

明 細 書

発明の名称： 新規な B O A T 1 阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、中性アミノ酸トランスポーター B O A T 1 の阻害作用を有する、新規化合物に関する。

背景技術

[0002] H a r t n u p 病の原因遺伝子 S L C 6 A 1 9 は、5 p 1 5 . 3 3 に局在し 1 2 エクソンから成る。その遺伝子産物である中性アミノ酸トランスポーター B O A T 1 は、6 3 4 アミノ酸で構成され、1 2 膜貫通部位を有する（非特許文献 1、2）。B O A T 1 は、小腸と腎臓における中性アミノ酸の主要なトランスポーターであり、グリシン、ロイシン、フェニルアラニン等の小腸における吸収と腎臓におけるその再吸収を担っている（非特許文献 3 ～ 5）。B O A T 1 ノックアウトマウスは、尿中アミノ酸高値を示すことが知られており（非特許文献 6）、臨床においても B O A T 1 の機能不全は、前述の H a r t n u p 病として知られる重度の中性アミノ酸尿を呈する（非特許文献 7）。そのため、B O A T 1 を阻害することにより、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態を改善（緩和）させる可能性が考えられていた。

[0003] また、フェニルケトン尿症のモデルマウスに対して、B O A T 1 を先天的に欠損させるか、m R N A に結合する核酸化合物を投与して後天的に発現を抑制することにより、その病態が改善すること（非特許文献 4）等、B O A T 1 の機能抑制による疾患の治療効果についての具体例も報告されている。

[0004] このような背景から、B O A T 1 を阻害する化合物は、輸送基質である中性アミノ酸が関与する各種疾患または病態、具体的には、アミノ酸代謝異常症、の予防および／または治療するための医薬として注目されるようになってきた。

[0005] アミノ酸代謝異常症としては、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイク

ル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等の指定難病が挙げられる。それらの治療法としては、主として継続的な食事療法が知られている。食事療法以外としては、補酵素や酵素を増やす薬剤の投与や、酵素を注射する治療法も知られているが、いずれも根本的な治療法ではない（例えば、非特許文献８等）。

[0006] それ故、ＢＯＡＴ１の阻害により中性アミノ酸代謝を正常化させて、症状を緩和させることができる疾患、具体的には、アミノ酸代謝異常症を予防、および／または治療するための薬剤の開発が求められている。

[0007] これまで、ＢＯＡＴ１阻害活性を有する化合物としては、例えば、ＢＯＡＴ１のＲＮＡと部分的にまたは完全に一致する配列を有する核酸（非特許文献４）や、既存上市品であるニメスリドおよびその誘導体（非特許文献９、１０）、公知化合物であるシンロミド（非特許文献１１）、ライブラリースクリーニングで見出された塩基性化合物（非特許文献１２、１３）等が知られている。また、桂皮酸グリシンアミド化合物（特許文献１）も知られている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献１：国際公開第２０２３／１４５８０４号

非特許文献

[0009] 非特許文献１：Nat. Genet., 2004; 36: p.999-1002

非特許文献２：Nat. Genet., 2004; 36: p.1003-1007

非特許文献３：The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: p.24467-24476

非特許文献４：JCI Insight., 2018; 3(14): p.e121762

非特許文献５：IUBMB Life, 2009; 61(6): p.591-599

非特許文献６：MOLECULAR METABOLISM, 2015: p.406-417

非特許文献7: Biochem. J., 2005; 389: p.745-751

非特許文献8: 難病情報センター, フェニルケトン尿症 (指定難病240) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4747>)

非特許文献9: Biochemical Pharmacology, 2014; 89: p.422-430

非特許文献10: Bioorganic and Medicinal chemistry letters, 2021; 53: p.128421

非特許文献11: SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120

非特許文献12: British Journal of Pharmacology, 2017; 174: p.468-482

非特許文献13: Frontiers in Pharmacology, 2020; 11: p.140

発明の概要

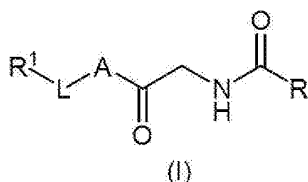
発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、優れたBOAT1阻害作用を有する新規化合物、およびそれを有効成分として含有する医薬を提供する。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(I):

[0012] [化1]



[0013] [式中、

Rは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール-エテニル基を表し；

R¹は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Lは、それぞれさらに置換されていてもよい、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む2価の有機基を表し；ならびに

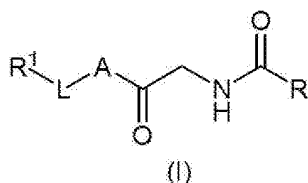
Aは、さらに置換されていてもよい2価の含窒素複素環基を表す。]

で表される化合物（以下、「化合物（I）」と略称することもある。）、またはその薬学的に許容し得る塩が、中性アミノ酸トランスポーターB O A T 1 に対して、優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明の一実施形態は、例えば、以下の通りである。

[1] 式 (1) :

[0015] [化,2]



[0016] [式中、

Rは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール-エテニル基を表し；

R¹は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Lは、それぞれさらに置換されていてもよい、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む2価の有機基を表し；ならびに

Aは、さらに置換されていてもよい2価の含窒素複素環基を表す。]

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[2] 式 (1) における、

R が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-フェニルエチニル基であり；

R^1 が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；
 L が、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。
 ）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリー
 レン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニ
 レン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択
 される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、
 かつ置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換さ
 れていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロ
 アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至
 14員の2価の非芳香族複素環基であり；および
 A が、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されてい
 てもよい、下式：

[0017] [化3]



[0018]（式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位
 を表し、および環 A^1 は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃
 至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子
 として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子
 からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

（置換基群a）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリ

ール基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および C_{6-14} アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキルカルボニル基；

C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；

置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基。

(置換基群b)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基；

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より

選択される 1 個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。

(置換基群 b')：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基
；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基
；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコ
キシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個
の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群
より選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6}

アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびにペンタフルオロスルファニル基。

[3] 式(1)における、

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基であり；

R^1 が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

Lが、

$-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-10} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-10} アリーレン基、

前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基、

前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または

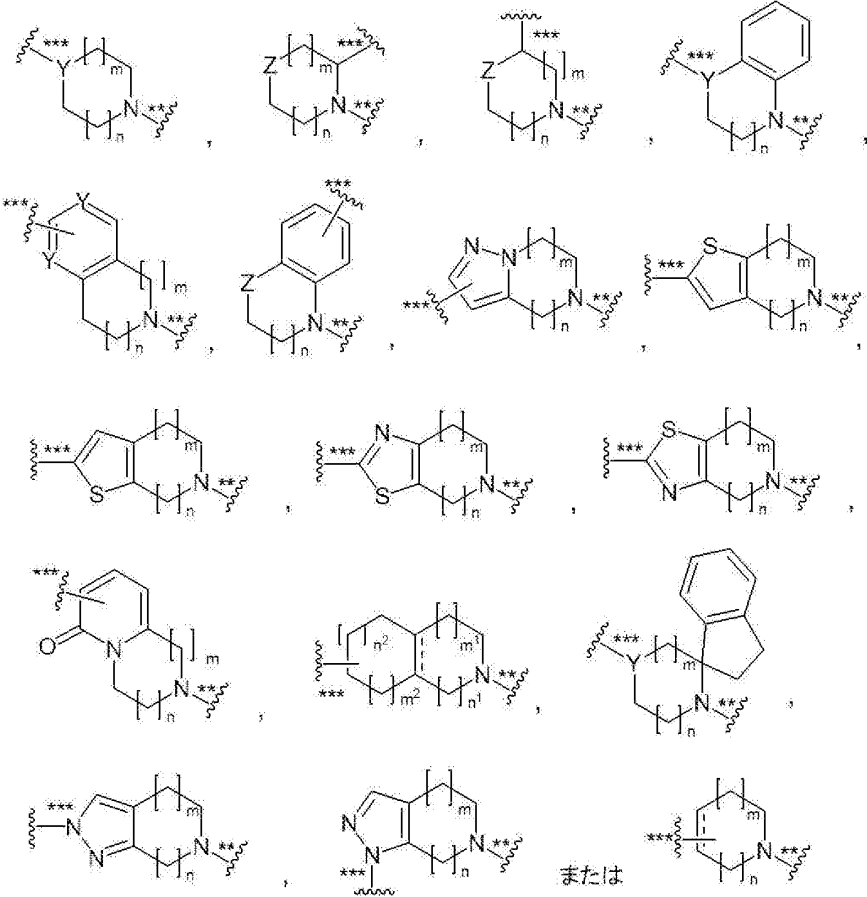
前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基

であり；および

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0019]

[化4]



[0020] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0021] [化5]



[0022] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子またはC R³ (ここで、R³は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。)を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、N R⁴またはC R⁵ R⁶ (ここで、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。)を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、n¹およびn²は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、m¹およびm²は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[3'] 式 (1) における、

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2 - (E) - フェニル - エテニル基であり；

R¹ が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

L が、

- N R² - (ここで、R² は、水素原子または C₁₋₆ アルキル基を表す。) 、 - O - 、 - S - 、 - C (= O) - 、 C₆₋₁₀ アリーレン基、C₃₋₁₀ シクロアルキレン基、C₂₋₆ アルキニレン基、および 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基からなる群より選択される 1 個以上の 2 価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₁₋₆ アルキレン基、

前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリーレン基、

前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₃₋₁₀ シクロアルキレン基、

前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₂₋₄ アルキニレン基、または

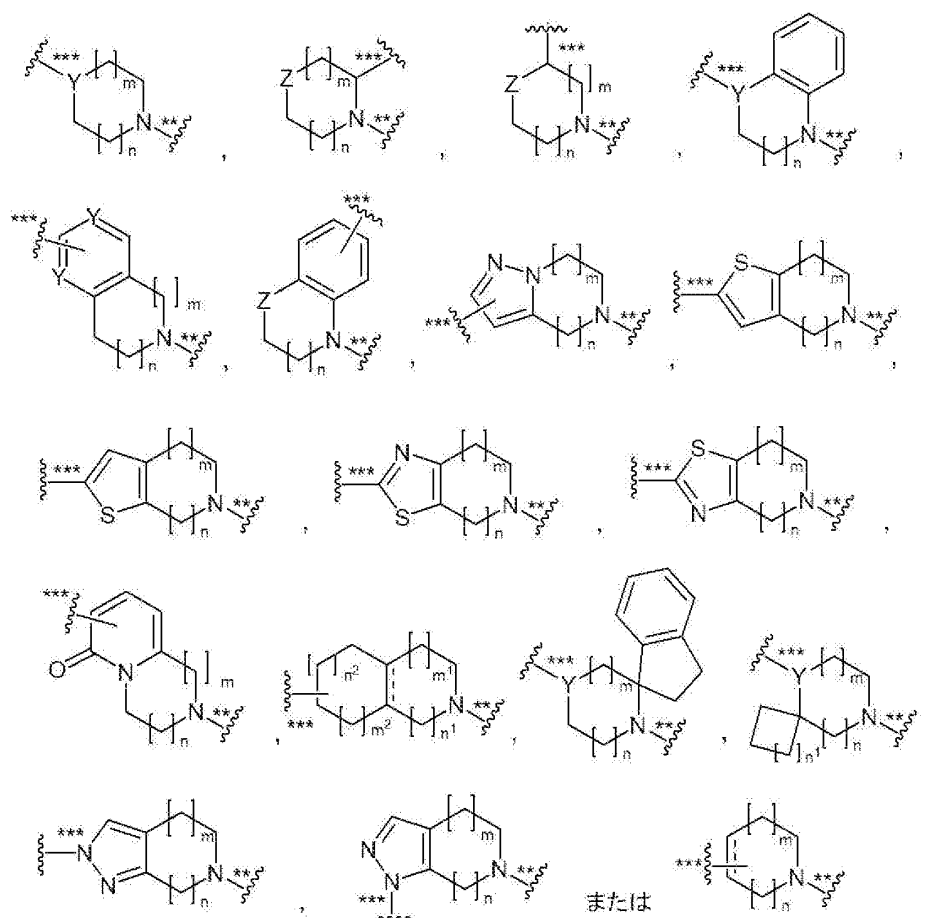
前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基

であり；および

A が、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0023]

[化6]



[0024] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0025] [化7]



[0026] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基

との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、

上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[4]式(1)における、

Lが、

—NR²—(ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。)、—

O—、—S—、C₃₋₁₀シクロアルキレン基、および3乃至8員の2価の非芳

香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末

端に有していてもよく、かつ前記置換基群aから選択される1乃至3個の置

換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、

前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていて

もよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基、または

前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていて

もよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基

である、上記[3]または[3']に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[5]式(1)における、

Lが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換され

ていてもよいC₁₋₆アルキレン基である、

上記[3]または[3']に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩

。

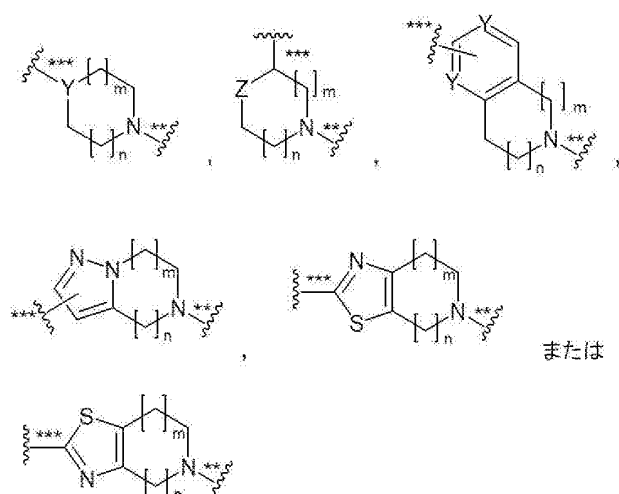
[6]式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換され

ていてもよい、下式：

[0027]

[化8]



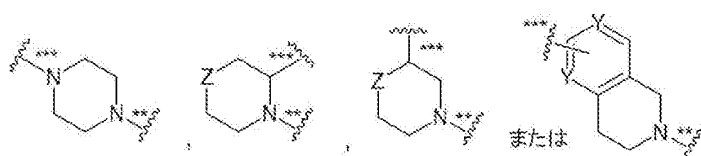
[0028] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、上記[5]に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[7]式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0029] [化9]



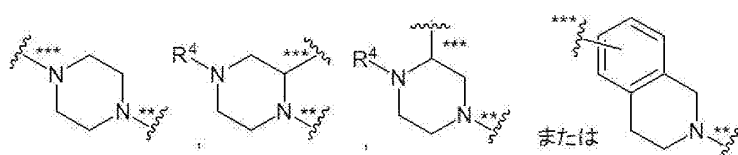
[0030] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Zが、 CR^5R^6 である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群aの置換基のうち、置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；および置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基である、上記 [5] に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[8] 式 (1) における、

A が、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0031] [化10]



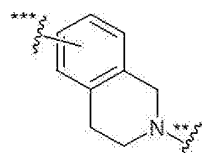
[0032] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基である、上記 [5] に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[9] 式 (1) における、

A が、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0033] [化11]



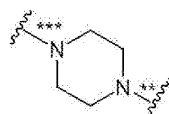
[0034] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基である、上記 [5] に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[9'] 式 (1) における、

A が、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0035] [化12]



[0036] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、上記[5]に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[10] 式(1)における、

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である、上記[1]～[9]、[3']および[9']のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[11] 2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；

1-[7-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸；

3-[3-ブromo-5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]プロパン酸；

2-[[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]オキシ]酢酸；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルフ

アニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

(1R*, 2R*) -2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸;

2- [7-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [7- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 8-ジヒドロ-5H-2, 7-ナフチリジン-3-イル] 酢酸;

3- [3-ブromo-5- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] プロパン酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [[2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アミノ] 酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-シアノ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]スルファニル]酢酸；

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸;

2-[8-シアノ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸;

2-[5-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸;

(E)-N-[2-[6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド;

2-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル]酢酸;

(E)-N-[2-[6-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド;
4-[4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸およびその両エナンチオマー;

2-[1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2,3-ジヒドロインドール-4-イル]オキシ]酢酸;

1-[1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペリジン-3-イル]ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-5-カルボン酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロ

メチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] オキシ] -2-メチルプロパン酸;

3-[[[8-フルオロ-2-[2-[[[(E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] オキシ] -2, 2-ジメチルプロパン酸;

4-[4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -2-メチルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(3S)-3-(4-ブromoフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[3-(3-ブromoフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

3-[[[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] メチル] シクロブタン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] -2, 2-ジメチルブタン酸;

4-[3-(3-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノ

イル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸 ;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸およびその両エナンチオマー ;

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]ア

ミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および
4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。
[12] 2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；
N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；
2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルフ

アニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

(1R*, 2R*) -2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸;

2- [7-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [5-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (

トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]
]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-シアノ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-(2-フルオロ-4-ヨ
ードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]
]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチ
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[5-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]
]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]
] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-6, 7-ジヒドロ-4H-
[1, 3] チアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル] 酢酸;

4-[(3S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリ
フルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-
3-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

1-[1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]
] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3-イル] ビシ
クロ[2. 1. 1] ヘキサン-5-カルボン酸;

4-[(3S)-3-(4-ブromoフェニル)-4-[2-[[(E)-3-
-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エ

ノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4-[3-(3-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]メチル]シクロブタン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸およびその両エナンチオマー；

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[

2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[13] 2-[7-フルオロ-2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ

ドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [5-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

4- [(3 S) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸；

1- [1- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3-イル] ビンクロ [2, 1, 1] ヘキサン-5-カルボン酸；

4- [(3 S) -3- (4-ブロモフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [3- (3-ブロモフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [(2 R, 5 S) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [(3 S) -3- (4-シクロプロピルフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [(2 R, 5 S) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -2-メチルピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2, 2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[14] 2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

4-[(3R)-3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[15] 上記[1]～[14]、[3']および[9']のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、BOAT1阻害剤。

[15'] アミノ酸代謝異常症の予防および／または治療剤である、上記[15]に記載のBOAT1阻害剤。

[15'''] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異

常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、上記〔１５′〕に記載のＢＯＡＴ１阻害剤。

〔１６〕上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

〔１７〕ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための、上記〔１６〕に記載の医薬組成物。

〔１８〕ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、上記〔１７〕に記載の医薬組成物。

〔１９〕アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、上記〔１８〕に記載の医薬組成物。

〔２０〕アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、上記〔１８〕に記載の医薬組成物。

〔２１〕他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、上記〔１６〕～〔２０〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２２〕他の薬剤が、ＢＯＡＴ１阻害剤である、上記〔２１〕に記載の医薬組成物。

〔２３〕他の薬剤が、ビタミン剤、アミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤、抗うつ薬、抗不安薬またはＡＤＨＤ治療薬である、上記〔２１〕の医薬組成物

〔２４〕上記〔１６〕～〔２０〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とが別個に投与されることを特徴とする、上記〔２１〕～〔２３〕のいずれかに記載の医薬組成物。〔２５〕上記〔１６〕～〔２０〕のいずれかに記

載の医薬組成物と、他の薬剤とが同時にまたは順次に投与されることを特徴とする、上記〔21〕～〔23〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔26〕上記〔1〕～〔14〕、〔3'〕および〔9'〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を哺乳動物に有効量投与すること

を特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

〔27〕上記〔1〕～〔14〕、〔3'〕および〔9'〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を哺乳動物に有効量投与すること

を特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

〔28〕上記〔16〕～〔20〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミノ酸代謝異常症の予防または治療方法。

〔29〕上記〔16〕～〔20〕のいずれかに記載の医薬組成物と、他の薬剤とを同時にまたは順次に哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるフェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療方法。

〔30〕アミノ酸代謝異常症の治療剤または予防剤を製造するための上記〔1〕～〔14〕、〔3'〕および〔9'〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用。

〔31〕フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非

ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用。

〔３２〕アミノ酸代謝異常症の予防または治療に使用するための、上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。〔３３〕フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症およびイソ吉草酸血症からなる群より選択される疾患の予防または治療に使用するための、上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

〔３４〕上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

〔３５〕上記〔１〕～〔１４〕、〔３′〕および〔９′〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のプロドラッグ。

発明の効果

〔0037〕 本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1に対して、優れた阻害活性を有する。したがって、当該化合物を含有する医薬組成物は、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の治療、および／または予防のために有用である。

発明を実施するための形態

〔0038〕 本明細書中に用いられる用語および各記号の定義について、以下に説明する。

〔0039〕 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

〔0040〕 本明細書中、「アルキル（基）」とは、アルカンの任意の炭素原子から１個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数１以上の１価の基を意

味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、 C_{1-20} アルキル基であり、中でも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

- [0041] 本明細書中、「 C_{1-20} アルキル（基）」とは、炭素原子数1～20のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、エイコシル等が挙げられる。
- [0042] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキル（基）」とは、炭素原子数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*sec*-ペンチル（ペンタン-2-イル）、3-ペンチル（ペンタン-3-イル）、*tert*-ペンチル（1, 1-ジメチルプロピル）、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。
- [0043] 本明細書中、「 C_{1-4} アルキル（基）」とは、炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。
- [0044] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（基）」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルキル基、または、前記 C_{1-6} アルキル基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子がハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル基を意味する。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、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-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2, 2-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、2, 2, 3, 3-テトラ

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、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。中でも、「ハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₄アルキル（基）」がより好ましい。

[0045] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されているもよいC₁₋₆アルキル（基）」とは、無置換の前記C₁₋₆アルキル基、または、前記C₁₋₆アルキル基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。中でも、「群より選択される同一または異なる置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルキル（基）」がより好ましい。

[0046] 本明細書中、「シクロアルキル（基）」とは、環状アルキル基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくは、C₃₋₁₄シクロアルキル基であり、より好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル基である。

[0047] 本明細書中、「C₃₋₁₄シクロアルキル（基）」とは、炭素原子数3～14の環状アルキル基を意味し、単環式、縮合環式、スピロ環式、および架橋式のいずれであってもよい。「C₃₋₁₄シクロアルキル（基）」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の単環式C₃₋₁₄シクロアルキル；1-デカリニル、2-デカリニル等の縮合環式C₅₋₁₄シクロアルキル；スピロ[3.4]オクチル、スピロ[4.5]デシル、スピロ[3.6]デシル等のスピロ環式C₆₋₁₄シクロアルキル；ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル等の架橋式C₅₋₁₄シクロアルキル等が挙げられる。中でも、C₃₋₈シクロアルキル基が好ましい。

[0048] 本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキル（基）」とは、炭素原子数3～8の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

。中でも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

[0049] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル（基）」とは、無置換の前記 C_{3-8} シクロアルキル基、または、前記 C_{3-8} シクロアルキル基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0050] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ（基）」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ（基）」とは、無置換の前記 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、または、前記 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0052] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル（基）」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基が、硫黄原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「アルコキシ（基）」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、特に炭素数範囲の限定がない場合には、 C_{1-20} アルコキシ基であり、好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基である。

[0054] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ（基）」とは、炭素原子数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペ

ンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。

[0055] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（基）」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルコキシ基、または、前記 C_{1-6} アルコキシ基中の1以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、5, 5, 5-トリフルオロペンチルオキシ、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシ等が挙げられる。中でも、「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（基）」がより好ましい。

[0056] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（基）」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルコキシ基、または、前記 C_{1-6} アルコキシ基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。中でも、「群より選択される同一または異なる置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（基）」がより好ましい。

[0057] 本明細書中、「アルキルスルファニル（基）」とは、直鎖または分岐鎖のアルキル基が硫黄原子と結合した基を意味し、好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルファニル基である。

[0058] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルファニル（基）」とは、炭素原子数1～6のアルキルスルファニル基を意味し、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチ

ルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0059] 本明細書中、「群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル（基）」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルキルスルファニル基、または、前記 C_{1-6} アルキルスルファニル基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子が、当該置換基群より選択される同一または異なる置換基で置換された基を意味する。

[0060] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」とは、スルホニル基（ $-S(=O)_2-$ ）の硫黄原子に前記「 C_{1-6} アルキル」基が結合した基、すなわち、炭素数が1～6の直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基を意味する。該「 C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルキルスルホニル基、または、前記 C_{1-6} アルキルスルホニル基中の1以上（好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。）の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、フルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、2-クロロエチルスルホニル、2-ブロモエチルスルホニル、2-ヨードエチルスルホニル、2-フルオロエチルスルホニル

ル、2, 2-ジフルオロエチルスルホニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルスルホニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、5, 5, 5-トリフルオロペンチルスルホニル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキル-カルボニル(基)」とは、前記 C_{1-6} アルキル基がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0063] 本明細書中、「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(基)」とは、無置換の前記 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または、前記 C_{1-6} アルキル-カルボニル基中の1以上(好ましくは、1乃至6個であり、より好ましくは、1乃至3個である。)の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。具体的には、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル、フルオロメチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、2-クロロエチルカルボニル、2-ブロモエチルカルボニル、2-ヨードエチルカルボニル、2-フルオロエチルカルボニル、2, 2-ジフルオロエチルカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニル、ペンタフルオロエチルカルボニル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルカルボニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルカルボニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルカルボニル、5, 5, 5-トリフルオロペンチルカルボニル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(基)」とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキ

シカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

- [0065] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル（基）」とは、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の1または2個の水素原子が、それぞれ独立して、別の置換基に置換されていてもよい基（モノーもしくはジー置換カルバモイル基）を意味する。ジ置換カルバモイル基には、1-ピロリジニルカルボニル基や1-ピペリジルカルボニル基も包含される。
- [0066] 本明細書中、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル（基）」とは、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の1または2個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基に置換されていてもよい基を意味し、好ましくは、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基である。
- [0067] 本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」とは、 C_{2-6} アルケンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数2～6の1価の基を意味し、具体的には、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等が挙げられる。
- [0068] 本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」とは、 C_{2-6} アルキンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除いた直鎖状または分岐鎖状の炭素数2～6の1価の基を意味し、具体的には、例えば、エチニル、プロパルギル、3-ブチニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル等が挙げられる。
- [0069] 本明細書中、「アリール（基）」とは、芳香族性を示す単環式あるいは多環式（縮合）の炭化水素基を意味する。中でも、 C_{6-14} アリール基が好ましく、 C_{6-10} アリール基がより好ましい。
- [0070] 本明細書中、「 C_{6-14} アリール（基）」としては、例えば、フェニル、1

ーナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、フェナントリル、2-アンスリル、フルオレニル等が挙げられる。

[0071] 本明細書中、「 C_{6-10} アリール(基)」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられ、中でも、フェニルが好ましい。

[0072] 本明細書中、「アリール-カルボニル(基)」とは、前記アリール基がカルボニル基に結合した基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、 C_{6-14} アリール-カルボニル基である。

[0073] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールオキシ(基)」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、ビフェニリルオキシ、フェナントリルオキシ、2-アンスリルオキシ等が挙げられる。中でも、 C_{6-10} アリールオキシ基が好ましく、フェニルオキシ基が特に好ましい。

[0074] 本明細書中、「 C_{6-14} 炭化水素環(基)」とは、炭素数6~14の1価の、飽和または部分不飽和の脂肪族炭化水素環(基)、あるいは炭素数6~14の1価の芳香族炭化水素環(基)を意味する。

[0075] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル(基)」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、スルホニル基($-S(=O)_2-$)の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0076] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ(基)」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、スルホニルオキシ基($-S(=O)_2-O-$)の硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニルオキシ、1-ナフチルスルホニルオキシ、2-ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「 C_{6-10} アリール-エテニル基」とは、エテニル基($-CH=CH_2$)の末端の水素原子が、前記 C_{6-10} アリール基に置換された基を意味し、中でも、2-フェニルエテニル基が好ましく、2-(E)-フェニルエテニル基が特に好ましい。

[0078] 本明細書中、各実施例化合物の化学式中の「(E)」または化合物名中の

「(E)-」とは、二重結合の配置がE配置であることを表す。

[0079] 本明細書中、「 C_{7-18} アラルキル(基)」とは、前記 C_{6-14} アリール基が、前記 C_{1-4} アルキル基に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられる。中でも、 C_{7-10} アラルキル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

[0080] 本明細書中、「 C_{7-18} アラルキルオキシ(基)」とは、前記 C_{7-18} アラルキル基が、酸素原子に結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンジロキシ、フェネチロキシ、ナフチルメチロキシ、ビフェニルメチロキシ等が挙げられる。中でも、ベンジロキシ基が特に好ましい。

[0081] 本明細書中、「アシル(基)」とは、ホルミル基、直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル-カルボニル基、またはアリール-カルボニル基を意味し、特に炭素数範囲は限定されないが、好ましくは、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、または C_{6-14} アリール-カルボニル基である。アシル(基)の好適な具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル(ピバロイル)、ヘキサノイル、ヘプタノイル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

[0082] 本明細書中、「アシルオキシ(基)」とは、前記アシル基が酸素原子と結合した基を意味し、好ましくは、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、または C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基である。

[0083] 本明細書中、「ジ C_{1-6} アルキルアミノ(基)」とは、アミノ基の2個の水素原子が、同一または異なる前記 C_{1-6} アルキル基に置換された基を意味する。

[0084] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン(基)」とは、前記 C_{1-6} アルキル基から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。 C_{1-6} アルキレン(基)としては、具体的には、例えば、メチレン、ジメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、トリメチレン、プロパン-1,2-ジイル、テトラメチレン、ペンタメチレン、イソペンタン-2,4-ジイル、ヘキサメチレン等が挙げ

られる。

[0085] 本明細書中、「 C_{6-10} アリーレン（基）」とは、前記「 C_{6-10} アリール基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。 C_{6-10} アリーレン（基）としては、具体的には、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、1, 2-ナフチレン、1, 3-ナフチレン、1, 4-ナフチレン基、2, 6-ナフチレン等が挙げられる。

[0086] 本明細書中、「 C_{2-6} アルケニレン（基）」とは、前記「 C_{2-6} アルケニル基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。中でも、 C_{2-3} アルケニレンが好ましい。 C_{2-3} アルケニレン（基）としては、具体的には、例えば、エテニレン（ $-CH=CH-$ ）、プロペニレン（ $-CH=CHCH_2-$ ）等が挙げられる。

[0087] 本明細書中、「 C_{2-6} アルキニレン（基）」とは、前記「 C_{2-6} アルキニル基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。中でも、 C_{2-3} アルキニレンが好ましい。 C_{2-3} アルキニレン（基）としては、具体的には、例えば、エチニレン（ $-C\equiv C-$ ）、プロピニレン（ $-C\equiv C-CH_2-$ ）等が挙げられる。

[0088] 本明細書中、「 C_{3-14} シクロアルキレン（基）」とは、前記「 C_{3-14} シクロアルキル基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。中でも、 C_{3-8} シクロアルキレンが好ましい。 C_{3-8} シクロアルキレン（基）としては、具体的には、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1, 3-ジイル等が挙げられる。

