

明 細 書

発明の名称：

ヘテロアリアルで置換されたピラゾール化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、SGLT1阻害活性を有する、ヘテロアリアルで置換されたピラゾール化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びそれらの医薬用途に関する。

背景技術

[0002] SGLT1 (Na⁺-グルコース共輸送担体1、Sodium-Glucose Cotransporter 1) は小腸におけるグルコース及びガラクトースの吸収の大部分を担っていることが知られており、ヒトSGLT1の欠損患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されている。更に糖尿病患者では小腸SGLT1の発現が増加していることが確認されており、糖尿病患者における糖吸収の亢進は、この小腸SGLT1の高発現に起因するものと考えられる。

[0003] これらの知見から、SGLT1阻害剤は、小腸からの糖の吸収を阻害することで血糖値を正常化させることが期待され、糖尿病及び高血糖に付随して起こる糖尿病性合併症に効果を示すものと考えられる。また、体内への糖の流入を抑制することで肥満症にも効果を示すものと考えられる（非特許文献1及び2）。

[0004] 一般名ボグリボースは、日本国薬事法14条の規定に基づく医薬品等の製造販売の承認を受けた医薬品である（承認番号：21600AMZ00368等）。ボグリボースは、腸管粘膜に存在する二糖類から単糖類への分解を担う二糖類水解酵素（ α -グルコシダーゼ）を阻害し、腸管での糖質の消化及び吸収を阻害あるいは遅延させることにより、食後過血糖を改善する。この薬理効果が耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制に有効であることが知られている。

これらの知見から、SGLT1阻害剤により小腸からの糖の吸収を阻害し

、食後過血糖を改善することが、耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制に有効であると考えられる。

[0005] SGLT1は心筋細胞での発現が認められる。心筋細胞へのグルコースの取り込みは通常GLUT1 (Glucose Transporter Type 1) 及びGLUT4 (Glucose Transporter Type 4) が担っており、SGLT1の関与は小さいことが知られている。しかし、家族性肥大型心筋症（グリコーゲン蓄積性の心筋症）の原因遺伝子であるPRKAG2 (AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) の γ (gamma) 2サブユニット) の変異遺伝子を導入したマウスや心筋虚血処置を行ったマウスの心筋ではSGLT1の発現が誘導されており、これらの病態においてSGLT1が心筋細胞へのグルコースの取り込みに寄与していることが報告されている。SGLT1によって取り込まれたグルコースは心筋細胞内で過剰に蓄積若しくは代謝され、細胞に障害を与えると考えられている。実際に前者のモデルでは非選択的なSGLT阻害剤であるフロリジンの処置により、心筋におけるグリコーゲンの蓄積が抑制されることが報告されている。

これらの知見から、SGLT1阻害剤は心筋細胞内への過剰なグルコースの取り込みを抑制することで肥大型心筋症及び虚血性心疾患に効果を示すものと考えられる（非特許文献3及び4）。

[0006] 癌細胞においてSGLT1は上皮増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor、多くの癌細胞に見られる表面タンパク質) によって安定化されている。癌細胞への栄養供給にはグルコース、乳酸、アミノ酸などのトランスポーターが関与しており、特にグルコースの輸送に関しては、SGLT1及びGLUT1が癌細胞に絶えずグルコースを供給していることが知られている。長期にわたってグルコースが供給されない場合、自食作用を通じて細胞が破壊される。

これらの知見から、SGLT1阻害剤は癌細胞へのグルコースの供給を抑制することで、抗癌作用を示すものと考えられる（非特許文献5及び6）。

[0007] 食事中の糖質は消化管内で単糖に分解され、消化管上部で吸収されるため、多くの糖が下部消化管にまで達することはない。しかし、糖吸収を遅延又は阻害する薬剤を服用したり、難消化性の多糖類を大量に摂取した場合には、未消化の糖が下部消化管に滞留することになり、下部消化管に滞留した未消化の糖が浸透圧性の下痢を引き起こす。

SGLT1阻害剤は糖吸収を阻害することにより、下部消化管内の単糖量を増加させる。そのため、SGLT1阻害剤は便秘に効果を示すものと考えられる。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282(2):G241-8

非特許文献2: Nature. 1991; 350(6316):354-6

非特許文献3: J Mol Cell Cardiol. 2010; 49(4):683-92

非特許文献4: Cardiovasc Res. 2009; 84(1):111-8

非特許文献5: Cancer Cell. 2008, 13: 385-93

非特許文献6: Pharmacol Ther. 2009, 121: 29-40

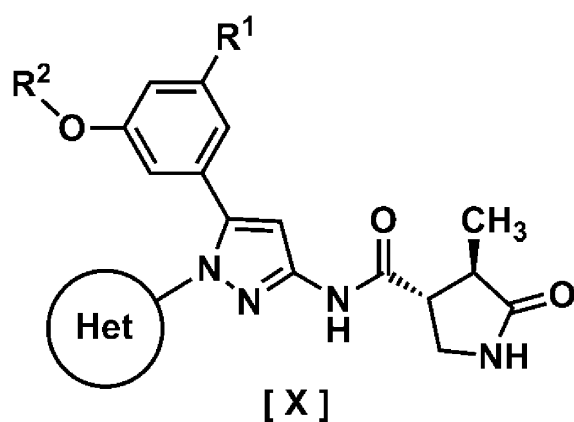
発明の概要

[0009] SGLT1阻害活性を有し、医薬として有用な、ヘテロアリアルで置換されたピラゾール化合物又はその製薬上許容される塩及びそれを含有する医薬組成物並びにそれらの医薬用途が提供される。

[0010] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、ある特定の、ヘテロアリアルで置換されたピラゾール化合物を見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち、ある態様において、式[X]の化合物又はその製薬上許容される塩及びその医薬用途が提供される。

[化1]



[式中、

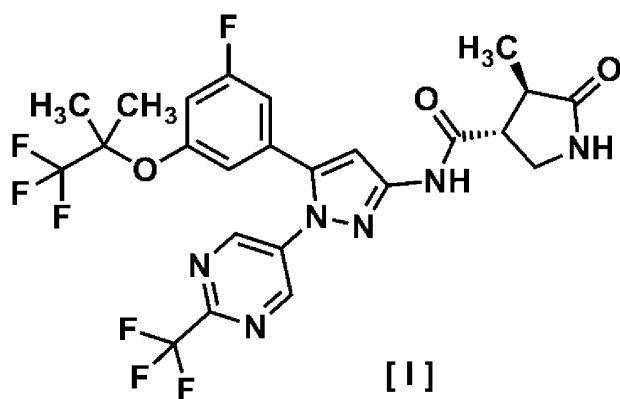
R¹は、水素又はハロゲンであり、R²は、C₁₋₆アルキル又はハロC₁₋₆アルキルであり、

環Hetは、

(1) R³で置換されたピリジルであるか、又は(2) R⁴で置換されてもよい、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニルであり、R³は、シアノ、ハロゲン又はハロC₁₋₃アルキルであり、R⁴は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、ハロC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ又は-N(R⁵)(R⁶)であり、R⁵及びR⁶は各々独立して、水素又はC₁₋₃アルキルである]

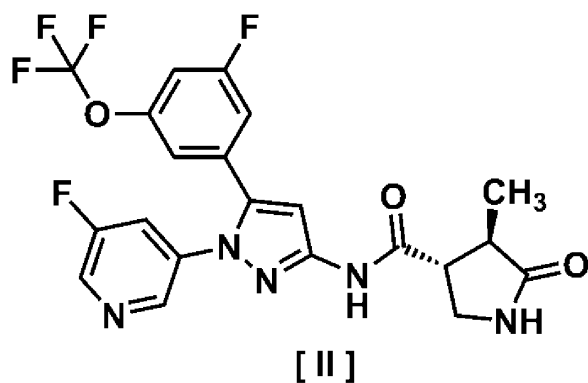
[0012] 別の態様において、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩及びその医薬用途が提供される。

[化2]



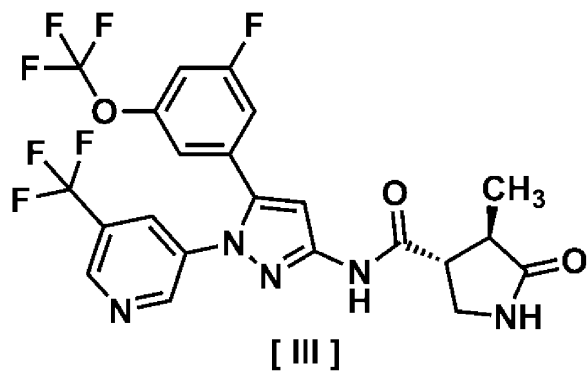
[0013] 別の態様において、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩及びその医薬用途が提供される。

[化3]



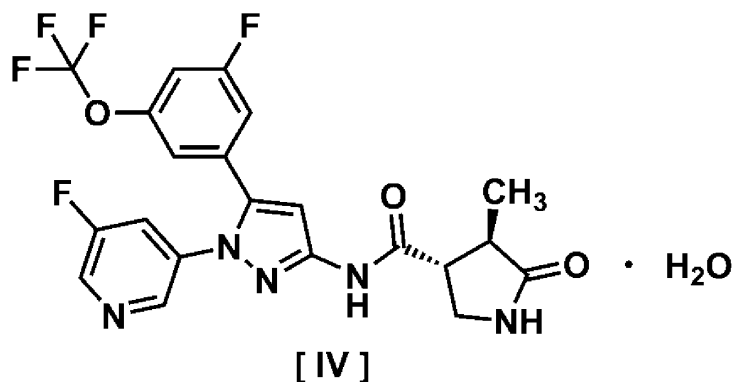
[0014] 別の態様において、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩及びその医薬用途が提供される。

[化4]



[0015] 別の態様において、式 [IV] の化合物又はその製薬上許容される塩及びその医薬用途が提供される。

[化5]

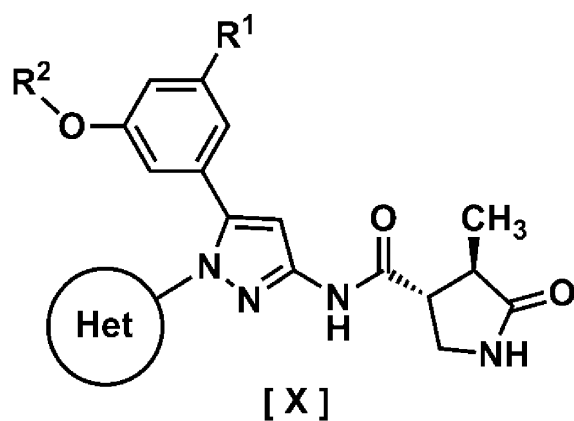


発明を実施するための形態

[0016] 本発明は、以下に例示する具体的態様を含む。

項1. 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化6]



[式中、

R¹は、水素又はハロゲンであり、

R²は、C₁₋₆アルキル又はハロC₁₋₆アルキルであり、

環Hetは、

(1) R³で置換されたピリジルであるか、又は

(2) R⁴で置換されてもよい、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニル

であり、

R^3 は、シアノ、ハロゲン又はハロ C_{1-3} アルキルであり、

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ又は $-N(R^5)(R^6)$ であり、

R^5 及び R^6 は各々独立して、水素又は C_{1-3} アルキルである]

[0017] 項2. R^1 がハロゲンである、項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

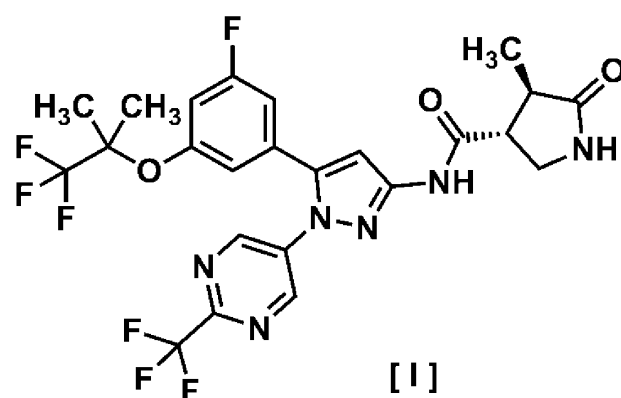
[0018] 項3. R^2 がハロ C_{1-6} アルキルである、項1又は2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0019] 項4. 環Hetが、 R^3 で置換されたピリジルである、項1から3のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0020] 項5. 環Hetが、 R^4 で置換されてもよい、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニルである、項1から3のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

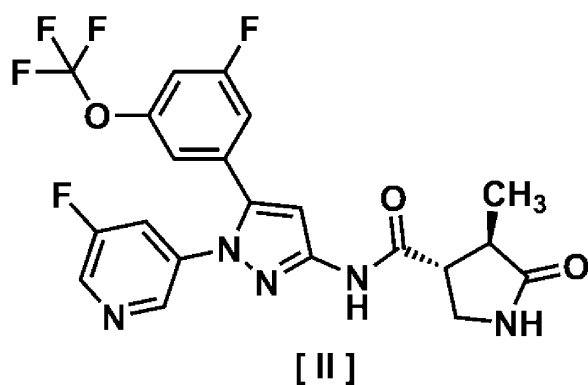
[0021] 項6. 式[1]の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化7]



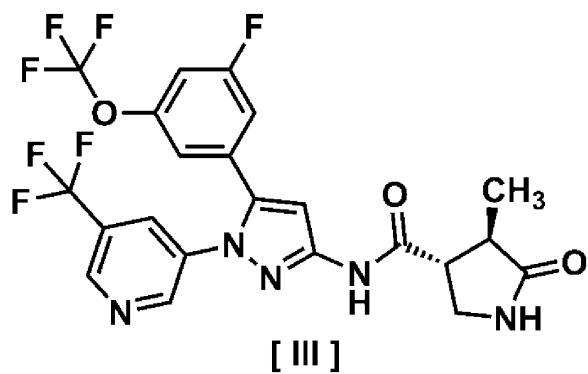
[0022] 項7. 式[1]の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化8]



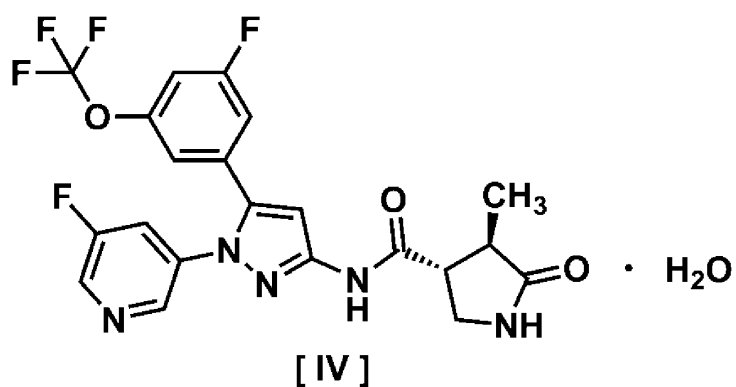
[0023] 項 8. 式 [I I I] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化9]



[0024] 項 9. 式 [I V] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化10]



[0025] 項 1 0. 項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容され

る塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0026] 項 1 1. 項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、SGLT1 阻害剤。

[0027] 項 1 2. 項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、糖尿病の治療剤又は予防剤。

[0028] 項 1 3. 糖尿病が 2 型糖尿病である、項 1 2 に記載の治療剤又は予防剤。

[0029] 項 1 4. 治療上有効量の、項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、SGLT1 を阻害する方法。

[0030] 項 1 5. 治療上有効量の、項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病を治療又は予防する方法。

[0031] 項 1 6. 糖尿病が 2 型糖尿病である、項 1 5 に記載の方法。

[0032] 項 1 7. SGLT1 阻害剤を製造するための項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0033] 項 1 8. 糖尿病の治療剤又は予防剤を製造するための項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0034] 項 1 9. 糖尿病が 2 型糖尿病である、項 1 8 に記載の使用。

[0035] 項 2 0. SGLT1 の阻害に用いるための項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0036] 項 2 1. 糖尿病の治療又は予防に用いるための項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0037] 項 2 2. 糖尿病が 2 型糖尿病である、項 2 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0038] 項 2 3. 項 1 0 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病の治療又は予防に使用し得るか又は使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、商業パッケージ。

[0039] 項 2 4. 項 1 0 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病の治療又は

予防に使用し得るか又は使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、キット。

[0040] 部分構造における以下：

[化11]



の二重波線は、当該構造の結合部位を示す。

[0041] 「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。

[0042] 「 C_{1-3} アルキル」とは、炭素数1から3の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-3} アルキル」には、メチル、エチル、*n*-プロピル、及びイソプロピルが含まれる。

[0043] 「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数1から6の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-6} アルキル」には、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、及び*n*-ヘキシルが含まれる。

[0044] 「ハロ C_{1-3} アルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から5個のハロゲンで置換された上記「 C_{1-3} アルキル」を意味する。「ハロ C_{1-3} アルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、及び3, 3, 3-トリフルオロプロピルが含まれる。

[0045] 「フルオロ C_{1-3} アルキル」とは、1個から5個のフッ素で置換された上記「 C_{1-3} アルキル」を意味する。「フルオロ C_{1-3} アルキル」には、例えば、

モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、及び3, 3, 3-トリフルオロプロピルが含まれる。

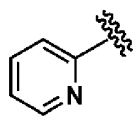
[0046] 「ハロC₁₋₆アルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から5個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₆アルキル」を意味する。「ハロC₁₋₆アルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、及び6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが含まれる。

[0047] 「フルオロC₁₋₆アルキル」とは、1個から5個のフッ素で置換された上記「C₁₋₆アルキル」を意味する。「フルオロC₁₋₆アルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、及び6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが含まれる。

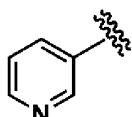
[0048] 「C₁₋₃アルコキシ」とは、上記「C₁₋₃アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₃アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、及びイソプロポキシが含まれる。

[0049] 「ピリジル」とは、下記式のいずれかを意味する。

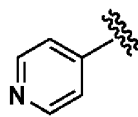
[化12]



[P1-1]



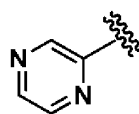
[P1-2]



[P1-3]

[0050] 「ピラジニル」とは、下記式を意味する。

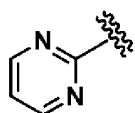
[化13]



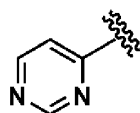
[P2-1]

[0051] 「ピリミジニル」とは、下記式のいずれかを意味する。

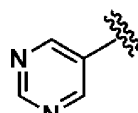
[化14]



[P3-1]



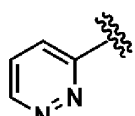
[P3-2]



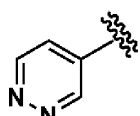
[P3-3]

[0052] 「ピリダジニル」とは、下記式のいずれかを意味する。

[化15]



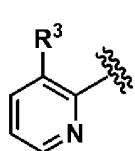
[P4-1]



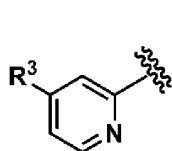
[P4-2]

[0053] 「置換」とは、化学的に許容可能な任意の置換を含む。例えば、「R³で置換されたピリジル」とは、下記式のいずれかを意味する。

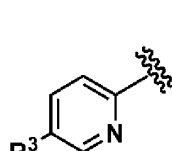
[化16]



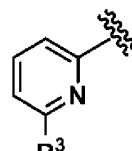
[P1-11]



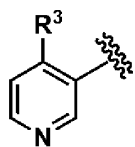
[P1-12]



