明　細　書

発明の名称 ：

５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、エリスロポエチン産生増強活性を有する低分子化合物に関する。

背景技術

[0002] エリスロポエチン（以下、ＥＰＯと称する）は赤血球造血に不可欠な糖蛋白ホルモンであり、通常、腎臓より分泌され、骨髄の赤血球系幹細胞に作用することにより赤血球産生を促進させる。内因性ＥＰＯ産生の低下を伴う疾患（例えば、慢性腎不全）などでは、赤血球産生が低下し、貧血症状を呈するため、遺伝子組換えヒトＥＰＯによる補充療法が行われている。しかし、遺伝子組換えヒトＥＰＯは、生物製剤であり高額医療になること、注射剤であるため利便性が悪いこと、抗原性があることなどの欠点が指摘されている。

[0003] 一方、低分子のＥＰＯ誘導剤としては、ピリジン誘導体、シンノリン誘導体、キノリン誘導体やイソキノリン誘導体（特許文献１～６、８参照）、６－ヒドロキシ－２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン誘導体（特許文献７参照）、４－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキサミド誘導体（特許文献９参照）等の化合物が知られている。また、５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド誘導体（国際公開第２００９／１３１１２７号パンフレット又は国際公開第２００９／１３１１２９号パンフレット）が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２００３／０４９６８６号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００３／０５３９９７号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００４／１０８６８１号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００６／１３３３９１号パンフレット

特許文献5：国際公開第２００７／０３８５７１号パンフレット

特許文献6：国際公開第２００７／１３６９９０号パンフレット

特許文献7：国際公開第２００７／１５００１１号パンフレット

特許文献8：国際公開第２００８／００２５７６号パンフレット

特許文献9：国際公開第２００９／１１７２６９号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、優れたＥＰＯ産生増強活性を有し、ＥＰＯの低下に起因する疾患の治療に有用な低分子の新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含有する医薬を提供することを目的に研究を行った。

課題を解決するための手段

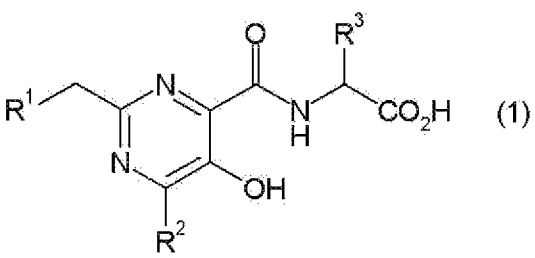
[0006] 本発明者らは上記の課題を解決するため、５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド構造を有する新規な化合物が優れたＥＰＯ産生増強活性を有し、ＥＰＯの低下に起因する疾患の治療に有効なことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明によれば、下記の一般式（１）で示される新規な５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩（以下、本発明の化合物と称する）が提供される。

[0008] すなわち、本発明は、

［１］一般式（１）

[0009] [化1]

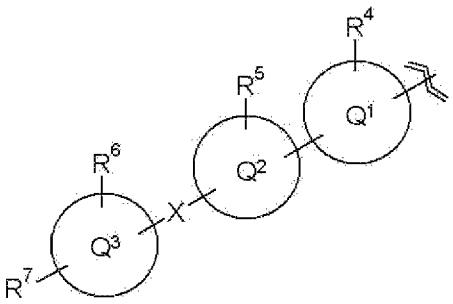


(1)

[0010] ［一般式（１）中、

Ｒ[1]は、下記の一般式（１Ａ）

[0011] [化2]



(1A)

[0012] ［一般式（１Ａ）中、

Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を示し、

Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、カルバモイル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイル基、又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基を示し、

Ｒ[7]は、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）カルボニル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していても

よいC_1～C_6アルコキシカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイルC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_2～C_7アルカノイルアミノ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルキル基、又は独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_2～C_7アルカノイルオキシC_1～C_6アルキル基を示し、

置換基群αは、オキソ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、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_2～C_7アルカノイルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、及びC_1～C_6アルコキシイミノ基からなる群を示し、

環Q^1は、単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

環Q^2は、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、５乃至７員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

環Q^3は、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、５乃至７員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

Ｘは、単結合、メチレン、又はエチレンを示す。]

で表される基を示し、

R^2は、C_1～C_3アルキル基又はメチルスルファニル基を示し、

R^3は、水素原子又はメチル基を示す。]

で表される化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２］R^2が、メチル基又はメチルスルファニル基である上記［１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［３］R^2が、メチル基である上記［１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

〔４］R^3が、水素原子である上記［１］乃至［３］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［５］R^4が、水素原子である上記［１］乃至［４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［６］R^5が、水素原子、ハロゲン原子又はメチル基である上記［１］乃至［５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［７］R^5が、水素原子である上記［１］乃至［５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［８］R^6が、水素原子、ハロゲン原子、又はメチル基である上記［１］乃至［７］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［９］R^6が、水素原子である上記［１］乃至［７］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１０］R^7が、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシハロゲノ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アルコキシ）カルボニル基、C_1～C_6アルコキシ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アルコキシ基、C_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_1～C_6アルキ

ル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、C_1～C_6アルコキシカルバモイル基、C_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基、（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイルC_1～C_6アルキル基、又はヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基である上記［１］乃至［９］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１１］R^7が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基である上記［１］乃至［９］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１２］R^7が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基である上記［１］乃至［９］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１３］環Ｑ[1]が、単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である上記［１］乃至［１２］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１４］環Ｑ[1]が、ピペリジル基である上記［１］乃至［１２］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１５］環Ｑ[2]が、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、６員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である上記［１］乃至［１４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１６］環Ｑ[2]が、フェニル基又はピリジル基である上記［１］乃至［１４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１７］環Ｑ[3]が、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、６員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である上記［１］乃至［１６］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

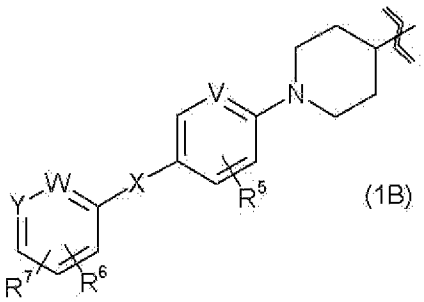
［１８］環Ｑ[3]が、フェニル基又はピリジル基である上記［１］乃至［１６］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［１９］Ｘが、単結合又はメチレンを示す上記［１］乃至［１８］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２０］Ｒ[1]が、下記の一般式（１Ｂ）

[0013]

[化3]



[0014] ［一般式（１Ｂ）中、

Ｒ[5]は、水素原子、ハロゲン原子又はＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基を示し、

Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル基、カルバモイル基、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキルカルバモイル基、又は（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）カルバモイル基を示し、

Ｒ[7]は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示し、

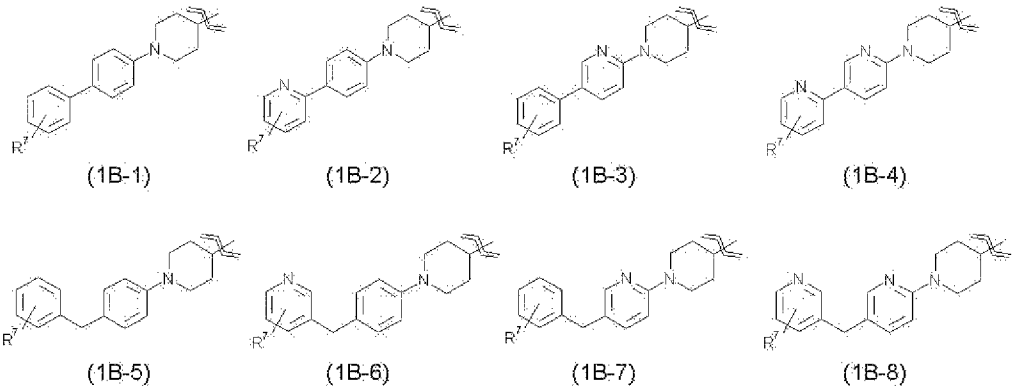
Ｖ、Ｗ及びＹは、各々独立に、炭素原子（１個の水素原子を有する）又は窒素原子を示し、

Ｘは、単結合又はメチレンを示す。］

で表される基である上記［１］乃至［４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２１］Ｒ[1]が、下記の一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）

[0015] [化4]



[0016] [一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）中、

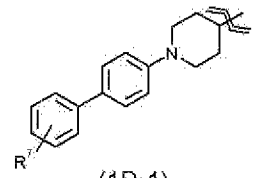
Ｒ[7]は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。]

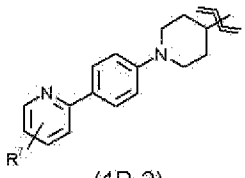
のいずれか１つで表される基である上記［１］乃至［４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

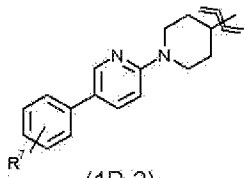
［２２］Ｒ[1]が、下記の一般式（１Ｂ－１）、一般式（１Ｂ－２）、一般式（１Ｂ－３）、一般式（１Ｂ－５）、又は一般式（１Ｂ－６）

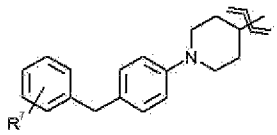
[0017]

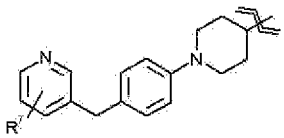
[化5]


(1B-1)


(1B-2)


(1B-3)


(1B-5)


(1B-6)

[0018] ［一般式（１Ｂ－１）、一般式（１Ｂ－２）、一般式（１Ｂ－３）、一般式（１Ｂ－５）、又は一般式（１Ｂ－６）中、

Ｒ^{7}は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。］

のいずれか１つで表される基である上記［１］乃至［４］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２３］Ｒ^{7}が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、メト

キシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基である上記［２０］乃至［２２］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２４］R^7が、ヒドロキシ基を有する基（ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、又はヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基）を示す場合において、該ヒドロキシ基が、C_1～C_6アルカノイル基とエステル結合を形成した化合物である、上記［２０］乃至［２２］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［２５］上記［１］において、下記から選択される１つの化合物、又はその薬理上許容される塩：

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（アセトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリ

ミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（ジメチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－６－メチル－２－（｛１－［４’－（メチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛２－［（１－｛４’－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［３－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［２－（エトキシカルボニル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２，３’－ジメチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシブチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシプロピル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

｛［（５－［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、又は、

｛［（２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（メトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジフルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキ

シー６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジクロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジメチル－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（３－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
［（｛２－［（１－｛５－［３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、
［（｛２－［（１－｛５－［３－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、又は、
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、
［２６］上記［１］乃至［２５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

［２７］貧血の予防及び／又は治療のための、上記［２６］に記載の医薬組成物、

［２８］貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記［２７］に記載の医薬組成物、

［２９］貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記［２７］に記載の医薬組成物、

［３０］エリスロポエチンを産生するための、上記［２６］に記載の医薬組成物、

［３１］医薬を製造するための、上記［１］乃至［２５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の使用、

［３２］医薬が、貧血の予防及び／又は治療のための医薬である、上記［３１］に記載の使用、

［３３］貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記［３２］に記載の使用、

［３４］貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記［３２］に記載の使用、

［３５］上記［１］乃至［２５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することからなる、エリスロポエチンを産生する方法、

［３６］上記［１］乃至［２５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物に投与することからなる、疾患の治療又は予防のための方法、

［３７］疾患が、貧血である、上記［３６］に記載の方法、

［３８］疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血

である、上記［３６］に記載の方法、

［３９］疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記［３６］に記載の方法、

［４０］哺乳動物が、ヒトである、上記［３６］乃至［３９］のいずれか１項に記載の方法、

［４１］疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、上記［１］乃至［２５］のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［４２］疾患が、貧血である、上記［４１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、

［４３］疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記［４１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩、又は、

［４４］疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記［４１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩

である。

[0019] 本発明は、一つの側面において、

［４５］R^6が、水素原子、ハロゲン原子、又はC_1～C_6アルキル基であり、

R^7が、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（C_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有してい

てもよいC_1～C_6アルキルカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_1～C_6アルコキシカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイルC_1～C_6アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_2～C_7アルカノイルアミノ基、又は独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいC_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルキル基である、上記［１］に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩

を提供する。

[0020] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物は、５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド骨格を有し、当該ピリミジン環の２位の置換基は、３つの環状基を有し、当該環状基は特定の置換基を有する。本発明の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩は、優れたＥＰＯ産生増強活性を有する。

[0021] 以下、本発明の化合物にかかる置換基について説明する。

[0022] R^4、R^5、及びR^6の定義における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子である。

[0023] R^2の定義における「C_1～C_3アルキル基」とは、炭素数１乃至３個の直鎖、又は分枝鎖のアルキル基を示す。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基を挙げることができる。

[0024] R^4、R^5、及びR^6の定義における「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ

ーブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２ーメチルブチル基、ネオペンチル基、１ーエチルプロピル基、ヘキシル基、４ーメチルペンチル基、３ーメチルペンチル基、２ーメチルペンチル基、１ーメチルペンチル基、３，３ージメチルブチル基、２，２ージメチルブチル基、１，１ージメチルブチル基、１，２ージメチルブチル基、１，３ージメチルブチル基、２，３ージメチルブチル基、２ーエチルブチル基等を挙げることができる。C_1～C_6アルキル基は、好適には、C_1～C_4アルキル基であり、より好適には、C_1～C_3アルキル基である。

[0025] R^7の定義における「ヒドロキシC_1～C_6アルキル基」とは、上記「C_1～C_6アルキル基」の１個以上の水素原子（好適には、１又は２個の水素原子）、が、ヒドロキシ基で置換された基を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、１ーヒドロキシエチル基、２ーヒドロキシエチル基、１ーヒドロキシプロピル基、２ーヒドロキシプロピル基、３ーヒドロキシプロピル基、２ーヒドロキシー１，１ージメチルエチル基、２ーヒドロキシブチル基、２ーヒドロキシペンチル基等を挙げることができる。ヒドロキシC_1～C_6アルキル基は、好適には、ヒドロキシC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、ヒドロキシC_1～C_3アルキル基である。

[0026] R^7の定義における「ヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基」とは、上記「ヒドロキシC_1～C_6アルキル基」の炭素原子上の１個又は２個の水素原子が、上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。例えば、１ーフルオロー２ーヒドロキシエチル基、１，１ージフルオロー２ーヒドロキシエチル基、１ーフルオロー２ーヒドロキシプロピル基、１，１ージフルオロー２ーヒドロキシプロピル基、１，１ージフルオロー３ーヒドロキシプロピル基、１，１ージフルオロー２ーヒドロキシー２ーメチルプロピル基等を挙げることができる。ヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基は、好適には、ヒドロキシハロゲノC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、ヒドロキシハロゲノC_1～C_3アルキル基である。

[0027] R^7の定義における「C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基」とは、上記

「C_1～C_6アルキル基」の１つの水素原子が、下記「C_1～C_6アルコキシ基」で置換された基を示す。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、メトキシペンチル基等を挙げることができる。C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基は、好適には、C_1～C_4アルコキシC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、C_1～C_2アルコキシC_1～C_2アルキル基である。

[0028] 置換基群αの定義における「C_1～C_6アルコキシ基」とは、上記「C_1～C_6アルキル基」が酸素原子に結合した基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ｎ－ペントキシ基等を挙げることができる。C_1～C_6アルコキシ基は、好適には、C_1～C_4アルコキシ基であり、より好適には、C_1～C_2アルコキシ基である。

[0029] 置換基群αの定義における「ハロゲンC_1～C_6アルコキシ基」とは、上記「C_1～C_6アルコキシ基」の１個又は２個の水素原子が、上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、１－フルオロエトキシ基、１－クロロエトキシ基、２－フルオロエトキシ基、１，２－ジフルオロプロポキシ基等を挙げることができる。ハロゲンC_1～C_6アルコキシ基は、好適には、ハロゲンC_1～C_4アルコキシ基であり、より好適には、ハロゲンC_1～C_3アルコキシ基である。

[0030] 置換基群αの定義における「C_1～C_6アルコキシイミノ基」とは、上記「C_1～C_6アルコキシ基」がイミノ基に結合した基を示す。例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ、ｎ－プロポキシイミノ、イソプロポキシイミノ、ｎ－ブトキシイミノ、イソブトキシイミノ、ｓ－ブトキシイミノ、ｔｅｒｔ－ブトキシイミノ、ｎ－ペントキシイミノ、イソペントキシイミノ、２－メチルブトキシイミノ等を挙げることができる。C_1～C_6アルコキシイミノ基は、好適には、C_1～C_4アルコキシイミノ基であり、より好適には、C_1～C_3アルコキシイミノ基である。

[0031] R7の定義における「（C1～C6アルコキシ）カルボニル基」とは、上記「C1～C6アルコキシ基」が、カルボニル基に結合した基を示す。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。（C1～C6アルコキシ）カルボニル基は、好適には、（C1～C4アルコキシ）カルボニル基であり、より好適には、（C1～C3アルコキシ）カルボニル基である。

[0032] R7の定義における「C1～C6アルコキシC1～C6アルコキシC1～C6アルキル基」とは、上記「C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基」のC1～C6アルコキシ上の１つの水素原子が、上記「C1～C6アルコキシ基」で置換された基を示す。例えば、メトキシメトキシメチル基、エトキシメトキシメチル基、メトキシメトキシエチル基（例えば、１－メトキシメトキシエチル基）、２－エトキシメトキシエチル基、３－メトキシメトキシプロピル基等を挙げることができる。C1～C6アルコキシC1～C6アルコキシC1～C6アルキル基は、好適には、C1～C4アルコキシC1～C4アルコキシC1～C4アルキル基であり、より好適には、C1～C2アルコキシC1～C2アルコキシC1～C2アルキル基である。

[0033] R7の定義における「ヒドロキシC1～C6アルコキシ基」とは、上記「C1～C6アルコキシ基」の１つの水素原子が、ヒドロキシ基で置換された基を示す。例えば、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基（例えば、２－ヒドロキシエトキシ基）、２－ヒドロキシプロポキシ基等を挙げることができる。ヒドロキシC1～C6アルコキシ基は、好適には、ヒドロキシC1～C4アルコキシ基であり、より好適には、ヒドロキシC1～C3アルコキシ基である。

[0034] R6及びR7の定義における「C1～C6アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の１つの水素原子が、上記「C1～C6アルキル基」で置換された基を示す。例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等を挙げることができる。C1～C6アルキルカルバモイル基は、好適には、C1～C4アルキルカルバモイル基であり、より好適には

、C_1～C_3アルキルカルバモイル基である。

[0035] R^6及びR^7の定義における「（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基」とは、カルバモイル基の２つの水素原子が、各々上記「C_1～C_6アルキル基」で置換された基を示す。例えば、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等を挙げることができる。（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基は、好適には、（C_1～C_4アルキル）（C_1～C_4アルキル）カルバモイル基であり、より好適には、（C_1～C_2アルキル）（C_1～C_2アルキル）カルバモイル基である。

[0036] R^7の定義における「C_1～C_6アルコキシカルバモイル基」とは、カルバモイル基の１つの水素原子が、上記「C_1～C_6アルコキシ基」で置換された基を示す。例えば、メトキシカルバモイル基、エトキシカルバモイル基、ｎ－プロポキシカルバモイル基等を挙げることができる。C_1～C_6アルコキシカルバモイル基は、好適には、C_1～C_4アルコキシカルバモイル基であり、より好適には、C_1～C_3アルコキシカルバモイル基である。

[0037] R^7の定義における「C_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基」とは、上記「C_1～C_6アルキル基」の１つの水素原子が、上記「C_1～C_6アルキルカルバモイル基」で置換された基を示す。例えば、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基、メチルカルバモイルエチル基、エチルカルバモイルエチル基等を挙げることができる。C_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基は、好適には、C_1～C_4アルキルカルバモイルC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、C_1～C_2アルキルカルバモイルC_1～C_2アルキル基である。

[0038] R^7の定義における「（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイルC_1～C_6アルキル基」とは、上記「C_1～C_6アルキル基」の１つの水素原子が、上記「（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基」で置換された基を示す。例えば、ジメチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基等を挙げることができる。（C_1～C_6アルキル

）（C_1～C_6アルキル）カルバモイルC_1～C_6アルキル基は、好適には、（C_1～C_4アルキル）（C_1～C_4アルキル）カルバモイルC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、（C_1～C_2アルキル）（C_1～C_2アルキル）カルバモイルC_1～C_2アルキル基である。

[0039] R^7及び置換基群αの定義における「C_2～C_7アルカノイルアミノ基」とは、例えば、炭素数２乃至７個の直鎖又は分枝鎖アルカノイル基であるC_2～C_7アルカノイル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基等）がアミノ基に結合した基を示す。例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ペンタノイルアミノ基等を挙げることができる。C_2～C_7アルカノイルアミノ基は、好適には、C_2～C_5アルカノイルアミノ基であり、より好適には、C_2～C_4アルカノイルアミノ基である。

[0040] R^7の定義における「C_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルキル基」とは、上記「C_1～C_6アルキル基」の１つの水素原子が、上記「C_2～C_7アルカノイルアミノ基」で置換された基を示す。例えば、アセチルアミノメチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、イソブチリルアミノメチル基、ペンタノイルアミノメチル基等を挙げることができる。C_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルキル基は、好適には、C_2～C_5アルカノイルアミノC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、C_2～C_3アルカノイルアミノC_1～C_2アルキル基である。

[0041] R^7の定義における「C_2～C_7アルカノイルオキシC_1～C_6アルキル基」とは、上記「ヒドロキシC_1～C_6アルキル基」の酸素原子上の水素原子が、上記「C_2～C_7アルカノイル基」で置換された基を示す。例えば、アセチルオキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基、ペンタノイルオキシメチル基等を挙げることができる。C_2～C_7アルカノイルオキシC_1～C_6アルキル基は、好適には、C_2～C_5アルカノイルオキシC_1～C_4アルキル基であり、より好適には、C_2～

C_3アルカノイルオキシC_1～C_2アルキル基である。

[0042] 環Q^2及び環Q^3の定義における「単環の炭化水素環基」とは、飽和、部分不飽和又は不飽和の５乃至７員の単環の炭化水素基を示す。例えば、フェニル基のような単環の芳香族炭化水素環基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基のような単環の非芳香族炭化水素環基を挙げることができる。本発明においては、６員の芳香族炭化水素環基又は非芳香族炭化水素環基が好ましく、６員の芳香族炭化水素環基がより好ましい。

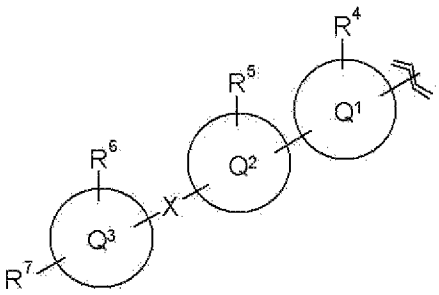
[0043] 環Q^1、環Q^2及び環Q^3の定義における「単環の複素環基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む、飽和、部分不飽和若しくは不飽和の５乃至７員の単環の複素環基を示す。例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基、ジオキセパニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、アゼパニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基のような単環の非芳香族複素環基；ピロリル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピリミジニル基、ピラニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基のような単環の芳香族複素環基等を挙げることができる。本発明における「単環の複素環基」としては，窒素原子を１個又は２個含む６員の芳香族複素環基又は非芳香族複素環基が好ましく、窒素原子を１個含む６員の芳香族複素環基又は非芳香族複素環基がより好ましい。環Q^1における単環の複素環基は、窒素原子を１個含む６員の非芳香族複素環基がさらにより好ましい。

