明　細　書

発明の名称 ： 置換ピリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れたＣＥＴＰ阻害活性を有し、医薬（特に、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための医薬）として有用な新規な置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 血清リポタンパクの濃度は、脂質異常症、動脈硬化症等の疾患と関連することが、多くの疫学的調査の結果より示されている（例えば、Badimon, J.Clin.Invest., 1990年, 第85巻, p.1234-1241）。血中の低比重リポタンパク（以下、ＬＤＬという）コレステロールの濃度の増加、および、高比重リポタンパク（以下、ＨＤＬという）コレステロールの濃度の減少は、いずれも冠状動脈性疾患の危険因子である。

[0003] 末梢組織のコレステロールは、ＨＤＬにより引き抜かれ、ＨＤＬ上でエステル化されてコレステリルエステル（以下、ＣＥという）となる。コレステリルエステル輸送タンパク（cholesteryl ester transfer protein；以下、ＣＥＴＰという）は、ＨＤＬ中のＣＥをＬＤＬへ転送する。したがって、ＣＥＴＰの働きを阻害することにより、ＨＤＬ中のＣＥの濃度が増加し、ＬＤＬ中のＣＥの濃度が減少する。以上より、ＣＥＴＰ活性を阻害する薬剤は、脂質異常症および動脈硬化症等の疾患の治療もしくは予防のための医薬として有用であると考えられる（例えば、N.Engl.J.Med., 2004年, 第350巻, p.1505-1515）。

[0004] ＣＥＴＰ阻害活性を有するいくつかのピリジン化合物が知られている（例えば、特許文献１乃至８参照）。また、ＣＥＴＰ阻害活性を有するいくつかのピリミジニルピペリジン化合物が知られている（例えば、特許文献９乃至１３参照）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開平１０－０６７７４６号公報（対応する米国特許：米国特許６０６９１４８、米国特許６２０７６７１）

特許文献2：特表２００１－５１６７５７号公報（対応する米国特許：米国特許６３８７９２９）

特許文献3：特表２００１－５１７６５５号公報（対応する米国特許：米国特許６２９１４７７、米国特許６５６２９７６、米国特許６８９７３１７）

特許文献4：特表２００５－５０８３４１号公報（対応する米国出願：米国特許出願公開２００５／００４３３４１）

特許文献5：特開平１０－１６７９６７号公報（対応する米国特許：米国特許５９３２５８７）

特許文献6：特表２００８－５２４１４５号公報（対応する米国出願：米国特許出願公開２００８／０２５５０６８）

特許文献7：特表２００８－５２４１３７号公報（対応する米国出願：米国特許出願公開２００８／０１９４６０９）

特許文献8：国際公開２００９／１０９５４９

特許文献9：特表２００９－５１６６４９号公報（対応する米国出願：米国特許出願公開２００９／０２６４４０５）

特許文献10：国際公開２００８／１５６７１５

特許文献11：特表２００９－５２４５７９号公報（対応する米国出願：米国特許出願公開２００９／００２３７２９）

特許文献12：国際公開２００８／００９４３５（対応する米国出願：米国特許出願公開２００９／０２８６７９０）

特許文献13：国際公開２００９／０７１５０９

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者等は、優れたＣＥＴＰ阻害剤の開発を目指して新規な置換ピリジン化合物について研究を行い、特定の構造を有する置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩が、優れたＣＥＴＰ阻害活性を有し、医薬（特に、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための医薬）として有用であることを見出した。本発明は、以上の知見に基づき完成された。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、優れたＣＥＴＰ阻害活性を有する新規な置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩；

置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物、好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、および、血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中、および、脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、または、肥満症、より好適には、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患、さらに好適には、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患、さらにより好適には、低ＨＤＬコレステロール血症または動脈硬化症、の治療もしくは予防のための医薬組成物；

疾患（好適には、上記疾患）の治療もしくは予防（好適には、治療）のためのの医薬組成物の製造のための置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩の使用；

置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩の薬剤的な有効量を温血動物（好適には、ヒト）に投与することによる疾患（好適には、上記疾患）の治療もしくは予防（好適には、治療）のための方法；および、

置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩あるいはその中間体の製

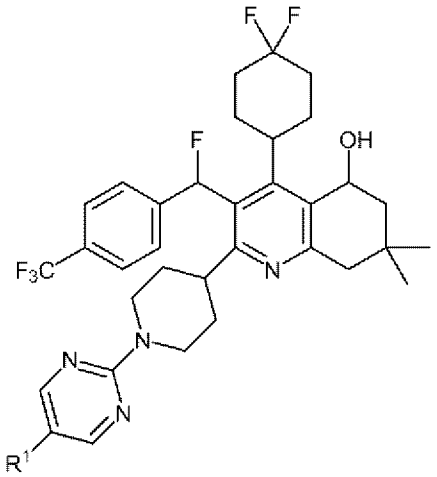
造方法

を提供する。

[0008] 本発明は、一つの側面からは以下を提供する。

（１Ａ） 一般式（Ｉ）

[0009] [化1]



(I)

[0010] [式中、R^1は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルキル)アミノ－(C_1－C_6アルキル)基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ－(C_1－C_6アルキル)基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ］－(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ－(C_1－C_6アルキル)基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ］－(C_1－C_6アルキル)基、カルボキシ(C_1－C_6アルキル)基、ハロゲノ(C_1－C_6アルキル)基、(C_3－C_8シクロアルキル)－(C_1－C_6アルキル)基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルコキシ)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニル－(C_1－C_6アルコキシ)基、カルボキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、ハロゲノ(C_1－C_6アルコキシ)基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルフィニル基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、アミノ基、C_1－C_6アル

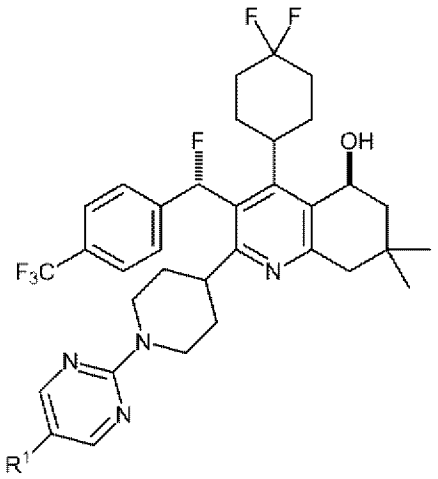
キルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、（C_1－C_6アルキル）カルボニルアミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、ハロゲノ基、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員芳香族ヘテロシクリル基、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル－（C_1－C_6アルキル）基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル－（C_1－C_6アルキル）基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基、または、置換５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）を示し、

置換基群αは、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）基、C_3－C_8シクロアルキル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示す。］

を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

（２Ａ）　一般式（I-1）

[0011] [化2]



(I-1)

[0012] を有する、（１Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３Ａ）　R^1が、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルキル)アミノ－(C_1－C_6アルキル)基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ］－(C_1－C_6アルキル)基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ］－(C_1－C_6アルキル)基、カルボキシ(C_1－C_6アルキル)基、ハロゲノ(C_1－C_6アルキル)基、C_2－C_6アルケニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニル－(C_1－C_6アルコキシ)基、カルボキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、ハロゲノ(C_1－C_6アルコキシ)基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、N－(C_1－C_6アルキル)－N－ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ基、(C_1－C_6アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基、シアノ基、または、ハロゲノ基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（４Ａ）　R^1が、水素原子、C_1－C_4アルキル基、ヒドロキシ(C_1－C_4アルキル)基、(C_1－C_4アルコキシ)－(C_1－C_4アルキル)基、ハロゲノ(C_1－C_4アルキル)基、C_1－C_4アルコキシ基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、または

、（C_1－C_4アルキル）スルホニル－（C_1－C_4アルコキシ）基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（５Ａ）　R^1が、C_1－C_4アルキル基、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）基、C_1－C_4アルコキシ基、または、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（６Ａ）　R^1が、C_1－C_4アルキル基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（７Ａ）　R^1が、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（８Ａ）　R^1が、C_1－C_4アルコキシ基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（９Ａ）　R^1が、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１０Ａ）　R^1が、（C_1－C_4アルキル）スルホニル－（C_1－C_4アルコキシ）基である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１１Ａ）　R^1が、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、または、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基であり、

置換基群α１は、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、および、オキソ基からなる群を示す、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１２Ａ）　R^1が、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α２

から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α２から選択される１乃至４個の基を示す）、または、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルカルボニル基であり、

置換基群α２は、C_1－C_4アルキル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１３Ａ）　R^1が、置換ピロリジニル基、置換ピペラジル基、置換ピロリジニルオキシ基、または、置換ピペリジルオキシ基（当該ピロリジニル基、ピペラジル基、ピロリジニルオキシ基、および、ピペリジルオキシ基の置換基は、独立して置換基群α３から選択される１乃至２個の基を示す）、または、モルホリニルカルボニル基であり、

置換基群α３は、メチル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１４Ａ）　R^1が、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至２個の基を示す）である、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１５Ａ）　（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル

）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（ジメチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－（５－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル

）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［３－（メチルスルホニル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フ

ルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（メチルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（プロパン－２－イルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－メチルチオピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（３－カルボキシフェニル）ピリミジン－２－

イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、および、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

からなる群より選択される、（２Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１６Ａ）　（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

（１７Ａ）　脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症の治療もしくは予防のための（１６Ａ）に記載された医薬組成物。

（１８Ａ）　脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための（１６Ａ）に記載された医薬組成物。

（１９Ａ）　低ＨＤＬコレステロール血症の治療もしくは予防のための（１６Ａ）に記載された医薬組成物。

（２０Ａ）　動脈硬化症の治療もしくは予防のための（１６Ａ）に記載され

た医薬組成物。

（２１Ａ）　ＨＤＬコレステロールの血中濃度の低下により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための（１６Ａ）に記載された医薬組成物。

（２２Ａ）　ＬＤＬコレステロールの血中濃度の上昇により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための（１６）に記載された医薬組成物。

（２３Ａ）　（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＣＥＴＰ阻害剤。

（２４Ａ）　（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＨＤＬコレステロール濃度上昇剤。

（２５Ａ）　（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＬＤＬコレステロール濃度低下剤。

（２６Ａ）　医薬組成物の製造のための、（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

（２７Ａ）　脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、（２６Ａ）に記載された使用。

（２８Ａ）　脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、（２６Ａ）に記載された使用。

（２９Ａ）　低ＨＤＬコレステロール血症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、（２６Ａ）に記載された使用。

（３０Ａ）　動脈硬化症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、（２６Ａ）に記載された使用。

（３１Ａ）　疾患の治療もしくは予防のための方法における使用のための、

（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３２Ａ）　疾患が、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症である、（３１Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３３Ａ）　疾患が、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患である、（３１Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３４Ａ）　疾患が、低ＨＤＬコレステロール血症である、（３１Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３５Ａ）　疾患が、動脈硬化症である、（３１Ａ）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３６Ａ）　（１Ａ）乃至（１５Ａ）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の薬理的有効量を温血動物に投与することによる、疾患の治療もしくは予防のための方法。

（３７Ａ）　疾患が、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症である、（３６Ａ）に記載された方法。

（３８Ａ）　疾患が、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患である、（３６Ａ）に記載された方法。

（３９Ａ）　疾患が、低ＨＤＬコレステロール血症である、（３６Ａ）に記載された方法。

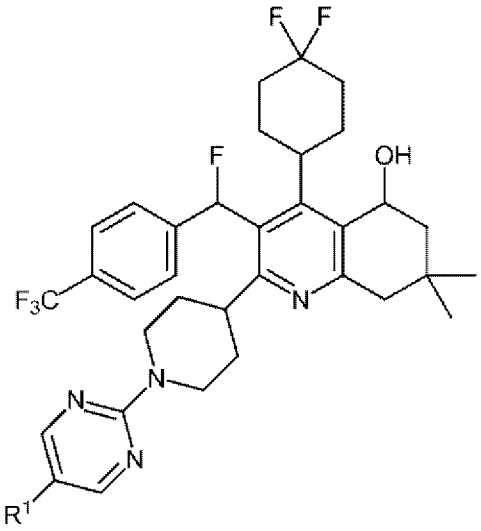
（４０Ａ）　疾患が、動脈硬化症である、（３６Ａ）に記載された方法。

（４１Ａ）　温血動物が、ヒトである、（３６Ａ）乃至（４０Ａ）のいずれかに記載された方法。

[0013] また、本発明は、一つの側面からは以下を提供する。

（１） 一般式（Ｉ）

[0014] [化3]



（Ｉ）

[0015] [式中、R^1は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）基、［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_6アルキル）基、［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、カルボキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニル－（C_1－C_6アルコキシ）基、カルボキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルフィニル基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミ

ノ基、ホルミルアミノ基、（C_1－C_6アルキル）カルボニルアミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、ハロゲノ基、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員芳香族ヘテロシクリル基、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_6アルキル）基、置換５または６員飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_6アルキル）基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基、または、置換５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）を示し、

置換基群αは、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）基、C_3－C_8シクロアルキル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示す。］

を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

（２）　R^1が、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、［Ｎ－（C_1－C_6アルキル

)－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、カルボキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、C_2－C_6アルケニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニル－（C_1－C_6アルコキシ）基、カルボキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、または、ハロゲノ基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（３）　R^1が、水素原子、C_1－C_4アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）基、（C_1－C_4アルコキシ）－（C_1－C_4アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）基、C_1－C_4アルコキシ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、または、（C_1－C_4アルキル）スルホニル－（C_1－C_4アルコキシ）基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（４）　R^1が、C_1－C_4アルキル基、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）基、C_1－C_4アルコキシ基、または、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（５）　R^1が、C_1－C_4アルキル基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（６）　R^1が、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（７）　R^1が、C_1－C_4アルコキシ基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（８）　R^1が、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基である、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（９）　R^1が、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から

選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、または、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基であり、

置換基群α１は、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、および、オキソ基からなる群を示す、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１０）　R^1が、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α２から選択される１乃至４個の基を示す）、または、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α２から選択される１乃至４個の基を示す）であり、

置換基群α２は、C_1－C_4アルキル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１１）　R^1が、置換ピロリジニル基、置換ピペリジル基、置換ピペラジル基、置換チオモルホリニル基、置換ピロリジニルオキシ基、または、置換ピペリジルオキシ基（当該ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジル基、チオモルホリニル基、ピロリジニルオキシ基、および、ピペリジルオキシ基の置換基は、独立して置換基群α３から選択される１乃至２個の基を示す）であり、

置換基群α３は、メチル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１２）　（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－２

ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー｛１ー［５ー（２ーヒドロキシエトキシ）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー２ー｛１ー［５ー（４ーカルボキシブトキシ）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー２ー｛１ー［５ー（４ーカルボキシブチル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー２ー｛１ー［５ー（メチルカルバモイル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー２ー｛１ー［５ー（ジメチルカルバモイル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー２ー｛１ー［５ー（モルホリンー４ーイルカルボニル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル｝ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー｛１ー（５ー｛［（２

ーヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝ピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー［１ー（５ー｛［（２Ｓ）ー２ーヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー２ー（１ー｛５ー［（１ーメチルピペリジンー４ーイル）オキシ］ピリミジンー２ーイル｝ピペリジンー４ーイル）ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー２ー［１ー（５ー｛［（２Ｓ）ー２，３ージヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー２ー［１ー（５ー｛［（２Ｒ）ー２，３ージヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー７，７ージメチルー２ー［１ー（５ー｛［（３Ｒ）ー１ーメチルピロリジンー３ーイル］オキシ｝ピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［３－（メチルスルホニル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－

オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（メチルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（プロパン－２－イルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－メチルチオピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－

イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、
４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、および、
（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール
からなる群より選択される、（１）に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

（１３）　（１）乃至（１２）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

（１４）　脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（１５）　脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（１６）　低ＨＤＬコレステロール血症の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（１７）　動脈硬化症の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（１８）　ＨＤＬコレステロールの血中濃度の低下により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（１９）　ＬＤＬコレステロールの血中濃度の上昇により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための（１３）に記載された医薬組成物。

（２０）　（１）乃至（１２）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＣＥＴＰ阻害剤。

（２１）　（１）乃至（１２）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＨＤＬコレステロール濃度上昇剤。

（２２）　（１）乃至（１２）のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＬＤＬコレステロール濃度低下剤。

[0016] 本発明の一般式（I）における各基は、下記の意味を有する。

[0017] 「C_1－C_6アルキル」は、１乃至６個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルを示し、例えば、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、１－ブチル、２－ブチル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、２－エチル－１－ブチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、または、２，３－ジメチル－１－ブチルであり得る。R^1におけるC_1－C_6アルキルは、好適には、C_2－C_5アルキルであり、最も好適には、２－プロピル、１－ペンチル、または、２－メチル－１－プロピルである。置換基群αにおけるC_1－C_6アルキルは、好適には、C_1－C_4アルキルであり、より好適には、C_1－C_2アルキルであり、最も好適には、メチルである。

[0018] 「ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）」は、１乃至４個のヒドロキシで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、ジヒドロキシプロピル、ジヒドロキシブチル、ジヒドロキシ

ペンチル、ジヒドロキシヘキシル、トリヒドロキシブチル、トリヒドロキシペンチル、トリヒドロキシヘキシル、テトラヒドロキシペンチル、または、テトラヒドロキシヘキシルであり得、好適には、ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、ヒドロキシ（C_1－C_2アルキル）であり、最も好適には、ヒドロキシメチルである。

[0019] 「（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記C_1－C_6アルコキシで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、または、メトキシヘキシルであり得、好適には、（C_1－C_4アルコキシ）－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、（C_1－C_4アルコキシ）－（C_1－C_2アルキル）であり、最も好適には、メトキシメチル、エトキシメチル、２－プロポキシメチル、または、（２－メチル－１－プロポキシ）メチルである。

[0020] 「ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）で置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、ヒドロキシメトキシメチル、ヒドロキシエトキシメチル、ヒドロキシプロポキシメチル、ヒドロキシブトキシメチル、ヒドロキシペンチルオキシメチル、ヒドロキシヘキシルオキシメチル、ヒドロキシエトキシエチル、ヒドロキシエトキシプロピル、ヒドロキシエトキシブチル、ヒドロキシエトキシペンチル、または、ヒドロキシエトキシヘキシルであり得、好適には、ヒドロキシ（C_1－C_4アルコキシ）－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、ヒドロキシ（C_1－C_2アルコキシ）－（C_1－C_2アルキル）である。

[0021] 「（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記（C_1－C_6アルキル）アミノで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ペンチルアミノメチル、ヘキシルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、メチルアミノペンチル

、または、メチルアミノヘキシルであり得、好適には、（C_1－C_4アルキル）アミノ－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、（C_1－C_2アルキル）アミノ－（C_1－C_2アルキル）であり、最も好適には、メチルアミノメチルである。

[0022] 「ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、ヒドロキシメチルアミノメチル、ヒドロキシエチルアミノメチル、ヒドロキシプロピルアミノメチル、ヒドロキシブチルアミノメチル、ヒドロキシペンチルアミノメチル、ヒドロキシヘキシルアミノメチル、ヒドロキシエチルアミノエチル、ヒドロキシエチルアミノプロピル、ヒドロキシエチルアミノブチル、ヒドロキシエチルアミノペンチル、または、ヒドロキシエチルアミノヘキシルであり得、好適には、ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）アミノ－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、ヒドロキシ（C_1－C_2アルキル）アミノ－（C_1－C_2アルキル）である。

[0023] 「［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ］－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシメチルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシプロピルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシブチルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシペンチルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシヘキシルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）エチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）プロピル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）ブチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）ペンチル、または、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）ヘキシルであり得、好適には、［Ｎ－（C_1－C_4アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）アミノ］－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、［Ｎ－（C_1－C_2アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_2アルキル）アミノ］－（C_1－C_2アルキル）であり、最も好適には、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ）メ

チルである。

[0024] 「（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_6アルキル）」は、上記C_1－C_6アルキルが１個のアミノで置換され、当該アミノがさらに１個の下記C_1－C_6アルキルスルホニルで置換された基を示し、例えば、メタンスルホニルアミノメチル、エタンスルホニルアミノメチル、プロパンスルホニルアミノメチル、ブタンスルホニルアミノメチル、ペンタンスルホニルアミノメチル、ヘキサンスルホニルアミノメチル、メタンスルホニルアミノエチル、メタンスルホニルアミノプロピル、メタンスルホニルアミノブチル、メタンスルホニルアミノペンチル、または、メタンスルホニルアミノヘキシルであり得、好適には、（C_1－C_4アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、（C_1－C_2アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_2アルキル）である。

[0025] 「［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_6アルキル）」は、上記（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_6アルキル）の窒素原子が１個の上記C_1－C_6アルキルで置換された基を示し、例えば、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－エタンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－プロパンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ブタンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ペンタンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ヘキサンスルホニルアミノ）メチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）エチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）プロピル、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）ブチル、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）ペンチル、または、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）ヘキシルであり得、好適には、［Ｎ－（C_1－C_4アルキル）－Ｎ－（C_1－C_4アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、［Ｎ－（C_1－C_2アルキル）－Ｎ－（C_1－C_3アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_2アルキル）であり、最も好適には、（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニルアミノ）メチル、または、［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－プロピル）スルホニルアミ

ノ］メチルである。

[0026] 「カルボキシ（C_1－C_6アルキル）」は、１または２個のカルボキシで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、カルボキシペンチル、カルボキシヘキシル、ジカルボキシプロピル、ジカルボキシブチル、ジカルボキシペンチル、または、ジカルボキシヘキシルであり得、好適には、カルボキシ（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、カルボキシ（C_3－C_4アルキル）であり、最も好適には、４－カルボキシ－１－ブチルである。

[0027] 「ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）」は、独立して選択される１乃至７個の下記ハロゲノで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、ブロモエチル、ヨードエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、クロロプロピル、フルオロブチル、トリフルオロブチル、フルオロペンチル、または、フルオロヘキシルであり得る。R^1におけるハロゲノ（C_1－C_6アルキル）は、好適には、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群より選択される１乃至５個の基である）であり、より好適には、ハロゲノ（C_2－C_4アルキル）（当該ハロゲノは、１乃至５個のフルオロである）であり、最も好適には、４，４，４－トリフルオロ－１－ブチルである。置換基群αにおけるハロゲノ（C_1－C_6アルキル）は、好適には、ハロゲノ（C_1－C_4アルキル）（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群より選択される１乃至５個の基である）であり、より好適には、ハロゲノ（C_1－C_2アルキル）（当該ハロゲノは、１乃至５個のフルオロである）である。

[0028] 「（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）」は、１個の下記C_3－C_8シクロアルキルで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピル

エチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロプロピルペンチル、または、シクロプロピルヘキシルであり得、好適には、（C_3－C_6シクロアルキル）－（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、（C_3－C_4シクロアルキル）－（C_1－C_2アルキル）である。

[0029] 「C_2－C_6アルケニル」は、２乃至６個の炭素原子を有し１個以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルケニルを示し、例えば、ビニル、プロペニル（例えば、アリル）、ブテニル、ペンテニル、または、ヘキセニルであり得、好適には、C_2－C_5アルケニルであり、より好適には、C_3－C_5アルケニルであり、最も好適には、３－メチル－ブター１－エン－１－イルである。

[0030] 「C_2－C_6アルキニル」は、２乃至６個の炭素原子を有し１個以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルキニルを示し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、または、ヘキシニルであり得、好適には、C_3－C_5アルキニルである。

[0031] 「C_3－C_8シクロアルキル」は、３乃至８個の炭素原子を有する環状アルキルを示し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、または、シクロオクチルであり得、好適には、C_3－C_6シクロアルキルであり、より好適には、C_3－C_4シクロアルキルであり、最も好適には、シクロプロピルである。

[0032] 「C_3－C_8シクロアルケニル」は、３乃至８個の炭素原子を有し１個以上の炭素－炭素二重結合を有する環状アルケニルを示し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、または、シクロオクテニルであり得、好適には、C_4－C_6シクロアルケニルであり、最も好適には、１－シクロヘキセニルである。

[0033] 「C_1－C_6アルコキシ」は、１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたヒドロキシを示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、または、ヘキシルオキシであり得る。R^1におけるC_1－C_6アルコキシは、好適には、メトキシ、エトキシ、２－プロポキシ、２－メチル－１

ープロポキシ、または、３－メチル－１－ブトキシである。置換基群αにおけるC_1－C_6アルコキシは、好適には、C_1－C_4アルコキシであり、より好適には、C_1－C_2アルコキシである。

[0034] 「ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)」は、１乃至４個のヒドロキシで置換された上記C_1－C_6アルコキシを示し、例えば、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、ヒドロキシブトキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、ヒドロキシヘキシルオキシ、ジヒドロキシプロポキシ、ジヒドロキシブトキシ、ジヒドロキシペンチルオキシ、ジヒドロキシヘキシルオキシ、トリヒドロキシブトキシ、トリヒドロキシペンチルオキシ、トリヒドロキシヘキシルオキシ、テトラヒドロキシペンチルオキシ、または、テトラヒドロキシヘキシルオキシであり得、好適には、ヒドロキシ(C_2－C_6アルコキシ)であり、最も好適には、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシ－１－プロポキシ、(２Ｒ)－２－ヒドロキシ－１－プロポキシ、(２Ｓ)－２－ヒドロキシ－１－プロポキシ、(２Ｒ)－２，３－ジヒドロキシ－１－プロポキシ、(２Ｓ)－２，３－ジヒドロキシ－１－プロポキシ、２－ヒドロキシ－２－メチル－１－プロポキシ、３－ヒドロキシ－２－(ヒドロキシメチル)－１－プロポキシ、３－ヒドロキシ－３－メチル－１－ブトキシ、または、３－ヒドロキシ－２－(ヒドロキシメチル)－２－メチル－１－プロポキシである。

[0035] 「(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルコキシ)」は、１個の上記C_1－C_6アルコキシで置換された上記C_1－C_6アルコキシを示し、例えば、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、ペンチルオキシメトキシ、ヘキシルオキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、メトキシブトキシ、メトキシペンチルオキシ、または、メトキシヘキシルオキシであり得、好適には、(C_1－C_4アルコキシ)－(C_1－C_4アルコキシ)である。

[0036] 「(C_1－C_6アルキル)スルホニル－(C_1－C_6アルコキシ)」は、１個の下記C_1－C_6アルキルスルホニルで置換された上記C_1－C_6アルコキシを示し、例えば、メタンスルホニルメトキシ、エタンスルホニルメトキシ、プロパンス

ルホニルメトキシ、ブタンスルホニルメトキシ、ペンタンスルホニルメトキシ、ヘキサンスルホニルメトキシ、メタンスルホニルエトキシ、メタンスルホニルプロポキシ、メタンスルホニルブトキシ、メタンスルホニルペンチルオキシ、または、メタンスルホニルヘキシルオキシであり得、好適には、（C_1－C_4アルキル）スルホニル－（C_1－C_4アルコキシ）であり、より好適には、（C_1－C_2アルキル）スルホニル－（C_1－C_3アルコキシ）であり、最も好適には、３－メタンスルホニル－１－プロポキシである。

[0037] 「カルボキシ（C_1－C_6アルコキシ）」は、１または２個のカルボキシで置換された上記C_1－C_6アルコキシを示し、例えば、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロポキシ、カルボキシブトキシ、カルボキシペンチルオキシ、カルボキシヘキシルオキシ、ジカルボキシプロポキシ、ジカルボキシブトキシ、ジカルボキシペンチルオキシ、または、ジカルボキシヘキシルオキシであり得、好適には、カルボキシ（C_2－C_5アルコキシ）であり、より好適には、カルボキシ（C_3－C_4アルコキシ）であり、最も好適には、４－カルボキシ－１－ブトキシである。

[0038] 「ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）」は、独立して選択される１乃至７個の下記ハロゲノで置換された上記C_1－C_6アルコキシを示し、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、ブロモエトキシ、ヨードエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、クロロプロポキシ、フルオロブトキシ、フルオロペンチルオキシ、または、フルオロヘキシルオキシであり得る。R^1におけるハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）は、好適には、ハロゲノ（C_1－C_4アルコキシ）（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群より選択される１乃至５個の基である）であり、より好適には、ハロゲノ（C_1－C_3アルコキシ）（当該ハロゲノは、１乃至５個のフルオロである）であり、最も好適には、ジフルオロメトキシ、または、３，３，３－トリフルオロ－１－プロポキシである。置換基群αにおけ

るハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）は、好適には、ハロゲノ（C_1－C_4アルコキシ）（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群より選択される１乃至５個の基である）であり、より好適には、ハロゲノ（C_1－C_2アルコキシ）（当該ハロゲノは、１乃至５個のフルオロである）である。

[0039] 「C_1－C_6アルキルチオ」は、１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたメルカプト（－ＳＨ）を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、または、ヘキシルチオであり得、好適には、C_1－C_4アルキルチオであり、より好適には、C_1－C_2アルキルチオであり、最も好適には、メチルチオである。

[0040] 「C_1－C_6アルキルスルフィニル」は、１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたスルフィニル（－ＳＯ－）を示し、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、または、ヘキシルスルフィニルであり得、好適には、C_1－C_4アルキルスルフィニルであり、より好適には、C_1－C_2アルキルスルフィニルである。

[0041] 「C_1－C_6アルキルスルホニル」は、１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたスルホニル（－SO_2－）を示し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、ペンタンスルホニル、または、ヘキサンスルホニルであり得、好適には、C_1－C_4アルキルスルホニルであり、より好適には、C_1－C_2アルキルスルホニルであり、最も好適には、メタンスルホニルである。

[0042] 「C_1－C_6アルキルアミノ」は、１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたアミノを示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、または、ヘキシルアミノであり得、好適には、C_1－C_4アルキルアミノであり、より好適には、C_1－C_2アルキルアミノである。

[0043] 「ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ」は、独立して選択される２個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたアミノを示し、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチ

ルアミノ、メチルプロピルアミノ、ブチルメチルアミノ、メチルペンチルアミノ、ヘキシルメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルプロピルアミノ、ブチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、または、ジヘキシルアミノであり得、好適には、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノであり、より好適には、ジ（C_1－C_2アルキル）アミノである。

[0044] 「ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ」は、１個の上記ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）で置換されたアミノを示し、例えば、ヒドロキシメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、ヒドロキシブチルアミノ、ヒドロキシペンチルアミノ、ヒドロキシヘキシルアミノ、ジヒドロキシプロピルアミノ、ジヒドロキシブチルアミノ、ジヒドロキシペンチルアミノ、ジヒドロキシヘキシルアミノ、トリヒドロキシブチルアミノ、トリヒドロキシペンチルアミノ、トリヒドロキシヘキシルアミノ、テトラヒドロキシペンチルアミノ、または、テトラヒドロキシヘキシルアミノであり得、好適には、ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）アミノである。

[0045] 「Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ」は、１個の上記ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）および１個の上記C_1－C_6アルキルで置換されたアミノを示し、例えば、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシメチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシプロピルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシブチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシペンチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシヘキシルアミノ、Ｎ－エチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ、Ｎ－プロピル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ、Ｎ－ブチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ、Ｎ－ペンチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノ、または、Ｎ－ヘキシル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノであり得、好適には、Ｎ－（C_1－C_4アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_4アルキル）アミノであり、より好適には、Ｎ－（C_1－C_2アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_2アルキル）アミノであり、最も好適には、Ｎ－メチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアミノである。

[0046] 「（C_1－C_6アルキル）カルボニルアミノ」は、カルボニルアミノ（－ＣＯＮＨ－）の炭素原子が１個の上記C_1－C_6アルキルで置換された基を示し、例えば、メチルカルボニルアミノ（アセチルアミノ）、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、または、ヘキシルカルボニルアミノであり得、好適には、（C_1－C_4アルキル）カルボニルアミノであり、より好適には、（C_1－C_2アルキル）カルボニルアミノである。

[0047] 「（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル」は、１個の上記C_1－C_6アルコキシで置換されたカルボニル（－ＣＯ－）を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、または、ヘキシルオキシカルボニルであり得、好適には、（C_1－C_4アルコキシ）カルボニルであり、より好適には、（C_1－C_2アルコキシ）カルボニルである。置換基群αにおける（C_1－C_6アルコキシ）カルボニルは、好適には、（C_1－C_4アルコキシ）カルボニルであり、より好適には、（C_1－C_2アルコキシ）カルボニルであり、最も好適には、エトキシカルボニルである。

[0048] 「（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル」は、１個の上記C_1－C_6アルキルアミノで置換されたカルボニル（－ＣＯ－）を示し、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、または、ヘキシルアミノカルボニルであり得、好適には、（C_1－C_4アルキルアミノ）カルボニルであり、より好適には、（C_1－C_2アルキルアミノ）カルボニルであり、最も好適には、メチルアミノカルボニルである。

[0049] 「ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル」は、１個の上記ジ（C_1－C_6アルキル）アミノで置換されたカルボニル（－ＣＯ－）を示し、例えば、ジメチルアミノカルボニル、（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）カルボニル、（Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ）カルボニル、（Ｎ－ブチル－Ｎ－メチルアミノ）カルボニル、（Ｎ－メチル－Ｎ－ペンチルアミノ）カルボニル、（Ｎ－ヘキシル－Ｎ

ーメチルアミノ）カルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、または、ジヘキシルアミノカルボニルであり得、好適には、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノカルボニルであり、より好適には、ジ（C_1－C_2アルキル）アミノカルボニルであり、最も好適には、ジメチルアミノカルボニルである。

[0050] 「ハロゲノ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、または、ヨードであり得、好適には、フルオロ、クロロ、または、ブロモである。

[0051] 「５または６員芳香族ヘテロシクリル」は、窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される１乃至４個の原子を含有する５または６員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、または、ピラジニルであり得、好適には、５または６員含窒素芳香族ヘテロシクリルであり、より好適には、５員含窒素芳香族ヘテロシクリルであり、最も好適には、オキサジアゾリルである。