[0089] 本明細書中、「3乃至14員の2価の非芳香族複素環（基）」とは、後述する「3乃至14員の非芳香族複素環（基）」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。中でも、3乃至8員の2価の非芳香族複素環が好ましい。3乃至8員の2価の非芳香族複素環（基）としては、具体的には、例えば、アジリジン-1, 2-ジイル、オキセタン-2, 4-ジイル、アゼチジ

ン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル等が挙げられる。

[0090] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基を含む2価の有機基」とは、前記「 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基」を有する2価の基を意味し、「 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基を有する有機基」中の「 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基」以外の部位は任意に設定することができる。「 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基を含む2価の有機基」の好適な例としては、例えば、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基が挙げられる。ここで、当該2価の（有機）基の2つの結合手は、当該（有機）基中の同一の炭素原子もしくは異なる炭素原子から出ていてもよく、または当該（有機）基を構成するヘテロ原子から出ていてもよく、

い。また、本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキレン基」、「 C_{2-4} アルケニレン基」および「 C_{2-4} アルキニレン基」とは、それぞれ、前記「 C_{3-14} シクロアルキレン基」、「 C_{2-6} アルケニレン基」および「 C_{2-6} アルキニレン基」と炭素原子数範囲が異なる以外は同義である。

[0091] 本明細書中、「複素環（基）」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i) 芳香族複素環基、および(ii) 非芳香族複素環基が挙げられ、(i) 芳香族複素環基は、5または6員の単環式芳香族複素環基、および8乃至14員の縮合芳香族複素環基を包含し、(ii) 非芳香族複素環基は、3乃至10員単環式非芳香族複素環基、9乃至14員の縮合非芳香族複素環基、6乃至14員の架橋環式非芳香族複素環基、および6乃至16員のスピロ環式の非芳香族複素環基を包含する。

[0092] 本明細書中、「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含有する5乃至14員の芳香族複素環基が挙げられる。

[0093] 該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の5または6員の単環式芳香族複素環基；ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト

[2, 3-b] チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の8乃至14員の縮合芳香族複素環基（縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基）が挙げられる。

[0094] 本明細書中、「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含有する3乃至14員の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0095] 該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニル等の3乃至10員単環式非芳香族複素環基（好ましくは5乃至8員単環式非芳香族複素環基）；

テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピラジニル、ジヒドロピラゾロピロリル、ジヒドロピラゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピリジル、ジヒドロイミダゾロピロリル、テトラヒドロイミダゾロピラジニル、ジヒドロピリミドピロリル、ジヒドロピリドピロリル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロオキサゾロピラ

ジニル、テトラヒドロピリドピリジル、テトラヒドロトリアゾロジアゼピニル、オクタヒドロ-1, 4-オキサジノピラジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジル、ジヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジル、ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、ジヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、オクタヒドロイソキノリル等の8乃至14員の縮合非芳香族複素環基（縮合多環式（好ましくは2環式）非芳香族複素環基）が挙げられる。

[0096] 該「非芳香族複素環基」のより好適な例としては、ピロリジニル、ピペリジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニル）、テトラヒドロピラゾロピラジニル（例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル）、テトラヒドロイソキノリル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル）、テトラヒドロナフチリジニル（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル）、ジヒドロピラゾロピラジニル（例、ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル）、ジヒドロナフチリジニル（例、6, 8-ジヒドロ-5H-2, 7-ナフチリジニル）、ジヒドロイ

ソキノリル（例、3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリル）、ジヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジル（例、6，7－ジヒドロ－4H－〔1，3〕チアゾロ〔5，4－c〕ピリジル）、ジヒドロチアゾロ〔4，5－c〕ピリジル（例、6，7－ジヒドロ－4H－〔1，3〕チアゾロ〔4，5－c〕ピリジル）、インドリニル（例、2，3－ジヒドロインドリル）等が挙げられる。

[0097] 該「非芳香族複素環基」の別の好適な例としては、3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクチル、2，5－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクチル、7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタニル、キヌクリジニル等の6乃至14員の架橋環式の非芳香族複素環基；および

2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デシル、2，7－ジアザスピロ〔3．5〕ノニル、2，6－ジアザスピロ〔3．3〕ヘプチル等の6乃至16員のスピロ環式の非芳香族複素環基が挙げられる。

[0098] 本明細書中、「含窒素複素環基」としては、含窒素芳香族複素環基および含窒素非芳香族複素環基が挙げられる。

[0099] 本明細書中、「含窒素芳香族複素環基」または「含窒素非芳香族複素環基」とは、前記芳香族複素環基または非芳香族複素環基のうち、少なくとも1個の窒素原子を環構成原子として有する基を意味する。

[0100] 本明細書中、「2価の含窒素芳香族複素環基」とは、前記「含窒素芳香族複素環基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。

[0101] 本明細書中、「2価の含窒素非芳香族複素環基」とは、前記「含窒素非芳香族複素環基」から1個の水素原子を除いた2価の基を意味する。

[0102] 本明細書中、「置換基群a（又は置換基群b）から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい」とは、2価の基における2本の結合手以外に、1乃至3個の水素原子が、それぞれ独立して、置換基群a（又は置換基群b）から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいことを意味する。置換基群aに代えて置換基群a'（又は置換基群b'）を採用した場合、この定義は、置換基群a（又は置換基群b）を置換基

群 a'（又は置換基群 b'）に読み替えて同様に適用される。

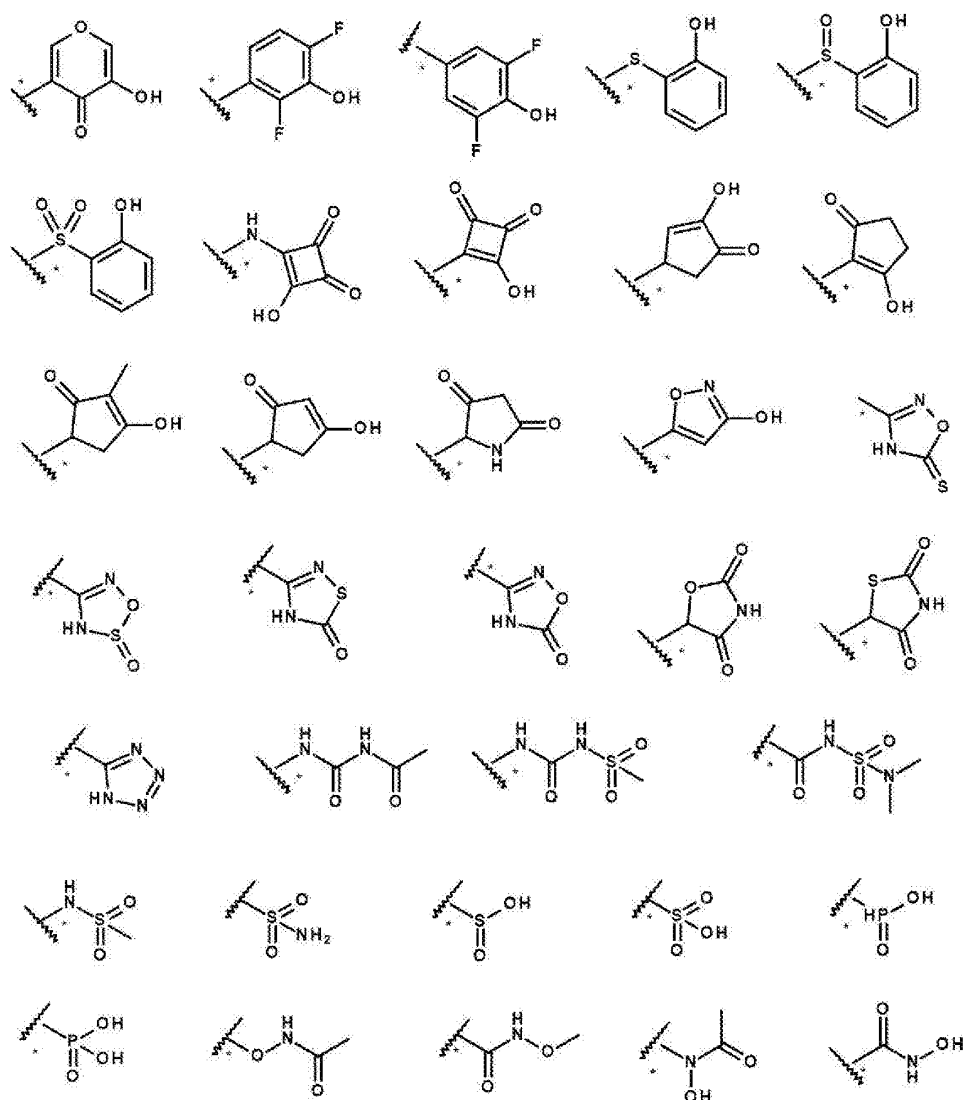
[0103] 本明細書中、「トリ置換シリル（基）」とは、同一または異なる 3 個の置換基（例、C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリール基等）により置換されたシリル基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基（好ましくは、トリC₁₋₆アルキルシリル基）、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基等が挙げられる。

[0104] 本明細書中、「トリ置換シリルオキシ（基）」とは、トリ置換シリル基が酸素原子に結合した基を意味し、当該基としては、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基等のトリアルキルシリルオキシ基（好ましくは、トリC₁₋₆アルキルシリルオキシ基）、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基等が挙げられる。

[0105] 本明細書中、「生物学的に等価な基」とは、創薬化学の分野において、1979年にThornerが提唱した「広く同様な生物的效果を示し、化学的及び物理的な類似性を有する官能基」を意味する。「カルボキシ基と生物学的に等価な基」としては、例えば、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、下記式：

[0106]

[化13]



[0107] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および

*は、Lとの結合位置を表す。)

からなる群より選択される基またはその互変異性基等が挙げられ、中でも、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基が好ましい。

[0108] 本明細書中、「置換されていてもよい」とは、無置換であるか、または置換可能な任意の位置において特定の置換基で置換される（任意の水素原子が

置換基と置き換わる)ことを意味する。該「置換基」としては、特に限定されないが、下記(置換基群a)、(置換基群a')、(置換基群b)または(置換基群b')から選択される置換基が挙げられる。特に置換基群が特定されていない場合は、下記(置換基群c)または(置換基群c')から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味する。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、通常1乃至5個であり、好ましくは1乃至3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0109] (置換基群a) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

オキソ基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および C_{6-14} アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ;

C_{1-6} アルキルカルボニル基 ;

C_{1-6} アルコキシカルボニル基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基 ;

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基 ;

トリ置換シリル基 ;

トリ置換シリルオキシ基 ;

置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；

置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 14 員の芳香族複素環基；ならびに
置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 乃至 14 員の非芳香族複素環基。

[0110] (置換基群 a') :

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、および C_{6-14} アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；

置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 14 員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群 b 又は置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 乃至 14 員の非芳香族複素環基。

[0111] (置換基群 b) :

ハロゲン原子 ;

ヒドロキシ基 ;

シアノ基 ;

オキソ基 ;

カルボキシ基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 5 乃至 14 員の芳香族複素環基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 3 乃至 14 員の非芳香族複素環基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基 ;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基

;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基;

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基;

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたスルファモイル基; ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。

[0112] (置換基群b') :

ハロゲン原子;

ヒドロキシ基;

シアノ基;

オキソ基;

カルボキシ基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基

;

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群

より選択される置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基；
；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；
ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基；
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。

[0113] (置換基群c)：

ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；
カルボキシ基；
ニトロ基；
シアノ基；
 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；
置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基；
置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいアシル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいアシルオキシ基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-18} アラルキル基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-18} アラルキルオキシ基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

モノー若しくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

アジド基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基；ならびに

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

[0114] (置換基群 c') :

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

カルボキシ基；

ニトロ基；

シアノ基；

C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群より選択される 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいアシル基；

置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいアシルオキシ基；

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁

₄ アリール基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆

₋₁₄ アリールオキシ基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆

₋₁₄ アリールスルホニル基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆

₋₁₄ アリールスルホニルオキシ基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₇

₋₁₈ アラルキル基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C₇

₋₁₈ アラルキルオキシ基；

ヒドロキシ基、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ基および C₁₋₆ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ヒドロキシ基、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ基および C₁₋₆ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい 1 乃至 2 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基；

オキソ基；

チオキソ基；

モノー若しくはジ C₁₋₆ アルキルアミノ基；

アジド基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基；ならびに

置換基群 b' から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基。

[0115] 本明細書中、「その薬学的に許容し得る塩」とは、医薬として使用するこ

とができる塩を意味する。本発明の化合物（Ⅰ）が、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基または酸と反応させることにより、塩基性塩または酸性塩にすることができるので、その塩を示す。塩は、水溶性のものが好ましい。

[0116] 本発明の化合物（Ⅰ）の薬学的に許容し得る「塩基性塩」としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属塩（特に、ナトリウム塩またはカリウム塩）および塩基性アミノ酸塩である。

[0117] 本発明の化合物（Ⅰ）の薬学的に許容し得る「酸性塩」としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

[0118] 本明細書中、「その塩」とは、前記「その薬学的に許容し得る塩」を包含する塩全般を意味する。

[0119] 本明細書中、「予防」には、疾患の発症の防止、疾患の発症の遅延、および病態発生の防止が含まれる。「予防的有効量」とは、予防目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。

[0120] 本明細書中、「治療」には、疾患の治癒、疾患の病態（例えば、1つまた

は複数の症状)の改善、および疾患(の重篤度)の進展の抑制が含まれる。

「治療的有効量」とは、治療目的を達成するに足る有効成分の用量をいう。

したがって、「改善」は、「治療」に包含される概念である。

[0121] 本明細書中、「対象」とは、疾患または疾患の病態を予防および／または治療(もしくは改善)するために必要な有効量の有効成分を含有する医薬(医薬組成物)を投与する対象を意味する。当該「対象」としては、ヒトまたは非ヒト動物が挙げられ、特に哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等)が挙げられる。

[0122] 本明細書中、「BOAT1阻害剤」とは、腎臓でフェニルアラニン等の中性アミノ酸の再吸収を担うトランスポーターであるBOAT1を阻害する作用を有する化合物からなる薬剤を意味する。とりわけ、本発明の化合物(Ⅰ)、またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1に対して優れた阻害活性を示す。BOAT1の阻害活性は、例えば、非特許文献11(SLAS Discovery, 2019; 24(2): p.111-120)に記載の方法や後述する試験例に記載の方法により測定することができる。

[0123] 本明細書中、「BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」とは、アミノ酸代謝経路に関連する遺伝子の変異等により、血中の中性アミノ酸レベルが亢進することに起因する疾患を意味する。当該疾患としては、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症(1-3型)、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症が挙げられる。

[0124] (本発明の化合物(化合物(Ⅰ)))

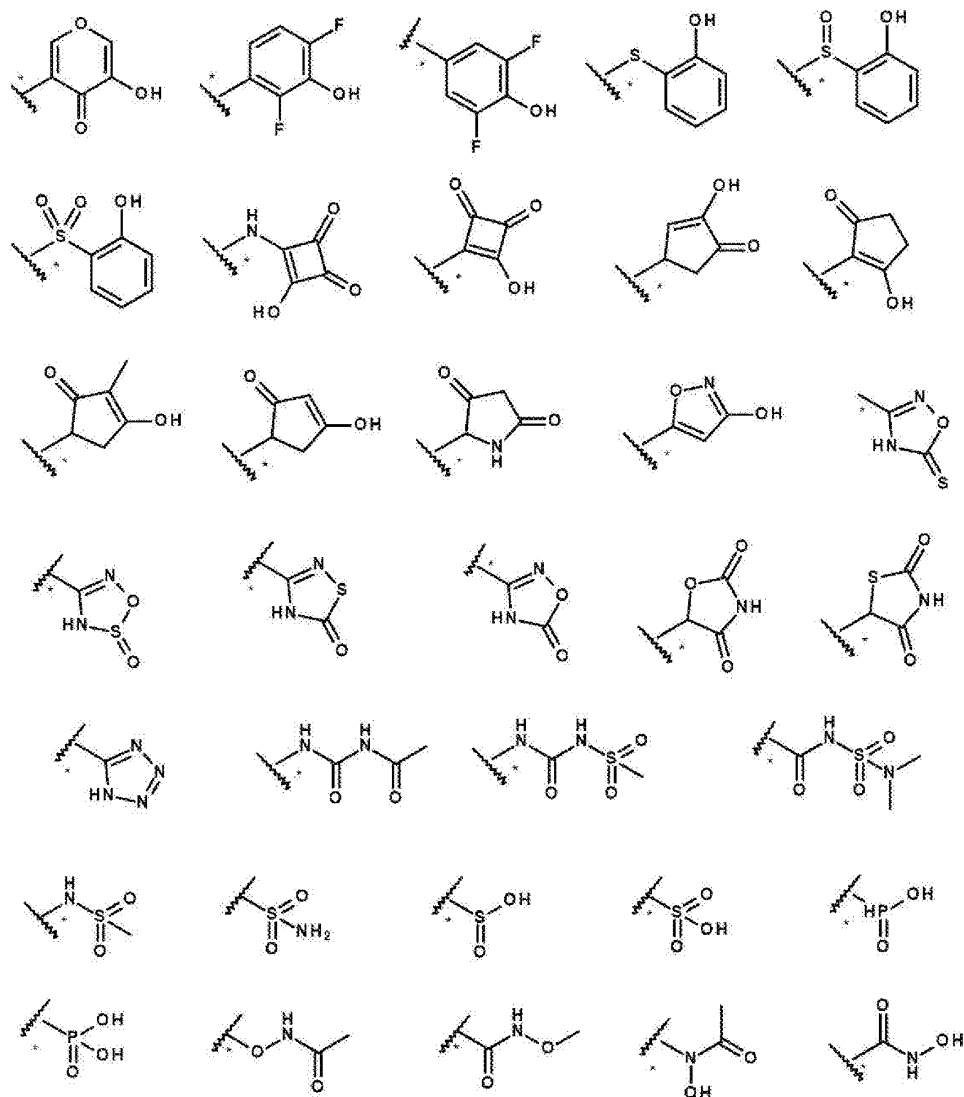
以下、化合物(Ⅰ)の前記式(Ⅰ)中の各基について説明する。

[0125] R¹は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表す。

[0126] R¹は、好ましくは、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、また

は、下記式：

[0127] [化14]



[0128] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Lとの結合位置を表す。)

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり、

より好ましくは、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である。

[0129] Lは、それぞれさらに置換されていてもよい、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁

₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む2価の有機基を表す。

[0130] Lは、好ましくは、-NR²-（ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）、-O-、-S-、-C(=O)-、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基であり、より好ましくは、-NR²-（ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）、-O-、-S-、-C(=O)-、C₆₋₁₀アリーレン基（例、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン）、C₃₋₁₀シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1,3-ジイル、シクロプロパン-1,2-ジイル、シクロプロパン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,2-ジイル、シクロヘキサン-1,2-ジイル、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1,2-ジイル）、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1,3-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピペリジン-1,2-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、アゼパン-1,2-ジイル）からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレン基（例、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン）、

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル）、

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル）

であり、

さらに好ましくは、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル）、および 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル）からなる群より選択される 1 個以上の 2 価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、

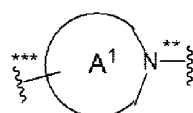
イル、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) であり、

特に好ましくは、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である。

[0131] A は、さらに置換されていてもよい 2 価の含窒素複素環基を表す。

[0132] A は、好ましくは、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0133] [化15]



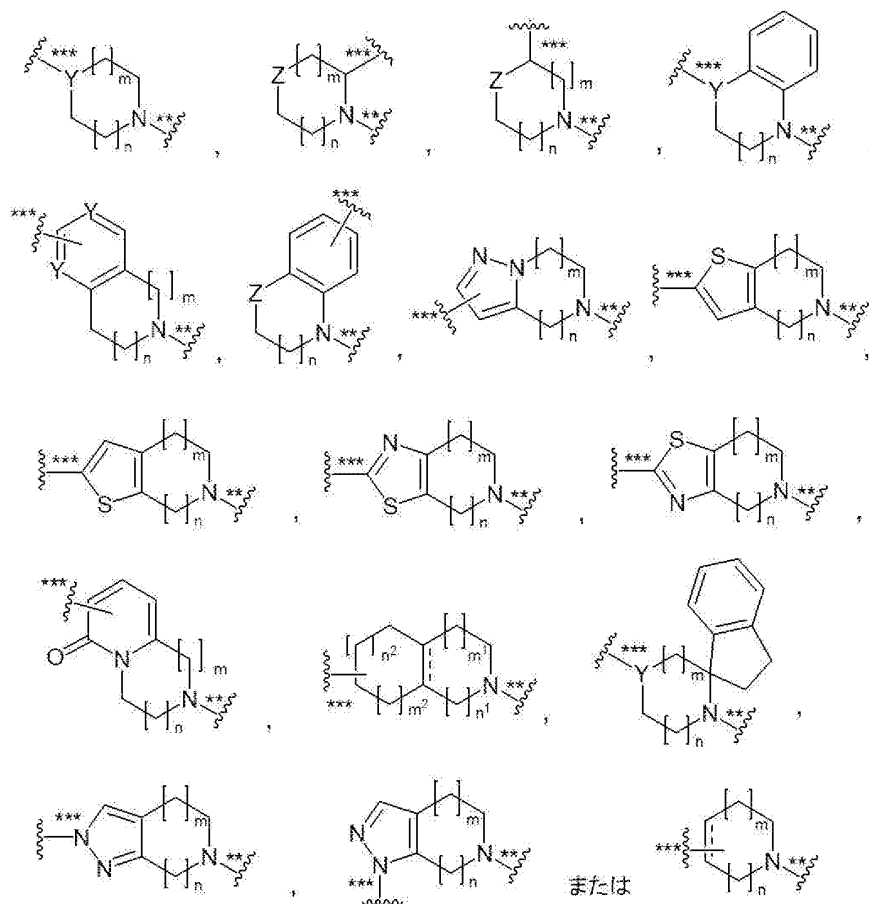
[0134] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基 L との結合部位を表し、および環 A¹ は、3 乃至 10 員の単環、8 乃至 14 員の縮合環、6 乃至 16 員のスピロ環または 6 乃至 14 員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基であり、

1 つのより好ましい態様としては、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0135]

[化16]



[0136] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

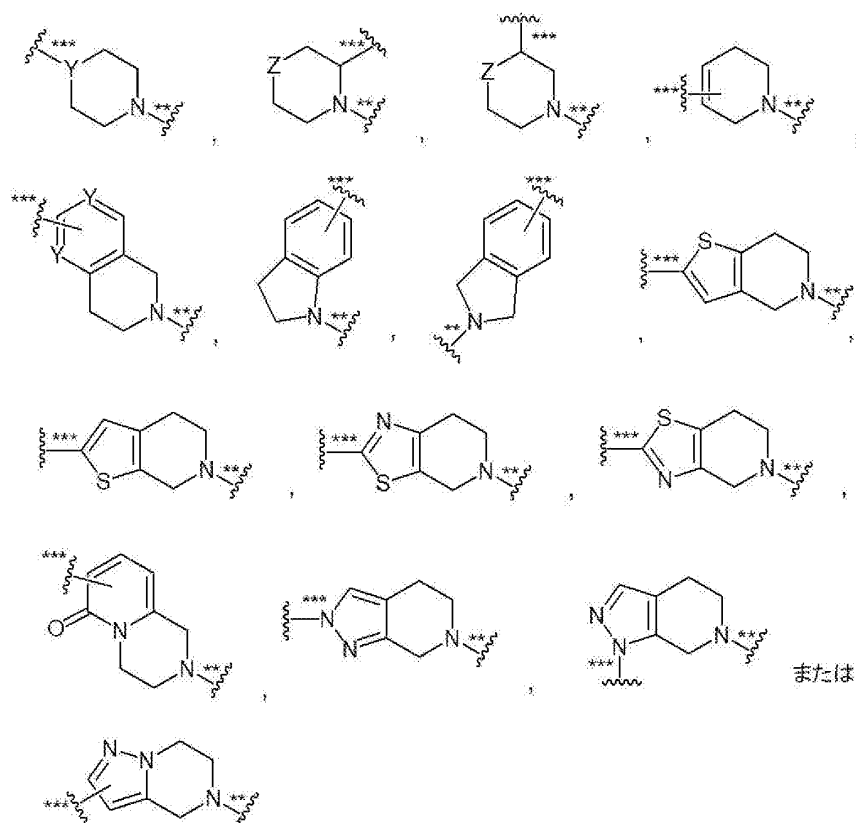
[0137] [化17]

[0138] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0139] [化18]



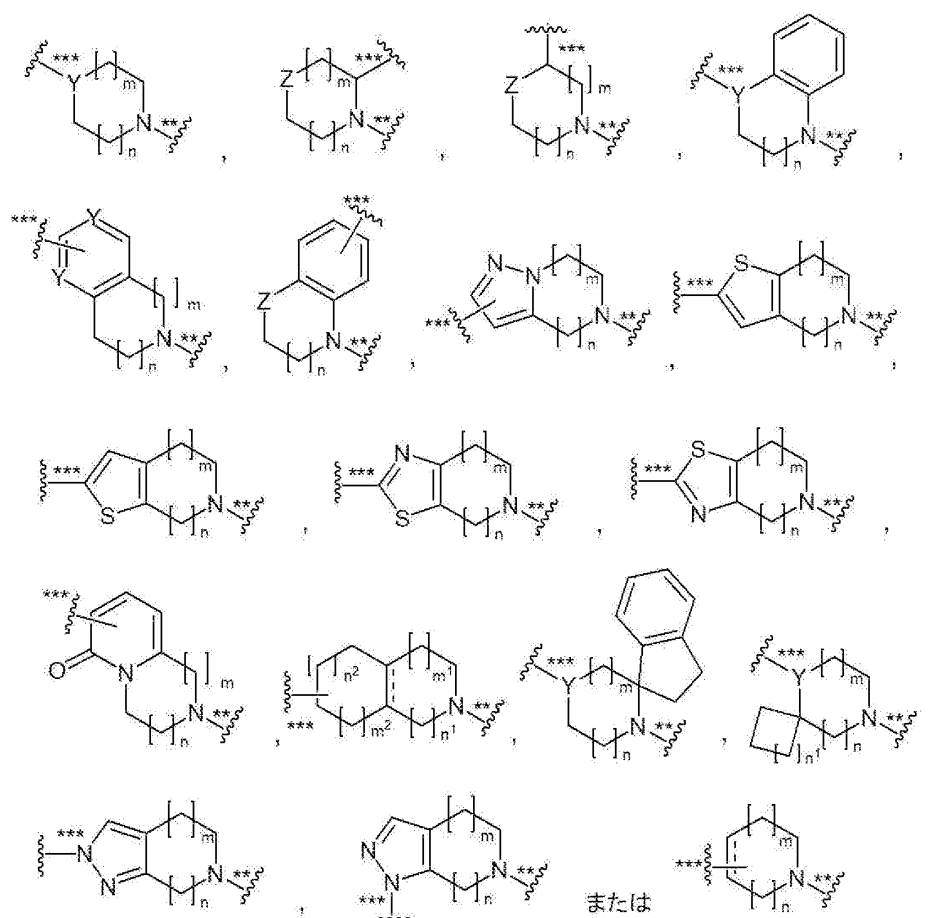
[0140] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基）であり、

別のより好ましい態様としては、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0141]

[化19]



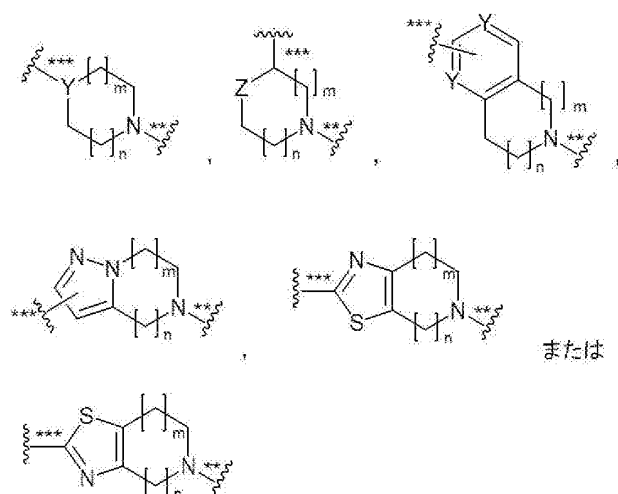
[0142] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0143] [化20]



[0144] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n' および n'' は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m' および m'' は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、*は、カルボニル基

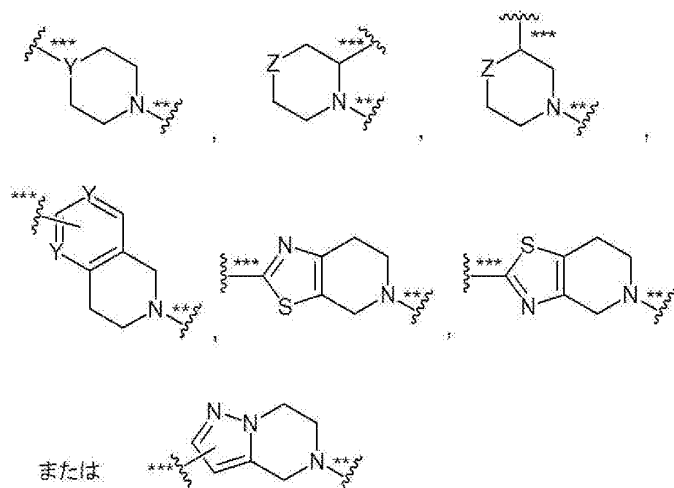
[化22]



[0148] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

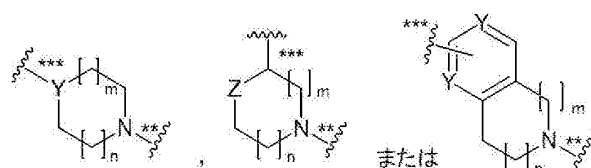
[0149] [化23]



[0150] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基) であり、
 さらにより好ましくは、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1
 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

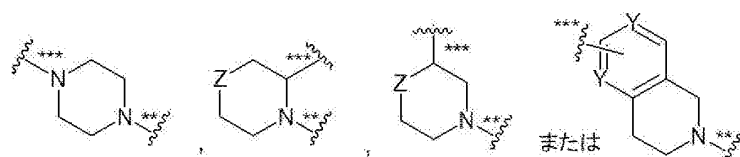
[0151] [化24]



[0152] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基(例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

[0153] [化25]

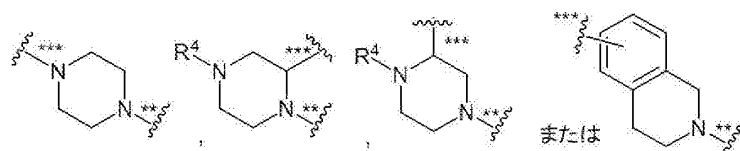


[0154] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Zが、 CR^5R^6 である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群a又は置換基群a'の置換基のうち、置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基;置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基;および置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり、

