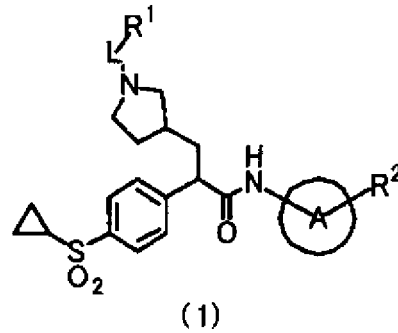
産業上の利用可能性

[0170] 本発明の一般式(1)で表されるフェニルアセトアミド化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の予防及び／又は治療に有用であることから、産業上の利用可能性を有している。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（１）：

[化1]

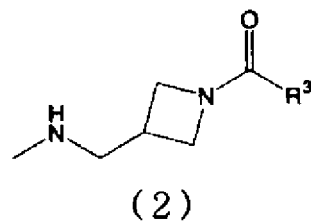


[式中、A環は、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基又はピラゾリル基を示し、

Lは、-(CO)-、-(CS)-又は-SO₂-を示し、

R¹は、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ヒドロキシアミノ基、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、又は次式（２）：

[化2]



で表される基を示し、ここで、R³は、C₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はカルボキシル基を示す]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 一般式（１）で表される化合物が、

(S)-tert-ブチル3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロ

リジン-1-カルボキシレート、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-プロピルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-メチル3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルカルバモチオイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(メチルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-イル) プロパンアミド、

(S)-N-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-フルオロチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド、

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-((S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メトキシチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-3-((5-クロロチアゾール-2-イル)アミノ)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド、

6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(メチ

ルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、
(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキサミド、

(S)-3-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミド、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド、
6-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)ニコチン酸、

6-((R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-((S)-1-(エチルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、

(R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N-(5-メトキシチアゾール-2-イル)プロパンアミド、又は

2-((R)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボン酸、
である、請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] 請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び医薬として許容される担体を含むなる医薬組成物。

[請求項4] 請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、グルコキナーゼ活性化剤。

[請求項5] 請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血糖低下剤。

[請求項6] 請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性

合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも1種の疾患の予防及び／又は治療剤。

[請求項7]

請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするグルコキナーゼ活性化方法。

[請求項8]

請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする血糖低下方法。

[請求項9]

請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病性慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも1種の疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項10]

グルコキナーゼ活性化に用いるための、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項11]

血糖低下に用いるための、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項12]

糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病性慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも1種の疾患の予防及び／又は治療に用いるための、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項13]

グルコキナーゼ活性化剤製造のための、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項14]

血糖低下剤製造のための、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項15]

糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病性慢性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）

）及びメタボリックシンドロームからなる群より選ばれる少なくとも
1種の疾患の予防及び／又は治療剤製造のための、請求項1又は2に
記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。