[0052] 「５または６員飽和ヘテロシクリル」は、窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される１乃至３個の原子を含有する５または６員飽和複素環基を示し、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、チオキサニル、ジチアニル、トリオキサニル、または、トリチアニルであり得、好適には、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルであり、より好適には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、または、チオモルホリニルである。５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルにおいて、好適には、その窒素原子が式（I）におけるピリミジニル基に結合する。

[0053] 「５または６員飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_6アルキル）」は、１個の上記

５または６員飽和ヘテロシクリルで置換された上記C_1－C_6アルキルを示し、例えば、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、または、チオモルホリニルメチルであり得、好適には、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_4アルキル）であり、より好適には、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_2アルキル）である。

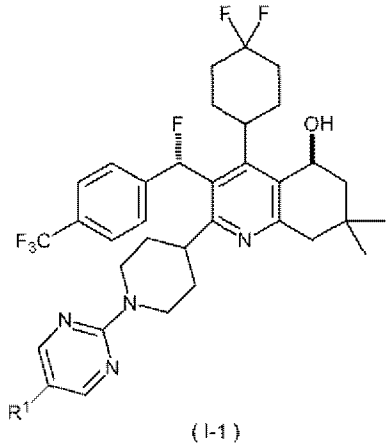
[0054] 「５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ」は、１個の上記５または６員飽和ヘテロシクリルで置換されたヒドロキシを示し、例えば、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、モルホリニルオキシ、または、チオモルホリニルオキシであり得、好適には、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルオキシであり、より好適には、ピロリジニルオキシ、または、ピペリジニルオキシである。５または６員飽和ヘテロシクリルオキシにおいて、ヘテロシクリル部分のヘテロ原子とオキシ部分の酸素原子は、直接結合しない。

[0055] 「５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル」は、１個の上記５または６員飽和ヘテロシクリルで置換されたカルボニル（－ＣＯ－）を示し、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、または、チオモルホリニルカルボニルであり得、好適には、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルカルボニルであり、最も好適には、モルホリニルカルボニルである。５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルカルボニルにおいて、好適には、含窒素飽和ヘテロシクリル部分の窒素原子がカルボニル部分に結合する。

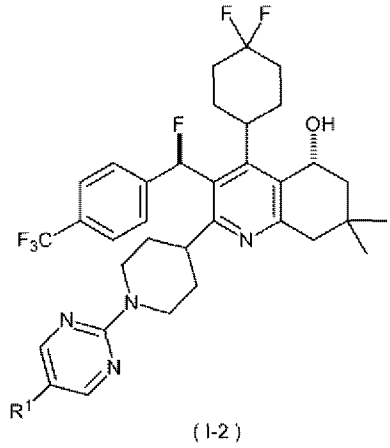
[0056] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩が１個以上の不斉中心、炭素－炭素二重結合、軸不斉等を有する場合、光学異性体（エナンチオマー、および、ジアステレオマーを含む）、幾何異性体、互変異性体、および、回転異性体が存在し得、これら異性体およびそれらの混合物は、式（I）のような単一の式で記載される。本発明は、これらの各異性体および任意の割合のそれらの混合物（ラセミ体を含む）を包含する。

[0057] 本発明における一般式（I）を有する化合物は、式（I－１）、（I－２）、（I－３）もしくは（I－４）を有する化合物、または、それらの混合物（ラセミ体およびジアステレオマー混合物を含む）を包含し、好適には、式（I－１）もしくは（I－２）を有する化合物、または、それらの混合物（ラセミ体を含む）であり、より好適には、式（I－１）を有する化合物である。

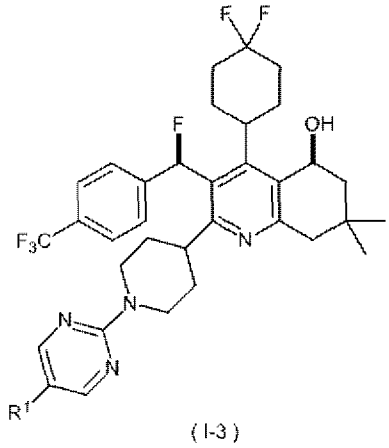
[0058] [化4]



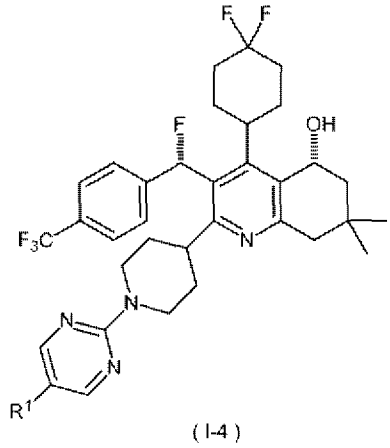
(I-1)



(I-2)



(I-3)



(I-4)

[0059] 式（I－１）を有する化合物は、一定量の式（I－２）、（I－３）もしくは（I－４）を有する化合物を含有し得る。本発明における「式（I－１）を有する化合物」は、「一定量の式（I－２）、（I－３）もしくは（I－４）を有する化合物を含有する式（I－１）を有する化合物」を包含し、好適には、「一定量の式（I－２）を有する化合物を含有する式（I－１）を有する化合物」、「一定量の式（I－３）を有する化合物を含有する式（I－１）を有する化合物」、および、「一定量の式（I－４）を有する化合物を含有する式（I

－１）を有する化合物」を包含する。式（Ｉ－１）を有する化合物における式（Ｉ－２）、（Ｉ－３）もしくは（Ｉ－４）を有する化合物のそれぞれの含有率は、例えば、５％以下であり、好適には、３％以下であり、より好適には、１％以下であり、さらに好適には、０．５％以下であり、さらにより好適には、０．３％以下であり、特に好適には、０．１％以下であり、最も好適には、０．０５％以下である。上記式（Ｉ－２）、（Ｉ－３）もしくは（Ｉ－４）を有する化合物のそれぞれの含有率は、例えば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）におけるピーク面積比、または、重量比により、好適には、ＨＰＬＣにおけるピーク面積比により計算され得る。

[0060] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物は、酸付加塩を形成することができ、それらの酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、フタル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸塩、４－エチルベンゼンスルホン酸塩、または、ナフタレンスルホン酸塩であり得る。それらの酸付加塩は、本発明の薬理上許容される塩に包含される。本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物は、任意の割合の酸と酸付加塩を形成することができ、その各々（例えば、一塩酸塩、または、二塩酸塩等）、または、それらの混合物は、本発明に包含される。

[0061] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物は、酸性基を有する場合、塩基付加塩を形成することができ、それらの塩基付加塩は、例えば、金属塩、無機アミン塩、有機アミン塩、または、アミノ酸塩であり得る。金属塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；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；鉄塩；亜鉛塩；銅塩；ニッケル塩；または、コバルト塩であり得る。無機アミン塩は、例えば、アンモニウム塩であり得る。有機アミン塩は、例えば、モルホリン塩、グルコサミン塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩

、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、ピペラジン塩、または、テトラメチルアンモニウム塩であり得る。アミノ酸塩は、例えば、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、または、アスパラギン酸塩であり得る。それらの塩基付加塩は、本発明の薬理上許容される塩に包含される。

[0062] 本発明の一般式（I）を有する化合物の酸付加塩または塩基付加塩は、例えば、以下の方法で製造され得る。

（i）本発明の一般式（I）を有する化合物を溶媒（例えば、ジクロロメタン、アセトン、または、酢酸エチルなど）に溶解する；

（ii）反応溶液に酸または塩基を加え、反応混合物を撹拌する；

（iii）必要に応じて、反応混合物の加温および冷却、溶媒の留去、貧溶媒の添加、または、目的とする塩化合物の種結晶の添加を行う；および、

（iv）析出した固体を濾取する。

[0063] 本発明の一般式（I）を有する化合物は、ヒドロキシ基またはカルボキシ基のようなエステル基を形成し得る基を有する場合、薬理上許容されるエステルへ変換することができ、この薬理上許容されるエステルは、本発明に包含される。一般式（I）を有する化合物の薬理上許容されるエステルは、一般式（I）を有する化合物のプロドラッグとなり得、温血動物の生体内に投与された際に代謝過程（例えば、加水分解）で分解され、一般式（I）を有する化合物を生成し得る。

[0064] ヒドロキシ基とエステル基を形成し得る基は、例えば、脂肪族アシル［例えば、（C_1－C_{20}アルキル）カルボニル］、芳香族アシル、または、アルコキシカルボニル［例えば、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル］であり得る。カルボキシ基とエステル基を形成し得る基は、例えば、脂肪族アルキル［例えば、C_1－C_6アルキル］、アルキルカルボニルオキシアルキル［例えば、（C_1－C_6アルキル）カルボニルオキシ－（C_1－C_6アルキル）］、シクロアルキルカルボニルオキシアルキル［例えば、（C_3－C_8シクロアルキル）カルボニルオキシ－（C_1－C_6アルキル）］、アルコキシカルボニルオキシアルキル［例えば、（C_1

－C_6アルコキシ)カルボニルオキシ－(C_1－C_6アルキル)］、または、シクロアルキルオキシカルボニルオキシアルキル［例えば、(C_3－C_8シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ－(C_1－C_6アルキル)］であり得る。

[0065] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、水和物、または、溶媒和物を形成することができ、その各々またはそれらの混合物は、本発明に包含される。

[0066] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、それを構成する１個以上の原子が非天然の比率で同位体原子に置換された同位体化合物を形成することができる。同位体原子は、放射性または非放射性であり得、例えば、重水素（^{2}Ｈ；Ｄ）、トリチウム（^{3}Ｈ；Ｔ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）などである。放射性または非放射性の同位体化合物は、疾患の治療または予防のための医薬、研究用試薬（例えば、アッセイ用試薬）、診断薬（例えば、画像診断薬）などとして使用され得る。本発明は、放射性または非放射性の同位体化合物を包含する。

[0067] 本発明において、「脂質異常症」（dyslipidemia）は、高脂血症（hyperlipidemia）を包含する。「動脈硬化症」は、（i）喫煙、遺伝のような種々の要因（複合的な要因を含む）に起因する動脈硬化症；および、（ii）脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、脂質関連疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、または、高血圧症のような動脈硬化症を引き起こし得る疾患に起因する動脈硬化症を包含し、例えば、アテローム性動脈硬化症、細動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、および、粥状動脈硬化症を包含する。「動脈硬化性心疾患」は、動脈硬化症が一つの原因となって発症する心血管性疾患を示す。「冠状動脈性心疾患」は、動脈硬化症または他の疾患が一つの原因となって発症する心血管性疾患を示し、例えば、心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、または、血管形成性再狭窄を包含する。「脳血管疾患」は、例えば、脳卒中、または、脳梗塞を包含する。「末梢血管疾患」は、例えば、糖尿病血管合併症を包含する。

[0068] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、上

記または下記に示された具体的な疾患のほか、(i)ＨＤＬコレステロールの血中濃度の低下により引き起こされる疾患、（ii）ＬＤＬコレステロールの血中濃度の上昇により引き起こされる疾患、および、（iii）ＣＥＴＰ活性の阻害により治療もしくは予防され得る疾患、の治療もしくは予防に限定なく適用され得る。

[0069] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩が医薬として用いられる場合には、その目的に応じて他の薬剤と組み合わせて医薬組成物を形成することができる。当該医薬組成物は、（i）本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する製剤、および、他の薬剤を有効成分として含有する製剤の組合せ；または、（ii）本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩、および、他の薬剤の両方を有効成分として含有する単一の製剤（配合剤）であり得、好適には、配合剤である。

[0070] 当該医薬組成物は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができる。当該医薬組成物を、時間を置いて別々に投与する場合、その投与形態は、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はない。一方の有効成分を投与してから他方の有効成分を投与するまでの時間は特に限定はなく、先に投与した有効成分の作用が持続している時間内に他方の有効成分を投与することが好ましい。

[0071] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩と組み合わせて使用され得る他の薬剤は、その目的に応じた効果を有するものであれば特に限定はない。

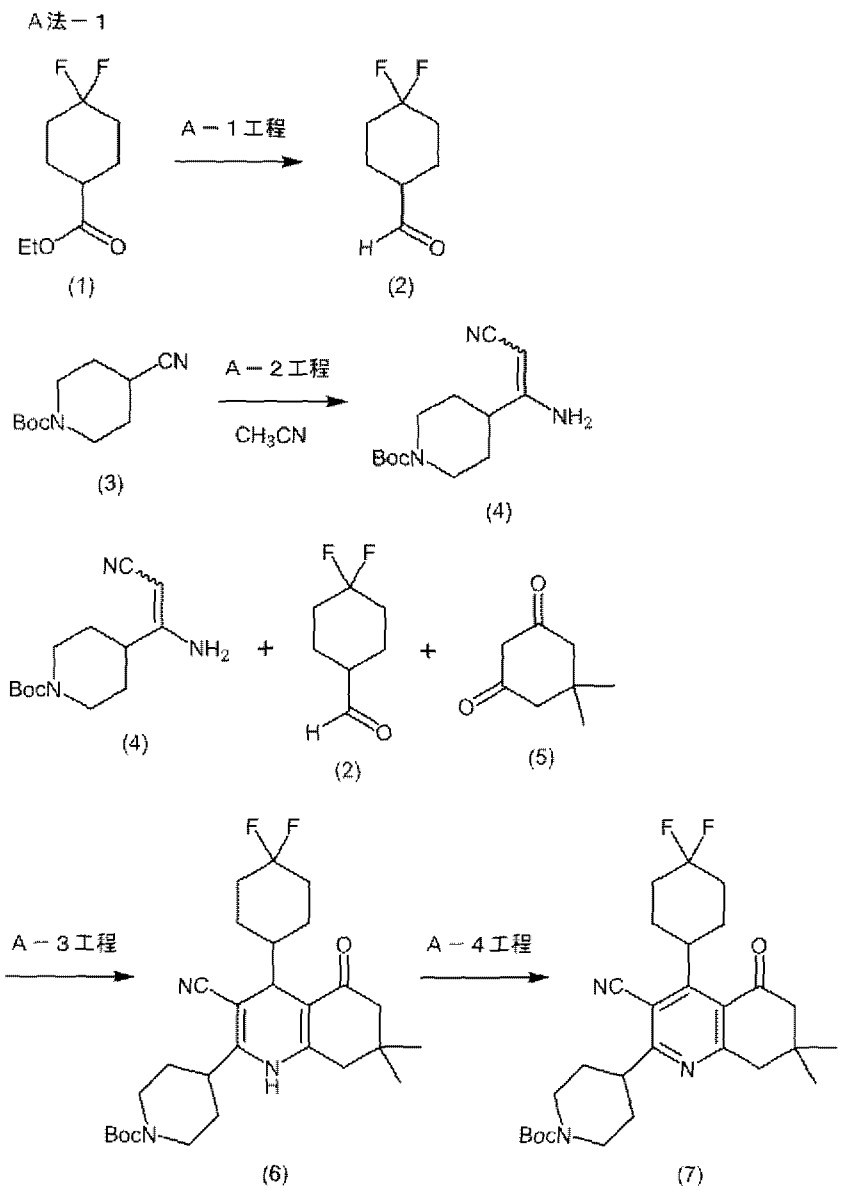
[0072] 本発明における一般式（I）、（I－１）、（I－２）、（I－３）、もしくは、（I－４）を有する化合物（実施例化合物を含む）、および、それらを合成するための中間体（実施例の中間体、または、参考例化合物を含む）の命名は、テトラヒドロキノリン構造を中心骨格とする統一された命名法、または、ＩＵＰＡＣ命名法にしたがって行われ得る。両命名法にしたがう化合物名称が異なる場合もあり得るが、いずれの化合物名称も記載された化学構造

式により特定される化合物を正しく表す。

[0073]

本発明の一般式（I）を有する化合物［以下、化合物（I）ともいう；他の式についても同様である］は、以下のＡ法（Ａ法－１、２、３、および、４）、Ｂ法（Ｂ法－１および２）、Ｃ法、Ｄ法、Ｅ法、または、Ｆ法にしたがって製造することができる。

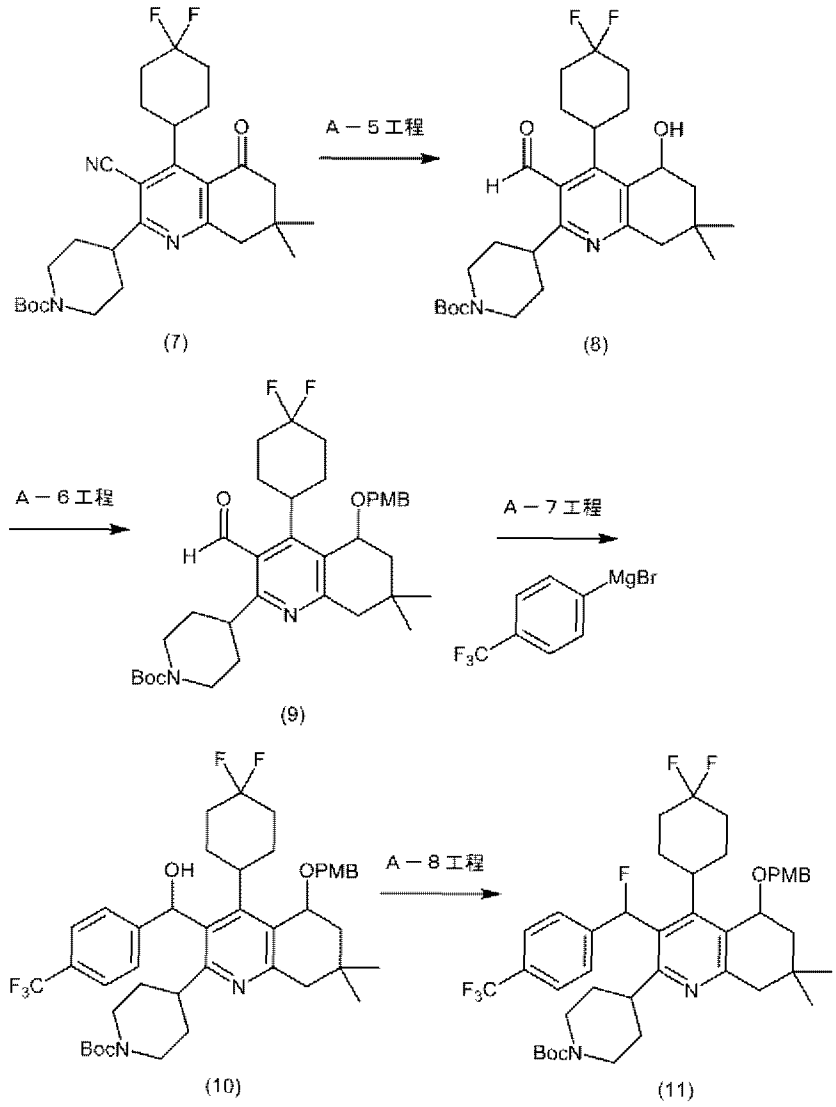
[0074] [化5]



[0075]

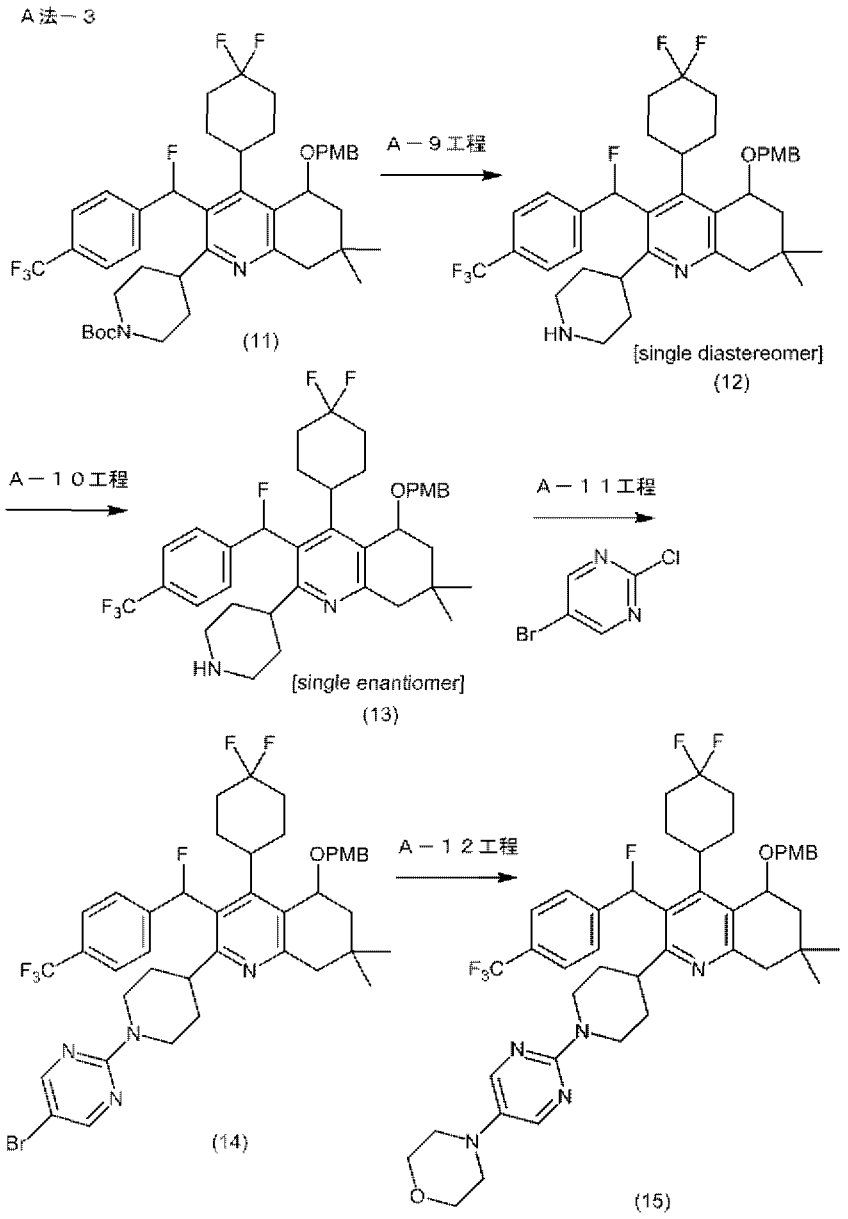
[化6]

A法－2



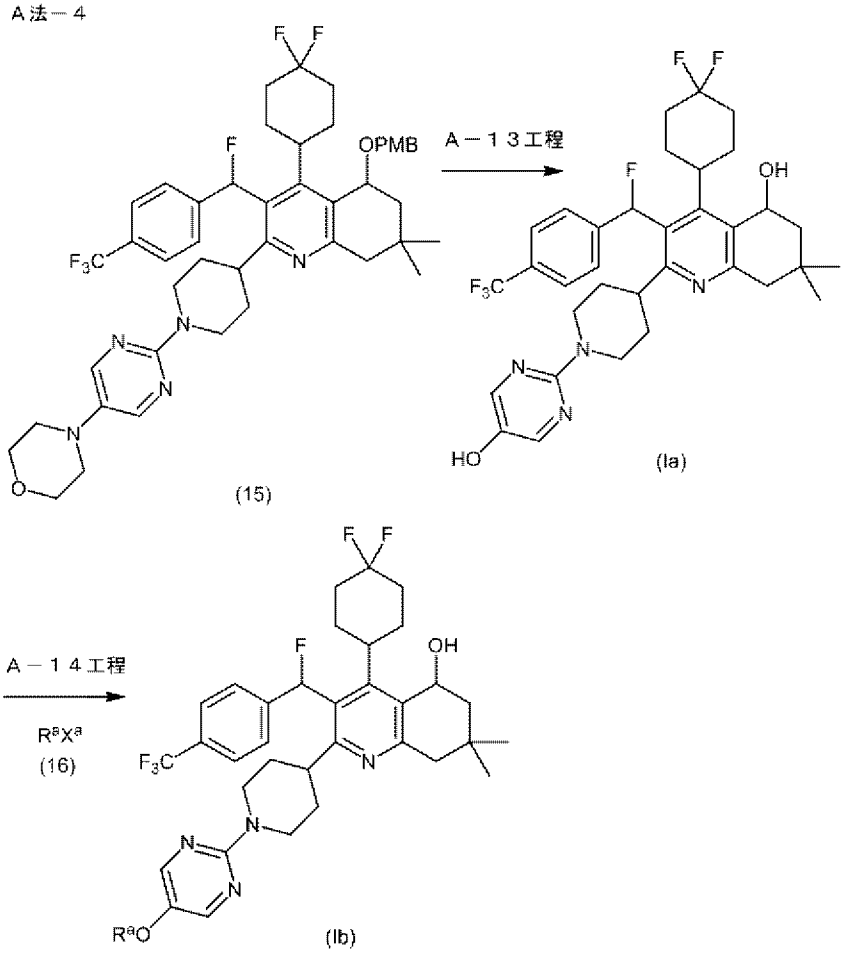
[0076]

[化7]


A法－3
A－9工程
A－10工程
A－11工程
A－12工程
(11)
(12)
[single diastereomer]
(13)
[single enantiomer]
(14)
(15)

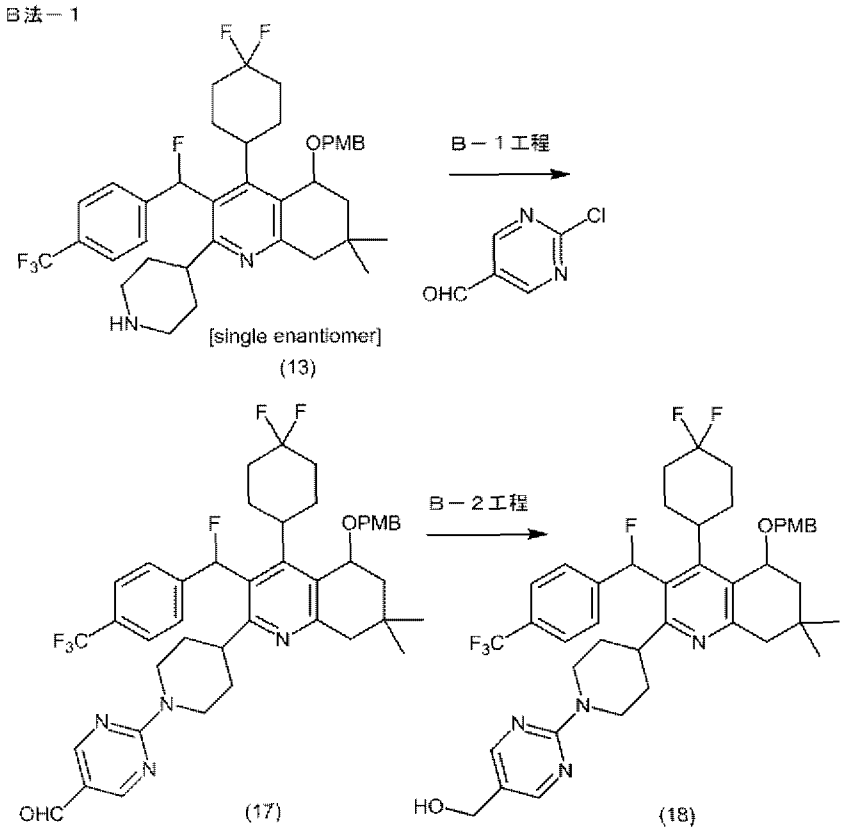
[0077]

[化8]



[0078]

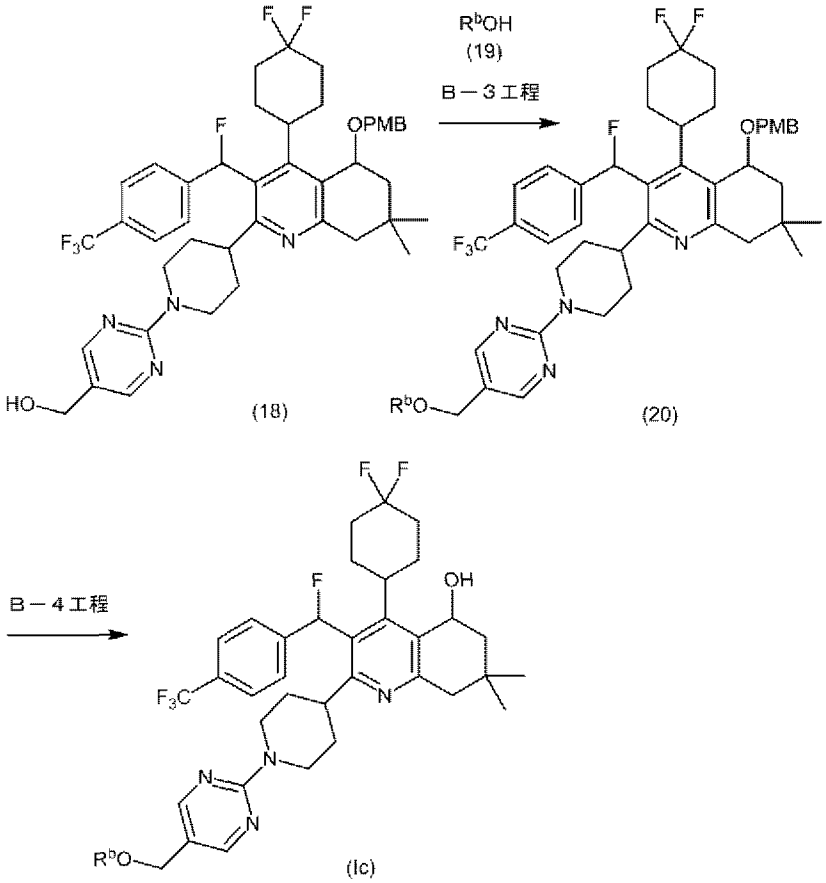
[化9]


B法－1
F
F
F
OPMB
F3C
HN
[single enantiomer]
(13)
B－1工程
N
Cl
N
OHC
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
OHC
(17)
B－2工程
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
HO
(18)

[0079]

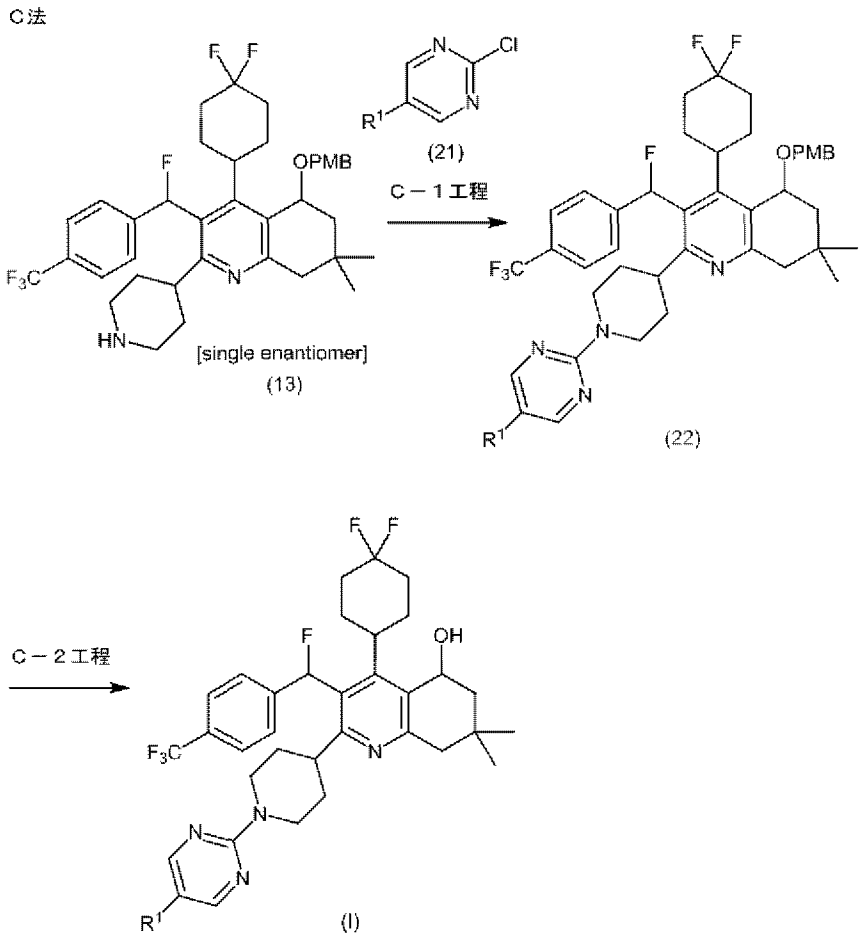
[化10]

B法－2


F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
HO
(18)
RbOH
(19)
B－3工程
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
RbO
(20)
B－4工程
F
F
F
OH
F3C
N
N
N
N
RbO
(Ic)

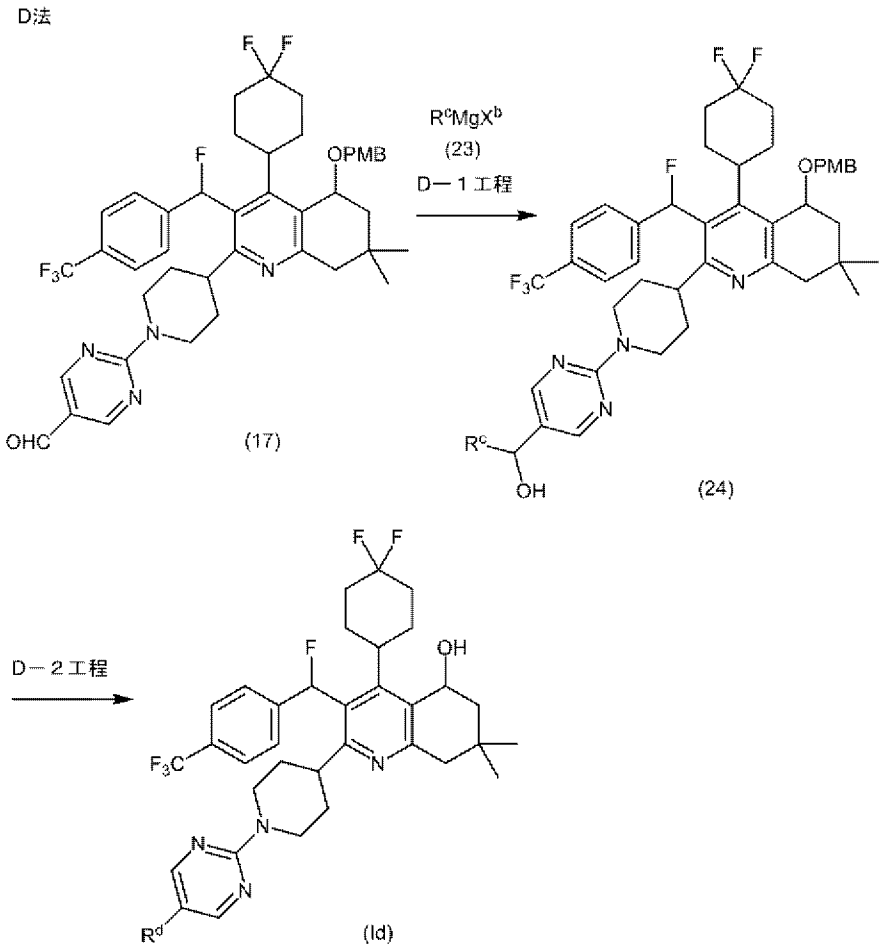
[0080]