[0044] 本発明の化合物におけるR^1について、以下に説明する。

[0045] 本発明の化合物において、R^1は、以下の一般式（１Ａ）で表される基を示す。

[0046]

[化6]



(1A)

[0047] 上記一般式（１Ａ）において、Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子又はＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基を示し、Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル基、カルバモイル基、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキルカルバモイル基、又は（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）カルバモイル基を示す。

[0048] 本発明において、Ｒ[4]は、水素原子を示すのが好ましい。

[0049] 本発明において、Ｒ[5]は、水素原子、ハロゲン原子又はメチル基を示すのが好ましく、水素原子を示すのがより好ましい。

[0050] 本発明において、Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチル基を示すのが好ましく、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示すのがより好ましく、水素原子を示すのがさらに好ましい。

[0051] 本発明において、Ｒ[7]は、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシハロゲノＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルコキシ）カルボニル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルキルカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個

若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、又は独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルオキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を示し、置換基群αは、オキソ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、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$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシイミノ基からなる群を示す。

[0052] 本発明における置換基群αは、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、及びＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ基からなる群であることが好ましく、ヒドロキシ基及びＣ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシ基からなる群であることがより好ましい。

[0053] 本発明において、Ｒ^{7}は、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ジヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（ハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（Ｃ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ）ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ジヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）ヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（ハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）ヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、（Ｃ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ）ヒドロキシハロゲノ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

、ジヒドロキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、（ハロゲノC_1～C_6アルコキシ）C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、（C_2～C_7アルカノイルアミノ）C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、（C_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、（ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、（C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、（ハロゲノC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、（C_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルコキシ）カルボニル基、C_1～C_6アルコキシ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アルコキシC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、ハロゲノC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル基、C_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルコキシ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アルコキシ基、ジヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、（C_1～C_6アルコキシ）ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、（ハロゲノC_1～C_6アルコキシ）ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、（C_2～C_7アルカノイルアミノヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、C_1～C_6アルキルカルバモイル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、ハロゲノC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_2～C_7アルカノイルアミノ）C_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、（ヒドロキシC_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、（C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、（ハロゲノC_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、（C_2～C_7アルカノイルアミノC_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、ジヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_1～C_6アルコキシ）ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、（ハロゲノC_1～C_6アルコキシ）ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_2～C_7アルカノイルアミノ）ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、C_1

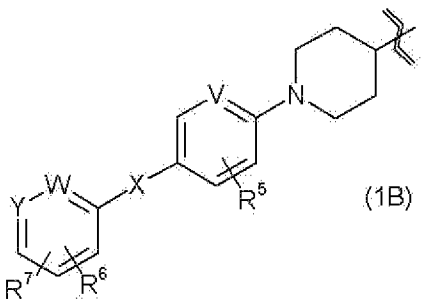
～Ｃ６アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルコキシカルバモイル基、（Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルコキシ）カルバモイル基、（ハロゲノＣ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルコキシ）カルバモイル基、（Ｃ２～Ｃ７アルカノイルアミノＣ１～Ｃ６アルコキシ）カルバモイル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（ハロゲノＣ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ２～Ｃ７アルカノイルアミノＣ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（ハロゲノＣ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ２～Ｃ７アルカノイルアミノＣ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルコキシ）ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（ハロゲノＣ１～Ｃ６アルコキシ）ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、又は（Ｃ２～Ｃ７アルカノイルアミノ）ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基を示すのが好ましく、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシハロゲノＣ１～Ｃ６アルキル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルコキシ）カルボニル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルバモイル基、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイル基、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイル基、Ｃ１～Ｃ６アルコキシカルバモイル基、Ｃ１～Ｃ６アルキルカルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）カルバモイルＣ１～Ｃ６アルキル基、又はヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルカルバモイル

C_1～C_6アルキル基を示すのがより好ましく、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシー１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシー２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示すのがさらにより好ましく、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシー１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基を示すのが特に好ましい。

[0054] 本発明において、Ｘは、単結合又はメチレンを示すことが好ましく、単結合を示すことがより好ましい。

[0055] 本発明において、R^1は、以下の一般式（１Ｂ）で表される基であることが好ましい。

[0056] [化7]

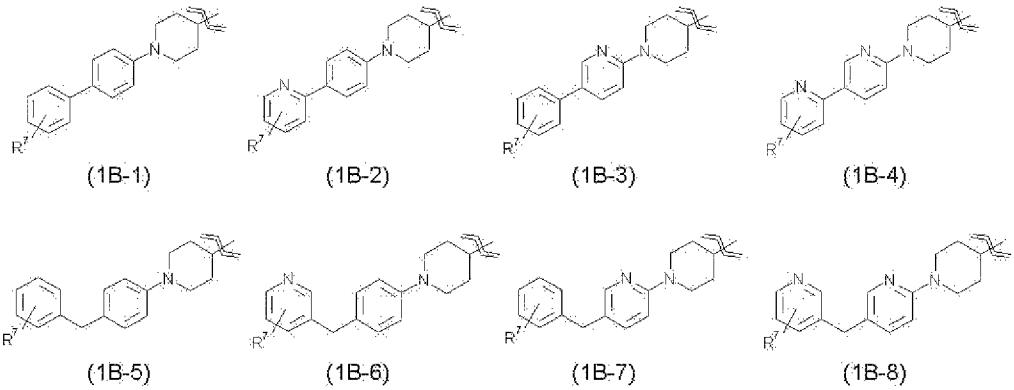


[0057] 上記一般式（１Ｂ）において、Ｖ、Ｗ、及びＹは各々独立に炭素原子（１個の水素原子を有する）又は窒素原子を示し、Ｘは、単結合又はメチレンを示し、R^5は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1～C_6アルキル基を示し、R^6は、水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、カルバモイル基、C_1～C_6アルキルカルバモイル基、又は（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基を示し、R^7は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。上記R^7は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基を示すことが好ましい。

[0058] 本発明の化合物において、R^1は、以下の一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）で表される基であることがより好ましい。

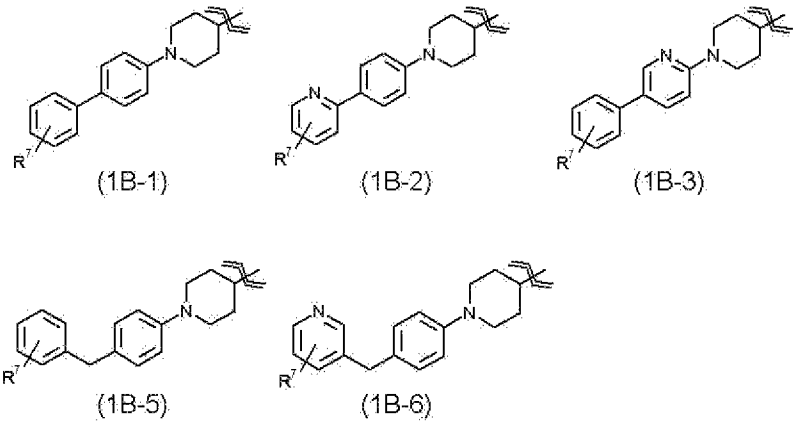
[0059]

[化8]



[0060] R^1は、以下の一般式（１Ｂ－１）、一般式（１Ｂ－２）、一般式（１Ｂ－３）、一般式（１Ｂ－５）、又は一般式（１Ｂ－６）で表される基であることがさらにより好ましい。

[0061] [化9]



[0062] 上記一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）において、R^7は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル

基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。上記R^7は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基を示すことが好ましい。

[0063] 本発明の化合物において、R^2は、C_1～C_3アルキル基又はメチルスルファニル基を示し、好ましくはメチル基又はメチルスルファニル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0064] 本発明の化合物において、R^3は、水素原子又はメチル基を示し、好ましくは水素原子である。

[0065] 本発明における「薬理上許容されるエステル」とは、本発明の化合物が水酸基及び／又はカルボキシ基を有する場合に、それらの基と薬理学的に許容される基とがエステル結合を形成することにより得られるエステル化合物を示す。

[0066] 本発明の化合物の水酸基とエステル結合を形成する基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基のような炭素数２乃至７個の「C_2～C_7アルカノイル基」；フェニルアセチル基のような「アリールC_2～C_7アルカノイル基」；又は、ベンゾイル基のようなアリールカルボニル基を挙げることができ、好ましくはアセチル基である。ここで、「アリールC_2～C_7アルカノイル基」とは、上記「C_2～C_7アルカノイル基」の１個の水素原子が、フェニル基等の芳香族炭化水素環基で置換された基を示す。

[0067] 本発明の化合物においては、R^7がヒドロキシ基を有する置換基（ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、又

はヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基）を示す場合、当該ヒドロキシ基は、上記「C_2～C_7アルカノイル基」（好ましくはアセチル基）とエステル結合を形成していてもよい。

[0068] 本発明の化合物のカルボキシ基とエステル結合を形成する基としては、上記「C_1～C_6アルキル基」を挙げることができ、好ましくは、メチル基又はエチル基である。

[0069] 本発明の化合物の薬理上許容されるエステルは、それ自体が薬理活性を有することができ、又はプロドラッグとして用いられることができる。上記薬理上許容されるエステルがプロドラッグとして用いられる場合、エステル自体は薬理活性を有さなくてもよいが、生体内でエステル結合が加水分解されて生成する化合物は薬理活性を有することができる。

[0070] 本発明の化合物としては、下記の化合物、又はその薬理上許容される塩から選ばれる１つであることが好ましい：

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（アセトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（ジメチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－６－メチル－２－（｛１－［４’－（メチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛２－［（１－｛４’－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［３－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（ヒドロキシメチル）ピ

リジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［２－（エトキシカルボニル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニ

ルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー５ーヒドロキシー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５ーヒドロキシー２ー（｛１ー［４’ー（ヒドロキシメチル）ー２’ーメチルビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５ーヒドロキシー２ー（｛１ー［４’ー（ヒドロキシメチル）ー２，３’ージメチルビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５ーヒドロキシー２ー（｛１ー［４’ー（２ーヒドロキシブチル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛５ーヒドロキシー２ー［（１ー｛４ー［４ー（２ーヒドロキシプロピル）ベンジル］フェニル｝ピペリジンー４ーイル）メチル］ー６ーメチルピリミジンー４ーイル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５ーヒドロキシー２ー［（１ー｛４ー［４ー（２ーヒドロキシー１，１ージメチルエチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジンー４ーイル）メチル］ー６ーメチルピリミジンー４ーイル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２ー（｛１ー［４’ー（１，１ージフルオロー２ーヒドロキシエチル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー５ーヒドロキシー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２ー（｛１ー［４’ー（１，１ージフルオロー２ーヒドロキシプロピル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー５ーヒドロキシー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２ー（｛１ー［４’ー（１，１ージフルオロー２ーヒドロキシー２ーメチルプロピル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー５ーヒドロキシー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

｛［（５ー［（２，２ージメチルプロパノイル）オキシ］ー２ー｛［１ー（

４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、又は、

｛［（２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（メトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジフルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジクロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジメチル－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（３－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛２－［（１－｛５－［３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛５－［３－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、又は、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸。

[0071] 本発明の化合物において、置換基の種類によっては幾何異性体又は互変異性体が存在し得る。また、本発明の化合物が不斉炭素原子を有する場合には、光学異性体が存在し得る。本発明には、これら異性体の分離したもの（例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー）、あるいは混合物（例えば、

ラセミ体又はジアステレオマー混合物）が包含される。また、ラベル体化合物、即ち、本発明化合物の１つ以上の原子が任意の割合で対応する放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換された化合物も本発明に包含される。

[0072] 本発明の化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により薬理上許容される酸付加塩を形成することができる。そのような酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

[0073] 本発明の化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に薬理上許容される塩基付加塩を形成することが可能である。そのような塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩等を挙げることができる。

[0074] 本発明の化合物は、無溶媒和物もしくは溶媒和物として存在することもある。溶媒和物としては、薬理上許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。また、一般式（１）

で表される化合物中に窒素原子が存在する場合にはＮ－オキシド体となっていてもよく、これら溶媒和物及びＮ－オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0075] 本発明の化合物において、置換基の種類及び組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はｄ体、ｌ体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体及びいずれの比率のこれら異性体の混合物をも包含するものである。

[0076] また、本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の１個以上に、非天然割合の同位元素を含有し得る。同位元素としては、例えば、重水素（^{2}Ｈ；Ｄ）、トリチウム（^{3}Ｈ；Ｔ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などが挙げられる。また、本発明の化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬（例えば、アッセイ試薬）、及び診断剤（例えば、インビボ画像診断剤）として有用である。全ての割合の放射性又は非放射性の同位元素を含有する本発明の化合物は、本発明の範囲に包含される。

[0077] 本発明の化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に応じて、種々の公知の合成法を適用して製造することもできる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護する、又は当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことができる。このような官能基としては、例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999に記載の保護基等があり、反応条件に応じて適宜選択して用いることができる。このような方法によれば、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去する、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。得られた本発明の化合物は、元素

分析、ＮＭＲ、質量分析（mass spectroscopy）、ＩＲ分析等の標準的な分析技術によって、同定され、その組成又は純度を分析することができる。

[0078] 本発明の化合物の製造に用いられる原料や試薬は、商業的供給者から購入することができ、又は、文献に記載の方法によって合成することができる。

[0079] 本発明において、貧血は、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、及びうっ血性心不全（congestive heart failure）に伴う貧血を含み、慢性疾患に伴う貧血は、慢性腎臓疾患に伴う貧血を含み、慢性腎臓疾患は、慢性腎不全を含む。また、本発明の化合物が投与される患者は、透析を受けている又は受けていない患者であり得る。

発明の効果

[0080] 本発明の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞を用いたアッセイ系において優れたＥＰＯ産生増強活性を示し、安全性に優れる。すなわち、本発明の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物を、哺乳動物（ヒト、ウシ、ウマ、又はブタ等）又は鳥類（ニワトリ等）に投与することにより、ＥＰＯ産生を増強することができる。従って、本発明の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物は、ＥＰＯの低下に起因する疾患、虚血性脳疾患等のＥＰＯが低下している疾患若しくは病態の予防及び／又は治療、あるいは手術を予定している患者に対する自己貯血等に用いることができる。ＥＰＯ低下に起因する疾患としては、例えば、貧血、特に腎性貧血（透析期、保存期）、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血を挙げることができる。

発明を実施するための形態

[0081] 以下に本発明の化合物の代表的な製造法を例示する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

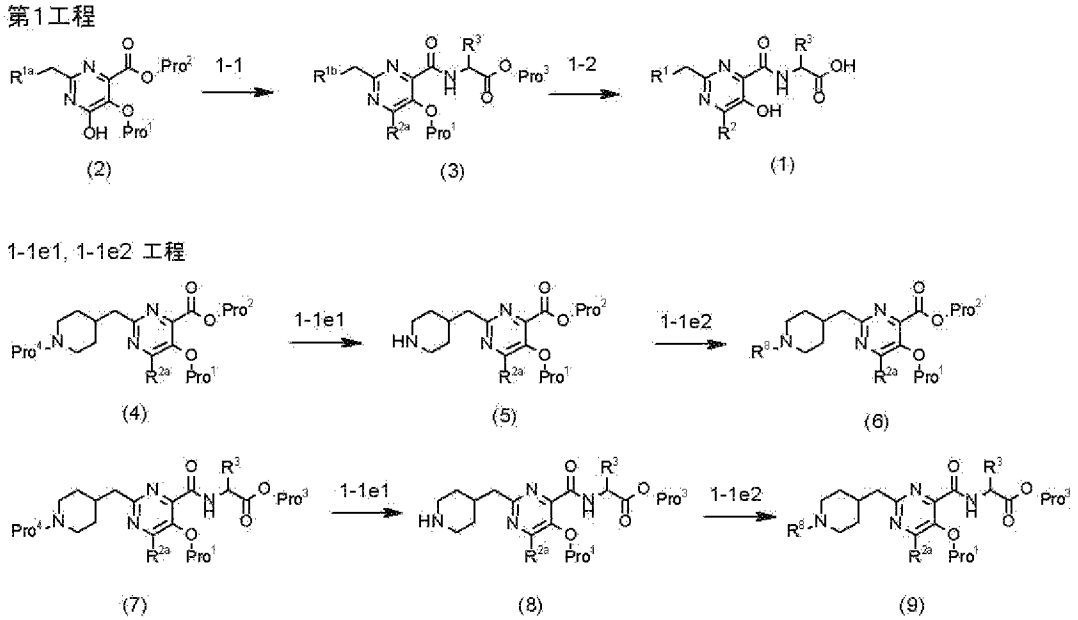
[0082] 本発明の一般式（１）を有する化合物は、以下に述べる方法によって得ら

れる。

（第１工程）

第１工程は後で述べる一般式（２）を有する化合物より一般式（１）を有する化合物を製造する工程である。

[0083] [化10]



[0084] 上記において、Ｒ[1]乃至Ｒ[3]は前述と同意義を示し、Ｒ[8]は置換若しくは非置換のアリール基又はヘテロアリール基を示し、Ｒ[1a]及びＲ[1b]は前述のＲ[1]若しくはそれらの前駆体となる基を示し、Ｒ[2a]は前述のＲ[2]若しくはその前駆体となる基を示し、Ｐｒｏ[1]乃至Ｐｒｏ[4]は公知の保護基（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999等）から選択された各々の官能基の保護基を示す。Ｐｒｏ[1]乃至Ｐｒｏ[4]は、反応中、安定に存在し、また反応を阻害しないものであれば特に限定しないが、好適には、Ｐｒｏ[1]はベンジル基を、Ｐｒｏ[2]はｔｅｒｔ－ブチル基を、Ｐｒｏ[3]はメチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、又はベンジル基を、Ｐｒｏ[4]はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を示す。１－１ｃ工程、１－１ｄ工程、又は１－１ｅ工程におけるＸ[1]は、結合する酸素とともに脱離基を形成する置換基であれば特に限定しないが、好適にはトリフルオロメタンスルホニル基である。

[0085] 以下、各工程について詳述する。

（１－１工程）

１－１工程は、後で述べる一般式（２）を有する化合物より一般式（３）を有する化合物を製造する工程である。必須の反応として、

１－１ａ工程：保護基Ｐｒｏ^{2}の脱保護反応；

１－１ｂ工程：一般式$H_2NCH(R^3)CO_2Pro^3$を有するアミノ酸又はアミノ酸塩との縮合反応；

１－１ｃ工程：６位水酸基に脱離基（－ＯＸ^{1}）を導入する反応；

１－１ｄ工程：脱離基（－ＯＸ^{1}）を置換基R^{2a}に変換する反応

が挙げられる。また、必要に応じて

１－１ｅ工程：R^{1a}をR^{1b}に変換する反応

を加えることができる。１－１ａ乃至１－１ｅ工程はいずれの順番で行ってもよい。

（１－１ａ工程）

本工程は、保護基Ｐｒｏ^{2}の脱保護をする工程である。用いるＰｒｏ^{2}に応じて、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999などに記載されている公知の方法が適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。ここでは、好適なＰｒｏ^{2}としてｔｅｒｔ－ブチル基を選び、不活性溶媒中、塩基を用いて、Ｐｒｏ^{2}を水素原子に変換する方法（１－１ａ１工程）、又は不活性溶媒中、酸を用いて、Ｐｒｏ^{2}を水素原子に変換する方法（１－１ａ２工程）について記載するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

（１－１ａ１工程）

本工程は、不活性溶媒中、適切な塩基を用いてＰｒｏ^{2}を水素原子へ変換する工程である。

[0086] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンの

ような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0087] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。

[0088] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至９０℃である。

[0089] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常１分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0090] 反応終了後、目的化合物は、有機溶媒を留去し、酸を加えることにより、固体として得ることができる。一方、酸を加えても固体が得られない場合には、酢酸エチルのような有機溶媒で有機物を抽出し、有機層を通常用いられる手順で乾燥した後、減圧下濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

[0091] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ａ２工程）

本工程は、不活性溶媒中、適切な酸を用いてＰｒｏ^{2}を水素原子へ変換する工程である。

[0092] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0093] 使用される酸は、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定しないが、塩酸、硫酸などの無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシランのようなルイス酸；又は、トリフルオロ酢酸のような有機酸などを挙げることができる。

[0094] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１００℃乃至１５０℃であり、好適には－７８℃乃至１００℃である。

[0095] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0096] 反応終了後、目的化合物は、有機溶媒を留去し、塩基を加えることにより、固体として得ることができる。一方、塩基を加えても固体が得られない場合には、酢酸エチルのような有機溶媒で有機物を抽出し、有機層を通常用いられる手順で乾燥した後、減圧下濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

[0097] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｂ工程）

本工程は、１－１ａ工程で得られたカルボン酸と、一般式$H_2NCH(R^3)CO_2Pro^3$を有するアミノ酸又はアミノ酸塩とを縮合する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、縮合剤を用いて行われる。

[0098] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0099] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。

[0100] 使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるもの（例えば、楠本正一ら、実験科学講座ＩＶ、日本化学会、丸善、１９９０；泉屋信夫ら、ペプチド合成の基礎と実験、丸善、１９８５など）であれば特に限定しないが、好適には、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）

、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、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（ＥＤＣＩ）、４－（２－｛［（シクロヘキシルイミノ）メチレン］アミノ｝エチル－４－メチルモルホリ－４－ニウムパラトルエンスルホナート（ＣＭＣ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１，１’－カルボニルビス（１Ｈ－イミダゾール）（ＣＤＩ）、（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ）（トリピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）、ブロモ（トリピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢｒＯＰ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）、又は、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（ＤＭＴ）などを挙げることができる。さらに添加剤として１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）、又は、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンなどを加えても良い。

[0101] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

[0102] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至２４時間である。

[0103] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0104] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｃ工程）

本工程は、６位水酸基を脱離基（－ＯＸ^{1}）に変換する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、酸塩化物又は酸無水物と反応させることにより行われる。

[0105] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0106] 使用される酸塩化物又は酸無水物は、－ＯＸ^{1}基が公知の脱離基となるようなＸ^{1}を有する酸塩化物あるいは酸無水物であれば特に限定しないが、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のような置換若しくは非置換のアルキルスルホン酸無水物又はアリールスルホン酸無水物；メタンスルホニルクロリド、ｐ－トルエンスルホニルクロリドのような置換若しくは非置換のアルキルスルホニル塩化物又はアリールスルホニル塩化物；又は、置換若しくは非置換のアルキルリン酸塩化物又はアリールリン酸塩化物を挙げることができる。

[0107] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。

[0108] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１００℃乃至１５０℃であり、好適には－８０℃乃至４０℃である。

[0109] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0110] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0111] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｄ工程）

本工程は、脱離基（－ＯＸ^{1}）を置換基Ｒ^{2a}に変換する工程である。Ｒ^{2a}がアルキル基又はアルケニル基の場合は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、アルキルホウ素化合物あるいはアルケニルホウ素化合物と反応させることにより行われる（１－１ｄ１工程）。また、Ｒ^{2a}がメチルスルファニル基の場合は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、メタンチオール又はメタンチオールの金属塩と反応させることにより行われる（１－１ｄ２工程）。

（１－１ｄ１工程）

本工程は、脱離基（－ＯＸ^{1}）をアルキル基又はアルケニル基に変換する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、アルキルホウ素化合物あるいはアルケニルホウ素化合物と反応させることにより行われる。この反応条件は、例えば、Zou, G., Reddy, Y. K., Falck, J. R., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 7213; Molander, G. A., Yun, C. -S., Tetrahedron, 2002, 58, 1465; Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts, John Wiley & Sons, Inc., England, 2004; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004などに記載されている公知の方法から適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。本工程の反応条件は、好適には、以下のとおりであるが、それに限定されるものではない。