特に好ましくは、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

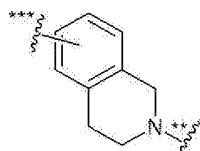
[0155] [化26]



[0156] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基(中でも、好ましくは、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されている)もよい、下式:

[0157] [化27]



[0158] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)である。

[0159] Rは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール-エテニル基を表す。

[0160] Rは、好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエテニル基であり、
より好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である。

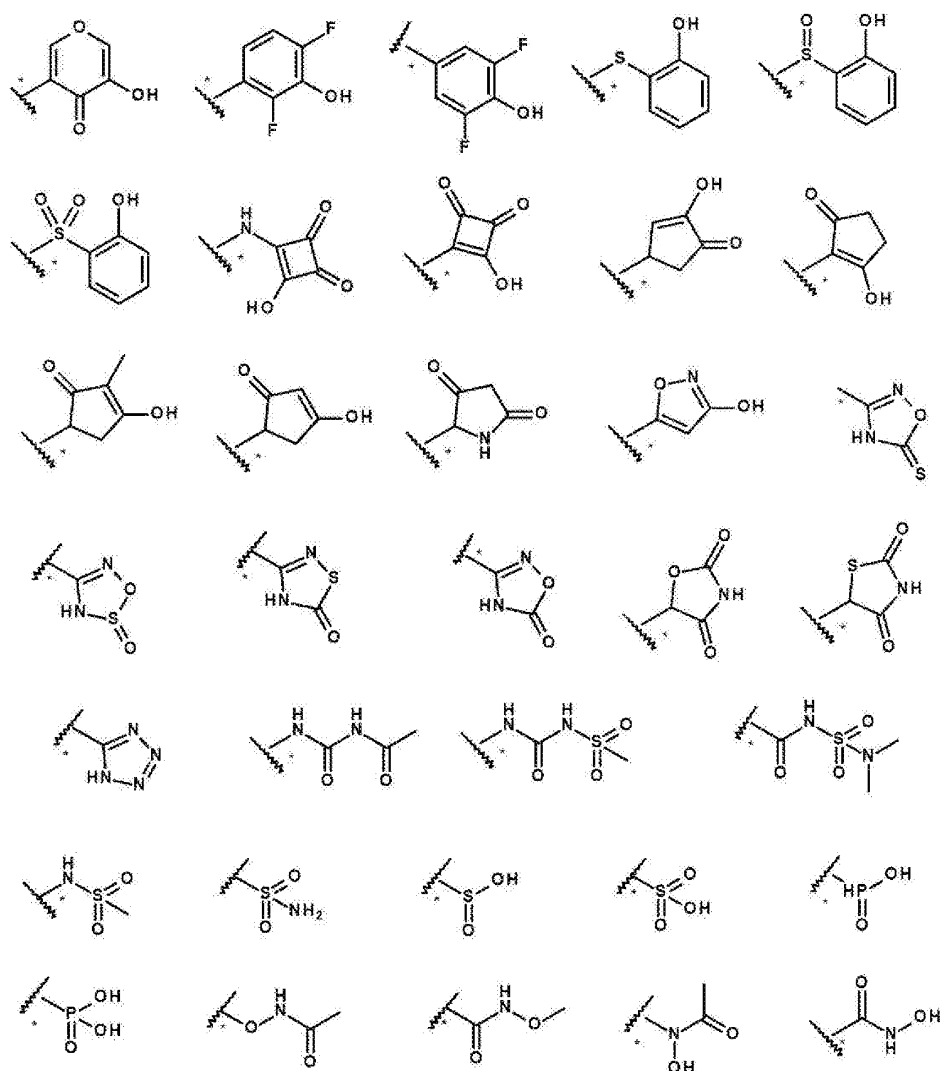
[0161] 化合物(I)としては、以下の化合物が好適である。

[化合物(IA)]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式:

[0162]

[化28]



[0163] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、L との結合位置を表す。)

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

L が、 $-NR^2-$ (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。
)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリ
レン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキ
ニレン基、および 3 乃至 14 員の 2 価の非芳香族複素環基からなる群より選
択される 1 個以上の 2 価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または 3 乃至 14 員の 2 価の非芳香族複素環基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0164] [化29]



[0165] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基 L との結合部位を表し、および環 A' は、3 乃至 10 員の単環、8 乃至 14 員の縮合環、6 乃至 16 員のスピロ環または 6 乃至 14 員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

R が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-フェニルエチル基である、

化合物 (I) またはその薬学的に許容し得る塩。

[0166] [化合物 (I B)]

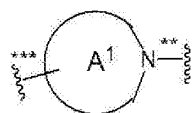
R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、 $-NR^2-$ (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリ

ーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0167] [化30]



[0168] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位を表し、および環A¹は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエテニル基である、

化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0169] [化合物(1C)]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニ

ン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル）、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル）からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-10} アリーレン基（例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン）、

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル）、

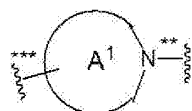
前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル）

であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0172] [化32]



[0173] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位を表し、および環A¹は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエチル基である、

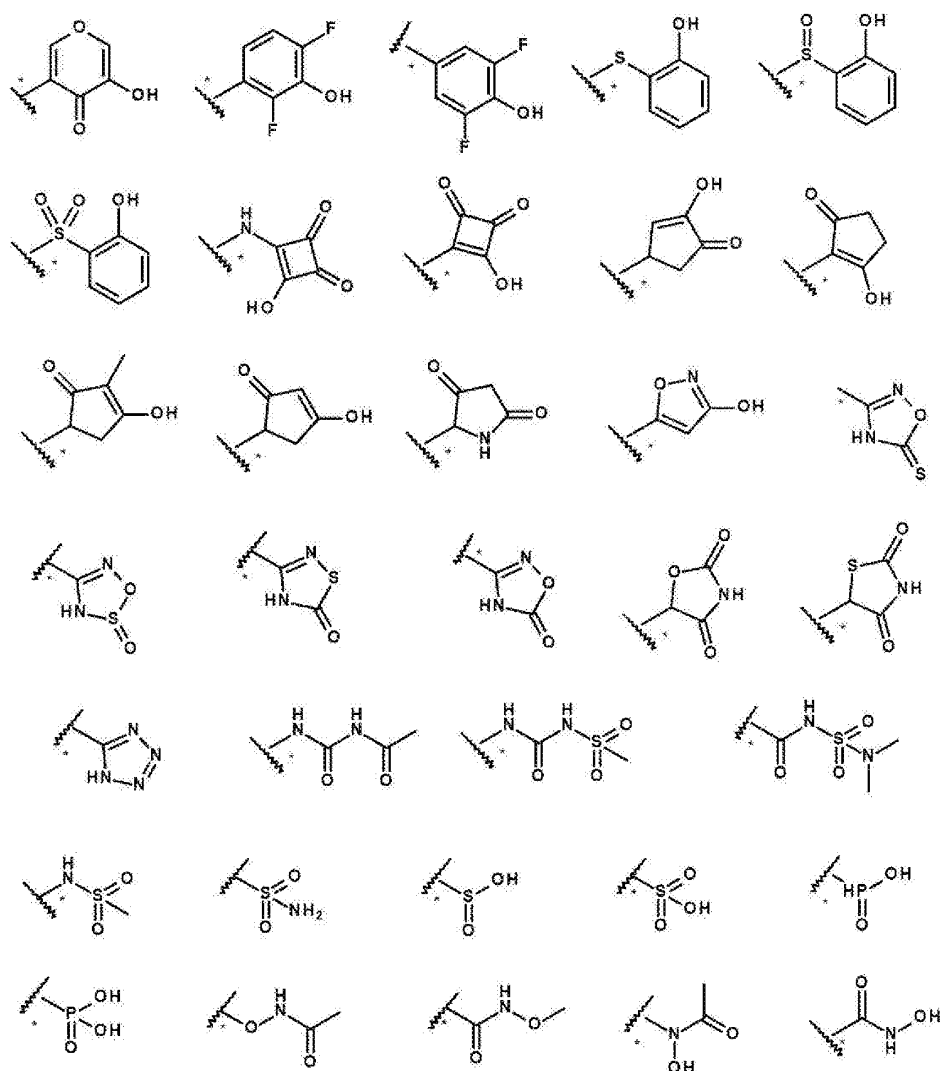
化合物(Ⅰ)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0174] [化合物(ⅠD)]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0175]

[化33]



[0176] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および*は、Lとの結合位置を表す。)

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

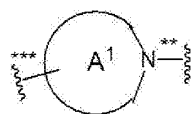
したが、

—NR²—（ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）、—O—、—S—、C₃₋₁₀シクロアルキレン基（例、シクロブタン—1，3—ジイル、シクロプロパン—1，2—ジイル、シクロプロパン—1，1—ジイル、シクロペンタン—1，2—ジイル、シクロヘキサン—1，2—ジイル、ビ

シクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基(例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)であり;

Aが、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

[0177] [化34]



[0178] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位を表し、および環A¹は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基であり ; および

R が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-フェニルエテニル基である、

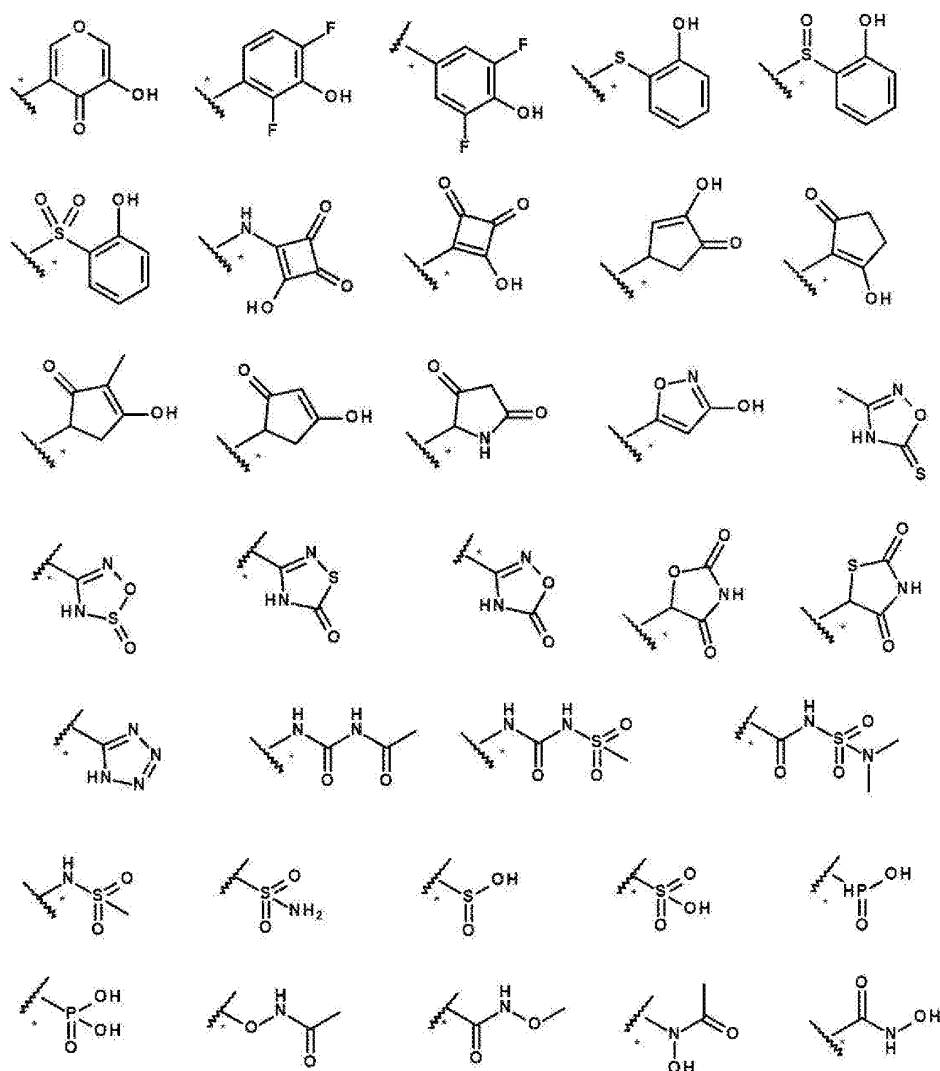
化合物 (I) またはその薬学的に許容し得る塩。

[0179] [化合物 (I E)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式 :

[0180]

[化35]



[0181] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、Lとの結合位置を表す。)

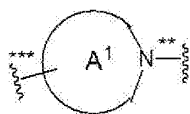
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

L が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₁₋₆アルキレン基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0182]

[化36]



[0183] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位を表し、および環A¹は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエチル基である、

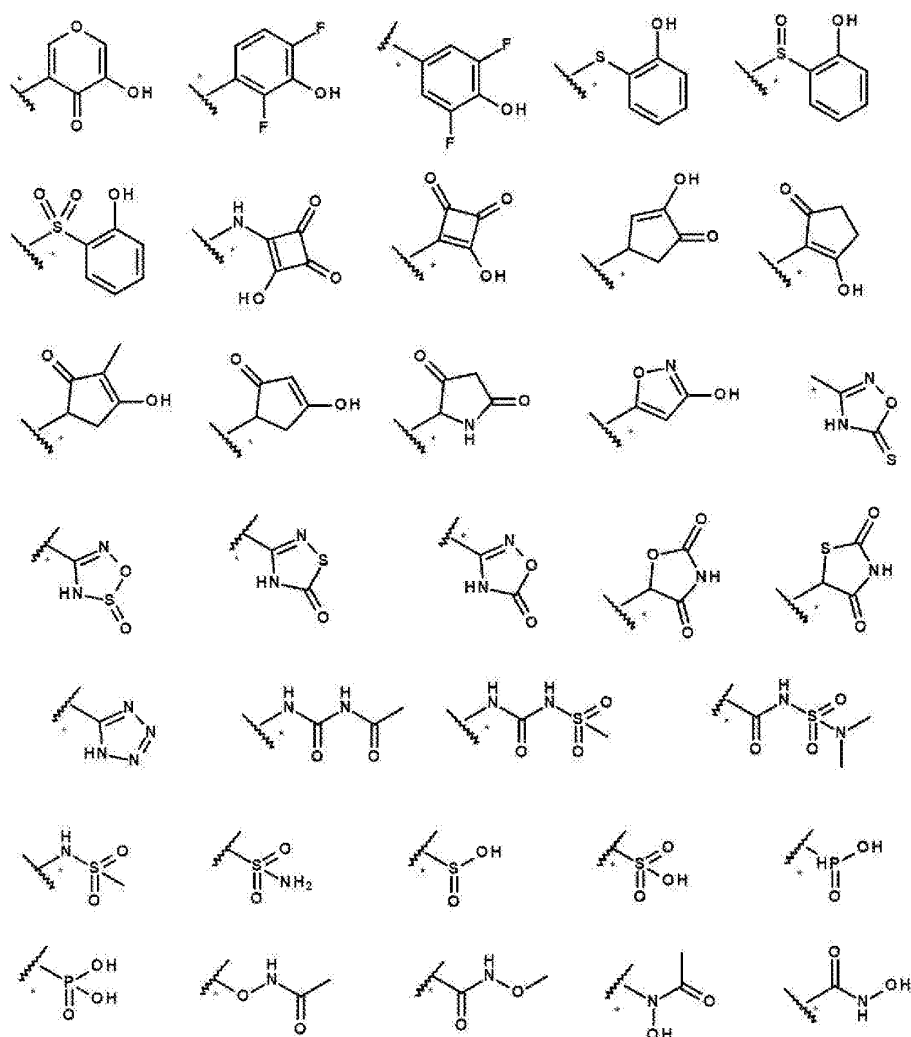
化合物(Ⅰ)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0184] [化合物(ⅠF)]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式：

[0185]

[化37]



[0186] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および

*は、Lとの結合位置を表す。)

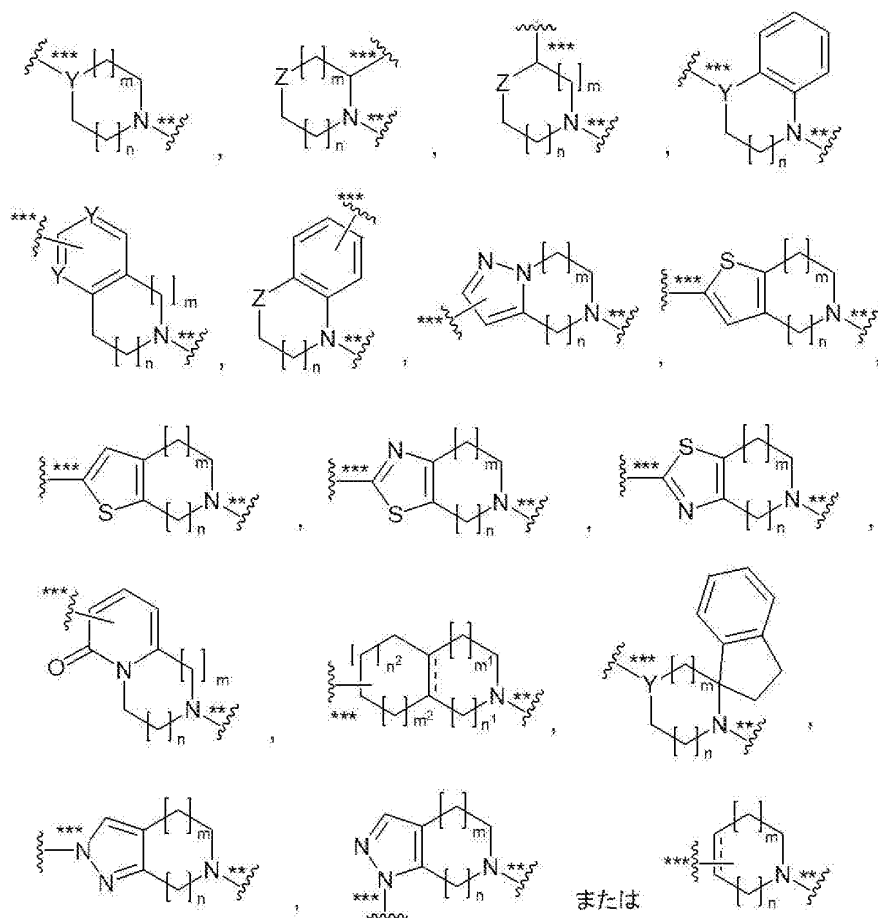
からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

Lが、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）
 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または 3 乃至 14 員の 2 価の非芳香族複素環基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0187] [化38]



[0188] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0189] [化39]

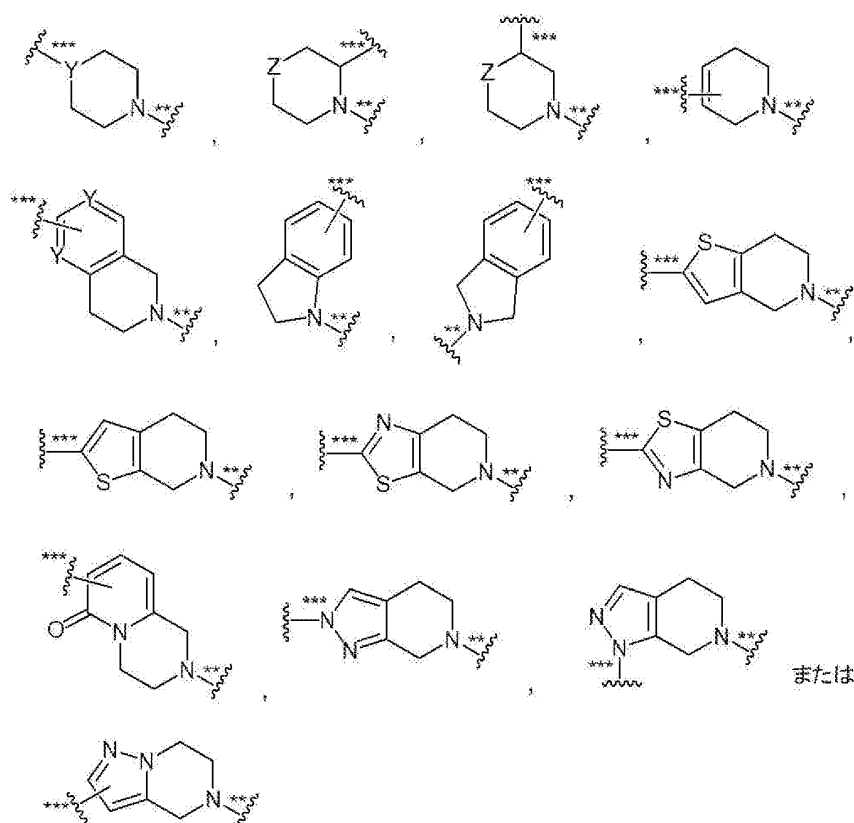


[0190] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して

、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式：

[0191] [化40]



[0192] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

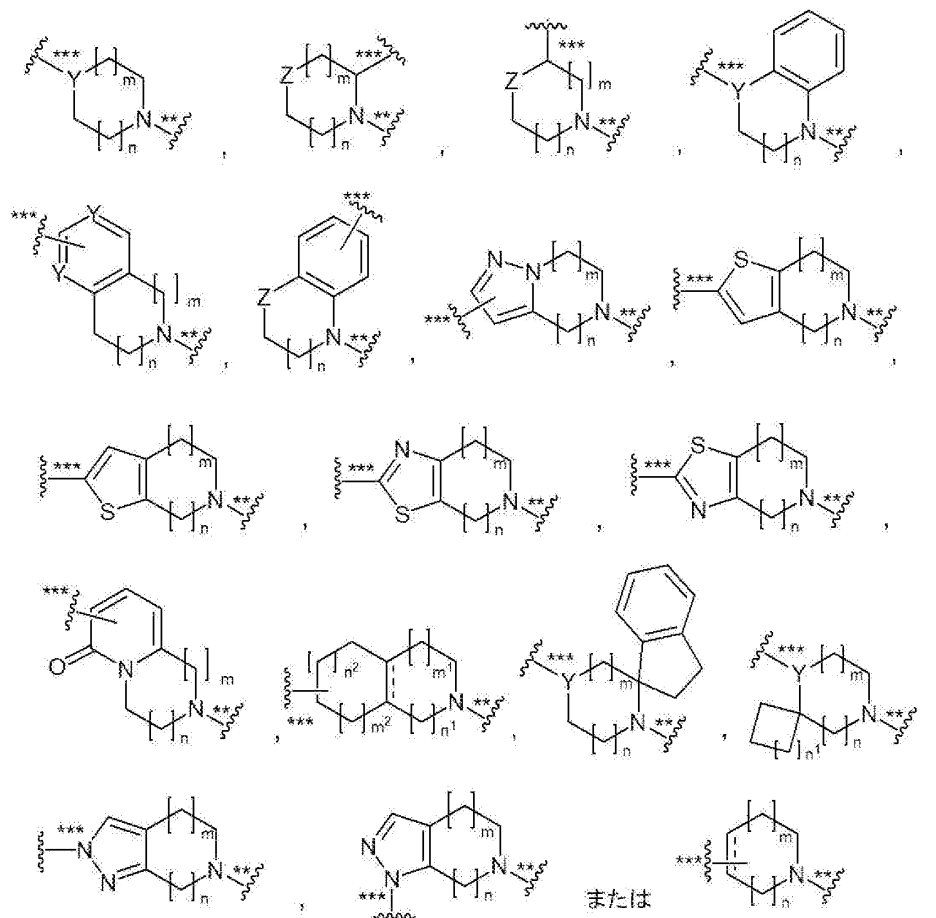
Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエチニル基である、

化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0193] [化合物(1F')]]

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0194] [化41]



[0195] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

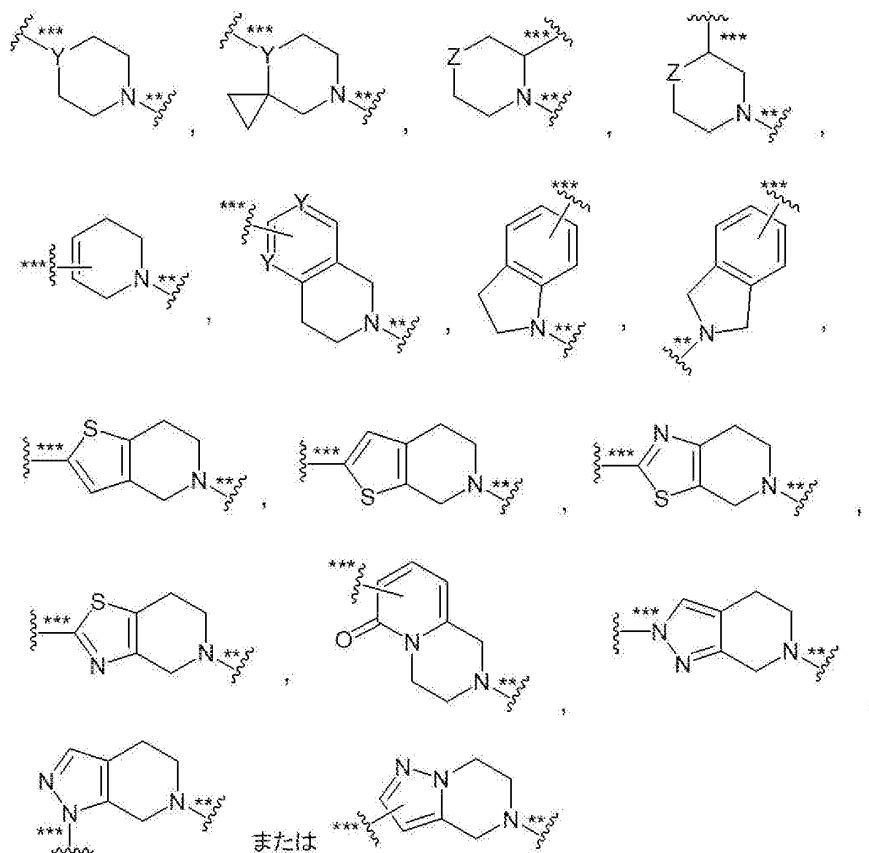
[0196] [化42]

[0197] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式：

[0198]

[化43]



[0199] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

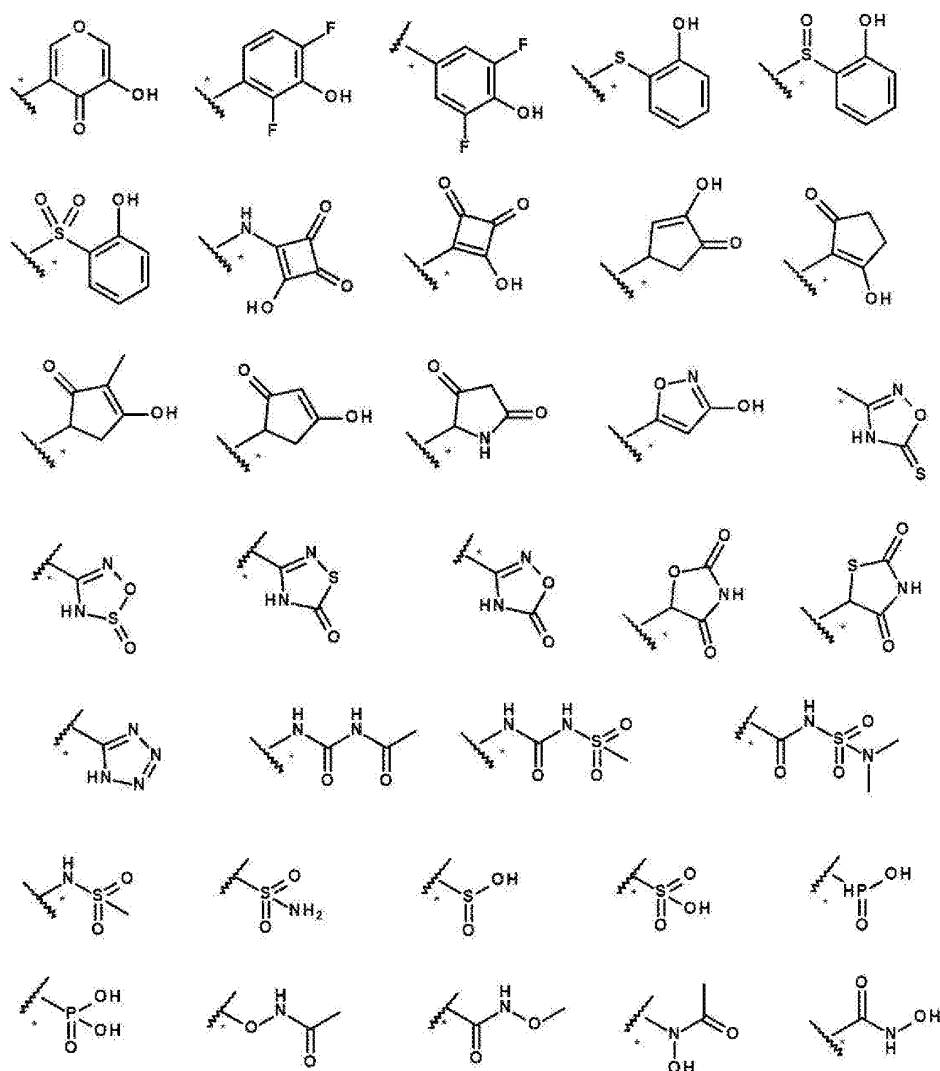
で表される2個の含窒素非芳香族複素環基)であり;および
その他の各記号の定義が、上記[化合物(I F)]と同義である、
化合物(I)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0200] [化合物(I G)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、または、下記式:

[0201]

[化44]



[0202] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、および
*は、L との結合位置を表す。)

からなる群より選択される基もしくはその互変異性基であり；

L が、 $-NR^2-$ (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。
)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリ
レン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキ
ニレン基、および 3 乃至 14 員の 2 価の非芳香族複素環基からなる群より選
択される 1 個以上の 2 価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく

、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または 3 乃至 14 員の 2 価の非芳香族複素環基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0203] [化45]



[0204] (式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基 L との結合部位を表し、および環 A^1 は、3 乃至 10 員の単環、8 乃至 14 員の縮合環、6 乃至 16 員のスピロ環または 6 乃至 14 員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物 (I) またはその薬学的に許容し得る塩。

[0205] [化合物 (IH)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、

— NR^2 — (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)、— O —、— S —、— $C(=O)$ —、 C_{6-10} アリレン基 (例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン)、 C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイ

ル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-10} アリーレン基(例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン)、

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基(例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2, 1, 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、