[化11]


C法
F
F
F
OPMB
F3C
HN
[single enantiomer]
(13)
N
Cl
R1
(21)
C－1工程
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
R1
(22)
C－2工程
F
F
F
OH
F3C
N
N
N
N
R1
(I)

[0081]

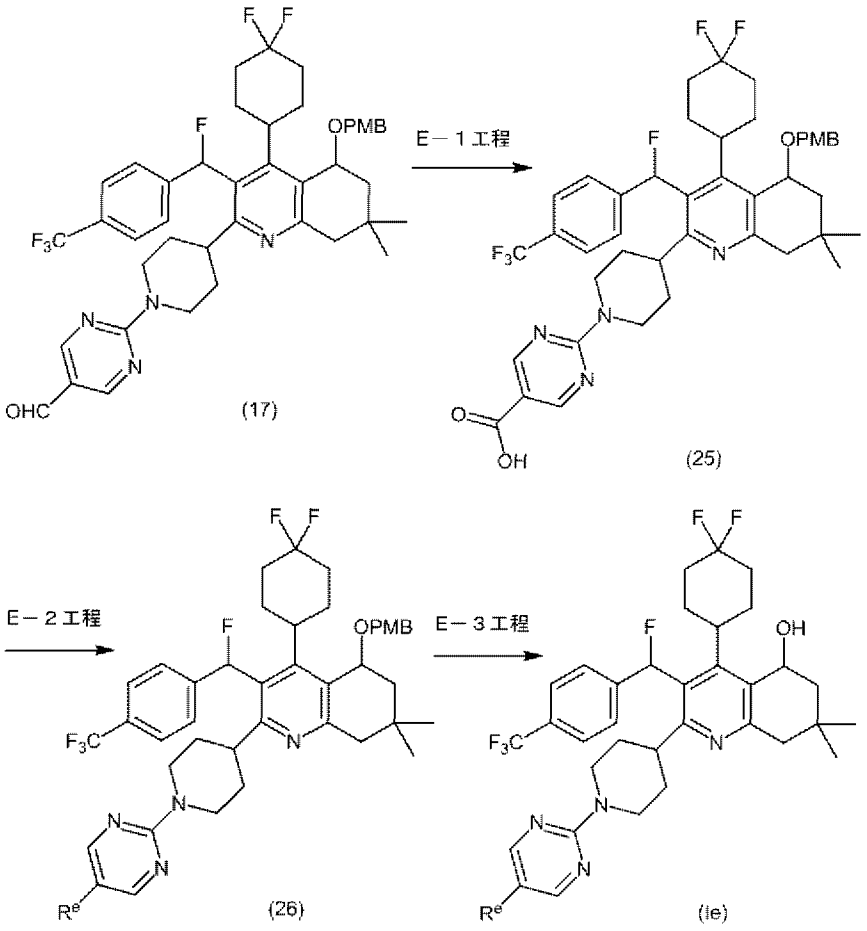
[化12]


D法
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
OHC
(17)
RcMgXb
(23)
D－1工程
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
Rc
OH
(24)
D－2工程
F
F
F
OH
F3C
N
N
N
Rd
(Id)

[0082]

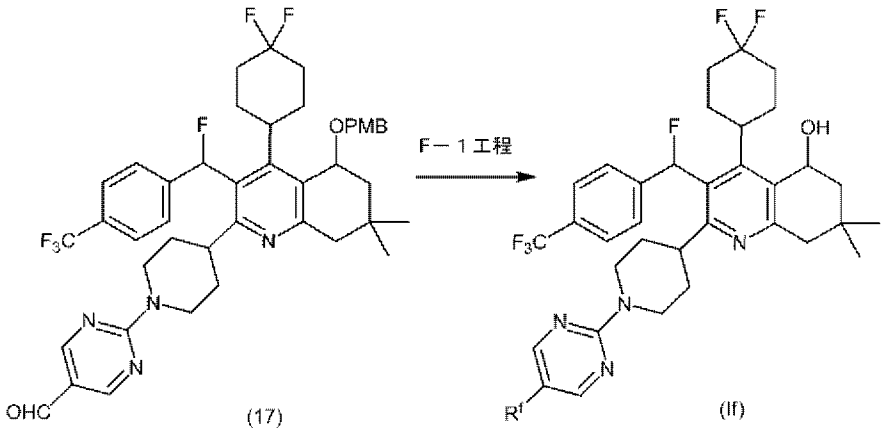
[化13]

E法



[0083] [化14]

F法



[0084] 上記Ａ乃至Ｆ法の化合物の構造式において、R^1は、式（I）におけるものと

同意義を示し、R^aは、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニル－(C_1－C_6アルキル)基、カルボキシ(C_1－C_6アルキル)基、または、ハロゲノ(C_1－C_6アルキル)基を示し、式R^aO－を有する基は、R^1において定義されたC_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルコキシ)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニル－(C_1－C_6アルコキシ)基、カルボキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、または、ハロゲノ(C_1－C_6アルコキシ)基を示し、R^bは、C_1－C_6アルキル基を示し、式R^bOCH_2－を有する基は、R^1において定義された(C_1－C_6アルコキシ)－(C_1－C_6アルキル)基に包含される(C_1－C_6アルコキシ)メチル基を示し、R^cは、C_1－C_5アルキル基を示し、R^dは、R^1において定義されたC_1－C_6アルキル基、または、C_2－C_6アルケニル基を示し、R^eは、R^1において定義された(C_1－C_6アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C_1－C_6アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基、または、置換５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基を示し、R^fは、(C_1－C_6アルキル)アミノメチル基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノメチル基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ］メチル基、(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノメチル基、または、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ］メチル基を示し［上記R^fにおける各基は、R^1において定義された(C_1－C_6アルキル)アミノ－(C_1－C_6アルキル)基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ－(C_1－C_6アルキル)基、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ］－(C_1－C_6アルキル)基、(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ－(C_1－C_6アルキル)基、または、［N－(C_1－C_6アルキル)－N－(C_1－C_6アルキル)スルホニルアミノ］－(C_1－C_6アルキル)基にそれぞれ包含される］、X^aは、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、または、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基を示し、X^bは、クロロ基、ブロモ基、または、

ヨード基を示し、Bocは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を示し、PMBは、ｐ－メトキシベンジル基を示す。

[0085] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、もしくは、ペンタフルオロプロピオン酸のような有機酸；ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、もしくは、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸；および、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、リン酸、硫酸、もしくは、硝酸のような無機酸からなる。

[0086] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、もしくは、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、もしくは、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、もしくは、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、もしくは、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、もしくは、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、もしくは、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、もしくは、カリウムtert－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、もしくは、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなアルカリ金属シリルアミド；ｎ－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、もしくは、tert－ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；および、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、４－ピロリジノピリジン、キノリン、Ｎ，

Ｎ－ジメチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ[４，３，０]ノナー５－エン（ＤＢＮ）、１，４－ジアザビシクロ[２，２，２]オクタン（ＤＡＢＣＯ）、もしくは、１，８－ジアザビシクロ[５，４，０]ウンデカー７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミンからなる。

[0087] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料を一部溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ヘキサン（例えば、ｎ－ヘキサン）、ペンタン（例えば、ｎ－ペンタン）、ヘプタン（例えば、ｎ－ヘプタン）、石油エーテル、もしくは、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン、もしくは、エチルベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、もしくは、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン、もしくは、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、もしくは、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、もしくは、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、もしくは、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、もしくは、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール（tert－ブタノール）、もしくは、１，２－プロパンジオールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルイミダゾロン、もしくは、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；水；および、これらの混合物からなる。

[0088] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、または、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、または、反応温度等により異なる。

[0089] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、有機化学の分野で周知の方法にしたがって反応混合物から単離され得る。目的化合物は、例えば、（i）必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、（ii）反応混合物に水および水と混和しない溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、または、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、（iii）有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、（iv）溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じ、有機化学の分野で周知の方法（例えば、再結晶、再沈澱、または、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等）によりさらに精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0090] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程の反応において、出発原料となる化合物が、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入および導入した保護基の除去を行なってもよい。そのような保護基は、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入反応、および、当該保護基の除去反応は、有機化学の分野で周知の方法（例えば、上記文献に記載された方法）にしたがって行うことができる。

[0091] 下記Ａ乃至Ｆ法の各工程（Ａ法においてはＡ－５からＡ－１４工程）において、カラムクロマトグラフィー、または、晶析法等により、２種ジアステレオマーの混合物（４種エナンチオマーの混合物）から単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離が行われ得、光学活性カラムクロマトグラフィー、または、光学活性化合物（例えば、光学活性カルボン酸化合物、または、光学

活性アミン化合物）を用いた分別結晶法等により、単一ジアステレオマー（ラセミ体）から単一エナンチオマーの分離が行われ得る。また、任意の工程において、光学活性カラムクロマトグラフィーにより、２種ジアステレオマーの混合物（４種エナンチオマーの混合物）から単一エナンチオマーの分離が行われ得る。

[0092] 下記Ａ乃至Ｆ法において示された例では、Ａ－７工程において２種ジアステレオマーの混合物から単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離、Ａ－１０工程において単一ジアステレオマー（ラセミ体）から単一エナンチオマーの分離が行われる。化合物（１０）、（１１）、および、（１２）は、それぞれ参考例７、８、および、９に示される単一ジアステレオマー（ラセミ体）であり、化合物（１３）は、参考例１０に示される単一エナンチオマーである。また、化合物（１３）から製造される化合物（１４）、（１５）、（１７）、（１８）、（２０）、（２２）、(２４)、(２５)、(２６)、(Ia)、（Ib）、（Ic）、(Id)、(Ie)、(If)、および、（I）は、単一エナンチオマーである。

[0093] 単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離、および、単一エナンチオマーの分離は、上記例に限定されず、それぞれＡ乃至Ｆ法の任意の工程（同一または異なる工程）で行われ得る。例えば、Ａ－７工程において単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離が行われない場合、Ａ－８からＡ－９工程、Ａ－１１からＡ－１４工程、Ｂ－１からＢ－４工程、Ｃ－１からＣ－２工程、Ｄ－１からＤ－２工程、Ｅ－１からＥ－３工程、または、Ｆ－１工程は、それぞれ２種ジアステレオマーの混合物を原料として用いて行われ得る。上記工程のいずれかにおいて単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離が行われた場合、それ以降の工程は、それぞれ単一ジアステレオマー（ラセミ体）を原料として用いて行われ得る。上記工程のいずれかにおいてさらに単一エナンチオマーの分離が行われた場合、それ以降の工程は、それぞれ単一エナンチオマーを原料として用いて行われ得、単一エナンチオマーの化合物（I）［好適には、化合物（I－１）］が得られる。上記工程のいずれかにおいて単一

ジアステレオマー（ラセミ体）の分離のみが行われた場合、単一ジアステレオマー（ラセミ体）の化合物（I）が得られ、さらに単一エナンチオマーの分離が行われることにより、単一エナンチオマーの化合物（I）［好適には、化合物（I－１）］が得られる。上記工程のいずれにおいても単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離、および、単一エナンチオマーの分離が行われない場合、２種ジアステレオマーの混合物の化合物（I）が得られ、単一ジアステレオマー（ラセミ体）の分離および単一エナンチオマーの分離が行われることにより、単一エナンチオマーの化合物（I）［好適には、化合物（I－１）］が得られる。

[0094]

以下にＡ乃至Ｆ法の各工程の反応を説明する。

[0095]

（Ａ法）

Ａ法は、化合物（I）に包含される化合物（Ia）および（Ib）を製造する方法である。

（Ａ－１工程）

Ａ－１工程は、化合物（１）を還元して、化合物（２）を製造する工程である。化合物（１）は、公知である。

[0096] 使用される還元剤は、アルコキシカルボニル基のホルミル基への還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。

[0097] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0098] 反応温度は、好適には、－１００乃至０℃である。

[0099] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

（Ａ－２工程）

Ａ－２工程は、化合物（３）を塩基の存在下にてアセトニトリルと反応させて、化合物（４）を製造する工程である。化合物（３）は、公知である。

[0100] 化合物（３）におけるアミノ基の保護基として、tertーブトシキカルボニル基の代わりに有機化学の分野で周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

[0101] 使用される塩基は、好適には、リチウムアルキルアミドであり、より好適には、リチウムジイソプロピルアミドである。

[0102] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、または、これらの混合物であり、より好適には、ｎーヘプタン、エチルベンゼン、テトラヒドロフラン、または、これらの混合物である。

[0103] 反応温度は、好適には、－７８乃至５０℃である。

[0104] 反応時間は、好適には、３０分間乃至４８時間である。

（Ａ－３工程）

Ａ－３工程は、化合物（２）および（４）を反応させ、次いで化合物（５）を反応させて、化合物（６）を製造する工程である。化合物（５）は、公知である。Ａ－３工程において、過剰量の化合物（５）を用いることができる。

[0105] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0106] 反応温度は、好適には、５０乃至１５０℃である。

[0107] 反応時間は、好適には、３０分間乃至４８時間である。

（Ａ－４工程）

Ａ－４工程は、化合物（６）を酸化して、化合物（７）を製造する工程である。

[0108] 使用される酸化剤は、ジヒドロピリジル基のピリジル基への酸化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（DDQ）である。

[0109] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0110] 反応温度は、好適には、０乃至５０℃である。

[0111] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

（Ａ－５工程）

Ａ－５工程は、化合物（７）を還元して、化合物（８）を製造する工程である。

[0112] 使用される還元剤は、シアノ基のホルミル基への還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。

[0113] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0114] 反応温度は、好適には、－１００乃至０℃である。

[0115] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

（Ａ－６工程）

Ａ－６工程は、化合物（８）を塩基の存在下にてｐ－メトキシベンジルブロミドと反応させて、化合物（９）を製造する工程である。

[0116] 使用される塩基は、ヒドロキシ基のアルキル化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、アルカリ金属水素化物であり、より好適には、水素化ナトリウムである。

[0117] 使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

[0118] 反応温度は、好適には、－５０乃至５０℃である。

[0119] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

[0120] Ａ－６工程において、ヒドロキシ基の保護基として、ｐ－メトキシベンジル基の代わりに有機化学の分野で周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

（Ａ－７工程）

Ａ－７工程は、化合物（９）を４－トリフルオロメチルフェニルマグネシ

ウムブロミドと反応させて、化合物（１０）を製造する工程である。４－トリフルオロメチルフェニルマグネシウムブロミドは、４－トリフルオロメチルフェニルブロミドおよびマグネシウムから有機化学の分野で周知の方法により製造することができる。

[0121] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0122] 反応温度は、好適には、－２０乃至５０℃である。

[0123] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

[0124] Ａ－７工程において、化合物（１０）は、２個の不斉炭素原子（ヒドロキシ基またはｐ－メトキシベンジルオキシ基が結合する炭素原子）を有し、立体異性体の混合物（４種の光学異性体の混合物、すなわちジアステレオマーの混合物）として得られ得る。Ａ－７工程において得られるジアステレオマー混合物は、当該混合物の性状に応じて、単一のジアステレオマー化合物に分離され得る。この分離は、有機化学の分野で周知の方法（例えば、カラムクロマトグラフィーによる分割、または、ジアスレテオマー混合物の分別結晶）により行うことができる。分離された各ジアステレオマー化合物（エナンチオマーの混合物）は、当該化合物の性状に応じて、単一のエナンチオマー化合物に分離され得る。この分離は、有機化学の分野で周知の方法（例えば、カラムクロマトグラフィーによる光学分割、または、ジアステレオマー塩の形成による分別結晶）により行うことができる。Ａ－７工程において、化合物（９）における２個の保護基としてｐ－メトキシベンジルオキシ基およびtert－ブトキシカルボニル基以外の保護基を用いて得られる化合物についても同様である。また、Ａ－８工程において得られる化合物（１１）についても同様である。

（Ａ－８工程）

Ａ－８工程は、化合物（１０）をフッ素化試薬と反応させて、化合物（１１）を製造する工程である。

[0125] 使用されるフッ素化試薬は、ヒドロキシ基のフッ素化反応に使用され得る

ものであれば限定はなく、好適には、ビス（メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド［Deoxo-Fluor（商品名）］である。

[0126] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0127] 反応温度は、好適には、－１００乃至０℃である。

[0128] 反応時間は、好適には、３０分間乃至２４時間である。

（Ａ－９工程）

Ａ－９工程は、化合物（１１）を臭化亜鉛と反応させて、化合物（１２）を製造する工程である。

[0129] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0130] 反応温度は、好適には、０乃至５０℃である。

[0131] 反応時間は、好適には、１時間乃至５日間である。

[0132] Ａ－９工程において得られるジアステレオマー混合物は、単一のジアステレオマー化合物に分離することができ、化合物（１２）は、単一のジアステレオマー化合物として得られる。

[0133] Ａ－９工程におけるtert－ブトキシカルボニル基の除去反応は、有機化学の分野で周知の方法によって行うこともできる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

（Ａ－１０工程）

Ａ－１０工程は、化合物（１２）を光学活性カラムクロマトグラフィーによる光学分割に付し、単一のエナンチオマーである化合物（１３）を得る工程である。

[0134] 使用される光学活性カラムおよび分割条件は、化合物（１２）の光学分割を達成し得るものであれば限定はなく、好適には、参考例１０に示されたものである。

（Ａ－１１工程）

Ａ－１１工程は、化合物（１３）を塩基の存在下にて５－ブロモ－２－クロロピリミジンと反応させて、化合物（１４）を製造する工程である。

[0135] 使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、より好適には、ジイソプロピルエチルアミン、または、１，８－ジアザビシクロ[５，４，０]ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。

[0136] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、または、アミド類であり、より好適には、１，４－ジオキサンである。

[0137] 反応温度は、好適には、２０乃至１５０℃である。

[0138] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

（Ａ－１２工程）

Ａ－１２工程は、化合物（１４）をパラジウム触媒、リン試薬、および、塩基の存在下にてモルホリンと反応させて、化合物（１５）を製造する工程である。

[0139] 使用されるパラジウム触媒は、芳香族環上でのアミノ化反応に使用され得るものであれば限定はなく、例えば、J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Centuty, 2004年, John Wiley & Sons, Inc 等に記載されたパラジウム触媒であり得る。使用されるパラジウム触媒は、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(０)、塩化パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、または、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)であり、より好適には、酢酸パラジウム(II)である。

[0140] 使用されるリン試薬は、芳香族環上でのアミノ化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、２－(ジ－tert－ブチルホスフィノ)ビフェニル、２－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、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、シクロヘキシルホスフィン、１，２，３，４，５－ペンタフェニル－１’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセ

ン、または、２－(ジフェニルホスフィノ)－２’－(Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ)ビフェニルであり、より好適には、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルである。

[0141] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、より好適には、ナトリウムtert－ブトキシドである。

[0142] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、トルエン、２－メチル－２－プロパノール、または、これらの混合物である。

[0143] 反応温度は、好適には、２０乃至１５０℃である。

[0144] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

[0145] Ａ－１２工程において、モルホリンの代わりにモルホリン以外の置換されてもよい５または６員含窒素飽和環状アミンを用いてアミノ化反応を行うことができる。このアミノ化反応で使用されるパラジウム触媒は、好適には、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(０)であり、マイクロ波照射下にて攪拌することが好適である。上記反応で得られた化合物のｐ－メトキシベンジル基をＢ－４工程と同様の方法にしたがって除去することにより、化合物（Ｉ）においてR[1]が置換されてもよい５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基であり、当該窒素原子がピリミジンの５位に結合する化合物を製造することができる。

[0146] Ａ－１２工程において、モルホリンの代わりに式$R^{g}B(OH)_2$（式中、R^{g}は、R^{1}において定義されたC_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、５または６員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基を示す）を有する化合物、または、そのボロン酸エステルを用いて、炭素－炭素カップリング反応を行うことができる。この炭素－炭素カップリング反応で使用されるパラジウム触媒は、好適には、酢酸パラジウム(II)である。上記反応で得られた化合物のｐ－メトキシベンジル基をＢ－４工程と同様の方法にしたがって除去することにより、化合物（Ｉ）においてR[1]がR^{g}である化合物を製造すること

ができる。

（Ａ－１３工程）

Ａ－１３工程は、化合物（１５）を酸で処理して、化合物（Ia）を製造する工程である。

[0147] 使用される酸は、好適には、無機酸であり、より好適には、塩酸である。

[0148] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、１，４－ジオキサン、メタノール、または、これらの混合物である。

[0149] 反応温度は、好適には、２０乃至１５０℃である。

[0150] 反応時間は、好適には、３０分間乃至６時間である。

（Ａ－１４工程）

Ａ－１４工程は、化合物（Ia）を塩基の存在下にて化合物（１６）と反応させて、化合物（Ib）を製造する工程である。

[0151] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、より好適には、炭酸セシウムである。

[0152] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、または、アミド類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、または、１－メチル－２－ピロリドンである。

[0153] 反応温度は、好適には、０乃至１００℃である。

[0154] 反応時間は、好適には、３０分間乃至５０時間である。

[0155]

（Ｂ法）

Ｂ法は、化合物（I）に包含される化合物（Ic）を製造する方法である。

（Ｂ－１工程）

Ｂ－１工程は、化合物（１３）を塩基の存在下にて２－クロロ－５－ホルミルピリミジンと反応させて、化合物（１７）を製造する工程である。

[0156] 使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、より好適には、１，８－ジアザビシクロ[５，４，０]ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。

[0157] 使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、１－メチル－２－ピロリドンである。

[0158] 反応温度は、好適には、０乃至１００℃である。

[0159] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

（Ｂ－２工程）

Ｂ－２工程は、化合物（１７）を還元して、化合物（１８）を製造する工程である。

[0160] 使用される還元剤は、ホルミル基のヒドロキシ基への還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属であり、より好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

[0161] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、エタノール、または、これらの混合物である。

[0162] 反応温度は、好適には、－２０乃至５０℃である。

[0163] 反応時間は、好適には、１０分間乃至６時間である。

（Ｂ－３工程）

Ｂ－３工程は、化合物（１８）を塩基の存在下にてメタンスルホニルクロリドと反応させ、次いで化合物（１９）と反応させて、化合物（２０）を製造する工程である。化合物（１９）は、公知である。

[0164] 使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、より好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

[0165] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0166] 反応温度は、好適には、０乃至１００℃である。

[0167] 反応時間は、好適には、１０分間乃至６時間である。

（Ｂ－４工程）

Ｂ－４工程は、化合物（２０）のｐ－メトキシベンジル基をアニソールおよび酸の存在下にて除去して、化合物（Ic）を製造する工程である。

[0168] 使用される酸は、好適には、有機酸であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

[0169] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0170] 反応温度は、好適には、０乃至１００℃である。

[0171] 反応時間は、好適には、３０分間乃至４８時間である。

[0172] Ｂ－４工程におけるｐ－メトキシベンジル基の除去反応は、有機化学の分野で周知の方法によって行うこともできる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

[0173]

（Ｃ法）

Ｃ法は、化合物（I）を製造する方法である。

（Ｃ－１工程）

Ｃ－１工程は、化合物（１３）を塩基の存在下にて化合物（２１）と反応させて、化合物（２２）を製造する工程である。化合物（２１）は、公知であるか、公知の化合物から容易に製造できるか、または、参考例にしたがって製造することができる。Ｃ－１工程は、Ａ－１２工程と同様のパラジウム触媒、リン試薬、および、塩基を用いて行うこともできる。

[0174] 使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、より好適には、ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ[５，４，０]ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、または、これらの混合物である。

[0175] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、または、アミド類であり、より好適には、１，４－ジオキサン、２－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、または、１－メチル－２－ピロリドンである。

[0176] 反応温度は、好適には、２０乃至１６０℃である。

[0177] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１２時間である。

[0178] Ｃ－１工程は、マイクロ波照射下にて行なうことができる。

（Ｃ－２工程）

Ｃ－２工程は、化合物（２２）のｐ－メトキシベンジル基をアニソールおよび酸の存在下にて除去して、化合物（I）を製造する工程である。

[0179] Ｃ－２工程は、Ｂ－４工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

[0180]

（Ｄ法）

Ｄ法は、化合物（I）に包含される化合物（Id）を製造する方法である。

（Ｄ－１工程）

Ｄ－１工程は、化合物（１７）を化合物（２３）と反応させて、化合物（２４）を製造する工程である。化合物（２３）は、公知であるか、または、公知の化合物から容易に製造できる。

[0181] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0182] 反応温度は、好適には、０乃至６０℃である。

[0183] 反応時間は、好適には、１０分間乃至６時間である。

（Ｄ－２工程）

Ｄ－２工程は、

（Ｄ－２Ａ工程）酸の存在下にて化合物（２４）のｐ－メトキシベンジル基を除去する工程；および、

（Ｄ－２Ｂ工程）Ｄ－２Ａ工程で得られた化合物を脱水反応、または、還元反応に付すことにより化合物（Id）を製造する工程からなる。

[0184] ｐ－メトキシベンジル基の除去反応および脱水反応は同時に進行し得る。これらの反応において使用される酸は、好適には、無機酸、または、有機酸であり、より好適には、塩酸、または、トリフルオロ酢酸である。

[0185] 使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類、または、エーテル

類であり、より好適には、ジクロロメタン、または、１，４－ジオキサンである。

[0186] 反応温度は、好適には、０乃至１１０℃である。

[0187] 反応時間は、好適には、３０分間乃至４８時間である。

[0188] 還元反応において使用される還元剤は、水酸基の還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、トリエチルシランである。

[0189] Ｄ－２工程におけるｐ－メトキシベンジル基の除去反応は、有機化学の分野で周知の方法によって行うこともできる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

[0190]

（Ｅ法）

Ｅ法は、化合物（I）に包含される化合物（Ie）を製造する方法である。

（Ｅ－１工程）

Ｅ－１工程は、化合物（１７）を酸化して、化合物（２５）を製造する工程である。

[0191] 使用される酸化剤は、ホルミル基のカルボシキ基への酸化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、過マンガン酸カリウム、亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、クロム酸、メタクロロ過安息香酸、硝酸銀、または、重クロム酸ピリジニウムであり、より好適には、亜塩素酸ナトリウムである。酸化剤として亜塩素酸ナトリウムが使用される場合、２－メチル－２－ブテン、および、リン酸二水素ナトリウムを組合せて用いることが好適である。

[0192] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、tert－ブタノール、水、または、これらの混合物である。

[0193] 反応温度は、好適には、０乃至７０℃である。

[0194] 反応時間は、好適には、３０分間乃至６時間である。

（Ｅ－２工程）

Ｅ－２工程は、化合物（２５）を縮合剤の存在下にて、アルコール化合物またはアミン化合物と反応させて、化合物（２６）を製造する工程である。

[0195] 使用される縮合剤は、カルボキシ基とヒドロキシ基またはアミノ基との縮合反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、１，１’－カルボニルジイミダゾール、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、または、これらと１－ヒドロキシベンゾトリアゾールとの組合せである。

[0196] 上記縮合剤と組合せて塩基を使用することができる。使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0197] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、ニトリル類、アミド類、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、または、これらの混合物である。

[0198] 反応温度は、好適には、０乃至１２０℃である。

[0199] 反応時間は、好適には、３０分間乃至６時間である。

（Ｅ－３工程）

Ｅ－３工程は、化合物（２６）のｐ－メトキシベンジル基をアニソールおよび酸の存在下にて除去して、化合物（Ie）を製造する工程である。

[0200] Ｅ－３工程は、Ｂ－４工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

[0201] （Ｆ法）

Ｆ法は、化合物（I）に包含される化合物（If）を製造する方法である。

（Ｆ－１工程）

Ｆ－１工程は、

（Ｆ－１Ａ工程）化合物（１７）のｐ－メトキシベンジル基をアニソールおよび酸の存在下にて除去する工程；および、

（Ｆ－１Ｂ工程）Ｆ－１Ａ工程で得られた化合物を還元剤の存在下にてアミン化合物と反応させて、化合物（If）を製造する工程からなる。

（Ｆ－１Ａ工程）

Ｆ－１Ａ工程は、Ｂ－４工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

（Ｆ－１Ｂ工程）

使用される還元剤は、ホルミル基の還元的アミノ化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、または、水素化ホウ素ナトリウムである。

[0202] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、または、これらの混合物である。

[0203] 反応温度は、好適には、０乃至６０℃である。

[0204] 反応時間は、好適には、３０分間乃至１４時間である。

[0205] Ｆ－１Ｂ工程において得られる化合物を塩基の存在下にて（C_1－C_6アルキル）スルホニルクロライドと反応させることにより、化合物（Ｉ）においてＲ[1]が［Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］メチル基である化合物を製造することができる。

[0206] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、医薬として使用される場合には、（ｉ）それ自体を原末として；（ｉｉ）適宜の薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合して製造される、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、もしくは、シロップ剤等の製剤として経口的に；または、（ｉｉｉ）上記と同様に製造される、注射剤、もしくは、坐剤等の製剤として非経口的に、投与することができる。経口的に投与されることが好適である。

[0207] これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、または、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

[0208] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤、または、無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、もしくは、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプンのようなデンプン誘

導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；または、プルラン等であり得る。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、もしくは、合成珪酸アルミニウムのような珪酸塩誘導体；または、硫酸カルシウムのような硫酸塩等であり得る。

[0209] 結合剤は、例えば、上記の賦形剤において示された化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコール等であり得る。

[0210] 崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤において示された化合物；クロスカルメロースナトリウム、もしくは、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドン等であり得る。

[0211] 滑沢剤は、例えば、タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、もしくは、ゲイロウのようなワックス類；グリコール；D，Lーロイシン；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等であり得る。

[0212] 乳化剤は、例えば、ベントナイト、もしくは、ビーガムのようなコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのような非イオン界面活性剤等であり得る。

[0213] 安定剤は、例えば、メチルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール；または、チメロサール等であり得る。

[0214] 矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、または、香料等であり得る。

[0215] 希釈剤は、例えば、水、エタノール、または、プロピレングリコール等であり得る。

[0216] 注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリン等であり得る。

[0217] 本発明の有効成分である一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容

される塩の投与量は、患者の症状、年齢等により異なる。一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、経口投与の場合には、１回当たり下限０．０１ｍｇ／ｋｇ（好適には、０．０５ｍｇ／ｋｇ）、上限５００ｍｇ／ｋｇ（好適には、５０ｍｇ／ｋｇ）を、非経口投与の場合には、１回当たり下限０．０００１ｍｇ／ｋｇ（好適には、０．０００５ｍｇ／ｋｇ）、上限５０ｍｇ／ｋｇ（好適には、５ｍｇ／ｋｇ）を、成人に対して、１日当たり１乃至６回、症状に応じて投与することができる。

[0218]

発明の効果

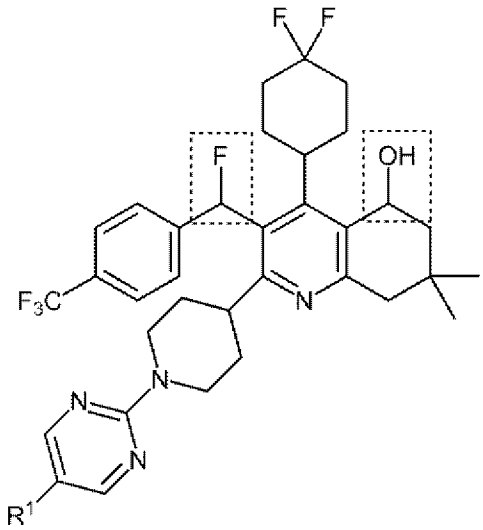
[0219] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、ＣＥＴＰ阻害活性、ＨＤＬコレステロール濃度の上昇作用、ＬＤＬコレステロール濃度の低下作用、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、溶解性、経口吸収性、血中濃度、細胞膜透過性、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティー（ＢＡ）、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬として有用である。上記医薬は、好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、および、血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中、および、脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、または、肥満症、より好適には、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患、さらに好適には、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患、さらにより好適には、低ＨＤＬコレステロール血症または動脈硬化症、の治療もしくは予防のための医薬である。

[0220]

発明を実施するための形態

[0221] 以下、実施例、参考例、試験例、および、製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。以下の実施例および参考例における化学構造式においては、下記に示すフルオロ基またはヒドロキシ基と炭素原子間の結合はそれぞれ平面構造式で示される場合があるが、（＋）または（－）を含む化合物名で示される化合物は、いずれも単一のエナンチオマーである参考例１０の中間体化合物を用いて製造された単一のエナンチオマーである。

[0222] [化15]



[0223] また、実施例２、７、１２、１３、３０、３２、３３、３５、３８、４１、４４、５２、５６、および、５８の化合物は、（＋）または（－）を含む化合物名では示されないが、いずれも単一のエナンチオマーである参考例１０の中間体化合物を用いて製造された単一のエナンチオマーである。括弧内の化学構造式は、各実施例または参考例における反応中間体の化学構造式を示す。

[0224] 実施例および参考例において、以下の略号が使用される。

Boc：tert－ブトキシカルボニル

PMB：ｐ－メトキシベンジル

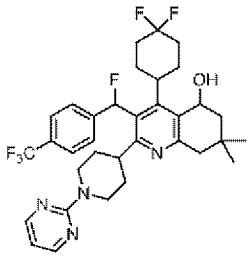
TBS：tert－ブチルジメチルシリル

実施例

[0225] （実施例１）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0226] [化16]