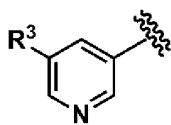
[P1-13]



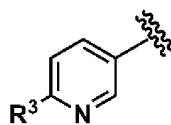
[P1-14]



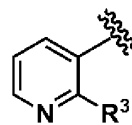
[P1-21]



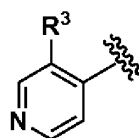
[P1-22]



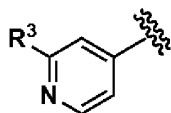
[P1-23]



[P1-24]



[P1-31]



[P1-32]

[0054] 式 [X] の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式 [X] の化合物の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、式 [X] の化合物は各置換基における具体的態様及び要素から適宜選択される任意の二以上の具体的態様及び要素の組合せも含む。

[0055] ある態様において、 R^1 は、水素又はフッ素である。別の態様において、 R^1 は、フッ素である。

[0056] ある態様において、 R^2 は、ハロC₁₋₆アルキルである。別の態様において、 R^2 は、フルオロC₁₋₆アルキルである。

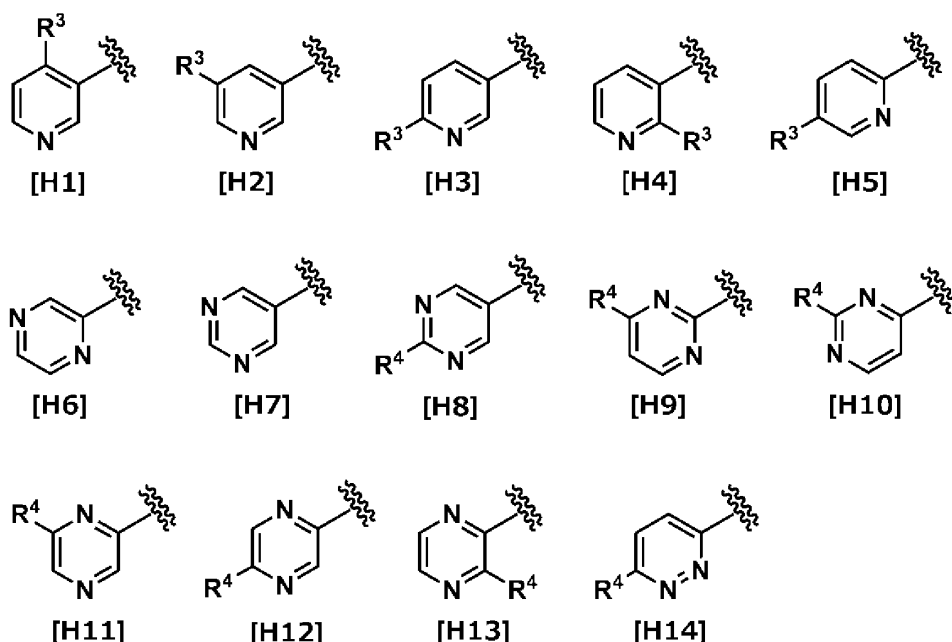
[0057] ある態様において、環Hetは、
 (1) R^3 で置換されたピリジルであるか、又は
 (2) R^4 で置換されてもよい、ピラジニル又はピリミジニルである。

[0058] 別の態様において、環Hetは、式 [H1] から [H14] からなる群より選択される。

さらに別の態様において、環Hetは、式 [H2]、[H3]、[H5]、[H8] から [H12]、及び [H14] からなる群より選択される。

さらに別の態様において、環Hetは、式 [H2] 又は [H8] である。

[化17]



[0059] ある態様において、R³は、ハロゲン又はハロC₁₋₃アルキルである。別の態様において、R³は、フッ素又はフルオロC₁₋₃アルキルである。

[0060] ある態様において、R⁴は、ハロゲン又はハロC₁₋₃アルキルである。別の態様において、R⁴は、フルオロC₁₋₃アルキルである。

[0061] ある態様において、R⁵及びR⁶は各々独立して、C₁₋₃アルキルである。

[0062] 「製薬上許容される塩」とは、当技術分野で知られている、過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、及び有機塩基との塩等が挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている：

(a) Bergeら, J. Pharm. Sci., 66, p1~19 (1977) 、

(b) Stahlら, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 、

(c) Paulekuhnら, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

自体公知の方法に従って、式 [X] の化合物と、無機酸、有機酸、無機塩

基又は有機塩基とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

[0063] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸又は硫酸との塩が例示される。好ましくは、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファー10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルコヘプトン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス(サリチル酸)、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクトuron酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-ートルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸との塩が例示される。好ましくは、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-ートルエンスルホン酸又は2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸との塩が挙げられる。

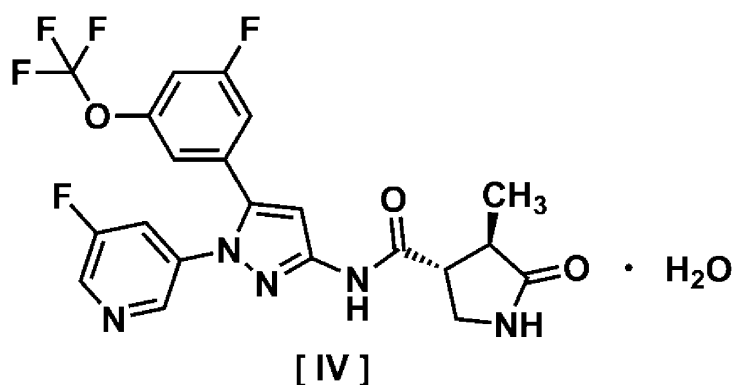
[0064] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマス又はアンモニウムとの塩が例示される。好ましくは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛との塩が挙げられる。

有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニン又はリジンの塩が例示される。好ましくは、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミン又はリジンの塩が挙げられる。

[0065] 式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩は溶媒和物として存在する場合がある。「溶媒和物」とは、式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、例えば、水和物、エタノール和物、及びジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。具体的には、式〔X〕、〔I〕、〔II〕又は〔III〕の化合物の半水和物、1水和物、2水和物又は1エタノール和物、あるいは式〔X〕、〔I〕、〔II〕又は〔III〕の化合物のナトリウム塩の1水和物又は2塩酸塩の2／3エタノール和物等が挙げられる。これらの溶媒和物は、公知の方法に従って得ることができる。

例えば、式〔II〕の化合物は、下記式〔IV〕のように、1水和物として存在することができる。

[化18]



[0066] 式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。

- [0067] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、炭素－炭素二重結合を有する場合がある。その場合、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、E 体、Z 体、又は E 体と Z 体の混合物として存在し得る。
- [0068] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体を有する場合がある。その場合、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。
- [0069] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、1 又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。
- [0070] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。
- [0071] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、上記の異性体由来の構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。
- [0072] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造又は化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。
- [0073] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化等の慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることもし得る。
- [0074] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当技術分野でよく知られた方法で行うことができる。例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (c

hiral auxiliary) として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めた又は実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。付加されたキラル補助剤を開裂反応で除去することにより、分離されたジアステレオマーを目的のエナンチオマーに変換することができる。

また、当技術分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接、各エナンチオマーに分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル (prochiral) な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成 (不斉誘導) を行うことによって得ることもできる。

- [0075] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶構造解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。
- [0076] 式 [X] の化合物は、同位体元素 (^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等) で標識されていてもよい。
- [0077] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩である。
- [0078] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、SGLT1 阻害活性を有することから、SGLT1 活性の調節により改善が期待される各種疾患又は状態、例えば、糖尿病 (例えば、1型糖尿病及び2型糖尿病)、肥満症、糖尿病性合併症 (例えば、細小血管症として知られる網膜症、腎症及び神経障害、並びに大血管症として知られる脳血管障害、虚血性心疾患及び下肢閉塞性動脈硬化症)、肥大型心筋症、虚血性心疾患、癌及び便秘の治療及び／又は予防に有用であり得る。

- [0079] 「SGLT1を阻害する」とは、SGLT1の機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、SGLT1の機能を阻害することを意味する。「SGLT1を阻害する」とは、好ましくは、「ヒトSGLT1を阻害する」である。機能の阻害又は活性の消失若しくは減弱は、好ましくはヒトの臨床的適応で行われる。
- [0080] 「SGLT1阻害剤」とは、SGLT1を阻害する物質であれば何でもよく、低分子化合物、核酸、ポリペプチド、タンパク質、抗体、ワクチン等であってよい。「SGLT1阻害剤」とは、好ましくは「ヒトSGLT1阻害剤」である。
- [0081] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、及び再発の防止を含む。
- 本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを含む。例えば、「糖尿病の予防」とは、耐糖能異常における1型糖尿病及び／又は2型糖尿病の発症の抑制を含む。
- [0082] 本明細書における医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、治療上有効量の式[X]の化合物又はその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の式[X]の化合物又はその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量%である。
- [0083] 式[X]の化合物又はその製薬上許容される塩の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、及び外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。
- [0084] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、及び液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、

安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を追加してもよい。

[0085] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及びアラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、及びアラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、及びステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、及びタルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、及びオリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、及びクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキ

シプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、及びモノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、及びD-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、及びクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸及びそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200～600等）、及びそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、及びアスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号又は3号、食用黄色4号又は5号等）、及びβ-カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウ

ム、及びアスパルテーム等が挙げられる。

[0086] 本明細書における医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対して、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈投与、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式〔X〕の化合物として、1日あたり、通常約0.01mg～約1gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0087] 式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分又は活性剤として含有する医薬組成物と、該医薬組成物を治療及び／又は予防に使用し得るか、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物とを含む、キット（投与、治療及び／又は予防キット等）、パッケージ（包装物等）及び薬剤セット（及び／又は容器）もまた有用である。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットは、上記医薬組成物又は上記医薬組成物に用いるための1以上の有効成分及び他の薬剤又は薬物（又は成分）が充填された1以上の容器を備えていてもよい。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットの例としては、対象疾患の治療及び／又は予防に適切に向けられた商業用キット、商業用パッケージ及び商業用薬剤セットが挙げられる。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットに含まれる記載物としては、医薬又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関により指示された形態の注意書又は添付文書であって、ヒトへの投与に関連した製品の製造、使用又は販売に関する該政府機関の承認を示す注意書又は添付文書が挙げられる。上記キット、パッケージ及び薬剤セットには、包装された製品も包含され、また、適切な投与工程（ステップ）のために構成された構造物を包含してもよいし、対象疾患の治療及び／又は予防などを含む、より好ましい医学上の治療及び／又は予防を達成できるようにして構成された構造物を包含してもよい。

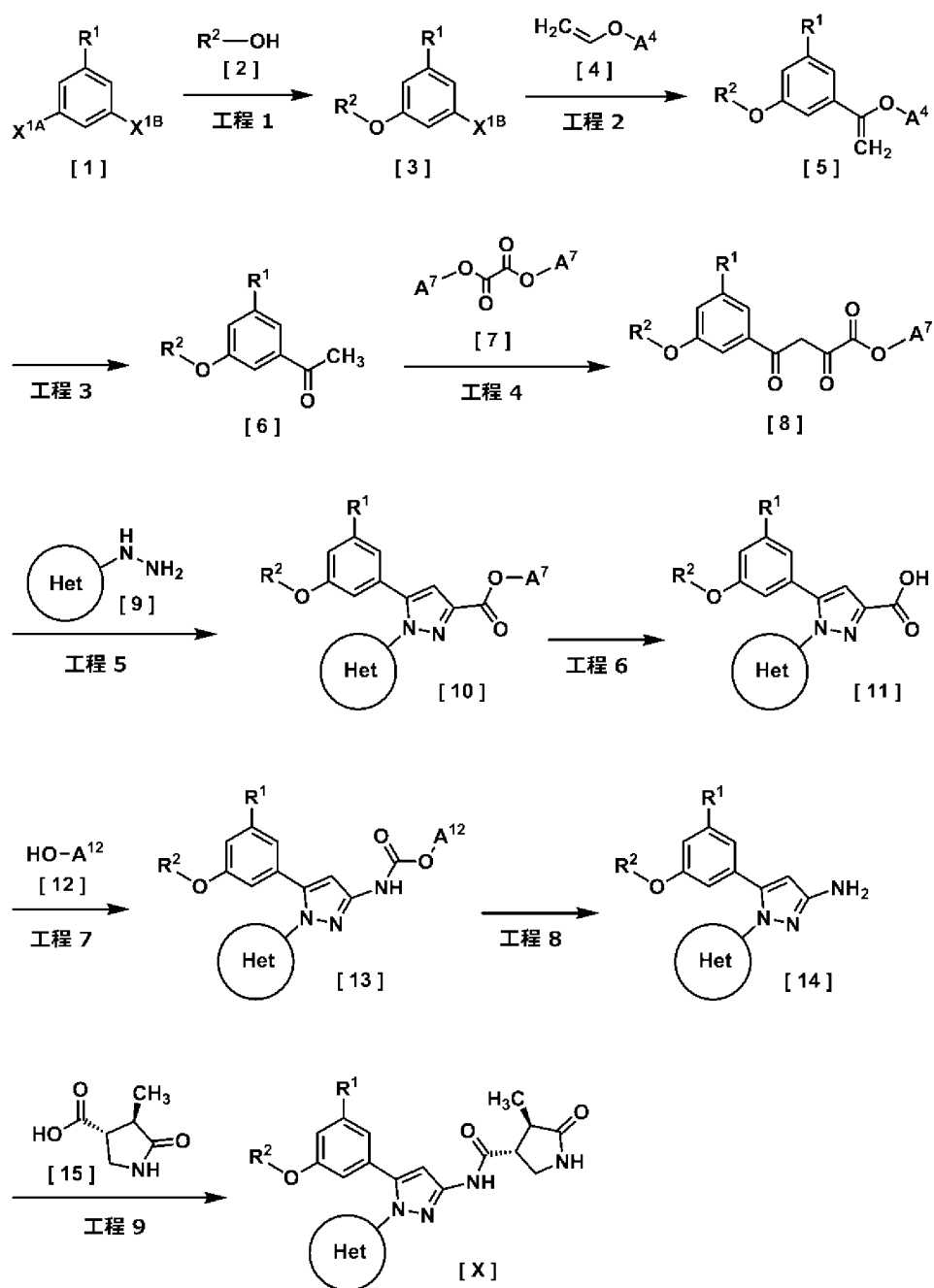
[0088] 以下に式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩の一般製法を示すが、式〔1〕から〔20〕の化合物において、製薬上許容される塩として存在できる場合は、そのような形態も含まれる。例えば、「式〔1〕の化合物」には、製薬上許容される塩の形態が存在する場合には、式〔1〕の化合物又はその製薬上許容される塩も含まれる。

以下で用いる「室温」とは、例えば約15℃から約30℃であり、好ましくは約20℃から約25℃である。

[0089] 一般製法：式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩

式〔X〕の化合物又はその製薬上許容される塩は、例えば、以下に示す製法によって得ることができる。

[化19]



[式中、

 R^1 、 R^2 及び環Hetは、前記における定義と同義であり、 X^{1A} 及び X^{1B} は各々独立してハロゲンであるが、工程1において X^{1A} の方

が X^{1B} よりも反応性が高く、

R^1 がハロゲンの場合、 R^1 と X^{1A} は同一のハロゲンであることが好ましく

、

A^4 は、 n -ブチルであり、

A^7 は、 C_{1-4} アルキル又はベンジルであり、

A^{12} は、*tert*-ブチル又はベンジルである]

[0090] (工程1)

式[3]の化合物は、式[1]の化合物と式[2]の化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；及びN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N, N'-ジメチルプロピレン尿素等の極性溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンである。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、水素化ナトリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水素化ナトリウムである。

反応温度は、例えば、60℃から170℃であり、好ましくは100℃から140℃である。

式[1]の化合物と式[2]の化合物はいずれも、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

あるいは、 R^2 がトリフルオロメチルの場合、式[3]の化合物は市販品であってもよい。

[0091] (工程2)

式[5]の化合物は、式[3]の化合物と式[4]の化合物をMizoroki-Heck反応に付すことにより得ることができる。例えば、式[5]の化合物は、式[3]の化合物と式[4]の化合物を溶媒中、パラジウム触媒と塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；及び

N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エチレングリコールである。

パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム (I I) と 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン又は 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンとの混合物が挙げられる。好ましいパラジウム触媒は、酢酸パラジウム (I I) と 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンとの混合物である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

反応温度は、例えば、80℃から150℃であり、好ましくは100℃から140℃である。

式 [4] の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0092] (工程3)

式 [6] の化合物は、式 [5] の化合物の「 $-C(=CH_2)OA^4$ 」基を「 $-C(=O)CH_3$ 」基に変換することにより得ることができる。例えば、式 [6] の化合物は、式 [5] の化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、アセトン等のケトン系溶媒；エチレングリコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランと水の混合溶媒である。

酸としては、例えば、塩酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

反応温度は、例えば、20℃から50℃であり、好ましくは室温である。

[0093] (工程4)

式 [8] の化合物は、式 [6] の化合物と式 [7] の化合物を溶媒中、塩

基の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

塩基としては、例えば、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、及び水素化ナトリウムが挙げられる。好ましい塩基は、リチウム *tert*-ブトキシドである。

反応温度は、例えば、 -78°C から 110°C であり、好ましくは 0°C から室温である。

式〔7〕の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0094] (工程5)

式〔10〕の化合物は、式〔8〕の化合物と式〔9〕の化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒が挙げられる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸が挙げられる。好ましい酸は、酢酸である。これらの酸を溶媒として使用してもよい。

反応温度は、例えば、 20°C から 130°C であり、好ましくは 80°C から 110°C である。

式〔9〕の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよく、あるいは、後述の一般製法により得ることもできる。

[0095] (工程6)

式[11]の化合物は、式[10]の化合物の「-A⁷」基を除去することにより得ることができる。除去反応は、A⁷の種類に応じて適した条件で行えばよい。例えば、A⁷がエチルの場合、式[11]の化合物は、式[10]の化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノール、テトラヒドロフラン及び水からなる群より選択される2種以上の混合溶媒である。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは室温から40℃である。

[0096] (工程7)

式[13]の化合物は、式[11]の化合物と式[12]の化合物をCurtius転移反応に付すことにより得ることができる。例えば、式[13]の化合物は溶媒中、式[11]の化合物を塩基の存在下でアジド化剤と反応させ、次いで式[12]の化合物と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒が挙げられる。あるいは、式[12]の化合物を溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒は、トルエン又はトルエンと式[12]の化合物の混合溶媒である。

アジド化剤としては、例えば、ジフェニルリン酸アジドが挙げられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

反応温度は、例えば、65℃から130℃であり、好ましくは90℃から110℃である。

式〔12〕の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0097] (工程8)

式〔14〕の化合物は溶媒中、式〔13〕の化合物の「 $-C(=O)OA^{12}$ 」基を除去することにより得ることができる。除去反応は、 A^{12} の種類に応じて適した条件で行えばよい。例えば、 A^{12} がtert-ブチルの場合、式〔14〕の化合物は、式〔13〕の化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、1,4-ジオキサンである。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。これらの酸を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、例えば、0℃から60℃であり、好ましくは0℃から室温である。

[0098] (工程9)

式〔X〕の化合物は、式〔14〕の化合物と式〔15〕の化合物を溶媒中、縮合反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、ピリジンである。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC $\cdot$ HCl)、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル

) -N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (HATU)、{ { [(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ] オキシ} -4-モルホリノメチレン} ジメチルアンモニウムヘキサフルオロリン酸塩 (COMU)、塩化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・n水和物 (DMT-MM)、ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (PyBOP)、ジフェニルホスホリルアジド、及び無水プロピルホスホン酸が挙げられる。好ましい縮合剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) である。

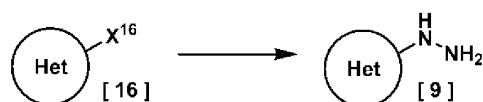
反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは室温である。

式[15]の化合物は、例えば、後述の参考例Aの方法により得ることができる。

[0099] 一般製法：式[9]の化合物

式[9]の化合物は、例えば、以下に示す製法によって得ることができる。

[化20]



[式中、

環Hetは、前記における定義と同義であり、

X¹⁶は、ハロゲンである]

式[9]の化合物は、式[16]の化合物を溶媒中、ヒドラジン-水和物と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等の極性溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。あるいは

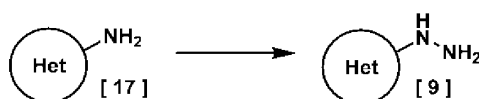
は、ヒドラジーン-水和物を溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒は、2-プロパノールとヒドラジーン-水和物の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、室温から140℃であり、好ましくは60℃から100℃である。

式[16]の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0100] 式[9]の化合物は、環HetがR³で置換されたピリジルである場合、例えば、以下に示す製法によって得ることができる。

[化21]



[式中、

環Hetは、R³で置換されたピリジルであり、

R³は、前記における定義と同義である]

式[9]の化合物は、式[17]の化合物を溶媒中、酸の存在下でジアゾ化し、還元することにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、水が挙げられる。

ジアゾ化剤としては、例えば、亜硝酸ナトリウムが挙げられる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

還元剤としては、例えば、塩化すず(II)、亜硫酸ナトリウムが挙げられる。好ましい還元剤は、塩化すず(II)である。

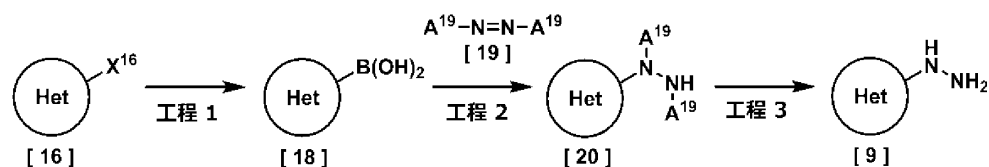
ジアゾ化の反応温度は、例えば、-20℃から5℃であり、好ましくは-5℃から0℃である。

還元の反応温度は、例えば、-5℃から室温であり、好ましくは0℃から室温である。

式[17]の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0101] 別法として、式 [9] の化合物は、環 Het が (1) R^3 で置換されたピリジルであるか又は (2) R^4 で置換されてもよいピリミジニルである場合、例えば、以下に示す製法によっても得ることができる。

[化22]



[式中、

環 Het は、(1) R^3 で置換されたピリジルであるか又は (2) R^4 で置換されてもよいピリミジニルであり、

R^3 、 R^4 及び X^{16} は、前記における定義と同義であり、

A^{19} は、tert-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである]

[0102] (工程 1)

式 [18] の化合物は、式 [16] の化合物を溶媒中、塩基とホウ酸エステルを反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミドが挙げられる。好ましい塩基は、n-ブチルリチウムである。

ホウ酸エステルとしては、例えば、ホウ酸トリイソプロピル、ホウ酸トリメチルが挙げられる。好ましいホウ酸エステルは、ホウ酸トリイソプロピルである。

反応温度は、例えば、 -78°C から室温であり、好ましくは -78°C から 0°C である。

式 [16] の化合物は、市販品であるか又は公知の方法により製造してもよい。

[0103] (工程2)

式[20]の化合物は、式[18]の化合物と式[19]の化合物を溶媒中、銅触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

銅触媒としては、例えば、酢酸銅(II)が挙げられる。

反応温度は、例えば、室温から100℃であり、好ましくは45℃から65℃である。

[0104] (工程3)

式[9]の化合物は溶媒中、式[20]の化合物の「-A¹⁹」基を除去することにより得ることができる。除去反応は、A¹⁹の種類に応じて適した条件で行えばよい。例えば、A¹⁹がtert-ブトキシカルボニルの場合、式[9]の化合物は、式[20]の化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、例えば、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、1,4-ジオキサンである。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

反応温度は、例えば、0℃から60℃であり、好ましくは0℃から室温である。

実施例

[0105] 以下に、参考例、実施例、試験例及び製剤例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

[0106] ここで、本明細書で用いられる略号の意味を以下に示す。

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

CPME : シクロペンチルメチルエーテル

WSC・HCl : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

[0107] ^1H -NMRスペクトルは CDCl_3 又は $\text{DMSO}-d_6$ 中、テトラメチルシランを内部標準として測定し、全 δ 値をppmで示す。なお、特に記述のない限り、400MHzのNMR装置で測定した。

実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

dd : ダブルダブルレット (double doublet)

ddd : ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

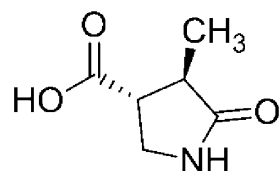
brs : ブロードシングレット (broad singlet)

m : マルチプレット (multiplet)

J : カップリング定数 (coupling constant)

[0108] [参考例A] (3R, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の製造

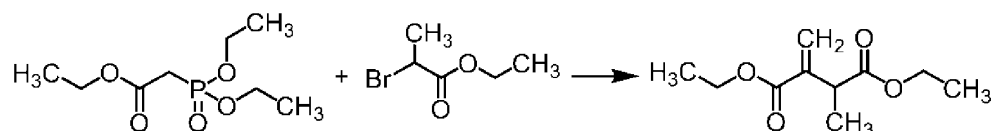
[化23]



[0109] (工程A-1) 2-メチル-3-メチレンコハク酸 ジエチルエステルの製

造

[化24]



窒素気流下、カリウム *tert*-ブトキシド (180 g) に室温で THF (2.55 L) を加えた。この混合液に氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル (314 g) を13分間かけて滴下した。使用した滴下ロートを THF (511 mL) で洗浄し、洗浄液を反応混合液に加えた。この反応混合液を氷冷下、2時間9分攪拌した。この反応混合液に氷冷下、2-ブロモプロピオン酸エチル (247 g) を20分間かけて滴下した。使用した滴下ロートを THF (79 mL) で洗浄し、洗浄液を反応混合液に加えた。この反応混合液を室温で22時間45分攪拌した。この反応混合液に氷冷下、炭酸カリウム (188 g) を1分間かけて加えた。この反応混合液に氷冷下、37重量%ホルムアルデヒド水溶液 (152 mL) を10分間かけて滴下した。この反応混合液を室温で19時間44分攪拌した。この反応混合液に室温で水 (1.57 L) を1分間かけて加えた。この反応混合液を室温で1時間48分攪拌した。この反応混合液を分層した。この水層を THF (200 mL) で2回抽出した。得られた有機層を合わせて濃縮した。この残渣にトルエン (471 mL) と飽和食塩水 (471 mL) を加えた。この反応混合液を攪拌し、分層した。この有機層を硫酸ナトリウム (63 g) で乾燥した。この硫酸ナトリウムをろ去した。別途、ホスホノ酢酸トリエチル (300 g) を用いて同様に反応を行って得られたろ液を、上記で得られたろ液と合わせることで、表題化合物 (2.66 mol 相当) のトルエン溶液 (約921 mL) を得た。得られた表題化合物のトルエン溶液を収率100%として次工程に用いた。表題化合物の生成は HPLC 分析により確認した。

HPLC の測定機器及び条件を以下に示す。

測定機器：HPLC システム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ Pr

o m i n e n c e

測定条件：

カラム：K i n e t e x C 1 8 : 2 . 6 μ m , 5 0 m m × 2 . 1 m m (P h e n o m e n e x)

カラム温度：4 0 ° C

流速：0 . 4 m L / m i n .

分析時間：1 0 m i n .

検出波長：U V (2 2 0 n m)

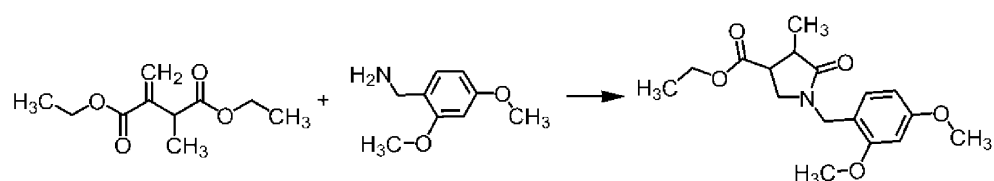
移動相：(A 液) 水、(B 液) アセトニトリル

移動相の送液：A 液及び B 液の混合比 (A 液 / B 液 (体積 %)) は、注入後 0 分から 0 . 0 1 分は 8 0 / 2 0 を保持し、0 . 0 1 分から 7 分にかけて 8 0 / 2 0 から 1 0 / 9 0 まで直線的に変化させ、7 分から 8 分は 1 0 / 9 0 を保持し、8 分から 9 分にかけて 1 0 / 9 0 から 8 0 / 2 0 まで直線的に変化させ、9 分から 1 0 分は 8 0 / 2 0 を保持した。

上記 H P L C 測定条件における表題化合物の保持時間は、約 3 . 7 分であった。

[0110] (工程 A - 2) (シス) - 1 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチルー 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル及び (トランス) - 1 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチルー 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステルの混合物の製造

[化25]



工程 A - 1 で得られた 2 - メチルー 3 - メチレンコハク酸 ジエチルエステル (2 . 6 6 m o l 相当) のトルエン溶液 (約 9 2 1 m L) に、窒素気流下、室温で 2 , 4 - ジメトキシベンジルアミン (4 6 8 g) を 2 分かけて滴

下した。この反応混合液を120℃で5時間45分攪拌した。この反応混合液を室温で週末にかけて静置した。この反応混合液を氷冷し、内温約15℃にした。この反応混合液に2N塩酸(1.33L)を滴下し、攪拌した。この反応混合液を分層した。この水層をトルエン(150mL)で抽出した。得られた有機層を合わせ、飽和食塩水と水の混合液(600mL、飽和食塩水/水=1/1)で洗浄し、硫酸ナトリウム(120g)で乾燥し、濃縮し、室温で終夜減圧乾燥することで、表題化合物の粗生成物(790g; シス/トランス=約1/1、5.5重量%のトルエン含む)を得た。表題化合物の生成はHPLC分析により確認した。

HPLCの測定機器及び条件を以下に示す。

測定機器：HPLCシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ Prominence

測定条件：

カラム：Atlantis T3：5 μ m, 150mm $\times$ 4.6mm (Waters)

カラム温度：40℃

流速：1.15mL/min.

分析時間：18min.

検出波長：UV (220nm)

移動相：(A液) 10mM リン酸(ナトリウム)バッファー(pH=2.6)、(B液) アセトニトリル

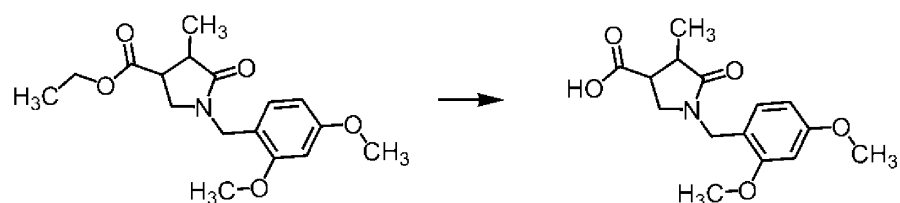
移動相の送液：A液及びB液の混合比(A液/B液(体積%))は、注入後0分から0.5分は60/40を保持し、0.5分から8分にかけて60/40から10/90まで直線的に変化させ、8分から12.5分は10/90を保持し、12.5分から13.5分にかけて10/90から60/40まで直線的に変化させ、13.5分から18分は60/40を保持した。

上記HPLC測定条件における、(シス)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 エチルエス

テルの保持時間は約 6.6 分、(トランス) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステルの保持時間は約 6.9 分であった。

[0111] (工程 A - 3) (トランス) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の製造

[化26]



工程 A - 2 で得られた (シス) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル及び (トランス) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステルの混合物の粗生成物 (790 g、5.5 重量%のトルエン含む) に、窒素気流下、室温でエタノール (1.15 L) を加えた。この反応混合液に室温でナトリウムエトキシド (20 重量%エタノール溶液、1.15 L) を 31 分間かけて滴下した。この反応混合液を室温で 2 時間 57 分撹拌した。この反応混合液を氷冷し、水 (1.84 L) を 33 分間かけて滴下した。この反応混合液に室温で CPME (1.8 L) 及びトルエン (1.8 L) を加え、分層した (有機層 1)。この水層に CPME (1.8 L) を加え、分層した (有機層 2)。この水層より溶媒を 1.8 L 留去した。この水層に氷冷下、6 N 塩酸 (110 mL) を滴下し、酢酸エチル (1.8 L) を加えた。この混合液に氷冷下、6 N 塩酸 (300 mL) を滴下し、約 10 分間撹拌した。この混合液に氷冷下、水 (2.2 L)、6 N 塩酸 (50 mL)、水 (1.0 L)、10 重量%硫酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL)、エタノール (300 mL) を順次加えた。この混合液を室温で終夜撹拌した。この混合液に酢酸エチル (600 mL) を加え、分層した。この水層を酢酸エチル (600 mL) で 2 回抽出した。

。得られた有機層を合わせて（但し、有機層 1 及び有機層 2 を除く）、飽和食塩水と水の混合液（1 L、飽和食塩水／水＝1／1）で洗浄した。この有機層に硫酸ナトリウム（120 g）と活性炭（30 g）を加え、室温で1時間攪拌した。この混合液をセライトを通してろ過し、不溶物をろ去した。この不溶物を酢酸エチル（3 L）で洗浄した。得られたろ液を合わせて濃縮し、室温で3時間減圧乾燥することで、表題化合物の粗生成物（561 g）を得た。

別途、上記有機層 1 と有機層 2 を合わせて濃縮した。この残渣にトルエン（450 mL）と水（450 mL）を加え、分層した。この水層をトルエン（450 mL）で2回洗浄した。この水層に酢酸エチル（450 mL）を加えた。この混合液に氷冷下、6 N 塩酸（70 mL）を滴下した。この混合液に酢酸エチル（300 mL）を加え、分層した。この水層を酢酸エチル（150 mL）で抽出した。得られた酢酸エチルの有機層を合わせて、飽和食塩水と水の混合液（225 mL、飽和食塩水／水＝1／1）で洗浄した。この有機層に硫酸ナトリウム（30 g）と活性炭（7.5 g）を加え、室温で1時間攪拌した。この混合液をろ過し、不溶物をろ去した。この不溶物を酢酸エチル（750 mL）で洗浄した。得られたろ液を合わせて濃縮し、室温で3時間減圧乾燥することで、表題化合物の粗生成物（87.3 g）を得た。

この粗生成物を上記で得られた表題化合物の粗生成物と合わせた混合物に、窒素気流下、CPME（3 L）を加えた。この混合液を120℃で攪拌した。この混合液を17時間34分攪拌して、室温まで徐冷した。この混合液を氷冷して内温約1℃で3時間攪拌した。この析出物をろ取し、冷やしたCPME（900 mL）で洗浄した。この析出物を50℃で終夜減圧乾燥することで、表題化合物（585 g）を3工程収率75%で得た。表題化合物の生成はHPLC分析及びNMRにより確認した。

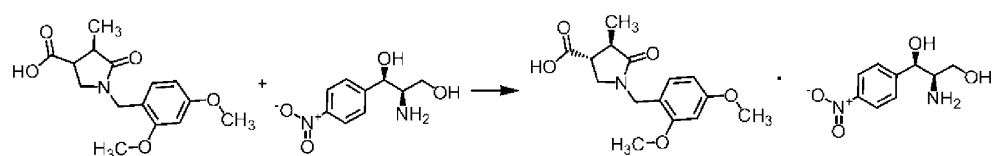
HPLCの測定機器及び条件は工程A-2と同じである。本HPLC測定条件における表題化合物の保持時間は、約3.1分であった。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.68-2.85 (m, 2H), 3.33-3

.48 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.42–6.46 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 1H).

[0112] (工程A-4) (3R, 4R)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と(1R, 2R)-(-)-2-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジオールのジアステレオマー塩の製造

[化27]



工程A-3で得られた(トランス)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(585g)に、窒素気流下、室温でアセトニトリル(2.9L)を加えた。この混合液を85℃で攪拌した。この混合液に85℃で、(1R, 2R)-(-)-2-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジオール(254g)を14分間かけて加えた。この反応混合液を90℃で2時間48分攪拌した。この反応混合液を終夜攪拌して、室温まで冷却した。この析出物をろ取り、アセトニトリル(2.4L)で洗浄した。この析出物を8.5時間、室温、常圧で乾燥することで、表題化合物の粗結晶(516g)を得た。この粗結晶に窒素気流下、室温でアセトニトリル(2.5L)と水(0.5L)を加えた。この混合液を100℃で1時間14分攪拌した。この混合液に100℃でアセトニトリル(1.5L)を1時間7分かけて滴下した。この混合液を100℃で10分間攪拌した。この混合液を21時間10分攪拌して、室温まで冷却した。この混合液を氷冷下、3時間54分攪拌した。この析出物をろ取り、アセトニトリル(1.5L)で洗浄した。この析出物を4時間、室温、常圧で乾燥することで、表題化合物(448g、99.8% de)を収率45%で得た。表題化合物の生成はHPLC分析により確認した。

HPLCの測定機器及び条件を以下に示す。

測定機器：HPLCシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ Prominence

測定条件：

カラム：CHIRAL PAK AD-3R：3 μ m，150mm×4.6mm（ダイセル）

カラム温度：40℃

流速：0.50mL/min.

分析時間：10min.

検出波長：UV（220nm）

移動相：（A液）10mM リン酸（ナトリウム）バッファー（pH=2.6）、（B液）アセトニトリル

移動相の送液：A液及びB液の混合比（A液／B液（体積％））は、60／40を保持した。

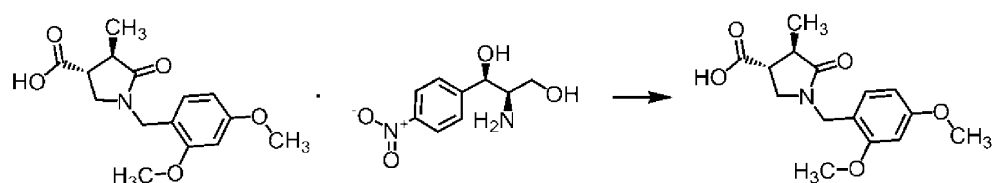
上記HPLC測定条件における、（3R，4R）-1-（2，4-ジメトキベンジル）-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の保持時間は約5.6分、（3S，4S）-1-（2，4-ジメトキベンジル）-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の保持時間は約6.5分であった。

表題化合物の立体構造は、メチルイソブチルケトンから再結晶して得られた単結晶のX線結晶構造解析により、決定した。

ジアステレオマー過剰率は、本測定結果におけるHPLC面積百分率により決定した（（3R，4R）体／（3S，4S）体＝99.886％／0.114％）。

[0113]（工程A-5）（3R，4R）-1-（2，4-ジメトキベンジル）-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の製造

[化28]

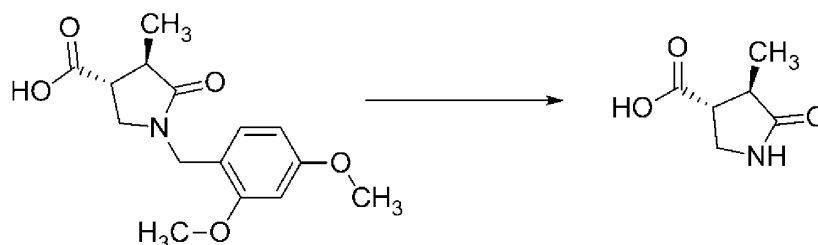


工程A-4で得られた(3R, 4R)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と(1R, 2R)-(-)-2-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジールのジアステレオマー塩(448g)に、室温で酢酸エチル(1.8L)と水(1.34L)を加えた。この混合液に室温で、6N塩酸(168mL)を16分かけて滴下した。この混合液を分層した。この水層を酢酸エチル(450mL)で3回抽出した。得られた有機層を合わせて、2N塩酸(224mL)、飽和食塩水(224mL)で順次洗浄し、硫酸ナトリウム(90g)で乾燥し、濃縮した。この残渣にトルエン(220mL)を加え、濃縮した。この残渣を室温で減圧乾燥することで表題化合物(254g)を収率98%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.19-4.35 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.61 (br s, 1H).