前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または

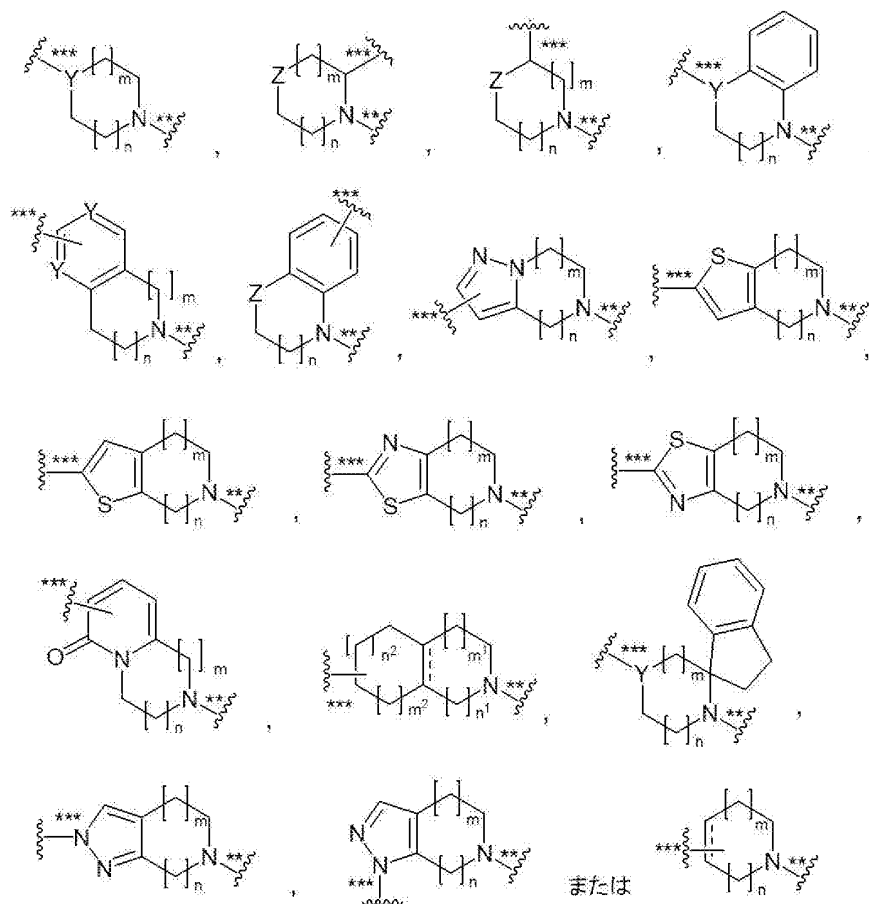
前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)

であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0206]

[化46]



[0207] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0208] [化47]

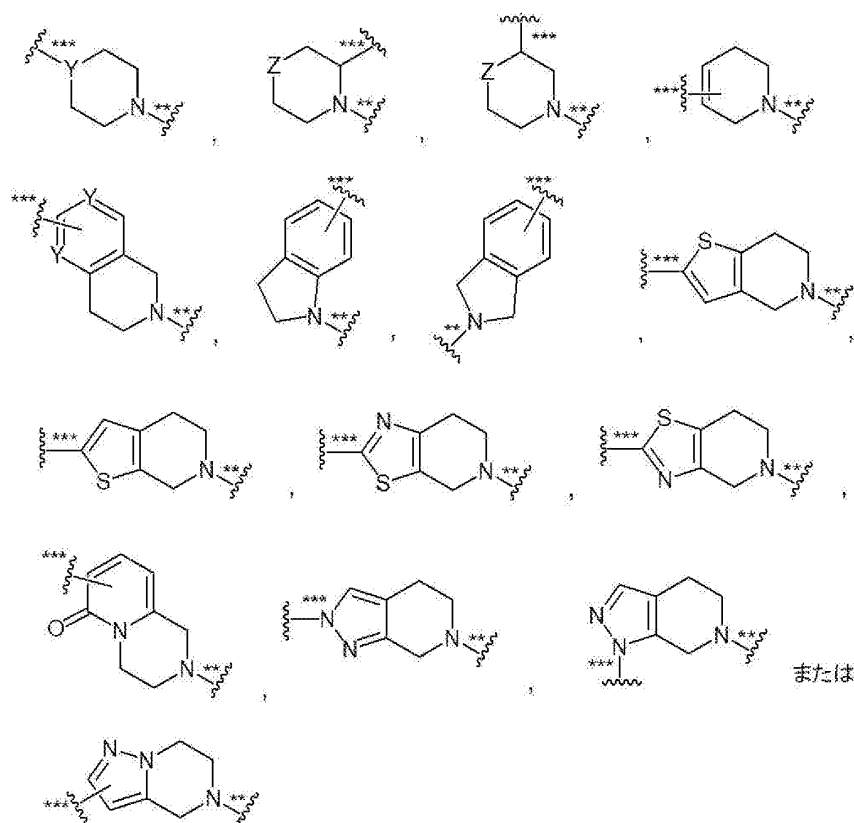
=====

[0209] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子またはC R³（ここで、R³は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、N R⁴またはC R⁵ R⁶（ここで、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、n¹およびn²は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、m¹およびm²は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される 2 個の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0210] [化48]



[0211] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基) であり; および

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2- (E) -フェニルエテニル基である、

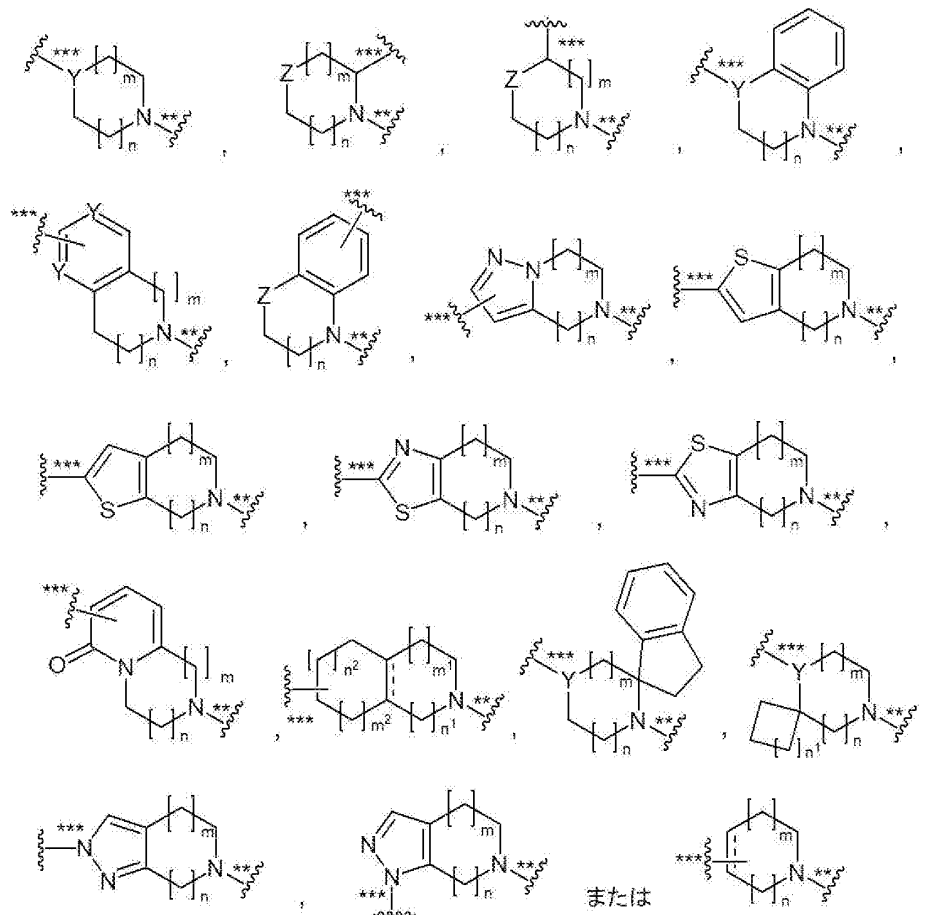
化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0212] [化合物 (I H')]

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換

基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0213] [化49]



[0214] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0215] [化50]



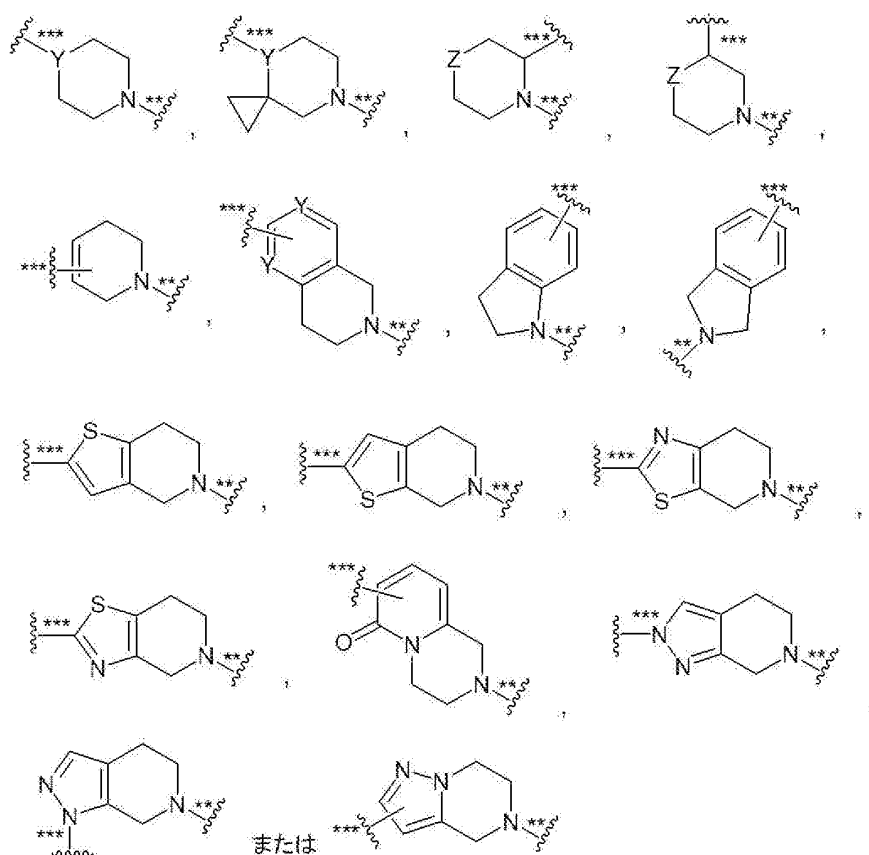
[0216] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n' および n'' は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m' お

よび m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0217] [化51]



[0218] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基）であり；およびその他の各記号の定義が、上記〔化合物（I H）〕と同義である、化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0219] [化合物（I J）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

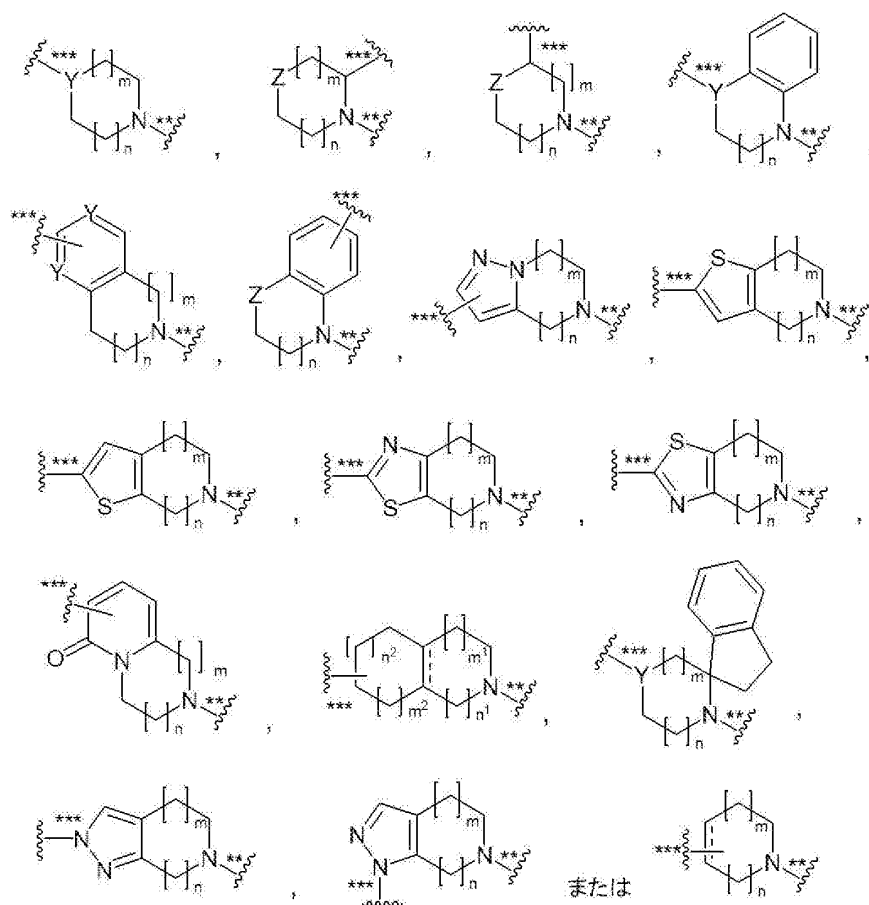
Lが、

—NR²—（ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）、—O—、—S—、C₃₋₁₀シクロアルキレン基（例、シクロブタン—1，3—ジイル、シクロプロパン—1，2—ジイル、シクロプロパン—1，1—ジイル、シクロペンタン—1，2—ジイル、シクロヘキサン—1，2—ジイル、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン—1，2—ジイル）、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン—1，3—ジイル、ピロリジン—1，3—ジイル、ピロリジン—1，2—ジイル、ピペリジン—1，2—ジイル、ピペリジン—1，4—ジイル、アゼパン—1，2—ジイル）からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基（例、シクロブタン—1，3—ジイル、シクロプロパン—1，2—ジイル、シクロプロパン—1，1—ジイル、シクロペンタン—1，2—ジイル、シクロヘキサン—1，2—ジイル、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン—1，2—ジイル）、または前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン—1，3—ジイル、ピロリジン—1，3—ジイル、ピロリジン—1，2—ジイル、ピペリジン—1，2—ジイル、ピペリジン—1，4—ジイル、アゼパン—1，2—ジイル）であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0220]

[化52]



[0221] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0222] [化53]

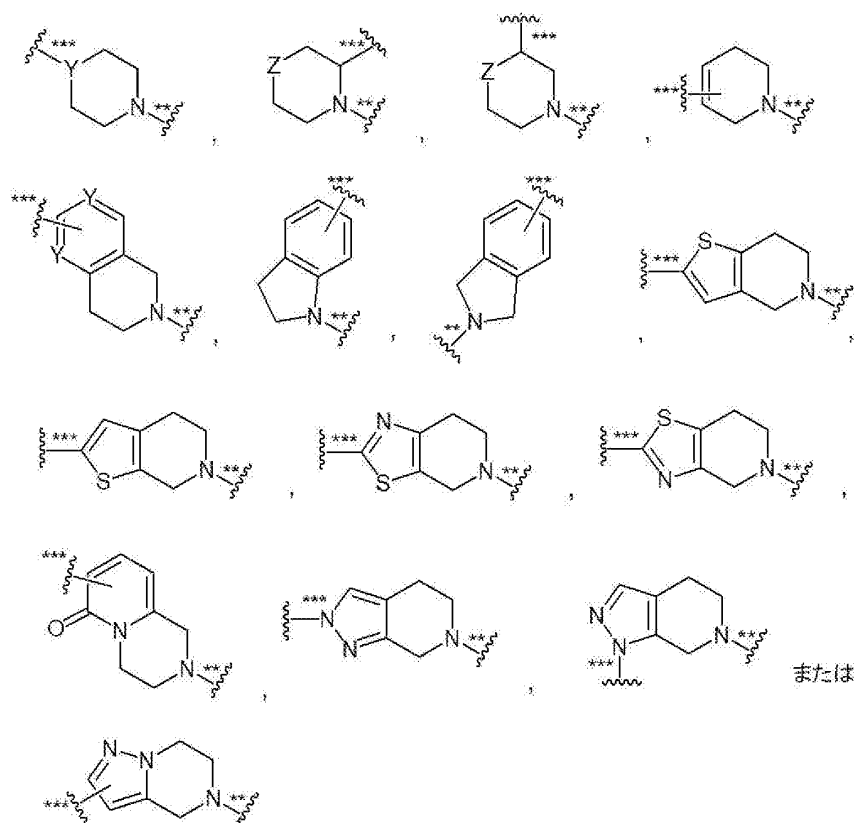
=====

[0223] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0224] [化54]



[0225] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基）であり；および

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-（E）-フェニルエテニル基である、

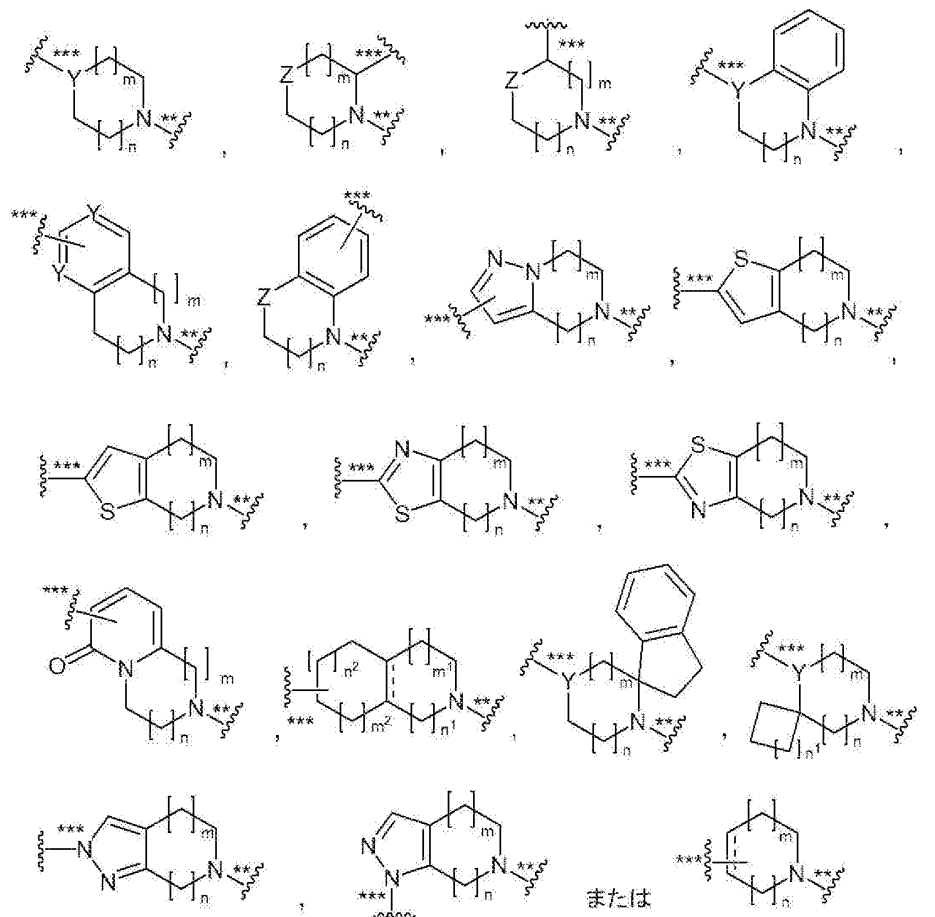
化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0226] [化合物（I J'）]

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換

基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0227] [化55]



[0228] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0229] [化56]



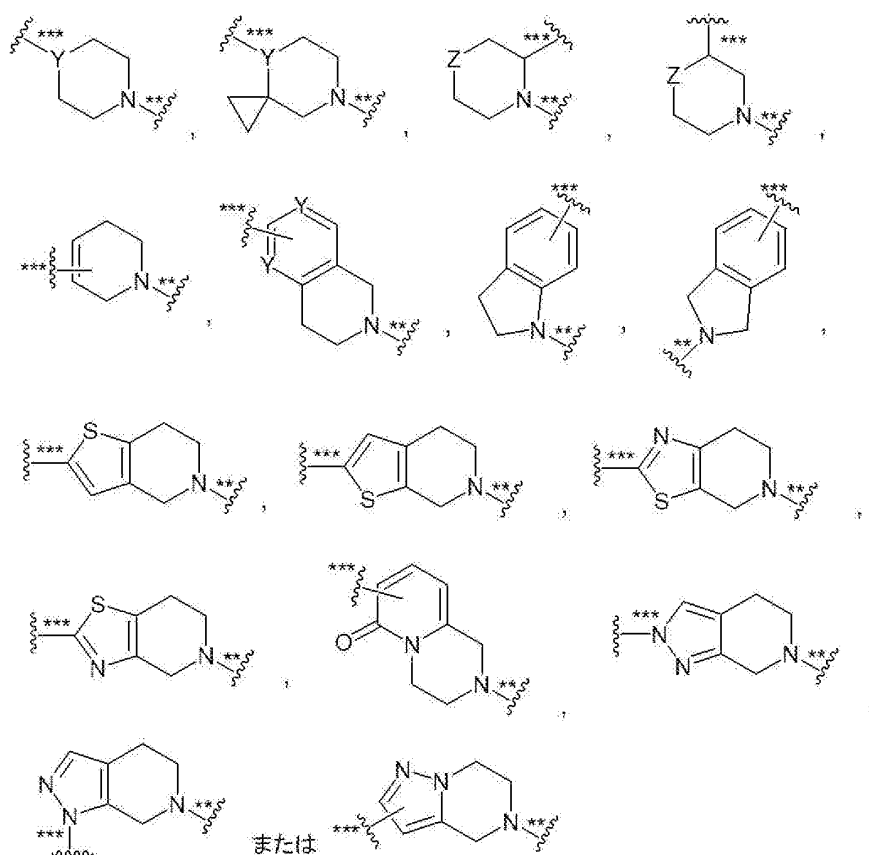
[0230] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Yは、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 お

よび m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式：

[0231] [化57]



[0232] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基）であり；およびその他の各記号の定義が、上記〔化合物（I J）〕と同義である、化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

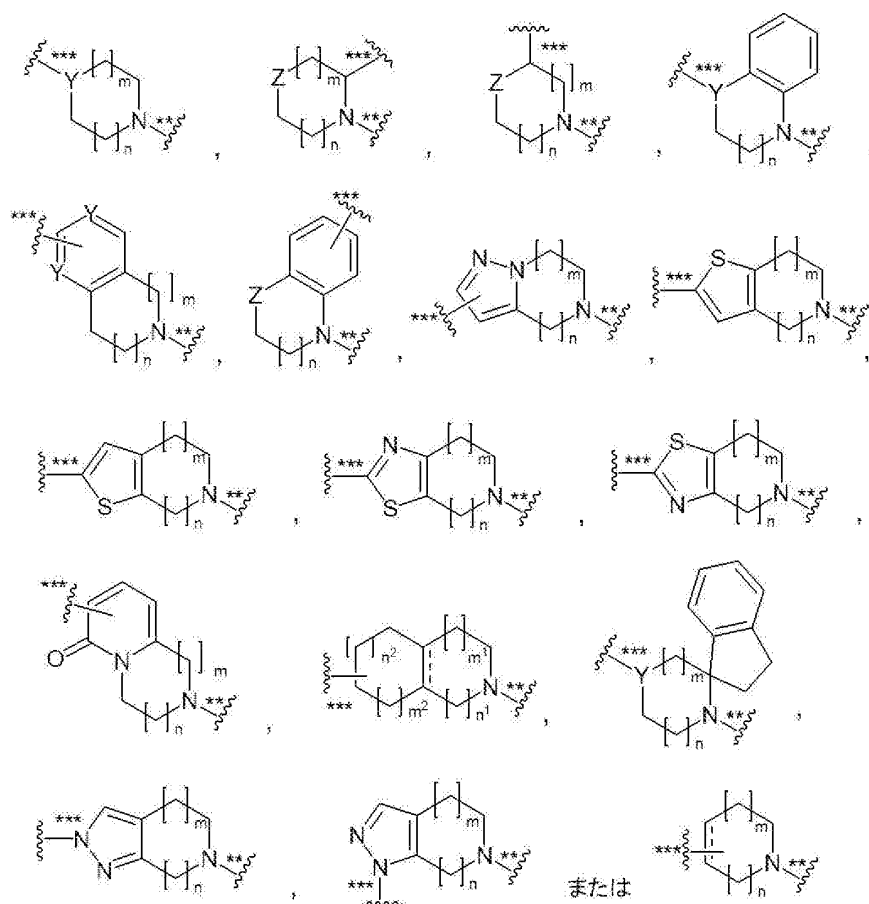
[0233] [化合物（I K）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0234] [化58]



[0235] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0236] [化59]



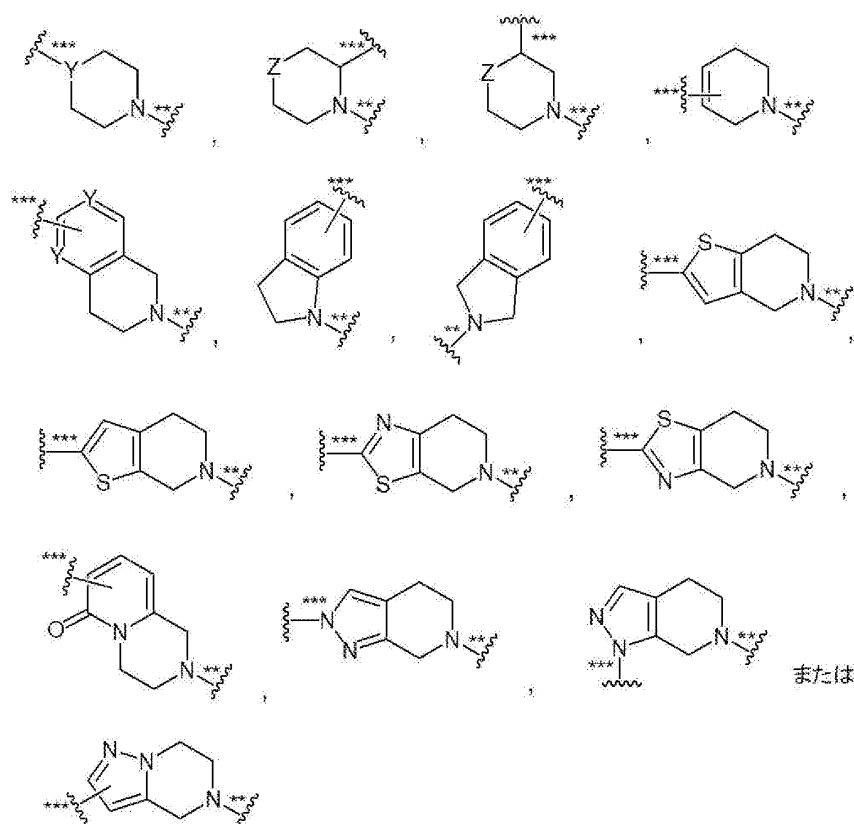
[0237] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Y は、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 (ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。) を表し、Z は、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 (ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル

基を表す。)を表し、 n は、0乃至2の整数を表し、 m は、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基(例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、

下式:

[0238] [化60]



[0239] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり;および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエチニル基であ

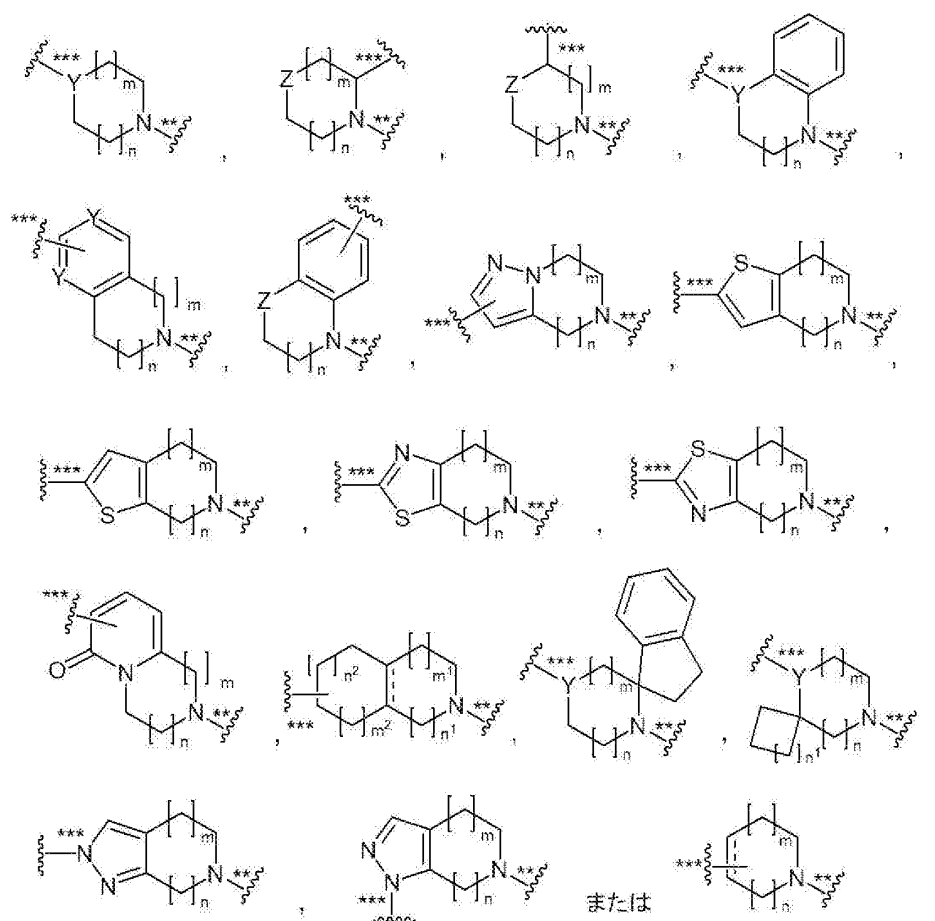
る、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0240] [化合物（I K'）]

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0241] [化61]



[0242] (式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[0243] [化62]

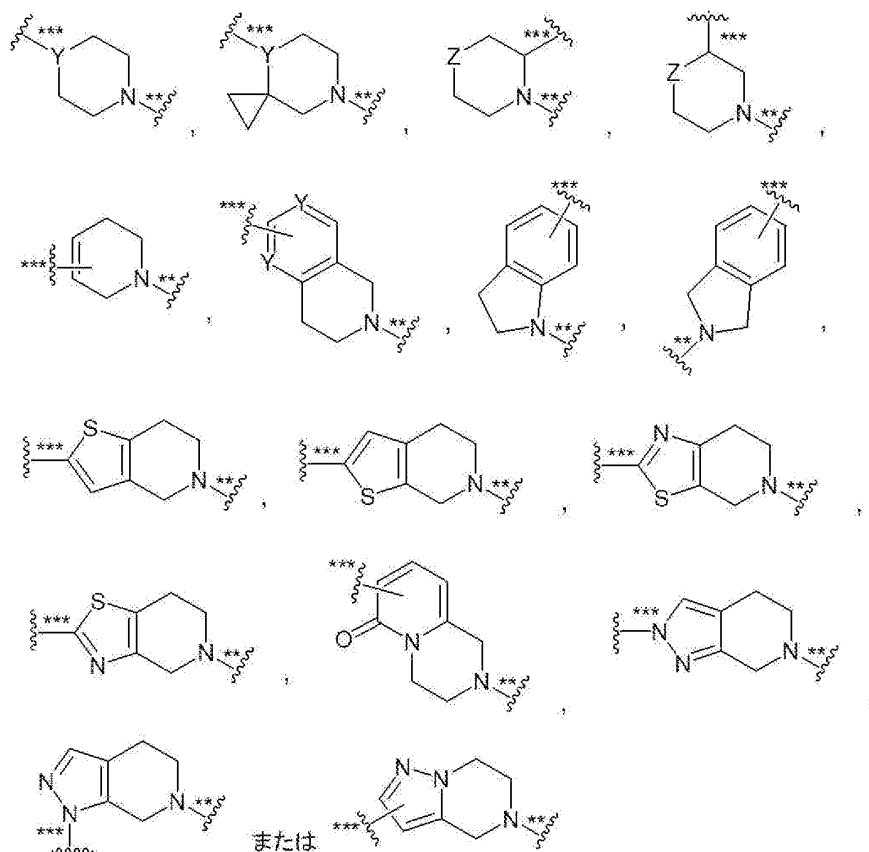


[0244] で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Y は、それぞれ独立して、窒素原子または CR^3 (ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を