[0227] 参考例１５と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－［１－（ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１．２８ｇ（１．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン８ｍｌ溶液に、６規定塩酸４ｍｌを加え、７０℃で３時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｎ－ヘプタンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物０．９３ｇを白色固体として得た（収率８６％）。

比旋光度：［α］$_D^{23}$＝－１２０°（Ｃ＝０．１３，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.22 (2H, d, J = 5 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 6.39 (1H, t, J = 5 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.87-4.72 (1H, m), 4.57-4.43 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.91-2.55 (4H, m), 2.37-1.45 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.71-0.55 (1

H, m)。

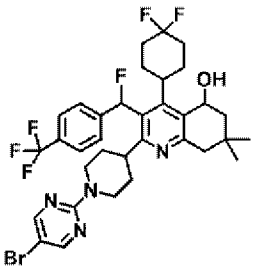
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６３２［M^+］。

[0228]

（実施例２）

２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0229] [化17]



[0230] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１．０ｇ（１．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍｌ溶液に、５－ブロモ－２－クロロピリミジン０．５８ｇ（３．０ｍｍｏｌ）、および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン０．２７ｍｌ（１．８ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で３時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に５％酢酸エチル／ｎ－ヘキサン溶液を加え、析出物を濾取することにより２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン０．

７８ｇを白色固体として得た（収率６４％）。

得られた２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン６３ｍｇ（０．０７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン０．５ｍｌ溶液に、メタノール１ｍｌ、および濃塩酸０．２ｍｌを加え、５０℃で７時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物４６ｍｇを白色固体として得た（収率８５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.21 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.66-4.77 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 3.68-3.55 (1H, m), 2.85-2.60 (4H, m), 2.38-2.21 (2H, m), 2.19-2.04 (4H, m), 1.98-1.48 (9H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m)。

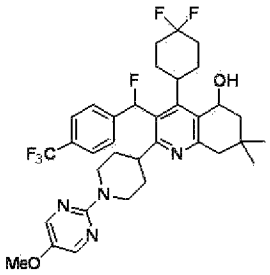
[0231]

（実施例３）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0232]

[化18]



[0233] 参考例１０と同様にして製造した（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー２ー（ピペリジンー４ーイル）ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ）に、２ークロロー５ーメトキシピリミジン６４ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）、および１，４ージオキサン１ｍｌを加え、８０℃で２６．６時間撹拌した。反応終了後、反応液に６規定塩酸０．５ｍｌを加え、５０℃で８時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎーヘキサン／酢酸エチル＝４／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にｎーヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物４４ｍｇを白色粉末として得た（収率４５％）。

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－８５°（Ｃ＝０．１３，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 48 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.61 (1H, m), 4.44-4.32 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.71-3.54 (1H, m), 2.91-2.57 (4H, m), 2.39-1.61 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.56 (1H, m)。

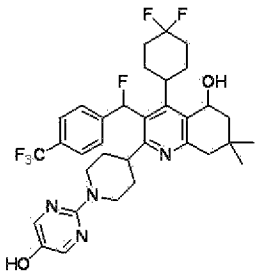
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６６２［M^+］。

[0234]

（実施例４）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0235] [化19]



[0236] 参考例１２と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン４．３０ｇ（５．１３ｍｍｏｌ）に、濃塩酸１４ｍｌ、メタノール３６ｍｌ、および１，４－ジオキサン４０ｍｌを加え、７０℃で１．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を６規定水酸化ナトリウム水溶液１４ｍｌを加えた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液２００ｍｌに注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１－２／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にトルエンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物２．６０ｇを白色固体として得た（収率７８％）。

比旋光度：［α］$_D^{28}$＝－４９°（Ｃ＝０．３０，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：7.92 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J =

47 Hz), 5.80 (1H, br s), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.68-4.53 (1H, m), 4.39-4.23 (1H, m), 3.74-3.55 (1H, m), 2.93-2.50 (4H, m), 2.37-1.42 (15H, m), 1.10 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.65-0.52 (1H, m)。

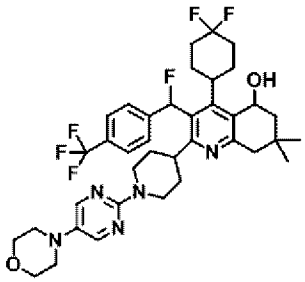
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６４８［M^+］。

[0237]

（実施例５）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0238] [化20]



[0239] 参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２０ｍｍｏｌ）のトルエン０．６ｍｌ溶液に、モルホリン２１ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン１４ｍｇ（０．０４８ｍｍｏｌ）、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド２３ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）、およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）１１ｍｇ（０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応装置（Ｂｉｏｔａｇｅ社製、製品名：Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）を用いてマイクロ波を照射しながら、６０℃で５０分間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン８９ｍｇを橙色固体として得た（収率８８％）。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン８９ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン１．８ｍｌ溶液に４規定の塩化水素－１，４－ジオキサン溶液０．９ｍｌを加え、５０℃で５時間撹拌した。反応終了後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮して、得られた固体にｎ－ヘキサンを加え、不溶物を濾取することにより、標記化合物６３ｍｇを白色固体として得た（収率８３％）。

比旋光度：［α］$_D^{23}$＝－７４°（Ｃ＝０．１２，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.73-4.63 (1H, m), 4.44-4.35 (1H, m), 3.84 (4H, t, J = 5 Hz), 3.67-3.56 (1H, m), 2.96 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.59 (4H, m), 2.36-1.50 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.5

9（1H，m）。

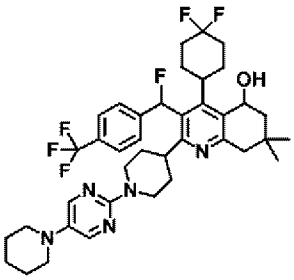
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７１７［M+］。

[0240]

（実施例６）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（ピペリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0241] [化21]



[0242] モルホリンの代わりにピペリジンを用いた他は実施例５の第一工程、および実施例７と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２０ｍｍｏｌ）から、標記化合物４１ｍｇを薄茶色固体として得た（収率４８％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.06（2H，s），7.63（2H，d，J＝8 Hz），7.36（2H，d，J＝8 Hz），7.20（1H，d，J＝48 Hz），5.16-5.08（1H，m），4.71-4.60（1H，m），4.43-4.33（1H，m），3.68-3.56（1H，m），2.92（4H，t，J＝5 Hz），2.84-2.60（4H，m），2.36-1.48（21H，m），1.15（3H，s），1.01（3H，s），0.67-0.59（1H，m）。

比旋光度：［α］$_D^{23}$＝－７０°（Ｃ＝０．１２，クロロホルム）。

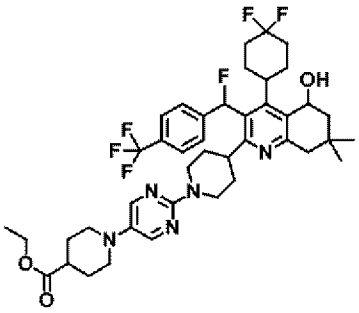
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７１５［M^+］。

[0243]

（実施例７）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－（１－｛５－［４－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0244] [化22]



[0245] 参考例１３と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－（１－｛５－［４－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン９８ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）のエタノール２ｍｌ溶液に、４規定の塩化水素／１，４－ジオキサン溶液１ｍｌを加え、５０℃で３時間撹拌した。反応終了後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－６０／４０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物６９ｍｇを薄茶色固体として得た（収率８１％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.05 (2H,

s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 53 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.44-4.34 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 3.67-3.56 (1H, m), 3.34-3.25 (2H, m), 2.83-2.59 (6H, m), 2.41-1.52 (20H, m), 1.26 (3H, t, J = 7 Hz), 1.14 (3H, s), 1.0 0 (3H, s), 0.66-0.60 (1H, m)。

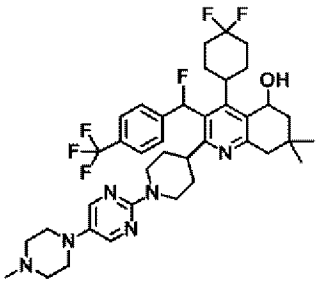
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７８７［M^+］。

[0246]

（実施例８）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0247] [化23]



[0248] モルホリンの代わりに１－メチルピペラジンを用いた他は実施例５の第一工程、および実施例７と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１２０ｍｇ（０．１４４ｍｍｏｌ）から、標記化合物３６ｍｇを薄黄色固体として得た（収率３４％）。

比旋光度：［α］$_D^{23}$＝－６１°（Ｃ＝０．１３，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.06 (2H,

s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.18-5.06 (1H, m), 4.73-4.60 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 3.67-3.55 (1H, m), 3.01 (4H, t, J = 4 Hz), 2.91-2.49 (4H, m), 2.57 (4H, t, J = 4 Hz), 2.41-1.51 (15H, m), 2.34 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.58 (1H, m)。

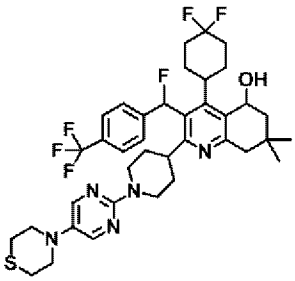
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７３０［M^+］。

[0249]

（実施例９）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（チオモルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0250] [化24]



[0251] イソニペコチン酸エチルエステルの代わりにチオモルホリンを用いた他は参考例１３、および実施例７と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１２０ｍｇ（０．１４４ｍｍｏｌ）から、標記化合物６１ｍｇを白色固体として得た（収率５８％）。

比旋光度：［α］$_D^{23}$＝－６４°（Ｃ＝０．２２，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H,

s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 52 Hz), 5.15-5.07 (1H, m), 4.74-4.64 (1H, m), 4.46-4.36 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 3.22 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.58 (8H, m), 2.36-1.52 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.60 (1H, m)。

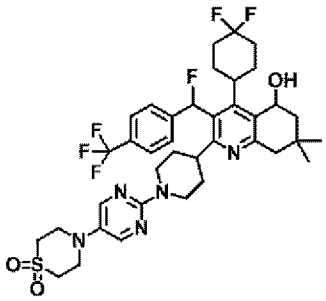
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７３３［M^+］。

[0252]

（実施例１０）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0253] [化25]



[0254] イソニペコチン酸エチルエステルの代わりにチオモルホリン　１，１－ジオキシドを用いた他は参考例１３、および実施例７と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２０ｍｍｏｌ）から、標記化合物５４ｍｇを薄黄色固体として得た（収率５９％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－６７°（Ｃ＝０．２２，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.08 (2H,

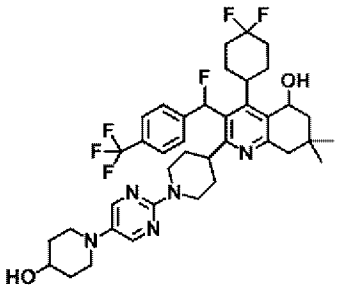
s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 44 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.76-4.66 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 3.51 (4H, t, J = 5 Hz), 3.16 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.58 (4H, m), 2.36-1.52 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m)。

[0255]

（実施例１１）

（ー）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0256] [化26]



[0257] イソニペコチン酸エチルエステル、およびトルエンの代わりに４－ヒドロキシピペリジン、および１，２－ジメトキシエタンを用いた他は参考例１３、および実施例７と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（ー）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１５０ｍｇ（０．１８０ｍｍｏｌ）から、標記化合物５５ｍｇを薄黄色固体として得た（収率４２％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－５８°（Ｃ＝０．１４，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.44-4.34 (1H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.69-3.56 (1H, m), 3.29-3.20 (2H, m), 2.86-2.58 (6H, m), 2.36-1.48 (20H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m)。

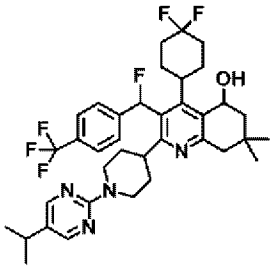
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７３１［M$^+$］。

[0258]

（実施例１２）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（プロパン－２－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0259] [化27]



[0260] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンの代わりに２－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ピリミジンを用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン９６ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）から、標記化合物４７ｍｇを白色固体として得た（収率５０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.14 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45

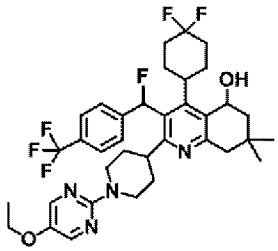
Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.80-4.69 (1H, m), 4.52-4.41 (1H, m), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.58 (4H, m), 2.34-2.05 (6H, m), 1.97-1.48 (10H, m), 1.20 (6H, d, J = 7 Hz), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m)。

[0261]

（実施例１３）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0262] [化28]



[0263] 実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール５０ｍｇ（０．０７７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．０ｍｌ溶液に、炭酸セシウム７５ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）、およびヨウ化エチル１２μｌ（０．１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物４５ｍｇを白色固体として得た（収率８５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H, s)

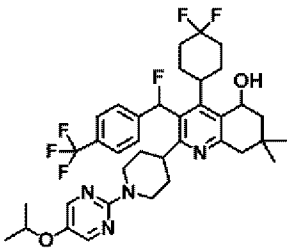
, 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.71-4.59 (1H,m), 4.43-4.32 (1H, m), 3.97 (2H, q, J = 7 Hz), 3.68-3.55 (1H, m), 2.85-2.58 (4H, m), 2.36-2.02 (6H, m), 2.00-1.56 (9H, m), 1.37 (3H, t, J = 7 Hz), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m)。

[0264]

（実施例１４）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0265] [化29]



[0266] ヨウ化エチルの代わりにヨウ化イソプロピルを用い、反応温度を５０℃に設定した他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６０ｍｇ（９０μｍｏｌ）から、標記化合物５４ｍｇを白色固体として得た（収率９０％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－６８°（Ｃ＝０．２６，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.01 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz ,), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.73-4.61 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 4.25 (1H, septet, J = 6 Hz), 3.70-3.56 (1H, m), 2.91-2.58 (4H, m), 2

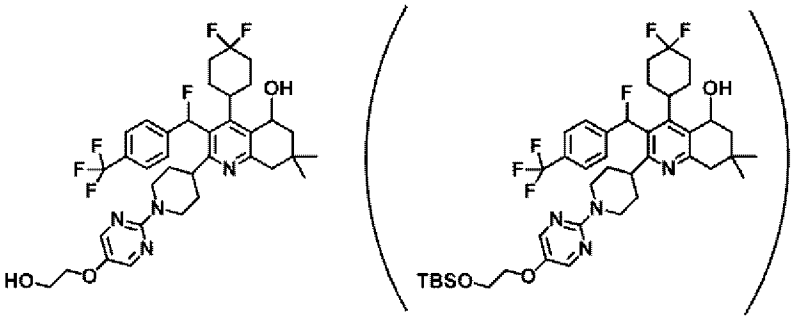
.36-2.04 (6H, m), 2.00-1.59 (9H, m), 1.29 (6H, d, J = 6 Hz), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.70-0.57 (1H, m)。

[0267]

（実施例１５）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0268] [化30]



[0269] ヨウ化エチルの代わりに（２－ブロモメトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、反応温度を５０℃に設定した他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６１ｍｇ（９４μｍｏｌ）から、２－｛１－［５－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６８ｍｇを得た。

得られた２－｛１－［５－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４

－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６８ｍｇ（８４μｍｏｌ）のテトラヒドロフラン０．５ｍｌ溶液に１規定のフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液０．１３ｍｌ（０．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物５２ｍｇを白色固体として得た（収率８９％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－７０°（Ｃ＝０．１７，クロロホルム）。

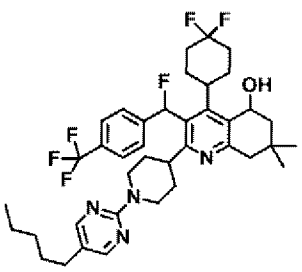
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 7 Hz), 4.72-4.63 (1H, m), 4.44-4.33 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 5 Hz), 3.92 (2H, brs), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.58 (4H, m), 2.39-1.54 (16H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.70-0.58 (1H, m)。

[0270]

（実施例１６）

（一）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－ペンチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0271] [化31]



[0272] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンに代えて２－クロロ－５－ペンチルピリミジンを用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１４８ｍｍｏｌ）から、標記化合物９５ｍｇを白色固体として得た（収率９１％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－７１°（Ｃ＝０．１７，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.08 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.82-4.68 (1H, m), 4.53-4.41 (1H, m), 3.68-3.55 (1H, m), 2.94-2.58 (4H, m), 2.45-1.48 (19H, m), 1.36-1.21 (4H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 0.70-0.57 (1H, m)。

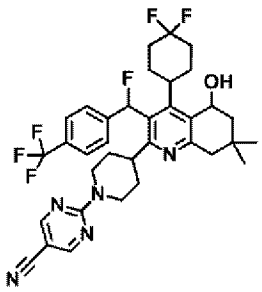
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０３［M$^+$］。

[0273]

（実施例１７）

（－）－２－［１－（５－シアノピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0274] [化32]



[0275] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンに代えて２－クロロピリミジン－５－カルボニトリル（Ａ．　Ｔａｋａｍｉｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９６４年，第２９巻，ｐ．１７４０－１７４２記載の方法で合成）を用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７８ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）から、標記化合物６０ｍｇを白色固体として得た（収率７９％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－８１°（Ｃ＝０．２１，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.42 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.21-5.07 (1H, m), 4.95-4.82 (1H, m), 4.68-4.54 (1H, m), 3.71-3.55 (1H, m), 2.93-2.74 (3H, m), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.38-1.59 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.77-0.62 (1H, m)。

マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：６５８[(Ｍ＋１)$^+$]。

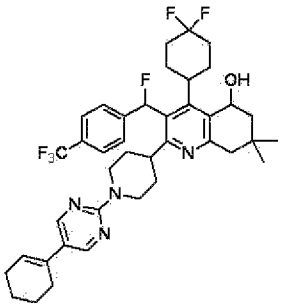
[0276]

（実施例１８）

（－）－２－｛１－［５－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0277]

[化33]



[0278] 参考例１８と同様にして製造した２－｛１－［５－（シクロヘキサー１－エンー１－イル）ピリミジンー２－イル］ピペリジンー４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチルー５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７８ｍｇ（０．０９４ｍｍｏｌ）に、６規定塩酸０．４ｍｌ、および１，４－ジオキサン２ｍｌを加え、８０℃で３時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－８０／２０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物４５ｍｇを白色固体として得た（収率６７％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－１１０°（Ｃ＝０．０５０，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.27 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.99-5.93 (1H, m), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.70 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.93-2.54 (4H, m), 2.38-1.55 (23H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.69-0.57 (1H, m)。

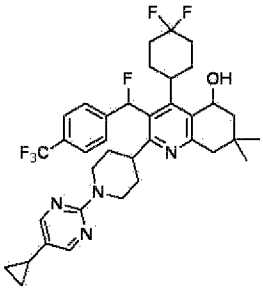
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７１２［M^+］。

[0279]

（実施例１９）

（－）－２－［１－（５－シクロプロピルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0280] [化34]



[0281] 参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）のトルエン１．２ｍｌ溶液に、シクロプロピルボロン酸３１ｍｇ（０．３６ｍｍｏｌ）、水０．１ｍｌ、およびリン酸三カリウム１２７ｍｇ（０．６０ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンガス雰囲気下、２０％のシクロヘキシルホスフィン－トルエン溶液３８μｌ（０．０２４ｍｍｏｌ）、および酢酸パラジウム３．０ｍｇ（０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で６．８時間撹拌した。加熱撹拌後、２０％のシクロヘキシルホスフィン－トルエン溶液３８μｌ（０．０２４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム３．０ｍｇ（０．０１２ｍｍｏｌ）、およびシクロプロピルボロン酸１０ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で３．５時間撹拌した。加熱撹拌後、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル１１ｍｇ（０．０２４ｍｍｏｌ）、およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）７．０ｍｇ（０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で更に５．５時間撹拌した。反

応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に２回付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。

得られた残渣２５ｍｇに１，４－ジオキサン１ｍｌ、および６規定塩酸５０μｌを加え、６０℃で１．５時間、室温で１３時間、更に６０℃で５時間撹拌した。加熱撹拌後、６規定塩酸５０μｌを加え、６０℃で更に３．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル、およびｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物２２ｍｇを白色固体として得た（収率２７％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－７６°（Ｃ＝０．０４５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.04 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 48 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.78-4.66 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.89-2.55 (4H, m), 2.36-1.55 (16H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.89-0.83 (2H, m), 0.67-0.50 (3H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６７２［M^+］。

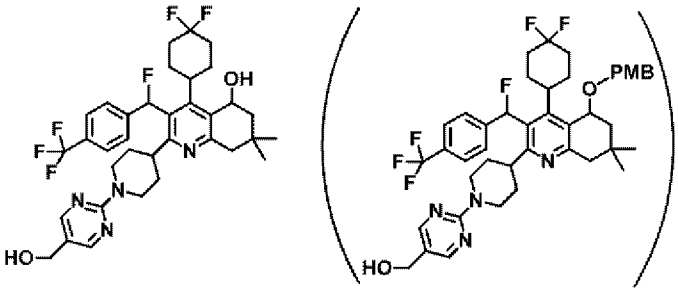
[0282]

（実施例２０）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－７，７－ジ

メチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール

[0283] [化35]



[0284] 参考例１６と同様にして製造した４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー［１ー（５ーホルミルピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン９４ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）のエタノールー０．６ｍｌ溶液に水素化ホウ素ナトリウム５．０ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）を加え、０℃で２時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎーヘキサン／酢酸エチル＝１００／０ー６０／４０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー［１ー［５ー（ヒドロキシメチル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル］ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン８９ｍｇを得た。

得られた４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー［１ー［５ー（ヒドロキシメチル）ピリミジンー２ーイル］ピペリジンー４ーイル］ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン８９ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）に１，４ージオキサン０．

５ｍｌ、水０．５ｍｌ、および４規定の塩化水素－１，４－ジオキサン溶液０．５ｍｌを加え、５０℃で６時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物４１ｍｇを白色固体として得た（収率５４％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－８１°（Ｃ＝０．１５，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.23 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.84-4.74 (1H, m), 4.56-4.44 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.71-3.54 (1H, m), 2.88-2.69 (3H, m), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.37-1.50 (16H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.57 (1H, m)。

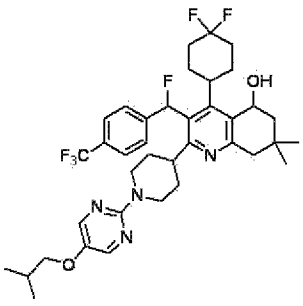
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：６６３［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0285]

（実施例２１）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（２－メチルプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0286] [化36]



[0287] 実施例４と同様にして製造した（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー２ー［１ー（５ーヒドロキシピリミジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル］ー７，７ージメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリンー５ーオール５５ｍｇ（０．０８５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１ｍｌ溶液に、炭酸セシウム３３ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）、および１ーヨードー２ーメチルプロパン１１μｌ（０．０９４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間、５０℃で３時間、室温で１４時間撹拌した。室温撹拌後、１ーヨードー２ーメチルプロパン５０μｌ（０．４３ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム５０ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で９時間撹拌した。加熱撹拌後、１ーヨードー２ーメチルプロパン５０μｌ（０．４３ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム１００ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）を更に加え、室温で１４．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎーヘキサン／酢酸エチル＝９５／５ー７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にｎーヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物４１ｍｇを白色固体として得た（収率６８％）

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝ー６５°（Ｃ＝０．１５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.01 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.59 (1H, m), 4.41-4.30 (1H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, J = 7 Hz), 2.88-2.55 (4H, m), 2.37-1.57 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.99 (6H, d, J = 7 Hz), 0.66-0.55 (1H, m)。

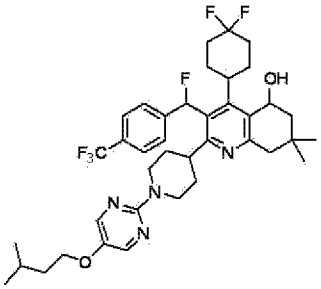
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７０４［M^+］。

[0288]

（実施例２２）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３－メチルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0289] [化37]



[0290] １－ヨード－２－メチルプロパンの代わりに１－ヨード－３－メチルブタン６２μｌ（０．４７ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２１と同様の反応を行い、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール５５ｍｇ（０．０８５ｍｍｏｌ）から、標記化合物４０ｍｇを白色固体として得た（収率６５％）。

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－６９°（Ｃ＝０．１８，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.01 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 48 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.70-4.59 (1H, m), 4.42-4.30 (1H, m), 3.93 (2H, t, J = 7 Hz), 3.72-3.56 (1H, m), 2.86-2.55 (4H, m), 2.37-1.56 (18H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94 (6H, d ,J = 7 Hz), 0.67-0.57 (1H, m)。

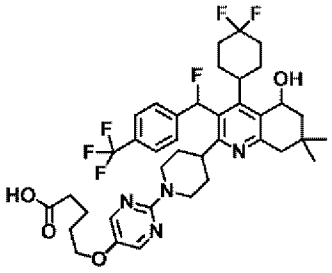
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７１８［M^+］。

[0291]

（実施例２３）

（一）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

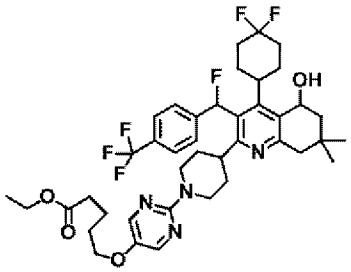
[0292] [化38]



[0293] （２３－１）

２－｛１－［５－（４－エトキシカルボニルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0294] [化39]

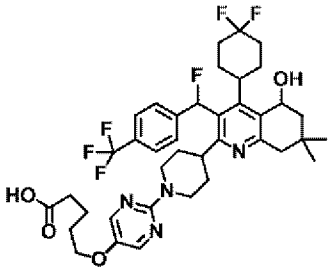


[0295] ヨウ化エチルの代わりに５－ブロモ吉草酸エチルを用いた他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例１０と同様にして製造した（一）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール８５ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）から、粗製の標記化合物を得た。得られた化合物の全量を実施例（２３－２）に用いた。

（２３－２）

（－）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0296] [化40]



[0297] 実施例（２３－１）で得られた粗製の（－）－２－｛１－［５－（４－エトキシカルボニルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オールにテトラヒドロフラン２ｍｌ、エタノール２ｍｌ、および１規定水酸化ナトリウム水溶液１ｍｌ（１．００ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、氷冷下で１規定塩酸を反応液に注加し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー［ＹＭＣ－ｐａｃｋ　ＯＤＳ－Ａ；アセトニトリル／０．１％酢酸および０．１％トリエチルアミンの水溶液＝８５／１５（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物６３ｍｇを白色固体として得た（２工程の収率６４％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－９２°（Ｃ＝０．１３，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.01 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 48 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5 Hz), 4.68-4.59 (1H, m), 4.40-4.30 (1H, m), 3.95-3.85 (2H , m), 3.67-3.55 (1H, m), 2.86-2.58 (4H, m), 2.46-1.58 (2

1H, m), 1.14 (3H ,s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.56 (1H, m)。

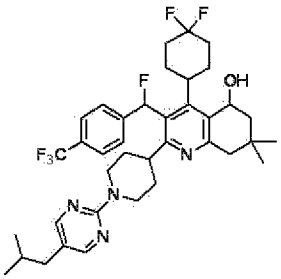
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７４９［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0298]

（実施例２４）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（２－メチルプロピル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0299] [化41]



[0300] 参考例１９と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７０ｍｇ（０．０８５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン５ｍｌ溶液に、トリエチルシラン２ｍｌ、およびトリフルオロ酢酸１ｍｌを加え、室温で４１時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－８５／１５（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物１６ｍｇを白色固体として得た（収率２７％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－８８°（Ｃ＝０．０５０，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.80-4.68 (1H, m), 4.51-4.39 (1H, m), 3.72-3.55 (1H, m), 2.88-2.55 (4H, m), 2.37-1.49 (18H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.88 (6H, d, J = 7 Hz), 0.68-0.57 (1H, m)。

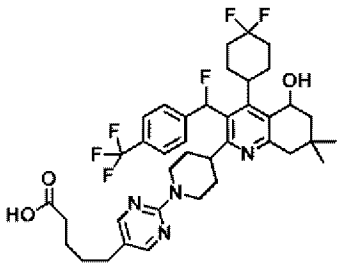
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６８８［M^+］。

[0301]

（実施例２５）

（－）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0302] [化42]



[0303] 実施例２の第一工程、実施例３８、および実施例（２３－２）と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１４８ｍｍｏｌ）から、標記化合物７９ｍｇを白色固体として得た（収率７３％）。ただし、実施例２の第一工程に対応する工程において、５－ブロモ－２－クロロピリミジンに代えて、参考例２０と同様にして製造したメチル　５－（２－クロロピリミジン－５－イル）ペンタノエートを用いた。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－６８°（Ｃ＝０．１４，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.09 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 4.50-4.40 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 2.84-2.59 (4H, m), 2.47-1.49 (23H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m)。

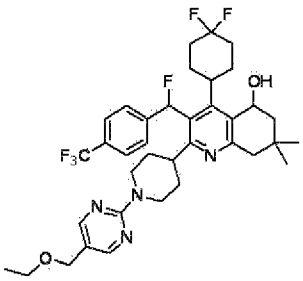
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７３３［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0304]

（実施例２６）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（エトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0305] [化43]



[0306] 参考例２１と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（エトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン６８ｍｇ（０．０８５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン１ｍｌ溶液に、アニソール４６μｌ、およびトリフルオロ酢酸１３０μｌを加え、室温で１９時間撹拌した後、更にトリフルオロ酢酸１００μｌを加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナ

トリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９８／２－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物３４ｍｇを白色固体として得た（収率５８％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－６５°（Ｃ＝０．０５５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.20 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.55-4.44 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.71-3.56 (1H, m), 3.47 (2H, q, J = 7 Hz), 2.91-2.55 (4H, m), 2.36-1.55 (15H, m), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m)。

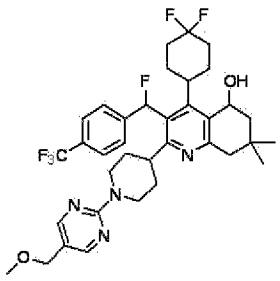
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６９０［M^+］。

[0307]

（実施例２７）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（メトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0308] [化44]



[0309] ４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（１－ヒドロキシ

－２－メチルプロピル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの代わりに、参考例２２と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－２－｛１－［５－（メトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン４２ｍｇ（０．０５３ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２４と同様の反応を行い、標記化合物３４ｍｇを泡状物として得た（収率９６％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－８２°（Ｃ＝０．０９０，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.19 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.86-4.74 (1H, m), 4.56-4.45 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.72-3.56 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.90-2.55 (4H, m), 2.37-1.48 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m)。

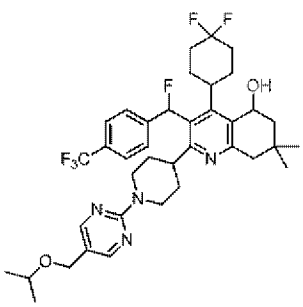
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：６７６［M^+］。

[0310]

（実施例２８）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0311] [化45]



[0312] ４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（エトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの代わりに、参考例２３と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－[（プロパン－２－イルオキシ）メチル]ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５４ｍｇ（０．０６５ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６と同様の反応を行い、標記化合物３１ｍｇを白色固体として得た（収率６７％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－９２°（Ｃ＝０．０５０，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.19 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.83-4.72 (1H, m), 4.56-4.43 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.72-3.56 (1H, m), 3.63 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 2.92-2.54 (4H, m), 2.38-1.44 (15H, m), 1.15 (6H, d, J = 6 Hz), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.67-0.57 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７０４［M^+］。

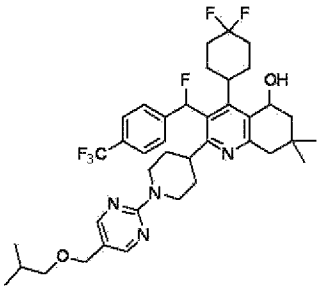
[0313]

（実施例２９）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２－メチルプロポキシ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0314]

[化46]



[0315] ４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（エトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの代わりに、参考例２４と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２－メチルプロポキシ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５９ｍｇ（０．０７０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６と同様の反応を行い、標記化合物３５ｍｇを白色固体として得た（収率６９％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－１１０°（Ｃ＝０．０５０，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.20 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.56-4.45 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.71-3.57 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 7 Hz), 2.89-2.55 (4H, m), 2.36-1.56 (16H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.88 (6H, d, J = 7 Hz), 0.67-0.57 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７１８［M^+］。

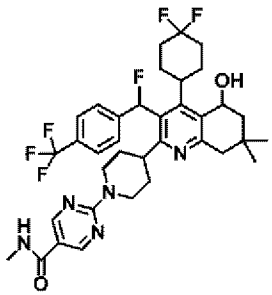
[0316]

（実施例３０）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリ

フルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0317] [化47]



[0318] 実施例３８と同様の反応を行ない、参考例２５にて製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－[５－（メチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル]ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの粗生成物全量から、標記化合物２８ｍｇを白色固体として得た（収率５４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.60 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 46 Hz), 5.89 (1H, br s), 5.15-5.08 (1H, m), 4.92-4.84 (1H, m), 4.65-4.56 (1H, m), 3.69-3.59 (1H, m), 2.97 (3H, d, J = 5 Hz), 2.89-2.47 (4H, m), 2.35-1.55 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.62 (1H, m)。

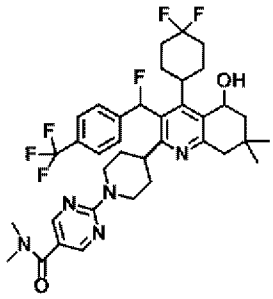
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９０［M$^+$］。

[0319]

（実施例３１）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（ジメチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0320] [化48]