[0112] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0113] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0114] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、酸化銀、アルミナのような金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トルイル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル（Ｓ－ＰＨＯＳ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩ

ＮＡＰ）のようなホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシドのようなホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属塩；又は、臭化テトラブチルアンモニウムのようなアンモニウム塩などを挙げることができる。これらは任意の割合で組み合わせて使用しても良い。

[0115] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、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、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウム、２酢酸パラジウム、２塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、２塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、２塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス［１，２ービス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、３ークロロピリジン［１，３ービス（２，６ージイソプロピルフェニル）イミダゾー２ーイリデン］パラジウム、パラジウムー活性炭素のようなパラジウム触媒を挙げることができる。

[0116] 使用されるアルキルホウ素化合物又はアルケニルホウ素化合物は、公知の反応試薬として使用されるものであれば特に限定しないが、R^{2a}がアルキル基の場合はメチルホウ酸、メチルホウ酸エステル、トリフルオロ（メチル）ボラヌイド金属塩、エチルホウ酸、エチルホウ酸エステルあるいはエチルトリフルオロボラヌイド金属塩などを、R^{2a}がアルケニル基の場合はビニルホウ酸、４，４，５，５ーテトラメチルー２ービニルー１，３，２ージオキサボロラン、ビニルホウ酸エステル、ビニルトリフルオロボラヌイド金属塩、アリルホウ酸、アリルホウ酸エステルあるいはアリル（トリフルオロ）ボラヌイド金属塩などを挙げることができる。

[0117] 使用されるアルキルホウ酸エステルのエステル部、トリフルオロ（アルキル）ボラヌイド金属塩の金属、アルケニルホウ酸エステルのエステル部、及びトリフルオロ（アルケニル）ボラヌイド金属塩の金属は、公知の化合物として知られているか、若しくは公知の方法に準じて合成されるものであれば

特に限定しない。

[0118] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至２００℃であり、好適には０℃乃至１５０℃である。

[0119] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至１２時間である。

[0120] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0121] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

[0122] なお、R^{2a}がアルケニル基の場合、後述する１－２ａ１工程と同様の反応条件による水素添加反応を行うことにより、当該アルケニル基を対応するアルキル基に変換することが出来る。

（１－１ｄ２工程）

本工程は、脱離基（－ＯＸ^{1}）をメチルスルファニル基に変換する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、メタンチオール又はメタンチオールの金属塩を反応させることにより行われる。

[0123] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドのようなアミド類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0124] 使用されるメタンチオールの金属塩における金属は、特に限定しないが、

好適には、ナトリウムのようなアルカリ金属、又はマグネシウムのようなアルカリ土類金属などを挙げることができる。

[0125] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0126] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

[0127] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至１２時間である。

[0128] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0129] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｅ工程）

本工程は、R^{1a}をR^{1b}に変換する工程であり、環Q^1の複素環の種類で合成法が異なる。R^{1a}が環Q^1を有し、環Q^1が窒素原子を含有する複素環であり、当該窒素原子上に保護基Pro^4を有する場合について以下に述べる。

（１－１ｅ工程）の必須の反応として

１－１ｅ１工程：保護基Pro^4の脱保護反応；

１－１ｅ２工程：置換基Ｒ^{8}の導入反応

が挙げられる。上記１－１ｅ１工程及び１－１ｅ２工程の反応式は、Ｒ^{1a}が１位に保護基Ｐｒｏ^{4}を有するピペリジン－４－イル基である場合を示し、以下の１－１ｅ１工程の説明は、Ｐｒｏ^{4}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合を示すが、１－１ｅ工程は、それらに限定されるものではない。

（１－１ｅ１工程）

本工程は、一般式（５）若しくは（８）を有する化合物を製造する工程である。保護基として用いるＰｒｏ^{4}に応じて、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999などに記載されている公知の方法が適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。Ｐｒｏ^{4}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、本工程は、一般式（４）若しくは（７）を有する化合物に、不活性溶媒中、適切な試薬を加えることにより行われる。

[0130] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0131] 使用される試薬は、通常の反応でｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を脱保護する試薬として使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、塩酸、硫酸のような無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸；ヨウ化トリメチルシリル、三フッ化ホウ素のようなルイス酸；塩化アセチルのような酸塩化物；又は、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類などを挙げることができる。

[0132] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

[0133] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0134] 反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣にｎ－ヘキサンなどを加えることにより固体物質が得られる。これをろ取した後、乾燥することにより、一般式（５）若しくは（８）を有する化合物の塩が得られる。一方、ｎ－ヘキサンなどを加えても固体物質が得られない場合には、酢酸エチルのような有機溶媒で有機物を抽出した後、有機層を通常用いられる手順で乾燥した後濃縮するか、又は、そのまま減圧下濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

（１－１ｅ２工程）

本工程は、（ｉ）１－１ｅ２－１工程；（ｉｉ）１－１ｅ２－２及び１－１ｅ２－３工程の組合せ；又は、（ｉｉｉ）１－１ｅ２－２、１－１ｅ２－４及び１－１ｅ２－５工程の組合せに従って行うことができる。

（１－１ｅ２－１工程）

本工程は、一般式（６）若しくは（９）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、環Q^2及び環Q^3を含有する置換若しくは非置換のアリールハロゲン化物若しくはヘテロアリールハロゲン化物又はアリール擬ハロゲン化物若しくはヘテロアリール擬ハロゲン化物と、一般式（５）若しくは（８）を有する化合物とを反応することにより行われる。この反応条件は、例えば、Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts, John Wiley & Sons, Inc., England, 2004; Jiang, L., Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Aromatic Carbon-Nitorogen Bond Formation; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Chapter 13などに記載されている公知の方法から適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。本工程の反応条件は、好適には、以下

のとおりであるが、それに限定されるものではない。

[0135] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0136] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのような金属アルコキシド類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドのような有機金属アミド類；又は、ｔｅｒｔ－ブチルリチウムのような有機金属化合物；水素化カリウムのような金属水素化物類などを挙げることができる。

[0137] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、酸化銀、アルミナのような金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリーｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホ

スフィン、トリ（ｏ－トルイル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル（Ｓ－ＰＨＯＳ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）のようなホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシドのようなホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属塩；又は、臭化テトラブチルアンモニウムのようなアンモニウム塩などを挙げることができる。これらは任意の割合で組み合わせて使用しても良い。

[0138] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、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、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム、２酢酸パラジウム、２塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、２塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、２塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、３－クロロピリジン［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾ－２－イリデン］パラジウム、パラジウム－活性炭素のようなパラジウム触媒などを挙げることができる。

[0139] 擬ハロゲン化物とは擬ハロゲン基を有する化合物を示し、擬ハロゲン基は、遷移金属触媒を用いたカップリング反応においてハロゲン原子と同様に低原子価遷移金属触媒に酸化的付加をすることが知られている基を示す。擬ハロゲン基は、上記酸化的付加反応が起こることが知られている基であれば特に限定しないが、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基のようなスルホニルオキシ基；アセチルオキシ基のようなアシロキシ基；ジアゾニウム基；又は、ホスホニルオキシ基などが挙げられる。

[0140] 使用される置換若しくは非置換のアリールハロゲン化物若しくはヘテロアリールハロゲン化物又はアリール擬ハロゲン化物若しくはヘテロアリール擬ハロゲン化物は、公知の化合物であるか、若しくは公知の方法に準じて合成されるものであれば特に限定されない。

[0141] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至２００℃であり、好適には０℃乃至１５０℃である。

[0142] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至１２時間である。

[0143] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0144] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｅ２－２工程）

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、環Q^2を含有し環Q^3を含有しない、置換若しくは非置換のアリールハロゲン化物若しくはヘテロアリールハロゲン化物又はアリール擬ハロゲン化物若しくはヘテロアリール擬ハロゲン化物と、一般式（５）若しくは（８）を有する化合物とを反応する工程である。

[0145] 本工程は、１－１ｅ２－１工程に準じた方法に従って行うことができる。

（１－１ｅ２－３工程）

本工程は、１－１ｅ２－２工程で得られた、環Q^2にハロゲン原子又は－OX^1基のような脱離基を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、置換若しくは非置換のアリールホウ酸又はヘテロアリールホウ酸と反応することにより、一般式（６）若しくは（９）を有する化合物を製造する工程である。この反応条件は、例えば、Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A., Tetrahedron Lett., 1979, 36, 3437; Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 95, 245

7などに記載されている公知の方法から適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。本工程の反応条件は、好適には、以下のとおりであるが、それに限定されるものではない。

[0146] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0147] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのような金属アルコキシド類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドのような有機金属アミド類；ｔｅｒｔ－ブチルリチウムのような有機金属化合物；又は、水素化カリウムのような金属水素化物類などを挙げることができる。

[0148] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限

定しないが、好適には、酸化銀、アルミナのような金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリーｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トルイル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル（Ｓ－ＰＨＯＳ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）のようなホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシドのようなホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属塩；又は、臭化テトラブチルアンモニウムのようなアンモニウム塩などを挙げることができる。これらは任意の割合で組み合わせて使用しても良い。

[0149] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、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、ビス（トリーｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム、２酢酸パラジウム、２塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、２塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、２塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、３－クロロピリジン［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾー２－イリデン］パラジウム、パラジウム－活性炭素のようなパラジウム触媒などを挙げることができる。

[0150] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至２００℃であり、好適には０℃乃至１５０℃である。

[0151] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至１２時間である。

[0152] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し

、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0153] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｅ２－４工程）

本工程は、１－１ｅ２－２工程で得られた、環Q^2にハロゲン原子又は－OX^1基のような脱離基を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、ホウ素試薬と反応することにより、対応するホウ素化合物に変換する工程である。この反応条件は、例えば、Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N., J. Org. Chem., 1995, 60, 7508; Ishiyama, T., Takagi, J., Ishida, K., Miyaura, N., Anastasi, N. R., Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 390; Ishiyama, T., Takagi, J., Hartwig, J. F., Miyaura, N., Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 3056などに記載されている公知の方法から適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。本工程の反応条件は、好適には、以下のとおりであるが、それに限定されるものではない。

[0154] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0155] 使用されるホウ素試薬としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロランなどを挙

げることができる。

[0156] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのような金属アルコキシド類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドのような有機金属アミド類；又は、ｔｅｒｔ－ブチルリチウムのような有機金属化合物；水素化カリウムのような金属水素化物類などを挙げることができる。

[0157] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、酸化銀、アルミナのような金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トルイル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル（Ｓ－ＰＨＯＳ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）のようなホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシドのようなホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属塩；又は、臭化テトラブチルアンモニウムのようなアンモニウム塩などを挙げることができる。これらは任意の割合で組み合わせて使用しても良い。

[0158] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、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、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウム、２酢酸パラジウム、２塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、２塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、２塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス［１，２ービス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、３ークロロピリジン［１，３ービス（２，６ージイソプロピルフェニル）イミダゾー２ーイリデン］パラジウム、パラジウムー活性炭素のようなパラジウム触媒などを挙げることができる。

[0159] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１０℃乃至２００℃であり、好適には０℃乃至１５０℃である。

[0160] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至４８時間であり、好適には、１０分間乃至１２時間である。

[0161] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0162] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－１ｅ２－５工程）

本工程は、１－１ｅ２－４工程で得られたホウ素化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、環Q^3を含有する置換若しくは非置換のアリールハロゲン化物若しくはヘテロアリールハロゲン化物又はアリール擬ハロゲン化物若しくはヘテロアリール擬ハロゲン化物と反応することにより、一般式（６）若しくは（９）を有する化合物を製造する工程である。

[0163] 本工程は、１－１ｅ２－３工程に準じた方法に従って行うことができる。

（１－２工程）

１－２工程は、一般式（３）を有する化合物より一般式（１）を有する化合物を製造する工程である。必須の反応として、

１－２ａ工程：保護基Ｐｒｏ^{1}の脱保護反応；

１－２ｂ工程：保護基Ｐｒｏ^{3}の脱保護反応

が挙げられる。また、必要に応じて

１－２ｃ工程：Ｒ^{1b}をＲ^{1}に変換する反応；

１－２ｄ工程：Ｒ^{2a}をＲ^{2}に変換する反応

を加えることができる。１－２ａ乃至１－２ｄ工程はいずれの順番で行ってもよい。

（１－２ａ工程）

本工程は、保護基Ｐｒｏ^{1}の脱保護をする工程である。用いるＰｒｏ^{1}に応じて、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999などに記載されている公知の方法が適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。ここでは、好適なＰｒｏ^{1}としてベンジル基を選び、水素雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、Ｐｒｏ^{1}を水素原子へ変換する方法（１－２ａ１工程）、水素源となりうる有機化合物存在下、窒素又はアルゴン雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、Ｐｒｏ^{1}を水素原子へ変換する方法（１－２ａ２工程）、あるいは不活性溶媒中、適切な酸を用いてＰｒｏ^{1}を水素原子へ変換する方法（１－２ａ３工程）について記載するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

（１－２ａ１工程）

本工程は、水素雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、Ｐｒｏ^{1}を水素原子へ変換する工程である。

[0164] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン

系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0165] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、例えば、塩酸を挙げることができる。

[0166] 使用される金属触媒としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、パラジウム－活性炭素、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド、水酸化パラジウムなどを挙げることができる。

[0167] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１００℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

[0168] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常１分間乃至２４時間であり、好適には、５分間乃至１０時間である。

[0169] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することにより得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

[0170] R^{2a}がアルケニル基の場合、当該アルケニル基は、本工程において対応するアルキル基に変換される。

（１－２ａ２工程）

本工程は、水素源となりうる有機化合物存在下、窒素又はアルゴン雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、Pro^{1}を水素原子へ変換する工程である。

[0171] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0172] 使用される有機化合物としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、例えば、ギ酸を挙げることができる。

[0173] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、例えば、塩酸を挙げることができる。

[0174] 使用される金属触媒としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、パラジウム－活性炭素、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド、水酸化パラジウムなどを挙げることができる。

[0175] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１００℃乃至１５０℃であり、好適には－７８℃乃至１００℃である。

[0176] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0177] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0178] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－２ａ３工程）

本工程は、不活性溶媒中、適切な酸を用いてＰｒｏ^{1}を水素原子へ変換する

工程である。本工程は、１－１ａ２工程に準じた方法に従って行うことができる。

（１－２ｂ工程）

本工程は、保護基Pro^3の脱保護をする工程である。本工程は、１－１ａ工程に準じた方法に従って行うことができる。Pro^3がベンジル基の場合は、本工程は、１－２ａ１工程に準じた方法に従って行うこともできる。

（１－２ｃ工程）

本工程は、R^{1b}をR^1に変換する工程である。本工程は、１－１ｅ２工程に準じた方法に従って行うことができる。R^{1b}が保護基を有する場合は、さらにその脱保護をする工程を含み、用いる保護基に応じて、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999などに記載されている公知の方法が適切に選択され、本工程は、それに従って行われる。ここでは、好適な保護基としてメトキシメチル基又はｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル基を選び、不活性溶媒中、酸を用いて、メトキシメチル基の脱保護を行う方法（１－２ｃ１工程）、不活性溶媒中、酸を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル基の脱保護を行う方法（１－２ｃ２工程）、又は、不活性溶媒中、フッ素化合物を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル基の脱保護を行う方法（１－２ｃ３工程）について記載するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

（１－２ｃ１工程）

本工程は、メトキシメチル基の脱保護をする工程であり、１－１ａ２工程に準じた方法に従って行うことができる。

（１－２ｃ２工程）

本工程は、ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル基の脱保護をする工程であり、１－１ａ２工程に準じた方法に従って行うことができる。

（１－２ｃ３工程）

本工程は、ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル基の脱保護をする工程で

あり、不活性溶媒中、フッ素化合物を用いて行われる。

[0179] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルム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；複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒；又は、これらと水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0180] 使用されるフッ素化合物としては、シリル基の脱保護において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、テトラブチルアンモニウムフロリド、ジフルオロトリメチルケイ酸トリス（ジメチルアミノ）スルホニウムなどを挙げることができる。

[0181] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、－１００℃乃至１５０℃であり、好適には－２０℃乃至１００℃である。

[0182] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には、１０分間乃至６時間である。

[0183] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0184] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（１－２ｄ工程）

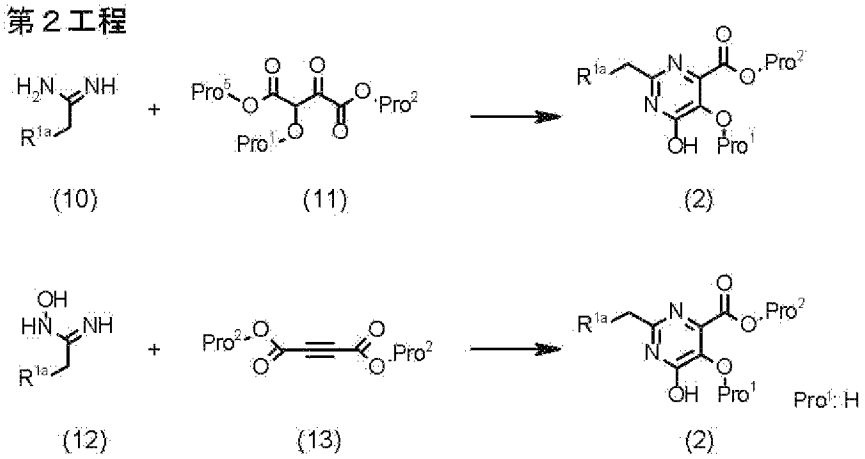
本工程は、R^{2a}をR^{2}に変換する工程であり、R^{2a}がアルケニル基の場合は、当該アルケニル基は、１－２ａ１工程に準じた方法に従って対応するアルキル基に変換することができる。

（第２工程）

第２工程は第１工程で使用される化合物（２）を製造する工程である。

[0185] [化11]

第２工程



[0186] 上記において、Ｒ^{1a}は前述と同意義を示し、Ｐｒｏ^{5}は公知の保護基（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999等）から選択された各々の官能基の保護基を示す。Ｐｒｏ^{5}は、反応中、安定に存在し、また反応を阻害しないものであれば特に限定しないが、好適には、メチル基である。

[0187] 一般式（２）を有する化合物は、公知の方法［例えば、（ｉ）公知の方法に準じて合成した置換エタンイミダミド（１０）と２－アルキルオキシ－３－オキソコハク酸ジエステル（１１）とを塩基存在下縮合する方法：Dreher, S. D., Ikemoto, N., Gresham, V., Liu, J., Dormer, P. G., Balsells, J., Mathre, D., Novak. T., Armstrong III, J. D., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 6023；又は、（ii）Ｎ－ヒドロキシ置換エタンイミダミド類（１２）とアセチレンジカルボン酸ジエステル（１３）とを縮合する方法：Culbertson, T. P., J. Heterocycl. Chem., 1979, 16, 1423］又は、公知の方法に準じた方法を用いて合成することができる。

[0188] 上記の各工程により得られた反応生成物は、無溶媒和物、その塩又は水和物等の各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の方法により製造できる。単離又は精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各

種クロマトグラフィー等の、通常の方法を適用して行われる。

[0189] 各種異性体は、異性体間の物理化学的な性質の差を利用して、常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法（例えば、分別結晶化又はクロマトグラフィー等）により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0190] 本発明の化合物を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤に用いられる担体、賦形剤等の添加剤を用いて調製される。本発明の化合物の投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態での経口投与、又は注射剤（例えば、静注、筋注等）、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤等の形態での非経口投与であり得る。本発明の化合物の投与量及び投与回数は、症状、投与対象の年齢若しくは性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。投与量は、経口投与の場合、通常成人１回当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kgであり、静脈投与の場合、通常成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgである。投与回数は、通常１日１回から６回又は１日１回から７日に１回である。透析を受けている患者への投与は、当該患者が受ける各透析の前後（好適には、透析の前）に１回行なわれることも好ましい。

[0191] 本発明による経口投与のための固体製剤は、錠剤、散剤、顆粒剤等であり得る。このような製剤は、一つ又はそれ以上の活性物質を不活性な賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、又は溶解補助剤等と混合することにより常法に従って製造される。賦形剤は、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖であり得る。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウムであり得る。崩壊剤は、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウムであり得る。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

[0192] 経口投与のための液体製剤は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又はエリキシル剤等であり得る。このような製剤は、一般的に用いられる不活性な溶剤（例えば精製水、エタノール）を含有し、さらに可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、又は防腐剤を含有してもよい。

[0193] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の液剤、懸濁剤、又は乳剤であり得る。注射剤用の水性の溶剤は、例えば、蒸留水又は生理食塩水であり得る。注射剤用の非水性の溶剤は、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80（局方名）であり得る。このような製剤は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含有してもよい。これらの製剤は、例えば、バクテリア保留フィルターによる濾過、殺菌剤の配合、又は放射線照射によって無菌化され得る。また、無菌の固体組成物を使用前に無菌の水又は注射用溶媒に溶解又は懸濁して得られた組成物をこれらの製剤として使用することもできる。

実施例

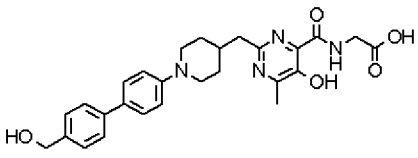
[0194] 以下に、実施例、試験例を記載し、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

[0195]

（実施例１）

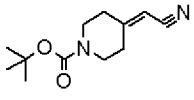
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0196] [化12]



[0197] （１）４－（シアノメチレン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0198] [化13]

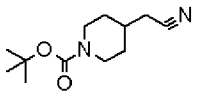


[0199] シアノメチルホスホン酸ジエチル(16 mL, 100 mmol)をテトラヒドロフラン(360 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－７０℃でリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(1 M, 100 mL, 100 mmol)及び４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(18 g, 91 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(36 mL)を加えた後、同温で４０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.41(ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(22 g)を白色固体として得た(収率定量的)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 5.19 (1H, s), 3.56-3.46 (4H, m), 2.56 (2H, t, J = 5 Hz), 2.33 (2H, t, J = 5 Hz), 1.48 (9H, s).

（２）４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0200] [化14]



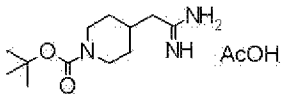
[0201] ４－（シアノメチレン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(20 g, 91 mmol)を酢酸エチル(400 mL)に溶解し、１０%パラジウム－活性炭素(3.0 g)を加え、水素雰囲気下、室温で３．５時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.38(ヘキサン／酢酸エチル＝３／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(23 g)を白色固体として得た(収率定量的)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 4.24-4.07 (2H, m), 2.78-2.64 (2H, m), 2.32 (2H, d, J = 6 Hz), 1.89-1.75 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.32-1.21 (2H, m)

.

（３）４－（２－アミノ－２－イミノエチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 酢酸塩

[0202] [化15]



[0203] ４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(91 mmol)をエタノール(200 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン水溶液(50%, 17 mL, 170 mmol)を加えた後、３．５時間加熱還流した。反応液を冷却した後、減圧下濃縮することにより、４－［２－アミノ－２－（ヒドロキシイミノ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無色無定形固体として得た。

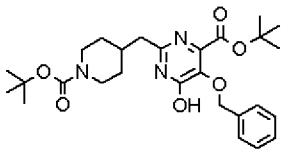
[0204] これを１，４－ジオキサン(100 mL)に溶解し、室温で無水酢酸(17 mL, 180 mmol)及びトリエチルアミン(15 mL, 180 mmol)を加えた後、同温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、希塩酸及び水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、４－［２－（アセトキシイミノ）－２－アミノエチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色固体として得た。

[0205] これをエタノール(200 mL)及びジクロロメタン(40 mL)に溶解し、１０％パラジウム－活性炭素(3.6 g)を加え、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(24 g, 79 mmol)を白色固体として得た(収率85%)。

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 3.99-3.86 (2H, m), 2.81-2.58 (2H, m), 2.23 (2H, d, J = 8 Hz), 1.85 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.64-1.56 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.99-1.08 (2H, m).