表す。)を表し、Zは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 または CR^5R^6 （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)を表し、nは、0乃至2の整数を表し、mは、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、**は、カルボニル基との結合部位を表し、および***は、基Lとの結合部位を表す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0245] [化63]



[0246] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基) であり; および
その他の各記号の定義が、上記「化合物 (I K)」と同義である、

化合物 (I) またはその薬学的に許容し得る塩。

[0247] [化合物 (I L)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、

$-NR^2-$ (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{6-10} アリーレン基 (例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン)、 C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、 C_{2-6} アルキニレン基、および 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) からなる群より選択される 1 個以上の 2 価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-10} アリーレン基 (例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン)、

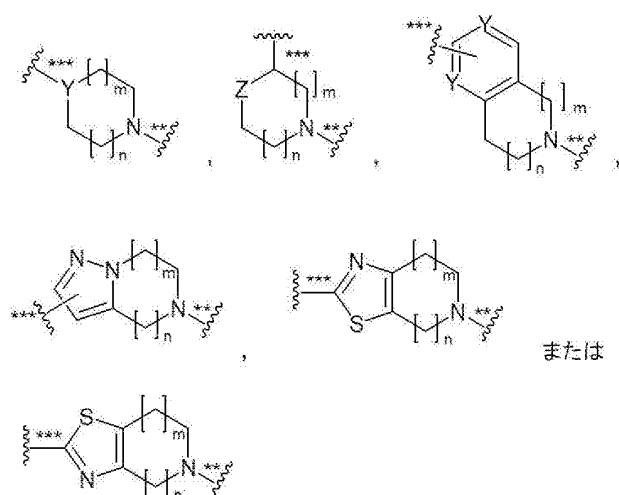
前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または

前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル）であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0248] [化64]

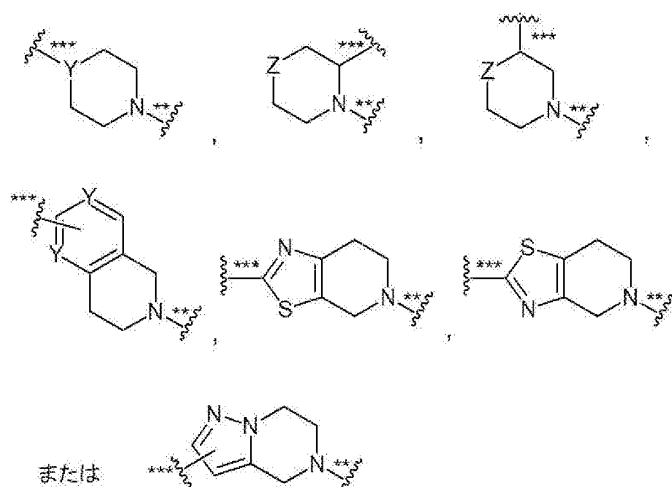


[0249] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0250]

[化65]



[0251] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり;および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0252] [化合物(1M)]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり;

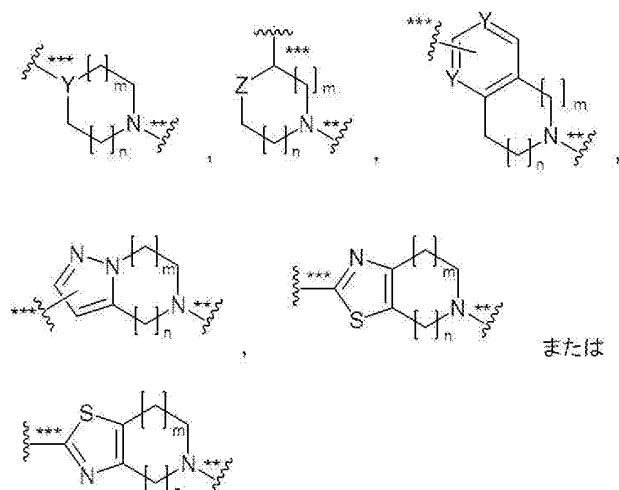
Lが、

-NR²- (ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。)、-O-、-S-、C₃₋₁₀シクロアルキレン基(例、シクロブタン-1,3-ジイル、シクロプロパン-1,2-ジイル、シクロプロパン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,2-ジイル、シクロヘキサン-1,2-ジイル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン-1,2-ジイル)、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1,3-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピペリジン-1,2-ジイル

、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0253] [化66]

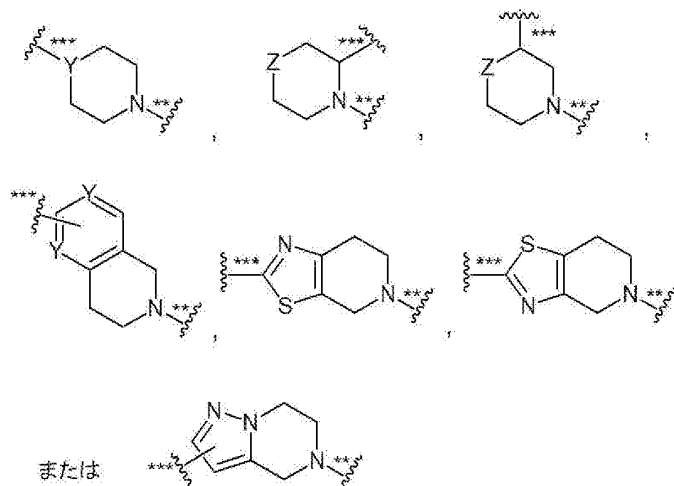


[0254] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基 (例、前記置換基群 a 又は置換基

群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式：

[0255] [化67]



[0256] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される 2 価の含窒素非芳香族複素環基) であり；および

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい 2 - (E) - フェニルエテニル基である、

化合物 (I) またはその薬学的に許容し得る塩。

[0257] [化合物 (I N)]

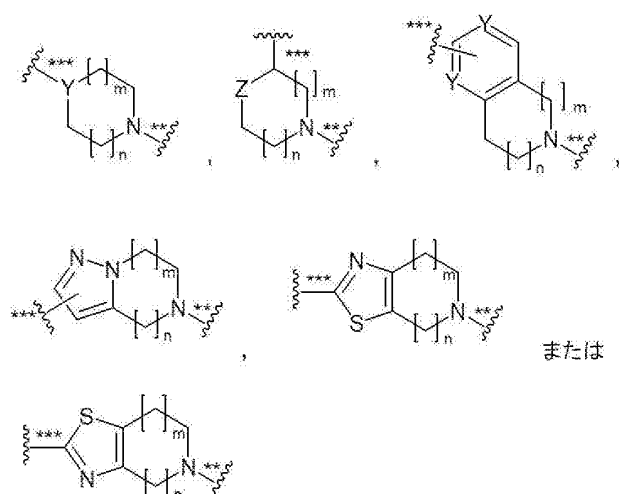
R¹ が、カルボキシ基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₁₋₆ アルキレン基であり；

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0258]

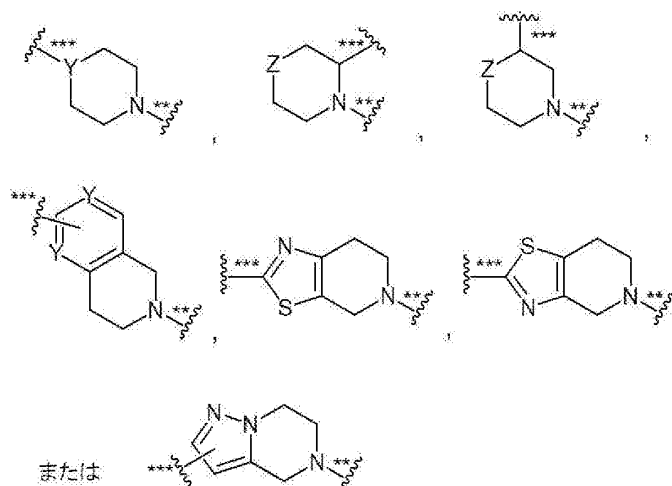
[化68]



[0259] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基(例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式:

[0260] [化69]



[0261] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり;および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至

3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩。

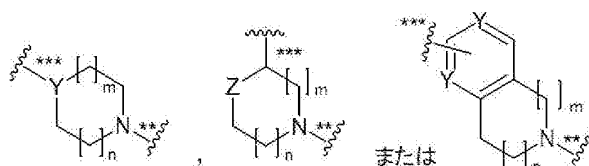
[0262] [化合物(1P)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

L が、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。） $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0263] [化70]

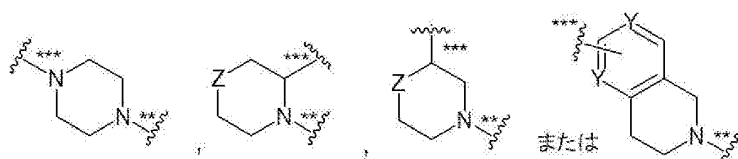


[0264] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基（例、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、
下式：

[0265]

[化71]



[0266] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Zが、 $\text{C R}^5 \text{R}^6$ である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群a又は置換基群a'の置換基のうち、置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；および置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物(I)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0267] [化合物(IQ)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

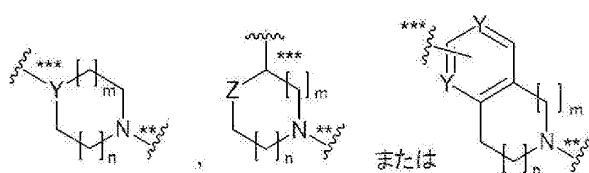
Lが、

— NR^2 — (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)、—O—、—S—、 C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン—1, 3—ジイル、シクロプロパン—1, 2—ジイル、シクロプロパン—1, 1—ジイル、シクロペンタン—1, 2—ジイル、シクロヘキサン—1, 2—ジイル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン—1, 2—ジイル)、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン—1, 3—ジイル、ピロリジン—1

、3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) であり;

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

[0268] [化72]

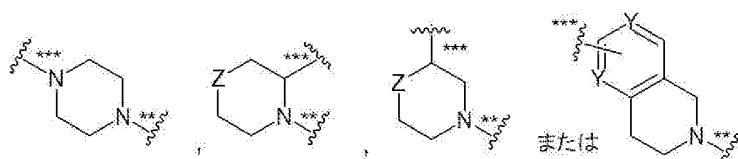


[0269] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基 (例、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

[0270]

[化73]



[0271] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Zが、 $\text{C R}^5 \text{R}^6$ である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群a又は置換基群a'の置換基のうち、置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；および置換基群b又は置換基群b'から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基)であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物(I)またはその薬学的に許容し得る塩。

[0272] [化合物(1R)]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

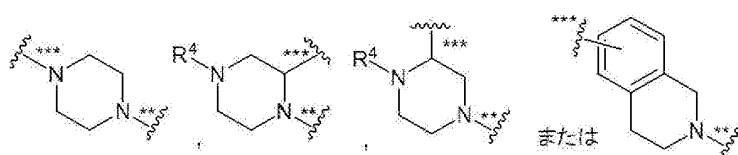
Lが、

— NR^2 — (ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。)、—O—、—S—、 C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン—1, 3—ジイル、シクロプロパン—1, 2—ジイル、シクロプロパン—1, 1—ジイル、シクロペンタン—1, 2—ジイル、シクロヘキサン—1, 2—ジイル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン—1, 2—ジイル)、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基 (例、アゼチジン—1, 3—ジイル、ピロリジン—1

、3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基 (例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基 (例、アゼチン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル) であり;

A が、前記置換基群 a 又は置換基群 a' から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式:

[0273] [化74]



[0274] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり; および

R が、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

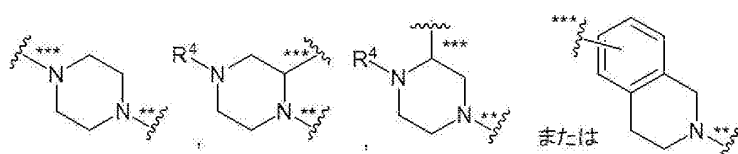
[0275] [化合物（I S）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Lが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0276] [化75]



[0277] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-（E）-フェニルエテニル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0278] [化合物（I T）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

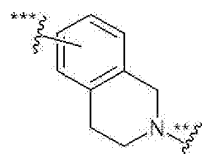
Lが、

— NR^2 —（ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、—O—、—S—、 C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン—1，3—ジイル、シクロプロパン—1，2—ジイル、シクロプロパン—1，1—ジイル、シクロペンタン—1，2—ジイル、シクロヘキサン—1，2—ジイル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン—1，2—ジイル）、および3乃至8員の2

価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－1，3－ジイル、ピロリジン－1，3－ジイル、ピロリジン－1，2－ジイル、ピペリジン－1，2－ジイル、ピペリジン－1，4－ジイル、アゼパン－1，2－ジイル）からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基（例、シクロブタン－1，3－ジイル、シクロプロパン－1，2－ジイル、シクロプロパン－1，1－ジイル、シクロペンタン－1，2－ジイル、シクロヘキサン－1，2－ジイル、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン－1，2－ジイル）、または前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基（例、アゼチジン－1，3－ジイル、ピロリジン－1，3－ジイル、ピロリジン－1，2－ジイル、ピペリジン－1，2－ジイル、ピペリジン－1，4－ジイル、アゼパン－1，2－ジイル）であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0279] [化76]



[0280]（式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-（E）-フェニルエテニル基であ

る、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

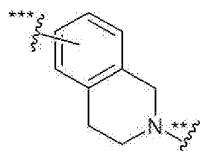
[0281] [化合物（IU）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Lが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0282] [化77]



[0283] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-（E）-フェニルエテニル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0284] [化合物（IV）]

R^1 が、カルボキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

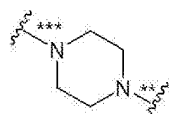
Lが、

—NR²—（ここで、R²は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、—O—、—S—、 C_{3-10} シクロアルキレン基（例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビ

シクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基(例、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、ビスシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1, 2-ジイル)、または前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基(例、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 2-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 2-ジイル)であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0285] [化78]



[0286] (式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエテニル基であ

る、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

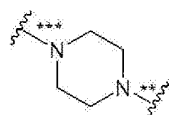
[0287] [化合物（IW）]

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基であり；

Lが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基であり；

Aが、前記置換基群a又は置換基群a'から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[0288] [化79]



[0289] （式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基であり；および

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-（E）-フェニルエテニル基である、

化合物（I）またはその薬学的に許容し得る塩。

[0290] 好適な化合物（I）の具体例は、後述する実施例1～403の化合物（化合物（I-1）～化合物（I-403））、またはそれらの薬学的に許容し得る塩である。

中でも、好ましくは、2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N, N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド;

1-[7-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6, 8-ジヒドロ-5H-2, 7-ナフチリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸;

3-[3-ブromo-5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]プロパン酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]オキシ]酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルファニル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸;

(1R*, 2R*)-2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー;

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸;

2-[7-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジ

ヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [7- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 8-ジヒドロ-5 H-2, 7-ナフチリジン-3-イル] 酢酸；

3- [3-ブromo-5- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ-λ6-スルファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] プロパン酸；

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [[2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] アミノ] 酢酸；

2- [2- [2- [[(E) -3- (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [5-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-シアノ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ

ドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- (2-フルオロ-4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [[5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4 H- [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] スルファニル] 酢酸；

2- [7-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-シアノ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [5-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

(E) -N- [2- [6- (2-アミノ-2-オキソエチル) -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-イル] -2-オキソエチル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド；

2- [5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4 H-

[1, 3] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] 酢酸 ;

(E) -N- [2- [6- [2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] -2-オキソエチル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド ;

4- [4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸およびその両エナンチオマー ;

2- [[1- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -2, 3-ジヒドロインドール-4-イル] オキシ] 酢酸 ;

1- [1- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3-イル] ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-カルボン酸 ;

2- [[8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] オキシ] -2-メチルプロパン酸 ;

3- [[8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] オキシ] -2, 2-ジメチルプロパン酸 ;

4- [4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -2-メチルピペラジン-1-イル] ブタン酸 ;

4- [(3S) -3- (4-ブロモフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸 ;

4- [3- (3-ブロモフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フ

ルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

3-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]メチル]シクロブタン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸;

4-[3-(3-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸およびその両エナンチオマー;

4-[(2R,5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[E]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、より好ましくは、2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルファニル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

(1R*, 2R*)-2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

2-[7-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメ

チル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジ
ヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメ
チル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジ
ヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル) プロプ-2-エ
ノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6
-イル] 酢酸;

2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメ
チル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジ
ヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチ
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル
]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-シアノ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチ
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-(2-フルオロ-4-ヨ
ードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]
-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチ
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ

ドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [5-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4 H- [1, 3] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] 酢酸；

4- [(3 S) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸；

1- [1- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3-イル] ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-カルボン酸；

4- [(3 S) -3- (4-ブromoフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [3- (3-ブromoフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4- [3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

3- [[3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] メチル] シクロブタン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；

4- [3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] ア

ミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸およびその両エナンチオマー；

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フル

オロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペ

ラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-

1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]ア

ミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および
4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、
さらに好ましくは、2-[7-フルオロ-2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[8-フルオロ-2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[2-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

2-[2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[5-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

4-[(3S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

1-[1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル

] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3-イル] ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサ-5-カルボン酸;

4-[(3S)-3-(4-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[3-(3-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]

ー2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であり、特に好ましくは、2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7

ージヒドロ-4 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-イル] プロパン
アミド ;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ-λ 6-スル
ファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-
ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸 ;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル
] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1 H-
イソキノリン-6-イル] プロパン酸 ;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメ
チル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジ
ヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸 ;

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメ
チル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジ
ヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸 ;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチ
ル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒ
ドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸 ;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (ト
リフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]
-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-6-イル] 酢酸 ;

4- [(3 R) -3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3
- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エ
ノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸 ;

4- [(2 R, 5 S) -4- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチ
ル] -2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸 ;

3-[(2 R, 5 S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E) -3-[4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル]

-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
 3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
 4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
 4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および
 4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸
 からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩である。

[0291] 本発明の化合物(1)は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体(すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体)として存在し得るが、本発明はこれらの内のいずれか1個の立体異性体、およびそれら複数の立体異性体を任意の比率で含む混合物のいずれをも包含するものである。また、コンホメーションまたは互変異性による異性体が生成する場合があるが、このような異性体またはその混合物も本発明の化合物(1)に包含される。

[0292] 本発明の化合物(1)は、同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 等)等で標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、単一光子放射断層撮影(Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT)や、陽電子断層法(Positron Emission Tomography, PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることが

でき、医療診断などの分野において有用である。

[0293] 本発明の化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。

[0294] 本発明の化合物(1)またはその薬学的に許容し得る塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物も包含され得る。それらの溶媒和物とは、化合物(1)またはその塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。例えば、化合物(1)またはその塩の水和物、エタノール和物、またはジメチルスルホキシド和物が挙げられる。

[0295] 本発明の化合物(1)は、プロドラッグであってもよい。

[0296] 本発明の化合物(1)のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により化合物(1)に変換される化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、リン酸基のモノエステル若しくはジエステルであって、そのエステル官能基が好ましくは、患者への投与後に容易に加水分解若しくは代謝される構造を有するものが考えられる。かかるプロドラッグのエステル官能基の具体例としては、例えば、アシルオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステル等が挙げられる(Bioorganic Chemistry, 1984; 12: p.118-129参照)。また、上記リン酸基のモノエステル若しくはジエステル以外のプロドラッグとしては、例えば、Current opinion in investigational drugs, 2006; 7: p.109-117、J. Med. Chem. 1994; 37: p.1857-1864、およびJ. Med. Chem. 2000; 43: p.4570-4574に記載のリン酸基由来の基等を有する化合物が挙げられる。

化合物(1)のプロドラッグの別の態様としては、例えば、化合物(1)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフリル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(1)が水酸基を有する場合、

該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）が挙げられ；化合物（１）がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、１－{（エトキシカルボニル）オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、１－{〔（シクロヘキシルオキシ）カルボニル〕オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。さらに、化合物（１）のプロドラッグは、水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、化合物（１）のプロドラッグは、廣川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻「分子設計」１６３～１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に表される化合物に変化するものであってもよい。

[0297] （本発明の化合物（１）の製造方法）

以下、本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩の製造方法について説明する。

化合物（１）の製造方法の例として、代表的な製造方法（Ａ）～（Ｆ）を以下に述べるが、製造方法はこれらに限定されない。また、以下の製造方法や工程は互いに組み合わせてもよい。

化合物（１）（例えば、後述する実施例に記載の化合物（１－１）～化合物（１－４０３））は、下記の製造方法（Ａ）～（Ｆ）、後述する参考例、実施例、またはそれらに準じた方法等により製造することができる。

[0298] 各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（１）の塩と同様のものが挙げられる。

原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手して用いることができるか、または自体公知の方法、或いはそれに準ずる方法に従って製造することができる。また、以下の製造方法において生成する中間体は、カラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留等の方法で単離精製してもよく、あるいは単離せずに次の工程に用いても良い。

[0299] 本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、若しくは参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

[0300] [製造方法 (A)]

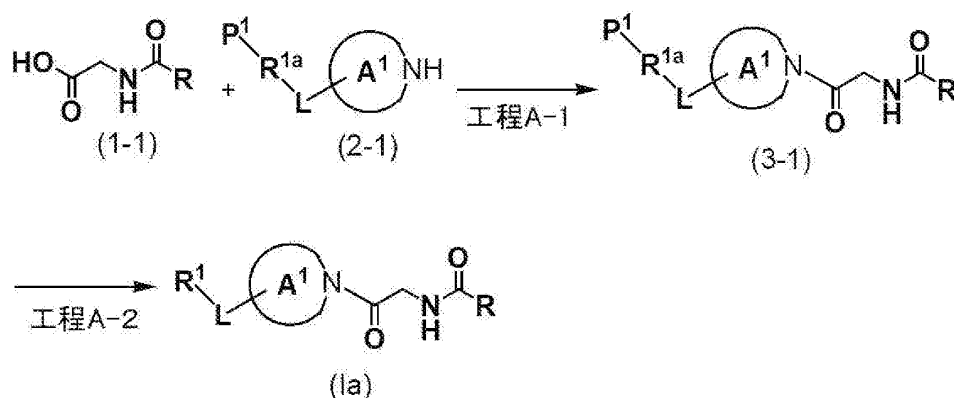
本製造方法は、化合物 (1-1) と化合物 (2-1) を縮合させ化合物 (3-1) を得た後、保護基 (P¹) を脱保護することにより化合物 (1a) を得る方法である。

化合物 (1-1) は、自体公知の方法 (例えば、米国特許第10,836,736号明細書等参照

) により合成したものを好適に使用することができる。

[0301] [化80]

製造方法 (A)



[0302] (式中、 $\text{R}^{1a}-\text{P}^1$ は、保護された R^1 を表し、その他の記号は、前記と同義である。)

[0303] (工程A-1)

本工程は、化合物 (1-1) と化合物 (2-1) を縮合剤の存在下で縮合させることにより、化合物 (3-1) を製造する工程である。

[0304] 化合物(2-1)の使用量は、化合物(1-1) 1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0305] 縮合剤としては、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ホスフェート(HATU)、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(EDC·HCl)(WSC塩酸塩)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、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)、O-(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 テトラフルオロボレート(TBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリアゾリウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HCTU)、O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート(HBTU)、プロピルホスホン酸無水物(T3P)溶液等が挙げられ、好ましくは、HATUまたはWSC塩酸塩である。

縮合剤の使用量は、化合物(1-1) 1モルに対して、通常1モル～10モル使用することができ、好ましくは1モル～5モルである。

[0306] 添加剤として、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(HOCT)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物(1-1) 1モルに対して、通常0～1.5モルである。

[0307] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、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、中でも好ましくは、トリエチルアミンまたはN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。

塩基の使用量は、化合物(1-1) 1モルに対して、通常1モル～5モル、好ましくは1.5モルである。

[0308] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中に行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0309] 反応温度は、通常－78℃～室温、好ましくは0℃～室温であり、反応時間は、通常1時間～48時間である。

[0310] (工程A－2)

本工程は、アミノ基の保護基(P¹)の脱保護により、化合物(1a)を得る工程である。

[0311] 工程A－2の脱保護工程は、保護基(P¹)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0312] [製造方法(B)]

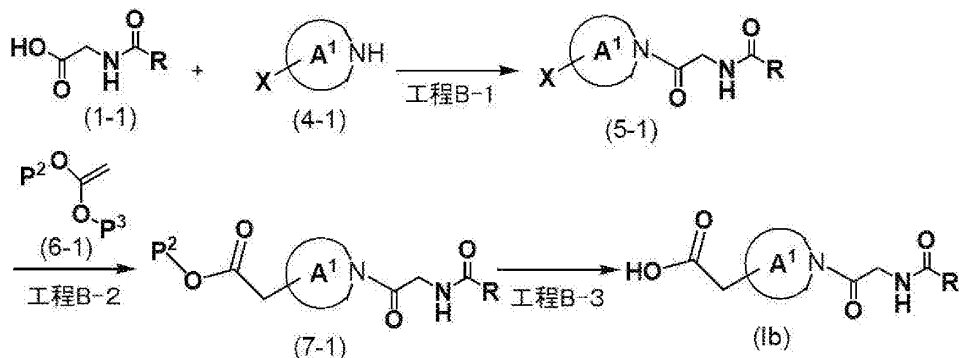
本製造方法は、化合物(1－1)と化合物(4－1)を縮合させて化合物(5－1)を得た後、化合物(6－1)とのカップリング反応により化合物(7－1)に変換し、保護基(P²)を除去することにより化合物(1b)を得る方法である。

化合物(1－1)は、自体公知の方法(例えば、米国特許第10,836,736号明細書等参照)により合成したものを好適に使用することができる。

[0313]

[化81]

製造方法(B)



[0314] (式中、Xは、脱離基を表し、P²およびP³は、それぞれ独立して、保護基を表し、その他の記号は、前記と同義である。)

[0315] 化合物(6-1)における保護基P³としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基等のトリ置換シリル基が用いられる。保護基P³は、工程B-2の反応過程で除去される。

[0316] (工程B-1)

本工程は、化合物(1-1)と化合物(4-1)を縮合剤の存在下で縮合させることにより、化合物(5-1)を製造する工程である。

[0317] 化合物(4-1)の使用量は、化合物(1-1)1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0318] 工程B-1は、化合物(2-1)に代えて化合物(4-1)を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0319] (工程B-2)

本工程は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、金属触媒(例えば、パラジウム触媒)及び必要に応じて塩基の存在下、化合物(5-1)と化合物(6-1)とのクロスカップリング反応(Heck反応)により行うことができる。

[0320] 化合物(6-1)の使用量は、化合物(5-1)1モルに対して、0.8

モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0321] 金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パラジウム(II)・ジフェニルホスフィノフェロセン ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ジクロロメタン錯体、パラジウム炭素(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(II)、ジクロロビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリス(2-トリル)ホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒；ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、塩化銅(II)等の銅触媒；鉄(III)アセチルアセトナート等の鉄触媒；ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)、ビス(アセチルアセトナート)ニッケル(II)等のニッケル触媒；ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)二量体、ルテニウムアルミナ等のルテニウム触媒等が挙げられ、好ましくは、パラジウム触媒であり、中でも、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム(II)またはビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)である。

また、必要に応じて、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(RuPhos)、3,6-ジメトキシ-2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(BrettPhos)、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、[4-(N,N-ジメチ

ルアミノ) フェニル] ジー t e r t - ブチルホスフィン (A m P h o s)、
(S) - 1 - [(R P) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニ
ル] エチルジ- t e r t - ブチルホスフィン (J o s i P h o s) 等のホス
フィンリガンド; フェナントロリン等を添加してもよい。

金属触媒の使用量は、化合物 (5 - 1) 1 モルに対して、通常 0. 0 1 モ
ル~1 モルであり、好ましくは、0. 0 5 モル~0. 3 モルである。

リガンドの使用量は、化合物 (5 - 1) 1 モルに対して、通常 0. 0 5 モ
ル~1 モル、好ましくは 0. 1 モル~0. 4 モルである。

[0322] 添加剤として、フッ化亜鉛 (ZnF_2)、フッ化銅 (CuF_2)、フッ化リ
チウム (LiF) 等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物 (5 - 1) 1 モルに対して、通常 0 ~ 1. 5 モ
ルである。

[0323] 塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミ
ド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド類; 炭酸
ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭
酸アルカリ金属塩類; リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカ
リ金属塩類; トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピ
リジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (5 - 1) 1 モルに対して、通常 1 モル~5 モル
、好ましくは 1 モル~2. 5 モルである。

[0324] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、N, N-ジメチルホル
ムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類; テトラヒドロフラン、1,
4-ジオキサン等のエーテル類; クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲ
ン化炭化水素類; トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類; アセトニトリ
ル等のニトリル類; またはこれらの混合物等が挙げられる。

[0325] 反応温度は、通常 - 7 8 °C ~ 2 0 0 °C、好ましくは - 7 8 °C ~ 1 2 0 °C で
ある。

反応時間は、通常 0. 5 時間~1 2 時間である。

[0326] (工程B-3)