[0321] メチルアミン水溶液の代わりにジメチルアミン水溶液を用いた他は参考例２５の第二工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例２５の第一工程にて製造した２－［１－（５－カルボキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの粗生成物７０ｍｇから、標記化合物３０ｍｇを白色固体として得た（収率５６％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－８７°（Ｃ＝０．１２，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.40 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.91-4.82 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 3.67-3.59 (1H, m), 3.08 (6H, s), 2.93-2.60 (4H, m), 2.35-1.54 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.62 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０４［M$^+$］。

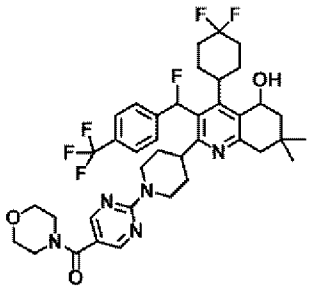
[0322]

（実施例３２）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0323]

[化49]



[0324] メチルアミン水溶液の代わりにモルホリンを用いた他は参考例２５の第二工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例２５の第一工程にて製造した２－［１－（５－カルボキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの粗生成物７０ｍｇから、標記化合物２７ｍｇを白色固体として得た（収率４９％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.37 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.90-4.82 (1H, m), 4.63-4.54 (1H, m), 3.78-3.54 (9H, m), 2.90-2.59 (4H, m), 2.36-1.56 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.61 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７４６［M$^+$］。

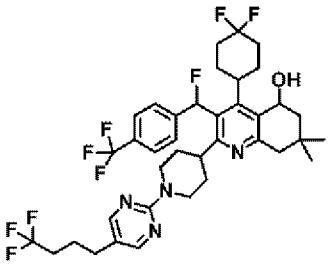
[0325]

（実施例３３）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（４，４，４－トリフルオロブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0326]

[化50]



[0327] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンの代わりに、参考例２６と同様にして製造した２－クロロ－５－（４，４，４－トリフルオロブチル）ピリミジンを用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行い、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７０ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）から、標記化合物４５ｍｇを白色固体として得た（収率６１％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.09 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.17-5.07 (1H, m), 4.81-4.71 (1H, m), 4.53-4.43 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.85-2.58 (4H, m), 2.47 (2H, t, J = 7 Hz), 2.37-1.59 (19H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.68-0.59 (1H, m)。

マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７４３［(Ｍ＋１)$^+$］。

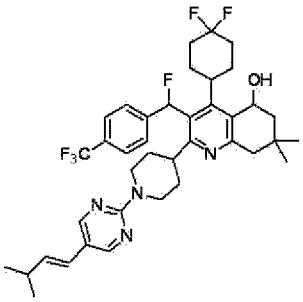
[0328]

（実施例３４）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１Ｅ）－３－メチルブタ－１－エン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0329]

[化51]



[0330] 参考例２７と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（１－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１１８ｍｇ（０．１４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン２ｍｌ溶液に、２規定塩酸２ｍｌを加え、１００℃で３．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９２／８－８８／１２（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮して、標記化合物７２ｍｇを白色固体として得た（収率７３％）。

比旋光度：$[\alpha]_D^{24}$＝－８９°（Ｃ＝０．１５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.24 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 6.11 (1H, d, J = 16 Hz), 6.02 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.85-4.71 (1H, m), 4.56-4.41 (1H, m), 3.73-3.56 (1H, m), 2.89-2.54 (4H, m), 2.49-1.55 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.06 (6H, d, J = 7 Hz), 0.99 (3H, s), 0.69-0.57 (1H, m)。

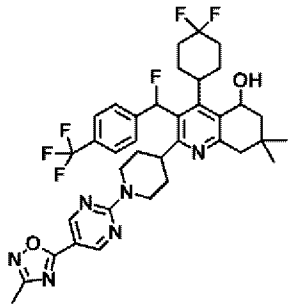
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７００［M^+］。

[0331]

（実施例３５）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0332] [化52]



[0333] 参考例２５の第一工程と同様にして製造した２－［１－（５－カルボキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン９６ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）に、アセトニトリル３ｍｌ、テトラヒドロフラン２ｍｌ、Ｎ－ヒドロキシアセトアミジン２７ｍｇ（０．３６ｍｍｏｌ）、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５８ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン５０μｌ（０．３６ｍｍｏｌ）、および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール４１ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を０．１規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。

得られた粗生成物をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド２ｍｌに溶解し、１２０℃で２時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出

した。有機層を飽和重曹水、および、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９７／３－４／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５７ｍｇ（０．０６８ｍｍｏｌ）を得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５７ｍｇ（０．０６８ｍｍｏｌ）から実施例３８と同様の反応を行ない、標記化合物３５ｍｇを白色固体として得た（収率７２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.87 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.99-4.90 (1H, m), 4.73-4.63 (1H, m), 3.69-3.57 (1H, m), 2.90-2.58 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.36-2.06 (6H, m), 1.98-1.58 (9H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.73-0.64 (1H, m)。

マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７１５［(Ｍ＋１)$^+$］。

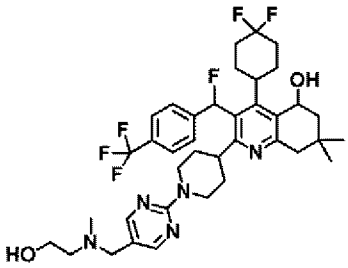
[0334]

（実施例３６）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－（５－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）

ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

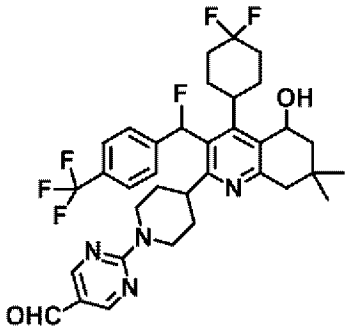
[0335] [化53]



[0336] （３６－１）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0337] [化54]



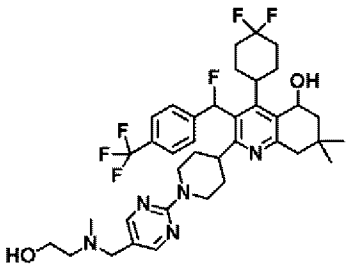
[0338] 実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１６と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン４１０ｍｇ（０．５２５ｍｍｏｌ）から、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール３０

９ｍｇ（０．４６８ｍｍｏｌ）を得た。

（３６－２）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－（５－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0339] [化55]



[0340] 実施例（３６－１）で得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール７０ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１．０ｍｌ溶液に、酢酸６．１μｌ（０．１１ｍｍｏｌ）、２－（メチルアミノ）エタノール２６μｌ（０．３２ｍｍｏｌ）、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム６８ｍｇ（０．３２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール／２８％アンモニア水溶液＝９５／４．７５／０．２５－８０／１９／１（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］に付し、標記化合物６８ｍｇを白色固体として得た（収率８９％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－８０°（Ｃ＝０．１１，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.15（2H，s

), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 4 9 Hz), 5.16-5.09 (1H, m), 4.83-4.74 (1H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.68-3.57 (3H,m), 3.38 (2H, s), 2.94-2.60 (5H, m), 2.57 (2H, t, J = 5 Hz), 2.37-1.56 (15H, m), 2.20 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0 .61 (1H, m)。

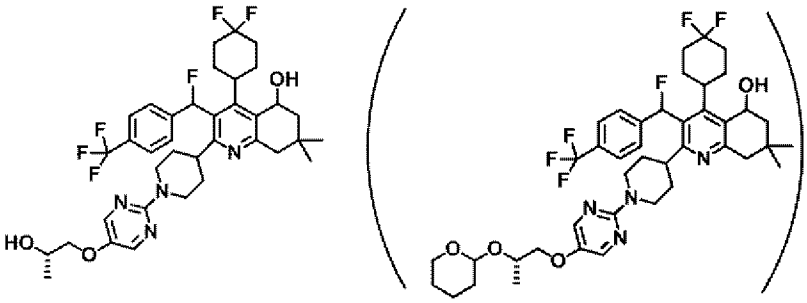
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７２０［M^+］。

[0341]

（実施例３７）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0342] [化56]



[0343] ヨウ化エチルの代わりに（２Ｓ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル　４－メチルベンゼンスルホネート（Ｐ．Ｈｕｓｚｔｈｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９２年，第５７巻，ｐ．５３８３－５３９４記載の方法で合成）を用いた他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール５０ｍｇ

（７７μｍｏｌ）から４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール４９ｍｇ（６２μｍｏｌ）を得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－（５－｛［（２Ｓ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール４９ｍｇ（６２μｍｏｌ）のメタノール１．０ｍｌ溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物０．１ｍｇ（０．６μｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１－３／２（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物４１ｍｇを白色固体として得た（収率９３％）。

比旋光度：$[\alpha]_D^{24}$＝－６４°（Ｃ＝０．２４，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.71-4.63 (1H, m), 4.42-4.35 (1H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 3.67-3.58 (1H, m), 2.91-2.62 (4H, m), 2.37-1.59 (16H, m), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m)。

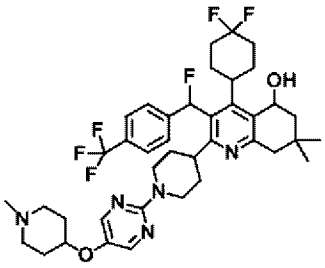
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０７［M$^+$］。

[0344]

（実施例３８）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0345] [化57]



[0346] 参考例２９と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン８６ｍｇ（９９μｍｏｌ）のジクロロメタン１．０ｍｌ溶液に、アニソール０．２ｍｌ、およびトリフルオロ酢酸０．２ｍｌを加え、室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応液の溶媒、およびトリフルオロ酢酸を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール／２８％アンモニア水＝１００／０／０－９０／９．５／０．５（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］、および、薄層クロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール／２８％アンモニア水＝９０／９．５／０．５（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物１２ｍｇを白色固体として得た（収率１７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.17-5.06 (1H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.45-4.34 (1H, m), 4.06-3.92 (1H, m), 3.70-3.56 (1H, m), 2.88-2.57 (6H, m), 2.38-1.53 (21H, m

), 2.28 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.59 (1H, m)。

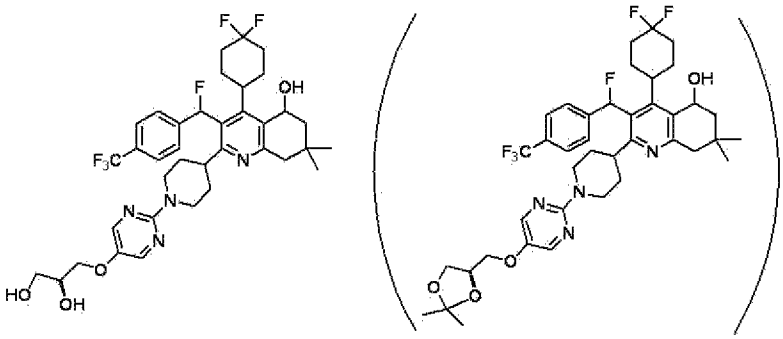
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７４６［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0347]

（実施例３９）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0348] [化58]



[0349] 実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール３８９ｍｇ（０．６００ｍｍｏｌ）の１－メチル－２－ピロリドン３ｍｌ溶液に、炭酸セシウム４８９ｍｇ（１．５０ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－（＋）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イルメチル　ｐ－トルエンスルホナート３４４ｍｇ（１．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２時間撹拌した。反応終了後、反応液に水、および酢酸エチルを注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５

０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］メトキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール４００ｍｇ（０．５２４ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］メトキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール４００ｍｇ（０．５２４ｍｍｏｌ）に、メタノール５．２ｍｌ、および２規定塩酸１．３ｍｌを加え、６０℃で２時間撹拌した。反応終了後、反応液に２規定水酸化ナトリウム水溶液１．３ｍｌ、飽和塩化ナトリウム水溶液、および酢酸エチルを注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物３０７ｍｇを白色固体として得た（収率７１％）

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－７２°（Ｃ＝０．１２，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.07-3.90 (3H, m), 3.76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3.67 (1H, dt, J = 11, 5 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 2.85-2.56 (4H, m), 2.51 (1H, d, J = 5 Hz), 2.36-1.58 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.57 (1H, m)。

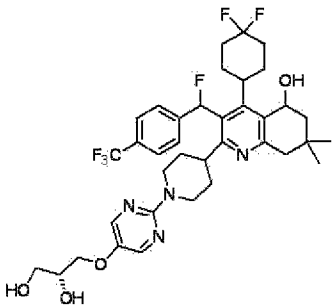
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７２２［M^+］。

[0350]

（実施例４０）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0351] [化59]



[0352] （Ｓ）－（＋）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イルメチル　ｐ－トルエンスルホナートの代わりに（Ｒ）－（－）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イルメチル　ｐ－トルエンスルホナートを用いた他は実施例３９と同様の反応を行い、標記化合物２５２ｍｇを白色固体として得た（収率５８％）。

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－１０２°（Ｃ＝０．１４，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.07-3.90 (3H, m), 3.76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3.67 (1H, dt, J = 11, 6 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 2.86-2.56 (4H, m), 2.52 (1H, d, J = 4 Hz), 2.35-1.57 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.56 (1H, m)。

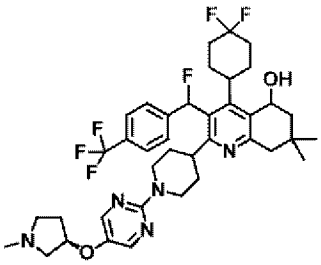
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７２２［M^+］。

[0353]

（実施例４１）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0354] [化60]



[0355] ２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジンの代わりに、参考例３０と同様にして製造した２－クロロ－５－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝ピリミジンを用いた他は参考例２９、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１５５ｍｍｏｌ）から、標記化合物５８ｍｇを白色固体として得た（収率４４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δｐｐｍ：7.99 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 48 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.72-4.57 (2H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 3.70-3.55 (1H, m), 2.90-2.57 (6H, m), 2.47-1.57 (19H, m), 2,38 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.58 (1H, m)。

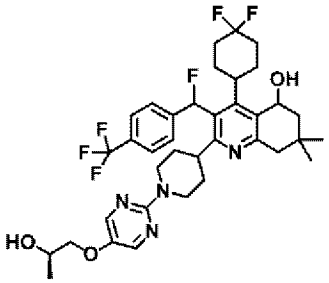
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７３２［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0356]

（実施例４２）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0357] [化61]



[0358] （２Ｓ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル　４－メチルベンゼンスルホネートの代わりに、（２Ｒ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル　４－メチルベンゼンスルホネート（Ｂ．Ａ．Ｊｏｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９８２年，第１９巻，ｐ．５５１－５５６記載の方法で合成）を用いた他は実施例３７と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール５０ｍｇ（７７μｍｏｌ）から、標記化合物３９ｍｇを白色固体として得た（収率７１％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－８０°（Ｃ＝０．１４，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q J = 6 Hz), 4.71-4.62 (1H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 8, 9

Hz), 3.67-3.57 (1H, m), 2.93-2.60 (4H, m), 2.40-1.56 (16H, m), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m)。

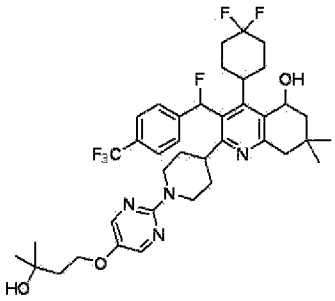
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０７［M^+］。

[0359]

（実施例４３）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0360] [化62]



[0361] 実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール３００ｍｇ（０．４６２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２．３ｍｌ溶液に、炭酸セシウム３０１ｍｇ（０．９２４ｍｍｏｌ）、および４－ブロモ－２－メチルブタン－２－オール（Ｙａｇａｍａｒｅ　Ｆａｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０００年，第４１巻，ｐ．７３３７－７３４０記載の方法で合成）９３ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応終了後、反応液に水を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮して、得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物１６１ｍｇを白色粉末として得た（収率４７％）。

比旋光度：［α］$_D^{20}$＝－７２．２°（Ｃ＝１．０３，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.74-4.61 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 6 Hz), 3.70-3.54 (1H, m), 2.91-2.58 (4H, m), 2.40-1.62 (18H, m), 1.30 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m)。

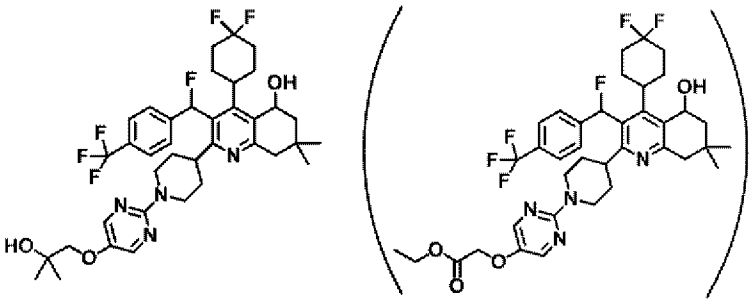
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７３４［M$^+$］。

[0362]

（実施例４４）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0363] [化63]



[0364] ヨウ化エチルの代わりにブロモ酢酸エチルを用いた他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピ

ペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール８２ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）から、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６１ｍｇを得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６１ｍｇ（０．０８３ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル５ｍｌ溶液に０℃で、１．１規定のメチルマグネシウムブロマイドージエチルエーテル溶液０．３０ｍｌ（０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温に昇温して１時間撹拌した。反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５／６（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物１８ｍｇを白色固体として得た（収率３０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.05 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.71-4.63 (1H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.59 (4H, m), 2.37-1.47 (16H, m), 1.32 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m)。

マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７２１［(Ｍ＋１)$^+$］。

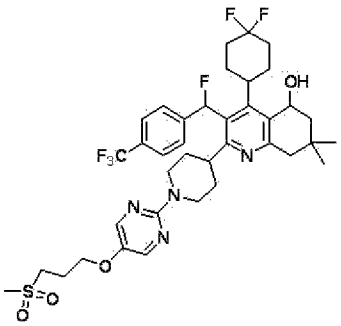
[0365]

（実施例４５）

（一）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（

１－｛５－［３－（メチルスルホニル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0366] [化64]



[0367] ４－ブロモ－２－メチルブタン－２－オールの代わりに３－（メチルスルホニル）プロピル　ｐ－トルエンスルホナート（米国特許第６５９３３３３号明細書記載の方法で合成）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドの代わりに１－メチル－２－ピロリドンを用いた他は実施例４３と同様の反応を行い、標記化合物２６６ｍｇを白色固体として得た（収率４４％）。

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－７４°（Ｃ＝０．１６，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.03 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.04 (2H, t, J = 6 Hz), 3.72-3.56 (1H, m), 3.20 (2H, dd, J = 9, 7 Hz), 2.91 (3H, s), 2.85-2.55 (4H, m), 2.35-1.57 (17H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.56 (1H, m)。

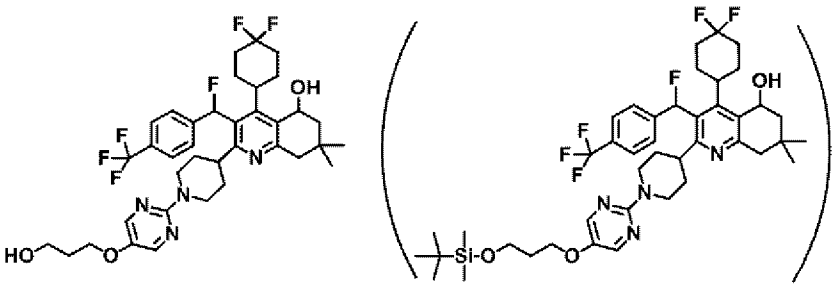
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７６８［M^+］。

[0368]

（実施例４６）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0369] [化65]



[0370] ヨウ化エチルの代わりに（３－ブロモプロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用いた他は実施例１３と同様の反応を行ない、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６１ｍｇ（９４μｍｏｌ）から、２－｛１－［５－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝プロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール７１ｍｇ（８７μｍｏｌ）を得た。

得られた２－｛１－［５－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝プロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール７１ｍｇ（８７μｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１ｍｌ溶液に、１規定のフッ化テトラブチルアンモニウム－テトラヒドロフラン溶液０．５ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

－［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物５９ｍｇを白色固体として得た（収率８８％）。

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝－７４°（Ｃ＝０．１５，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J= 48 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.05 (2H ,t, J = 6 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6Hz), 3.68-3.55 (1H ,m), 2.93-2.57 (4H, m), 2.38-1.57 (18H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m)。

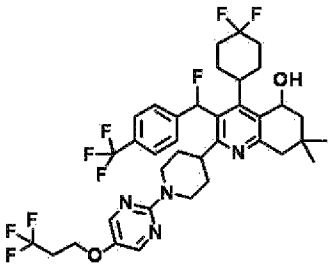
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７０７［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0371]

（実施例４７）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0372] [化66]



[0373] ２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジンの代わりに、参考例３１と同様にして製造した２－クロロ－５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジンを用いた他は参考例２９、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（

トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１５０ｍｇ（２２２μｍｏｌ）から、標記化合物８５ｍｇを白色固体として得た（収率５１％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－６９°（Ｃ＝０．２０，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.17-5.07 (1H , m), 4.73-4.66 (1H ,m), 4.45-4.34 (1H ,m), 4.18-4.06 (2H, m), 3.69-3.56 (1H , m), 2.86-2.48 (6H, m), 2.30-1.54 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.58 (1H, m)。

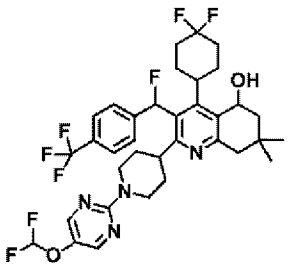
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７４５［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0374]

（実施例４８）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0375] [化67]



[0376] ２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジンの代わりに、参考例３２と同様にして製造した２－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピリミジンを用いた他は参考例２９、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，

７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１０２ｍｇ（１５１μｍｏｌ）から、標記化合物５２ｍｇを白色固体として得た（収率４９％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－７７°（Ｃ＝０．１５，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.12 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H , d, J = 47 Hz), 6.36 (1H, t, J = 73 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.80-4.70 (1H, m), 4.52-4.43 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.86-2.59 (4H, m), 2.35-1.54 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.60 (1H, m)。

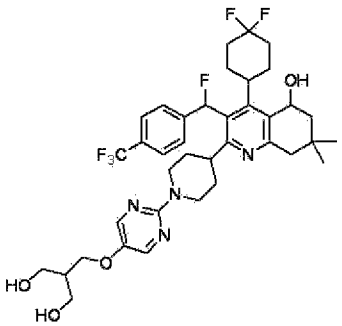
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：６９９［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0377]

（実施例４９）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0378] [化68]



[0379] （Ｓ）－（＋）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イルメチル　ｐ－トルエンスルホナートの代わりに（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メチル　ｐ－トルエンスルホナート（Ｊ．Ｄｕｂｏｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９１年，第４７巻，ｐ．１００１－１０１２記載の方法で合成）を用いた他は実施例３９と同様の反応

を行い、実施例４と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール４．０４ｇ（６．２３ｍｍｏｌ）から、標記化合物２．７３ｇを白色固体として得た（収率５９％）。

比旋光度：［α］$_D^{28}$＝－９１°（Ｃ＝０．２１，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ：8.04 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.59 (1H, m), 4.42-4.32 (1H, m), 4.03 (2H, d, J = 6 Hz), 3.91-3.78 (4H, m), 3.71-3.57 (1H, m), 2.86-2.55 (4H, m), 2.36-1.58 (18H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m)。

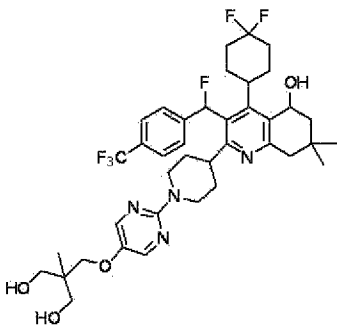
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７３６［M^+］。

[0380]

（実施例５０）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0381] [化69]



[0382] 参考例３４と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル

）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１８２ｍｇ（０．２００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン９．１ｍｌ溶液に、６規定塩酸０．９１ｍｌを加え、７０℃で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分に、参考例３４と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５０ｍｇ（０．０５５ｍｍｏｌ）から、同様の反応を行なって得られた白色固体３０ｍｇを加え、減圧濃縮した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物１３３ｍｇを白色粉末として得た（収率６９％）。

比旋光度：［α］$_D^{27}$＝－６０．８°（Ｃ＝０．５３０，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.45-4.32 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.77 (2H, dd, J = 11, 5 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 11, 5 Hz), 3.66-3.54 (1H, m), 2.89-2.58 (4H, m), 2.38-1.57 (17H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m)。

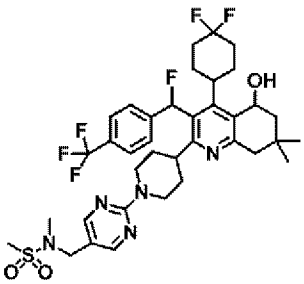
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７５０［M^+］。

[0383]

（実施例５１）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（メチルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0384] [化70]



[0385] 実施例５８と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（メチルアミノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６５ｍｇ（９５μｍｏｌ）のジクロロメタン０．２ｍｌ溶液に、トリエチルアミン３０μｌ（０．１９ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニルクロライド８μｌ（０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－４０／６０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物３７ｍｇを白色固体として得た（収率５２％）。

比旋光度：［α］$_D^{25}$＝－７６°（Ｃ＝０．１６，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.22（2H，s

), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4 8 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.85-4.76 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.70-3.54 (1H, m), 2.88-2.71 (3H, m), 2.82 (3H, s), 2.75 (3H , s), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.37-2.21 (2H, m), 2.21-2.07 (4H, m), 1.98-1.52 (9H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.72-0.61 (1H, m)。

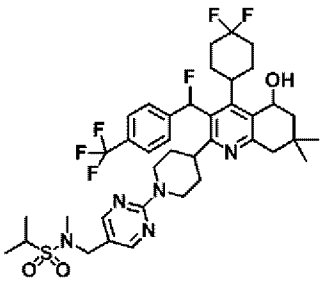
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７５４［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0386]

（実施例５２）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（プロパン－２－イルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0387] [化71]



[0388] メタンスルホニルクロライドの代わりにイソプロピルスルホニルクロライドを用いた他は実施例５１と同様の反応を行ない、実施例５８と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（メチルアミノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール６４ｍｇ（９４μｍｏｌ）から、標記化合物１４ｍｇを白色固体として得た（収率１９％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.23 (2H, s

), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 4 5 Hz), 5.21-5.06 (1H, m), 4.85-4.76 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 4.18 (2H, s), 3.71-3.55 (1H, m), 3.24 (1H, septet, J = 7 Hz), 2.87-2.70 (3 H, m), 2.77 (3H, s), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.42-1.56 (15H, m), 1.3 7 (6H, d, J = 7 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.71-0.59 (1H, m)。

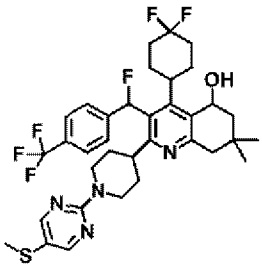
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：７８２［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0389]

（実施例５３）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－メチルチオピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0390] [化72]



[0391] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンの代わりに、参考例３６と同様にして製造した２－クロロ－５－メチルチオピリミジンを用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン６０ｍｇ（８９μｍｏｌ）から、標記化合物５０ｍｇを白色固体として得た（収率８４％）。

比旋光度：［α］$_D^{26}$＝－８９°（Ｃ＝０．１７，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.31 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 4

7 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.83-4.74 (1H, m), 4.57-4.47 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.94-2.59 (4H, m), 2.42-1.47 (15H, m), 2.32 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.60 (1H, m)。

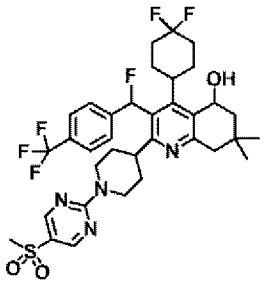
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７９［M^+］。

[0392]

（実施例５４）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0393] [化73]



[0394] ５－ブロモ－２－クロロピリミジンの代わりに、参考例１４と同様にして製造した２－クロロ－５－（メチルスルホニル）ピリミジンを用いた他は実施例２の第一工程、および実施例３８と同様の反応を行ない、参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン４９ｍｇ（７２μｍｏｌ）から、標記化合物４５ｍｇを白色固体として得た（収率８８％）。

比旋光度：［α］$_D^{26}$＝－８８°（Ｃ＝０．１６，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.62 (2H, s), 7.65 (2H, d, J= 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, q, J = 6 Hz), 4.98-4.89 (1H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 3

.69-3.58 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.93-2.59 (4H, m), 2.36-1.55 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.75-0.65 (1H, m)。

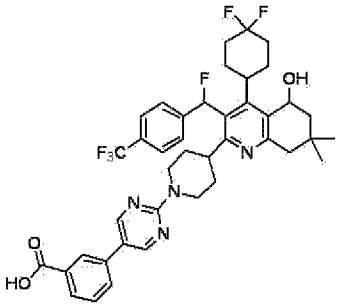
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１１［M^+］。

[0395]

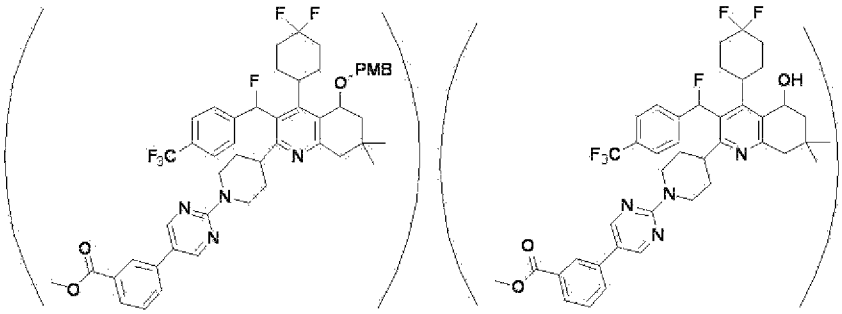
（実施例５５）

（－）－２－｛１－［５－（３－カルボキシフェニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0396] [化74]



[0397]



[0398] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン３０３ｍｇ（０．４５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン３ｍｌ溶液に、参考例３５と同様にして製造した２－クロロ－５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン１２７ｍｇ（０．４９５ｍｍｏｌ）、およびジイソプロピルエチルアミン１１５μｌ（０．６７５ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１．

５時間、７０℃で４時間、８０℃で１．５時間撹拌した。加熱撹拌後、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセン３５μｌ（０．２３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間、９０℃で１．５時間、１００℃で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－２－（１－｛５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン３５１ｍｇを白色固体として得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－２－（１－｛５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン３５１ｍｇに、ジクロロメタン２ｍｌ、アニソール０．２４ｍｌ、およびトリフルオロ酢酸１ｍｌを加え、室温で１２．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５

ーオール２５７ｍｇを白色固体として得た。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール２５７ｍｇに、テトラヒドロフラン２ｍｌ、エタノール３ｍｌ、および２規定水酸化ナトリウム水溶液１ｍｌを加え、室温で３．５時間撹拌した。反応終了後、反応液に２規定塩酸１ｍｌを加え、室温撹拌後、飽和塩化ナトリウム水溶液、および酢酸エチルを注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｎ－ヘプタンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物２４０ｍｇを白色固体として得た（収率７１％）。

比旋光度：［α］$_D^{28}$＝－６７．８°（Ｃ＝０．５２０，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：8.44 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, t, J = 6 Hz), 4.93-4.81 (1H, m), 4.65-4.52 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 3.01-2.61 (4H, m), 2.41-1.61 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.72-0.58 (1H, m)。

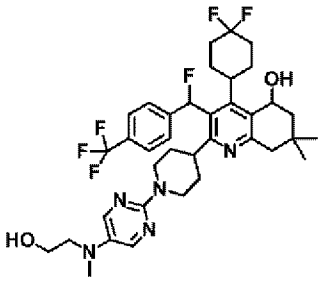
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７５２［M^+］。

[0399]

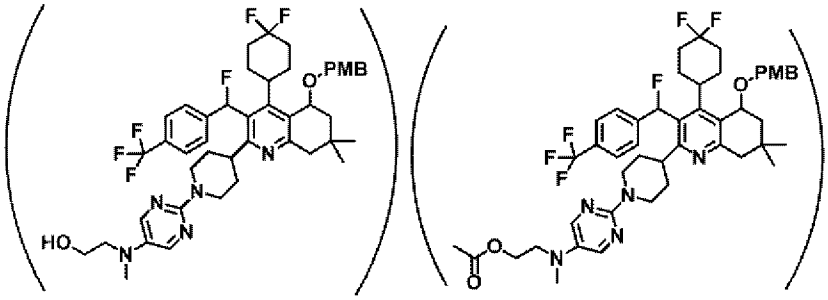
（実施例５６）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0400] [化75]



[0401]



[0402] イソニペコチン酸エチルエステルの代わりに２－（メチルアミノ）エタノールを用いた他は参考例１３と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２０ｍｍｏｌ）から、４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２５ｍｇを得た（収率２６％）。

得られた４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２５ｍｇ（３０μｍｏｌ）のジ

クロロメタン１．０ｍｌ溶液に、ピリジン０．１ｍｌ、無水酢酸１５μｌ（０．１６ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン０．４ｍｇ（３μｍｏｌ）を加え、室温で１０分間撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１－１／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的を含む画分を減圧濃縮することにより、２－（１－｛５－［（２－アセトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２５ｍｇを白色固体として得た（収率９３％）。

得られた２－（１－｛５－［（２－アセトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２５ｍｇ（２９μｍｏｌ）から、実施例３８、および実施例（２３－２）と同様の反応を行ない、標記化合物１３ｍｇを白色固体として得た（収率６５％）。ただし、実施例（２３－２）に対応する工程において、１規定水酸化ナトリウム水溶液に代えて炭酸カリウム水溶液を用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ：8.02 (2H, s), 7.73 (2H, d, J = 8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 47 Hz), 5.20-5.12 (1H, m), 4.60-5.50 (1H, m), 4.28-4.18 (1H, m), 3.77-3.63 (3H, m), 3.36-3.23 (2H, m), 2.95-2.56 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.36-1.53 (14H, m), 1.13 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.64-0.55 (1H, m)。