[0114] (工程A-6) (3R, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の製造

[化29]

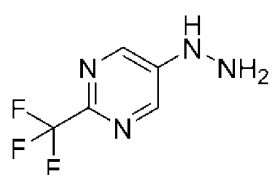


工程A-5で得られた(3R, 4R)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(254 g)及び工程A-5と同様にして得られた同化合物(33 g)の混合物に、窒素気流下、室温でアニソール(160 mL)のトリフルオロ酢酸(1.44 L)溶液を加えた。この反応混合液を80℃で4時間4分攪拌した。この反応混合液を水冷下、室温まで冷却した。この反応混合液を濃縮した。この残渣にトルエン(287 mL)を加え、濃縮した。この残渣を室温で終夜静置した。この残渣にトルエン(287 mL)を加え、濃縮した。この残渣に室温でトルエン(80 mL)を加えた。この混合液に水冷下、ジイソプロピルエーテル(2.9 L)を加えた。この混合液を水冷下、攪拌した。この混合液より析出した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル(431 mL)で洗浄した。この固体を室温、常圧で乾燥することで、表題化合物(137 g)を収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.10 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.56 (s, 1H).

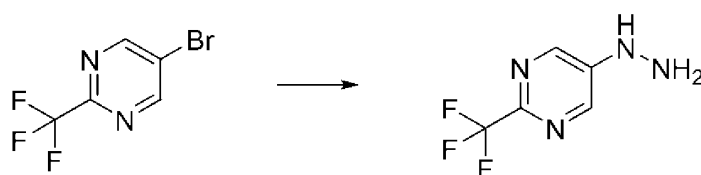
[0115] [参考例B] 5-ヒドラジンイル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの製造

[化30]



[0116] (工程B-1) 5-ヒドラジンイル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの製造

[化31]

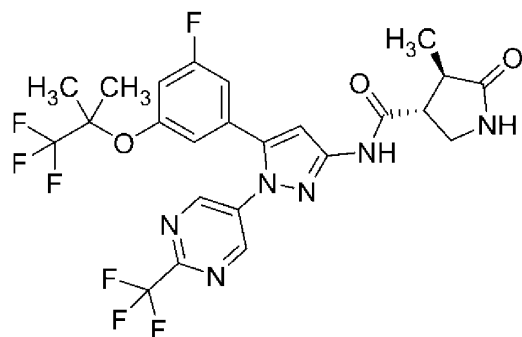


アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (2 g) に、ヒドラジン-水和物 (4.27 mL) 及び2-プロパノール (1 mL) を加えた。防爆シールドを使用し、この反応混合液を95℃で22時間攪拌した。この反応混合液を室温に冷却した。この反応混合液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで5回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣に室温でn-ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 混合液を加えた。この懸濁液を室温で攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 混合液で洗浄した。この固体を室温で減圧乾燥することで、表題化合物 (647 mg) を41%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4.43 (br s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.33 (s, 2H).

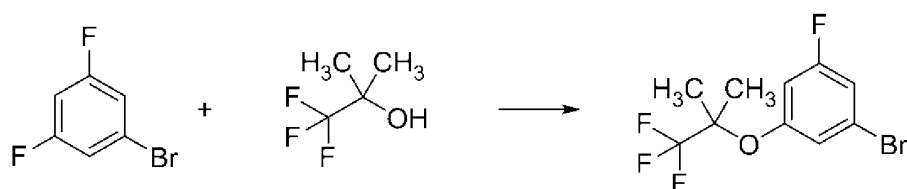
[0117] [実施例1] (3R, 4R) -N-(5-(3-フルオロ-5-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドの合成

[化32]



[0118] (工程 1-1) 1-ブromo-3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)ベンゼンの製造

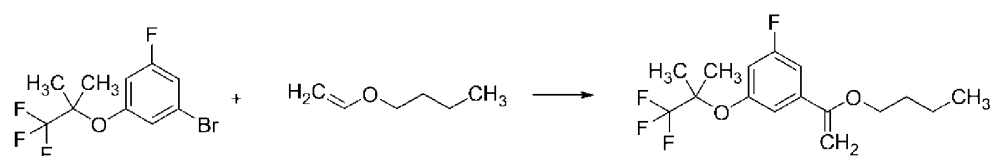
[化33]



1-ブromo-3, 5-ジフルオロベンゼン (5.97 mL) の1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (10 mL) 溶液に、窒素気流下、室温で水素化ナトリウム (4.14 g) を加えた。この混合液に水冷下、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (8 mL) を滴下した。この反応混合液に室温で1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (2 mL) を加えた。この反応混合液に室温で1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (3.16 mL) を滴下した。これら全てのアルコールの滴下に、45分間かけた。この反応混合液を室温で20分間、80℃で20分間、100℃で20分間、130℃で20時間40分攪拌した。この反応混合液に氷冷下、水を加えた。この混合液をn-ヘキサンで3回抽出した。得られた有機層を合わせて水で3回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、140 mmHgの減圧下、35℃で濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 から 0/100) で精製することにより、表題化合物 (8.31 g; 12重量%のn-ヘキサンを含む) を47%の収率で得た。
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.46 (s, 6H), 7.08 (dt, 1H, J = 10.2, 2.1 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H).

[0119] (工程 1-2) 1-(1-ブトキシビニル)-3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)ベンゼンの製造

[化34]

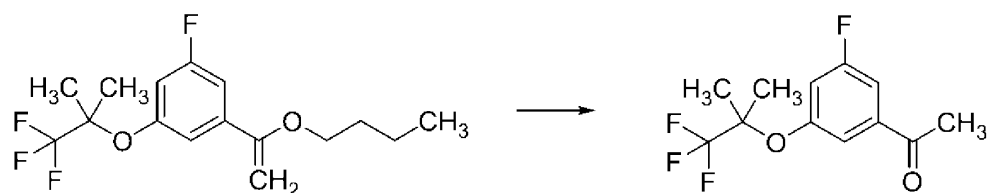


工程 1-1 で得られた 1-ブromo-3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) ベンゼン (2.86 g ; 12 重量%の n-ヘキサンを含む) と工程 1-1 と同様にして得られた同化合物 (10.2 g ; 12 重量%の n-ヘキサンを含む) との混合物のエチレングリコール (69 mL) 溶液に、室温でブチルビニルエーテル (19.77 mL)、トリエチルアミン (10.65 mL)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1.271 g) 及び酢酸パラジウム (I) (0.257 g) を加えた。この反応混合液をアルゴン雰囲気下、110℃で19時間攪拌した。この反応混合液を室温まで冷却した。この反応混合液に水と n-ヘキサンを加えた。この混合液をセライトを通してろ過した。このろ液を n-ヘキサンで2回抽出した。得られた有機層を合わせて水で2回、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、140 mmHgの減圧下、35℃で濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0から95/5) で精製することにより、表題化合物 (6.39 g ; 15 重量%の n-ヘキサンを含む) を44%の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.69-1.76 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 4.39 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H).

[0120] (工程 1-3) 1-(3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) フェニル) エタン-1-オンの製造

[化35]

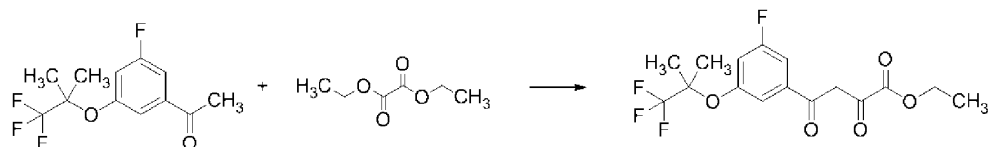


工程 1-2 で得られた 1-(1-ブトキシビニル)-3-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)ベンゼン (6.39 g; 15 重量%の n-ヘキサンを含む) の THF (25 mL) 溶液に、0℃で 2 N 塩酸 (12.71 mL) を加えた。この反応混合液を室温で 1 時間 10 分攪拌した。この反応混合液に氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を 12 にした。この混合液を n-ヘキサンで 2 回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、120 mmHg の減圧下、35℃で濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 98/2 から 85/15) で精製することにより、表題化合物 (4.09 g; 6 重量%の n-ヘキサンを含む) を 86% の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.47 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 7.32 (dt, 1H, J = 9.7, 2.3 Hz), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H).

[0121] (工程 1-4) エチル 4-(3-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2,4-ジオキソブタノエートの製造

[化36]



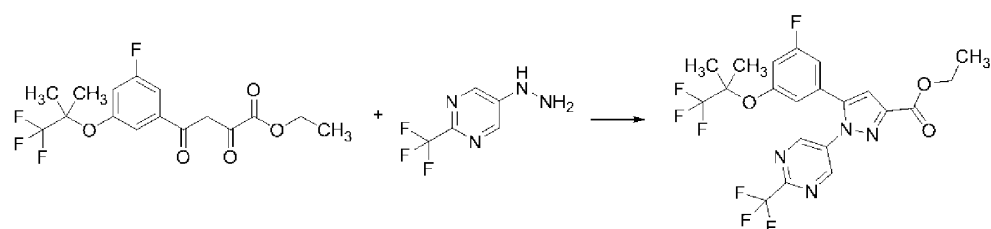
工程 1-3 で得られた 1-(3-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)エタン-1-オン (4.09 g; 6 重量%の n-ヘキサンを含む) の THF (38.4 mL)

L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジエチル (2.171 mL) を加えた。この混合液に 0℃ でリチウム *tert*-ブトキシド (1.396 g) を加えた。この反応混合液を 0℃ で 3 時間 10 分攪拌した。この反応混合液に氷冷下、1 N 塩酸を加え、pH を 1 にした。この混合液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮することで、表題化合物 (5.53 g ; 4 重量%のシュウ酸ジエチル及び 6 重量%の酢酸エチルを含む) を 94 % の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.50 (s, 6H), 4.42 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01 (dt, 1H, J = 9.3, 2.2 Hz), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.48 (dt, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 15.02 (br s, 1H).

[0122] (工程 1 – 5) エチル 5 – (3 – フルオロ – 5 – ((1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – メチルプロパン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1 – ((トリフルオロメチル) ピリミジン – 5 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキシレートの製造

[化37]



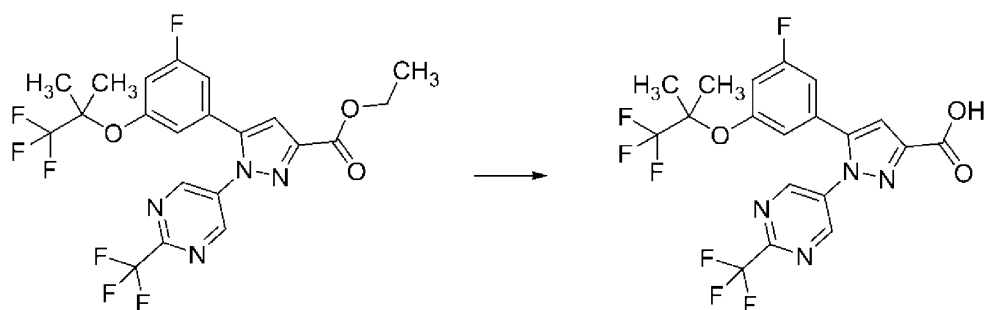
工程 1 – 4 で得られたエチル 4 – (3 – フルオロ – 5 – ((1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – メチルプロパン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 2, 4 – ジオキソブタノエート (500 mg ; 4 重量%のシュウ酸ジエチル及び 6 重量%の酢酸エチルを含む) の酢酸 (2.25 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、工程 B – 1 で得られた 5 – ヒドラジンイル – 2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン (242 mg) を室温で加えた。この反応混合液を 100℃ で 21 時間 30 分攪拌した。この反応混合液を室温で週末にかけて静置した。この反応混合液を濃縮した。酢酸をトルエンで 3 回共沸除去した。こ

の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝75／25から0／100）で精製することにより、表題化合物の粗精製物を得た。この粗精製物に室温でn-ヘキサン／酢酸エチル（20／1）混合液を加えた。この懸濁液を室温で攪拌した。この懸濁液より固体をろ取り、n-ヘキサン／酢酸エチル（20／1）混合液で洗浄した。得られた固体を室温で減圧乾燥することで、表題化合物（541 mg）を86％の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.29 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.83–6.84 (m, 1H), 7.13 (dt, 1H, $J = 10.0, 2.3$ Hz), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 9.12 (s, 2H).

[0123]（工程1-6）5-（3-フルオロ-5-（（1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）フェニル）-1-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の製造

[化38]



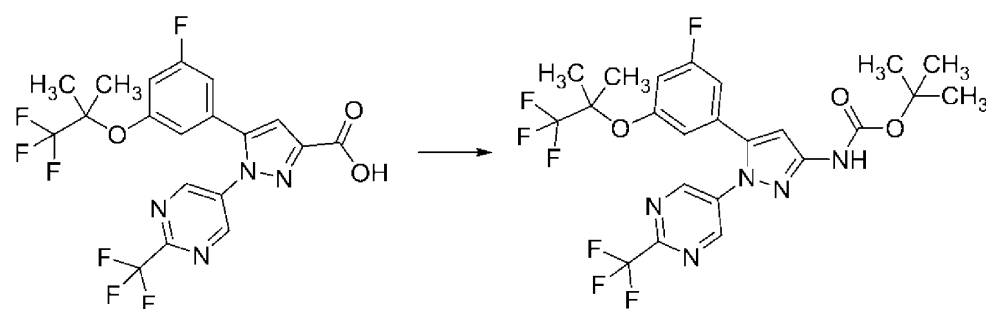
工程1-5で得られたエチル 5-（3-フルオロ-5-（（1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）フェニル）-1-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（541 mg）のTHF（1.623 mL）／メタノール（3.246 mL）溶液に、室温で2 N水酸化ナトリウム水溶液（1.068 mL）を加えた。この反応混合液に室温でメタノール（4 mL）を加えた。この反応混合液を室温で25時間30分攪拌した。この反応混合

液に氷冷下、1 N塩酸を加え、pHを1にした。この混合液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮することで、表題化合物（504 mg）を99%の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.29 (s, 6H), 6.84 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 9.10 (s, 2H), 13.35 (br s, 1H).

[0124] (工程1-7) tert-ブチル (5-(3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメートの製造

[化39]

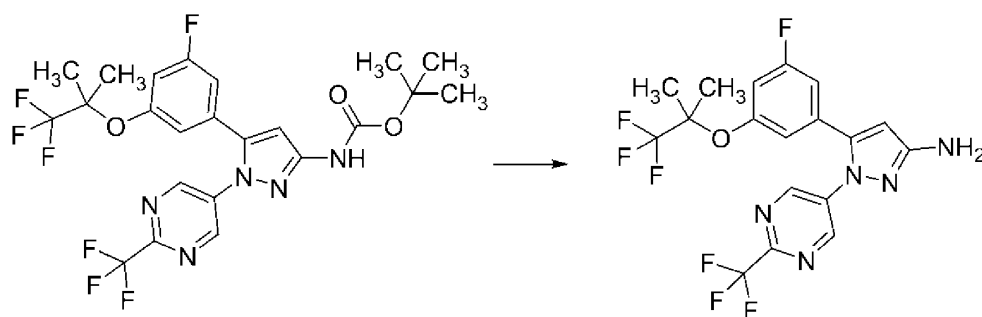


工程1-6で得られた5-(3-フルオロ-5-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(495 mg)のトルエン(4.95 mL)混合液に、アルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン(0.346 mL)とジフェニルリン酸アジド(0.267 mL)を加えた。この反応混合液を室温で1時間攪拌した。この反応混合液に室温でtert-ブタノール(4.26 mL)を加えた。この反応混合液を100℃で27時間15分攪拌した。この反応混合液を濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=99/1から50/50)で精製することにより、表題化合物(315 mg)を55%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.32 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 6.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09–7.14 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 8.90 (s, 2H), 10.18 (br s, 1H).

[0125] (工程 1 – 8) 5 – (3 – フルオロ – 5 – ((1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – メチルプロパン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 5 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – アミンの製造

[化40]



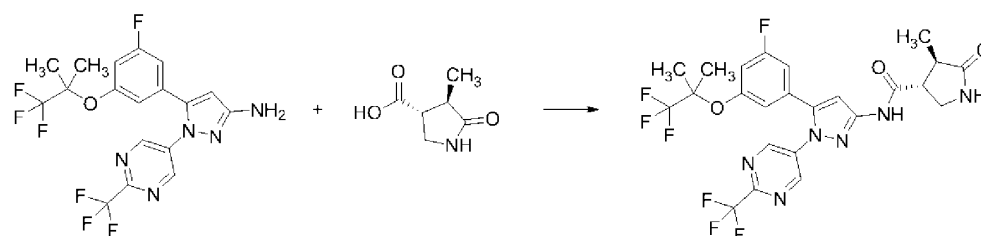
工程 1 – 7 で得られた *tert* – ブチル (5 – (3 – フルオロ – 5 – ((1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – メチルプロパン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 5 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル) カルバメート (315 mg) に、アルゴン雰囲気下、0℃で4 N 塩酸 / 1, 4 – ジオキサン溶液 (1.575 mL) を加えた。この反応混合液を0℃で10分間攪拌し、室温で27時間40分攪拌した。この反応混合液を濃縮した。この残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n* – ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 から 50 / 50) で精製することにより、固体を得た。この固体に室温で *n* – ヘキサン / 酢酸エチル (10 / 1) 混合液を加えた。この懸濁液を室温で攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、*n* – ヘキサン / 酢酸エチル (10 / 1) 混合液で洗浄した。得られた固体を室温で減圧乾燥することで、表題

化合物 (224 mg) を 87% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1.34 (s, 6H), 5.50 (br s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.82–6.85 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H, $J = 10.1, 2.3$ Hz), 7.21–7.26 (m, 1H), 8.76 (s, 2H).