（４）５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－ヒドロキシピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0206] [化16]



[0207] ジイソプロピルアミン(30 mL, 210 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、ｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.77 M, 77 mL, 210 mmol)を３℃で滴下した後、－７８℃で３０分間攪拌することにより、リチウムジイソプロピルアミド(ＬＤＡ)のテトラヒドロフラン溶液を調製した。

[0208] ｔｅｒｔ－ブチル　メチル　オキサレート(34 g, 210 mmol)及び（ベンジルオキシ）酢酸メチル(35 g, 190 mmol)をテトラヒドロフラン(250 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－７８℃で調製したＬＤＡのテトラヒドロフラン溶液を滴下した後、同温で３時間攪拌した。反応液を徐々に－４０℃まで昇温した後、塩酸(2 M, 210 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び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、減圧下溶媒を留去することにより、４－ｔｅｒｔ－ブチル　１－メチル　２－（ベンジルオキシ）－３－オキソスクシナート(62 g)を黄色油状物質として得た。

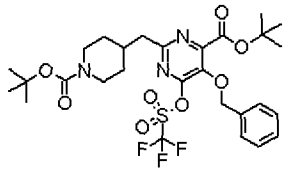
[0209] この一部(36 g, 120 mmol)及び４－（２－アミノ－２－イミノエチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 酢酸塩(24 g, 79 mmol)をメタノール(240 mL)に溶解し、３℃でナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%, 48 mL, 240 mmol)を加えた後、室温で１４．５時間攪拌した。反応液に塩酸(1 M, 130 mL)を加えた後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物(26 g, 52 mmol)を白色固体として得た(収率66%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47-7.44 (2H, m), 7.40-7.31 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.21-3.91 (2H, m), 2.74-2.58 (2H, m), 2.62 (2H, d, J = 7 Hz), 2.06 (1H, m), 1.69-1.60 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.28-1.16 (2H, m).

（５）５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボ

ニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0210] [化17]

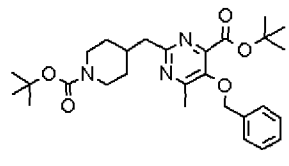


[0211] ５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－ヒドロキシピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(5.0 g, 10 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、－７８℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.1 mL, 12 mmol)及びトリエチルアミン(2.1 mL, 15 mmol)を加えた後、同温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.63(ヘキサン／酢酸エチル＝２／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(6.0 g, 9.5 mmol)を黄色油状物質として得た(収率95%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44-7.36 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.21-3.95 (2H, m), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80-2.62 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.27-1.17 (2H, m).

（６）５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0212] [化18]



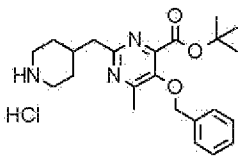
[0213] ５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－｛［（トリフルオロメチル）スル

ホニル］オキシ｝ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(6.0 g, 9.5 mmol)をテトラヒドロフラン(90 mL)に溶解し、室温でメチルボロン酸(1.8 g, 30 mmol)、酸化銀(6.7 g, 29 mmol)、炭酸カリウム(4.0 g, 29 mmol)及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.78 g, 0.96 mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、３時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.34(ヘキサン／酢酸エチル＝２／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(4.4 g, 8.8 mmol)を黄色油状物質として得た(収率93%）。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44-7.34 (5H, m), 5.00 (2H, s), 4.17-3.98 (2H, m), 2.85 (2H, d, J = 7 Hz), 2.77-2.64 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.09 (1H, m), 1.66-1.59 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.30-1.19 (2H, m).

（７）５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩

[0214] [化19]

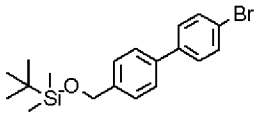


[0215] ５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(4.4 g, 8.8 mmol)を酢酸エチル(44 mL)に溶解し、塩化水素酢酸エチル溶液(4 M, 68 mL, 270 mmol)を加えた後、室温で３時間撹拌した。反応液にヘキサン(100 mL)及び酢酸エチル(100 mL)を加えることにより固体が析出した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(3.7 g, 8.5 mmol)を白色固体として得た(収率95%)。

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 7.47-7.34 (5H, m), 4.99 (2H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.46 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.51-1.39 (2H, m).

（８）［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0216] [化20]

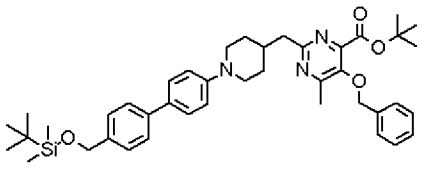


[0217] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノール(0.70 g, 2.7 mmol)及びイミダゾール(0.54 g, 8.0 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン(1.2 g, 8.0 mmol)を加えた後、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.90(ヘキサン／酢酸エチル＝９／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.92 g, 2.4 mmol)を白色固体として得た(収率91%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 4.78 (2H, s), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（９）５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0218] [化21]

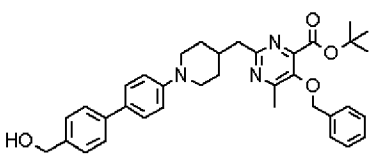


[0219] ５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩(1.0 g, 2.3 mmol)、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン(0.92 g, 2.4 mmol)、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(0.67 g, 7.0 mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）(0.11 g, 0.23 mmol)及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0.11 g, 0.12 mmol)をトルエン(50 mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、３時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、セライトろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／酢酸エチル＝２／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.98 g, 1.4 mmol)を黄色油状物質として得た(収率61%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45-7.32 (7H, m), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 5.01 (2H, s), 4.76 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.91 (2H, d, J = 7 Hz), 2.75 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.54 (2H, q, J = 12 Hz), 0.95 (9H, s), 0.11 (6H, s).

（１０）５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0220] [化22]



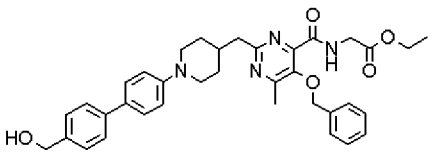
[0221] ５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－

ブチル(0.98 g, 1.4 mmol)を１，４－ジオキサン(10 mL)に溶解し、塩化水素ジオキサン溶液(4 M, 1.0 mL, 4 mmol)を加えた後、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.81 g, 1.4 mmol)を黄色油状物質として得た(収率99%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45-7.34 (7H, m), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.01 (2H, s), 4.72 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.91 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.54 (2H, q, J = 12 Hz).

（１１）（{［５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチル

[0222] [化23]



[0223] ５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(0.81 g, 1.4 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)及びメタノール(10 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(5 M, 10 mL, 50 mmol)を加えた後、５０℃で１５分間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、塩酸(5 M, 10 mL, 50 mmol)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸を黄色固体として得た。

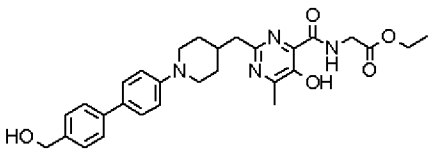
[0224] これをテトラヒドロフラン(10 mL)及びメタノール(10 mL)の混合溶媒に溶

解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩(0.30 g, 2.1 mmol)、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド(0.51 g, 1.8 mmol)及びＮ－メチルモルホリン(0.39 mL, 3.5 mmol)を加えた後、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.60(ヘキサン／酢酸エチル=１／４)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.32 g, 0.53 mmol)を黄色固体として得た(収率38%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52-7.47 (4H, m), 7.43-7.34 (5H, m), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.12 (2H, s), 4.73 (2H, d, J = 6 Hz), 4.30-4.19 (4H, m), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59-1.48 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（１２）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0225] [化24]



[0226] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(0.43 g, 0.71 mmol)を酢酸エチル(20 mL)及びジクロロメタン(20 mL)の混合溶媒に溶解し、１０%パラジウム－活性炭素(0.080 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で２.５時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより固体が析出した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標

記化合物(0.34 g, 0.66 mmol)を白色固体として得た(収率93%)。

MS m/z: 519 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.83 (1H, s), 9.52 (1H, t, J = 6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 5.17 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7 Hz), 4.09 (2H, d, J = 6 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz).

（１３）（{［５－ヒドロキシ－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸

（{［５－ヒドロキシ－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチル(0.22 g, 0.42 mmol)をメタノール(5 mL)及びテトラヒドロフラン(5 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 5.0 mL)を加えた後、室温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩酸(1 M, 5.0 mL)を加えることにより固体が析出した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(0.17 g, 0.35 mmol)を淡黄白色固体として得た(収率82%)。

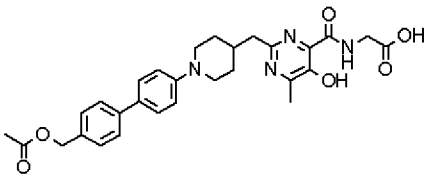
MS m/z: 491 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.17 (1H, t, J = 6 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２）

（｛［２－（｛１－［４’－（アセトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0227] [化25]



[0228] （｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸(0.13 g, 0.27 mmol)をアセトニトリル(8 mL)に溶解し、無水酢酸(0.063 mL, 0.67 mmol)、トリエチルアミン(0.092 mL, 0.66 mmol)及び４－ジメチルアミノピリジン(0.081 g, 0.66 mmol)を加えた後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.20（ジクロロメタン／メタノール=９／１）に対応する分画を減圧下濃縮した、残渣にエタノール及び水の混合溶媒を加えることにより固体が析出した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(0.070 g, 0.13 mmol)を淡黄白色固体として得た(収率50%)。

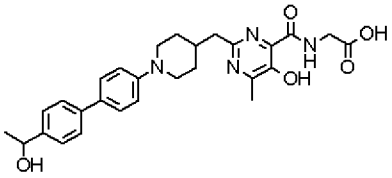
MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.86 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.42 (1H, brs), 7.59 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.08 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 6 Hz), 2.71 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.16-2.03 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例３）

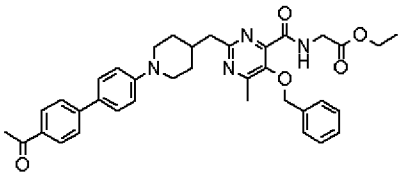
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0229] [化26]



[0230] （１）（｛［２－｛［１－（４’－アセチルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－（ベンジルオキシ）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0231] [化27]



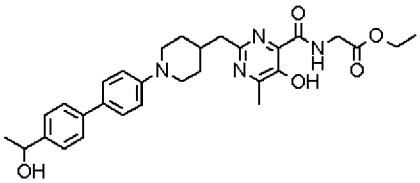
[0232] 実施例１－（９）、１－（１１）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）エタノンを用い、標記化合物(収率35%)を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.65 (2H, d, J = 9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz),7.51-7.47 (2H, m), 7.42-7.34 (3H, m), 7.01 (2H, d, J = 9 Hz), 5.13 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5 Hz), 3.79 (2H, d, J = 13 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 13 Hz), 2.62 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.20-2.09 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 13 Hz), 1.59-1.47 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチル

ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0233] [化28]



[0234] （｛［２－｛［１－（４’－アセチルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－（ベンジルオキシ）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(0.67 g, 1.1 mmol)を酢酸エチル(35 mL)及びジクロロメタン(35 mL)の混合溶媒に溶解し、１０％パラジウム－活性炭素(0.65 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で８時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.27(ジクロロメタン／酢酸エチル=１／３)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.44 g, 0.82 mmol)を白色固体として得た(収率77%)。

MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11.37 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.41 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.98-4.90 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.84 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.54 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, d, J = 7 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

（３）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（１３）に準じて、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝

メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルを用い、標記化合物(収率96%)を淡褐色固体として得た。

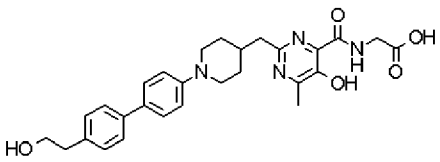
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.31 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1H, brs), 4.72 (1H, q, J = 7 Hz), 3.92 (2H, d, J = 6 Hz), 3.72 (2H, d, J = 13 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.69 (2H, t, J = 13 Hz), 2.43 (3H, s), 2.14-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 13 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6 Hz), 1.42-1.30 (2H, m).

（実施例４）

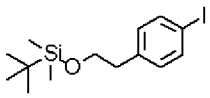
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0235] [化29]



[0236] （１）ｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシラン

[0237] [化30]



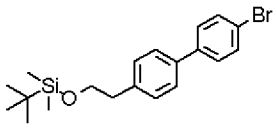
[0238] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに２－（４－ヨードフェニル）エタノールを用い、標記化合

物(収率97%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (2H, d, J = 8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8 Hz), 3.77 (2H, t, J = 7 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7 Hz), 0.86 (9H, s), -0.03 (6H, s).

（２）［２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0239] [化31]



[0240] ｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシラン(7.1 g, 19.6 mmol)、（４－ブロモフェニル）ボロン酸(4.8 g, 23.9 mmol)、りん酸三カリウムｎ水和物(10.4 g, 49.0 mmol)及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.80 g, 0.98 mmol)を１，２－ジメトキシエタン(150 mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン）で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.90(ヘキサン／酢酸エチル＝１９／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.0 g, 5.1 mmol)を白色固体として得た(収率26%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7 Hz), 0.91 (9H, s), 0.03 (6H, s).

（３）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［

２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率15%)を淡黄白色固体として得た。

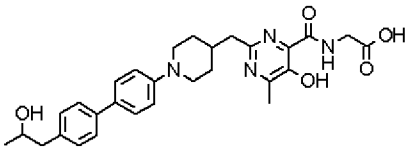
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, J = 6 Hz), 7.48 (4H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.65 (1H, t, J = 6 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 3.61 (2H, q, J = 6 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.75-2.66 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例５）

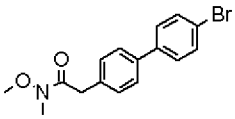
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0241] [化32]



[0242] （１）２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド

[0243] [化33]



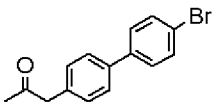
[0244] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）酢酸(12 g, 37 mmol)をテトラヒドロフラン(200 mL)及びメタノール(200 mL)の混合溶媒に溶解し、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩(5.4 g, 56 mmol)、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムク

ロリド(15 g, 60 mmol)及びＮ－メチルモルホリン(6.1 mL, 56 mmol)を加えた後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルに加え、有機層を水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.45(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(12 g, 37 mmol)を白色固体として得た(収率100%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 3.82 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.22 (3H, s).

（２）（４’－ブロモビフェニル－４－イル）アセトン

[0245] [化34]



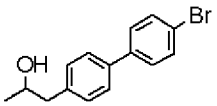
[0246] メチルリチウムのジエチルエーテル溶液(40 mL, 44 mmol)をテトラヒドロフラン(120 mL)に希釈し、－７８℃で２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド(12 g, 37 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を加えた後、同温で３０分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(7.6 g, 26 mmol)を白色固体として得た(収率71%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8 Hz), 3.76 (2H, s), 2.21 (3H, s).

（３）１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）プロパン－２－オール

[0247]

[化35]

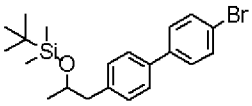


[0248] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）アセトン(7.6 g, 26 mmol)をエタノール(250 mL)に溶解し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム(1.2 g, 32 mmol)を加えた後、同温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.45(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(7.6 g, 26 mmol)を白色固体として得た(収率99%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8 Hz), 4.07 (1H, brs), 2.84 (1H, dd, J = 13 Hz, 5 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13 Hz, 3 Hz), 1.58-1.49 (1H, m), 1.28 (3H, d, J = 6 Hz).

（４）［２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１－メチルエトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0249] [化36]



[0250] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）プロパン－２－オールを用い、標記化合物(収率96%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 4.04-3.93 (1H, m), 2.80-2.67 (2H, m), 1.17 (3H, d, J = 6 Hz), 0.83 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.17 (3H, s).

（５）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシプロ

ピル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１ー（９）～１ー（１３）に準じて、［（４’ーブロモビフェニルー４ーイル）メトキシ］（ｔｅｒｔーブチル）ジメチルシランの代わりに［２ー（４’ーブロモビフェニルー４ーイル）ー１ーメチルエトキシ］（ｔｅｒｔーブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率35%)を白色固体として得た。

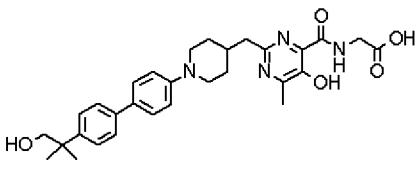
MS m/z: 519 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.41 (1H, t, J = 6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 5 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.86-3.79 (1H, m), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.74-2.65 (3H, m), 2.57 (1H, dd, J = 13 Hz, 6 Hz), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6 Hz).

（実施例６）

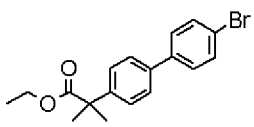
（｛［５ーヒドロキシー２ー（｛１ー［４’ー（２ーヒドロキシー１，１ージメチルエチル）ビフェニルー４ーイル］ピペリジンー４ーイル｝メチル）ー６ーメチルピリミジンー４ーイル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0251] [化37]



[0252] （１）２ー（４’ーブロモビフェニルー４ーイル）ー２ーメチルプロピオン酸エチル

[0253] [化38]

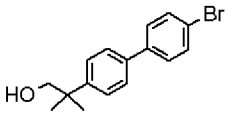


[0254] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）酢酸エチル(7.6 g, 24 mmol)をテトラヒドロフラン(130 mL)に溶解し、０℃で水素化ナトリウム(55%, 3.1 g, 71 mmol)を加えた後、室温で３０分間撹拌した。反応液にヨウ化メチル(4.4 mL, 71 mmol)を加えた後、室温でさらに２０時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(6.2 g, 18 mmol)を黄色油状物質として得た(収率76%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7 Hz), 1.61 (6H, s), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２－メチルプロパン－１－オール

[0255] [化39]



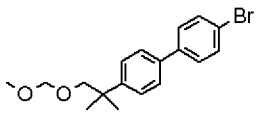
[0256] ２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２－メチルプロピオン酸エチル(6.2 g, 18 mmol)をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解し、０℃で水素化リチウムアルミニウム(0.68 g, 18 mmol)を加えた後、同温で１．５時間撹拌した。反応液に水を加え、不溶物をセライトろ過した後、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.40(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(5.0 g, 16 mmol)を白色固体として得た(収率92%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59-7.51 (4H, m), 7.49-7.43 (4H, m), 3.66

(2H, s), 1.38 (6H, s).

（３）４－ブロモ－４’－［２－（メトキシメトキシ）－１，１－ジメチルエチル］ビフェニル

[0257] [化40]



[0258] ２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２－メチルプロパン－１－オール(5.0 g, 16 mmol)をトルエン(40 mL)に溶解し、クロロメチルメチルエーテル(2.5 mL, 33 mmol)及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(3.6 mL, 21 mmol)を加えた後、室温で１７時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.45(ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(5.8 g, 16 mmol)を白色固体として得た(収率100%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.39 (6H, s).

（４）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに４－ブロモ－４’－［２－（メトキシメトキシ）－１，１－ジメチルエチル］ビフェニルを用い、標記化合物(収率25%)を白色固体として得た。

MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

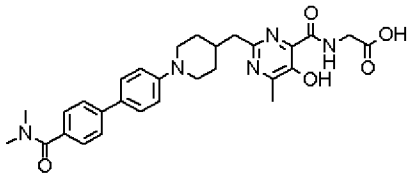
^{1}H-NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ: 12.86 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, J = 5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.39 (

2H, d, J = 8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.67 (1H, brs), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 3.42 (2H, s), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.23 (6H, s).

（実施例７）

（｛［２－（｛１－［４’－（ジメチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0259] [化41]



[0260] 実施例１－（９）、１－（１１）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに４’－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－４－カルボキサミドを用い、標記化合物(収率29%)を淡黄白色固体として得た。

MS m/z: 532 $(M+H)^+$;

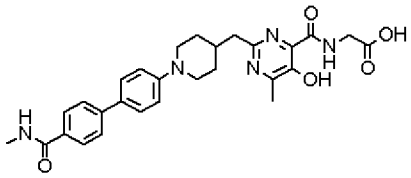
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.77 (2H, d, J = 12 Hz), 2.97 (6H, brs), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.73 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例８）

（｛［５－ヒドロキシ－６－メチル－２－（｛１－［４’－（メチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）ピリミジ

ン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0261] [化42]



[0262] 実施例１－（９）、１－（１１）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに４’－ブロモ－Ｎ－メチルビフェニル－４－カルボキサミドを用い、標記化合物(収率20%)を黄色固体として得た。

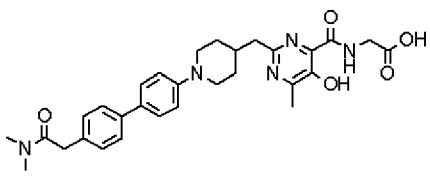
MS m/z: 518 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.28 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8 Hz), 3.86 (2H, brs), 3.78 (2H, d, J = 12 Hz), 2.81-2.69 (7H, m), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例９）

［（｛２－［（１－｛４’－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

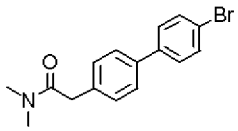
[0263] [化43]



[0264] （１）２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

[0265]

[化44]



[0266] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）酢酸(1.0 g, 3.4 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)及びメタノール(20 mL)の混合溶媒に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩(0.42 g, 5.2 mmol)、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド(1.3 g, 4.7 mmol)及びＮ－メチルモルホリン(0.95 mL, 8.6 mmol)を加えた後、室温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.55（ジクロロメタン／酢酸エチル=１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.82 g, 2.6 mmol)を白色固体として得た(収率75%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 3.75 (2H, s), 3.04 (3H, s), 2.99 (3H, s).

（２）［（｛２－［（１－｛４’－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１－（９）、１－（１１）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドを用い、標記化合物(収率11%)を淡黄白色固体として得た。

MS m/z: 546 $(M+H)^+$;

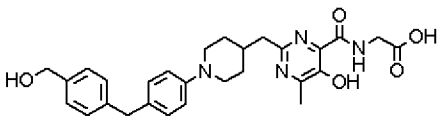
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.92 (1H, brs), 9.39 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 3.69 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7 H

z), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例１０）

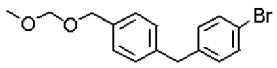
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0267] [化45]



[0268] （１）１－ブロモ－４－｛４－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝ベンゼン

[0269] [化46]

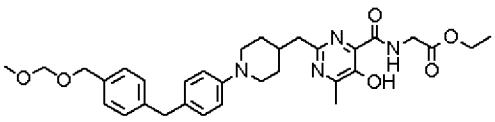


[0270] ［４－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノール(2.7 g, 9.6 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、０℃で水素化ナトリウム(55%, 0.50 g, 12 mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、同温で３０分間撹拌した。反応液に０℃でクロロメチルメチルエーテル(1.0 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.55(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.5 g, 7.8 mmol)を無色油状物質として得た(収率81%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8 Hz), 4.70 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.41 (3H, s).