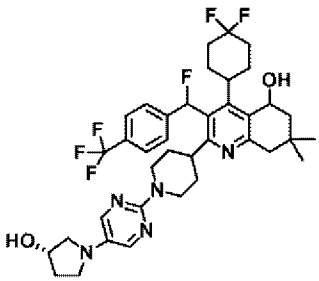
マススペクトル（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０６［M^+］。

[0403]

（実施例５７）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0404] [化76]



[0405] イソニペコチン酸エチルエステルの代わりに（３Ｓ）－３－ピロリジノールを用いた他は参考例１３と同様の反応を行ない、参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１２０ｍｍｏｌ）から、標記化合物５６ｍｇを白色固体として得た（収率６５％）。

比旋光度：［α］$_D^{26}$＝－６３°（Ｃ＝０．１３，クロロホルム）。

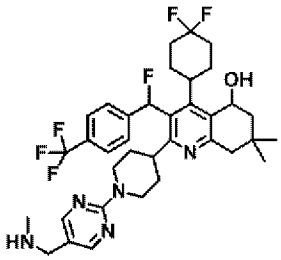
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－Ｄ$_6$）δｐｐｍ：7.84 (2H, d, J = 8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 46 Hz), 5.19-5.11 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 4.93-4.90 (1H, m), 4.56-4.48 (1H, m), 4.39-4.34 (1H, m), 4.23-4.16 (1H, m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.39-3.14 (4H, m), 3.00-2.95 (1H, m), 2.77-2.46 (4H, m), 2.24-1.39 (15H, m), 1.06 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.44-0.38 (1H, m)。

[0406]

（実施例５８）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（メチルアミノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0407] [化77]



[0408] 実施例（３６－１）と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール１６５ｍｇ（０．２５０ｍｍｏｌ）に、メタノール１．０ｍｌ、テトラヒドロフラン０．１ｍｌ、および約４０％のメチルアミン－メタノール溶液０．２０ｍｌ（約２．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１２時間撹拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム９５ｍｇ（２．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を発泡がなくなるまで注加した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注加して反応液を塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール／２８％アンモニア水＝１００／０／０－９０／９．５／０．５（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１２８ｍｇを無色油状物として得た（収率７６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.23（2H，s

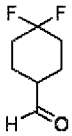
), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 4 9 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.83-4.72 (1H, m), 4.56-4.42 (1H, m), 3.71-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, s), 2.87-2.49 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.34-1.5 4 (16H, m), 1.14 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m)。

[0409]

（参考例１）

４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボアルデヒド

[0410] [化78]



[0411] ４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル１７３ｇ（０．９００ｍｏｌ）のトルエン１．０Ｌ溶液に、－５５℃以下で、１．０Ｍのジイソブチルアルミニウムヒドリドートルエン溶液９４５ｍｌ（０．９４５ｍｏｌ）を滴下し、次いで－６５℃で３０分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を－４０℃以下で加えた後、４規定塩酸１．０Ｌを０℃以下で加えた。有機層を分液した後、水層をトルエンで抽出し、合わせた有機層を１規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた油状残渣を減圧蒸留（５５－５７℃／６ｍｍＨｇ）に付し、標記化合物７５．３ｇを無色油状物として得た（収率５７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：9.68 (1H, d, J = 1 Hz), 2.42-2.28 (1H, m), 2.16-1.70 (8H, m)。

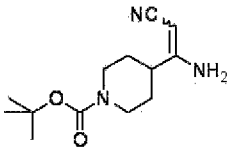
[0412]

（参考例２）

４－（１－アミノ－２－シアノエテニル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[0413]

[化79]



[0414] テトラヒドロフラン５０ｍｌに１．８Ｍのリチウムジイソプロピルアミドーｎーヘプタン／テトラヒドロフラン／エチルベンゼン溶液４７．７ｍｌ（８５．９ｍｍｏｌ）を加え、ドライアイスーアセトン浴で冷却下、アセトニトリル４．１４ｍｌ（７９．３ｍｍｏｌ）を滴下し、３．０時間撹拌した。更に同条件にて、４ーシアノピペリジンー１ーカルボン酸　ｔｅｒｔーブチルエステル１３．９ｇ（６６．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン３０ｍｌ溶液を滴下した後、ゆっくりと室温まで昇温しながら２４時間撹拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎーヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１０．７ｇを黄色油状物として得た（収率：６４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：4.65 (2H, br s), 4.34-4.15 (2H, m), 3.87 (1H, s), 2.77-2.59 (2H, m), 2.16 (1H, tt, J = 12, 4 Hz), 1.84-1.73 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：２５１［M$^+$］。

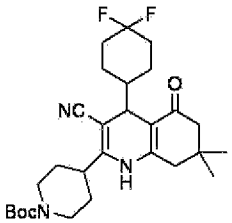
[0415]

（参考例３）

２－［（１－ｔｅｒｔーブチルオキシカルボニル）ピペリジンー４ーイル］ー３ーシアノー４－（４，４ージフルオロシクロヘキシル）－７，７ージメチルー５ーオキソー１，４，５，６，７，８ーヘキサヒドロキノリン

[0416]

[化80]



[0417] 参考例１と同様にして製造した４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボアルデヒド１４．６ｇ（５７．９ｍｍｏｌ）のトルエン１７４ｍｌ溶液に、参考例２と同様にして製造した４－（１－アミノ－２－シアノビニル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル１２．８ｇ（６９．７ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１０分間加熱撹拌した後、ジメドン９．７４ｇ（６９．５ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流条件で５時間撹拌した。更に、ジメドン２．４３ｇ（１７．３ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流条件で１０時間撹拌した。反応終了後、析出物を濾取することにより、標記化合物１７．９ｇを白色固体として得た（収率６０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ　：6.27 (1H, s), 4.36-4.13 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 2 Hz), 3.03 (1H, tt, J = 12, 3 Hz), 2.91-2.73 (2H, m), 2.40-2.19 (5H, m), 2.17-1.98 (2H, m), 1.84-1.40 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.35-1.20 (1H, m), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：５０４［(Ｍ＋１)$^+$］。

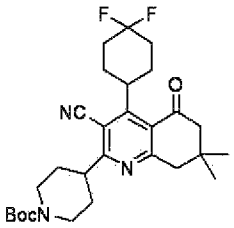
[0418]

（参考例４）

２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－３－シアノ－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－７，７－ジメチル－５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0419]

[化81]



[0420] 参考例３と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－３－シアノ－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－７，７－ジメチル－５－オキソ－１，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロキノリン２６．９ｇ（５３．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン１５０ｍｌ溶液に、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン１８．２ｇ（８０．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応終了後、反応液をセライト（商品名）上で濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノールを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物２０．７ｇを白色固体として得た（収率８７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：4.38-4.15（2H, m），4.13-3.97（1H, m），3.38（1H, tt, J = 11, 4 Hz），3.06（2H, s），2.97-2.80（2H, m），2.69-2.52（2H, m），2.61（2H, s），2.33-2.17（2H, m），2.01-1.72（8H, m），1.48（9H, s），1.11（6H, s）。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：５０１［M$^+$］。

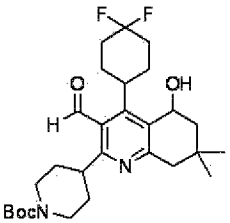
[0421]

（参考例５）

２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－ホルミル－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール

[0422]

[化82]



[0423] 参考例４と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－３－シアノ－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－７，７－ジメチル－５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２０．１ｇ（４０．０ｍｍｏｌ）のトルエン３００ｍｌ溶液に、－５０℃で１．０Ｍのジイソブチルアルミニウムヒドリドートルエン溶液１００ｍｌ（１００ｍｍｏｌ）を滴下し、同温度で２時間撹拌した。更に同温度で、１．０Ｍのジイソブチルアルミニウムヒドリドートルエン溶液１００ｍｌ（１００ｍｍｏｌ）を滴下し、－２１℃まで昇温して２時間撹拌した。反応終了後、反応液を６規定塩酸、氷および酢酸エチルの混合液に注加し、激しく撹拌した。分液後、得られた有機層からゲル状物を濾過して除き、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノールを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物１０．６ｇを白色固体として得た（収率５２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：10.81 (1H, s), 5.09 (1H, q, J = 6 Hz), 4.32-4.09 (2H, m), 3.53-3.37 (1H, m), 3.11 (1H, tt, J = 11, 4 Hz), 2.97-2.56 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.31-1.50 (15H, m), 1.47 (9H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：５０７［(Ｍ＋１)$^+$］。

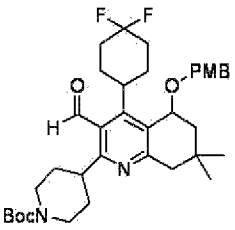
[0424]

（参考例６）

２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］

－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－ホルミル－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0425] [化83]



[0426] 水素化ナトリウム（鉱物油５５%分散物）０．８４６ｇ（１９．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１９ｍｌ溶液に、氷冷下、参考例５と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－ホルミル－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール９．６３ｇ（１９．０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５０ｍｌ溶液を加え、０．５時間撹拌した。次いでｐ－メトキシベンジルブロミド２．７ｍｌ（１９ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間、室温で１．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加して、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物６．９７ｇを白色固体として得た（収率：４９%）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ: 10.76 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 9 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 4.77 (1H, d, J = 11 Hz), 4.36 (1H, d, J = 11 Hz), 4.29-4.08 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.14-2.67 (3H, m), 3.08 (1H, tt, J = 11, 3 Hz), 2.92 (1H, d, J = 17 Hz), 2.67 (1H, d, J = 17 Hz), 2.26-1.50 (14H,

m), 1.47 (9H, s), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s)。

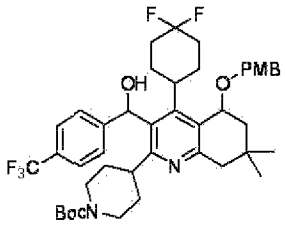
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：６２７［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0427]

（参考例７）

２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛ヒドロキシ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0428] [化84]



[0429] 参考例６と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－ホルミル－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７．５２ｇ（１２．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン６０ｍｌ溶液に、氷冷下で、４－トリフルオロメチルフェニルブロミド１６．５ｇ（７３．５ｍｍｏｌ）、マグネシウム１．７０ｇ（７０．０ｍｍｏｌ）、およびテトラヒドロフラン１４０ｍｌから調製した４－トリフルオロメチルフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液４８ｍｌ（２４．０ｍｍｏｌ相当）を滴下した。滴下終了後、室温で２．３時間撹拌した。反応終了後、反応液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。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に３回付し、標記化合物の内、先に溶出するジアステレオマー

１を泡状物として、および、後で溶出するジアステレオマー２を泡状物として３．１８ｇ（収率３４％）を得た。

［ジアステレオマー１］

Ｒｆ値：０．２９［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７／３（Ｖ／Ｖ）］。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 6.43 (1H, s), 4.83 (1H, d, J = 11 Hz), 4.81 (1H, t, J = 5 Hz), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25-4.02 (1H, m), 3.83-3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.24-2.42 (3H, m), 2.86 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.29-1.52 (15H, m), 1.41 (9H, s), 1.20 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.50-0.40 (1H, m)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：７７３［(Ｍ＋１)$^+$］。

［ジアステレオマー２］

Ｒｆ値：０．２１［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７／３（Ｖ／Ｖ）］。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9 Hz), 6.43 (1H, s), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.27-4.02 (1H, m), 3.84-3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.23-2.47 (3H, m), 2.86 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.32-2.06 (4H, m), 2.03-1.50 (11H, m), 1.41 (9H, s), 1.21 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.47-0.37 (1H, m)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：７７３［(Ｍ＋１)$^+$］。

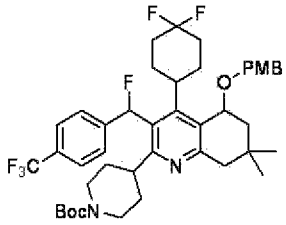
[0430]

（参考例８）

２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（ジ

アステレオマー２）

[0431] [化85]



[0432] 参考例７と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛ヒドロキシ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（ジアステレオマー２）３．０９ｇ（４．００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン１２ｍｌ溶液に、ドライアイス－アセトン浴で冷却下、ビス（メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド１．４７ｍｌ（８．００ｍｍｏｌ）を加えて、同条件で５．３時間撹拌した。更に、ビス（メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド０．１５ｍｌ（０．８００ｍｍｏｌ）を加え、同条件で１時間撹拌した。反応終了後、反応液を氷と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合液に加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にシクロヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物２．５５ｇを白色固体として得た（収率８２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 49 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.20-4.01 (1H, m), 3.90-3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.24-3.08 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 17 Hz), 2.68 (1H, d, J = 17 Hz), 2.68-2.46 (2H, m), 2.32-2.08 (3H, m), 2.00-1.37 (11H, m), 1.41 (9H, s), 1.21 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.63-0.51

(1H, m)。

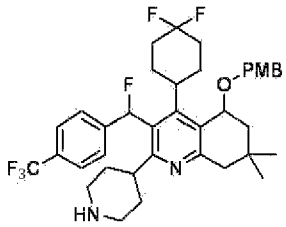
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：７７５［(Ｍ＋１)$^{+}$］。

[0433]

（参考例９）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（ジアステレオマー２）

[0434] [化86]



[0435] 参考例８と同様にして製造した２－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（ジアステレオマー２）３８７ｍｇ（０．５００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン２．５ｍｌ溶液に、臭化亜鉛２３６ｍｇ（１．０５ｍｍｏｌ）を加えた後、３０℃で６８．５時間攪拌した。反応終了後、反応液をアミノプロピル基修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝５０／５０／０－０／１００／０－０／９０／１０（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物３２０ｍｇを泡状物として得た（収率：９５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.23-2.9

8 (2H, m), 2.95-2.55 (4H, m), 2.48 (1H, td, J = 12, 2 Hz), 2.33-2.08 (3H, m), 2.01-1.47 (11H, m), 1.22 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.62-0.51 (1H, m)。

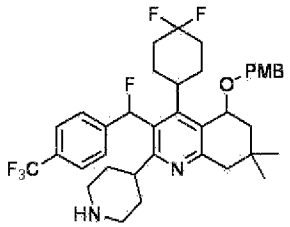
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：６７５［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0436]

（参考例１０）

（ー）ー４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー２ー（ピペリジンー４ーイル）ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン

[0437] [化87]



[0438] 参考例９と同様にして製造した４ー（４，４ージフルオロシクロヘキシル）ー３ー｛フルオロ［４ー（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ー５ー［（４ーメトキシベンジル）オキシ］ー７，７ージメチルー２ー（ピペリジンー４ーイル）ー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン（ジアステレオマー２）１０ｇを高速液体クロマトグラフィー［ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（商品名）　ＡＤーＨ　５ｃｍＩＤ　ｘ　２５ｃｍＬ（ダイセル化学製），溶離液：ｎーヘキサン／２ープロパノール／イソプロピルアミン＝８０／２０／０．１（Ｖ／Ｖ／Ｖ）］で光学分割することにより、後に溶出する標記化合物を白色固体として４．２ｇ、および、先に溶出する、標記化合物の対掌体を白色固体として４．４ｇをそれぞれ得た。

［標記化合物］

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝ー１０１°（Ｃ＝０．２５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：7.61 (2H, d

, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H , d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.09 (1H, m), 3.03-2.93 (1H, m), 2.92-2.80 (1H, m), 2.75-2.53 (3H, m), 2. 45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2.30-2.11 (3H, m), 2.00-1.39 (11H, m), 1.2 0 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.61-0.51 (1H, m)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：６７５［(Ｍ＋１)$^+$］。

高速液体クロマトグラフィー分析条件：

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（商品名）　ＡＤ－Ｈ（０．４６ｃｍＩＤ×２５ｃｍ、ダイセル化学製）

溶離液：ｎ－ヘキサン／２－プロパノール／イソプロピルアミン＝８０／２０／０．１（Ｖ／Ｖ／Ｖ）

流速：１．０ｍｌ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

検出波長：２７１ｎｍ

保持時間：５．５分。

［標記化合物の対掌体］

比旋光度：［α］$_D^{24}$＝１００°（Ｃ＝０．２５，メタノール）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：7.61 (2H, d , J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H , d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.08 (1H, m), 3.04-2.92 (1H, m), 2.91-2.80 (1H, m), 2.76-2.53 (3H, m), 2. 45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2.28-2.10 (3H, m), 2.00-1.39 (11H, m), 1.2 0 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.61-0.50 (1H, m)。

マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：６７５［(Ｍ＋１)$^+$］。

高速液体クロマトグラフィー分析条件：

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（商品名）　ＡＤ－Ｈ（０．４６ｃｍＩＤ×２

５ｃｍ、ダイセル化学製）

溶離液：ｎ－ヘキサン／２－プロパノール／イソプロピルアミン＝８０／２０／０．１（Ｖ／Ｖ／Ｖ）

流速：１．０ｍｌ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

検出波長：２７１ｎｍ

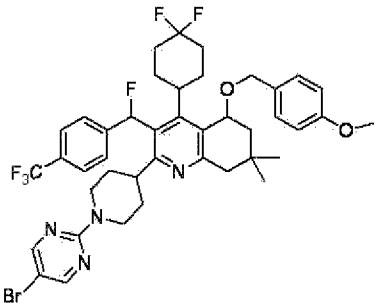
保持時間：４．０分。

[0439]

（参考例１１）

（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0440] [化88]



[0441] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン４．８０ｇ（７．１１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン１６ｍｌ溶液に、５－ブロモ－２－クロロピリミジン１．４０ｇ（７．２４ｍｍｏｌ）、およびジイソプロピルエチルアミン１．６ｍｌ（９．４ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。反応終了後、反応液を０．５規定塩酸４０ｍｌに注加し、酢酸

エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｎ－ヘプタンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物５．０９ｇを白色固体として得た（収率８６％）。

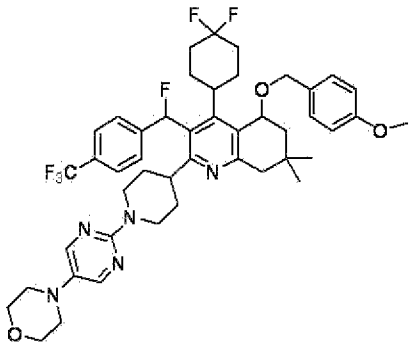
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：δ：8.22（2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.75-4.63 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.07 (1H, m), 2.90-2.55 (4H, m), 2.32-1.35 (14H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.61 (1H, m)。

[0442]

（参考例１２）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0443] [化89]



[0444] 参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロ

ヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５．０９ｇ（６．１２ｍｍｏｌ）のトルエン５０ｍｌ溶液に、アルゴンガス雰囲気下で、ｔｅｒｔ－ブタノール１０ｍｌ、モルホリン１．６ｍｌ（１８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム１．７３ｇ（１８．０ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル４３７ｍｇ（０．９１７ｍｍｏｌ）、および酢酸パラジウム１０７ｍｇ（０．４７７ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃で２．８時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８／２－７／３－６／４（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物４．３０ｇを白色固体として得た（収率８４％）。

比旋光度：［α］$_D^{28}$＝－１１９°（Ｃ＝０．６４５，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.70-4.60 (1H, m), 4.43-4.32 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.86-3.71 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.26-3.09 (1H, m), 3.02-2.89 (4H, m), 2.87-2.57 (4H, m), 2.33-1.45 (14H, m), 1.18 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.72-0.59 (1H, m)。

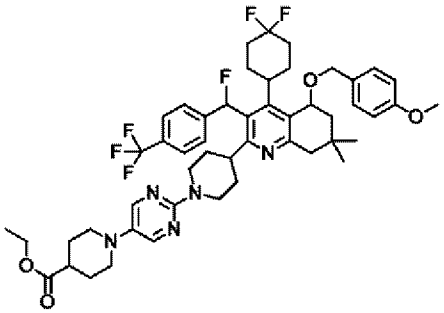
[0445]

（参考例１３）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－（１－｛５－［４－（エトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル

－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0446] [化90]



[0447] 参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２５０ｍｇ（０．３０１ｍｍｏｌ）のトルエン１．５ｍｌ溶液に、イソニペコチン酸エチルエステル６１ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）、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３８ｍｇ（０．０７５ｍｍｏｌ）、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド３８ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）、およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）２８ｍｇ（０．０３０ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応装置（Ｂｉｏｔａｇｅ社製、製品名：Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）を用いてマイクロ波を照射しながら、１００℃で４０分間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５－６５／３５（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物９８ｍｇを薄茶色固体として得た（収率３６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.05 (2H, s), 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J =

9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.76 (2H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.43-4.34 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.34-3.08 (3H, m), 2.88-2.58 (6H, m), 2.42-1.49 (19H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m)。

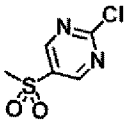
マススペクトル（ＦＡＢ，ｍ／ｚ）：９０７［M^+］。

[0448]

（参考例１４）

２－クロロ－５－（メチルスルホニル）ピリミジン

[0449] [化91]



[0450] 参考例３６と同様にして製造した２－クロロ－５－メチルチオピリミジン８０ｍｇ（０．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン２．５ｍｌ溶液に、３－クロロ－過安息香酸（純度６５％）２６４ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で９０分間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を１．５ｍｏｌ／Ｌの亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０－４０／６０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物８０ｍｇを白色固体として得た（収率８２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：9.11 (2H, s), 3.19 (3H, s)。

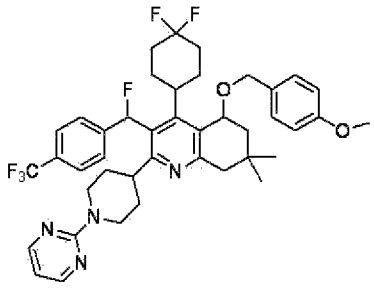
[0451]

（参考例１５）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オ

キシ］－７，７－ジメチル－２－［１－（ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0452] [化92]



[0453] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１．２１ｇ（１．７９ｍｍｏｌ）に、２－ブロモピリミジン０．９０ｇ（５．７ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン１．０ｍｌ（５．９ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブタノール２０ｍｌを加え、６５℃で２．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物１．１７ｇを白色固体として得た（収率８７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.22 (2H, d, J = 5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 6.39 (1H, t, J = 5 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.72 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.44 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.90-2.56 (4H, m), 2.32-2.02 (4H, m), 2.00-1.31 (10H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.62 (1H, m)。

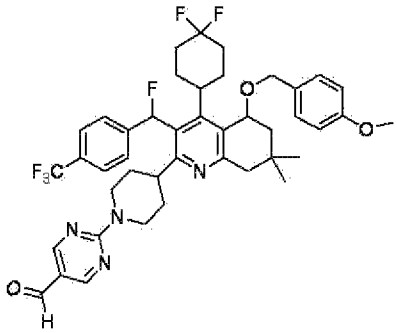
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：７５３［$(M+1)^+$］。

[0454]

（参考例１６）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0455] [化93]



[0456] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１．００ｇ（１．４８ｍｍｏｌ）の１－メチル－２－ピロリドン５ｍｌ溶液に、２－クロロ－５－ホルミルピリミジン０．２３ｇ（１．６ｍｍｏｌ）、およびジアザビシクロウンデセン２６５μｌ（１．７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した後、２－クロロ－５－ホルミルピリミジン０．０２３ｇ（０．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で更に０．５８時間撹拌した。更に２－クロロ－５－ホルミルピリミジン０．０２３ｇ（０．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４０／１０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１．００ｇを淡黄色固体として得た（収率８７％）

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：9.71（1H,

s), 8.65 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 5.03-4.91 (1H, m), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.77-4.67 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.25-3.09 (1H, m), 2.92-2.74 (2H, m), 2.84 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.34-1.46 (14H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.79-0.68 (1H, m)。

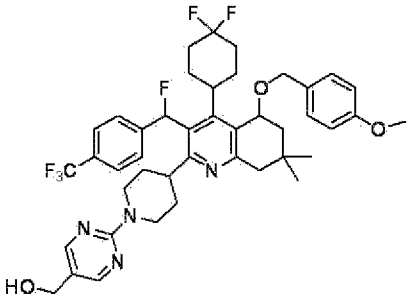
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７８０［M^+］。

[0457]

（参考例１７）

（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0458] [化94]



[0459] 参考例１６と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５００ｍｇ（０．６４ｍｍｏｌ）のエタノール５ｍｌおよびテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム１２ｍｇ（０．３２ｍｍｏｌ）を加え、氷冷条件で０．８３時間撹拌

した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、1規定塩酸、および1規定水酸化ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、標記化合物０．５２ｇを白色泡状物として得た（収率　定量的）。

比旋光度：［α］$_D^{28}$＝－１２５°（Ｃ＝０．６００，クロロホルム）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.25 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85-4.74 (1H, m), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.57-4.44 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.25-3.08 (1H, m), 2.90-2.59 (4H, m), 2.33-2.06 (4H, m), 2.01-1.42 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.72-0.62 (1H, m)。

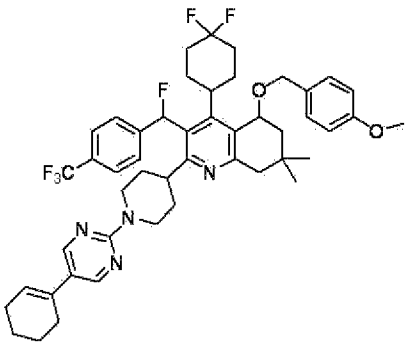
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７８２［M$^+$］。

[0460]

（参考例１８）

２－｛１－［５－（シクロヘキサ-1-エン-1-イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0461] [化95]



[0462] 参考例１１と同様にして製造した（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジ

ン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン９７ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）に、アルゴンガス雰囲気下、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム１１４ｍｇ（１．１９ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル２６ｍｇ（０．０５５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム３．４ｍｇ（０．０１５ｍｍｏｌ）、トルエン３ｍｌ、ｔｅｒｔ－ブタノール１．５ｍｌ、およびシクロヘキセニルボロン酸　ピナコールエステル１００μｌ（０．４７１ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で５時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、（－）－２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン９９ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）から同様の反応を行って得られた残渣と一緒にしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－９５／５－９２／８－８８／１２（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物８０ｍｇを白色固体として得た（収率４１％）。

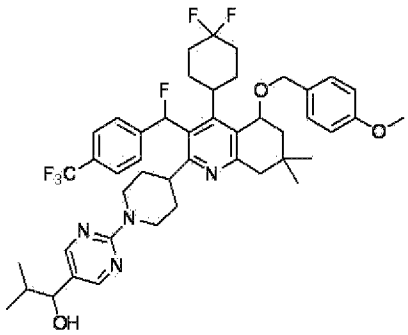
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.27 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 45 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 6.02-5.91 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.70 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.54-4.44 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.91-2.54 (4H, m), 2.39-1.46 (22H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.61 (1H, m)。

[0463]

（参考例１９）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0464] [化96]



[0465] 参考例１６と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン２１３ｍｇ（０．２７３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液に、アルゴンガス雰囲気下、１．０ｍｏｌ／Ｌのイソプロピルマグネシウムブロミド－テトラヒドロフラン溶液０．５ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌後、更に、１．０ｍｏｌ／Ｌのイソプロピルマグネシウムブロミド－テトラヒドロフラン溶液０．５ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５－８０／２０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１７４ｍｇを白

色固体として得た（収率７７％）。

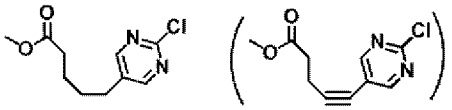
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.18 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 45 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.71 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.54-4.45 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.19 (1H, d, J = 7 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.89-2.57 (4H, m), 2.29-1.44 (16H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 7 Hz), 0.79 (3H, d, J = 7 Hz), 0.72-0.63 (1H, m)。

[0466]

（参考例２０）

メチル　５－（２－クロロピリミジン－５－イル）ペンタノエート

[0467] [化97]



[0468] ５－ブロモ－２－クロロピリミジン５００ｍｇ（２．５８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０ｍｌ溶液に、メチル　４－ペンチノエート（Ｗ．Ｄ．Ｗｕｌｆｆ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９８８年，第１１０巻，ｐ．７４１９－７４３４記載の方法により合成）３９７ｍｇ（３．５４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅４９ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）１４９ｍｇ（０．１２９ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン５．０ｍｌを加え、８０℃で４時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７－７５／２５（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、メチル　５－（２－ク

ロロピリミジン－５－イル）－４－ペンチノエート３４７ｍｇを得た（収率６０％）。

得られたメチル　５－（２－クロロピリミジン－５－イル）－４－ペンチノエート３３７ｍｇ（１．５０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル７ｍｌ溶液に１０％パラジウム炭素７０ｍｇを加え、水素ガス雰囲気下、室温で２０時間撹拌した。触媒を濾過により除去した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物１７７ｍｇを無色油状物として得た（収率５２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.46 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 7 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7 Hz), 1.74-1.63 (4H, m)。

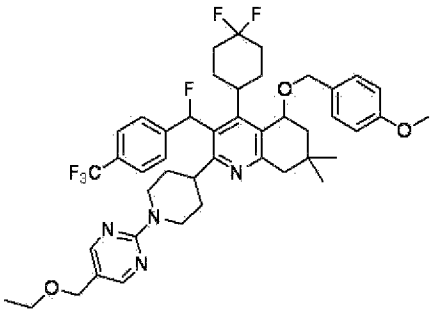
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：２２８［M$^+$］。

[0469]

（参考例２１）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（エトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0470] [化98]



[0471] 参考例１７と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－

ジメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン７８ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン２ｍｌ溶液に、ジイソプロピルエチルアミン３４０μｌ（２．０ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニルクロリド７７μｌ（１．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌開始後直ちにエタノール２ｍｌを加え、更に室温で０．２５時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎーヘキサン／酢酸エチル＝９８／２－７０／３０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物６８ｍｇを泡状物として得た（収率８５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.22 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.87-4.73 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (2H, q, J = 7 Hz), 3.24-3.08 (1H, m), 2.91-2.59 (4H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 2.02-1.47 (10H, m), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：８１０［M$^+$］。

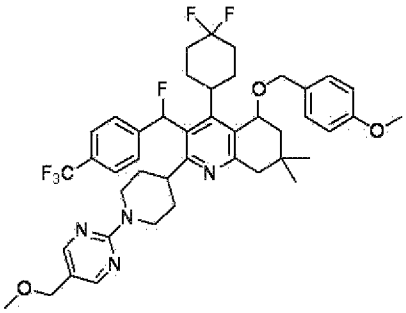
[0472]

（参考例２２）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－２－｛１－［５－（メトキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチルー５，６，７，８ーテトラヒドロキノリン

[0473]

[化99]



[0474] エタノールの代わりにメタノールを用いた他は参考例２１と同様の反応を行い、参考例１７と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７２ｍｇ（０．０９２ｍｍｏｌ）から、標記化合物４８ｍｇを泡状物として得た（収率６６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.19 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 48 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.89-4.72 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.46 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.20 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.24-3.09 (1H, m), 2.89-2.58 (4H, m), 2.29-2.03 (4H, m), 2.00-1.46 (10H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.72-0.63 (1H, m)。

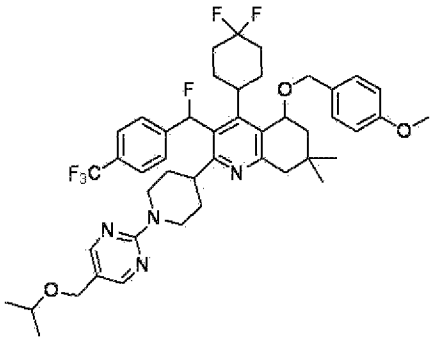
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：７９６［M^+］。

[0475]

（参考例２３）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0476] [化100]



[0477] エタノールの代わりにイソプロパノールを用いた他は参考例２１と同様の反応を行い、参考例１７と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７８ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）から標記化合物５４ｍｇを泡状物として得た（収率６５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.22 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.72 (1H, m), 4.82 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.55-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.64 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 3.22-3.08 (1H, m), 2.91-2.60 (4H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 2.01-1.46 (10H, m), 1.19 (3H, s), 1.18 (6H, d, J = 6 Hz), 1.03 (3H, s), 0.70-0.59 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：８２４［M$^+$］。

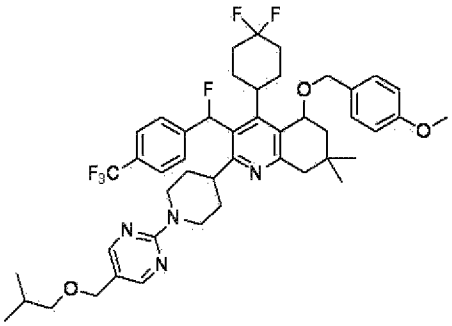
[0478]

（参考例２４）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２－メチルプロポキシ）

メチル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0479] [化101]



[0480] エタノールの代わりにイソブタノールを用いた他は参考例２１と同様の反応を行い、参考例１７と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－［５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン７８ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）から、標記化合物５９ｍｇを泡状物として得た（収率７０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.22 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.73 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.27 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.23-3.08 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 7 Hz), 2.91-2.59 (4H, m), 2.32-2.06 (4H, m), 1.99-1.49 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.89 (6H, d, J = 7 Hz), 0.71-0.61 (1H, m)。

マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：８３８［M$^+$］。

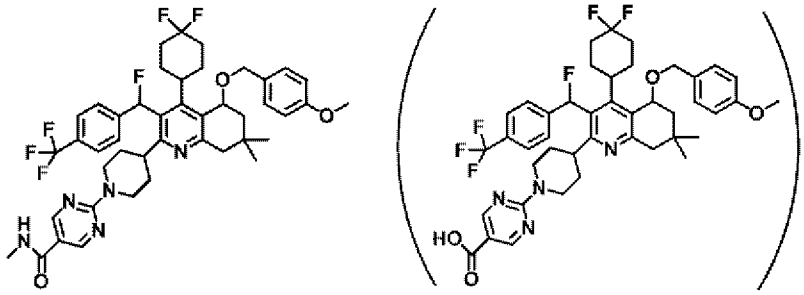
[0481]