[0126] (工程 1–9) (3R, 4R)–N–(5–(3–フルオロ–5–((1, 1, 1–トリフルオロ–2–メチルプロパン–2–イル) オキシ) フェニル)–1–(2–(トリフルオロメチル) ピリミジン–5–イル)–1H–ピラゾール–3–イル)–4–メチル–5–オキソピロリジン–3–カルボキサミドの製造

[化41]



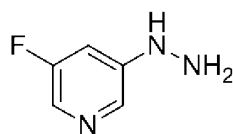
工程 1–8 で得られた 5–(3–フルオロ–5–((1, 1, 1–トリフルオロ–2–メチルプロパン–2–イル) オキシ) フェニル)–1–(2–(トリフルオロメチル) ピリミジン–5–イル)–1H–ピラゾール–3–アミン (60 mg) と工程 A–6 と同様にして得られた (3R, 4R)–4–メチル–5–オキソピロリジン–3–カルボン酸 (21.0 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (28.2 mg) を加えた。この反応混合液を室温で 29 時間攪拌した。この反応混合液を濃縮した。この残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を 1 N 塩酸で 2 回、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 50/1) で精製することにより、表題化合物 (69 mg; 4 重量% の酢酸エチル及び 1 重量% の *n*–ヘキサンを含む) を 86% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.09 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.32 (s, 6H), 2.50–2.59 (m, 1H), 3.03–3.11 (m, 1H), 3.20–3.27 (m, 1H), 3.43–3.50 (m, 1H), 6.85–6.87 (m, 1H), 7.13 (dt, 1H, $J = 9.9, 2.3$ Hz), 7.17 (s, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 11.20 (br s, 1H).

MS ($M+H$) 575, MS ($M-H$) 573

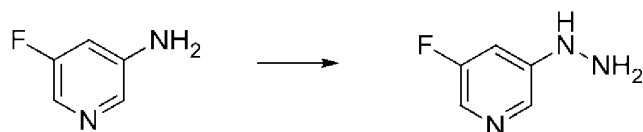
[0127] [参考例C] 3-ヒドラジンイル-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの製造

[化42]



[0128] (工程C-1) 3-フルオロ-5-ヒドラジンイルピリジンの製造

[化43]



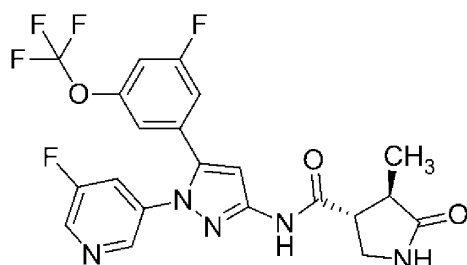
5-フルオロピリジン-3-アミン (1.5 g) の6 N塩酸 (15 mL) 溶液に、0℃で亜硝酸ナトリウム (0.923 g) の水 (7.5 mL) 溶液を2分間かけて滴下した。この反応混合液を0℃で1時間7分攪拌した。この反応混合液に、0℃で塩化すず (I) (6.34 g) の6 N塩酸 (15 mL) 懸濁液を3分間かけて滴下した。この反応混合液を0℃で30分間、室温で23時間攪拌した。この反応混合液に、0℃で8 N水酸化ナトリウム水溶液 (約34 mL) を滴下した。この混合液を0℃で攪拌した。この混合液を酢酸エチルで8回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣に室温でメチル tert-ブチルエーテル (6 mL) / n-ヘキサン (36 mL) 混合液を加えた。この懸濁液を室温で攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、n-ヘキサンで洗浄した。この固体を60℃で減圧乾燥することで表題化合物 (9

65.8 mg) を 57% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.64 (br s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 6.99 (dt, 1H, $J = 10.8, 2.5$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.97–7.99 (m, 1H).

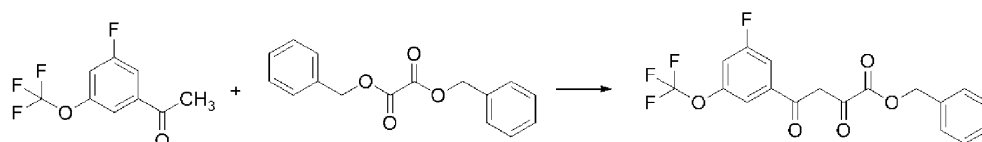
[0129] [実施例 2] (3R, 4R) - N - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドの合成

[化 44]



[0130] (工程 2 - 1) ベンジル 4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノエートの製造

[化 45]

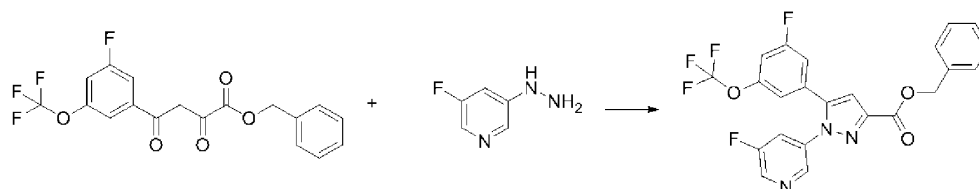


アルゴン雰囲気下、1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタン - 1 - オン (5 g) とシュウ酸ジベンジル (6.69 g) の THF (50 mL) 溶液に、氷冷下、リチウム *tert* - ブトキシド (1.982 g) を加えた。この反応混合液を氷冷下、1 時間攪拌した。この反応混合液に氷冷下、2 N 塩酸 (12.5 mL)、酢酸エチル及び水を加えた。この混合液を分層した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮することで、表題化合物の粗精製物 (11.7 g) を得た。

[0131] (工程 2 - 2) ベンジル 5 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)

シ) フェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの製造

[化46]

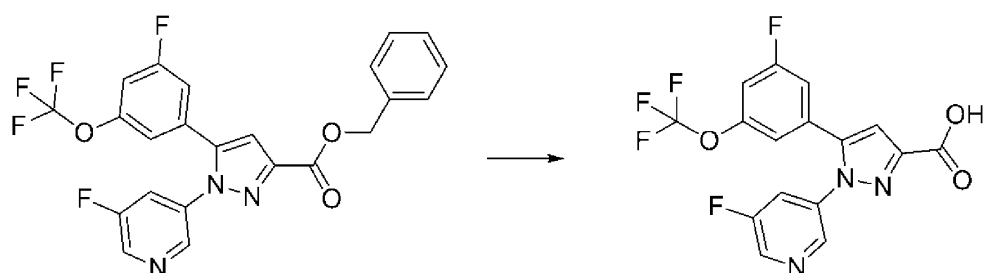


工程 2 - 1 で得られたベンジル 4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノエートの粗精製物 (800 mg) の酢酸 (6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、工程 C - 1 で得られた 3 - フルオロ - 5 - ヒドラジンイルピリジン (218 mg) を室温で加えた。この反応混合液を 100℃ で 19 時間 42 分攪拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。この残渣にトルエンを加え、濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 から 69 / 31) で精製することにより、表題化合物 (589.5 mg) を 2 工程で 79% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.44 (s, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.93 (ddd, 1H, $J = 8.4, 2.3, 1.6$ Hz), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.60 (ddd, 1H, $J = 8.6, 2.5, 1.8$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz).

[0132] (工程 2 - 3) 5 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の製造

[化47]

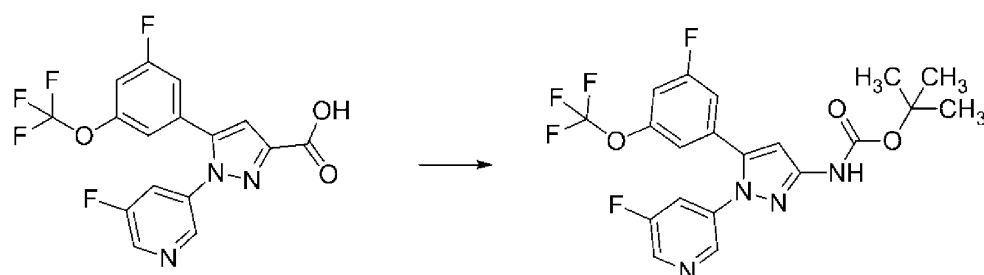


工程 2-2 で得られたベンジル 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (589.5 mg) の酢酸エチル (5.90 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で 5 重量%パラジウム炭素 (88 mg) を加えた。この反応混合液を 1 気圧水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。窒素雰囲気下にした後、この反応液中のパラジウム炭素をセライトを通してろ去した。使用したセライトを酢酸エチル/メタノール (9/1) 混合液で洗浄した。得られたろ液を合わせて濃縮した。この残渣にトルエンを加え、濃縮した。この残渣を室温で減圧乾燥することで、表題化合物 (425.9 mg) を 89% の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.06-7.09 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (ddd, 1H, J = 9.2, 2.4, 1.5 Hz), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.96 (ddd, 1H, J = 9.2, 2.5, 2.1 Hz), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 13.23 (br s, 1H).

[0133] (工程 2-4) tert-ブチル (5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメートの製造

[化48]

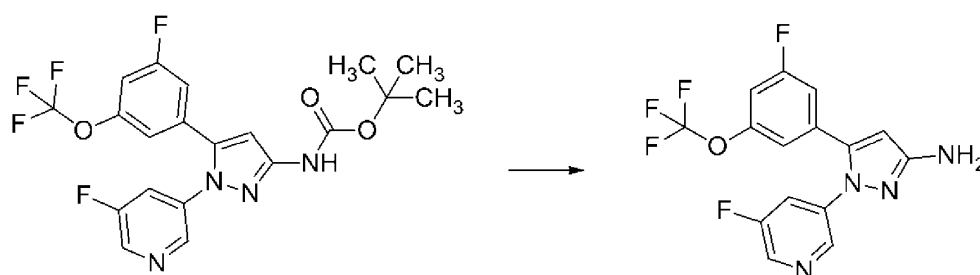


工程 2-3 で得られた 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (425.9 mg) と triethylamine (0.370 mL) の *tert*-ブタノール (4.26 mL) / トルエン (8.52 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジフェニルリン酸アジド (0.286 mL) を加えた。この反応混合液を 110℃ で 14 時間 50 分撹拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。この残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣に室温で *n*-ヘキサン / 酢酸エチル (1 / 1) 混合液を加えた。この懸濁液を室温で撹拌した。不溶物をろ取り、*n*-ヘキサン / 酢酸エチル (1 / 1) 混合液で洗浄した。得られたろ液を合わせて濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 から 69 / 31) で精製することにより、表題化合物 (207.4 mg) を 41% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.48 (s, 9H), 6.90 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.40 (d dd, 1H, $J = 9.1, 2.4, 1.5$ Hz), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H, $J = 9.5, 2.5, 2.1$ Hz), 8.32–8.34 (m, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 10.05 (br s, 1H).

[0134] (工程 2-5) 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-アミンの製造

[化49]

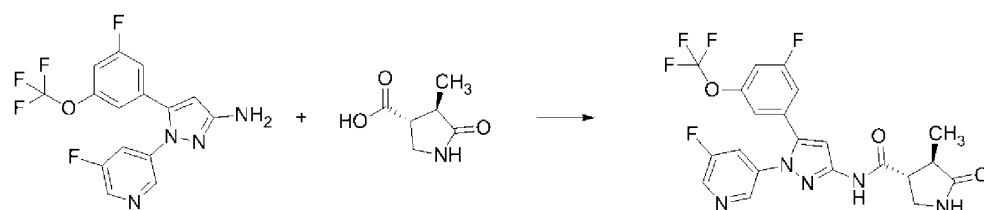


工程２－４で得られた *tert*-ブチル（５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－フルオロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバメート（２０７．４ｍｇ）に、アルゴン雰囲気下、室温でトリフルオロ酢酸（２．０７ｍＬ）を加えた。この反応混合液を室温で２２時間４０分撹拌した。この反応混合液に０℃で水を加えた。この混合液に０℃で８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（約３．３６ｍＬ）を滴下した。この混合液に０℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。この混合液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝６４／３６から４３／５７）で精製することにより、固体を得た。この固体に室温で*n*-ヘキサンを加えた。この懸濁液を室温で撹拌した。この懸濁液より固体をろ取り、*n*-ヘキサンで洗浄した。得られた固体を６０℃で減圧乾燥することで、表題化合物（１００．０ｍｇ；０．２１重量％の酢酸エチルを含む）を６２％の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (br s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.93 (ddd, 1H, J = 8.6, 2.3, 1.4 Hz), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.43 (dt, 1H, J = 9.2, 2.5 Hz), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 2.5 Hz).

[0135]（工程２－６）（（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－フルオロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドの製造

[化50]



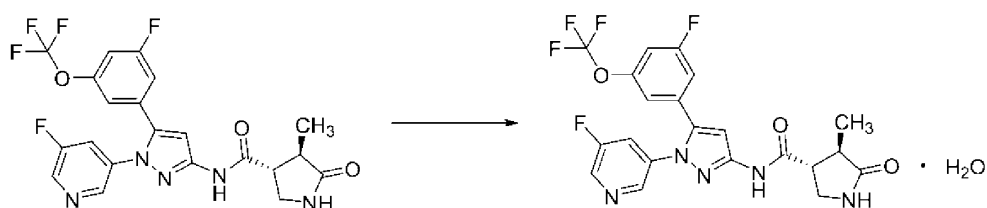
工程2-5で得られた5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン(38mg; 0.21重量%の酢酸エチルを含む)と工程A-6と同様にして得られた(3R, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(18.3mg)のピリジン(0.380mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でWSC・HCl(24.5mg)を加えた。この反応混合液を室温で2時間54分撹拌した。この反応混合液に室温で工程A-6と同様にして得られた(3R, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(18mg)とWSC・HCl(25mg)を加えた。この反応混合液を室温で終夜撹拌した。この反応混合液に室温で10重量%のクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=97/3)で精製することにより、表題化合物を得た。この表題化合物に室温でn-ヘキサン/酢酸エチルの混合液を加えた。この懸濁液を室温で撹拌した。この懸濁液より固体をろ取し、n-ヘキサンで洗浄した。得られた固体を70℃で減圧乾燥することで、表題化合物(46.6mg; 3.5重量%のn-ヘキサンを含む)を87%の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 2.49-2.59 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H, J = 9.2, 2.3, 1.4 Hz), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.77 (ddd, 1H, J = 9.7, 2.5, 2.1 Hz), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 11.10 (br s, 1H).

MS (M+H) 482, MS (M-H) 480

[0136] (工程 2-7) ((3R, 4R)-N-(5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドの1水和物の製造

[化51]



((3R, 4R)-N-(5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (200 mg) にエタノール (0.6 mL) を加え、60℃で加熱して溶液とした。この溶液を室温まで冷却した。この溶液に、室温で水 (1.2 mL) を滴下し、4時間攪拌した。析出した固体をろ取し、エタノール/水 (= 1/2) 混合液で洗浄した。得られた固体を40℃で減圧乾燥することにより、表題化合物 (192 mg) を92%の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.48-2.60 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H, J = 9.2, 2.3, 1.4 Hz), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.77 (ddd, 1H, J = 9.6, 2.3, 2.1 Hz), 8.36-8.40 (m, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 11.11 (br s, 1H).

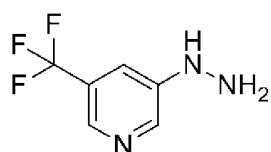
元素分析

計算値: C 50.51wt%, H 3.63wt%, N 14.02wt%

実測値: C 50.61wt%, H 3.46wt%, N 13.95wt%

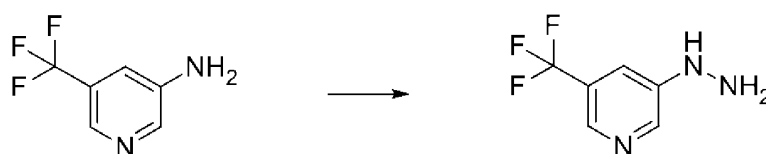
[0137] [参考例D] 3-ヒドラジンイル-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの製造

[化52]



[0138] (工程D-1) 3-ヒドラジンイル-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの製造

[化53]



5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (3 g) の6 N塩酸 (30 mL) 溶液に、0℃で亜硝酸ナトリウム (1.277 g) の水 (15 mL) 溶液を2分間かけて滴下した。この反応混合液を0℃で1時間攪拌した。この反応混合液に、0℃で塩化すず (I) (8.77 g) の6 N塩酸 (30 mL) 懸濁液を3分間かけて滴下した。この反応混合液を0℃で28分間、室温で20時間9分攪拌した。この反応混合液に、0℃で8 N水酸化ナトリウム水溶液 (約68 mL) を滴下した。この混合液を0℃で攪拌した。この混合液を酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣に、別途本工程と同様にして合成した表題化合物の種晶を加えた。この混合物に室温でジイソプロピルエーテル (2 mL) / n-ヘキサン (30 mL) 混合液を加えた。この懸濁液を室温で攪拌した。この懸濁液より固体をろ取し、n-ヘキサンで洗浄した。この固体を室温で減圧乾燥することで表題化合物 (2.8464 g) を87%の収率で得た。

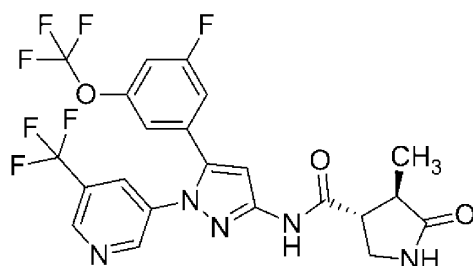
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (br s, 2H), 5.49 (br s, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 2.8 Hz).

[0139] 工程D-1において用いる表題化合物の種晶は、工程D-1と同様の反応を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:

n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1) で精製することにより得た。

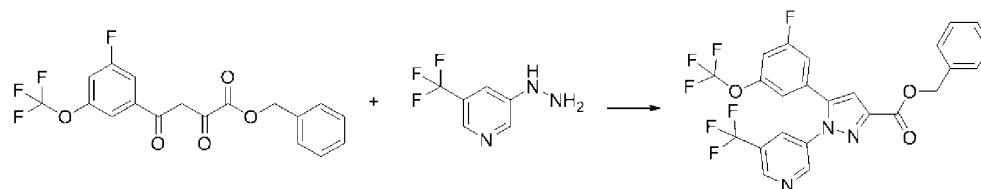
[0140] [実施例3] ((3R, 4R)-N-(5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドの合成

[化54]



[0141] (工程3-1) ベンジル 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの製造

[化55]



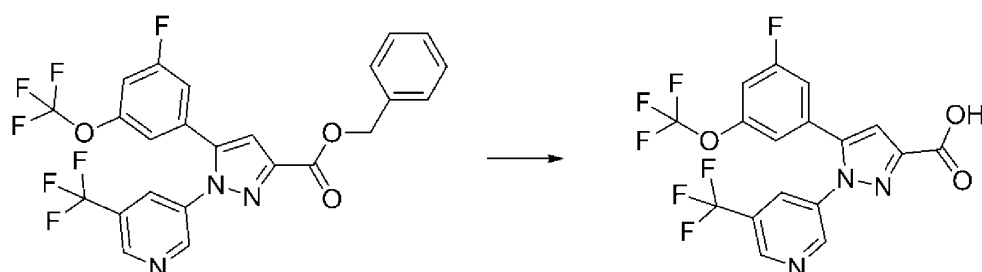
工程2-1で得られたベンジル 4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2, 4-ジオキソブタノエートの粗精製物(800mg)の酢酸(6mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、工程D-1で得られた3-ヒドラジンイル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(304mg)を室温で加えた。この反応混合液を100℃で22時間30分撹拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。この残渣にトルエンを加え、濃縮した。この操作を再度行った。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝97／3から70／30)で精製することにより、表題化合物(640mg)を2工程で78%の収

率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.45 (s, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.94 (ddd, 1H, $J = 8.3, 2.3, 1.6$ Hz), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.69 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 8.88-8.92 (m, 1H).