（２）｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛４－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸エチル

[0271] [化47]

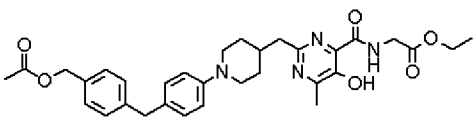


[0272] 実施例１－（９）、１－（１１）、１－（１２）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－｛４－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝ベンゼンを用い、標記化合物(収率33%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11.36 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 5 Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7 Hz), 4.69 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5 Hz), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, d, J = 12 Hz), 3.40 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7 Hz), 2.66 (2H, t, J = 12 Hz), 2.53 (3H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.75 (2H, d, J = 12 Hz), 1.54-1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（３）［（｛２－［（１－｛４－［４－（アセトキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸エチル

[0273] [化48]



[0274] ｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛４－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸エチル(1.1 g, 1.9 mmol)を酢酸エチル(14 mL)に溶解し、室温で塩酸水素ジオキサン溶液(4 M, 7 mL, 28 mmol)を加えた後、同温で１２時間撹拌した。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後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.60(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.74 g, 1.3 mmol)を黄色油状物質として得た(収率69%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11.35 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5 Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 7 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7 Hz), 5.06 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5 Hz), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, d, J = 12 Hz), 2.82 (2H, d, J = 7 Hz), 2.66 (2H, t, J = 12 Hz), 2.53 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.54-1.46 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（４）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１－（１３）に準じて、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに［（｛２－［（１－｛４－［４－（アセトキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸エチルを用い、標記化合物(収率61%)を黄色固体として得た。

MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

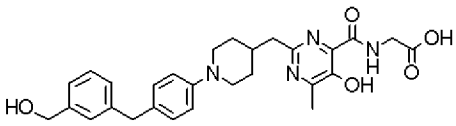
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.90 (1H, s), 9.38 (1H, t, J = 6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8 Hz), 5.08 (1H, t, J = 6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.79 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.58 (2H, t, J = 12 Hz), 2.43 (3H, s), 2.03 (1H

, brs), 1.65 (2H, d, J = 12 Hz), 1.38-1.29 (2H, m).

（実施例１１）

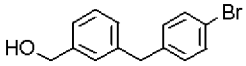
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［３－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0275] [化49]



[0276] （１）［３－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノール

[0277] [化50]



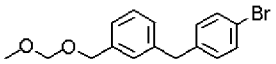
[0278] ４－ブロモベンジルブロミド(6.1 g, 22 mmol)及び［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸(3.0 g, 20 mmol)をトルエン(40 mL)、エタノール(30 mL)及び水(20 mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(1.1 g, 1.0 mmol)及び炭酸ナトリウム(4.2 g, 40 mmol)を加えた後、６時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.75(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(4.7 g, 17 mmol)を黄色油状物質として得た(収率85%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8 Hz), 4.66 (2H, s), 3.93 (2H, s), 1.65 (1H, brs).

（２）１－ブロモ－４－｛３－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝

ベンゼン

[0279] [化51]



[0280] 実施例１０－（１）に準じて、［４－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノールの代わりに［３－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノールを用い、標記化合物(収率65%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40 (2H, d, J = 7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7 Hz), 7.16 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7 Hz), 4.70 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.40 (3H, s).

（３）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［３－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１－（９）、１－（１１）、１－（１２）、１－（１０）、１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－｛３－［（メトキシメトキシ）メチル］ベンジル｝ベンゼンを用い、標記化合物(収率23%)を黄色固体として得た。

MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

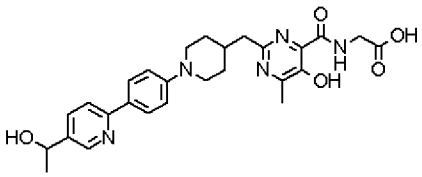
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, J = 6 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7 Hz), 7.05-7.00 (2H, m), 6.87-6.79 (2H, m), 5.14 (1H, brs), 4.44 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.80 (2H, brs), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.64-2.54 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.04 (1H, brs), 1.70-1.61 (2H, m), 1.40-1.29 (2H, m).

（実施例１２）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル

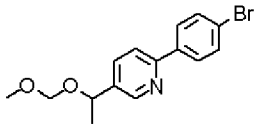
）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0281] [化52]



[0282] （１）２－（４－ブロモフェニル）－５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン

[0283] [化53]



[0284] ６－（４－ブロモフェニル）ニコチンアルデヒド(3.2 g, 12 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－７８℃でメチルリチウムのジエチルエーテル溶液(1.0 M, 15 mL, 15 mmol)を滴下した後、同温で１時間撹拌した。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後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.30（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に対応する分画を減圧下濃縮することにより、１－［６－（４－ブロモフェニル）ピリジン－３－イル］エタノール(2.0 g, 7.2 mmol)を白色固体として得た(収率59%)。

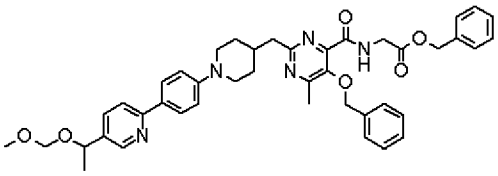
[0285] 実施例１０－（１）に準じて、［４－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノールの代わりに１－［６－（４－ブロモフェニル）ピリジン－３－イル］エタノール(2.0 g, 7.2 mmol)を用い、標記化合物(1.8 g, 5.6 mmol)を淡黄色固体として得た(収率78%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.64 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 4.84 (1H, q, J = 6 Hz), 4.64 (1H, d, J = 7 Hz), 4.58 (1H, d, J = 7 Hz),

3.38 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 6 Hz).

（２）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジル

[0286] [化54]



[0287] 実施例１－（９）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに２－（４－ブロモフェニル）－５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジンを用い、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色油状物質(収率45%)として得た。

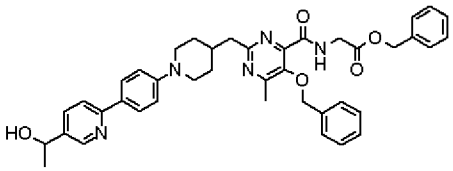
[0288] 実施例１－（１１）に準じて、グリシンエチルエステル 塩酸塩の代わりにグリシンベンジルエステル ｐ－トルエンスルホン酸塩、及び５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用い、標記化合物(収率定量的)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40-7.22 (8H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.81

(1H, q, J = 7 Hz), 4.62 (1H, d, J = 7 Hz), 4.58 (1H, d, J = 7 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 12 Hz), 3.38 (3H, s), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.08 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.55-1.48 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 7 Hz).

（３）［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジル

[0289] [化55]



[0290] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジル(0.80 g, 1.1 mmol)を酢酸エチル(6 mL)に溶解し、塩化水素ジオキサン溶液(4 M, 1.5 mL, 6.0 mmol)を加えた後、室温で１．５時間撹拌した。反応液にヘキサンを加えた後、析出した固体をヘキサンを用いてろ取した。これ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後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.30(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.32 g, 0.49 mmol)を黄色固体として得た(収率44%)。

MS m/z: 686 $(M+H)^+$.

（４）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］

－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジル(0.10 g, 0.16 mmol)を酢酸エチル(30 mL)に溶解し、１０％パラジウム－活性炭素(0.25 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で９時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.10(酢酸エチル／メタノール＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.045 g, 0.089 mmol)を黄色固体として得た(収率56%)。

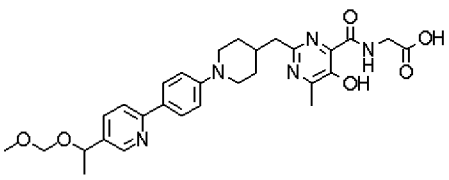
MS m/z: 506 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 9.06 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8 Hz), 4.35 (1H, q, J = 7 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.88 (2H, d, J = 13 Hz), 2.83-2.77 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.20-2.17 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 13 Hz), 1.38 (3H, d, J = 7 Hz), 1.36-1.33 (2H, m).

（実施例１３）

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

[0291] [化56]



[0292] 実施例１２－（４）に準じて、［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（

１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジルの代わりに、実施例１２－（２）で得られた（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジルを用い、標記化合物を淡褐色固体(収率39%)として得た。

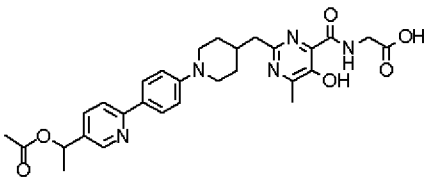
MS m/z: 550 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.23 (1H, brs), 8.52 (1H, d, J = 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 4.76 (1H, q, J = 7 Hz), 4.61 (1H, d, J = 7 Hz), 4.50 (1H, d, J = 7 Hz), 3.84-3.76 (4H, m), 3.25 (3H, s), 2.78-2.72 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.13-2.05 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.44 (3H, d, J = 7 Hz), 1.40-1.30 (2H, m).

（実施例１４）

［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

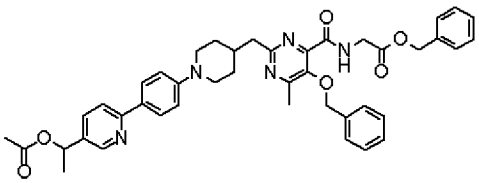
[0293] [化57]



[0294] （１）［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－（ベンジルオキシ）－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジル

[0295]

[化58]



[0296] 実施例１２－（３）で得られた［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジル(0.24 g, 0.35 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、無水酢酸(0.050 mL, 0.52 mmol)及びトリエチルアミン(1.8 mL)を加えた後、室温で１２時間撹拌した。反応液に無水酢酸(1.8 mL)及びピリジン(0.90 mL)を加え、さらに１２時間撹拌した後、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。有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.40(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.12 g, 0.17 mmol)を黄色油状物質として得た(収率48%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9 Hz), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40-7.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.92 (1H, q, J = 6 Hz), 5.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 13 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 13 Hz), 2.47 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.78 (2H, d, J = 13 Hz), 1.58 (3H, d, J = 6 Hz), 1.57-1.48 (2H, m).

（２）［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１２－（４）に準じて、［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル

｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジルの代わりに、［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－（ベンジルオキシ）－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジルを用い、標記化合物(収率98%)を淡黄色固体として得た。

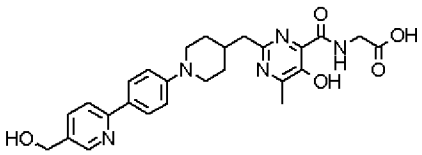
MS m/z: 548 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.83 (1H, q, J = 6 Hz), 3.98 (2H, d, J = 6 Hz), 3.81 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79-2.73 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.16-2.08 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6 Hz), 1.40-1.30 (2H, m).

（実施例１５）

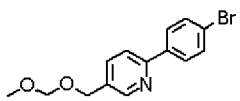
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0297] [化59]



[0298] （１）２－（４－ブロモフェニル）－５－［（メトキシメトキシ）メチル］ピリジン

[0299] [化60]



[0300] 実施例１１－（１）に準じて、４－ブロモベンジルブロミドの代わりに（６－ブロモピリジン－３－イル）メタノール、及び［３－（ヒドロキシメチ

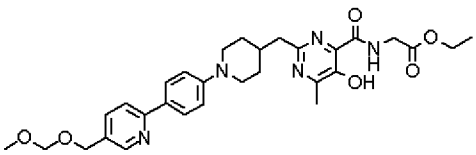
ル）フェニル］ボロン酸の代わりに４－ブロモフェニルボロン酸を用い、［６－（４－ブロモフェニル）ピリジン－３－イル］メタノールを白色固体(収率51%)として得た。

[0301] 実施例１０－（１）に準じて、［４－（４－ブロモベンジル）フェニル］メタノールの代わりに［６－（４－ブロモフェニル）ピリジン－３－イル］メタノールを用い、標記化合物(収率定量的)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.66 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 4.74 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.43 (3H, s).

（２）｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［（メトキシメトキシ）メチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸エチル

[0302] [化61]



[0303] 実施例１－（９）、１－（１１）、１－（１２）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに２－（４－ブロモフェニル）－５－［（メトキシメトキシ）メチル］ピリジンを用い、標記化合物(収率22%)を白色固体として得た。

MS m/z: 564 (M^++H);

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 4.73 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5 Hz), 3.79 (2H, d, J = 12 Hz), 3.42 (3H, s), 2.84-2.77 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.13-2.07 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.54-1.46 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

（３）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１２－（３）、１－（１３）に準じて、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジルの代わりに、｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［（メトキシメトキシ）メチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸エチルを用い、標記化合物(収率87%)を黄色固体として得た。

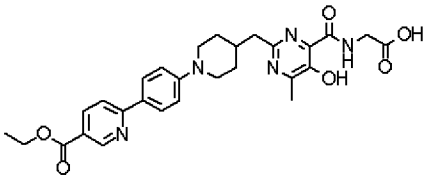
MS m/z: 492 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.39 (1H, t, J = 5 Hz), 8.50 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.28 (1H, t, J = 5 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5 Hz), 3.98 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 13 Hz), 2.79-2.72 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 13 Hz), 1.40-1.30 (2H, m).

（実施例１６）

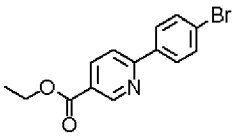
［（｛２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0304] [化62]



[0305] （１）６－（４－ブロモフェニル）ニコチン酸エチル

[0306] [化63]

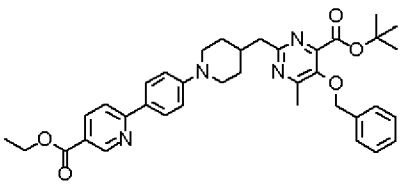


[0307] 実施例１１－（１）に準じて、４－ブロモベンジルブロミドの代わりに６－ブロモニコチン酸エチル、及び［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸の代わりに４－ブロモフェニルボロン酸を用い、標記化合物(収率98%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 9.28 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0308] [化64]

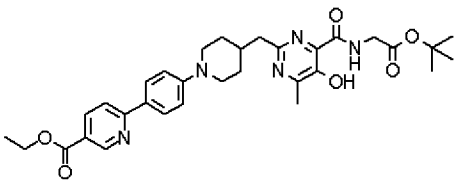


[0309] 実施例１－（９）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに、６－（４－ブロモフェニル）ニコチン酸エチルを用い、標記化合物(収率23%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 9.21 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8 Hz), 7.43-7.38 (5H, m), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.01 (2H, s), 4.42 (2H, q, J = 7 Hz), 3.83 (2H, d, J = 12 Hz), 2.91-2.81 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.57-1.48 (2H, m), 1.42 (3H, t, J = 7 Hz).

（３）６－｛４－［４－（｛４－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）カルバモイル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－２－イル｝メチル）ピペリジン－１－イル］フェニル｝ニコチン酸エチル

[0310] [化65]



[0311] ５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(0.25 g, 0.40 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(10 mL)を加えた後、室温で１２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸を得た。

[0312] これをテトラヒドロフラン(20 mL)及びメタノール(20 mL)の混合溶媒に溶解し、グリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル 塩酸塩(0.13 g, 0.80 mmol)、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド(0.22 g, 0.80 mmol)及びＮ－メチルモルホリン(0.40 mL, 4.0 mmol)を加えた後、室温で１２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えた後、有機層を水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.70(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.043 g, 0.073 mmol)を黄色固体として得た(収率18%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11.45 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5 Hz), 8.29-8.23 (1H, m), 7.99 (2H, d, J = 7 Hz), 7.74-7.68 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 7 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7 Hz), 4.12 (2H, d, J = 5 Hz), 3.84 (2H, d, J = 13 Hz), 2.89-2.79 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.15-2.08 (1H, m), 1.86-1.45 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7 Hz).

（４）［（｛２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

６－｛４－［４－（｛４－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）カルバモイル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－２－イル｝メチル）ピペリジン－１－イル］フェニル｝ニコチン酸エチル(0.043 g, 0.073 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸(5 mL)を加えた後、１２時間撹拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール)で精製した後、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.10(酢酸エチル／メタノール＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、ジイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体をジイソプロピルエーテルを用いてろ取することにより、標記化合物(0.020 g, 0.037 mmol)を淡黄色固体として得た(収率51%)。

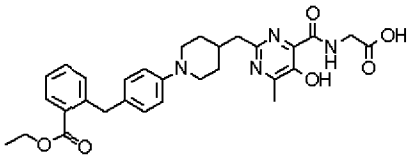
MS m/z: 534 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (1H, brs), 9.06 (1H, d, J = 2 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7 Hz), 3.93 (2H, brs), 3.88 (2H, d, J = 12 Hz), 2.83-2.77 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.19-2.11 (1H, m), 1.70 (2H, d, J = 12 Hz), 1.39-1.30 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7 Hz).

（実施例１７）

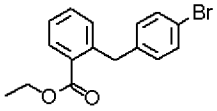
［（｛２－［（１－｛４－［２－（エトキシカルボニル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0313] [化66]



[0314] （１）２－（４－ブロモベンジル）安息香酸エチル

[0315] [化67]

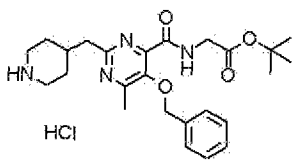


[0316] 実施例１１－（１）に準じて、［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸の代わりに［２－（エトキシカルボニル）フェニル］ボロン酸を用い、標記化合物(収率78%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92 (1H, d, J = 8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8 Hz), 4.33 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）（｛［５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩

[0317] [化68]



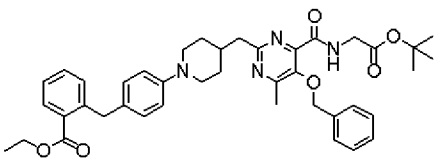
[0318] 実施例１－（１１）、１－（７）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２

－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに実施例１－（６）で得られた５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、及びグリシンエチルエステル 塩酸塩の代わりにグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル 塩酸塩を用い、標記化合物(収率72%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, CD_3OD) δ: 7.46-7.45 (2H, m), 7.36-7.35 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.38 (2H, d, J = 13 Hz), 2.99 (2H, t, J = 13 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.36-2.27 (1H, m), 1.92 (2H, d, J = 13 Hz), 1.56-1.49 (2H, m), 1.49 (9H, s).

（３）２－｛４－［４－（｛５－（ベンジルオキシ）－４－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）カルバモイル］－６－メチルピリミジン－２－イル｝メチル）ピペリジン－１－イル］ベンジル｝安息香酸エチル

[0319] [化69]



[0320] 実施例１－（９）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩の代わりに（｛［５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩、及び［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに２－（４－ブロモベンジル）安息香酸エチルを用い、標記化合物(収率72%)を白色固体として得た。

MS m/z: 693 $(M+H)^+$.

（４）［（｛２－［（１－｛４－［２－（エトキシカルボニル）ベンジル］

フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１６－（４）に準じて、６－｛４－［４－（｛４－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）カルバモイル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－２－イル｝メチル）ピペリジン－１－イル］フェニル｝ニコチン酸エチルの代わりに、２－｛４－［４－（｛５－（ベンジルオキシ）－４－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）カルバモイル］－６－メチルピリミジン－２－イル｝メチル）ピペリジン－１－イル］ベンジル｝安息香酸エチルを用い、標記化合物(収率12%)を黄色固体として得た。

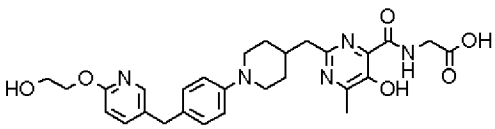
MS m/z: 547 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, CD_3OD) δ: 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8 Hz), 7.07 (4H, brs), 4.30 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7 Hz), 4.05 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, t, J = 12 Hz), 2.84 (2H, d, J = 7 Hz), 2.49 (3H, s), 2.21-2.12 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12 Hz), 1.62-1.53 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz).

（実施例１８）

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

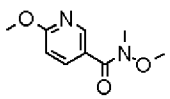
[0321] [化70]



[0322] （１）Ｎ，６－ジメトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド

[0323]

[化71]

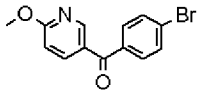


[0324] 実施例５－（１）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）酢酸の代わりに、６－メトキシニコチン酸を用い、標記化合物(収率92%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.65 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9 Hz), 3.99 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.38 (3H, s).

（２）（４－ブロモフェニル）（６－メトキシピリジン－３－イル）メタノン

[0325] [化72]



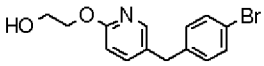
[0326] １，４－ジブロモベンゼン(6.5 g, 27 mmol)をテトラヒドロフラン(120 mL)に溶解し、－７８℃でｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.6 M, 10 mL, 27 mmol)を加えた後、同温で３０分間撹拌した。反応液にＮ，６－ジメトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド(2.7 g, 14 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を加えた後、－７８℃でさらに３０分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.8 g, 9.4 mmol)を白色固体として得た(収率69%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8 Hz), 7.66 (4H, s), 6.85 (1H, d, J = 8 Hz), 4.03 (3H, s).

（３）２－｛［５－（４－ブロモベンジル）ピリジン－２－イル］オキシ｝エタノール

[0327]

[化73]

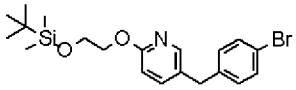


[0328] （４－ブロモフェニル）（６－メトキシピリジン－３－イル）メタノン(0.88 g, 3.0 mmol)、ヒドラジン１水和物(1.5 mL, 30 mmol)及び水酸化カリウム(0.60 g, 12 mmol)をエチレングリコール(10 mL)に溶解した後、１４０℃で２０分間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.30(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.38 g, 1.2 mmol)を無色油状物質として得た(収率41%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.95 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9 Hz), 4.48-4.35 (2H, m), 3.97-3.90 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.84-3.75 (1H, m).

（４）５－（４－ブロモベンジル）－２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリジン

[0329] [化74]



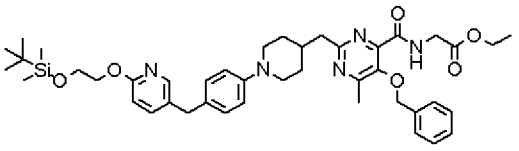
[0330] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに２－｛［５－（４－ブロモベンジル）ピリジン－２－イル］オキシ｝エタノールを用い、標記化合物(収率77%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.96 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8 Hz), 4.37-4.32 (2H, m), 3.98-3.92 (2H, m), 3.83 (2H, s), 0.89 (9H, s), 0.07 (6H, s).

（５）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛［６－（２－

｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0331] [化75]

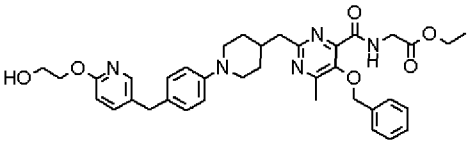


[0332] 実施例１－（９）、１－（１１）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに５－（４－ブロモベンジル）－２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリジンを用い、標記化合物を粗生成物として得た。

MS m/z: 768 $(M+H)^+$.