（参考例２５）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルカルバモイル）ピリミ

ジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0482] [化102]



[0483] 参考例１６と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン３９１ｍｇ（０．５０１ｍｍｏｌ）に、テトラヒドロフラン３．０ｍｌ、ｔｅｒｔ－ブタノール１．５ｍｌ、水０．６ｍｌ、２－メチル－２－ブテン１．２ｍｌ、リン酸二水素ナトリウム３９１ｍｇ（２．５０ｍｍｏｌ）、および亜塩素酸ナトリウム２２６ｍｇ（２．５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、２－［１－（５－カルボキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの粗生成物４６５ｍｇを得た。

得られた粗生成物７０ｍｇのテトラヒドロフラン０．５ｍｌ溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール２１ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３０分間攪拌した。この反応溶液に、約４０％メチルアミン水溶液０．５ｍｌを加え、室温にて更に３０分間攪拌した。反応終了後、反応液に水を

加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより標記化合物の粗生成物を得た。

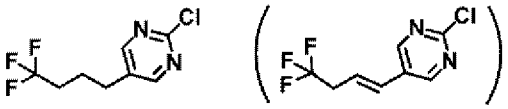
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.61 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J= 9 Hz), 5.88-5.79 (1H, m), 4.91-4.76 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.64-4.57 (1H, m), 4.39 (1H, d, J= 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.22-3.10 (1H, m), 2.97 (3H, d, J = 5 Hz), 2.89-2.59 (4H, m), 2.32-1.49 (14H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.73-0.64 (1H, m)。

[0484]

（参考例２６）

２－クロロ－５－（４，４，４－トリフルオロブチル）ピリミジン

[0485] [化103]



[0486] ヨウ化（３，３，３－トリフルオロプロピル）トリフェニルホスホニウム（M. Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００７年，第１７巻，ｐ．２４０１－２４０３記載の方法で合成）１．２ｇ（２．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１６ｍｌ溶液を０℃に冷却し、１．７規定ｎ－ブチルリチウム／ｎ－ヘキサン溶液１．６ｍｌ（２．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。再び０℃に冷却した後、この反応液へ、２－クロロピリミジン－５－カルバルデヒド０．３１ｇ（２．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン４ｍｌ溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ

ーヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－８０／２０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、２－クロロ－５－（４，４，４－トリフルオロ－１－ブテン－１－イル）ピリミジン０．１７ｇを得た。

得られた２－クロロ－５－（４，４，４－トリフルオロ－１－ブテン－１－イル）ピリミジン０．１７ｇ（０．７８ｍｍｏｌ）のエタノール７ｍｌ溶液に１０％パラジウム炭素３５ｍｇを加え、水素ガス雰囲気下、室温で４５分間撹拌した。触媒を濾過により除去した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物０．１４ｇを無色油状物として得た（収率３０％）。

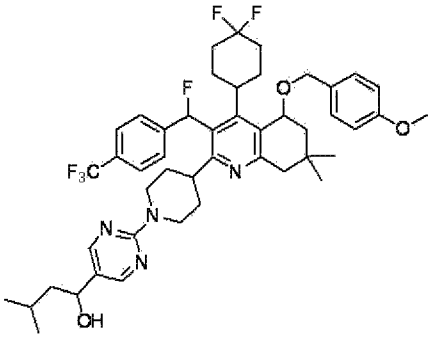
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.49 (2H, s), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 2.23-2.09 (2H, m), 1.99-1.87 (2H, m)。

[0487]

（参考例２７）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（１－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0488] [化104]



[0489] 参考例１６と同様にして製造した４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７

，８－テトラヒドロキノリン２９４ｍｇ（０．３７７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液に、アルゴンガス雰囲気下、１．０ｍｏｌ／Ｌのイソブチルマグネシウムブロミド－テトラヒドロフラン溶液０．５ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．１７時間撹拌後、１．０ｍｏｌ／Ｌのイソブチルマグネシウムブロミド－テトラヒドロフラン溶液を、更に１．０ｍｌ（１．０ｍｍｏｌ）加え、室温で０．３３時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物３２８ｍｇを泡状物として得た（収率　定量的）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：8.22 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.91-4.72 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.61-4.43 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.11 (1H, m), 2.89-2.57 (4H, m), 2.31-2.02 (4H, m), 1.99-1.42 (14H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.93 (6H, d, J = 6 Hz), 0.73-0.63 (1H, m)。

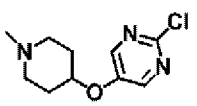
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：８３９［$(M+1)^+$］。

[0490]

（参考例２８）

２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン

[0491] [化105]



[0492] ４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン１００ｍｇ（０．７６６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１．５ｍｌ溶液に、アゾカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチル１５５ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン４０２ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）、および２－クロロ－５－ヒドロキシピリミジン０

．１７０ｍｌ（１．５３ｍｍｏｌ）を加え室温で１時間撹拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、１規定塩酸で抽出した。水層に１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ｐＨを１０とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物１５２ｍｇを白色固体として得た（収率８７％）。

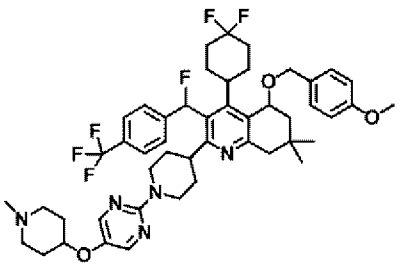
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.22 (2H, s), 4.33 (1H, tt, J = 7.5, 3.8 Hz), 2.65-2.57 (2H, m), 2.30-2.22 (5H, m), 2.01-1.93 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m)。

[0493]

（参考例２９）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0494] [化106]



[0495] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン１００ｍｇ（０．１５５ｍｍｏｌ）のイソプロパノール０．６ｍｌ溶液に、参考例２８と同様にして製造した２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン７１ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ

ージイソプロピルエチルアミン０．６０ｍｌ（０．３３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応装置（Ｂｉｏｔａｇｅ社製、製品名：Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）を用いマイクロ波を照射しながら１６０℃で３０分間撹拌した。反応終了後、反応溶液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－２０／８０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１０２ｍｇを無色油状物（不純物として２－クロロ－５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジンを１６ｍｇ含む）として得た（収率６４％）。

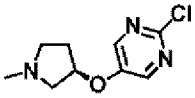
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.03 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 47 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9 Hz), 4.88-4.77 (2H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.45-4.32 (2H, m), 4.05-3.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.22-3.10 (1H, m), 2.93-2.57 (6H, m), 2.37-1.52 (23H, m), 1.20 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.73-0.60 (1H, m)。

[0496]

（参考例３０）

２－クロロ－５－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝ピリミジン

[0497] [化107]



[0498] １－メチル－４－ピペリジノールの代わりに（３Ｓ）－１－メチル－３－ピロリジノールを用いた他は参考例２８と同様の反応を行ない、２－クロロ－５－ヒドロキシピリミジン１００ｍｇ（０．７６６ｍｍｏｌ）から、標記化合物１６４ｍｇを白色固体として得た（収率　定量的）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.25 (2H, s), 4.89-4.84 (1H, m), 2.93-2.86 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.0, 5.9

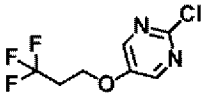
Hz), 2.45-2.34 (5H, m), 2.05-1.97 (1H, m)。

[0499]

（参考例３１）

２－クロロ－５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジン

[0500] [化108]



[0501] １－メチル－４－ピペリジノールの代わりに３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノールを用いた他は参考例２８と同様の反応を行ない、２－クロロ－５－ヒドロキシピリミジン１００ｍｇ（０．６９３ｍｍｏｌ）から、標記化合物１４４ｍｇを無色油状物として得た（収率９２％）。

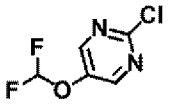
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.33 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.74-2.64 (2H, m)。

[0502]

（参考例３２）

２－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピリミジン

[0503] [化109]



[0504] ４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン９３ｍｇ（０．７１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．０ｍｌ溶液に、炭酸セシウム０．２８ｇ（０．８６ｍｍｏｌ）、およびメチル　クロロジフルオロアセテート０．３２ｍｇ（２．２ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で、１時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５（Ｖ／Ｖ）］にて精製し、標記化合物５５ｍｇを無色油状物として得た（収率４３％）。

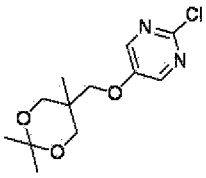
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.53（2H，s），6.62（1H，t，Ｊ＝71 Hz）。

[0505]

（参考例３３）

２－クロロ－５－［（２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メトキシ］ピリミジン

[0506] [化110]



[0507] ２－クロロ－５－ヒドロキシピリミジン９．５０ｇ（７２．８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１００ｍｌ溶液に、炭酸セシウム２６．１ｇ（８０．１ｍｍｏｌ）、および５－（メタンスルホニルオキシメチル）－２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン（Ｖ．Ｗ．Ｇａｓｈ，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９７２年，第３７巻，ｐ．２１９７－２２０１記載の方法で合成）２４．３ｇ（１０２ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２４時間撹拌した。反応終了後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した後、濾液に０．５規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。得られた水層から更に酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を合わせて、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にトルエンを加え、析出物を濾取し、トルエンおよびｎ－ヘプタンで洗浄することにより、標記化合物６．００ｇを白色固体として得た（収率３０％）

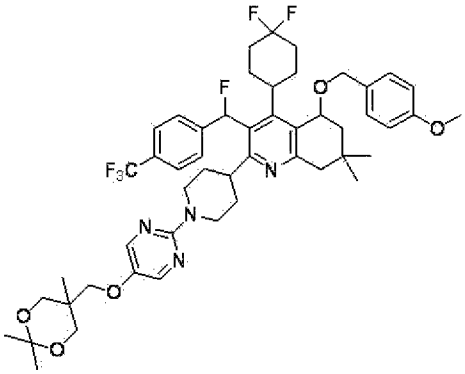
^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.34（2H，s），4.16（2H，s），3.73（4H，s），1.47（3H，s），1.41（3H，s），0.94（3H，s）。

[0508]

（参考例３４）

４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[0509] [化111]



[0510] 参考例１０と同様にして製造した（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５９９ｍｇ（０．８８７ｍｍｏｌ）のトルエン８ｍｌ溶液に、参考例３３と同様にして製造した２－クロロ－５－［（２，２，５－トリメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メトキシ］ピリミジン２４２ｍｇ（０．８８７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム１２８ｍｇ（１．３３ｍｍｏｌ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）２６ｍｇ（０．０４４ｍｍｏｌ）、および１，２，３，４，５－ペンタフェニル－１’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン６３ｍｇ（０．０８９ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンガス雰囲気下、９０℃で２１時間撹拌した。反応終了後、反応液に水および飽和塩化ナトリウム水溶液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含

む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１２０ｍｇを褐色油状物として得た（収率１５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.04 (2H, s), 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.82 (1H, t, J = 4 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.70-4.60 (1H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 3.95 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 3.65 (2H, d, J = 12 Hz), 3.23-3.08 (1H, m), 2.91-2.61 (4H, m), 2.32-1.50 (14H, m), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m)。

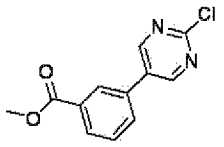
マススペクトル（ＥＩ，ｍ／ｚ）：９１０［M$^+$］。

[0511]

（参考例３５）

２－クロロ－５－［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ピリミジン

[0512] [化112]



[0513] ２－クロロ－５－ブロモピリミジン１．９３ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）のトルエン３０ｍｌ溶液に、炭酸カリウム４．１２ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）、３－（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸１．８９ｇ（１０．５ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）１．０ｇ（０．８７ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃で１０．５時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－０／１００（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物０．３７ｇを黄色固体として得た（収率１４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.87 (2H, s), 8.25 (1H, t, J = 2 Hz), 8.16 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8 Hz), 3.98 (3H, s)。

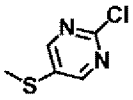
マススペクトル（ＣＩ，ｍ／ｚ）：２４９［(Ｍ＋１)$^+$］。

[0514]

（参考例３６）

２－クロロ－５－メチルチオピリミジン

[0515] [化113]



[0516] ５－ブロモ－２－クロロピリミジン１．００ｇ（５．１７ｍｍｏｌ）、およびジメチルジスルフィド５５１μｌ（６．２０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン２６ｍｌ溶液を－７８℃に冷却し、２．７３規定のｎ－ブチルリチウム／ｎ－ヘキサン溶液１．８９ｍｌ（５．１７ｍｍｏｌ）を加え、２時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０（Ｖ／Ｖ）］に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物１４９ｍｇを白色固体として得た（収率１８％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：8.49 (2H, s), 2.54(3H, s)。

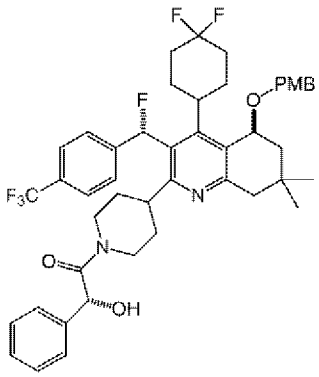
[0517]

（参考例３７）

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペリジン－４－イル］－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－５，６，７

，８－テトラヒドロキノリン

[0518] [化114]



[0519] （３７－１）標記化合物の製造

参考例１０と同様にして得られた（－）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［（４－メトキシベンジル）オキシ］－７，７－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン５０１ｍｇ（０．７４２ｍｍｏｌ）に、（Ｒ）－Ｄ－（－）－マンデル酸１１３ｍｇ（０．７４３ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン２５５μｌ（１．４６ｍｍｏｌ）、及び、塩化メチレン５ｍｌを加えた。次に、反応溶液に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１４３ｍｇ（０．７４６ｍｍｏｌ）を加えて、室温で２０時間撹拌した。更に、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１４３ｍｇ（０．７４６ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン１３３ｍｇ（１．０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で４日間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで３回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０（Ｖ／Ｖ）］に付し、標記化合物１５６ｍｇを白色固体として得た（収率２６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δｐｐｍ：7.61，7.54（合計2H，各々d，Ｊ＝８Ｈｚ），7.42-6.98（10H，ｍ），6.85（2H，d，Ｊ＝８Ｈｚ），5.11（1H，d，Ｊ＝６Ｈｚ），4.88-4.28（2H，ｍ），4.80，4.78（合計1H，各々

d, J = 10, 11 Hz), 4.71, 4.66 (合計1H, 各々d, J =6, 7 Hz), 4.38, 4.37 (合計1H, 各々d, J = 11 Hz), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53, 3.45-3.34 (合計1H, 各々m), 3.24-3.05 (1H, m), 2.91-2.39 (4H, m), 2.29-2.06 (3H, m), 2.01-1.43 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.06, 1.05 (合計3H, 各々s), 0.76-0.58 (1H, m)。

マススペクトル（ＡＰＣＩ　POSITIVE, ｍ／ｚ）：８０９［(Ｍ＋１)$^+$］。

（３７－２）標記化合物の絶対立体配置の決定

参考例（３７－１）で得られた標記化合物３．５ｍｇにメタノール８００μｌを加えて溶解した後、メタノールをゆっくり自然蒸発させることにより針状の単結晶を得た。得られた単結晶についてＸ線結晶構造解析を行った。

[0520] 単結晶X線構造解析装置Rigaku R-AXIS RAPIDを用いて極低温気流下（-150℃）で、回折強度データを収集した。ソフトウエアCrystalStructureを用いて直接法で構造決定後、構造精密化をfull-matrix最小二乗法で、非水素原子の温度因子は異方的に水素原子の温度因子は等方的に行った。得られた結晶学的データは、$C_{46}H_{50}F_6N_2O_4$、M_w = 808.90、単斜晶系、空間群$P2_1$、a = 6.24540(19) Å、b = 22.2621(7) Å、c = 14.9460(4) Å、β = 90.3970(19)°、V = 2077.97(11) Å^3、Z = 2、D_{calc} = 1.293g/cm^{3}であった。24045個の反射に対して、最終のR値0.0599を得た。

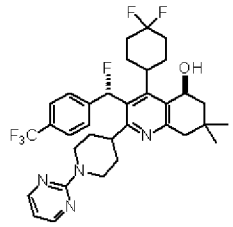
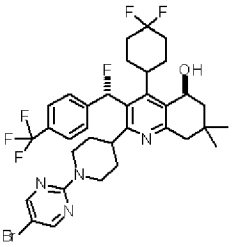
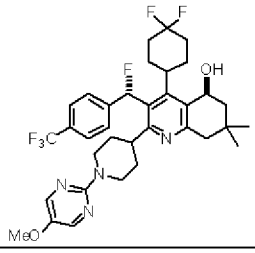
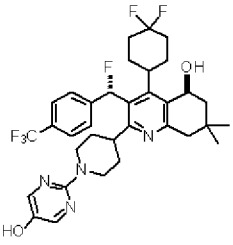
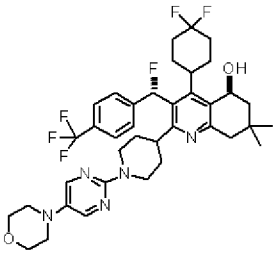
[0521] 化合物に導入したマンデル酸部位の不斉炭素の絶対立体配置がＲ配置であることにより、標記化合物の他の不斉炭素の絶対立体配置を決定した。５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの５位炭素の絶対立体配置はＳ配置、フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル基の１位炭素の絶対立体配置はＳ配置であり、標記化合物の絶対立体配置を含む化学構造式は、上記に示すとおりであった。

[0522] 各実施例および参考例の化合物の絶対立体配置を含む化合物名および化学構造式は、以下の表１（表１－１から１－１８）に示されるとおりである。下記化学構造式中の絶対立体配置は、上記式（Ｉ－１）に示されるものと同一である。

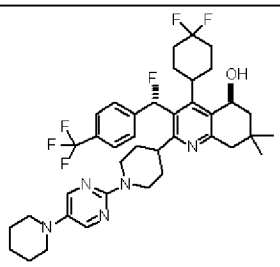
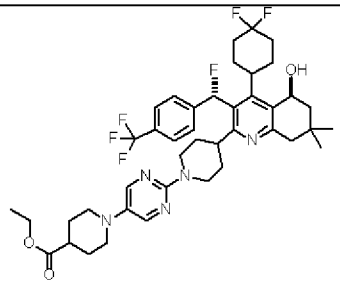
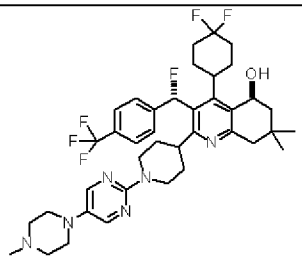
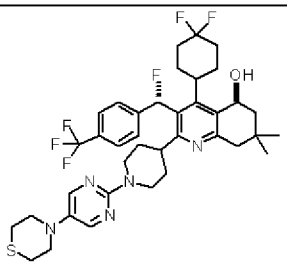
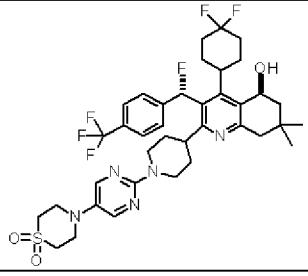
[0523]

[表１]

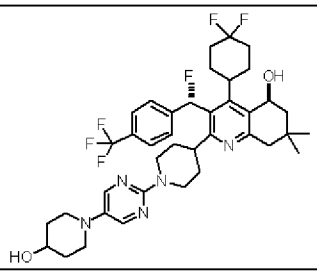
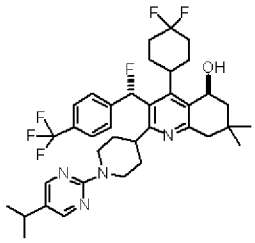
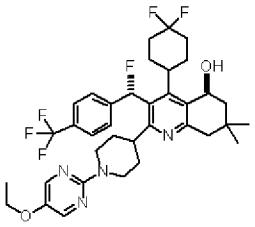
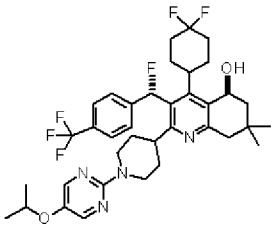
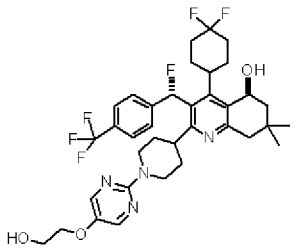
[表１－１]

実施例参考例番号	化合物名	構造式
実施例 1	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 2	(5S)－2－[1－(5－ブロモピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 3	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－メトキシピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 4	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－ヒドロキシピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 5	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(モルホリン－4－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

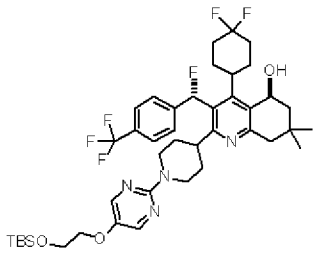
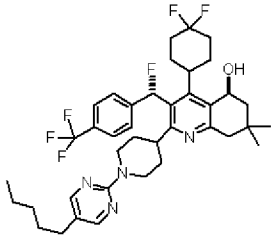
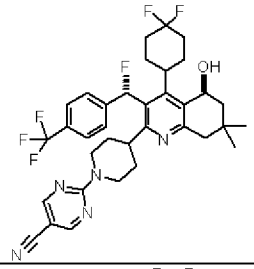
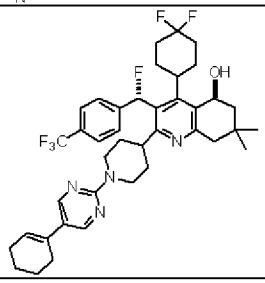
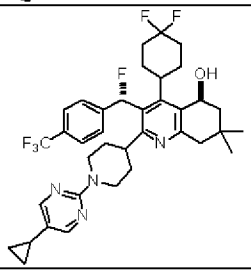
[0524] [表１－２]

実施例 6	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(ピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 7	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－(1－{5－[4－(エトキシカルボニル)ピペリジン－1－イル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 8	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6,7,8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 9	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(チオモルホリン－4－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 10	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(1, 1－ジオキシドチオモルホリン－4－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

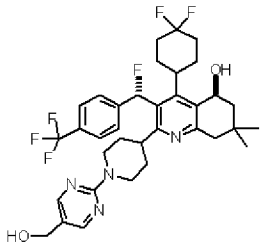
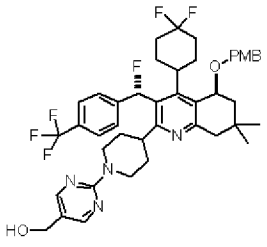
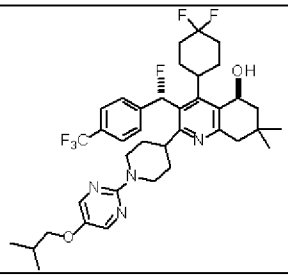
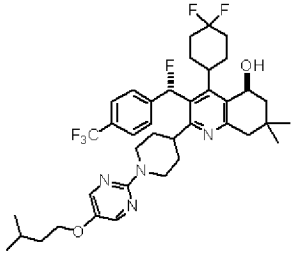
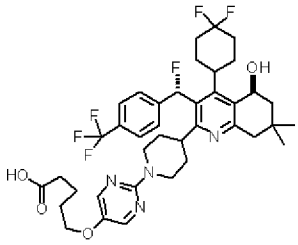
[0525] ［表１－３］

実施例 11	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 12	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(プロパン－2－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 13	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－[1－(5－エトキシピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 14	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(プロパン－2－イルオキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 15	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(2－ヒドロキシエトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

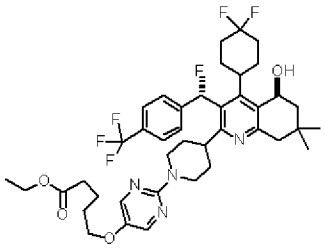
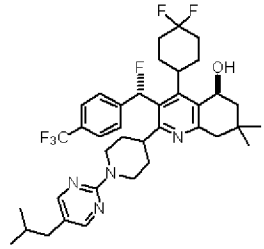
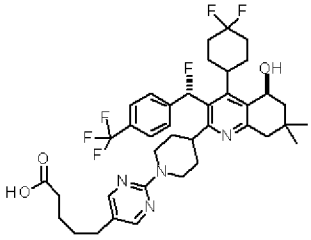
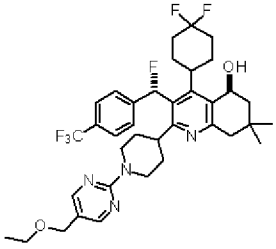
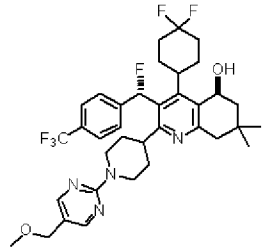
[0526] ［表１－４］

実施例 15 中間体	(5S)－2－{1－[5－(2－{[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 16	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－ペンチルピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 17	(5S)－2－[1－(5－シアノピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 18	(5S)－2－{1－[5－(シクロヘキサ－1－エン－1－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 19	(5S)－2－[1－(5－シクロプロピルピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

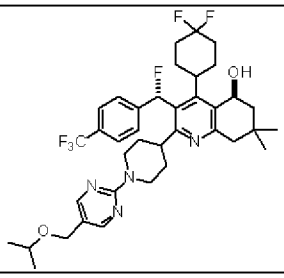
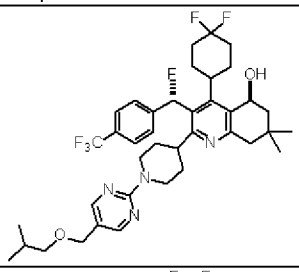
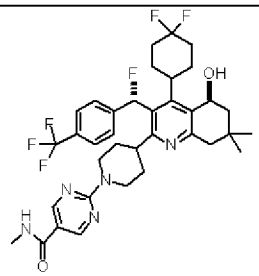
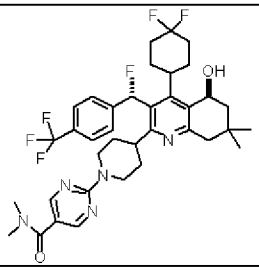
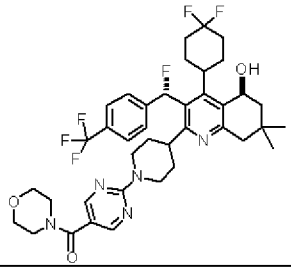
[0527] ［表１－５］

実施例 20	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－[5－(ヒドロキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 20 中間体	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－[5－(ヒドロキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル]－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
実施例 21	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(2－メチルプロポキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 22	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(3－メチルブトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 23	(5S)－2－{1－[5－(4－カルボキシブトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

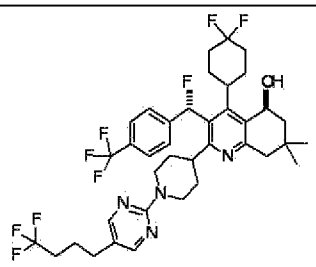
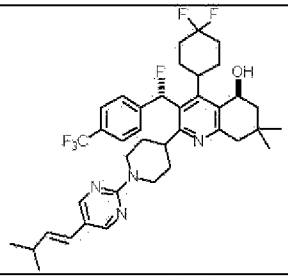
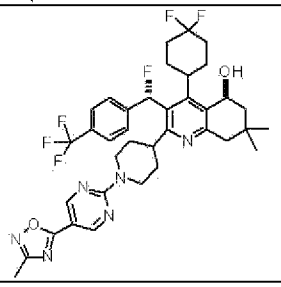
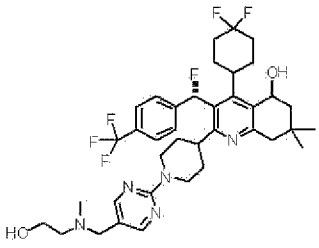
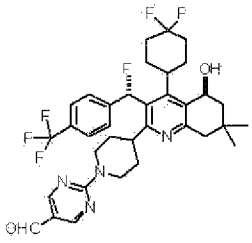
[0528] ［表１－６］

実施例(23-1)	(5S)－2－{1－[5－(4－エトキシカルボニルブトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 24	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(2－メチルプロピル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 25	(5S)－2－{1－[5－(4－カルボキシブチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 26	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(エトキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 27	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(メトキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

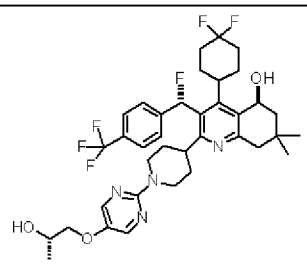
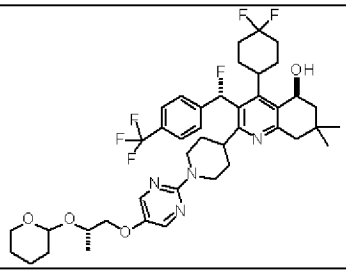
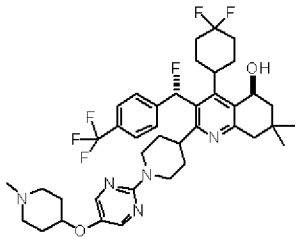
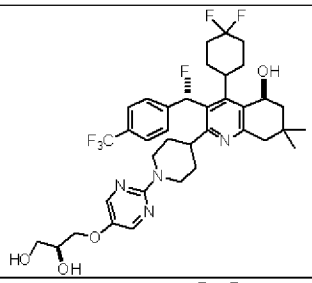
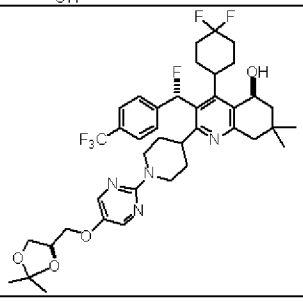
[0529] ［表１－７］

実施例 28	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(プロパン－2－イルオキシ)メチル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 29	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(2－メチルプロポキシ)メチル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 30	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(メチルカルバモイル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 31	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(ジメチルカルバモイル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 32	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(モルホリン－4－イルカルボニル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

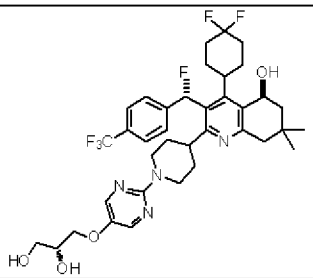
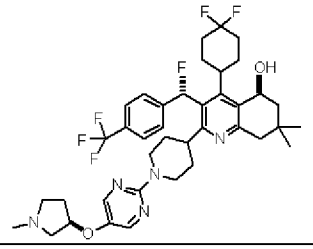
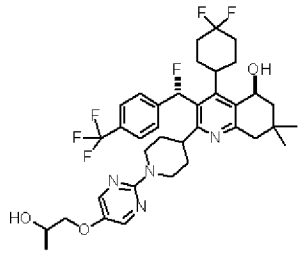
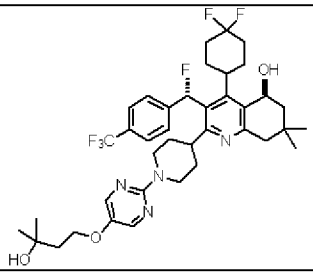
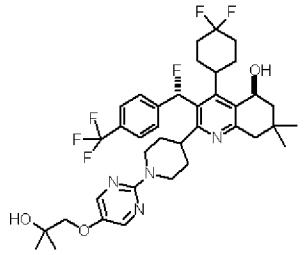
[0530] ［表１－８］

実施例 33	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(4, 4, 4－トリフルオロブチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 34	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(1E)－3－メチルブタ－1－エン－1－イル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 35	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(3－メチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 36	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－(5－{[(2－ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 (36-1)	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－ホルミルピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

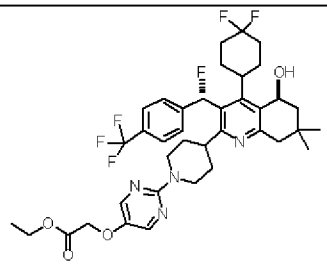
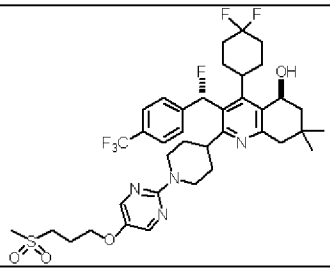
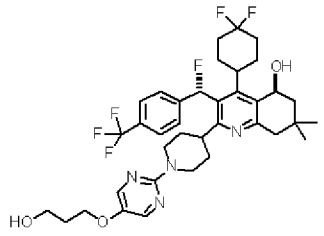
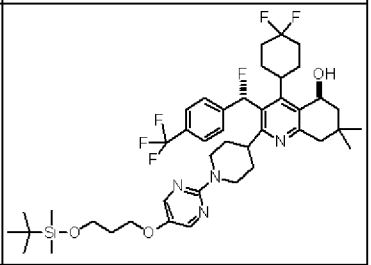
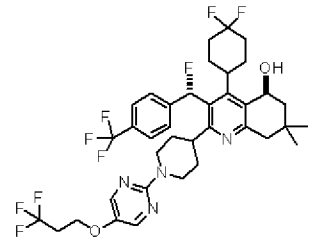
[0531] ［表１－９］

実施例 37	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－{[(2S)－2－ヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 37 中間体	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－{[(2S)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)プロピル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 38	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 39	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－[1－(5－{[(2S)－2, 3－ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 39 中間体	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－[1－(5－{[(4R)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル]メトキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