[0142] (工程3-2) 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の製造

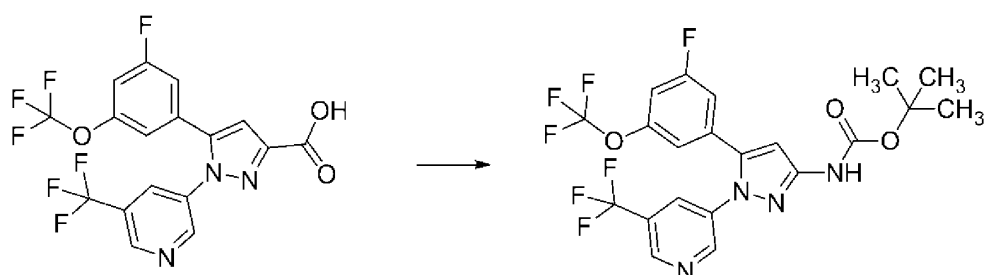
[化56]



工程3-1で得られたベンジル 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (640 mg) の酢酸エチル (6.4 mL) 溶液に、室温で5重量%パラジウム炭素 (32 mg) を加えた。この反応混合液を1気圧水素雰囲気下、2時間攪拌した。窒素雰囲気下にした後、この反応混合液にTHFを加えた。この反応液中のパラジウム炭素をセライトを通してろ去した。使用したセライトをTHFで洗浄した。得られたろ液を合わせて濃縮した。この残渣にn-ヘキサンを加え、濃縮した。この作業を再度行った。この残渣を室温で減圧乾燥することで、表題化合物 (525 mg) の粗精製物を得た。

[0143] (工程3-3) tert-ブチル 5-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル) カルバメートの製造

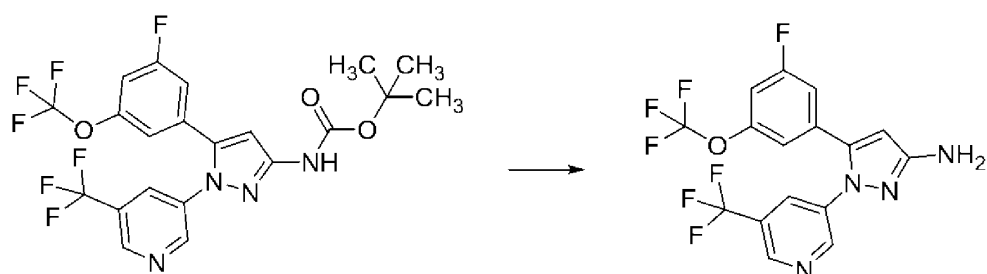
[化57]



工程３－２で得られた５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の粗精製物（５２５ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４０３ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブタノール（５ｍＬ）／トルエン（１０ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジフェニルリン酸アジド（０．３１１ｍＬ）を加えた。この反応混合液を１００℃で１６時間撹拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９７／３から７０／３０）で精製することにより、表題化合物（４２０ｍｇ）を２工程で６８％の収率で得た。表題化合物の生成は薄層クロマトグラフィーにより確認した（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１、Ｒｆ値：０．４６）。

[0144]（工程３－４）５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミンの製造

[化58]

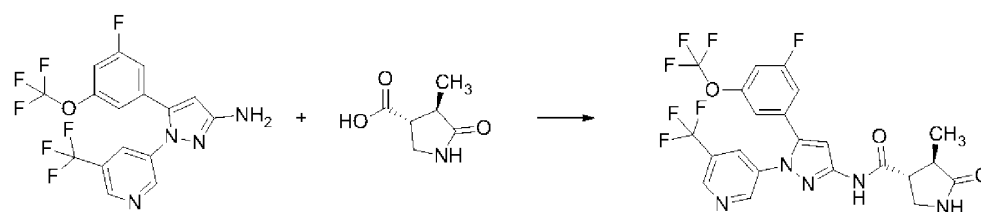


工程３－３で得られた *tert*-ブチル（５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１*H*－ピラゾール－３－イル）カルバメート（４２０ mg）に、室温でトリフルオロ酢酸（３ mL）を加えた。この反応混合液を室温で１時間３０分撹拌した。この反応混合液を濃縮した。この残渣にトルエンを加え、濃縮した。この作業を再度行った。この残渣に、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。この混合液を分層した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝９２／８から２０／８０）で精製することにより、表題化合物（３１３ mg）を９３％の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.92 (br s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.94 (ddd, 1H, J = 8.4, 2.2, 1.3 Hz), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.71-8.74 (m, 1H).

[0145]（工程３－５）（（３*R*，４*R*）－*N*－（５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１*H*－ピラゾール－３－イル）－４－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドの製造

[化59]



工程３－４で得られた５－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１*H*－ピラゾール－３－アミン（６０ mg）と工程Ａ－６と同様にして得られた（３*R*，４*R*）－４－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２３．３ mg）のピリジン（１ mL）溶液に、室温でWSC・HCl（３

1. 1 mg) を加えた。この反応混合液を室温で 15 時間 30 分攪拌した。この反応混合液に室温で水と酢酸エチルを加えた。この混合液を分層した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この残渣にトルエンを加え、濃縮した。この作業を再度行った。この残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（75 mg）を 96% の収率で得た。

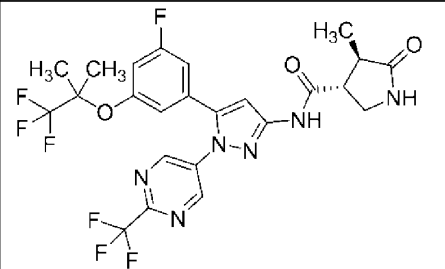
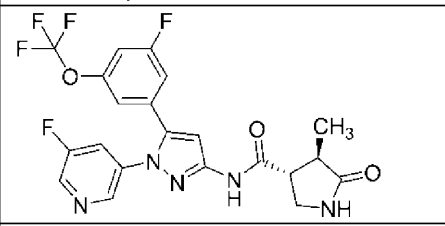
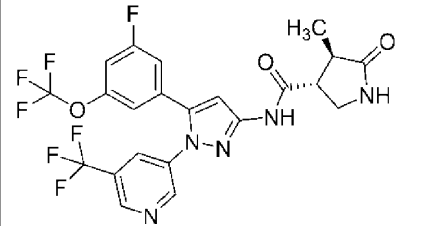
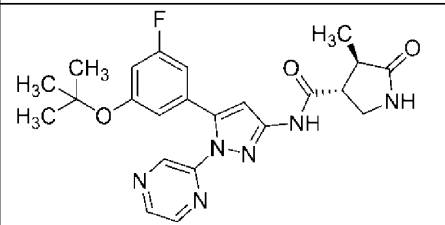
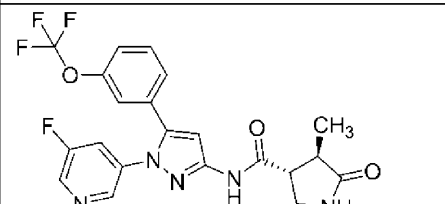
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.85–2.95 (m, 1H), 2.99–3.09 (m, 1H), 3.55–3.68 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.80–7.85 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.81–8.85 (m, 1H), 9.13 (br s, 1H).

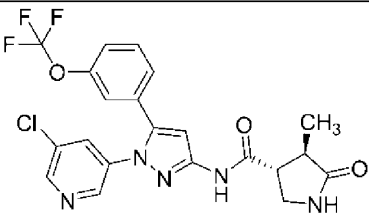
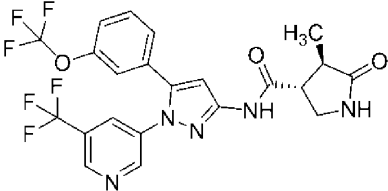
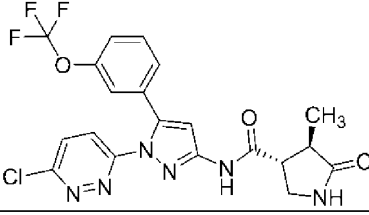
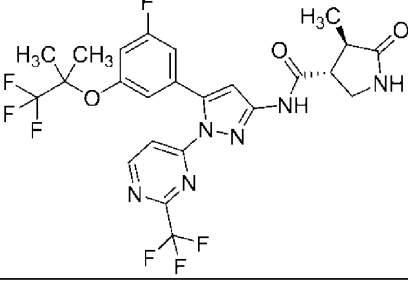
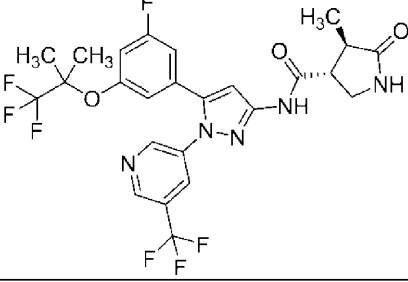
MS (M+H) 532, MS (M-H) 530

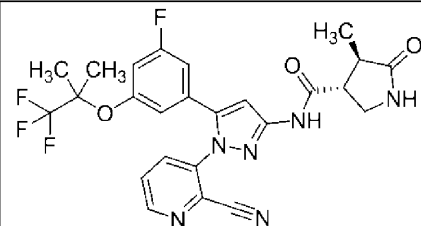
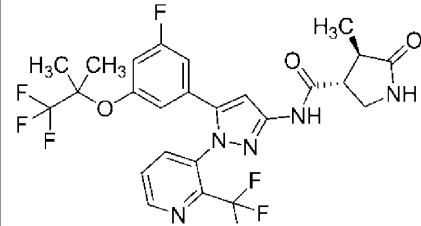
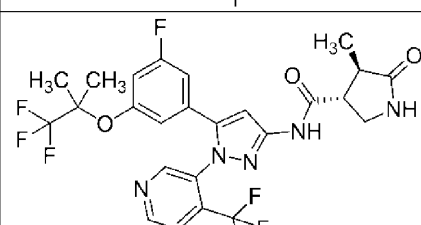
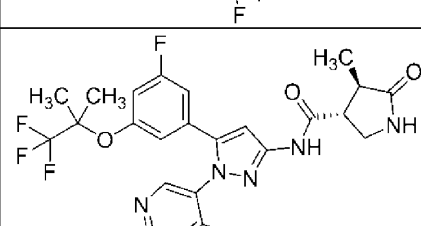
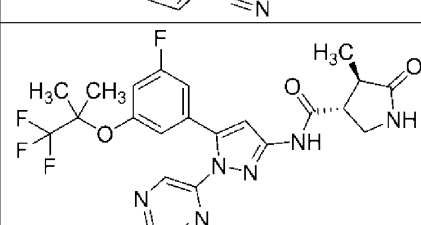
[0146] 上記一般製法及び製造例と同様の方法により、また必要に応じてその他の公知の方法を用いることにより、その他の実施例の化合物を得た。実施例 1 から 38 の化合物の構造式及び物性データを以下の表に示す。

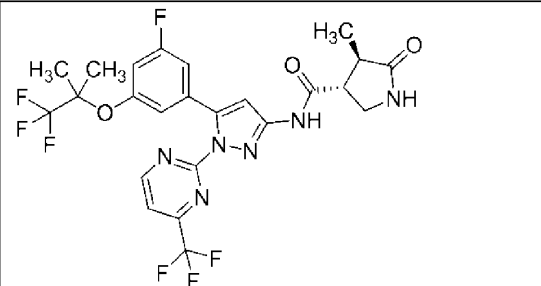
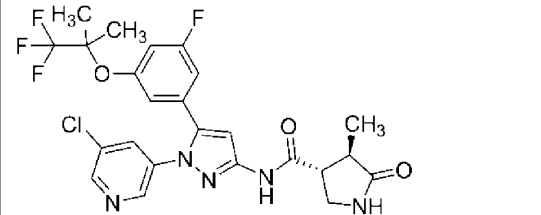
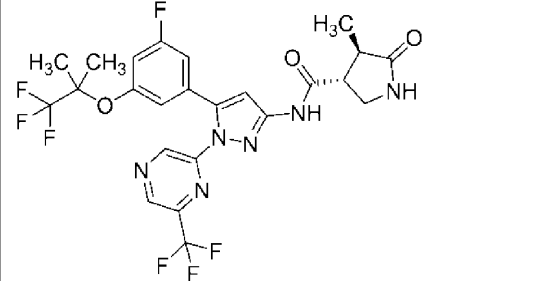
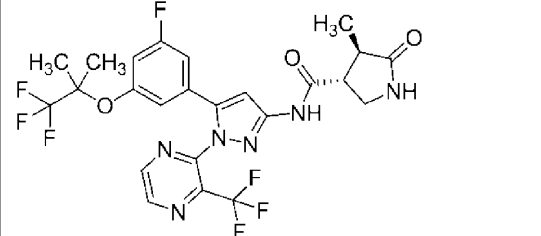
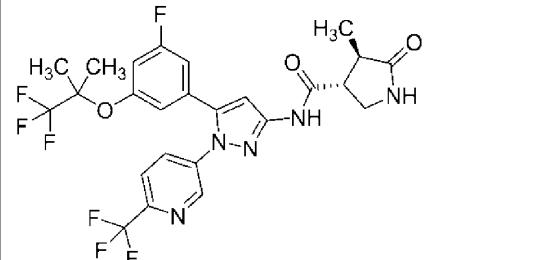
[0147]

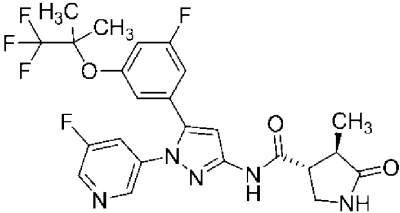
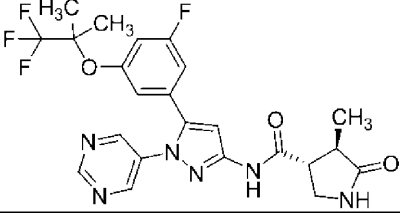
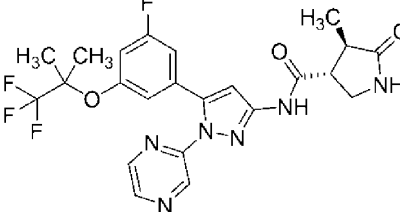
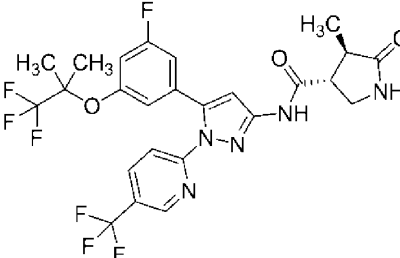
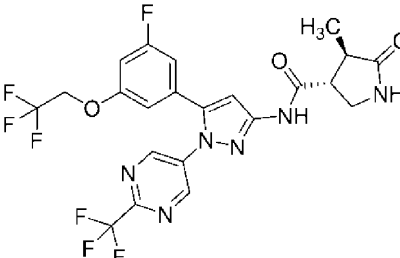
[表1]

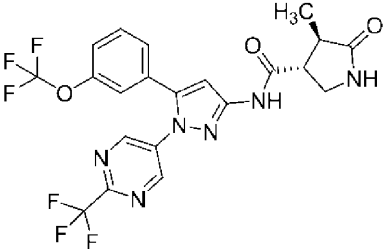
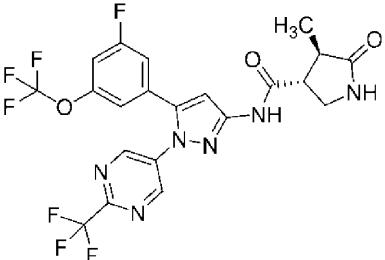
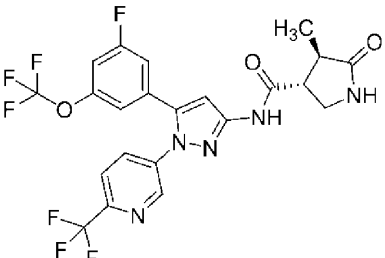
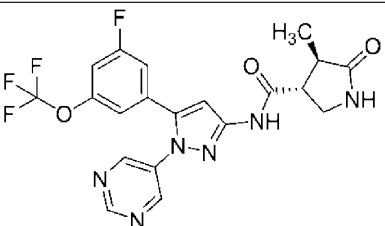
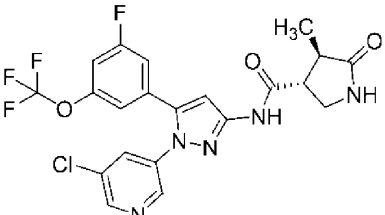
実施例	構造
1	
2	
3	
4	
5	

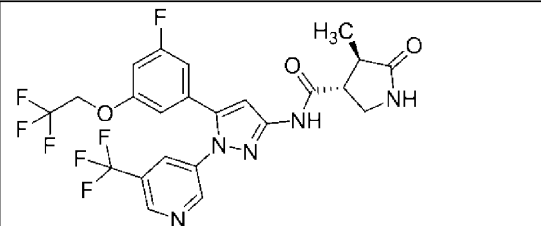
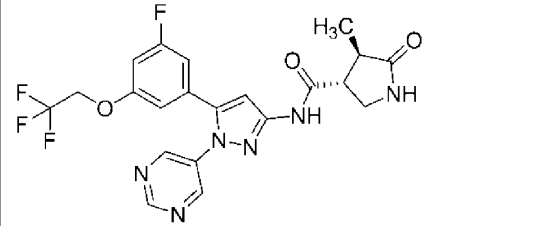
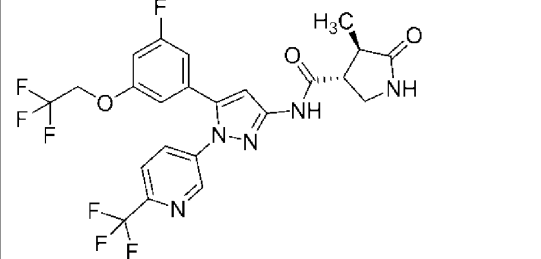
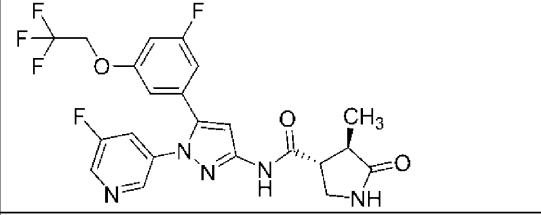
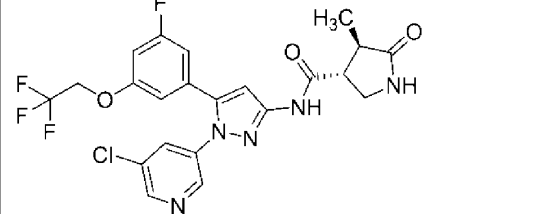
6	
7	
8	
9	
10	