本工程は、保護基 (P^2) の脱保護により、化合物 (1b) を得る工程である。

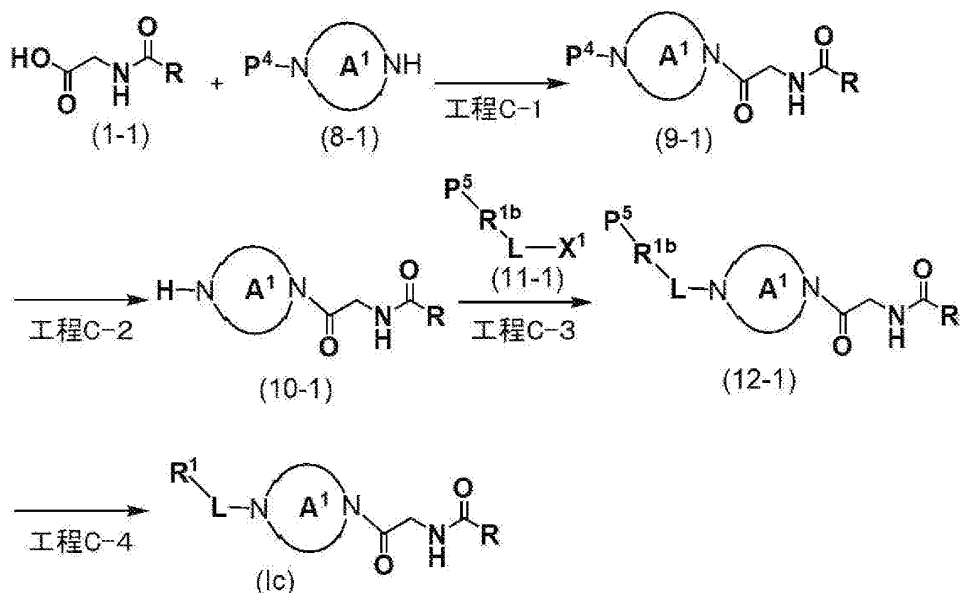
[0327] 工程B-3の脱保護工程は、保護基 (P^2) の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著) 等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0328] [製造方法(C)]

本製造方法は、化合物 (1-1) と化合物 (8-1) を縮合させて化合物 (9-1) を得た後、保護基 (P^4) を脱保護することにより化合物 (10-1) を得て、これを化合物 (11-1) と反応させて化合物 (12-1) に変換した後、保護基 (P^5) を除去することにより化合物 (1c) を得る方法である。

[0329] [化82]

製造方法(C)



[0330] (式中、 $R^{1b}-P^5$ は、保護された R^1 を表し、 X^1 は、脱離基を表し、 P^4 および P^5 は、それぞれ独立して、保護基を表し、その他の記号は、前記と同義である。)

[0331] (工程C-1)

本工程は、化合物(1-1)と化合物(8-1)を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物(9-1)を製造する工程である。

[0332] 化合物(8-1)の使用量は、化合物(1-1) 1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0333] 工程C-1は、化合物(2-1)に代えて化合物(8-1)を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0334] (工程C-2)

本工程は、アミノ基の保護基(P^4)の除去により、化合物(10-1)を得る工程である。

[0335] 工程C-2の脱保護工程は、保護基(P^4)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0336] (工程C-3)

本工程は、化合物(10-1)と化合物(11-1)を塩基存在下で反応させることにより、化合物(12-1)を製造する工程である。

[0337] 化合物(11-1)の使用量は、化合物(10-1) 1モルに対して、1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルである。

[0338] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基 ; 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられ、中でも好ましくは、トリエチルアミンまたはN, N

ージイソプロピルエチルアミンである。

塩基の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、通常１モル～５モル、好ましくは１．５モルである。

[0339] 添加剤として、テトラブチルアンモニウムヨージド（ＴＢＡＩ）、ヨウ化ナトリウム、トリフルオロメタンスルホン酸銀等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して、通常０～１．５モルである。

[0340] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられる。

[0341] 反応温度は、通常０℃～１００℃、好ましくは０℃～５０℃であり、反応時間は、通常１時間～４８時間である。

[0342] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0343] （工程Ｃ－４）

本工程は、アミノ基の保護基（ P^5 ）の除去により、化合物（１ｃ）を得る工程である。

[0344] 工程Ｃ－４の脱保護工程は、保護基（ P^5 ）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社２００７年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社２００４年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

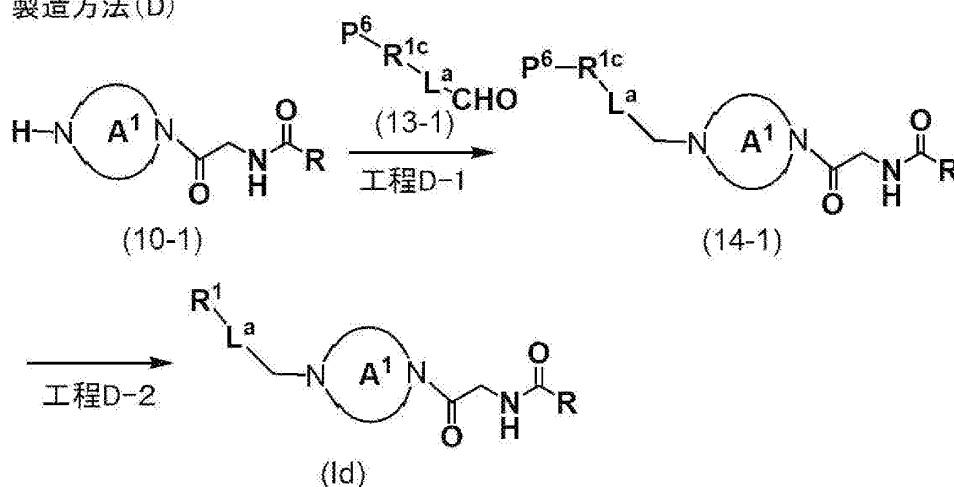
[0345] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0346] [製造方法 (D)]

本製造方法は、化合物 (10-1) と化合物 (13-1) の還元的アルキル化反応により化合物 (14-1) を得た後、保護基 (P⁶) を除去することにより化合物 (1d) を得る方法である。

[0347] [化83]

製造方法 (D)



[0348] (式中、R^{1c}-P⁶は、保護されたR¹を表し、P⁶は、保護基を表し、L^aは、2価の有機基を表し、その他の記号は、前記と同義である。)

[0349] (工程 D-1)

本工程は、化合物 (10-1) を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、還元剤と化合物 (13-1) とを反応させること (還元的アルキル化反応) により、化合物 (14-1) を得る工程である。

[0350] 化合物 (13-1) の使用量は、化合物 (10-1) 1 モルに対して、1 モル～3 モル、好ましくは1 モル～2 モルである。

[0351] 還元剤としては、特に限定されないが、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (10-1) 1 モルに対して、1 モル～10 モル、好ましくは1 モル～3 モルである。

[0352] 添加剤としては、例えば、酢酸等の有機酸；四塩化チタン（IV）、チタン酸テトライソプロピル等のLewis酸等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物（10-1）1モルに対して、1モル～10モル、好ましくは1モル～3モルである。

[0353] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0354] 反応温度は、通常－10℃～100℃、好ましくは10℃～50℃であり、反応時間は、通常1時間～48時間である。

[0355] （工程D-2）

本工程は、アミノ基の保護基（P⁶）の除去により、化合物（1d）を得る工程である。

[0356] 工程D-2の脱保護工程は、保護基（P⁶）の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0357] [製造方法（E）]

本製造方法は、化合物（8-1）と化合物（11-1）を反応させて化合物（15-1）を得た後、保護基（P⁴）を脱保護することにより化合物（16-1）を得て、これを化合物（1-1）と縮合させて化合物（12-1）に変換した後、保護基（P⁵）を脱保護することにより化合物（1c）を得る方法である。

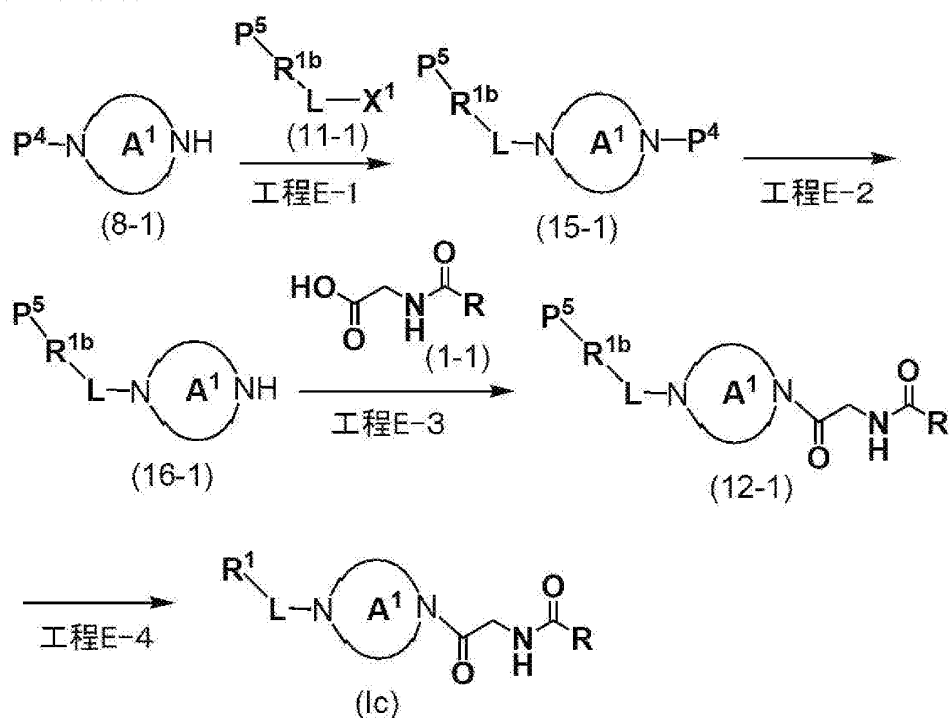
化合物（1-1）は、自体公知の方法（例えば、米国特許第10,836,736号明

細書等参照

)により合成したものを好適に使用することができる。

[0358] [化84]

製造方法(E)



[0359] (式中の各記号は、前記と同義である。)

[0360] (工程E-1)

本工程は、化合物(8-1)と化合物(11-1)を塩基存在下で反応させることにより、化合物(15-1)を製造する工程である。

化合物(11-1)の使用量は、化合物(8-1)1モルに対して、1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルである。

[0361] 工程E-1は、化合物(10-1)に代えて化合物(8-1)を使用する以外は、前記工程C-3と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0362] (工程E-2)

本工程は、アミノ基の保護基(P^4)の除去により、化合物(16-1)を得る工程である。

[0363] 工程E-2の脱保護工程は、保護基(P⁴)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著); Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0364] (工程E-3)

本工程は、化合物(16-1)と化合物(1-1)を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物(12-1)を製造する工程である。

[0365] 化合物(16-1)の使用量は、化合物(1-1)1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0366] 工程E-3は、化合物(2-1)に代えて化合物(16-1)を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0367] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0368] (工程E-4)

本工程は、アミノ基の保護基(P⁵)の除去により、化合物(1c)を得る工程である。

[0369] 工程E-4の脱保護工程は、保護基(P⁵)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著); Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

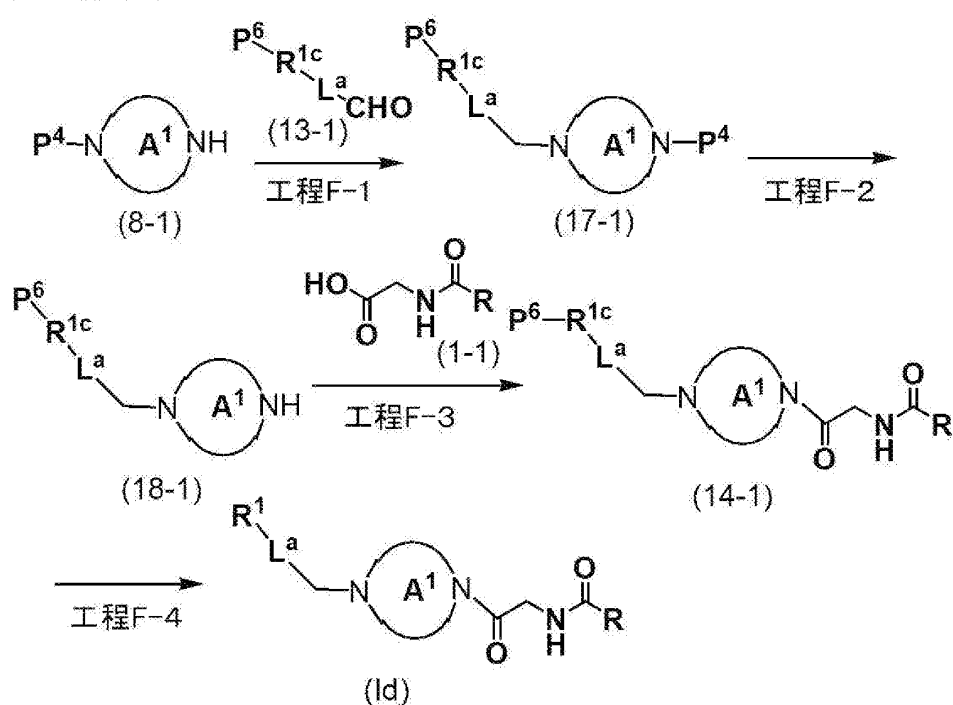
[0370] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0371] [製造方法 (F)]

本製造方法は、化合物 (8-1) と化合物 (13-1) を反応させて化合物 (17-1) を得た後、保護基 (P⁴) を脱保護することにより化合物 (18-1) を得て、これを化合物 (1-1) と反応させて化合物 (14-1) に変換した後、保護基 (P⁶) を脱保護することにより化合物 (1d) を得る方法である。

[0372] [化85]

製造方法 (F)



[0373] (式中の各記号は、前記と同義である。)

[0374] (工程 F-1)

本工程は、化合物 (8-1) を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、還元剤と化合物 (13-1) とを反応させること (還元的アルキル化反応) により、化合物 (17-1) を得る工程である。

[0375] 化合物 (13-1) の使用量は、化合物 (8-1) 1 モルに対して、1 モル～3 モル、好ましくは 1 モル～2 モルである。

[0376] 工程F-1は、化合物(10-1)に代えて化合物(8-1)を使用する以外は、前記工程D-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0377] (工程F-2)

本工程は、アミノ基の保護基(P⁴)の除去により、化合物(18-1)を得る工程である。

[0378] 工程F-2の脱保護工程は、保護基(P⁴)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0379] (工程F-3)

本工程は、化合物(18-1)と化合物(1-1)を縮合剤の存在下で縮合させることにより、化合物(14-1)を製造する工程である。

[0380] 化合物(18-1)の使用量は、化合物(1-1)1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。

[0381] 工程F-3は、化合物(2-1)に代えて化合物(18-1)を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。

[0382] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

[0383] (工程F-4)

本工程は、アミノ基の保護基(P⁶)の除去により、化合物(1d)を得る工程である。

[0384] 工程F-4の脱保護工程は、保護基(P⁶)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方

法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0385] 本反応にて得られた生成物がハロゲンを含む場合は、続くカップリング反応によってハロ基をアルキル基またはシクロアルキル基へと変換できる。

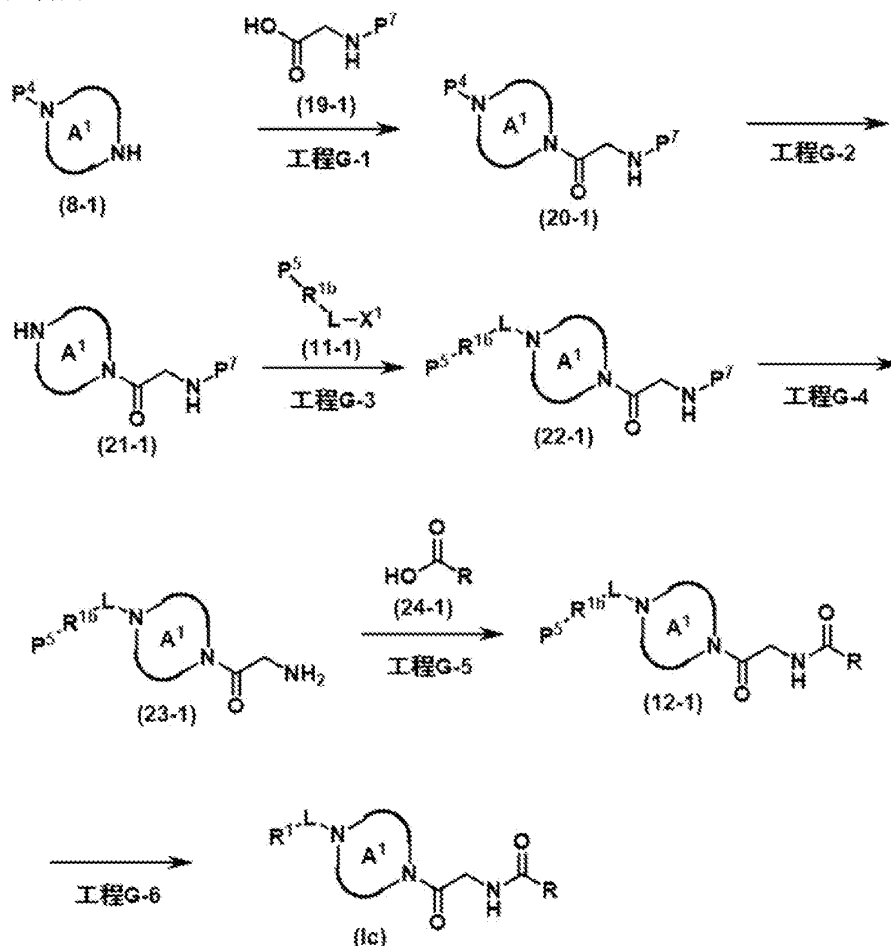
[0386] [製造方法 (G)]

本製造方法は、化合物 (8-1) と化合物 (19-1) を反応させて化合物 (20-1) を得た後、保護基 (P⁴) を除去することにより化合物 (21-1) を得、これを化合物 (11-1) と反応させて化合物 (22-1) に変換した後、保護基 (P⁷) を除去することにより化合物 (23-1) を得、これを化合物 (24-1) と反応させて化合物 (12-1) に変換し、保護基 (P⁵) を除去することにより化合物 (1c) を得る方法である。

[0387]

[化86]

製造方法(G)



[0388] (式中の各記号は、前記と同義である。)

[0389] (工程G-1)

本工程は、化合物(19-1)を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより、酸ハロゲン化物を生成した後、化合物(8-1)と反応させることにより、化合物(20-1)を得る工程である。

[0390] 化合物(19-1)の使用量は、化合物(8-1)1モルに対して、1モル～3モル、好ましくは1モル～2モルである。

[0391] ハロゲン化剤としては、特に限定されないが、例えば、塩化チオニル、塩

化スルフリル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル等が挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(19-1) 1モルに対して、1モル～10モル、好ましくは1モル～3モルである。

[0392] 添加剤としては、例えば、DMF等の共存下で反応を行ってもよい。

添加剤の使用量は、化合物(19-1) 1モルに対して、0.05モル～1モル、好ましくは0.05モル～0.1モルである。

[0393] 反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、またはそれらの混合物が挙げられる。

[0394] 反応温度は、通常-10℃～100℃、好ましくは10℃～50℃であり、反応時間は、通常1時間～48時間である。

[0395] (工程G-2)

本工程は、アミノ基の保護基(P⁴)の除去により、化合物(21-1)を得る工程である。

[0396] 工程G-2の脱保護工程は、保護基(P⁴)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0397] (工程G-3)

本工程は、化合物(21-1)と化合物(11-1)を塩基存在下で反応させることにより、化合物(22-1)を製造する工程である。

化合物(11-1)の使用量は、化合物(21-1) 1モルに対して、1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルである。

- [0398] 工程G-3は、化合物(10-1)に代えて化合物(21-1)を使用する以外は、前記工程C-3と同様の条件下で反応を行うことができる。
- [0399] (工程G-4)
- 本工程は、アミノ基の保護基(P⁷)の除去により、化合物(23-1)を得る工程である。
- [0400] 工程G-4の脱保護工程は、保護基(P⁷)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。
- [0401] (工程G-5)
- 本工程は、化合物(23-1)と化合物(24-1)を縮合剤存在下で縮合させることにより、化合物(12-1)を製造する工程である。
- [0402] 化合物(23-1)の使用量は、化合物(24-1)1モルに対して、0.8モル～5モル、好ましくは0.8モル～3モルである。
- [0403] 工程G-5は、化合物(2-1)に代えて化合物(23-1)を使用する以外は、前記工程A-1と同様の条件下で反応を行うことができる。
- [0404] (工程G-6)
- 本工程は、アミノ基の保護基(P⁵)の除去により、化合物(1c)を得る工程である。
- [0405] 工程G-6の脱保護工程は、保護基(P⁵)の種類に応じて、反応条件を選択することができる。脱保護反応条件は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)等に記載された方法、または後述する実施例に記載された方法に準じて行われる。
- [0406] 上記のような製造方法により得られた化合物(1)またはその薬学的に許

容し得る塩は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

[0407] 本発明の化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容し得る塩が、不斉炭素に基づく光学異性体として存在する場合、通常の光学分割手段（例えば、分別結晶法、キラルカラムを用いた分割法）により個々の光学異性体に分離することができる。また、光学的に純粋な出発物質を用いて、光学異性体を合成することもできる。さらに、不斉補助基や不斉触媒を利用して各反応を立体選択的に行うことによっても、光学異性体を合成することができる。

[0408] （本発明の医薬（医薬組成物））

本発明の医薬とは、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患を予防および／または治療するための医薬である。具体的には、本発明の医薬は、前記有効成分を含有する、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の発症を予防するための医薬、及び、当該疾患の症状を改善するための医薬、の少なくとも一種である。

[0409] 本発明の医薬は、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容し得る塩のみからなる医薬、あるいは当該化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容し得る塩と薬学的に許容される担体等を配合した医薬組成物のいずれでもよい。本発明の医薬は、その予防有効量または治療有効量を対象（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に投与することができる。

[0410] 薬学的に許容される担体としては、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、タルク等）、溶剤（例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油

、オリーブ油、綿実油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等）、着色剤（例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等）、甘味剤（例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア等）等が挙げられる。

[0411] 本発明の医薬（医薬組成物）は、上記諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えば、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ等の経口投与用、または注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、外用剤（例、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤、植込剤、マイクロカプセル剤、

リボソーム製剤等の非経口投与用の製剤とすることができる。

本発明の医薬としては、中でも、錠剤等の経口投与用の製剤が好ましい。

[0412] 本発明の医薬（医薬組成物）中の本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01乃至100重量%の範囲であり、好ましくは約0.1乃至50重量%の範囲であり、さらに好ましくは約0.5乃至20重量%程度の範囲である。

[0413] 本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩の投与量は、投与対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩の1日当たりの投与量は、例えば、ヒトの場合、成人の患者（体重約60kg）に経口投与する場合、有効成分である化合物（I）に換算すると通常0.001mg～1000mg、好ましくは0.01mg～100mgを、1日1回から数回に分けて投与することができ、食前、食後、食間を問わない。投与期間は特に限定されない。

[0414] 本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩は、BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の発症の予防、または当該疾患の治療用途に有用である。とりわけ、前記疾患として、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（1-3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の予防または治療用途に特に有効である。

[0415] 本発明の化合物（I）、またはその薬学的に許容し得る塩は、その薬効を損なわない限り、他の薬剤（併用薬）と組み合わせて投与（併用）することができる。併用薬は、特に限定されず、例えば、上記例示した「BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患」の治療に従来使用されている1種以上の公知の薬剤を好適に用いることができる。

- [0416] 具体的には、本発明の化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容し得る塩を、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療および／または予防に使用する際の併用薬としては、例えば、ビタミン剤（例えば、葉酸（ビタミンＢ９）、ニコチンアミド（ビタミンＢ３）、チアミン（ビタミンＢ１）、ピリドキシン（ビタミンＢ６）等）やアミノ酸代謝異常症の各種症状を緩和するための薬剤（例えば、Ｌ－ドーパ、５－ヒドロキシトリプトファン等のＬＮＡＡ、塩酸サプロプテリン、ペグバリアーゼ（*Pegvalias*e）、ニコチン酸、ニチシノン、Ｓ－アデノシルメチオニン、ベタイン、アスピリン、ジピリダモール、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、デキストロメトर्फアン、ケタミン、抗うつ薬、抗不安薬、ＡＤＨＤ治療薬等）等が挙げられる。
- [0417] 併用薬を用いる際には、投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差による投与は、本発明の医薬を先に投与し、併用薬を後に投与してもよいし、併用薬を先に投与し、本発明の医薬を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。また、本発明の化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬とを組み合わせる含有する単一の製剤として投与することもできる。
- [0418] 併用薬の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩等と併用薬の配合比は、投与対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。
- [0419] 化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容し得る塩と併用薬の質量比は特に限定されない。

[0420] また、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強する併用薬には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものではなく、今後見出されるものも包含される。

[0421] さらに、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容し得る塩の治療効果を補完および／または増強するために、特定のアミノ酸の摂取を避けるような食事療法や酵素補充療法との併用も有効である。

[0422] 本発明の医薬または医薬組成物は、投与方法等の説明書と共にキットの形態で提供してもよい。キット中に含まれる薬剤は、医薬または医薬組成物の構成成分の活性を長期間有効に持続し、容器内側に吸着することなく、また、構成成分を変質することのない材質で製造された容器により供給される。例えば、封着されたガラスアンプルは、窒素ガスのような中性で不反応性を示すガスの存在下で封入されたバッファー等を含んでもよい。

また、キットには使用説明書が添付されてもよい。本キットの使用説明は、紙などに印刷されたものであっても、CD-ROM、DVD-ROMなどの電磁的に読み取り可能な媒体に保存され、使用者に供給されてもよい。

実施例

[0423] 以下に、参考例、実施例、および試験例に基づいて本発明を詳述するが、本発明は、実施例および試験例により限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能である。

[0424] %は、収率についてはmol/mol%を示し、その他については特記しない限り、重量%を示す。また、室温とは、特記しない限り、15℃から30℃の温度を示す。以下、構造式中の*は、ラセミ炭素を示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

HATU：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ホスフェート

WSC： 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

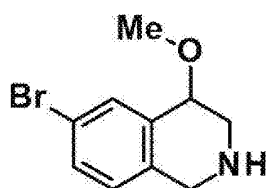
HOBt： 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0425] 下記参考例および実施例で使用した原料化合物は、特に言及しない限り、公知化合物であり、自体公知の方法（例、米国特許第10,836,736号明細書；Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(21), 4805-4811；J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706；国際公開第2013/067274号）、またはそれに準ずる方法に従って合成、同定したものを使用した。

[0426] 参考例 1：

6-ブロモ-4-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0427] [化87]



[0428] (1) 6-ブロモ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-4-オール (300 mg) のトルエン (2 ml) 溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (25 mg)、ヨードメタン (206 mg)、および水酸化カリウム (50% w/v, 2 ml) を加え、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～50／50）で精製することにより、6-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン (295 mg；収率 95%) を無色粘性油状物として得た。

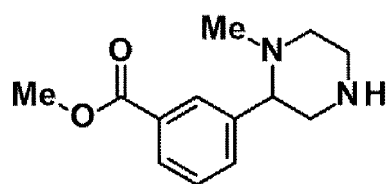
MS (ESI) m/z : 397.1 / 399.1 [M-OMe + H]⁺

[0429] (2) 前記(1)で得た6-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-ニトロフェニル)スルホニル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン(295mg)のDMF(2ml)溶液に、炭酸カリウム(191mg)およびフェニルメタンチオール(172mg)を加え、室温にて反応混合物を3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物(167mg; 収率99%)を褐色粘性油状物として得た。

[0430] 参考例2:

メチル 3-(1-メチルピペラジン-2-イル)ベンゾエートの製造

[0431] [化88]



[0432] (1) ベンジル 3-(3-ブロモフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(1.4g)をTHF(12ml)に溶解し、酢酸(2ml)、ホルマリン水溶液(37%、1.4ml)およびトリアセトキシホウ酸ナトリウム(1.58g)を加え、反応混合物を室温で30分撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l)とクロロホルムを加え、有機層を分離した後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をまとめて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧留去することにより、ベンジル 3-(3-ブロモフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(1.47g)を黄色油状物として得た。

[0433] (2) 前記(1)で得たベンジル 3-(3-ブロモフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(350mg)をアセトニトリル(6ml)に溶解し、メタノール(3ml)、モリブデンヘキサカル

ボニル (239 mg) および DBU (0.28 ml) を加えた後、窒素置換した。反応混合物にビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (46 mg) を加え、マイクロ波照射下、140℃で30分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈してろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50~25/75) で精製することにより、ベンジル 3- (3-メトキシカルボニルフェニル) -4-メチルピペラジーン-1-カルボキシレート (306 mg; 収率92.4%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 369.2 [M+H]⁺

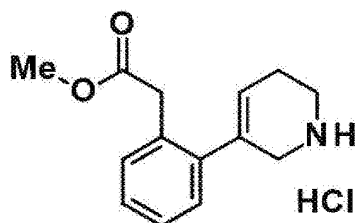
[0434] (3) 前記 (2) で得たベンジル 3- (3-メトキシカルボニルフェニル) -4-メチルピペラジーン-1-カルボキシレート (306 mg) をメタノール (2.8 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (30 mg) を加え、水素置換した。反応混合物を、60℃で4時間30分撹拌後、反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (265 mg; 収率136.2%) を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 235.2 [M+H]⁺

[0435] 参考例3:

メチル 2- [2- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル) フェニル] アセテート 塩酸塩の製造

[0436] [化89]



[0437] (1) tert-ブチル 5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-

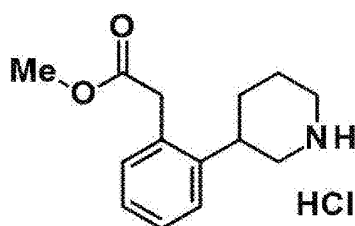
1-カルボキシラート (1.0 g) を 1, 4-ジオキサン (40 ml) に溶解し、メチル 2-(2-ブロモフェニル) アセテート (890 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (380 mg)、炭酸セシウム (2.1 g) および水 (10 ml) を加え、反応混合物を 90℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 50/50) で精製することにより、tert-ブチル 5-[2-(2-メトキシ-2-オキソエチル) フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (1.0 g; 収率 93.3%) を無色油状物として得た。

[0438] (2) 前記 (1) で得た tert-ブチル 5-[2-(2-メトキシ-2-オキソエチル) フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (300 mg) をメタノール (3 ml) に溶解し、塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (4 mol/l / 1.3 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、40℃ で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (242 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0439] 参考例 4 :

メチル 2-(3-ピペリジン-3-イルフェニル) アセテート塩酸塩の製造

[0440] [化90]



[0441] (1) 参考例 3 の工程 (1) で得た tert-ブチル 5-[2-(2-メトキシ-2-オキソエチル) フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (700 mg) をメタノール (10 ml) に溶解

し、パラジウム-炭素（１０％、２００ｍｇ）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ-ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５～８０／２０）で精製することにより、*tert*-ブチル ３-[３-(２-メトキシ-２-オキソエチル)フェニル]ピペリジン-１-カルボキシラート（５８０ｍｇ；収率８２．３％）を無色油状物として得た。