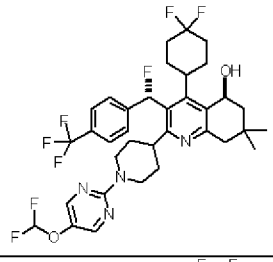
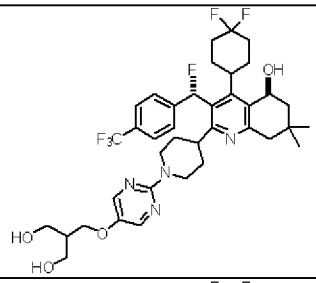
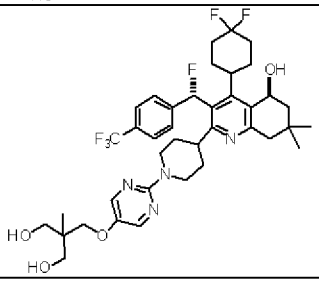
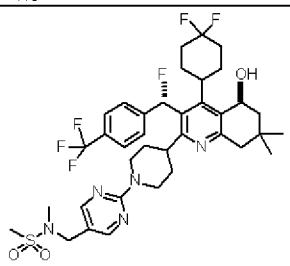
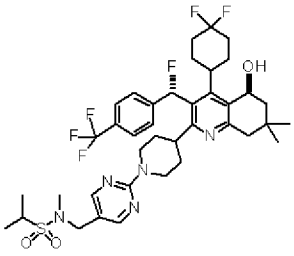
[0532] [表１－１０]

実施例 40	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－[1－(5－{[(2R)－2, 3－ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 41	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－{[(3R)－1－メチルピロリジン－3－イル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 42	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－{[(2R)－2－ヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 43	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(3－ヒドロキシ－3－メチルブトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 44	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

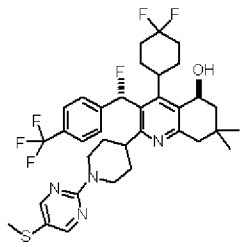
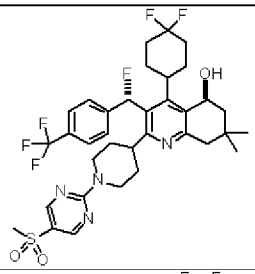
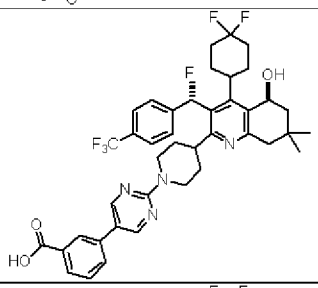
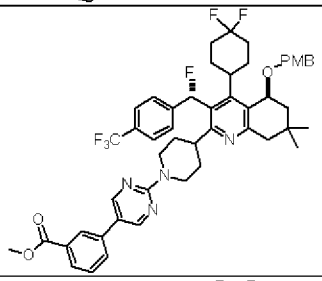
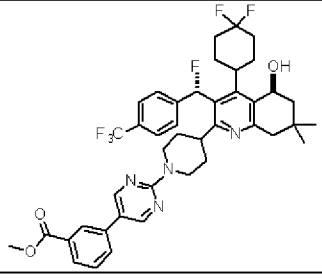
[0533] ［表１－１１］

実施例 44 中間体	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(2－エトキシ－2－オキソエトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 45	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[3－(メチルスルホニル)プロポキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 46	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(3－ヒドロキシプロポキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 46 中間体	(5S)－2－{1－[5－(3－{[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロポキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 47	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(3, 3, 3－トリフルオロプロポキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

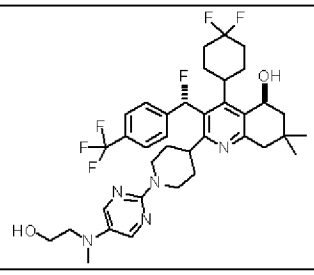
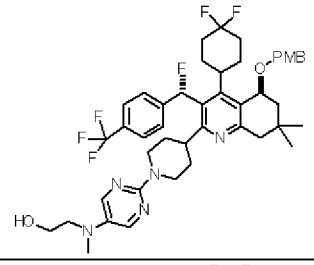
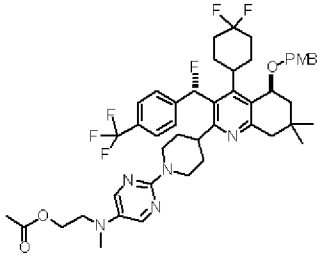
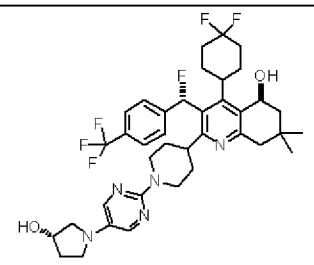
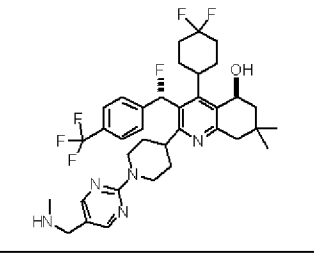
[0534] ［表１－１２］

実施例 48	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(ジフルオロメトキシ)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 49	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[3－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)プロポキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 50	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[3－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－2－メチルプロポキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 51	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－{[メチル(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 52	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－{[メチル(プロパン－2－イルスルホニル)アミノ]メチル}ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

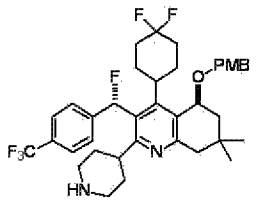
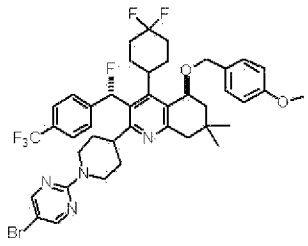
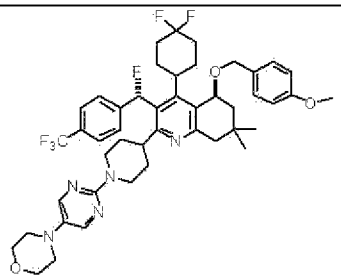
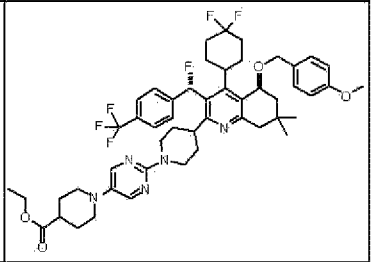
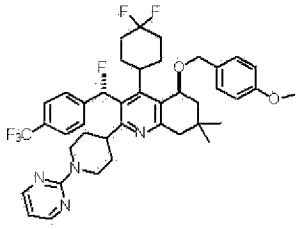
[0535] ［表１－１３］

実施例 53	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－[1－(5－メチルチオピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 54	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(メチルスルホニル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 55	(5S)－2－{1－[5－(3－カルボキシフェニル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 55 中間体 1	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－2－(1－{5－[3－(メトキシカルボニル)フェニル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
実施例 55 中間体 2	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[3－(メトキシカルボニル)フェニル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

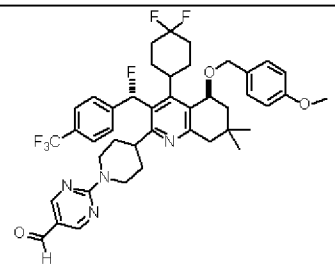
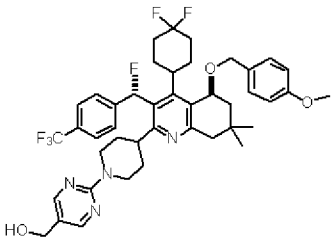
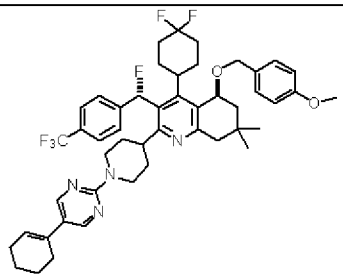
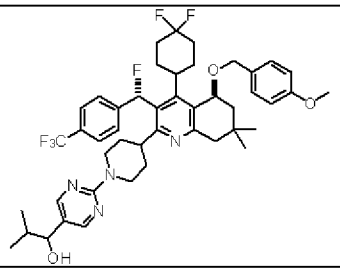
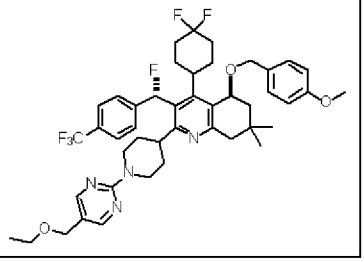
[0536] [表１－１４]

実施例 56	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[(2－ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 56 中間体 1	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[(2－ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
実施例 56 中間体 2	(5S)－2－(1－{5－[(2－アセトキシエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
実施例 57	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－(1－{5－[(3S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	
実施例 58	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(メチルアミノ)メチル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン－5－オール	

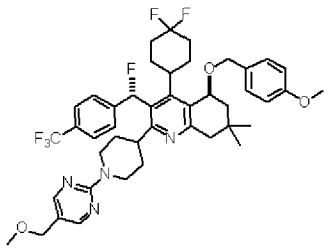
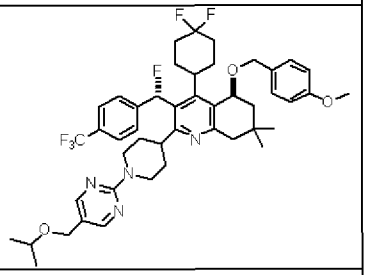
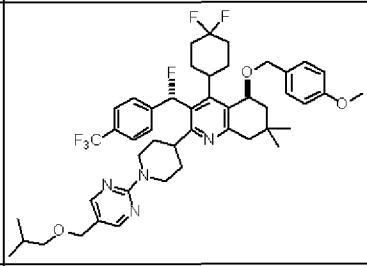
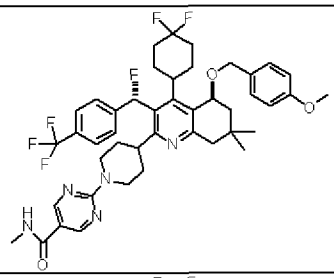
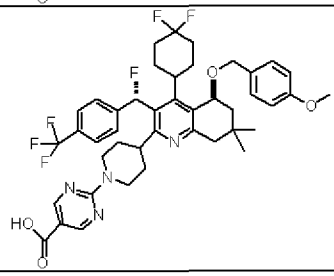
[0537] ［表１－１５］

参考例 10	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－(ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 11	(5S)－2－[1－(5－ブロモピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 12	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(モルホリン－4－イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 13	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－(1－{5－[4－(エトキシカルボニル)ピペリジン－1－イル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 15	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	

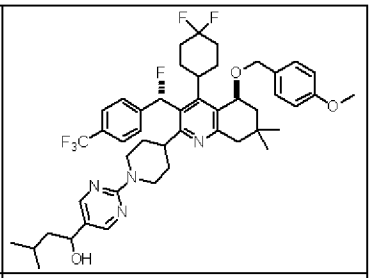
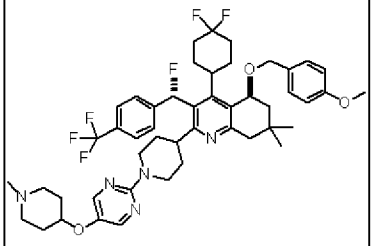
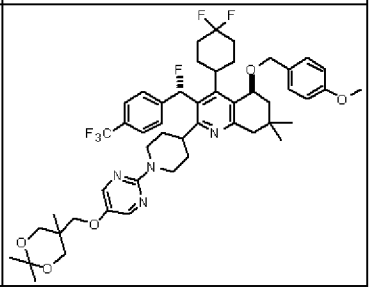
[0538] ［表１－１６］

参考例 16	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－(5－ホルミルピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 17	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－[1－[5－(ヒドロキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル]－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 18	(5S)－2－{1－[5－(シクロヘキサ－1-エン-1-イル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 19	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 21	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－2－{1－[5－(エトキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	

[0539] ［表１－１７］

参考例 22	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－2－{1－[5－(メトキシメチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 23	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(プロパン－2－イルオキシ)メチル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 24	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(2－メチルプロポキシ)メチル]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 25	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－{1－[5－(メチルカルバモイル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 25 中間体	(5S)－2－[1－(5－カルボキシピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	

[0540] [表１－１８]

参考例 27	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－{1－[5－(1－ヒドロキシ－3－メチルブチル)ピリミジン－2－イル]ピペリジン－4－イル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 29	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	
参考例 34	(5S)－4－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)－3－{(S)－フルオロ[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－5－[(4－メトキシベンジル)オキシ]－7, 7－ジメチル－2－(1－{5－[(2, 2, 5－トリメチル－1, 3－ジオキサン－5－イル)メトキシ]ピリミジン－2－イル}ピペリジン－4－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン	

[0541] （試験例１）ＣＥＴＰ阻害活性試験（in vitro, buffer系）

（１）再構成ＨＤＬの調製

コレステロール（1.125μmol）、ホスファチジルコリン（4.5μmol）、および、[^{14}C]-標識コレステリルエステル（2.0μCi；40μl）をガラス試験管にとり、ボルテックスでよく混合し、窒素ガス気流下で薄膜状になるように乾燥させた。得られた混合物をエタノール（200μl）で溶解して溶液Ａとした。ＰＢＳ溶液［Na_2HPO_4（30 mM）、KH_2PO_4（8.8 mM）、NaCl（60 mM）、および、ＥＤＴＡ（pH 7.4；0.67 mM）の混合溶液；4 ml］をチューブにとり、窒素気流下でボルテックスにより激しく攪拌した。この混合物に上記溶液Ａをシリンジで静かに注入し、窒素気流下で5分間、ボルテックスにより激しく攪拌した。得られた混合物にコール酸ナトリウム（200 mM；0.38 ml）を加え、2分間攪拌した。得られた混合物にＡｐｏＡ－Ｉタンパク質（3 mg）を加え、2分間攪拌した。得られた混合物をＰＢＳ溶液で5 mlに調製した後、ＰＢＳ溶液で透析して、得られた混合物を再構成ＨＤＬとした。

（２）アクセプターリポタンパク質の調製

健常人の血漿にNaBrを加え、比重を1.019に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、16時間）を行い、比重が1.019未満の画分を除去した。得られた混合物にNaBrを加え、比重を1.063に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、18時間）を行い、ＩＤＬ（中間比重リポタンパク質）およびＬＤＬからなる画分（1.019＜比重＜1.063）を得た。得られた画分をＰＢＳ溶液で透析して、得られた混合物をアクセプターリポタンパク質とした。

（３）ＣＥＴＰ阻害活性の測定

組み換え体ヒトＣＥＴＰタンパク質（Roar Biomedical Inc.製；4.5 ng）、上記（２）のアクセプターリポタンパク質（32.5μg）、および、5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid)（7 mM, 15μl）を96ウェルプレートに取り、ＰＢＳ溶液で全量を48.5μlとした。各ウェルに試験化合物［ＤＭＳＯ溶液（濃度：0.15、0.5、1.5、5、15、50、150、および、500μM；1.5μl］を加え、37℃の恒温槽中で60分間インキュベートした。各ウェルに上記（１）の再構成ＨＤＬ（50μl）を加え、37℃の恒温槽中で、60分間反応させた。96ウェルプレートを氷上に移し、沈澱試薬［塩化マグネシウム（60 mM）、および、0.1%dextran sulfate［1/1（v/v）］の混合溶液；15μl］を各ウェルに加えた後、氷上で15分間放置した。各ウェルの反応液（80μl）をフィルタープレートに移し、1500 rpmで1分間遠心し、フィルターを通過した濾液をＨＤＬ画分として、その放射活性をシンチレーションカウンターで測定した。試験化合物を加えない場合と比較した試験化合物を加えた場合の放射活性の低下率をＣＥＴＰ阻害率とした。ＣＥＴＰ阻害率よりIC_{50}値を算出した。

（４）結果

本発明の化合物の試験結果を表１に示す。

[0542]

［表２］

実施例番号	IC_{50}（nM）

1	83
2	150
3	51
4	73
5	250
6	66
8	19
9	122
10	49
11	46
12	103
13	92
14	97
15	37
16	243
17	217
18	177
19	198
20	255
21	99
22	111
23	37
24	54
25	19
26	45
27	40
28	78
29	62

30	32
31	29
32	19
33	48
34	54
35	88
36	35
37	25
38	10
39	32
40	11
41	16
42	22
43	9
44	21
45	13
46	16
47	31
48	42
49	8
50	13
51	6
52	6
53	34
54	32
55	59
56	28
57	33

本発明の化合物は、本試験において優れたＣＥＴＰ阻害活性を示し、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患等の治療もしくは予防のための医薬として有用である。

[0543]

（試験例２）ＣＥＴＰ阻害活性試験（in vitro, plasma系）

（１）ドナーリポタンパク質の調製

ヒトの血漿にNaBrを加え、比重を1.125に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、比重が1.125未満の画分を除去した。得られた混合物にNaBrを加え、比重を1.21に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、1.125＜比重＜1.21の画分を得た。得られた画分をＰＢＳ溶液で透析して、得られた混合物をHDL_3画分とした。ホスファチジルコリン（5 mg）、および、[^{3}H]-標識コレステリルエステル（0.5 mCi；0.5 ml）をガラス試験管に取り、窒素気流下で乾燥させた。得られた混合物にＰＢＳ溶液（500μl）を加え、30分間超音波照射下にて混合した。得られた混合物にHDL_3画分（1.75 mg）、および、リポタンパク質除去ヒト血清（LPDS; 12 mg）を加え、ＰＢＳ溶液で全量が3.5 mlになるように調製した。得られた混合物を37°Cで48時間インキュベートした。得られた混合物にNaBrを加え、比重を1.063に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、18時間）を行い、比重が1.063未満の画分を除去した。得られた画分にNaBrを加え、比重を1.21に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、1.063＜比重＜1.21の画分を得た。得られた画分をＰＢＳ溶液で透析し、混合物をドナーリポタンパク質とした。

（２）ＣＥＴＰ阻害活性の測定

ヒト血漿、あるいは、ヒトApo BおよびヒトＣＥＴＰ遺伝子を導入されたダブルトランスジェニックマウス（以下、CETP/apoB Tgマウス；J. Lipid Res.

, 1995年, 第36巻, p.1082-1091）より採取した血漿（37 μL）に、上記（１）のドナーリポタンパク質（2 μL）、および、試験化合物［DMSO溶液（濃度：0.15、0.5、1.5、5、15、50、150、および500 μM;1 μL］を混合し、96ウェルV底プレートに添加した（計40μL）。軽く混合した後、37℃で２時間反応した。96ウェルV底プレートを氷上に移し、沈澱試薬［塩化マグネシウム（200 mM）、および、0.2%dextran sulfate［1/1（v/v）］の混合溶液；10 μl］を各ウェルに加えた後、氷上で15分間放置した。各ウェルの反応液（40 μl）をフィルタープレートに移し、1500 rpmで1分間遠心し、フィルターを通過した濾液をHDL画分、フィルター上に残った画分をLDL画分として、それぞれの放射活性をシンチレーションカウンターで測定した。コレステリルエステル転送率は、未反応および37℃で反応後のHDL画分およびLDL画分の放射活性より、以下の式にしたがって算出した。

[0544] コレステリルエステル転送率（%）

＝［［LDL画分（反応後）の放射活性－LDL画分（未反応）の放射活性］／［LDL画分（反応後）の放射活性＋HDL画分（反応後）の放射活性］］×100

試験化合物を加えない場合と比較した試験化合物を加えた場合のコレステリルエステル転送率の低下率をＣＥＴＰ阻害率とした。ＣＥＴＰ阻害率よりIC_{50}値を算出した。

[0545] 本発明の化合物は、本試験において優れたＣＥＴＰ阻害活性を示し、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患等の治療もしくは予防のための医薬として有用である。

[0546]

（試験例３）ＣＥＴＰ阻害活性試験（in vitro、蛍光、plasma系）

Roar Biomedical Inc.製のEx vivo CETP Activity Assay（RB-EVAK）のReagent A（73 μl）に同Reagent B（311 μl）を混合してReagent Cを作成した。2.5 μlのReagent Cをヒト血漿、または、CETP/ApoB Tgマウスより採取した血漿（46.5 μl）に混合し、96ウェル黒色プレート（Half Area, Corning

製No.3694）に添加した。各ウェルに試験化合物［DMSO溶液（濃度：0.15、0.5、1.5、5、15、50、150、および500 μM；1 μl］を加え、軽く混合した。37℃の恒温槽中で90分間反応させ、各ウェル中のサンプルの蛍光強度を蛍光プレートリーダー（LJL Biosystems製；Analyst HT）にて測定した（励起波長：485 nm、蛍光波長：530 nm）。野生型マウスの血漿を用いた反応の蛍光強度をブランクとして差し引き、試験化合物を加えない場合と比較した試験化合物を加えた場合の蛍光強度の低下率をＣＥＴＰ阻害率とした。ＣＥＴＰ阻害率よりIC_{50}値を算出した。

[0547] 本発明の化合物は、本試験において優れたＣＥＴＰ阻害活性を示し、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患等の治療もしくは予防のための医薬として有用である。

[0548]

（試験例４）マウス薬効試験（マウスin vivo、および、マウスex vivo）

（１）化合物の投与

試験化合物をpropylene glycol－Tween 80（商品名）混合溶媒［4/1（v/v）］に溶解し、CETP/apoB Tgマウスに、2または7日間経口投与した。投与2または7日目の投与前および投与14または24時間後に血液を採取した。

（２）血漿中コレステロール含有量の測定

血漿中コレステロール含有量は、市販の測定キット（コレステロールーＥワコー、和光純薬製）を用いて測定した。

（３）ＨＤＬコレステロール、および、ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロールの含有量の測定

リポタンパク質プロファイルを、ＨＰＬＣ（カラム：LipopropackXL、東ソー製）によって分析した。ＨＤＬコレステロール、および、ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出した。

[0549] ＨＤＬコレステロール含有量 ＝ 血漿中コレステロール含有量 × （ＨＤＬコレステロールのピーク面積 ／ 各ピーク面積の和）

ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロール含有量 ＝ 血漿中コレステロール含有量 ×（ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロールのピーク面積 ／ 各ピーク面積の和）

（４）ドナーリポタンパク質の調製

ヒトの血漿にNaBrを加え、比重を1.125に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、比重が1.125未満の画分を除去した。得られた混合物にNaBrを加え、比重を1.21に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、1.125＜比重＜1.21の画分を得た。得られた画分をＰＢＳ溶液で透析して、得られた混合物をHDL_3画分とした。ホスファチジルコリン（5 mg）、および、トリチウム標識コレステリルエステル（0.5 mCi；0.5 ml）をガラス試験管に取り、窒素気流下で乾燥させた。得られた混合物にＰＢＳ溶液（500μl）を加え、30分間超音波照射下にて混合した。得られた混合物にHDL_3画分（1.75 mg）、および、リポタンパク質除去ヒト血清（12 mg）を加え、ＰＢＳ溶液で全量が3.5 mlになるように調製した。得られた混合物を37℃で48時間インキュベートした。得られた混合物にNaBrを加え、比重を1.063に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、18時間）を行い、比重が1.063未満の画分を除去した。得られた画分にNaBrを加え、比重を1.21に調製し、密度勾配遠心分離（40000 rpm、40時間）を行い、1.063＜比重＜1.21の画分を得た。得られた画分をＰＢＳ溶液で透析して、得られた混合物をドナーリポタンパク質とした。

（５）ＣＥＴＰ阻害活性の測定（蛍光、ex vivo）

Roar Biomedical Inc.社のEx vivo CETP Activity Assay（RB-EVAK）のReagent A（73 μl）とReagent B（311 μl）を混合し、Reagent Cを作成した。1 μlのReagent Cと試験動物より採取した血漿（19 μl）を黒色384 ウェル丸底プレート（corning製No.3676）に添加した。37℃の恒温槽中で90分間反応させ、各ウェル中のサンプルの蛍光強度を蛍光プレートリーダー（LJL Biosystems製：Analyst HT）にて測定した（励起波長：485 nm、蛍光波長：530 nm）。野生型マウスの血漿を用いた反応の蛍光強度をブランクとして差し引き、試験化合物を投与しない場合と比較した試験化合物を投与した場合の蛍

光強度の低下率をＣＥＴＰ阻害率とした。

[0550] 本発明の化合物は、本試験において優れたＣＥＴＰ阻害活性、ＨＤＬコレステロール濃度上昇作用、または、ＬＤＬコレステロール濃度低下作用を示し、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患等の治療もしくは予防のための医薬として有用である。

[0551]

（製剤例１）ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の実施例１の化合物（１００ｍｇ）、ラクトース（１５０ｍｇ）、セルロース（５０ｍｇ）、および、ステアリン酸マグネシウム（６ｍｇ）を充填して、ハードカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

[0552]

（製剤例２）ソフトカプセル剤

大豆油、オリーブ油のような消化性油状物、および、実施例２の化合物の混合物を、１００ｍｇの活性成分を含有するようにゼラチン中に注入してソフトカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

[0553]

（製剤例３）錠剤

実施例３の化合物（１００ｍｇ）、コロイド性二酸化ケイ素（０．２ｍｇ）、ステアリン酸マグネシウム（０．２ｍｇ）、微結晶性セルロース（０．２ｍｇ）、デンプン（０．２ｍｇ）、および、ラクトース（９８．８ｍｇ）を用いて、製剤学の分野で周知の方法に従って錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じてコーティングを施すことができる。

産業上の利用可能性

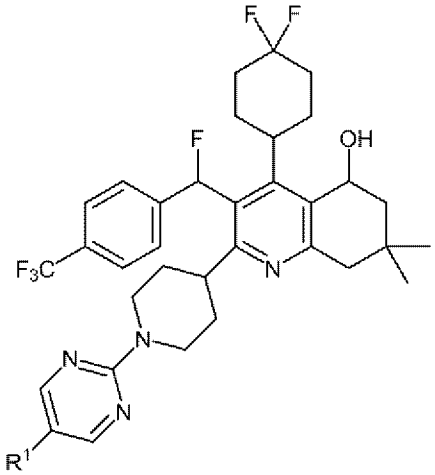
[0554] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、ＣＥＴＰ阻害活性、ＨＤＬコレステロール濃度の上昇作用、ＬＤＬコレステロール濃度の低下作用、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、溶解

性、経口吸収性、血中濃度、細胞膜透過性、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティー（ＢＡ）、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬として有用である。上記医薬は、好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、および、血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中、および、脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、または、肥満症、より好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患、さらに好適には、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患、さらにより好適には、低ＨＤＬコレステロール血症または動脈硬化症、の治療もしくは予防のための医薬である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（I）

[化1]



(I)

[式中、R^1は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）基、［N－（C_1－C_6アルキル）－N－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ－（C_1－C_6アルキル）基、［N－（C_1－C_6アルキル）－N－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、カルボキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニル－（C_1－C_6アルコキシ）基、カルボキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルフィニル基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、アミノ基、C_1－C_6

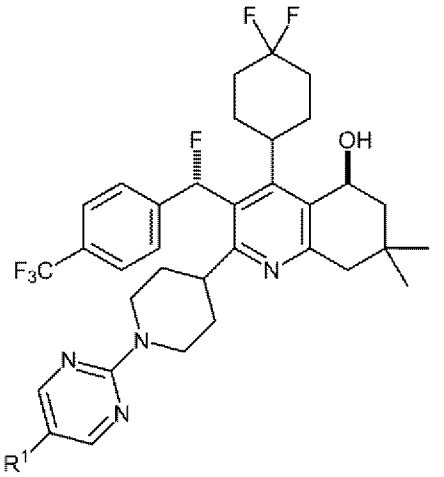
アルキルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、Ｎ－（C_1－C_6アルキル）－Ｎ－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、（C_1－C_6アルキル）カルボニルアミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シアノ基、ハロゲノ基、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員芳香族ヘテロシクリル基、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_6アルキル）基、置換５または６員飽和ヘテロシクリルー（C_1－C_6アルキル）基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基、または、置換５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基（当該置換基は、独立して置換基群αから選択される１乃至４個の基を示す）を示し、

置換基群αは、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、（C_3－C_8シクロアルキル）－（C_1－C_6アルキル）基、C_3－C_8シクロアルキル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノ基、カルボキシ基、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1－C_6アルキルアミノ）カルボニル基、ジ（C_1－C_6アルキル）アミノカルボニル基、シ

アノ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示す。]
を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項2] 一般式（I-1）

[化2]



（I-1）

を有する、請求項１に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項3] R^1が、水素原子、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルコキシ）－（C_1－C_6アルキル）基、（C_1－C_6アルキル）アミノ－（C_1－C_6アルキル）基、［N－（C_1－C_6アルキル）－N－ヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）アミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、［N－（C_1－C_6アルキル）－N－（C_1－C_6アルキル）スルホニルアミノ］－（C_1－C_6アルキル）基、カルボキシ（C_1－C_6アルキル）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルキル）基、C_2－C_6アルケニル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_3－C_8シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、（C_1－C_6アルキル）スルホニル－（C_1－C_6アルコキシ）基、カルボキシ（C_1－C_6アルコキシ）基、ハロゲノ（C_1－C_6アルコキシ）基、C_1－C_6アルキルチオ基、C_1－C_6アルキルスルホニル基、N－（C_1－C_6アルキル）－N－

ヒドロキシ(C_1－C_6アルキル)アミノ基、(C_1－C_6アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1－C_6アルキル)アミノカルボニル基、シアノ基、または、ハロゲノ基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項4] R^1が、水素原子、C_1－C_4アルキル基、ヒドロキシ(C_1－C_4アルキル)基、(C_1－C_4アルコキシ)－(C_1－C_4アルキル)基、ハロゲノ(C_1－C_4アルキル)基、C_1－C_4アルコキシ基、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基、または、(C_1－C_4アルキル)スルホニル－(C_1－C_4アルコキシ)基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項5] R^1が、C_1－C_4アルキル基、ハロゲノ(C_1－C_4アルキル)基、C_1－C_4アルコキシ基、または、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項6] R^1が、C_1－C_4アルキル基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項7] R^1が、ハロゲノ(C_1－C_4アルキル)基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項8] R^1が、C_1－C_4アルコキシ基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項9] R^1が、ヒドロキシ(C_1－C_6アルコキシ)基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項10] R^1が、（C_1－C_4アルキル）スルホニル－（C_1－C_4アルコキシ）基である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項11] R^1が、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、５または６員飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至４個の基を示す）、または、５または６員飽和ヘテロシクリルカルボニル基であり、

置換基群α１は、C_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、および、オキソ基からなる群を示す、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項12] R^1が、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群α２から選択される１乃至４個の基を示す）、置換５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルオキシ基（当該置換基は、独立して置換基群α２から選択される１乃至４個の基を示す）、または、５または６員含窒素飽和ヘテロシクリルカルボニル基であり、

置換基群α２は、C_1－C_4アルキル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項13] R^1が、置換ピロリジニル基、置換ピペラジル基、置換ピロリジニルオキシ基、置換ピペリジルオキシ基（当該ピロリジニル基、ピペラ

ジル基、ピロリジニルオキシ基、および、ピペリジルオキシ基の置換基は、独立して置換基群α３から選択される１乃至２個の基を示す）、または、モルホリニルカルボニル基であり、

置換基群α３は、メチル基、および、ヒドロキシ基からなる群を示す、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項14] R^1が、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群α１から選択される１乃至２個の基を示す）である、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項15] （５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（４－カルボキシブチル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル

）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－｛１－［５－（ジメチルカルバモイル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－（５－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ

）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－［１－（５－｛［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］オキシ｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，

７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－（１－｛５－［３－（メチルスルホニル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－｛１－［５－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２

－（１－｛５－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（メチルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－｛［メチル（プロパン－２－イルスルホニル）アミノ］メチル｝ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－［１－（５－メチルチオピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－２－｛１－［５－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、

（５Ｓ）－２－｛１－［５－（３－カルボキシフェニル）ピリミジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テト

ラヒドロキノリン－５－オール、
（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール、および、
（５Ｓ）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－｛（Ｓ）－フルオロ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（１－｛５－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－オール
からなる群より選択される、請求項２に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項16] 請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項17] 脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症の治療もしくは予防のための請求項１６に記載された医薬組成物。

[請求項18] 脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための請求項１６に記載された医薬組成物。

[請求項19] 低ＨＤＬコレステロール血症の治療もしくは予防のための請求項１

６に記載された医薬組成物。

[請求項20] 動脈硬化症の治療もしくは予防のための請求項１６に記載された医薬組成物。

[請求項21] ＨＤＬコレステロールの血中濃度の低下により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための請求項１６に記載された医薬組成物。

[請求項22] ＬＤＬコレステロールの血中濃度の上昇により引き起こされる疾患の治療もしくは予防のための請求項１６に記載された医薬組成物。

[請求項23] 請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＣＥＴＰ阻害剤。

[請求項24] 請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＨＤＬコレステロール濃度上昇剤。

[請求項25] 請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するＬＤＬコレステロール濃度低下剤。

[請求項26] 医薬組成物の製造のための、請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

[請求項27] 脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患

、または、肥満症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、請求項２６に記載された使用。

[請求項28] 脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、請求項２６に記載された使用。

[請求項29] 低ＨＤＬコレステロール血症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、請求項２６に記載された使用。

[請求項30] 動脈硬化症の治療もしくは予防のための医薬組成物の製造のための、請求項２６に記載された使用。

[請求項31] 疾患の治療もしくは予防のための方法における使用のための、請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項32] 疾患が、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症である、請求項３１に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項33] 疾患が、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患である、請求項３１に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項34] 疾患が、低ＨＤＬコレステロール血症である、請求項３１に記載さ

れた化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項35] 疾患が、動脈硬化症である、請求項３１に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項36] 請求項１乃至１５のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の薬理的有効量を温血動物に投与することによる、疾患の治療もしくは予防のための方法。

[請求項37] 疾患が、脂質異常症、高コレステロール血症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、または、肥満症である、請求項３６に記載された方法。

[請求項38] 疾患が、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患である、請求項３６に記載された方法。

[請求項39] 疾患が、低ＨＤＬコレステロール血症である、請求項３６に記載された方法。

[請求項40] 疾患が、動脈硬化症である、請求項３６に記載された方法。

[請求項41] 温血動物が、ヒトである、請求項３６乃至４０のいずれかに記載された方法。