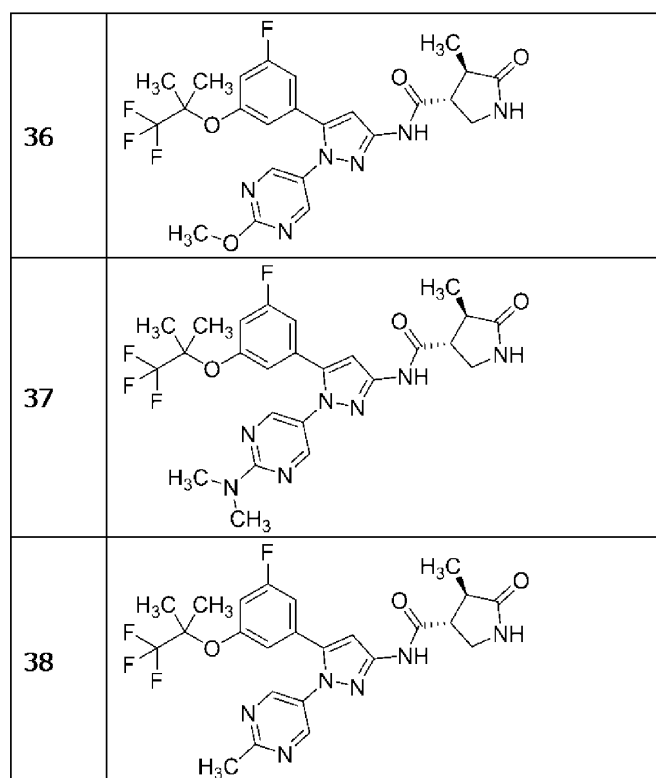
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	

21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	



[0148]

[表2]

実施例	¹ H-NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.32 (s, 6H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.13 (dt, 1H, J = 9.9, 2.3 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 11.20 (br s, 1H).	575	573
2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 2.49-2.59 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 9.2, 2.3, 1.4 Hz), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.77 (ddd, 1H, J = 9.7, 2.5, 2.1 Hz), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 11.10 (br s, 1H).	482	480
3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.81-8.85 (m, 1H), 9.13 (br s, 1H).	532	530
4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.20 (s, 9H), 2.52-2.57 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.66 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 6.86 (dt, 1H, J = 10.6, 2.3 Hz), 7.02 (dq, 1H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H, J = 2.5, 1.4 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.98 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 11.13 (s, 1H).	453	451

5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.05 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 9.6, 2.3 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 11.08 (s, 1H).	464	462
6	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.05 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.87 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 11.08 (s, 1H).	480	478
7	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 8.01 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.78 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.96 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 11.12 (s, 1H).	514	512
8	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.07 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 11.15 (s, 1H).	481	479

9	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.43 (d, 6H, J = 0.9 Hz), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.09 (q, 1H, J = 8.7 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.47 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H, J = 9.4, 2.2, 1.4 Hz), 7.69 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 9.05 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 11.28 (br s, 1H).	575	573
10	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.29 (s, 6H), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.05 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H, J = 9.0, 2.2, 1.4 Hz), 7.68 (br s, 1H), 8.10 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.96 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 11.10 (br s, 1H).	574	572
11	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.37 (s, 6H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.99 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.5, 8.5 Hz), 3.58-3.67 (m, 2H), 5.84 (br s, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.78 (dt, 1H, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.54-8.57 (br m, 1H), 8.73 (dd, 1H, J = 4.5, 1.5 Hz).	531	529
12	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (s, 6H), 1.33 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.83-2.99 (m, 2H), 3.52-3.64 (m, 2H), 6.01 (br s, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.71 (dt, 1H, J = 9.6, 2.3 Hz), 6.74-6.76 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.81 (dd, 1H, J = 4.5, 1.3 Hz).	574	572

13	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.21 (s, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.06 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 6.49-6.51 (m, 1H), 7.03 (dt, 1H, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.86 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 11.00 (br s, 1H).	574	572
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33-1.39 (m, 9H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 5.83 (br s, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.78 (dt, 1H, J = 9.6, 2.3 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.53 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 5.5 Hz).	531	529
15	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.38 (s, 6H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.08 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.47 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 6.96 (br s, 1H), 7.06 (dt, 1H, J = 10.2, 2.2 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.27 (dt, 1H, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.69 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 11.27 (br s, 1H).	575	573
16	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.04 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 6.96 (br s, 1H), 7.04 (dt, 1H, J = 10.1, 2.2 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H, J = 9.3, 1.8 Hz), 7.68 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 9.04 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 11.39 (br s, 1H).	575	573

17	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (ddd, 1H, J = 9.0, 2.3, 1.4 Hz), 7.67 (br s, 1H), 7.91 (dd, 1H, J = 2.1, 2.1 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 2.1, 0.5 Hz), 8.63 (dd, 1H, J = 2.1, 0.5 Hz), 11.06 (br s, 1H).	540	538
18	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.40 (d, 6H, J = 0.7 Hz), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.08 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.47 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.99 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.07 (dt, 1H, J = 10.0, 2.3 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.19 (ddd, 1H, J = 9.4, 2.4, 1.2 Hz), 7.69 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.25 (br s, 1H).	575	573
19	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.27 (s, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.08 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 8.4 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 6.51-6.53 (m, 1H), 7.05 (dt, 1H, J = 10.0, 2.3 Hz), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 8.97 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.05 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 11.03 (br s, 1H).	575	573

20	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.27 (s, 6H), 2.48-2.59 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 6.71 (br s, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 10.1, 2.3 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.93 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 11.13 (s, 1H).	574	572
21	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (ddd, 1H, J = 9.2, 2.3, 1.6 Hz), 7.67 (br s, 1H), 7.78 (ddd, 1H, J = 9.5, 2.7, 2.1 Hz), 8.35-8.37 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H, J = 2.7, 0.5 Hz), 11.07 (br s, 1H).	524	522
22	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.31 (s, 6H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 9.9, 2.3, 2.2 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.18 (ddd, 1H, J = 9.1, 2.3, 1.5 Hz), 7.68 (br s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 11.11 (br s, 1H).	507	505

23	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.33 (s, 6H), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.01 (dt, 1H, J = 10.1, 2.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.99 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 11.13 (br s, 1H).	507	505
24	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.33 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.04 (dt, 1H, J = 10.1, 2.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.21 (ddd, 1H, J = 9.0, 2.4, 1.2 Hz), 7.68 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.63 (dd, 1H, J = 1.6, 0.9 Hz), 11.14 (br s, 1H).	574	572
25	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.06 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 4.80 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.19 (br s, 1H).	547	545

26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.60-3.65 (m, 2H), 6.41 (br s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.77 (s, 2H), 8.98 (br s, 1H).	515	513
27	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.36 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.02 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.60-3.68 (m, 2H), 6.14 (br s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.80 (s, 2H).	533	531
28	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.49-2.59 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 9.4 Hz), 3.24 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.09 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.90 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 11.16 (br s, 1H).	532	530
29	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.16 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H).	465	463

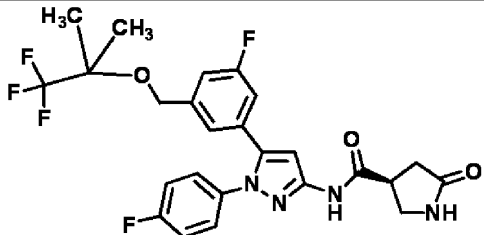
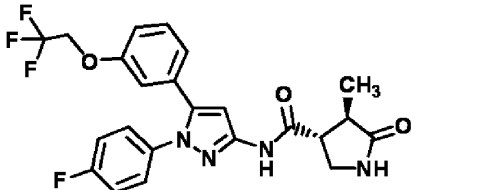
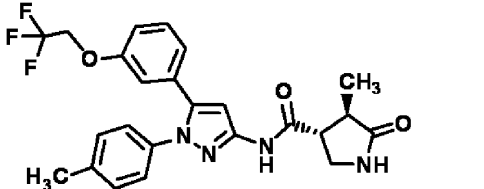
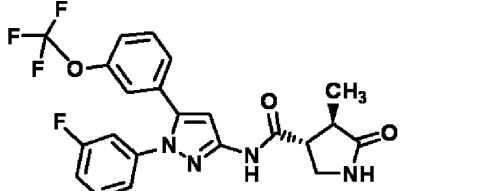
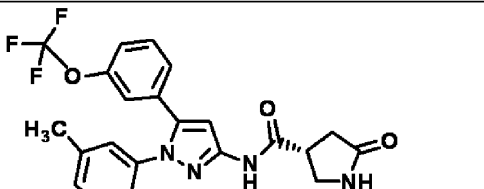
30	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.99 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.56-3.67 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.76 (br s, 1H).	498	496
31	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 4.79 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H), 8.93-8.94 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H).	546	544
32	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.05 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 4.82 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.88 (dt, 1H, J = 9.1, 1.7 Hz), 6.98 (br s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 11.11 (br s, 1H).	479	477

33	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.06 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.46 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 4.80 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.86 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 11.13 (br s, 1H).	546	544
34	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 4.82 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.81 (ddd, 1H, J = 9.1, 2.3, 1.2 Hz), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.73 (ddd, 1H, J = 9.6, 2.5, 2.3 Hz), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H, J = 2.5, 0.5 Hz), 11.07 (br s, 1H).	496	494
35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.31 (q, 2H, J = 7.9 Hz), 6.51 (br s, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.17 (br s, 1H).	512	510

36	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.31 (s, 6H), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.04 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.22 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.44 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 6.76 (br s, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.17 (dt, 1H, J = 8.9, 1.9 Hz), 7.68 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 11.05 (br s, 1H).	537	535
37	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.02 (ddd, 1H, J = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.13 (s, 6H), 3.22 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 6.72-6.73 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 8.31 (s, 2H), 10.98 (br s, 1H).	550	548
38	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.04 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 3.23 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 6.77 (br s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.18 (dt, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.68 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 11.09 (br s, 1H).	521	519

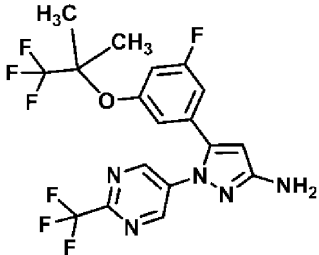
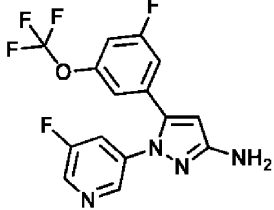
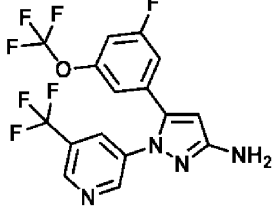
[0149] 下記表で表される化合物AからEを、国際公開第2013/031922号公報の記載に基づいて得た。

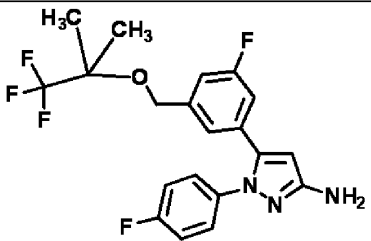
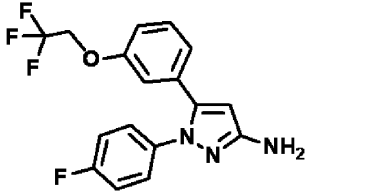
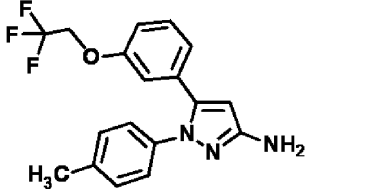
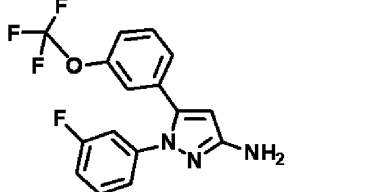
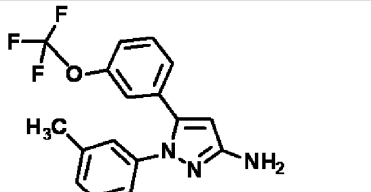
[表3]

化合物A	
化合物B	
化合物C	
化合物D	
化合物E	

[0150] 下記表で表される代謝物1から3（実施例1から3の化合物の代謝物）及び代謝物AからE（化合物AからEの代謝物）を各々、上記実施例1から3及び国際公開第2013/031922号公報の記載に基づいて得た。

[表4]

代謝物 1	
代謝物 2	
代謝物 3	

代謝物A	
代謝物B	
代謝物C	
代謝物D	
代謝物E	

[0151] [試験例 1]

被験化合物のSGLT1阻害活性 (IC_{50} 値) は、SGLT1によって輸送される α -メチル-D-グルコピラノシドのラベル体 (^{14}C -AMG) の細胞内取り込み量を基に算出した。

1) ヒトSGLT1発現プラスミドの構築

pCMV6-hSGLT1 (OriGene社) を鋳型とし、ベクター由来のKozac consensus配列の前にNheI認識切断配列を付加し、ヒトSGLT1のタンパク質翻訳領域の直後に終止コドンTAGとS

a l l 認識切断配列を付加した、ヒト S G L T 1 を含む DNA 断片を P C R (P o l y m e r a s e C h a i n R e a c t i o n) により増幅した。精製した DNA 断片を、制限酵素 N h e I と S a l I で消化した後、N h e I と X h o I で消化した p c D N A 3. 1 (+) と連結してヒト S G L T 1 発現プラスミド p c D N A - h S G L T 1 を構築した。ベクターに挿入したヒト S G L T 1 の塩基配列は、G e n B a n k 登録のヒト S G L T 1 配列 (A c c e s s i o n n u m b e r N M _ 0 0 0 3 4 3) のタンパク質翻訳領域と完全に一致し、また、ベクターとの接続部分の配列も想定どおりであった。

[0152] 2) ヒト S G L T 1 安定発現細胞株の樹立

ヒト S G L T 1 発現プラスミド p c D N A - h S G L T 1 をそれぞれ C H O - K 1 細胞に L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 (i n v i t r o g e n 社) を用いてトランスフェクションし、G 4 1 8 (ナカライテスク) 存在下で薬剤耐性細胞株を選抜した。得られた薬剤耐性細胞株から、細胞あたりの¹⁴C - A M G 取り込み量と、S G L T 阻害剤である p h l o r i z i n 添加時の¹⁴C - A M G 取り込み量の比 (S / B 比) が最も高い細胞株をヒト S G L T 1 安定発現細胞株として選抜した。

[0153] 3) S G L T 1 阻害活性の評価

ヒト S G L T 1 安定発現細胞株を B i o C o a t TM P o l y - D - L y s i n e 9 6 w e l l p l a t e w i t h L i d (B e c t o n , D i c k i n s o n a n d C o m p a n y 社) に 5×10^4 c e l l s / w e l l で播種し、37℃、5% C O ₂ で一晩培養した。培地を 100 μ L / w e l l の N a (-) b u f f e r (140mM c h o l i n e c h l o r i d e 、 2mM K C l 、 1mM M g C l ₂ 、 1mM C a C l ₂ 、 10mM H E P E S 、 5mM T r i s 、 p H 7. 4) に交換し 37℃、5% C O ₂ で 20 分間静置した。N a (-) b u f f e r を除去後、B S A を含む N a (+) b u f f e r (140mM N a C l 、 2mM K C l 、 1mM M g C l ₂ 、 1mM C a C l ₂ 、 10mM H E P E S 、 5mM T

tris、pH7.4)を用いて調製した被験化合物溶液を40 μ L/well添加した。更に、8kBqの ^{14} C-AMG及び2mM AMGを含むNa(+)bufferを40 μ L/well加えて混和した。ブランクには、BSAを含むNa(-)bufferを40 μ L/well添加し、更に8kBqの ^{14} C-AMG及び2mM AMGを含むNa(-)bufferを40 μ L/well加えて混和した。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で1時間静置した後、100 μ L/wellの氷冷したwash buffer(100mM AMG、140mM choline chloride、2mM KCl、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、10mM HEPES、5mM Tris、pH7.4)で細胞を2回洗浄して反応を停止した。50 μ L/wellの0.2N NaOH水溶液を添加して細胞ライセートを調製した。 ^{14} C-AMGの取り込み能評価には、MicroScint-40(Perkin-Elmer社)を100 μ L/well分注したOptiPlate 96(Perkin-Elmer社)に細胞ライセートを全量移し、TOPCOUNT NXT(Perkin-Elmer社)で ^{14} CのCPMを測定した。

各処置をしたウェルのCPMの平均値からブランクウェルのCPMの平均値を差し引いた値をデータとした。被験化合物の各濃度の阻害率は、以下の式から算出した：

$$[(A - B) / A] \times 100$$

(式中、Aは溶媒対照のデータ、Bは被験化合物処置のデータを示す)

被験化合物のIC₅₀値(50%阻害濃度)は、阻害率が50%を挟む2点の濃度とその阻害率から算出した。実施例化合物についての結果を以下の表に示す。

[0154]

[表5]

実施例	hSGLT1 IC ₅₀ (μM)	実施例	hSGLT1 IC ₅₀ (μM)
1	0.0019	20	0.0012
2	0.014	21	0.0012
3	0.0086	22	0.0034
4	0.023	23	0.011
5	0.022	24	0.0053
6	0.009	25	0.0057
7	0.017	26	0.047
8	0.3 μMで45%阻害	27	0.03
9	0.073	28	0.0072
10	0.0012	29	0.052
11	0.0084	30	0.0027
12	0.0043	31	0.0057
13	0.0029	32	0.069
14	0.0037	33	0.0059
15	0.0061	34	0.0098
16	0.083	35	0.0046
17	0.0013	36	0.0019
18	0.029	37	0.00098
19	0.029	38	0.004

[0155] [試験例2]

Ame s試験（復帰突然変異試験）

代謝物1から3及び代謝物AからEを以下のとおり試験した。本試験の目的は、各代謝物について、ネズミチフス菌（TA98、TA1537、TA100及びTA1535）及び大腸菌（WP2uvrA）の標準菌株においてラット肝代謝活性化系（S9 mix）の存在下又は非存在下における復帰突然変異誘発能の有無を評価することである。

本試験では溶媒としてジメチルスルホキシド（DMSO，100 μL／プレート）を用いた。

S9 mixの存在下又は非存在下にてプレインキュベーション法を用いて試験を行った。S9 mix非存在下での試験では、リン酸ナトリウム緩

衝液 (pH 7.4) を加えた。

S9 mix 0.5 mL 又は 0.1 mol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) 0.5 mL 及び菌培養液 0.1 mL を、陰性対照物質 (DM SO のみ) 0.1 mL、代謝物又は陽性対照物質を含む試験管に加えた。この混合物を 37℃ にて 20 分間振盪しながらプレインキュベーションした。プレインキュベーション後、上層寒天 2 mL を加え、混合物をボルテックスミキサーで混合し、プレート上に播種した。各処理あたり 2 つのプレートを用いた。各プレートを 37 ± 1℃ にて 48 時間以上インキュベーションし、復帰突然変異コロニーを計数した。次いで、各処理プレートあたりの復帰突然変異コロニーの平均数を算出した。被験物質の抗菌作用による生育阻害及び被験物質の析出の有無を、肉眼又は実体顕微鏡で観察した。平均復帰突然変異コロニー数が 1 以上の用量で陰性対照の 2 倍を超える用量依存的増加を示した場合、結果を陽性と判断した。統計的比較を用いずに、平均値に基づき評価した。

[0156] 本試験の結果を以下の表に示す (表 1-1 から 3-2 及び表 A-1 から E-2)。結果として、代謝物 1 から 3 は試験菌株のいずれにおいても復帰突然変異誘発能を示さなかったのに対し、代謝物 A から E は S9 mix 存在下及び／又は非存在下で少なくとも一つの試験菌株が復帰突然変異誘発能を示した。具体的には下記に説明する。

代謝物 A は S9 mix 存在下での TA98 及び TA1537 の試験菌株で復帰突然変異誘発能を示した。

代謝物 B は S9 mix 存在下での TA98、TA1537、TA100 及び TA1535 の試験菌株、並びに S9 mix 非存在下での TA1537 の試験菌株で復帰突然変異誘発能を示した。

代謝物 C は S9 mix 存在下での TA98、TA1537 及び TA100 の試験菌株、並びに S9 mix 非存在下での WP2uvrA の試験菌株で復帰突然変異誘発能を示した。