（６）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0333] [化76]



[0334] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛［６－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの粗生成物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、０℃でテトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M、1.4 mL, 4.8 mmol)を加えた後、同温で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテック

ス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(酢酸エチル)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.31 g, 0.47 mmol)を黄色油状物質として得た(収率66%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.95 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 6 Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 6.71 (1H, d, J = 6 Hz), 5.12 (2H, s), 4.46-4.40 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5 Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.97-3.90 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, d, J = 12 Hz), 2.89 (2H, d, J = 7 Hz), 2.69 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.11-2.04 (1H, m), 1.76 (2H, d, J = 12 Hz), 1.53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（７）｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

実施例１－（１２）、１－（１３）に準じて、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルを用い、標記化合物(収率50%)を白色固体として得た。

MS m/z: 536 $(M+H)^+$;

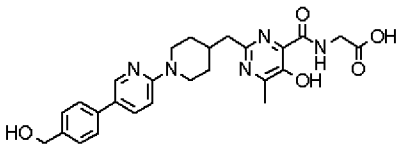
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.90 (1H, s), 9.39 (1H, t, J = 5 Hz), 8.00 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8 Hz), 4.80 (1H, brs), 4.25-4.16 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.74 (2H, s), 3.72-3.63

(2H, m), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.59 (2H, t, J = 12 Hz), 2.43 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.64 (2H, d, J = 12 Hz), 1.33 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例１９）

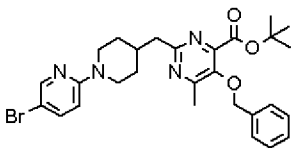
[（{５－ヒドロキシ－２－[（１－{５－[４－（ヒドロキシメチル）フェニル]ピリジン－２－イル}ピペリジン－４－イル）メチル]－６－メチルピリミジン－４－イル}カルボニル）アミノ]酢酸

[0335] [化77]



[0336] （１）５－（ベンジルオキシ）－２－{[１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル]メチル}－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0337] [化78]

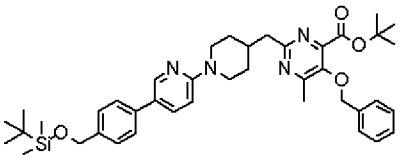


[0338] ５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル 塩酸塩(6.5 g, 15 mmol)、２，５－ジブロモピリジン(5.3 g, 7.5 mmol)及び炭酸カリウム(6.2 g, 45 mmol)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(150 mL)に懸濁し、１００℃で２２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えた後、有機層を水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.40(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.3 g, 4.1 mmol)を無色油状物質として得た(収率27%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 9 Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 6.55 (1H, d, J = 9 Hz), 5.01 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 12 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.24-2.14 (1H, m), 1.75 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（２）５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛５－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0339] [化79]



[0340] ５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(1.1 g, 2.0 mmol)を１，４－ジオキサン(20 mL)に溶解し、ビスピナコールジボラン(0.60 g, 2.4 mmol)、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.16 g, 0.20 mmol)及び酢酸カリウム(0.59 g, 6.0 mmol)を加えた後、２１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより５－（ベンジルオキシ）－６－メチル－２－（｛１－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］ピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

[0341] これをトルエン(16 mL)、エタノール(10 mL)及び水(10 mL)の混合溶媒に溶解し、ｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシラン(0.84 g, 2.4 mmol)、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0.46 g, 0.40 mmol)及び炭酸ナトリウム(1.1 g, 10 mmol)を加えた後、１時間加

熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.40(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.82 g, 1.2 mmol)を淡黄色油状物質として得た(収率59%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43-7.35 (5H, m), 7.41 (2H, d, J = 8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9 Hz), 5.01 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.32 (2H, d, J = 12 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.60 (9H, s), 1.43 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（３）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１－（１０）～１－（１３）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛５－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用い、標記化合物(収率50%)を白色固体として得た。

MS m/z: 492 $(M+H)^+$;

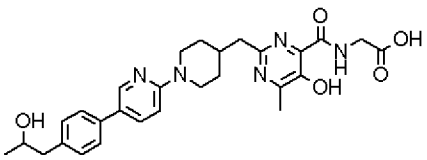
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 8.99 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9 Hz), 5.20 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 4.32 (2H, d, J = 13 Hz), 3.51 (2H, brs), 2.83 (2H, t, J = 13 Hz), 2.74 (2H, d, J = 7 Hz), 2.

42 (3H, s), 2.20-2.08 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 13 Hz), 1.26 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

（実施例２０）

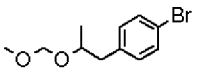
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0342] [化80]



[0343] （１）１－ブロモ－４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンゼン

[0344] [化81]



[0345] 実施例６－（３）に準じて、２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２－メチルプロパン－１－オールの代わりに１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－オールを用い、標記化合物(収率89%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 7 Hz), 4.50 (1H, d, J = 7 Hz), 3.96-3.83 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.84-2.73 (1H, m), 2.72-2.61 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 6 Hz).

（２）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１９－（２）、１－（１０）～１－（１３）に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンゼンを用い、標記化

合物(収率11%)を白色固体として得た。

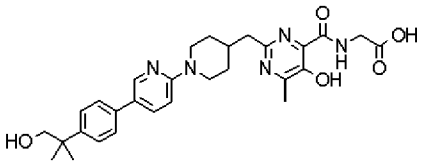
MS m/z: 520 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (1H, t, J = 5 Hz), 8.40 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 9 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9 Hz), 4.60 (1H, brs), 4.32 (2H, d, J = 12 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5 Hz), 3.86-3.80 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 7 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.71-2.63 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 12 Hz), 1.25 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6 Hz).

（実施例２１）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0346] [化82]



[0347] 実施例２０－（１）、２０－（２）に準じて、１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－オールの代わりに２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン－１－オールを用い、標記化合物(収率11%)を白色固体として得た。

MS m/z: 534 $(M+H)^+$;

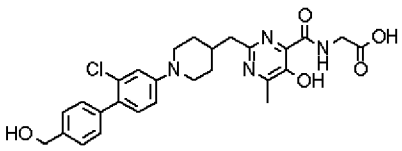
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9 Hz), 4.67 (1H, brs), 4.32 (2H, d, J = 13 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.42 (2H, s), 2.83 (2H, d, J = 7

Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.25-2.10 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.23 (6H, s).

（実施例２２）

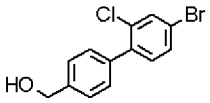
（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0348] [化83]



[0349] （１）（４’－ブロモ－２’－クロロビフェニル－４－イル）メタノール

[0350] [化84]

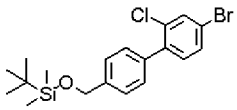


[0351] 実施例４－（２）に準じて、４－ブロモフェニルボロン酸の代わりに［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸、及びｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシランの代わりに４－ブロモ－２－クロロ－１－ヨードベンゼンを用い、標記化合物(収率12%)を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (1H, d, J = 2 Hz), 7.48-7.40 (5H, m), 7.21 (1H, d, J = 8 Hz), 4.77 (2H, d, J = 6 Hz), 1.71 (1H, t, J = 6 Hz).

（２）［（４’－ブロモ－２’－クロロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0352] [化85]

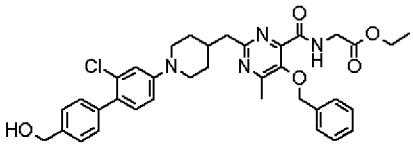


[0353] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに（４’－ブロモ－２’－クロロビフェニル－４－イル）メタノールを用い、標記化合物(収率90%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64 (1H, d, J = 2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.41-7.36 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8 Hz), 4.80 (2H, s), 0.96 (9H, s), 0.13 (6H, s).

（３）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0354] [化86]

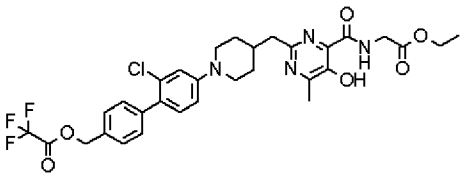


[0355] 実施例１－（９）～１－（１１）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－２’－クロロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率62%)を黄色無定形固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, t, J = 5 Hz), 7.53-7.17 (10H, m), 7.00 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8 Hz), 5.13 (2H, s), 4.75 (2H, d, J = 6 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.26 (2H, d, J = 5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.19-2.08 (1H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.62-1.45 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（４）［（｛２－［（１－｛２－クロロ－４’－［（２，２，２－トリフルオロアセトキシ）メチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸エチル

[0356] [化87]



[0357] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(0.96 g, 1.5 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリフルオロ酢酸(20 mL)を加えた後、室温で７時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.80(ジクロロメタン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.74 g, 1.3 mmol)を黄色油状物質として得た(収率90%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11.39 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9 Hz), 6.99 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 9 Hz), 5.40 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.84 (2H, d, J = 7 Hz), 2.79 (2H, t, J = 12 Hz), 2.55 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.49 (2H, q, J = 12 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

（５）（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（１３）に準じて、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エ

チルの代わりに（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルを用い、標記化合物(収率55%)を白色固体として得た。

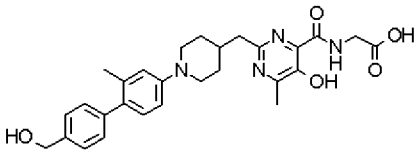
MS m/z: 525 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (1H, t, J = 5 Hz), 7.37-7.32 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 9 Hz), 7.01 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9 Hz), 5.22 (1H, brs), 4.53 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.74 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.34 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２３）

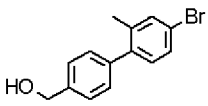
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0358] [化88]



[0359] （１）（４’－ブロモ－２’－メチルビフェニル－４－イル）メタノール

[0360] [化89]

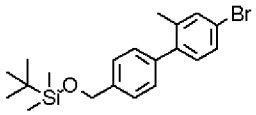


[0361] 実施例４－（２）に準じて、（４－ブロモフェニル）ボロン酸の代わりに［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸、及びｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシランの代わりに４－ブロモ－１－ヨード－２－メチルベンゼンを用い、標記化合物(収率7.1%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45-7.41 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8 Hz), 4.77 (2H, d, J = 6 Hz), 2.24 (3H, s), 1.70 (1H, t, J = 6 Hz).

（２）［（４’－ブロモ－２’－メチルビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0362] [化90]



[0363] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに（４’－ブロモ－２’－メチルビフェニル－４－イル）メタノールを用い、標記化合物(収率89%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (1H, s), 7.39-7.34 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8 Hz), 4.79 (2H, s), 2.24 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s).

（３）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－２’－メチルビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率27%)を淡黄白色固体として得た。

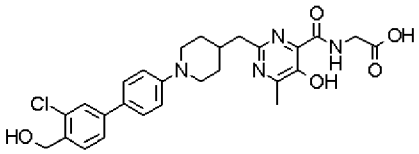
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (1H, brs), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8 Hz), 6.84 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8 Hz), 4.52 (2H, s), 3.75-3.66 (4H, m), 2.77 (2H, d, J = 7 Hz), 2.66 (2H, t, J = 12 Hz), 2.43 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.10-1.99 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２４）

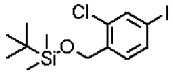
（｛［２－（｛１－［３’－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0364] [化91]



[0365] （１）ｔｅｒｔ－ブチル［（２－クロロ－４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシラン

[0366] [化92]



[0367] ２－クロロ－４－ヨード安息香酸(5.0 g, 18 mmol)をテトラヒドロフラン(7 mL)に溶解し、０℃でボラン－テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(1 M, 21 mL, 23 mmol)を加えた後、室温で３日間撹拌した。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、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、減圧下溶媒を留去することにより、（２－クロロ－４－ヨードフェニル）メタノール(4.8 g, 18 mmol)を白色固体として得た(収率定量的)。

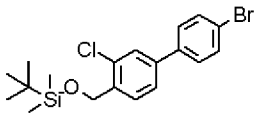
[0368] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに（２－クロロ－４－ヨードフェニル）メタノールを用い、標記化合物(収率95%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9 Hz), 4.72 (2H, s), 0.95 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（２）［（４’－ブロモ－３－クロロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0369]

[化93]



[0370] 実施例１１－（１）に準じて、４－ブロモベンジルブロミドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル［（２－クロロ－４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシラン、及び［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸の代わりに（４－ブロモフェニル）ボロン酸を用い、標記化合物(収率96%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (1H, d, J = 8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52-7.41 (4H, m), 4.82 (2H, s), 0.98 (9H, s), 0.15 (6H, s).

（３）（｛［２－（｛１－［３’－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－３－クロロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率31%)を淡黄白色固体として得た。

MS m/z: 525 $(M+H)^+$;

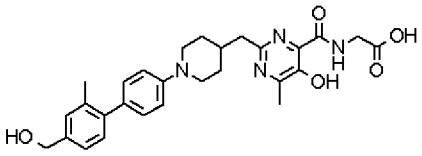
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.90 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 6 Hz), 7.61-7.51 (5H, m), 7.02-6.96 (2H, m), 5.38 (1H, brs), 4.57 (2H, d, J = 5 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.80-2.66 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.67 (2H, d, J = 12 Hz), 1.35 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２５）

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メ

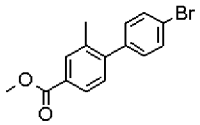
チルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0371] [化94]



[0372] （１）４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－カルボン酸メチル

[0373] [化95]

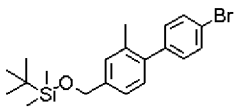


[0374] 実施例１９－（２）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに４－ブロモ－３－メチル安息香酸メチル、及びｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－ヨードベンゼンを用い、標記化合物(収率23%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9 Hz), 3.94 (3H, s), 2.30 (3H, s).

（２）［（４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0375] [化96]



[0376] 実施例６－（２）に準じて、２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２－メチルプロピオン酸エチルの代わりに４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－カルボン酸メチルを用い、（４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－イル）メタノール(収率97%)を無色油状物質として得た。

[0377] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタ

ノールの代わりに（４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－イル）メタノールを用い、標記化合物(収率71%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24-7.14 (5H, m), 4.75 (2H, s), 2.25 (3H, s), 0.96 (9H, s), 0.13 (6H, s).

（３）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－２－メチルビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率17%)を淡黄白色固体として得た。

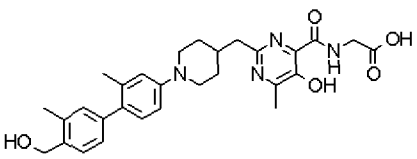
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.94 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.20-7.08 (5H, m), 6.99-6.94 (2H, m), 4.47 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.71 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79 (2H, d, J = 7 Hz), 2.68 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２６）

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２，３’－ジメチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

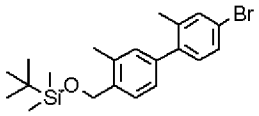
[0378] [化97]



[0379] （１）［（４’－ブロモ－２’，３－ジメチルビフェニル－４－イル）メト

キシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0380] [化98]



[0381] 実施例１９－（２）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに［（４－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン、及びｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに４－ブロモ－１－ヨード－２－メチルベンゼンを用い、標記化合物(収率34%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46 (1H, d, J = 8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.24 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s).

（２）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２，３’－ジメチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－２’，３－ジメチルビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率45%)を淡黄白色固体として得た。

MS m/z: 519 $(M+H)^+$;

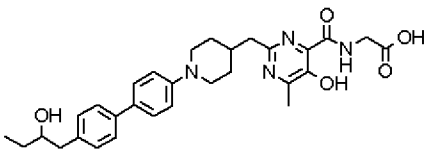
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (1H, t, J = 5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8 Hz), 6.83 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8 Hz), 4.51 (2H, s), 3.96 (2H, d, J = 5 Hz), 3.70 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.66 (2H, t,

J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, q, J = 12 Hz).

（実施例２７）

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシブチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0382] [化99]



[0383] 実施例５－（２）～５－（５）に準じて、メチルリチウムのジエチルエーテル溶液の代わりにエチルリチウムのベンゼン及びシクロヘキサンの混合溶液(ベンゼン／シクロヘキサン＝９／１)を用い、標記化合物(収率3.6%)を淡黄色固体として得た。

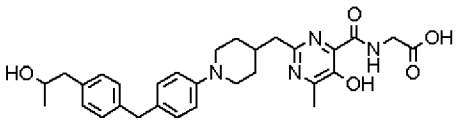
MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.29 (1H, t, J = 5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 5 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.86-3.80 (1H, m), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d, J = 6 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.35-1.22 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7 Hz).

（実施例２８）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシプロピル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0384] [化100]



[0385] 実施例１９－（２）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに１－ブロモ－４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンゼン、及びｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－（ブロモメチル）ベンゼンを用い、１－ブロモ－４－｛４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンジル｝ベンゼンの粗生成物を黄色油状物質として得た。

[0386] 実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－ブロモ－４－｛４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンジル｝ベンゼンの粗生成物を用い、標記化合物(収率15%)を白色固体として得た。

MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

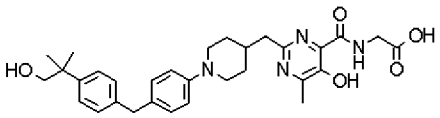
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 7.08 (4H, s), 7.03 (2H, d, J = 7 Hz), 6.83 (2H, d, J = 7 Hz), 4.53 (1H, brs), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7 Hz), 2.66-2.45 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 12 Hz), 1.35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6 Hz).

（実施例２９）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0387]

[化101]



[0388] 実施例２８に準じて、１－ブロモ－４－［２－（メトキシメトキシ）プロピル］ベンゼンの代わりに１－ブロモ－４－［２－（メトキシメトキシ）－１，１－ジメチルエチル］ベンゼンを用い、標記化合物(収率12%)を白色固体として得た。

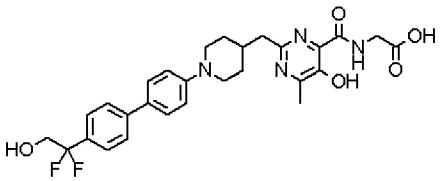
MS m/z: 547 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 5 Hz), 7.04 (2H, brs), 6.84 (2H, brs), 4.65 (1H, brs), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 3.42 (2H, s), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.11-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.17 (6H, s).

（実施例３０）

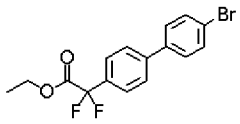
（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0389] [化102]



[0390] （１）（４’－ブロモビフェニル－４－イル）（ジフルオロ）酢酸エチル

[0391] [化103]



[0392] 実施例１１－（１）に準じて、４－ブロモベンジルブロミドの代わりに４

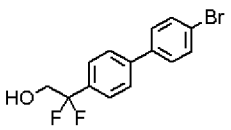
ーヨードフェニル酢酸エチル、及び［３ー（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸の代わりに、（４ーブロモフェニル）ボロン酸を用いて、（４’ーブロモビフェニルー４ーイル）酢酸エチル(収率71%)を白色固体として得た。

[0393] （４’ーブロモビフェニルー４ーイル）酢酸エチル(3.1 g, 9.8 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、ー７８℃でリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(1 M, 12 mL, 12 mmol)を加え２０分間撹拌した後、同温でＮーフルオロベンゼンスルホンイミド(3.7 g, 12 mmol)を加え２０分間撹拌した。反応液にー７８℃でリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(1 M, 12 mL, 12 mmol)を加え２０分間撹拌した後、同温でＮーフルオロベンゼンスルホンイミド(3.7 g, 12 mmol)を加えさらに１時間撹拌した。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後、抽出液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.70(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.8 g, 7.8 mmol)を淡黄色油状物質として得た(収率79%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.68 (2H, d, J = 8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）２ー（４’ーブロモビフェニルー４ーイル）ー２，２ージフルオロエタノール

[0394] [化104]



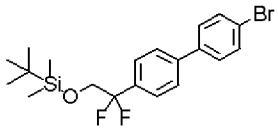
[0395] （４’ーブロモビフェニルー４ーイル）（ジフルオロ）酢酸エチル(2.8 g, 7.8 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.59 g, 16 mmol)を加えた後、室温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩酸(1 M)を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／酢酸エチル＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.4 g, 7.7 mmol)を白色固体として得た(収率99%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64-7.58 (6H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 4.02 (2H, dt, J = 13 Hz, 6 Hz).

（３）［２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２，２－ジフルオロエトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0396] [化105]

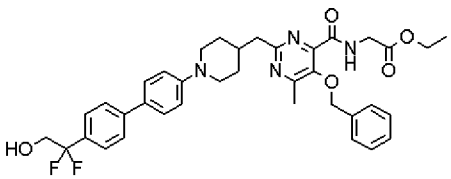


[0397] 実施例１－（８）に準じて、（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノールの代わりに２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２，２－ジフルオロエタノールを用い、標記化合物(収率97%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.61-7.56 (6H, m), 7.47 (2H, d, J = 7 Hz), 3.99 (2H, t, J = 12 Hz), 0.85 (9H, s), 0.02 (6H, s).

（４）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0398] [化106]



[0399] 実施例１－（９）～１－（１１）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［

２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－２，２－ジフルオロエトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率59%)を白色固体として得た。

MS m/z: 659 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, d, J = 5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.55-7.48 (6H, m), 7.41-7.35 (3H, m), 7.01 (2H, d, J = 8 Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 6 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 4.00 (2H, t, J = 13 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.19-2.08 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.60-1.48 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 6 Hz).

（５）（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（１２）、１－（１３）に準じて、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルを用い、標記化合物(収率84%)を淡黄色固体として得た。

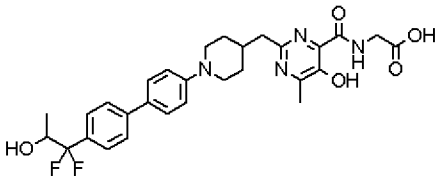
MS m/z: 541 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09-6.97 (2H, m), 5.67 (1H, brs), 4.02 (2H, d, J = 6 Hz), 3.87 (2H, t, J = 14 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78-2.67 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.43-1.31 (2H, m).

（実施例３１）

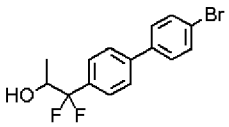
（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0400] [化107]



[0401] （１）１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１，１－ジフルオロプロパン－２－オール

[0402] [化108]



[0403] 実施例３０－（１）で得られた（４’－ブロモビフェニル－４－イル）（ジフルオロ）酢酸エチル(1.8 g, 5.1 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－７８℃でメチルリチウムのジエチルエーテル溶液(1.1 M, 14 mL, 15 mmol)を加えた後、同温で３０分間撹拌した。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後、抽出液を減圧下濃縮することにより、１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１，１－ジフルオロアセトンを淡黄色油状物質として得た。

[0404] これをテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.59 g, 16 mmol)を加えた後、室温で３０分間撹拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.30(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することによ

り、標記化合物(0.89 g, 2.7 mmol)を黄色油状物質として得た(収率53%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63-7.57 (6H, m), 7.46 (2H, d, J = 9 Hz), 4.25-4.16 (1H, m), 1.27 (3H, d, J = 7 Hz).

（２）（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）、１－（１１）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１，１－ジフルオロプロパン－２－オールを用い、標記化合物(収率19%)を淡黄色固体として得た。

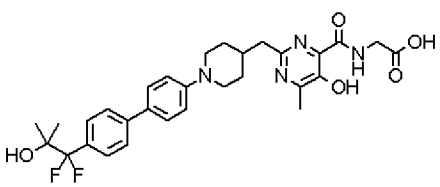
MS m/z: 555 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.93 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8 Hz), 7.70-7.52 (4H, m), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.79-3.70 (2H, m), 2.84-2.72 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.52-1.33 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6 Hz).

（実施例３２）

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

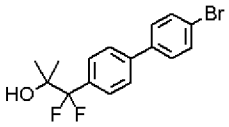
[0405] [化109]



[0406] （１）１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１，１－ジフルオロ－

２－メチルプロパン－２－オール

[0407] [化110]



[0408] 実施例３０－（１）で得られた（４’－ブロモビフェニル－４－イル）（ジフルオロ）酢酸エチル(0.10 g, 0.28 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温でメチルマグネシウムヨージドのジエチルエーテル溶液(3.0 M, 1.0 mL, 3.0 mmol)を加えた後、同温で５時間撹拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.35(ヘキサン／酢酸エチル＝４／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.063 g, 0.18 mmol)を黄色油状物質として得た(収率62%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63-7.56 (6H, m), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 1.35 (6H, s).

（２）（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）、１－（１１）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１，１－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－オールを用い、標記化合物(収率11%)を淡黄色固体として得た。

MS m/z: 569 $(M+H)^+$;

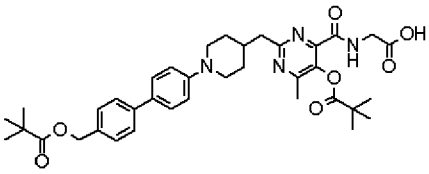
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.08

-7.00 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78-2.70 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.70 (2H, d, J = 12 Hz), 1.44-1.32 (2H, m), 1.19 (6H, s).