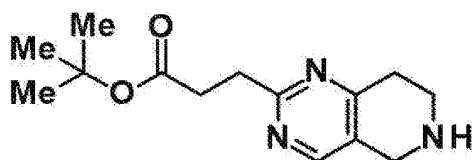
MS (ESI) m/z : 334.1 [M+H]⁺

[0442] (２) 前記(１)で得た *tert*-ブチル ３-[３-(２-メトキシ-２-オキソエチル)フェニル]ピペリジン-１-カルボキシラート（５８０ｍｇ）をメタノール（６ｍｌ）に溶解し、塩化水素-１，４-ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／ｌ、６ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、４０℃で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（４６９ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0443] 参考例５：

tert-ブチル ３-(５，６，７，８-テトラヒドロピリド[４，３-*d*]ピリミジン-２-イル)プロパノエートの製造

[0444] [化91]



[0445] (１) ２-クロロ-５，６，７，８-テトラヒドロピリド[４，３-*d*]ピリミジン塩酸塩（４００ｍｇ）、塩化ベンジルオキシカルボニル（０．４８ｍｌ）、炭酸水素ナトリウム（３２６ｍｇ）および１，４-ジオキサン（６．４ｍｌ）の混合物に水（１．８ｍｌ）を加え、室温下１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え有機層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ｎ-ヘキ

サン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ベンジル ２-クロロ-７，８-ジヒドロ-５H-ピリド〔４，３-d〕ピリミジン-６-カルボキシラート（５３５ｍｇ；収率８０％）を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 304.1 / 306.1 [M+H]⁺

- [0446] (2) 前記(1)で得たベンジル ２-クロロ-７，８-ジヒドロ-５H-ピリド〔４，３-d〕ピリミジン-６-カルボキシラート（５３５ｍｇ）、塩化パラジウム(II)・ビス〔４-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル〕ジ-tert-ブチルホスフィン（１２４ｍｇ）、tert-ブチル (E)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロプ-2-エノエート（５３８ｍｇ）、炭酸セシウム（１．１５ｇ）および１，４-ジオキサン（３ｍｌ）の混合物に水（０．８ｍｌ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１４０℃で１時間攪拌した。反応混合物に水を加え有機層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～３０／７０）で精製することにより、ベンジル ２-〔(E)-3-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ〕-3-オキソプロプ-1-エニル〕-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド〔4,3-d〕ピリミジン-6-カルボキシラート（３１８ｍｇ；収率４６％）を黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 396.2 [M+H]⁺

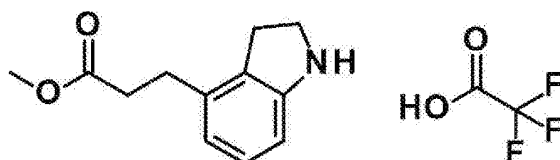
- [0447] (3) 前記(2)で得たベンジル ２-〔(E)-3-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ〕-3-オキソプロプ-1-エニル〕-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド〔4,3-d〕ピリミジン-6-カルボキシラート（５２ｍｇ）のエタノール（１．４ｍｌ）溶液に水酸化パラジウム(II)（２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３

5 mg) を無色粘性油状物として得た。

[0448] 参考例 6 :

メチル 3- (インドリン-4-イル) プロパノエート トリフルオロ酢酸塩の製造

[0449] [化92]



[0450] (1) *tert*-ブチル 4-ブromoインドリン-1-カルボキシラート (500 mg) を 1, 4-ジオキサン (4.5 ml) に溶解し、反応混合物に水 (1 ml)、炭酸セシウム (1.1 g)、エチル (E)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) プロプ-2-エノエート (570 mg) およびビス (4-ジ-*tert*-ブチルホスファニル-N, N-ジメチルアニリン) ジクロロパラジウム (II) (100 mg) を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下、110℃で2時間30分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル 4-[(E)-3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エニル] インドリン-1-カルボキシラートの粗生成物 (560 mg) を茶色固体として得た。

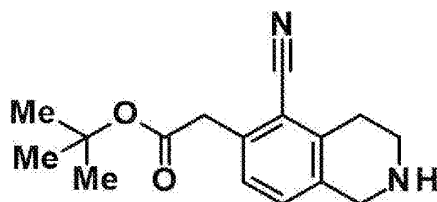
[0451] (2) 前記 (1) で得た *tert*-ブチル 4-[(E)-3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エニル] インドリン-1-カルボキシラートの粗生成物 (560 mg) をメタノール (25 ml) に溶解し、マグネシウム (500 mg) を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、塩酸 (1 mol/l) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、NH₂シリカゲルを加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル) インドリン-1-カルボキシラートの粗生成物 (550 mg) を黄色油状物として得た。

[0452] (3) 前記(2)で得た *tert*-ブチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)インドリン-1-カルボキシラートの粗生成物(247 mg)をジクロロメタン(1 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.3 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にトルエンを加えて再度減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(258.2 mg)を得た。

[0453] 参考例7:

tert-ブチル 2-(5-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アセテートの製造

[0454] [化93]



[0455] (1) 6-ブロモイソキノリン(1 g)の硫酸(10 ml)溶液に1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(1.3 g)を加え、50℃で3時間攪拌した。1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(1.3 g)を追加して、50℃でさらに15時間攪拌した。反応混合物に水および水酸化ナトリウムを加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~30/70)で精製することにより、6-ブロモ-5-クロロイソキノリン(824 mg; 収率71%)を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 242.0/244.0 $[M+H]^+$

[0456] (2) 前記(1)で得た6-ブロモ-5-クロロイソキノリン(824 mg)の酢酸(10 ml)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(141 mg)を加え、室温下1時間攪拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(71 mg)を追加して、室温下でさらに2時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナ

トリウム水溶液で中和後、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、6-ブロモ-5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの粗生成物 (837 mg) を白色固体として得た。

- [0457] (3) 前記 (2) で得た 6-ブロモ-5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの粗生成物 (837 mg) に酢酸エチル (4 ml) および塩化水素 (4 mol/l の 1, 4-ジオキサン溶液) (0.93 ml) を加え、析出した固体をろ取することにより、6-ブロモ-5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (766 mg; 収率 80%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 246.0 / 248.0 [M+H]⁺

- [0458] (4) 前記 (3) で得た 6-ブロモ-5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1 g)、ピリジン (7 ml) および N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (43 mg) の混合物に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 (1.5 g) を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応混合物に水および 1 mol/l 塩酸を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 80/20) で精製することにより、1-(6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (1.05 g; 収率 87%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.05 (2H, t), 3.87 (2H, t), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, d), 7.53 (1H, d) (*NMR 積分比約 2 : 1 で回転異性体を観測した。)

- [0459] (5) 前記 (4) で得た 1-(6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (1.05 g)、1-tert-ブトキシビニロキシ-tert-ブチル-ジ

メチルシラン (285 mg)、炭酸カリウム (114 mg) およびビス (tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (63 mg) を DMF (7 ml) に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 30/70) で精製することにより、tert-ブチル 2-[5-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (1.02 g; 収率76%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 322.1 [M-C₄H₈+H]⁺

[0460] (6) 前記 (5) で得た tert-ブチル 2-[5-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (1.02 g)、ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム三水和物 (1.65 g)、[2-(2-アミノフェニル) フェニル] -クロロパラジウム; 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (212 mg) および酢酸カリウム (530 mg) を 1, 4-ジオキサン (50 ml) に溶解させて、水 (15 ml) を加えて 100℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液に水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 80/20) で精製することにより、tert-ブチル 2-[5-シアノ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (551 mg; 収率55%) を茶色粘性油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 3.18 (2H, t), 3.79 (2H, s), 3.91 (2H, t), 4.

8.1 (2 H, s), 7.29 (1 H, d), 7.34 (1 H, d). (*NMR 積分比約 2 : 1 で回転異性体を観測した。)

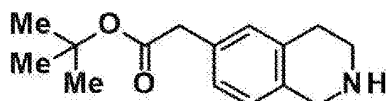
[0461] (7) 前記 (6) で得た *tert*-ブチル 2-[5-シアノ-2-(2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-6-イル] アセテート (551 mg) をエタノール (9 ml) に溶解させて、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 0/100) で精製することにより、標題化合物 (172 mg; 収率 42%) を白色固体として得た。

MS (ESI) *m/z*: 273.3 [M+H]⁺

[0462] 参考例 8:

tert-ブチル 2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アセテートの製造

[0463] [化94]



[0464] (1) ベンジル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (2 g)、*tert*-ブチル-(1-メトキシビニロキシ)-ジメチルシラン (2.5 ml)、炭酸カリウム (1.6 g) およびビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (886 mg) を DMF (19 ml) に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、120℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 70/30) で精

製することにより、ベンジル 6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (978 mg; 収率48%) を黄色粘性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.84 (2H, br s), 3.58 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.01-7.12 (3H, m), 7.29-7.42 (5H, m).

[0465] (2) 前記(1)で得たベンジル 6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.41 g) をメタノール (31 ml) に溶解させて、4 mol/l 水酸化リチウム水溶液 (9.2 ml) を加えて室温下3時間攪拌した。反応混合物を中和後、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより、2-(2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-6-イル) 酢酸の粗生成物 (1.33 g) を黄色粘性油状物として得た。

[0466] (3) 前記(2)で得た2-(2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-6-イル) 酢酸の粗生成物 (1.33 g) をトルエン (13.6 ml) に溶解させて、1,1-ジ-*tert*-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (4 ml) を加えて120℃で3時間攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、ベンジル 6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-2-オキソエチル]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (428 mg; 収率26%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 380.4 $[\text{M-H}]^-$

[0467] (4) 前記(3)で得たベンジル 6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-2-オキソエチル]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノ

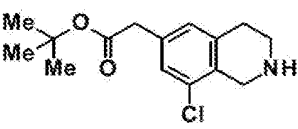
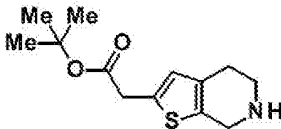
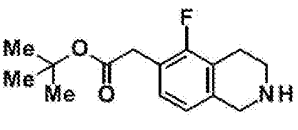
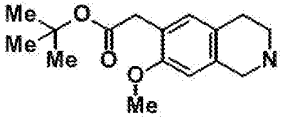
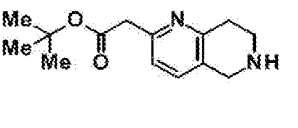
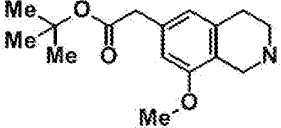
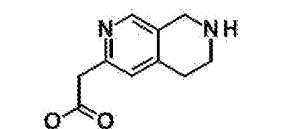
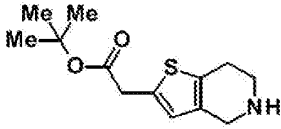
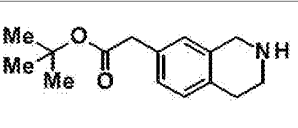
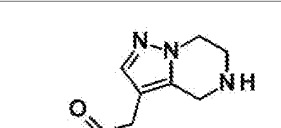
ノリンー２－カルボキシラート（４００ｍｇ）のエタノール（３．３ｍｌ）溶液に水酸化パラジウム（Ⅱ）（４０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２４４ｍｇ）を白色固体として得た。

[0468] 参考例 9 ～ 21 :

対応する原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより、下表 1-1 ～ 表 1-2 に記載する化合物の粗生成物を得た。

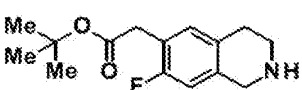
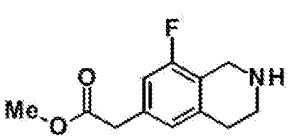
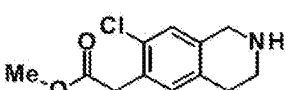
[0469]

[表1-1]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
9		14	
10		15	
11		16	
12		17	
13		18	

[0470]

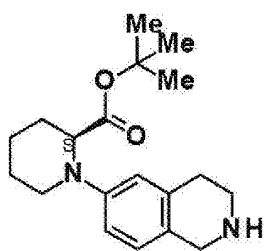
[表1-2]

参考例 番号	構造式
19	
20	
21	

[0471] 参考例 22 :

tert-ブチル (2*S*)-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ピペリジン-2-カルボキシラートの製造

[0472] [化95]



[0473] (1) ベンジル 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (1.00 g)、*tert*-ブチル (2*S*)-ピペリジン-2-カルボキシレート (800 mg)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (270 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー

2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (135 mg) およびトルエン (30 ml) の混合物にナトリウム *tert*-ブトキシド (1.10 g) を加えて 120°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 60/40) で精製することにより、ベンジル 6-[(2*S*) -2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (113 mg; 収率 9%) を茶色粘性油状物として得た。

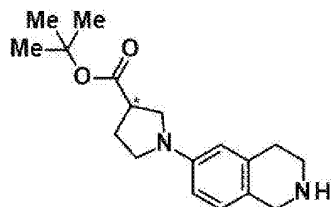
MS (ESI) *m/z*: 451.4 [M+H]⁺

[0474] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-[(2*S*) -2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (113 mg) をメタノール (5 ml) に溶解後、10%パラジウム-炭素 (100 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物を茶色固体として得た。

[0475] 参考例 23:

tert-ブチル 1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ピロリジン-3-カルボキシラートの製造

[0476] [化96]



[0477] (1) ベンジル 6-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.00 g)、*tert*-ブチル ピロリジン-3-

カルボキシレート (600 mg)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (270 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (135 mg) およびトルエン (30 ml) の混合物にナトリウム *tert*-ブトキシド (1.10 g) を加えて、120°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 60/40) で精製することにより、ベンジル 6-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (517 mg; 収率 41%) を茶色粘性油状物として得た。MS (ESI) *m/z*: 436.9 [M+H]⁺

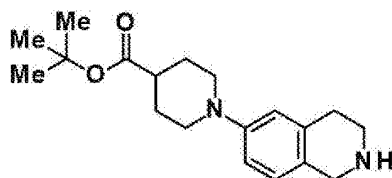
[0478] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシレート (517 mg) をメタノール (30 ml) に溶解後、10%パラジウム-炭素 (200 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して標題化合物 (311 mg; 収率 87%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) *m/z*: 303.3 [M+H]⁺

[0479] 参考例 24:

tert-ブチル 1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートの製造

[0480] [化97]



[0481] (1) ベンジル 6-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2

ーカルボキシラート (1.00 g)、tert-ブチル ピペリジン-4-カルボキシレート 塩酸塩 (770 mg)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (270 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (135 mg) およびトルエン (30 ml) の混合物にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.6 ml) およびナトリウム tert-ブトキシド (840 mg) を加えて120℃で1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加えて有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10~60/40) で精製することにより、ベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.11 g; 収率85%) を茶色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 450.9 [M+H]⁺

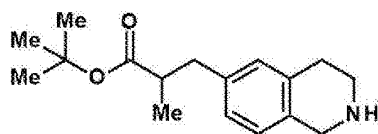
[0482] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.11 g) をメタノール (10 ml) に溶解後、10%パラジウム-炭素 (200 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (707 mg; 収率91%) を茶色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 317.3 [M+H]⁺

[0483] 参考例 25 :

tert-ブチル 2-メチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) プロパノエートの製造

[0484] [化98]



[0485] (1) ベンジル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1 g)、tert-ブチル 2-メチルプロパン-2-エノエート (821 mg)、炭酸カリウム (567 mg) および [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド (394 mg) を DMF (6 ml) に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、120℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~30/70) で精製することにより、ベンジル 6-[2-メチル-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-3-オキソプロパン-1-エニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.06 g; 収率32%) を無色粘性油状物として得た。

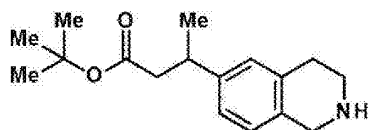
MS (ESI) m/z : 352.2 [M-C₄H₈+H]⁺

[0486] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-[2-メチル-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-3-オキソプロパン-1-エニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.06 g) のエタノール (4 ml) 溶液に水酸化パラジウム (II) (48 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (1.04 g) を無色粘性油状物として得た。

[0487] 参考例 26 :

tert-ブチル 3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ブタノエートの製造

[0488] [化99]



[0489] (1) ベンジル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1 g)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (1.27 ml) およびビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (74 mg) を DMF (9 ml) に溶解させて、マイクロウェーブ照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に1 mol/l 塩酸を加えて、室温下1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~60/40) で精製することにより、ベンジル 6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (67.1 mg; 収率8%) を無色粘性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.58 (3H, s), 2.91 (2H, br-s), 3.75 (2H, t), 4.70 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.20 (1H, br-s), 7.29-7.45 (5H, m), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, d).

[0490] (2) tert-ブチル 2-ジエトキシホスホリルアセテート (109 mg) の THF (1.4 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%, 17 mg) を加えた。反応混合物に前記 (1) で得たベンジル 6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (67.1 mg) の THF 溶液を加えて、室温下18時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、ベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-4-オキソブター-2-エン-2-イル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (68.5 mg; 収率78%) を無色粘性油状物として得た。

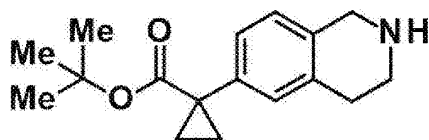
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (9H, s), 2.51 (3H, d), 2.86 (2H, br-s), 3.73 (2H, br-s), 4.66 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.03 (1H, d), 6.94–7.16 (2H, m), 7.20–7.43 (6H, m). (*NMR積分比約3:1の幾何異性体混合物)

[0491] (3) 前記(2)で得たベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-4-オキソブター-2-エン-2-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(68.5mg)のエタノール(1ml)溶液に水酸化パラジウム(II)(8mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(46.3mg)を無色粘性油状物として得た。

[0492] 参考例27:

tert-ブチル 1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラートの製造

[0493] [化100]



[0494] (1) ベンジル 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(2.2g)、tert-ブチル 2-ブromoアクリレート(1.1g)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(190mg)、炭酸セシウム(3.5g)、1,4-ジオキサン(20ml)および水(4ml)の混合物をマイクロウェーブ反応装置で140℃、1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液をろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30)で

精製することにより、ベンジル 6- [3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -3-オキソプロプ-1-エン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (725 mg; 収率31%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 338.1 [M-C₄H₈+H]⁺

[0495] (2) トリメチルスルホキソニウム ヨージド (810 mg) のDMSO溶液 (6 ml) に0℃で60%水素化ナトリウム (148 mg) を加え、10分間撹拌した。前記(1) で得たベンジル 6- [3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -3-オキソプロプ-1-エン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (725 mg; 89 mass%) のDMSO溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、ベンジル 6- [1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] シクロプロピル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (454 mg; 収率55%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.08-1.10 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.47-1.51 (2H, m), 3.71 (2H, br), 2.83 (2H, br), 4.62 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

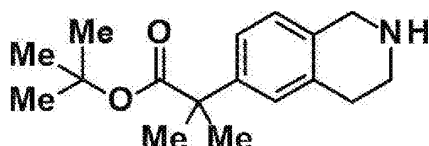
[0496] (3) 前記(2) で得たベンジル 6- [1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] シクロプロピル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (454 mg) にエタノール (4 ml) および20%水酸化パラジウム (45 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮すること

により、標題化合物の粗生成物（277mg）を無色油状物として得た。

[0497] 参考例28：

tert-ブチル 2-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) プロパノエートの製造

[0498] [化101]



[0499] (1) DMSO (1.6ml) に60%水素化ナトリウム (25.6mg) を加えた。反応混合物に、ヨウ化メチル (90mg) およびベンジル 6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -2-オキソエチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (130mg) のTHF (1.6ml) 溶液を0℃で加え、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50) で精製することにより、ベンジル 6-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -1-オキソプロパン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (79.7mg; 収率52%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 340.1 [M-C₄H₈+H]⁺

[0500] (2) DMSO (1.2ml) に60%水素化ナトリウム (26mg) を加えた。反応混合物に、ヨウ化メチル (91mg) および前記(1) で得たベンジル 6-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -1-オキソプロパン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (79.7mg) のTHF (1.2ml) 溶液を0℃で加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～85／15）で精製することにより、ベンジル 6-[2-メチル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-1-オキソプロパン-2-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（22.4 mg；収率33%）を無色油状物として得た。

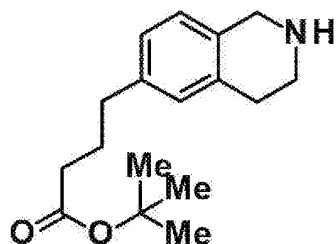
MS (ESI) m/z : 354.2 [M-C₄H₈+H]⁺

[0501] (3) 前記(2)で得たベンジル 6-[2-メチル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-1-オキソプロパン-2-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（22.4 mg）にエタノール（0.6 ml）および20%水酸化パラジウム（4 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し減圧濃縮することで、標題化合物の粗生成物（15.1 mg）を無色油状物として得た。

[0502] 参考例29：

tert-ブチル 4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ブタノエートの製造

[0503] [化102]



[0504] (1) ベンジル 6-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（1 g）の1,4-ジオキサン（10 ml）溶液に、[1,3-ビス（2,6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イルデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）ジクロリド（197 mg）および4-エトキシ-4-オキソブチルジンク ブロミド（1 mol／1

、3.5 ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~0/100)で精製することにより、ベンジル 6-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(183 mg; 収率17%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t), 1.89–1.94 (2H, m), 2.29–2.33 (2H, m), 2.60–2.61 (2H, m), 2.82 (2H, br), 3.72 (2H, br), 4.13 (2H, q), 4.62 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.95–7.00 (3H, m), 7.30–7.40 (5H, m).

[0505] (2) 前記(1)で得たベンジル 6-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(183 mg)およびメタノール(1.6 ml)の反応混合物に4 N水酸化リチウム水溶液(0.48 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を1 N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、4-(2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル)ブタン酸の粗生成物(159 mg)を黄色油状物として得た。

[0506] (3) 前記(2)で得た4-(2-フェニルメトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル)ブタン酸の粗生成物(159 mg)およびトルエン(1.5 ml)の混合溶液にN,N-ジメチルホルムアミド ジt e r t-ブチルアセタール(0.3 ml)を加え、120℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30)で精製することにより、ベンジル 6-[4-[(2-

メチルプロパン-2-イル) オキシ] -4-オキソブチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (57 mg; 収率31%) を無色油状物として得た。

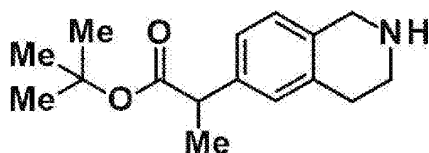
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.84–1.92 (2H, m), 2.21–2.24 (2H, m), 2.56–1.61 (2H, m), 2.82 (2H, br), 3.71 (2H, br), 4.62 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.95–7.03 (3H, m), 7.36–7.40 (5H, m).

[0507] (4) 前記(3)で得たベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -4-オキソブチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (57 mg) にエタノール (0.9 ml) および20%水酸化パラジウム (4 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (39 mg) を無色油状物として得た。

[0508] 参考例30:

tert-ブチル 2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) プロパノエートの製造

[0509] [化103]

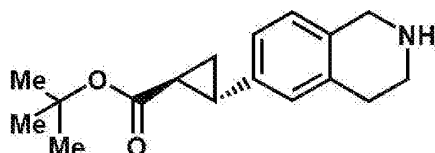


[0510] 参考例28の(1)で得たベンジル 6-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -1-オキソプロパン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (85.4 mg) にエタノール (1.4 ml) および20%水酸化パラジウム (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (56.4 mg) を黄色油状物として得た。

[0511] 参考例 3 1 :

tert-ブチル *rac*-(1*R*, 2*R*)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラートの製造

[0512] [化104]



[0513] (1) ベンジル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.5 g)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (800 mg)、ビス(ジ-*tert*-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (155 mg)、炭酸セシウム (2.8 g)、1, 4-ジオキサン (14 ml) および水 (2 ml) の混合物をマイクロウェーブ反応装置で 140℃、1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~80/20)で精製することにより、ベンジル 6-エテニル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (734 mg; 収率 55%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) *m/z*: 294.1 [M+H]⁺

[0514] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6-エテニル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (734 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (1 g)、2, 6-ルチジン (0.56 ml) および 2.5 wt% 四酸化オスミウム *tert*-ブタノール溶液 (2.4 ml) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30)で精製することにより、ベンジル 6-ホルミル-3, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-

カルボキシラート (565 mg ; 収率74%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 296.2 [M+H]⁺

- [0515] (3) 前記(2) で得たベンジル 6-ホルミル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.06 g)、tert-ブチルジエトキシホスホリルアセテート (1.8 g)、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (830 mg) および THF (11 ml) の反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、ベンジル 6-[(E)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-3-オキソプロプ-1-エニル]-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート (698 mg ; 収率46%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 392.4 [M-H]⁻

- [0516] (4) トリメチルスルホキソニウム ヨーゾド (1.6 g) のDMSO溶液 (12 ml) に0℃で60%水素化ナトリウム (288 mg) を加え、10分間攪拌した。反応混合物に、前記(3) で得たベンジル 6-[(E)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-3-オキソプロプ-1-エニル]-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート (698 mg) のDMSO溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、ベンジル 6-[rac-(1R, 2R)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] シクロプロピル]-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート (129 mg ; 収率19%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.18-1.21 (1 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.47-1.50 (1 H, m), 1

. 80–1. 82 (1H, m), 2. 38–2. 41 (1H, m), 2. 81 (br, 1H), 3. 70 (1H, br), 4. 61 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 87–7. 02 (3H, m), 7. 33–7. 39 (5H, m).

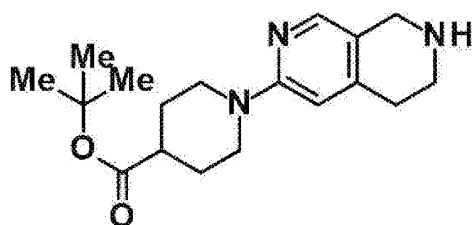
[0517] (5) 前記(4)で得たベンジル 6-[rac-(1R, 2R)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]シクロプロピル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(129 mg)にエタノール(1 ml)および20%水酸化パラジウム(12 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物(107 mg; 収率97%)を灰色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 274. 3 [M+H]⁺

[0518] 参考例32:

tert-ブチル 1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの製造

[0519] [化105]



[0520] (1) ベンジル 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-2, 7-ナフチリジン-2-カルボキシレート(300 mg)、DMSO(3 ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 33 ml)およびtert-ブチル ピペリジン4-カルボキシレート塩酸塩(250 mg)の混合物をマイクロウェーブ反応装置で180℃、1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~40/60)で精

製することにより、ベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン-2-カルボキシラート (117 mg; 収率22%) を黄色油状物として得た。

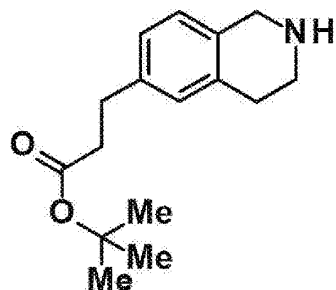
MS (ESI) m/z : 452.3 [M+H]⁺

[0521] (2) 前記(1)で得たベンジル 6-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-2,7-ナフチリジン-2-カルボキシラート (117 mg) にエタノール (1 ml) および20%水酸化パラジウム (12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (65 mg) を黄色固体として得た。

[0522] 参考例33:

tert-ブチル 3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパノエートの製造

[0523] [化106]



[0524] (1) 6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (12 g) をピリジン (47 ml) に溶解し、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (172 mg) およびトリフルオロ酢酸無水物 (6 g) を添加し、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて1N塩酸で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、1-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリ

ン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (11.8 g ; 収率 68%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 308.0 / 310.0 [M+H]⁺

- [0525] (2) 前記 (1) で得た 1-(6-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (2.4 g) を 1, 4-ジオキサン (16 ml) に溶解し、水 (4 ml)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.16 g)、ビス [ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン] ジクロロパラジウム (II) (178 mg) および炭酸セシウム (3.3 g) を混合後、マイクロ波反応装置を用いて 140°C で 1 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 80/20) で精製することにより、1-(6-エテニル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (903 mg ; 44%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 256.2 [M+H]⁺

- [0526] (3) 前記 (2) で得た 1-(6-エテニル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (903 mg) を 1, 4-ジオキサン (12 ml) に溶解し、水 (3 ml)、2, 6-ルチジン (0.78 ml)、2.5 wt % 四酸化オスミウム-tert-ブタノール溶液 (3.5 ml) および過ヨウ素酸ナトリウム (1.4 g) を添加し、室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 50/50) で精製することにより、2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルバルデヒド (573 mg ; 66%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 258.0 [M+H]⁺

- [0527] (4) 前記 (3) で得た 2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3,

4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルバルデヒド (573 mg) を THF (7 ml) に溶解し、そこに1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (513 mg) とtert-ブチル 2-ジエトキシホスホリルアセテート (843 mg) を添加して室温にて3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、tert-ブチル (E)-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロプ-2-エノアート (544 mg; 63%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.56 (9H, s), 2.99 (2H, t), 3.88 (2H, t), 4.82 (2H, s), 6.38 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.56 (1H, d). (*NMR積分比約2:1の回転異性体混合物)

[0528] (5) 前記(4)で得た、tert-ブチル (E)-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロプ-2-エノアート (544 mg) をエタノール (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム-活性炭素 (55 mg) を添加し、水素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。反応溶液をメンブレンフィルターでろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパノエートの粗生成物 (527 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (9H, s), 2.45 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.76 (2H, t), 4.69 (2H, s), 7.01-6.92 (3H, m). (*NMR積分比約2:1の回転異性体混合物)

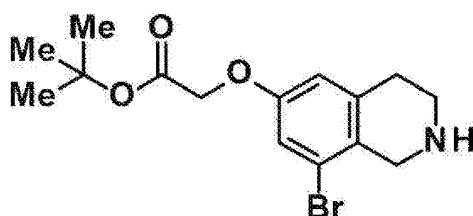
[0529] (6) 前記(5)で得たtert-ブチル 3-[2-(2, 2, 2-トリ

フルオロアセチル) - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]
 プロパノエートの粗生成物 (527 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (4 mol/l、1.5 ml) を添加して室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (377 mg) を無色油状物として得た。

[0530] 参考例34:

tert-ブチル 2-[(8-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) オキシ] アセテートの製造

[0531] [化107]



[0532] (1) 8-ブロモ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (180 mg) および50%臭化水素酸 (4 ml) の混合物を130℃で8時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣と1, 4-ジオキサン (1 ml) および水 (1 ml) の混合物に、氷浴下で1N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) およびクロロギ酸ベンジル (0.15 ml) を加え1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) で精製することにより、ベンジル 8-ブロモ-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (53 mg; 収率23%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 360.1/362.1 [M-H]⁻

[0533] (2) 前記(1)で得たベンジル 8-ブロモ-6-ヒドロキシ-3, 4-

ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (53 mg) と、DMF (0.5 ml) および THF (0.1 ml) の混合物に氷浴下で 60% 水素化ナトリウム (9 mg) を加え、5 分撹拌した後、室温まで昇温し、tert-ブチル ブロモアセテート (47 mg) を加え、1 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 70/30) で精製することにより、ベンジル 8-ブロモ-6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-2-オキシエトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (64 mg; 収率 92%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 493.0/495.0 [M+NH₄]⁺