代謝物 D は S9 mix 存在下での TA100 の試験菌株、並びに S9

m i x 非存在下での T A 1 5 3 5 の試験菌株で復帰突然変異誘発能を示した

。

代謝物 E は S 9 m i x 存在下での T A 9 8、T A 1 5 3 7 及び T A 1 0
0 の試験菌株で復帰突然変異誘発能を示した。

[0157]

[表6]

表1-1.											
被験物質	用量 (μ g/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>
DMSO	(0.1 mL)	+	38		14		118		9		18
代謝物1	6.9	+	37		13		132		10		18
	21	+	39		12		132		8		20
	62	+	40		13		113		9		18
	185	+	40		13		108	†	10		16
	556	+	34	*	10	*	128	†	9		18 *
	1667	+	27	*†	9	*†	131	†	10	*†	14 *†
	5000	+	21	*†	4	*†	121	†	7	*†	11 *†
2AA	0.5	+	289		--		--		--		--
	1	+	--		--		858		--		--
	2	+	--		135		--		146		--
	10	+	--		--		--		--		169

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0158]

[表7]

表1-2.												
被験物質	用量 (μg/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2uvrA	
DMSO	(0.1 mL)	-	33		10		89		13		20	
代謝物1	6.9	-	32		8		89		11		17	
	21	-	32		8		87		10		19	
	62	-	31		8		87		9		16	
	185	-	29		9		89		7		17	
	556	-	30		9		80		9		18	
	1667	-	15	*†	5	*†	69	*†	5	*†	15	*†
	5000	-	7	*†	3	*†	47	*†	7	*†	9	*†
AF-2	0.01	-	--		--		404		--		154	
	0.1	-	510		--		--		--		--	
9AA	80	-	--		372		--		--		--	
SA	0.5	-	--		--		--		269		--	

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

9AA: 9-アミノアクリジン塩酸塩・一水和物

SA: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0159]

[表8]

表2-1.											
被験物質	用量 (μ g/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 <i>avrA</i>
DMSO	(0.1 mL)	+	38		14		100		9		18
代謝物2	6.9	+	35		12		109		8		19
	21	+	37		13		119		9		19
	62	+	35		12		118		11		19
	185	+	36		12		125		9		19
	556	+	22	*	8	*	115	*†	4	*	17
	1667	+	20	*†	0	*†	97	*†	3	*†	14
	5000	+	16	*†	1	*†	92	*†	1	*†	9
2AA	0.5	+	289		--		--		--		--
	1	+	--		--		687		--		--
	2	+	--		135		--		146		--
	10	+	--		--		--		--		169

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0160]

[表9]

表2-2.											
被験物質	用量 (μg /プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2uvrA
DMSO	(0.1 mL)	-	33		10		89		13		20
代謝物2	6.9	-	30		9		89		9		21
	21	-	30		8		90		11		16
	62	-	28		8		87		10		23
	185	-	28		8		86		8		20
	556	-	12	*	3	*	6	*	8	*	16
	1667	-	9	*†	3	*†	5	*†	0	*†	13
	5000	-	7	*†	2	*†	5	*†	0	*†	8
AF-2	0.01	-	--		--		404		--		154
	0.1	-	510		--		--		--		--
9AA	80	-	--		372		--		--		--
SA	0.5	-	--		--		--		269		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

9AA: 9-アミノアクリジン塩酸塩・一水和物

SA: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0161]

[表10]

表3-1.											
被験物質	用量 (μ g/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 $uvrA$
DMSO	(0.1 mL)	+	38		14		106		9		18
代謝物3	6.9	+	36		13		134		10		22
	21	+	38		11		123		11		22
	62	+	38		12		108		10		21
	185	+	33		12		103		9		21
	556	+	27		8 *		99		7 *		18 *
	1667	+	25 †		3 †		67 †		4 †		21 †
	5000	+	17 †		1 †		43 †		2 †		19 †
2AA	0.5	+	289		--		--		--		--
	1	+	--		--		702		--		--
	2	+	--		135		--		146		--
	10	+	--		--		--		--		169

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

#: 析出のために背景細菌叢の状態を観察できなかった

DMSO: ジメチルスルホキシド

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0162]

[表11]

表3-2.											
被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 $uvrA$
DMSO	(0.1 mL)	-	33		10		89		13		20
代謝物3	6.9	-	29		8		88		9		23
	21	-	28		7		91		11		15
	62	-	29		8		93		4		23
	185	-	26		7		92		7		20
	556	-	24		2 *		59 *		6 *		22
	1667	-	18 *		3 *		29 *		3 *		19 *
	5000	-	14 *†		2 **†		12 **†		4 **†		14 **†
AF-2	0.01	-	--		--		404		--		154
	0.1	-	510		--		--		--		--
9AA	80	-	--		372		--		--		--
SA	0.5	-	--		--		--		269		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

9AA: 9-アミノアクリジン塩酸塩・一水和物

SA: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0163]

[表12]

表 A-1.										
被験物質	用量 (μ g/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数						
				TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA		
DMSO	(0.1 mL)		+	36	10	140	10	30		
代謝物A	2.3		+	39	14	139	10	31		
	6.9		+	42	20	203	15	18		
	21		+	52	13	237	14	24		
	62		+	47	18	185	11	18		
	185		+	49	15 *	151	9	23		
	556		+	51	15 *	119	7	32		
	1667	†	+	57	19 *	100	7	28		
	5000	†	+	88	24 *	98	3	28		
B[a]P	5.0		+	396	112	1053	--	--		
2AA	2.0		+	--	--	--	332	--		
	10.0		+	--	--	--	--	702		

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0164]

[表13]

表 A-2.												
被験物質	用量 (μg/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2uvrA
DMSO	(0.1 mL)		-	26		8		106		11		25
代謝物A	2.3		-	27		11		99		20		25
	6.9		-	22		13		98		21		27
	21		-	23		11		71		11		22
	62		-	25		7		96		6		21
	185		-	32		6		85		9 *		22
	556		-	21 *		7 *		86 *		5 *		16
	1667	†	-	23 *		6 *		69 *		6 *		18
	5000	†	-	21 *		8 *		82 *		7 *		20
AF-2	0.01		-	--		--		517		--		89
	0.1		-	337		--		--		--		--
ICR-191	1.0		-	--		1448		--		--		--
SAZ	0.5		-	--		--		--		368		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン二塩酸塩

SAZ: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0165] [表14]

表 B-1.													
被験物質	用量 (μ g/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数									
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>	
DMSO	(0.1 mL)		+	23		13		128		11		21	
代謝物B	2.3		+	589		65		1338		18		26	
	6.9		+	1310		227		2032		32		32	
	21		+	1001		180		2016		20		24	
	62		+	490		102		2320		21		30	
	185		+	268		85	*	1799		15	*	18	
	556		+	77	*	0	*	1082	*	7	*	19	*
	1667	†	+	15	*	0	*	182	*	0	*	13	*
	5000	†	+	12	*	0	*	157	*	0	*	12	*
B[a]P	5.0		+	397		87		973		--		--	
2AA	2.0		+	--		--		--		308		--	
	10.0		+	--		--		--		--		608	

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0166]

[表15]

表 B-2.											
被験物質	用量 (μ g/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98			TA1537			TA100		
											WP2 <i>uvrA</i>
DMSO	(0.1 mL)	-	23			5			119		22
代謝物B	2.3	-	26			17			110		20
	6.9	-	27			20			96		26
	21	-	28			16			96		24
	62	-	32			11			101		27
	185	-	17			3 *			75 *		22
	556	-	12 *			0 *			38 *		10 *
	1667	†	6 *			0 *			27 *		15 *
	5000	†	2 *			0 *			0 *		7 *
AF-2	0.01	-	--			--			526		100
	0.1	-	417			--			--		--
ICR-191	1.0	-	--			1435			--		--
SAZ	0.5	-	--			--			--		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン二塩酸塩

SAZ: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0167] [表16]

表 C-1.											
被験物質	用量 (μ g/プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 $uvrA$
DMSO	(0.1 mL)	+	33		14		121		13		19
代謝物C	2.3	+	93		41		553		22		25
	6.9	+	218		92		1417		21		20
	21	+	522		157		2888		20		30
	62	+	484		227		3713		23		24
	185	+	287		151 *		2889		13 *		20
	556	+	151 *		54 *		1288 *		7 *		24
	1667	† +	61 *		39 *		1576 *		0 *		16
	5000	† +	0 *		3 *		1160 *		0 *		6 *
B[a]P	5.0	+	366		95		1058		--		--
2AA	2.0	+	--		--		--		331		--
	10.0	+	--		--		--		--		611

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0168]

[表17]

表 C-2.											
被験物質	用量 (μg /プレート)	S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0.1 mL)	-	26		9		100		10		22
代謝物C	2.3	-	25		9		107		17		24
	6.9	-	32		16		104		13		23
	21	-	21		16		115		19		26
	62	-	21		10		109		11		19
	185	-	20		3 *		93		3 *		13
	556	†	19		0 *		62 *		0 *		74
	1667	†	6 *		0 *		58 *		0 *		8 *
	5000	†	0 *		0 *		40 *		0 *		5 *
AF-2	0.01	-	--		--		488		--		87
	0.1	-	360		--		--		--		--
ICR-191	1.0	-	--		1413		--		--		--
SAZ	0.5	-	--		--		--		403		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン二塩酸塩

SAZ: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0169] [表18]

表 D-1.												
被験物質	用量 (μg/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0.1 mL)		+	39		11		118		11		20
代謝物D	2.3		+	35		13		153		12		34
	6.9		+	63		13		248		14		39
	21		+	76		16		506		11		22
	62		+	75		15	*	630		8		24 *
	185		+	45	*	13	*	380	*	5	*	16 *
	556	†	+	12	*	0	*	82	*	5	*	14 *
	1667	†	+	11	*	0	*	94	*	4	*	9 *
	5000	†	+	0	*	0	*	226	*	4	*	14 *
B[a]P	5.0		+	409		110		1038		--		--
2AA	2.0		+	--		--		--		261		--
	10.0		+	--		--		--		--		570

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0170]

[表19]

表 D-2.										
被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数						
				TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA		
DMSO	(0.1 mL)		-	28	10	89	10	19		
代謝物D	2.3		-	31	15	91	15	26		
	6.9		-	30	15	101	16	23		
	21		-	31	17	93	21	16		
	62		-	30	7 *	90	9	14 *		
	185		-	13 *	0 *	80	9 *	15 *		
	556	†	-	15 *	0 *	59	0 *	10 *		
	1667	†	-	8 *	0 *	61	0 *	17 *		
	5000	†	-	0 *	0 *	47 *	0 *	6 *		
AF-2	0.01		-	--	--	520	--	100		
	0.1		-	423	--	--	--	--		
ICR-191	1.0		-	--	1096	--	--	--		
SAZ	0.5		-	--	--	--	356	--		

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミ]アクリジン二塩酸塩

SAZ: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0171] [表20]

表 E-1.										
被験物質	用量 (μ g/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数						
				TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA		
DMSO	(0.1 mL)		+	38	12	130	12	30		
代謝物E	2.3		+	56	11	449	11	23		
	6.9		+	61	15	1035	14	25		
	21		+	152	26	2000	19	25		
	62		+	194	35	2212	15	35		
	185	†	+	85	18 *	722 *	13 *	26		
	556	†	+	56	10 *	373 *	6 *	20		
	1667	†	+	48 *	19 *	242 *	3 *	19		
	5000	†	+	20 *	15 *	75 *	3 *	9		
B[a]P	5.0		+	333	92	1070	--	--		
2AA	2.0		+	--	--	--	349	--		
	10.0		+	--	--	--	--	643		

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

2AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0172]

[表21]

表 E-2.												
被験物質	用量 (μ g/プレート)		S9 Mix	復帰突然変異コロニー数								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>
DMSO	(0.1 mL)		-	21		12		117		11		20
代謝物E	2.3		-	18		9		130		12		21
	6.9		-	23		9		127		17		18
	21		-	18		11		136		18		18
	62		-	20		9 *		113		14 *		20
	185	†	-	22		4 *		103 *		14 *		20
	556	†	-	20		6 *		88 *		6 *		17
	1667	†	-	17	*	5 *		79 *		6 *		13
	5000	†	-	3	*	2 *		55 *		4 *		8
AF-2	0.01		-	--		--		525		--		79
	0.1		-	337		--		--		--		--
ICR-191	1.0		-	--		1397		--		--		--
SAZ	0.5		-	--		--		--		328		--

--: 未試験

*: 生育阻害

†: 析出

DMSO: ジメチルスルホキシド

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン二塩酸塩

SAZ: アジ化ナトリウム

復帰突然変異コロニー数は、各プレートの平均数を示す

[0173] [製剤例]

本発明化合物の製剤例としては、例えば下記の製剤処方が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

製剤例 1 (カプセルの製造)

(1) 実施例 1 の化合物	3 0 m g
(2) 微結晶セルロース	1 0 m g
(3) 乳糖	1 9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g

成分 (1)、(2)、(3) 及び (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0174] 製剤例 2 (錠剤の製造)

(1) 実施例 1 の化合物	1 0 g
(2) 乳糖	5 0 g
(3) トウモロコシデンプン	1 5 g
(4) カルメロースカルシウム	4 4 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

成分 (1)、(2)、(3) の全量及び 3 0 g の成分 (4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の成分 (4) 及び 1 g の成分 (5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 1 0 m g を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

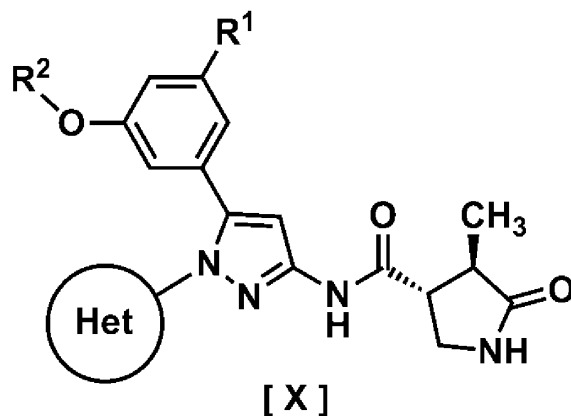
産業上の利用可能性

[0175] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩は、S G L T 1 阻害活性を有することから、S G L T 1 活性の調節により改善が期待される各種疾患又は状態の治療及び／又は予防に有用であり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 [X] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化1]



[式中、

R¹は、水素又はハロゲンであり、

R²は、C₁₋₆アルキル又はハロC₁₋₆アルキルであり、

環Hetは、

(1) R³で置換されたピリジルであるか、又は

(2) R⁴で置換されてもよい、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニルであり、

R³は、シアノ、ハロゲン又はハロC₁₋₃アルキルであり、

R⁴は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、ハロC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ又は-N(R⁵)(R⁶)であり、

R⁵及びR⁶は各々独立して、水素又はC₁₋₃アルキルである]

[請求項2] R¹がハロゲンである、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

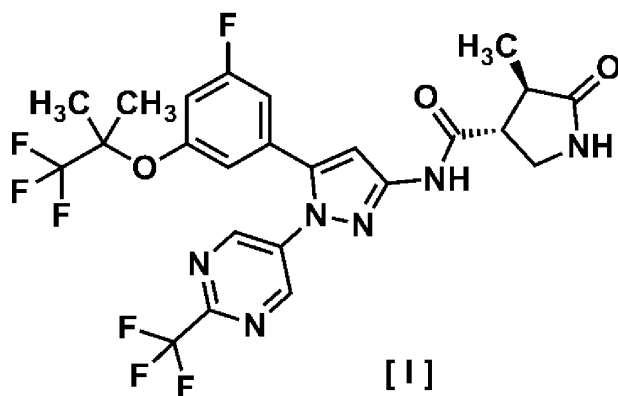
[請求項3] R²がハロC₁₋₆アルキルである、請求項1又は2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項4] 環Hetが、R³で置換されたピリジルである、請求項1から3のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5] 環Hetが、R⁴で置換されてもよい、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニルである、請求項1から3のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

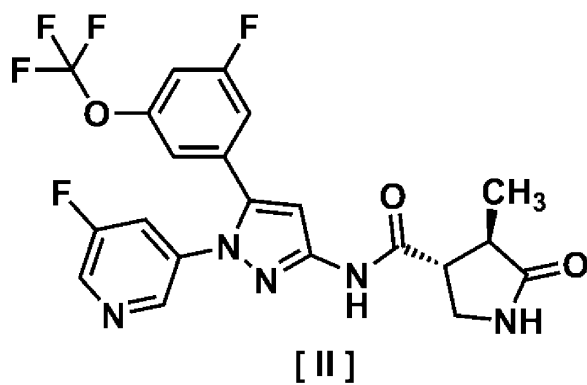
[請求項6] 式[Ⅰ]の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化2]



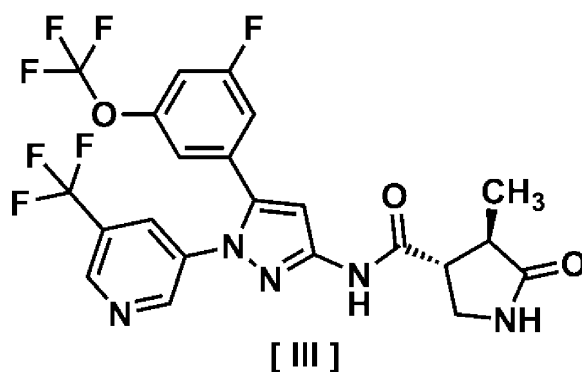
[請求項7] 式[ⅠⅠ]の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化3]



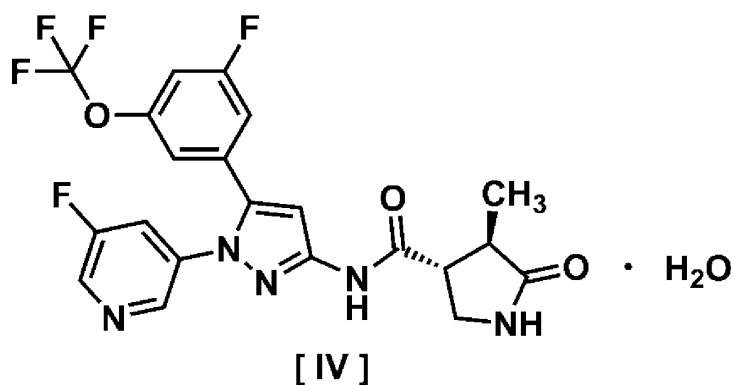
[請求項8] 式[ⅠⅠⅠ]の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化4]



[請求項9] 式 [I V] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化5]



[請求項10] 請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項11] 請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、SGLT1 阻害剤。

[請求項12] 請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、糖尿病の治療剤又は予防剤。

[請求項13] 糖尿病が 2 型糖尿病である、請求項 1 2 に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項14] 治療上有効量の、請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、SGLT1 を阻害する方法。

- [請求項15] 治療上有効量の、請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病を治療又は予防する方法。
- [請求項16] 糖尿病が2型糖尿病である、請求項15に記載の方法。
- [請求項17] SGLT1阻害剤を製造するための請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項18] 糖尿病の治療剤又は予防剤を製造するための請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項19] 糖尿病が2型糖尿病である、請求項18に記載の使用。
- [請求項20] SGLT1の阻害に用いるための請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項21] 糖尿病の治療又は予防に用いるための請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項22] 糖尿病が2型糖尿病である、請求項21に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。