（実施例３３）

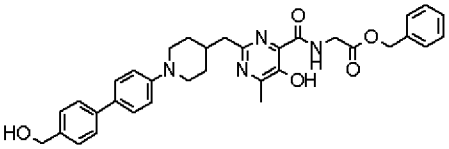
｛［（５－［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

[0409] [化111]



[0410] （１）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジル

[0411] [化112]



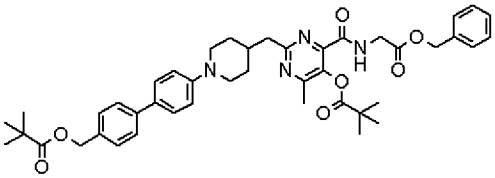
[0412] 実施例１－（１３）で得られた（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸(0.30 g, 0.61 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、ベンジルブロミド(0.21 g, 1.2 mmol)及びトリエチルアミン(0.26 mL, 1.8 mmol)を加えた後、室温で２日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.55(ジクロロメタン

／メタノール=１０／１）に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.14 g, 0.24 mmol)を淡黄色固体として得た(収率39%）。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11.34 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 9 Hz), 7.42-7.34 (5H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.25 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.83 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.54 (3H, s), 2.12-1.99 (1H, m), 1.77 (2H, d, J = 12 Hz), 1.71-1.43 (2H, m).

（２）ピバリン酸４－｛［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエチル］カルバモイル｝－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－５－イル

[0413] [化113]



[0414] （｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジル(0.025 g, 0.043 mmol)及びピバロイルクロリド(0.016 g, 0.13 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、ピリジン(0.010 mL, 0.12 mmol)及び４－ジメチルアミノピリジン(0.016 g, 0.13 mmol)を加えた後、室温で２日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.35(ヘキサン／酢酸エチル=２／１）に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.017 g, 0.022 mmol)を淡黄色固体として得た(収率52%）。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (1H, t, J = 5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 9

Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40-7.32 (7H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.22 (2H, s), 5.13 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.92 (2H, d, J = 7 Hz), 2.77 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.61-1.47 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.24 (9H, s).

（３）｛［（５－［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

実施例１２－（４）に準じて、［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジルの代わりに、ピバリン酸４－｛［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエチル］カルバモイル｝－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－５－イルを用い、標記化合物(収率43%)を淡黄色固体として得た。

MS m/z: 659 $(M+H)^+$;

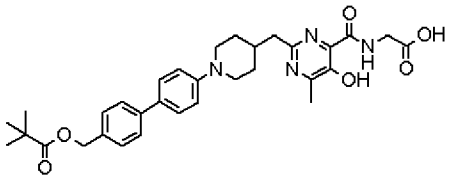
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.71 (1H, brs), 7.47 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8 Hz), 5.10 (2H, s), 3.80 (2H, brs), 3.56 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79 (2H, d, J = 7 Hz), 2.57 (2H, t, J = 12 Hz), 2.32 (3H, s), 2.05-1.91 (1H, m), 1.64 (2H, d, J = 12 Hz), 1.45-1.31 (2H, m), 1.28 (9H, s), 1.22 (9H, s).

（実施例３４）

｛［（２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－

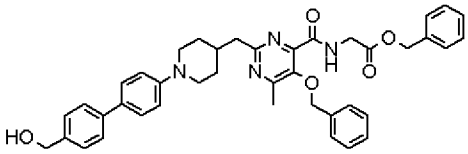
ヒドロキシー６－メチルピリミジンー４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

[0415] [化114]



[0416] （１）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニルー４－イル］ピペリジンー４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジンー４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジル

[0417] [化115]



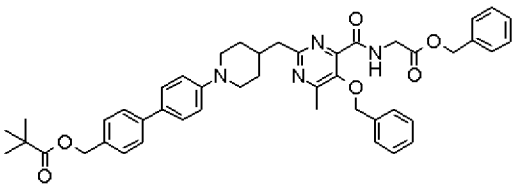
[0418] 実施例１－（１１）に準じて、グリシンエチルエステル 塩酸塩の代わりにグリシンベンジルエステルを用い、標記化合物(収率42%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, t, J = 5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42-7.31 (10H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.72 (2H, d, J = 5 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.89 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.65 (1H, t, J = 5 Hz), 1.60-1.48 (2H, m).

（２）ピバリン酸［４’－（４－｛［５－（ベンジルオキシ）－４－｛［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエチル］カルバモイル｝－６－メチルピリミジンー２－イル］メチル｝ピペリジンー１－イル）ビフェニルー４－イル］メチル

[0419]

[化116]



[0420] 実施例３３－（２）に準じて、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジルの代わりに、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸ベンジルを用い、標記化合物(収率79%)を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, t, J = 5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42-7.33 (10H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.24 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.89 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.60-1.47 (2H, m), 1.24 (9H, s).

（３）｛［（２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸

実施例１２－（４）に準じて、［（｛５－（ベンジルオキシ）－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸ベンジルの代わりに、ピバリン酸［４’－（４－｛［５－（ベンジルオキシ）－４－｛［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエチル］カルバモイル｝－６－メチルピリミジン－２－イル］メチル｝ピペリジン－１－イル）ビフェニル－４－イル］メチルを用い、標記化合物(収率

28%)を黄色固体として得た。

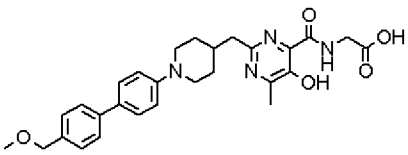
MS m/z: 575 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11.53 (1H, brs), 8.58 (1H, brs), 7.51 (4H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8 Hz), 5.12 (2H, s), 3.69 (2H, d, J = 12 Hz), 3.52 (2H, brs), 2.93-2.74 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.13-1.98 (1H, m), 1.87-1.59 (4H, m), 1.24 (9H, s).

（実施例３５）

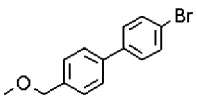
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（メトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0421] [化117]



[0422] （１）（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メチル メチル エーテル

[0423] [化118]



[0424] （４’－ブロモビフェニル－４－イル）メタノール(1.2 g, 4.6 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、４℃でヨウ化メチル(0.97 g, 6.8 mmol)、続いて水素化ナトリウム(63%, 0.26 g, 6.8 mmol)を加えた後、室温で３０分間撹拌した。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。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／ジクロロメタン)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.50(ヘキサン／ジクロロメタン＝１／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.2 g, 4.3 mmol)を白色固体として得た(収率95%)。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58-7.53 (4H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.43-

7.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 3.42 (3H, s).

（２）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（メトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メチル メチル エーテルを用い、標記化合物(収率26%)を淡黄白色固体として得た。

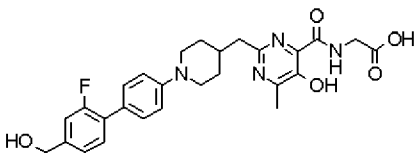
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.90 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 4.41 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 3.29 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.71 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例３６）

（｛［２－（｛１－［２’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

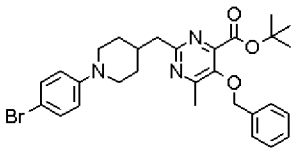
[0425] [化119]



[0426] （１）５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0427]

[化120]

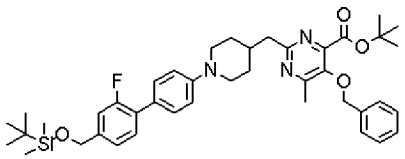


[0428] 実施例１－（９）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに１，４－ジブロモベンゼンを用い、標記化合物(収率18%)を橙色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46-7.35 (5H, m), 7.31 (2H, d, J = 8 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8 Hz), 5.01 (2H, s), 3.62 (2H, d, J = 12 Hz), 2.89 (2H, d, J = 7 Hz), 2.69 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.77 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.51 (2H, q, J = 12 Hz).

（２）５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２’－フルオロビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0429] [化121]



[0430] 実施例１９－（２）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、及びｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率16%)を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48-7.35 (8H, m), 7.14-7.08 (2H, m), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 5.01 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.91 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.58 (9H, s), 1.54 (2H, q, J = 12 Hz), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（３）（｛［２－（｛１－［２’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２’－フルオロビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用い、標記化合物(収率37%)を白色固体として得た。

MS m/z: 509 $(M+H)^+$;

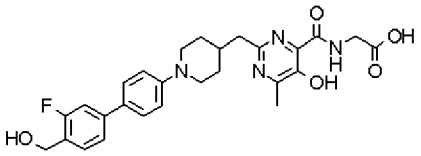
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5 Hz), 7.42 (1H, t, J = 9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20-7.15 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8 Hz), 5.33 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.71-2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例３７）

（｛［２－（｛１－［３’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－

メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0431] [化122]



[0432] 実施例３６－（２）、１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率12%)を淡赤色固体として得た。

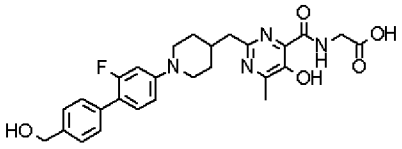
MS m/z: 509 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50-7.41 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 12 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 5.26 (1H, brs), 4.54 (2H, d, J = 4 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.77-2.67 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例３８）

（｛［２－（｛１－［２－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

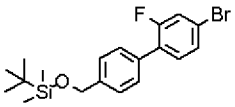
[0433] [化123]



[0434] （１）［（４’－ブロモ－２’－フルオロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0435]

[化124]



[0436] 実施例４－（２）に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシランの代わりにｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシラン、及び（４－ブロモフェニル）ボロン酸の代わりに（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ボロン酸を用い、標記化合物(収率57%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7 Hz), 7.38-7.27 (3H, m), 4.79 (2H, s), 0.97 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（２）（｛［２－（｛１－［２－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－２’－フルオロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率19%)を白色固体として得た。

MS m/z: 509 $(M+H)^+$;

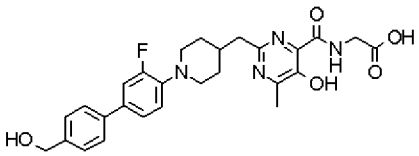
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8 Hz), 6.86-6.77 (2H, m), 5.21 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.78 (2H, d, J = 12 Hz), 2.77 (2H, d, J = 7 Hz), 2.77-2.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 12 Hz), 1.34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例３９）

（｛［２－（｛１－［３－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニ

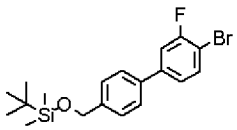
ルー４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0437] [化125]



[0438] （１）［（４’－ブロモ－３’－フルオロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0439] [化126]



[0440] 実施例４－（２）に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル［２－（４－ヨードフェニル）エトキシ］ジメチルシランの代わりにｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシラン、及び（４－ブロモフェニル）ボロン酸の代わりに（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）ボロン酸を用い、標記化合物(収率73%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6 Hz), 4.79 (2H, s), 0.97 (9H, s), 0.12 (6H, s).

（２）（｛［２－（｛１－［３－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（９）～１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４’－ブロモ－３’－フルオロビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率5.2%)を白色固体として得た。

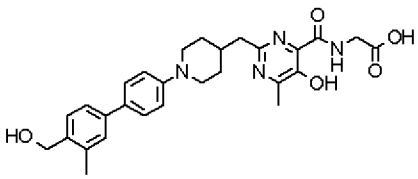
MS m/z: 509 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.91 (1H, brs), 11.93 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 7.47-7.39 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 9 Hz), 5.22 (1H, t, J = 5 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.36 (2H, d, J = 12 Hz), 2.81 (2H, d, J = 7 Hz), 2.73-2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.13-2.03 (1H, m), 1.71 (2H, d, J = 12 Hz), 1.44 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４０）

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0441] [化127]



[0442] 実施例３６－（２）、１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率15%)を白色固体として得た。

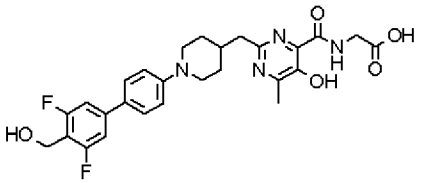
MS m/z: 505 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.38 (1H, t, J = 6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 9 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9 Hz), 5.02 (1H, brs), 4.49 (2H, d, J = 3 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.17-2.01 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４１）

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジフルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0443] [化128]



[0444] 実施例３６－（２）、１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率9%)を白色固体として得た。

MS m/z: 527 $(M+H)^+$;

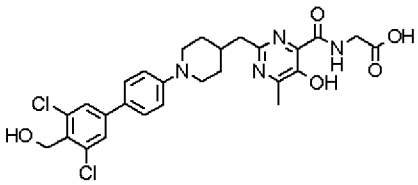
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.86 (1H, brs), 11.90 (1H, s), 9.39 (1H, t, J = 6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.19 (1H, brs), 4.49 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.79 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.75 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, J= 12 Hz), 1.35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４２）

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジクロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0445]

[化129]



[0446] 実施例３６－（２）、１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率15%)を白色固体として得た。

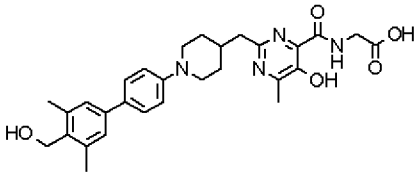
MS m/z: 559 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 7.67 (2H, s), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.18 (1H, t, J = 4 Hz), 4.68 (2H, d, J = 4 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.79 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.73 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４３）

（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジメチル－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0447] [化130]



[0448] 実施例３６－（２）、１－（１０）、１－（１１）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２，６－ジメ

チルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率4%)を白色固体として得た。

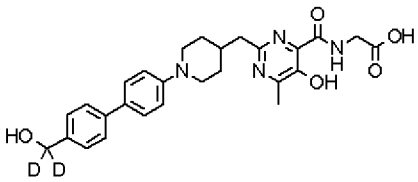
MS m/z: 519 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.90 (1H, s), 9.39 (1H, t, J = 6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.21 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 9 Hz), 4.65 (1H, t, J = 5 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.72 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.16-2.02 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４４）

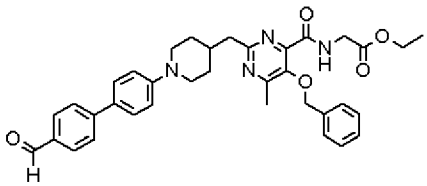
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸－ｄ２

[0449] [化131]



[0450] （１）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４’－ホルミルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0451] [化132]



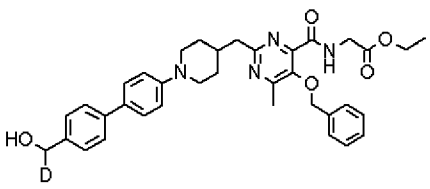
[0452] オキザリルクロリド(0.31 g, 2.5 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、－７８℃でジメチルスルホキシド(0.18 g, 2.3 mmol)のジクロロメタン溶液(4 mL)を滴下した後、同温で１５分間撹拌した。反応液に実施例１－（１

１）で得られた（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(1.0 g, 1.6 mmol)のジクロロメタン溶液(26 mL)を滴下し、同温で２５分間撹拌した後、トリエチルアミン(1.1 mL, 8.2 mmol)を滴下し、１．５時間かけて室温まで昇温した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した後、抽出液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。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(0.85 g, 1.4 mmol)を黄色固体として得た(収率85%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.01 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9 Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.42-7.33 (3H, m), 7.01 (2H, d, J= 9 Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, J= 7 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 3.79 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.83 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.23-2.07 (1H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（２）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル－ｄ１

[0453] [化133]



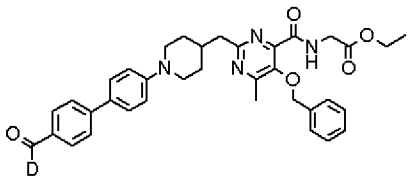
[0454] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４’－ホルミルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(0.85 g, 1.4 mmol)を重メタノ

ール(7.5 mL)及びジクロロメタン(7.5 mL)の混合溶媒に溶解し、0℃で重水素化ホウ素ナトリウム(0.059 g, 1.4 mmol)を加えた後、同温で４５分間撹拌した。反応液に重水を加え、減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(0.74 g, 1.2 mmol)を白色固体として得た(収率87%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.55 (2H, d, J= 8 Hz), 7.52-7.46 (2H, m), 7.50 (2H, d, J= 9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38-7.35 (3H, m), 7.00 (2H, d, J= 9 Hz), 5.12 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.24 (2H, d, J= 5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.19-2.05 (1H, m), 1.79 (2H, d, J= 12 Hz), 1.71 (1H, brs), 1.54 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（３）（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４’－ホルミルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル－ｄ１

[0455] [化134]



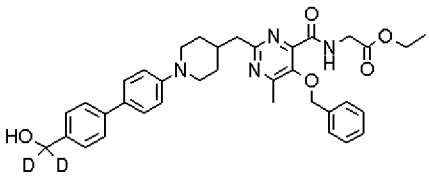
[0456] 実施例４４－（１）に準じて、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル－ｄ１を用い、標記化合物及び（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（４’－ホルミルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メ

チル}－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチルを５：１混合物として得た(収率87%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.01 (0.2H, s), 8.34 (1H, t, J = 5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9 Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.42-7.32 (3H, m), 7.01 (2H, d, J= 9 Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, J= 7 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.83 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.22-2.08 (1H, m), 1.79 (2H, d, J= 12 Hz), 1.53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（４）（{［５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチル－ｄ２

[0457] [化135]



[0458] （{［５－（ベンジルオキシ）－２－{［１－（４’－ホルミルビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル}－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチル－ｄ１に対して実施例４４－（２）、４４－（３）の操作を２回繰り返した後、実施例４４－（２）の操作を行うことにより、標記化合物(収率51%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8 Hz), 7.52-7.46 (2H, m), 7.50 (2H, d, J= 9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42-7.33 (3H, m), 7.00 (2H, d, J= 9 Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, J= 7 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, dt, J = 12 Hz, 2 Hz), 2.47 (3H, s), 2.20-2.05 (1H, m), 1.79 (2H, d, J= 12 Hz), 1.64-1.49 (3H, m), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

（５）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸－ｄ２

実施例２２－（４）、１－（１３）に準じて、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル－ｄ２、及び重水素化されたトリフルオロ酢酸、メタノール、水酸化ナトリウム水溶液及び塩酸を用いて標記化合物(収率80%)を黄白色固体として得た。

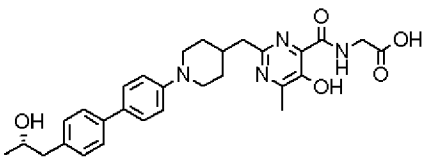
MS m/z: 493 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.38 (1H, t, J = 5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.10 (1H, s), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.71 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.02 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例４５）

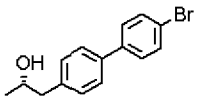
［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0459] [化136]



[0460] （１）（２Ｓ）－１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）プロパン－２－オール

[0461] [化137]



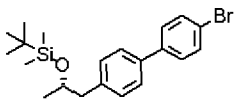
[0462] ｎ－ブチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(2 M, 0.40 mL, 0.80 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に希釈し、窒素雰囲気下、０℃でｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.8 M, 0.57 mL, 1.6 mmol)を加えた後、同温で１０分間撹拌することにより、トリｎ－ブチルマグネシウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液を調製した。

[0463] ４，４’－ジブロモビフェニル(0.62 g, 2.0 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、０℃でトリｎ－ブチルマグネシウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液を加え同温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－メチルオキシラン(0.15 mL, 2.2 mmol)を加えた。反応液を室温に昇温し３０分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.40(ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.23 g, 0.79 mmol)を白色固体として得た(収率39%)。

^{1}H-NMRは実施例５－（３）と同一。

（２）［（１Ｓ）－２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１－メチルエトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0464] [化138]



[0465] （２Ｓ）－１－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）プロパン－２－オール(0.23 g, 0.79 mmol)及びイミダゾール(0.11 g, 1.6 mmol)をＮ，Ｎ－ジ

メチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン(0.24 g, 1.6 mmol)を加えた後、室温で１時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、水及び塩酸(1 M)で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、薄層クロマトグラフィーのRf値＝0.80(ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１)に対応する分画を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.25 g, 0.62 mmol)を白色固体として得た(収率78%)。

^{1}H-NMRは実施例５－（４）と同一。

（３）［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

実施例１－（９）～１－（１３）に準じて、［（４’－ブロモビフェニル－４－イル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（１Ｓ）－２－（４’－ブロモビフェニル－４－イル）－１－メチルエトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率37%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{20}$+8.9°（c = 1.00, DMF）

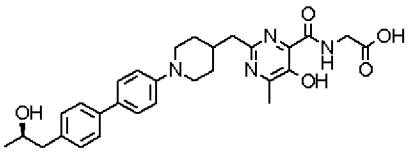
MS及び^{1}H-NMRは実施例５－（５）と同一。

[0466]

（実施例４６）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0467] [化139]



[0468] 実施例４５－（１）～４５－（３）に準じて、（２Ｓ）－２－メチルオキシランの代わりに（２Ｒ）－２－メチルオキシランを用い、標記化合物(収率18%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{20}$-8.9°（c = 1.00, DMF).

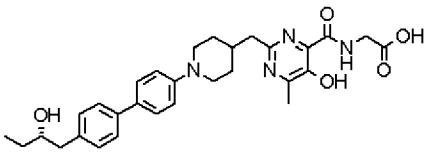
MS及び^{1}H-NMRは実施例５－（５）と同一。

[0469]

（実施例４７）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシブチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0470] [化140]



[0471] 実施例４５－（１）～４５－（３）に準じて、（２Ｓ）－２－メチルオキシランの代わりに（２Ｓ）－２－エチルオキシランを用い、標記化合物(収率8.2%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{19}$+14.3°（c = 1.00, DMF).

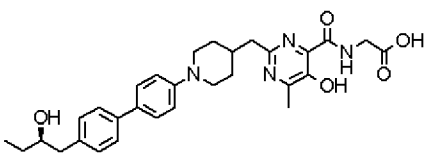
MS及び^{1}H-NMRは実施例２７と同一。

[0472]

（実施例４８）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシブチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0473] [化141]



[0474] 実施例４５－（１）～４５－（３）に準じて、（２Ｓ）－２－メチルオキ

シランの代わりに（２Ｒ）－２－エチルオキシランを用い、標記化合物(収率8.2%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{20}$ -14.3°（c = 1.00, DMF).

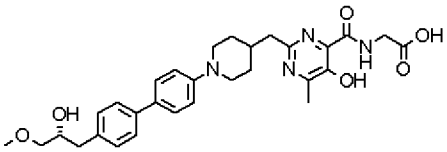
MS及び^{1}H-NMRは実施例２７と同一。

[0475]

（実施例４９）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0476] [化142]



[0477] 実施例４５－（１）～４５－（３）に準じて、（２Ｓ）－２－メチルオキシランの代わりに（２Ｒ）－２－（メトキシメチル）オキシランを用い、標記化合物(収率6.6%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{20}$ +6.5°（c = 1.00, DMF).

MS m/z: 549 $(M+H)^+$;

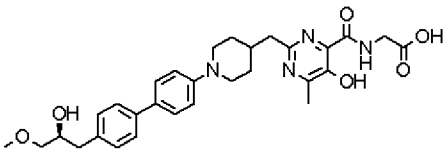
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.75 (1H, brs), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 3.26 (3H, s), 3.23 (2H, d, J = 5 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d, J = 6 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例５０）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４’－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ

－３－メトキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0478] [化143]



[0479] 実施例４５－（１）～４５－（３）に準じて、（２Ｓ）－２－メチルオキシランの代わりに（２Ｓ）－２－（メトキシメチル）オキシランを用い、標記化合物(収率9.4%)を白色固体として得た。

［α］$_D^{21}$ -6.7° (c = 1.00, DMF).

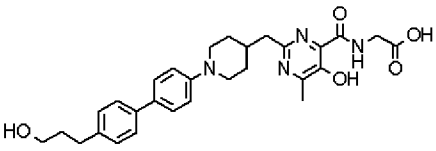
MS及び^{1}H-NMRは実施例４９と同一。

[0480]

（実施例５１）

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（３－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0481] [化144]



[0482] 実施例３６－（２）、１－（１０）～１－（１３）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［３－（４－ブロモフェニル）プロポキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率9%)を淡黄白色固体として得た。

MS m/z: 519 (M^++H);

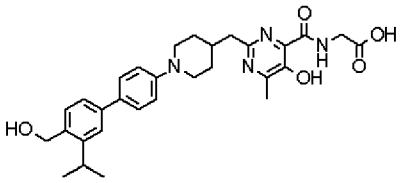
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8 Hz), 4.47 (1H, t, J = 6 Hz), 4.

01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 3.43 (2H, q, J = 6 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 12 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7 Hz), 2.44 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.76-1.65 (4H, m), 1.37 (2H, d q, J = 12 Hz, 3 Hz).

（実施例５２）

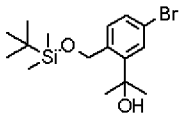
（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

[0483] [化145]



[0484] （１）２－［５－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）フェニル］プロパン－２－オール

[0485] [化146]



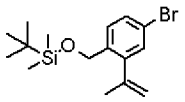
[0486] ２－［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチルメチル）フェニル］プロパン－２－オール(1.1 g, 4.4 mmol)及びイミダゾール(0.78 g, 12 mmol)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン(0.86 g, 5.7 mmol)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え、ヘキサンで抽出した後、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(1.1 g, 3.1 mmol)を無色油状物質として得た(収率70%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.43 (1H, d, J = 2 Hz), 7.31 (1H, dd, J= 8,

2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8 Hz), 4.93 (2H, s), 4.34 (1H, s), 1.61 (6H, s), 0.91 (9H, s), 0.11 (6H, s).

（２）［（４－ブロモ－２－イソプロペニルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

[0487] [化147]



[0488] ２－［５－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）フェニル］プロパン－２－オール(0.79 g, 2.2 mmol)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、０℃でトリエチルアミン(0.61 mL, 4.4 mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.34 mL, 4.4 mmol)を順次滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液に水、ヘキサン及び酢酸エチルを加えた後、ヘキサンで抽出した。抽出液を塩酸(1 M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

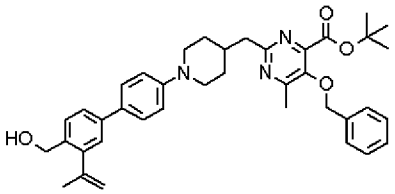
[0489] 有機層を減圧下濃縮した後、得られた残渣をジクロロメタン(12 mL)に溶解し、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）(3.3 mL, 22 mmol)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、水及びヘキサンを加えた後、ヘキサンで抽出した。抽出液を塩酸(1 M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：ヘキサン)で精製することにより、標記化合物(0.56 g, 1.6 mmol)を無色油状物質として得た(収率74%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (1H, d, J = 9 Hz), 7.38 (1H, d, J= 9 Hz), 7.25 (1H, brs), 5.21 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.65 (2H, s), 2.01 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.08 (6H, s).

（３）５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロペニルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝

メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0490] [化148]

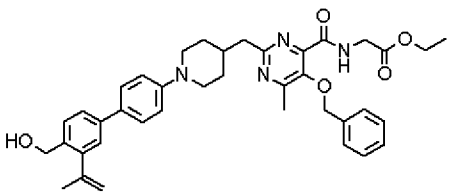


[0491] 実施例３６－（２）、１８－（６）に準じて、［（４－ブロモ－３－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－イソプロペニルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率72%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.52-7.33 (8H, m), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.28-5.23 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.97-4.93 (1H, m), 4.71 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 2.91 (2H, d, J= 7 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.17-2.06 (4H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.74 (1H, brs), 1.59 (9H, s), 1.53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

（４）（{［５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロペニルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル}アミノ）酢酸エチル

[0492] [化149]



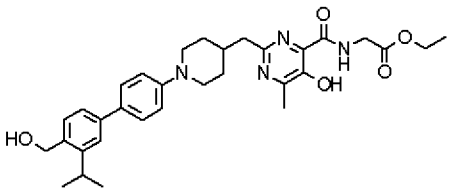
[0493] 実施例１－（１１）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－（{１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル}メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代

わりに５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロペニルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用いることにより、標記化合物(収率83%)を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (1H, t, J = 5 Hz), 7.53-7.45 (6H, m), 7.41-7.30 (4H, m), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.28-5.23 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.97-4.94 (1H, m), 4.72 (2H, d, J= 4 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.17-2.07 (4H, m), 1.79 (2H, d, J= 12 Hz), 1.74 (1H, brs), 1.54 (2H, dq, J= 12 Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, J= 7 Hz).

（５）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル

[0494] [化150]



[0495] （｛［５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロペニルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(0.094 g, 0.14 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解し、パラジウム－活性炭素エチレンジアミン複合体(0.090 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(0.049 g, 0.088 mmol)を黄白色無定形固体として得た(収率60%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11.37 (1H, brs), 8.51 (1H, t, J = 5 Hz), 7.

50 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.36 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 4.76 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 3.38-3.25 (1H, m), 2.83 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2.54 (3H, s), 2.14-1.99 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.74 (1H, brs), 1.52 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7 Hz).

（６）（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

実施例１－（１３）に準じて、（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルの代わりに（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチルを用い、標記化合物(収率85%)を白色固体として得た。

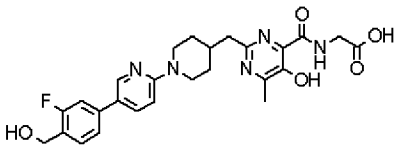
MS m/z: 533 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.88 (1H, s), 11.92 (1H, s), 9.41 (1H, t, J= 6 Hz), 7.51 (2H, brs), 7.45 (1H, s), 7.36 (2H, brs), 7.02 (2H, brs), 4.56 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.72 (2H, d, J = 12 Hz), 3.28-3.15 (1H, m), 2.87-2.62 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.12 (1H, brs), 1.80-1.61 (2H, m), 1.53-1.31 (2H, m), 1.23 (6H, d, J= 7 Hz).

（実施例５３）

［（｛２－［（１－｛５－［３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0496] [化151]



[0497] 実施例１－（１１）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、実施例１９－（１）で得られた５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル(1.8 g, 3.2 mmol)を用い、（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル(1.7 g, 2.9 mmol)を淡黄色油状物質として得た(収率92%)。

[0498] 実施例１９－（２）、１－（１０）、２２－（４）、１－（１３）に準じて、５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに（｛［５－（ベンジルオキシ）－２－｛［１－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸エチル、及びｔｅｒｔ－ブチル［（４－ヨードベンジル）オキシ］ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率21%)を白色固体として得た。

MS m/z: 510 $(M+H)^+$;

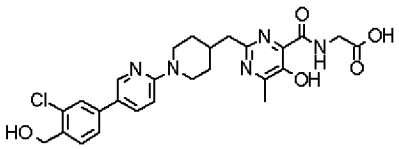
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.38 (1H, t, J = 5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 9 Hz), 5.25 (1H, t, J = 6 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6 Hz), 4.33 (2H, d, J = 13 Hz), 3.99 (2H, d, J = 5 Hz

), 2.85 (2H, t, J = 13 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.44 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 13 Hz), 1.24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

（実施例５４）

［（｛２－［（１－｛５－［３－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0499] [化152]



[0500] 実施例５３に準じて、［（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－クロロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率22%)を白色固体として得た。

MS m/z: 526 $(M+H)^+$;

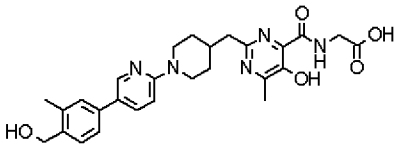
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.39 (1H, t, J = 5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.66 (1H, s), 7.63-7.54 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 9 Hz), 5.40 (1H, t, J = 5 Hz), 4.57 (2H, d, J = 5 Hz), 4.35 (2H, d, J = 13 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 2.85 (2H, t, J = 13 Hz), 2.77 (2H, d, J = 7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.67 (2H, d, J = 13 Hz), 1.25 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

（実施例５５）

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル

］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

[0501] [化153]



[0502] 実施例５３に準じて、［（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの代わりに［（４－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用い、標記化合物(収率18%)を白色固体として得た。

MS m/z: 506 $(M+H)^+$;

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.39 (1H, t, J = 5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.41-7.35 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 9 Hz), 5.05 (1H, t, J = 5 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5 Hz), 4.32 (2H, d, J = 13 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 2.83 (2H, t, J = 13 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.24-2.14 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 13 Hz), 1.24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

（製剤例）

製剤例１（注射剤）

1.5重量%の実施例化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

[0503] 製剤例２（ハードカプセル剤）

100 mgの粉末状の実施例化合物、128.7 mgのラクトース、70 mgのセルロース及び1.3 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、得られた粉末を250 mgの３号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0504] 製剤例３（錠剤）

100 mgの粉末状の実施例化合物、124 mgのラクトース、25 mgのセルロース及び1 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、１錠200 mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

[0505] （試験例）

本発明の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0506] ヒト肝癌由来Hep3B細胞株（ATCC, Manassas, VA）を用いて被験化合物のin vitro エリスロポエチン（EPO）誘導活性を評価した。Hep3B細胞を10%FBS（ウシ胎児血清）存在下、DMEM（Dulbecco's modified Eagle's medium）中で37℃、一晩培養した（24-wellプレート、1.0 x 10^5cells/well）。0.5%DMSO（dimethyl sulfoxide）に溶解した被験化合物（濃度を1.56 μMに調製）又は溶媒対照（Control：0.5% DMSO）を含む新鮮なDMEM（+10% FBS）に交換した後、37℃、24時間培養した。培養上清を回収した後、human EPO ELISA kits（StemCell Technologies）を用いて、培養上清中のEPO濃度を定量した。

[0507] 被験化合物として各実施例化合物を用いた場合のEPO濃度は、Controlにおけるエリスロポエチン濃度の倍数で表した。結果を表１に示す。各実施例化合物を用いた場合のEPO濃度は、溶媒対照（Control）のEPO濃度に比べて、著しく増大した。すなわち、本発明の化合物は、優れたEPO産生増強活性を示し、医薬（特に、貧血の予防又は治療のための医薬）として有用である。

[0508] （表１）

実施例化合物番号	EPO濃度（倍）
Control (0.5% DMSO)	1
１	５５
３	２４
４	７３
５	４８
６	３６

7	５０
8	９４
9	３６
１６	４７
２０	１１
２４	３０
２５	２２
２６	１３
２７	３０
３０	２３
３５	５３
３６	２５
３７	３１
３８	２４
３９	１８
４０	２５
４１	２０
４２	２８
４４	２６
４５	４１
４６	４５
４７	３４
４８	４２
４９	１８
５０	２３

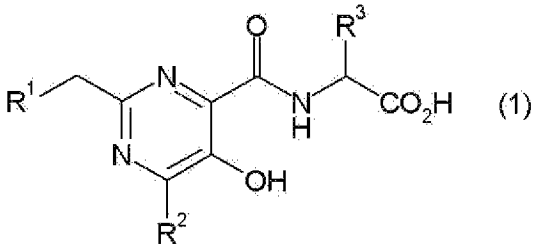
産業上の利用可能性

[0509] 本発明の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩は、優れたＥＰＯ産生増強活性を有し、ＥＰＯの低下に起因する疾患等に対して有用である。具体的には、本発明の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩は、貧血、好適には、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血、より好適には、慢性腎臓疾患に伴う貧血、の予防及び／又は治療のための医薬として有用であり、虚血性脳疾患等の予防及び／又は治療のための医薬として用いることもできる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）

[化1]

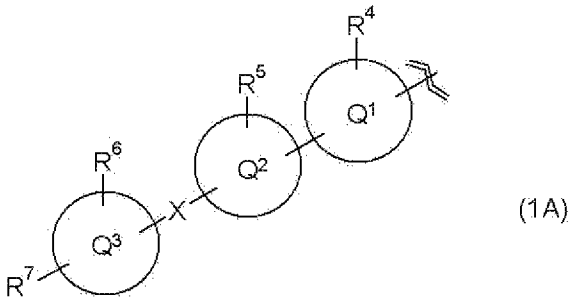


(1)

[一般式（１）中、

Ｒ[1]は、下記の一般式（１Ａ）

[化2]



(1A)

[一般式（１Ａ）中、

Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を示し、

Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、カルバモイル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイル基、又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基を示し、

Ｒ[7]は、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシハロゲノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ）カルボ

ニル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルバモイル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルバモイルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよい（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）カルバモイルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ基、独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、又は独立して置換基群αから選ばれる置換基を１個若しくは２個有していてもよいＣ$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルオキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を示し、

置換基群αは、オキソ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、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$_2$～Ｃ$_7$アルカノイルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシイミノ基からなる群を示し、

環Ｑ^{1}は、単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

環Ｑ^{2}は、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、５乃至７員

の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

環Ｑ^{3}は、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、５乃至７員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、５乃至７員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を１又は２個含む）を示し、

Ｘは、単結合、メチレン、又はエチレンを示す。］

で表される基を示し、

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基又はメチルスルファニル基を示し、

Ｒ^{3}は、水素原子又はメチル基を示す。］

で表される化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項2] Ｒ^{2}が、メチル基又はメチルスルファニル基である請求項１に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項3] Ｒ^{2}が、メチル基である請求項１に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項4] Ｒ^{3}が、水素原子である請求項１乃至３のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項5] Ｒ^{4}が、水素原子である請求項１乃至４のいずれか１項に記載の化

合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項6] R^5が、水素原子、ハロゲン原子又はメチル基である請求項１乃至５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項7] R^5が、水素原子である請求項１乃至５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項8] R^6が、水素原子、ハロゲン原子、又はメチル基である請求項１乃至７のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項9] R^6が、水素原子である請求項１乃至７のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項10] R^7が、ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシハロゲノ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アルコキシ）カルボニル基、C_1～C_6アルコキシ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アルコキシ基、C_1～C_6アルキルカルバモイル基、（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバモイル基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、C_1～C_6アルコキシカルバモイル基、C_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基、（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）カルバ

モイルC_1～C_6アルキル基、又はヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基である請求項１乃至９のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項11] R^7が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシー１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシー２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基である請求項１乃至９のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項12] R^7が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシー１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基である請求項１乃至９のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はそ

の薬理上許容される塩。

[請求項13] 環Q^1が、単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である請求項１乃至１２のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項14] 環Q^1が、ピペリジル基である請求項１乃至１２のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項15] 環Q^2が、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、６員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である請求項１乃至１４のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項16] 環Q^2が、フェニル基又はピリジル基である請求項１乃至１４のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

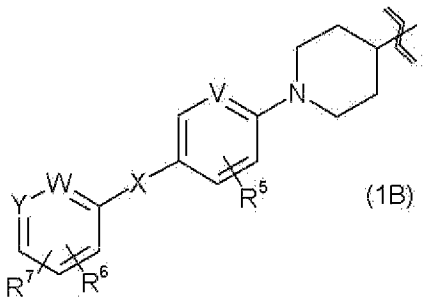
[請求項17] 環Q^3が、単環の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、６員の芳香族炭化水素環及び非芳香族炭化水素環を含む）、又は単環の複素環基（当該複素環基は、６員の芳香族複素環及び非芳香族複素環を含み、窒素原子を１又は２個含む）である請求項１乃至１６のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項18] 環Q[3]が、フェニル基又はピリジル基である請求項１乃至１６のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項19] Ｘが、単結合又はメチレンを示す請求項１乃至１８のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項20] Ｒ[1]が、下記の一般式（１Ｂ）

[化3]



[一般式（１Ｂ）中、

Ｒ[5]は、水素原子、ハロゲン原子又はＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基を示し、

Ｒ[6]は、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル基、カルバモイル基、Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキルカルバモイル基、又は（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）（Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル）カルバモイル基を示し、

Ｒ[7]は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカ

ルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示し、

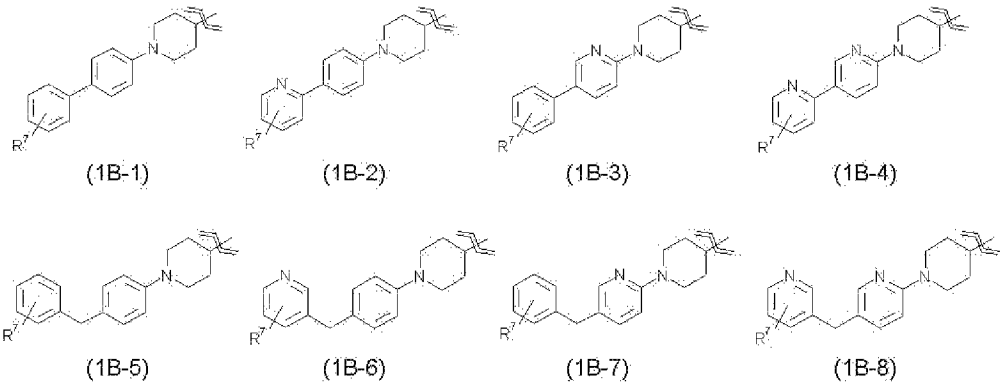
Ｖ、Ｗ及びＹは、各々独立に、炭素原子（１個の水素原子を有する）又は窒素原子を示し、

Ｘは、単結合又はメチレンを示す。］

で表される基である請求項１乃至４のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項21] Ｒ[1]が、下記の一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）

[化4]



［一般式（１Ｂ－１）乃至一般式（１Ｂ－８）中、

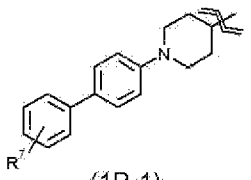
Ｒ[7]は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカ

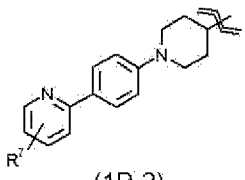
ルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。]

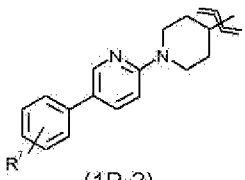
のいずれか１つで表される基である請求項１乃至４のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

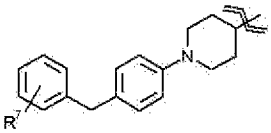
[請求項22] R^1が、下記の一般式（１Ｂ－１）、一般式（１Ｂ－２）、一般式（１Ｂ－３）、一般式（１Ｂ－５）、又は一般式（１Ｂ－６）

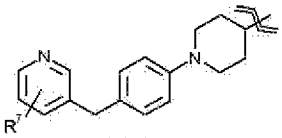
[化5]


(1B-1)


(1B-2)


(1B-3)


(1B-5)


(1B-6)

[一般式（１Ｂ－１）、一般式（１Ｂ－２）、一般式（１Ｂ－３）、一般式（１Ｂ－５）、又は一般式（１Ｂ－６）中、

R^7は、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、メトキシメチル基、２－ヒドロ

キシー３－メトキシプロピル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシメトキシメチル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、ヒドロキシエチルカルバモイル基、又はヒドロキシエチルカルバモイルメチル基を示す。]

のいずれか１つで表される基である請求項１乃至４のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項23] R^7が、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシー１，１－ジメチルエチル基、メトキシメチル基、２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル基、エトキシカルボニル基、１－メトキシメトキシエチル基、２－ヒドロキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイルメチル基である請求項２０乃至２２のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項24] R^7が、ヒドロキシ基を有する基（ヒドロキシC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシハロゲノC_1～C_6アルキル基、ヒドロキシC_1～C_6アルコキシ基、ヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイル基、又はヒドロキシC_1～C_6アルキルカルバモイルC_1～C_6アルキル基）を示す場合において、該ヒドロキシ基が、C_1～C_6アルカノイル基とエステル結合を形成した化合物である、請求項２０乃至２２のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項25] 請求項１において、下記から選択される化合物、又はその薬理上許容される塩：

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（アセトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（１－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（ジメチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－６－メチル－２－（｛１－［４’－（メチルカルバモイル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）ピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛２－［（１－｛４’－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［３－（ヒドロキシメチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛５－［１－（メトキシメトキシ）エチル］ピリジン－２－イル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（１－アセトキシエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛４－［５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸

、

［（｛２－［（１－｛４－［２－（エトキシカルボニル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

｛［（５－ヒドロキシ－２－｛［１－（４－｛［６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝フェニル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－クロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸

、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－２，３’－ジメチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（２－ヒドロキシブチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシプロピル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛４－［４－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）ベンジル］フェニル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［４’－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ

－２－メチルプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

｛［（５－［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］－２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

｛［（２－｛［１－（４’－｛［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メチル｝ビフェニル－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル｝－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝酢酸、

（｛［５－ヒドロキシ－２－（｛１－［４’－（メトキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３’－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［２－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、

（｛［２－（｛１－［３－フルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロ

キシー６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸
、
（｛［５－ヒドロキシー２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－メチルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸
、
（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジフルオロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシー６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジクロロ－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシー６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［２－（｛１－［３’，５’－ジメチル－４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－５－ヒドロキシー６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
［（｛５－ヒドロキシー２－［（１－｛４’－［２－ヒドロキシー３－メトキシプロピル］ビフェニル－４－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、
（｛［５－ヒドロキシー２－（｛１－［４’－（３－ヒドロキシプロピル）ビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）酢酸、
（｛［５－ヒドロキシー２－（｛１－［４’－（ヒドロキシメチル）－３’－イソプロピルビフェニル－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル）－６－メチルピリミジン－４－イル］カルボニル｝アミノ

）酢酸、

［（｛２－［（１－｛５－［３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、

［（｛２－［（１－｛５－［３－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－５－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸、又は、

［（｛５－ヒドロキシ－２－［（１－｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－３－メチルフェニル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－４－イル）メチル］－６－メチルピリミジン－４－イル｝カルボニル）アミノ］酢酸。

[請求項26] 請求項１乃至２５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項27] 貧血の予防及び／又は治療のための、請求項２６に記載の医薬組成物。

[請求項28] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、請求項２７に記載の医薬組成物。

[請求項29] 貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、請求項２７に記載の医薬組成物。

[請求項30] エリスロポエチンを産生するための、請求項２６に記載の医薬組成物。

[請求項31] 医薬を製造するための、請求項１乃至２５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の使用。

[請求項32] 医薬が、貧血の予防及び／又は治療のための医薬である、請求項３１に記載の使用。

[請求項33] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、請求項３２に記載の使用。

[請求項34] 貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、請求項３２に記載の使用。

[請求項35] 請求項１乃至２５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することからなる、エリスロポエチンを産生する方法。

[請求項36] 請求項１乃至２５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物に投与することからなる、疾患の治療又は予防のための方法。

[請求項37] 疾患が、貧血である、請求項３６に記載の方法。

[請求項38] 疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、請求項３６に記載の方法。

[請求項39] 疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、請求項３６に記載の方法。

[請求項40] 哺乳動物が、ヒトである、請求項３６乃至３９のいずれか１項に記載の方法。

[請求項41] 疾患の治療又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２５のいずれか１項に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項42] 疾患が、貧血である、請求項４１に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項43] 疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、請求項４１に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。

[請求項44] 疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、請求項４１に記載の化合物、その薬理上許容されるエステル、又はその薬理上許容される塩。