[0534] (3) 酢酸パラジウム (7 mg) およびジクロロメタン (1.0 ml) の混合物に、窒素雰囲気下でトリエチルアミン (0.02 ml)、トリエチルシラン (0.032 ml) および前記 (2) で得たベンジル 8-ブロモ-6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ]-2-オキシエトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (64 mg) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-[(8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) オキシ] アセテートの粗生成物を茶色油状物として得た。

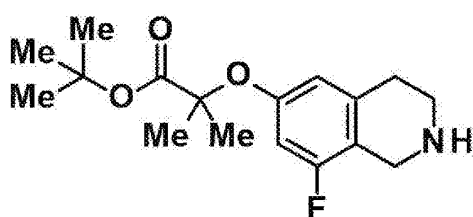
MS (ESI) m/z: 342.1/344.1 [M+H]⁺

[0535] 参考例 35:

tert-ブチル 2-[(8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) オキシ]-2-メチルプロパノエートの製造

[0536]

[化108]



- [0537] (1) ベンジル 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (101 mg) を DMF (1 ml) に溶解し、炭酸カリウム (52 mg) および *tert*-ブチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエート (0.064 ml) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (49 mg) および *tert*-ブチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエート (0.064 ml) を加え、室温で15時間30分、50℃で7時間、更に80℃で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (102 mg) および *tert*-ブチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエート (0.128 ml) を加え、80℃で15時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を2倍希釈した飽和食塩水で洗浄し、Phase separator (バイオタージ社製) でろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=91/9~70/30) で精製することにより、ベンジル 8-フルオロ-6-[2-メチル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-1-オキソプロパン-2-イル]オキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (97.2 mg; 収率69.8%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 444.4 [M+H]⁺

- [0538] (2) 前記 (1) で得たベンジル 8-フルオロ-6-[2-メチル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-1-オキソプロパン-2-イル]オキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (97 mg) をエタノール (1 ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (1

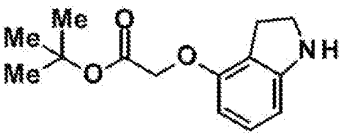
0%、50 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間30分撹拌した。窒素置換した後、反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、真空乾燥することにより、標題化合物(65.2 mg; 収率96.2%)を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 310.3 $[M+H]^+$

[0539] 参考例36:

対応する原料化合物を参考例35と同様に処理することにより、下表2に記載の化合物の粗生成物を得た。

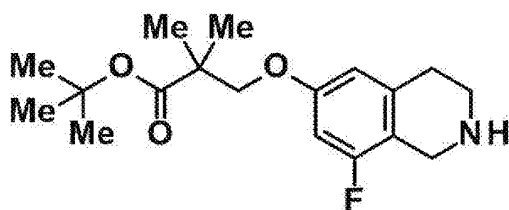
[0540] [表2]

参考例番号	構造式
36	

[0541] 参考例37:

tert-ブチル 3-[(8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オキシ]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0542] [化109]



[0543] (1) ベンジル 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(108 mg)をTHF(1 ml)に溶解し、そこにトリフェニルホスフィン(117 mg)、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノエート(115 mg)およびアゾジカルボン酸ジエチル(2.2 mol/lのトルエン溶液、0.3

1 ml) を加え、反応混合物を 70℃ で 21 時間攪拌した。その後、室温に自然冷却しながら 4 日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで希釈し、析出物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～75／25）で精製することにより、ベンジル 6- [2, 2-ジメチル-3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -3-オキソプロポキシ] -8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (85.8 mg; 収率 44.4%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 402.3 [M-C₄H₈+H]⁺

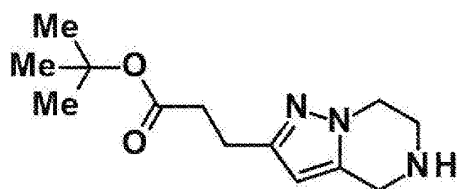
[0544] (2) 前記 (1) で得たベンジル 6- [2, 2-ジメチル-3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -3-オキソプロポキシ] -8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (85.8 mg) をエタノール (2 ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (10%、23 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分攪拌した。窒素置換した後、反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮後、真空乾燥することにより、標題化合物 (57.1 mg; 収率 104%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 324.3 [M+H]⁺

[0545] 参考例 38 :

tert-ブチル 3- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパノエートの製造

[0546] [化110]



[0547] (1) エチル 3- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a

] ピラジン-2-イル) プロパノエート (1.0 g) およびジクロロメタン (13 ml) の混合物に、トリエチルアミン (1.8 ml) およびクロロギ酸ベンジル (0.6 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、ベンジル 2- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (1.4 g ; 収率102%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 358.2 [M+H]⁺

[0548] (2) 前記(1) で得たベンジル 2- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (1.4 g) およびエタノール (13 ml) の混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、3- (5-フェニルメトキシカルボニル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパン酸 (940 mg ; 収率73%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 328.1 [M-H]⁻

[0549] (3) 前記(2) で得た3- (5-フェニルメトキシカルボニル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパン酸 (940 mg) およびトルエン (10 ml) の混合溶液にN, N-ジメチルホルムアミド ジ t e r t -ブチルアセタール (2.2 ml) を加え、窒素雰囲気下120℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40~40/60) で精製することにより、ベンジル 2- [3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] -3-オキソプロピル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-

5-カルボキシラート（611mg；収率56％）を無色油状物として得た。

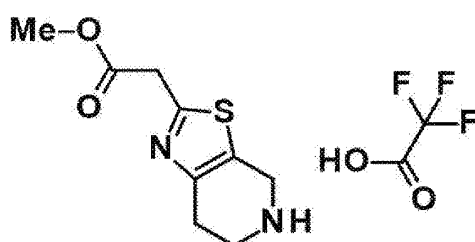
MS (ESI) m/z : 386.1 [M+H]⁺

[0550] (4) 前記(3)で得たベンジル 2-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-3-オキソプロピル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボキシラート(95mg)およびメタノール(1ml)の混合物に20%水酸化パラジウム(15mg)を加え、水素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(62mg)を灰色油状物として得た。

[0551] 参考例39：

メチル 2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アセテート トリフルオロ酢酸塩の製造

[0552] [化111]



[0553] (1) tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(15g)およびトルエン(70ml)の混合溶液に、ピロリジン(6.6L)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(5mg)を加え、Dean-Stark装置を用いて8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にメタノール(30ml)および硫黄(2.41g)を加えた後、氷浴下でシアナミド(3.17g)のメタノール(10ml)溶液を滴下した。滴下完了後、氷浴下で5時間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、tert-ブチル 2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピ

リジン-5-カルボキシラート (11.6 g ; 収率60%) を淡黄色固体として得た。

MS (APCI) m/z : 256.1 [M+H]⁺

[0554] (2) 臭化銅 (II) (11.9 g) およびDMF (40 ml) の混合物に、亜硝酸ヘキシル (6.83 g) を加え、50℃で5分攪拌した。反応混合物に前記(1)で得たtert-ブチル 2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (11.3 g) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=83/17) で精製することにより、tert-ブチル 2-ブromo-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (4.1 g ; 収率24%) を淡黄色固体として得た。

MS (APCI) m/z : 319.0/321.0 [M+H]⁺

[0555] (3) 前記(2)で得たtert-ブチル 2-ブromo-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (150 mg)、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン (266 mg)、炭酸カリウム (130 mg)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (72 mg) およびDMF (1 ml) の混合物をマイクロウェーブ反応装置で120℃、1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC (10 mmol/lの炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70) により精製することにより、tert-ブチル 2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (36 mg ; 収率25%) を黄色アモルファスとして得た。

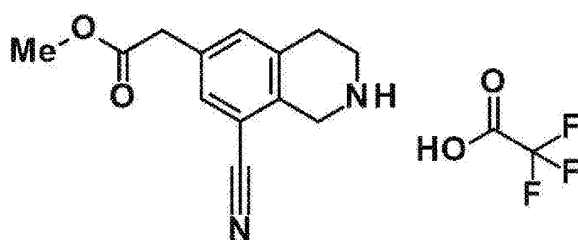
MS (ESI) m/z : 313.2 [M+H]⁺

[0556] (4) 前記(3)で得た *tert*-ブチル 2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシラート (34 mg) およびジクロロメタン (0.5 ml) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (36 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0557] 参考例40:

メチル 2-(8-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アセテート トリフルオロ酢酸塩の製造

[0558] [化112]



[0559] (1) 6-ブロモ-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (58 mg) およびジクロロメタン (1.5 ml) の混合物に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (77 mg) およびトリエチルアミン (0.05 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 30/70 ~ 0/100) により精製することにより、*tert*-ブチル 6-ブロモ-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (63 mg; 収率77%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 346.0/348.0 [M+H]⁺

[0560] (2) 前記(1)で得た *tert*-ブチル 6-ブロモ-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (60 mg)、

1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン (98 mg)、炭酸カリウム (48 mg)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (27 mg) および DMF (0.35 ml) の混合物をマイクロウェーブ反応装置で 120℃、1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 50/50 ~ 20/80) により精製することにより、tert-ブチル 8-クロロ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (31 mg; 収率 53%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 240.1 / 242.1 [M-Boc+H]⁺

[0561] (3) 前記 (2) で得た tert-ブチル 8-クロロ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (30 mg) の水 (1.5 ml) およびジオキサン (5 ml) 溶液に、ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水和物 (24 mg)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (9 mg) および酢酸カリウム (9 mg) を加え、100℃にて 2 時間撹拌した。反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 80/20 ~ 50/50) により精製することにより、2-[8-シアノ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸 (27 mg; 収率 97%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 217.2 [M-Boc+H]⁺

[0562] (4) 前記 (3) で得た 2-[8-シアノ-2-[(2-メチルプロパン-

２－イル）オキシカルボニル〕－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル〕酢酸（２４ｍｇ）のメタノール（０．３ｍｌ）およびトルエン（１．２ｍｌ）溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン（１０％ヘキサン溶液）（０．３ｍｌ）を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル ８－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２４ｍｇ；収率９６％）を無色アモルファスとして得た。

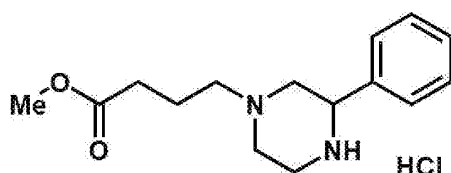
MS (ESI) m/z : 331.3 [M+H]⁺

[0563] (５) 前記(４)で得た *tert*-ブチル ８－シアノ－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２２ｍｇ）およびジクロロメタン（１ｍｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（２３ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

[0564] 参考例４１：

メチル ４－（３－フェニルピペラジン－１－イル）ブタノエート塩酸塩の製造

[0565] [化113]



[0566] (１) シュウ酸ジエチル（２．３ｍｌ）を２－フェニルピペラジン（１．８４ｇ）のTHF（ｍｌ）溶液に加え、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物に二炭酸ジ-*tert*-ブチル（３．２５ｇ）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール（２３ｍｌ）および水（２３ｍｌ）を加え、１０ｍｏｌ／ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１１．３ｍｌ）を加え８０℃にて１２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで

乾燥し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～50／50）で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート（1.1958g；収率40％）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 263.3 [M+H]⁺

[0567] (2) 前記(1)で得たtert-ブチル 2-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート（200mg）をDMF（1.9ml）に加え、4-ブロモ酪酸メチル（207mg）、炭酸カリウム（316mg）およびヨウ化カリウム（127mg）を順次加えて、80℃にて5時間5分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル 4-（4-メトキシ-4-オキソブチル）-2-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート（270mg；収率98％）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 363.3 [M+H]⁺

[0568] (3) 前記(2)で得たtert-ブチル 4-（4-メトキシ-4-オキソブチル）-2-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート（270mg）をジオキサン（1.86ml）に加え、4M塩化水素-ジオキサン溶液（1.86ml）を加えて、室温にて4時間10分攪拌した。反応混合物を減圧留去後、ジオキサンを加えて溶媒を減圧留去することにより、標題化合物の粗生成物を得た。

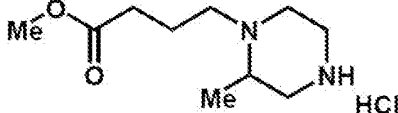
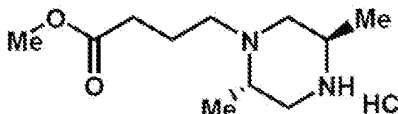
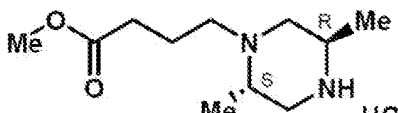
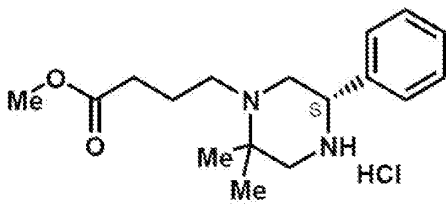
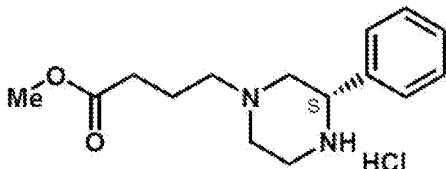
MS (ESI) m/z : 263.3 [M+H]⁺

[0569] 参考例42～46：

対応する原料化合物を参考例41と同様に処理することにより、下表3に記載の化合物を得た。

[0570]

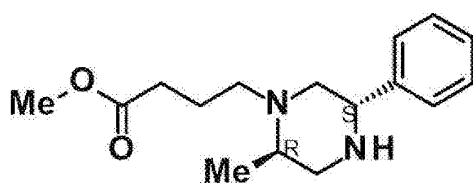
[表3]

参考例番号	構造式	機器分析データ
4 2		MS (ESI) m/z: 201.1 [M+H] ⁺
4 3	 (ラセミ体)	MS (ESI) m/z: 215.2 [M+H] ⁺
4 4	 (光学活性体)	
4 5		
4 6		MS (ESI) m/z: 263.2 [M+H] ⁺

[0571] 参考例 4 7 :

メチル 4-[(2R,5S)-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-
-イル]ブタノエートの製造

[0572] [化114]



[0573] (1) メチル (2S)-2-(ベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2.3 g) の DMF (20 ml) 溶液に、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (5.0 g)、HATU (12.3 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.62 ml) を加え、反応混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20~40/60) で精製することにより、メチル (2S)-2-[ベンジル-[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイル]アミノ]-2-フェニルアセテート (1.74 g; 収率45.3%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 425.3 [M-H] -

[0574] (2) 前記 (1) で得たメチル (2S)-2-[ベンジル-[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイル]アミノ]-2-フェニルアセテート (1.74 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を40℃で減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) で精製することにより、(3R, 6S)-1-ベンジル-3-メチル-6-フェニルピペラジン-2, 5-ジオン (1.0 g; 収率83.3%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 295.1 [M+H] +

[0575] (3) 前記 (2) で得た (3R, 6S)-1-ベンジル-3-メチル-6-フェニルピペラジン-2, 5-ジオン (1.0 g) を THF (7 ml) に溶解し、ボランジメチルスルフィド (6.59 ml) を加え、反応混合物を60℃で15時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水をゆっくりと加えた後、塩酸 (1 mol/l、20 ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol/l) を加えて中和し、ク

クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、メタノール（20 ml）と水酸化ナトリウム水溶液（1 mol/l、20 ml）を加え、反応混合物を90℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～50／50）で精製することにより、（2S, 5R）-1-ベンジル-5-メチル-2-フェニルピペラジン（231 mg；収率25.5%）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 267.2 [M+H]⁺

- [0576] (4) 前記(3)で得た（2S, 5R）-1-ベンジル-5-メチル-2-フェニルピペラジン（231 mg）をDMF（3 ml）に溶解し、メチル 4-ブromobutanoate（240 mg）、炭酸カリウム（160 mg）およびヨウ化カリウム（150 mg）を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40）で精製することにより、メチル 4-[(2R, 5S)-4-ベンジル-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタノエート（272 mg；収率85.6%）を無色油状物として得た。

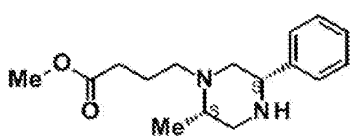
MS (ESI) m/z : 367.2 [M+H]⁺

- [0577] (5) 前記(4)で得たメチル 4-[(2R, 5S)-4-ベンジル-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタノエート（272 mg）をメタノール（6 ml）に溶解し、水酸化パラジウム-炭素（20%、200 mg）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で15時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を40℃で減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（205 mg）を無色油状物として得た。

- [0578] 参考例48：

対応する原料化合物を参考例４７と同様に処理することにより、下表４に記載の化合物を粗生成物として得た。

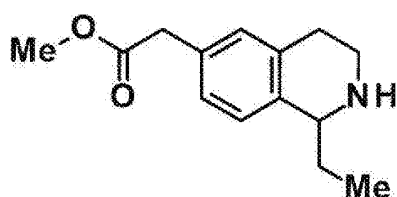
[0579] [表4]

参考例番号	構造式
48	

[0580] 参考例４９：

メチル ２－（１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アセテートの製造

[0581] [化115]



[0582] (１) ２－（３－ブロモフェニル）エタンアミン（１．８４ｇ）のジクロロメタン溶液（２４．９９ｍｌ）に室温下、トリエチルアミン（２．８ｍｌ）を加え、氷冷下、塩化プロパノイル（０．４８ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、*N*－〔２－（３－ブロモフェニル）エチル〕プロパンアミド（１．２８ｇ；収率１００％）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 256.1 / 258.1 [M+H]⁺

[0583] (２) 前記（１）で得た*N*－〔２－（３－ブロモフェニル）エチル〕プロパンアミド（１．２８０２ｇ）にポリリン酸（５ｍｌ）を加えて、外温１６０℃にて５時間攪拌した。反応液を氷水に加え、１ｍｏｌ／ｌ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ８に調整後、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロイソキノリン (1.1901 g; 収率100%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 238.0 / 240.0 [M+H]⁺

- [0584] (3) 前記(2)で得た6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロイソキノリン (1.19 g) のメタノール (16.66 ml) 溶液を氷冷後、水素化ホウ素ナトリウム (208 mg) を加え、30分攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~85/15) で精製することにより、6-ブロモ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (594 mg; 収率49%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 240.1 / 242.1 [M+H]⁺

- [0585] (4) 前記(3)で得た6-ブロモ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (325 mg) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、室温下トリエチルアミン (0.3 ml) およびクロロギ酸ベンジル (0.23 ml) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=100/0~80/20) で精製することにより、ベンジル 6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (360 mg; 収率71%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 374.1 / 376.1 [M+H]⁺

- [0586] (5) 前記(4)で得たベンジル 6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (730 mg) のDMF (2 ml) 溶液に、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-

メトキシエテン（１．２６ｍｌ）、炭酸カリウム（５３０ｍｇ）およびビス（トリ－*t e r t*－ブチルホスフィン）パラジウム（２４５ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１１０℃にて１時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）で精製することにより、ベンジル １－エチル－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３６０ｍｇ；収率７１％）を黄色油状物として得た。

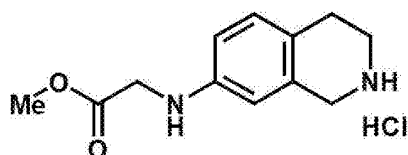
MS（ESI）*m/z*：３６６．１ [M－H][－]

[0587] （６）前記（５）で得たベンジル １－エチル－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（５２０ｍｇ）のメタノール（４ｍｌ）溶液に室温下、水酸化パラジウム（６５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、外温６０℃にて５時間攪拌した。反応混合物を放冷後、セライトろ過し、メタノールにて洗浄後、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（３３０．１ｍｇ）を黄色固体として得た。

[0588] 参考例５０：

メチル ２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルアミノ）アセテート塩酸塩の製造

[0589] [化116]



[0590] （１）*t e r t*－ブチル ７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ）のアセトニトリル溶液（２．６ｍｌ）に室温下、ジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍｌ）およびブロモ

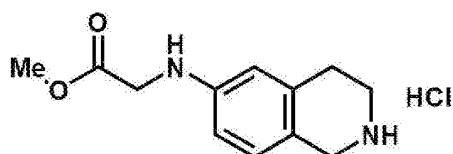
酢酸メチル（0.09 ml）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／0～93／7）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（200 mg；収率78%）を黄色油状物として得た。MS（ESI）m/z：321.2 [M+H]⁺

[0591] (2) 前記(1)で得たtert-ブチル 7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（170 mg）のジクロロメタン（0.5 ml）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（1 ml）を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（2 ml）を加え、生じた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、60℃にて減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（125 mg）をベージュ色の固体として得た。

[0592] 参考例51：

メチル 2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)アセテート塩酸塩の製造

[0593] [化117]



[0594] (1) tert-ブチル 6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（200 mg）のアセトニトリル溶液（2.7 ml）に室温下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.2 ml）およびブロモ酢酸メチル（0.09 ml）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に

10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／0～93／7）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート（190mg；収率74%）を黄色油状物として得た。

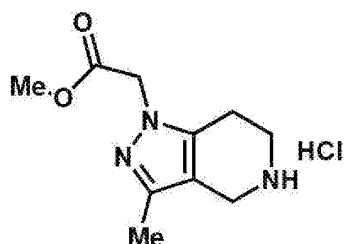
MS (ESI) m/z : 321.2 [M+H]⁺

[0595] (2) 前記(1)で得たtert-ブチル 6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート（170mg）のジクロロメタン（0.5ml）溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸（1ml）を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、4*N*塩化水素-酢酸エチル溶液（2ml）を加えて晶析させ、固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、60℃にて減圧乾燥することにより、標題化合物の粗生成物（150mg）をベージュ色固体として得た。

[0596] 参考例52：

メチル 2-(3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)アセテート塩酸塩の製造

[0597] [化118]



[0598] (1) tert-ブチル 3-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシラート（200mg）のDMF溶液（20ml）に室温下、ブromo酢酸メチル（3.90g）、炭酸カリ

ウム（１．５ｇ）およびヨウ化カリウム（１．４ｇ）を加え、３０分間攪拌した。さらに８０℃にて１時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／０～９５／５）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル １-（２-メトキシ-２-オキソエチル）-３-メチル-６，７-ジヒドロ-４*H*-ピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５-カルボキシラート（２．６ｇ；収率１００％）（２：１の位置異性体の混合物）を褐色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 310.2 [M+H]⁺

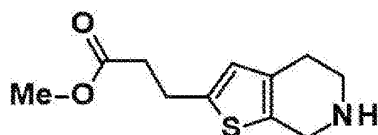
[0599] (２) 前記(１)で得た *tert*-ブチル １-（２-メトキシ-２-オキソエチル）-３-メチル-６，７-ジヒドロ-４*H*-ピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５-カルボキシラート（２．６ｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、室温下、４*N*塩化水素-ジオキサン溶液（２０ｍｌ）を加え、１時間攪拌した。反応混合物を減圧留去後、アセトニトリルを加えて晶析させ、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、生じた固体をろ取り、減圧乾燥することにより、標題化合物（１．５６ｇ；収率７６％）（２：１の位置異性体の混合物）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 210.1 [M+H]⁺

[0600] 参考例５３：

メチル ３-（４，５，６，７-テトラヒドロチエノ〔２，３-*c*〕ピリジン-２-イル）プロパノエートの製造

[0601] [化119]



[0602] (１) *tert*-ブチル ２-ホルミル-５，７-ジヒドロ-４*H*-チエノ〔２，３-*c*〕ピリジン-６-カルボキシラート（１．２５ｇ）のジクロロ

メタン (40 ml) 溶液に室温下、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (1.9 g) を加え、15 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて晶析させ、固体をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30) で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロプ-1-エニル]-5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボキシラート (1.25 g; 収率54%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 267.9 [M-C₄H₈+H]⁺

- [0603] (2) 前記 (1) で得た tert-ブチル 2-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロプ-1-エニル]-5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボキシラート (1.2 g) のメタノール (20 ml) 溶液に室温下、10%パラジウム-炭素 (M) (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30) で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボキシラート (956 mg; 収率79%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 226.1 [M-Boc+H]⁺

- [0604] (3) 前記 (2) で得た tert-ブチル 2-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボキシラート (956 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、減圧乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) で精製して、目的物

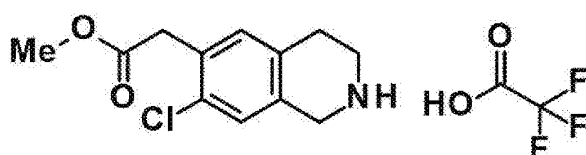
を含む画分を減圧濃縮することにより、標題化合物（647 mg；収率98%）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 226.1 [M+H]⁺

[0605] 参考例54:

メチル 2-(7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アセテート トリフルオロ酢酸塩の製造

[0606] [化120]



[0607] (1) tert-ブチル 6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (1.3934 g) のDMF (8 ml) 溶液に、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン (2.7 ml)、炭酸カリウム (1111 mg) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (600 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、110℃にて1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液に水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～80／20）で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 7-クロロ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (592.2 mg；収率43%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 284.2 / 286.2 [M-C₄H₈+H]⁺

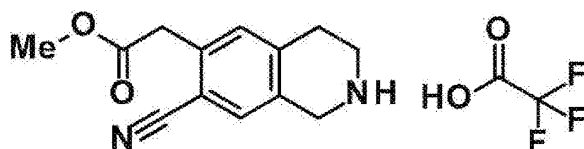
[0608] (2) 前記(1) で得た tert-ブチル 7-クロロ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (63.4 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 (0.3 ml) を加えて30分間攪拌した。反応混合

物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物（66 mg）を得た。

[0609] 参考例 55 :

メチル 2-（7-シアノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アセテート トリフルオロ酢酸塩の製造

[0610] [化121]



[0611] (1) tert-ブチル 6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（1.30 g）、1-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-1-メトキシエテン（2.12 g）、炭酸カリウム（1.04 g）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（574 mg）およびDMF（12.5 ml）の混合物をマイクロウェーブ反応装置で110℃、1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～80／20）で精製することにより、tert-ブチル 7-クロロ-6-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（488 mg；収率38%）を白色固体として得た。

MS（ESI）m/z：283.9／285.9 [M-C₄H₈+H]⁺

[0612] (2) 前記（1）で得た tert-ブチル 7-クロロ-6-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（488 mg）、ヘキサシアニド鉄（II）酸カリウム三水和物（400 mg）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 4, 6-トリイソプロピル-1, 1-ビフェニル）（2-アミノ-1, 1-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（150 mg）、酢酸カリウム（1

40 mg)、1, 4-ジオキサン (15 ml) および水 (4.5 ml) の混合物を 105℃で4時間攪拌した。反応混合物に、さらにヘキサシアニド鉄 (II) 酸カリウム三水和物 (400 mg)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 4, 6-トリイソプロピル-1, 1-ビフェニル) (2-アミノ-1, 1-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (300 mg) および酢酸カリウム (280 mg) を追加して2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0~70/30) で精製することにより、tert-ブチル 7-シアノ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (370 mg; 収率78%) を白色固体として得た。

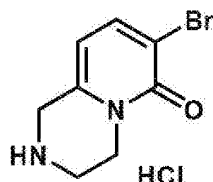
MS (ESI) m/z : 275.2 [M-C₄H₈+H]⁺

[0613] (3) 前記 (2) で得た tert-ブチル 7-シアノ-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (60 mg) に、ジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.27 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (62.5 mg) を黄色固体として得た。

[0614] 参考例56:

7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン
-6-オン塩酸塩の製造

[0615] [化122]



[0616] (1) *tert*-ブチル 6-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピラジン-2-カルボキシレート (182 mg) のジクロロメタン (1.8 ml) 溶液に *N*-ブロモスクシンイミド (65 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0~40/60) で精製することにより、*tert*-ブチル 7-ブロモ-6-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピラジン-2-カルボキシレート (42.2 mg; 収率18%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 329.2/331.2 [M+H]⁺

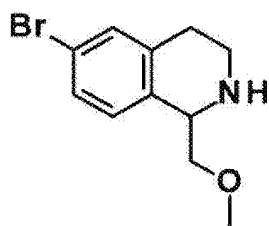
[0617] (2) 前記(1) で得た *tert*-ブチル 7-ブロモ-6-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピラジン-2-カルボキシレート (42.2 mg) に4*N*塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.8 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、標題化合物 (33.2 mg; 収率98%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 229.0/231.0 [M+H]⁺

[0618] 参考例57:

6-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0619] [化123]



[0620] (1) 2-(3-ブロモフェニル)エタンアミン (1 g)、2-メトキシ酢酸 (540 mg) および HATU (2.4 g) のジクロロメタン (17 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.4 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N塩酸および1 N水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、N-〔2-（3-ブロモフェニル）エチル〕-2-メトキシアセトアミドの粗生成物（1.36 g）を黄色油状物として得た。

[0621] (2) 前記(1)で得たN-〔2-（3-ブロモフェニル）エチル〕-2-メトキシアセトアミドの粗生成物（1.36 g）のトルエン（17 ml）溶液に酸化りん（V）を加え、140℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、6-ブロモ-1-（メトキシメチル）-3,4-ジヒドロイソキノリンの粗生成物（1.27 g）を茶色油状物として得た。

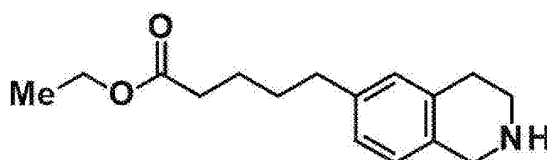
[0622] (3) 前記(2)で得た6-ブロモ-1-（メトキシメチル）-3,4-ジヒドロイソキノリンの粗生成物（1.27 g）のメタノール（17 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（756 mg）を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～0／100）で精製することにより、標題化合物（64.1 mg；収率5.0%）を橙色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 256.1 / 258.1 [M+H]⁺

[0623] 参考例58：

エチル 5-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）ペントノエートの製造

[0624] [化124]



[0625] (1) ベンジル 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2

ーカルボキシラート（1 g）、エチル 4-ペンテノエート（555 mg）、炭酸カリウム（399 mg）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（221 mg）およびDMF（4.8 ml）の反応混合物をマイクロウェーブ反応装置で120℃下、2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～80／20）で精製することにより、ベンジル 6-（5-エトキシ-5-オキソペント-1-エニル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（306 mg；収率54%）を淡黄色油状物として得た。

MS（ESI）m/z：394.2 [M+H]⁺

[0626] （2）前記（1）で得たベンジル 6-（5-エトキシ-5-オキソペント-1-エニル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート（306 mg）にエタノール（5.2 ml）および10%パラジウム-炭素（83 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～20／80）で精製することにより、標題化合物（152 mg；収率75%）を無色油状物として得た。

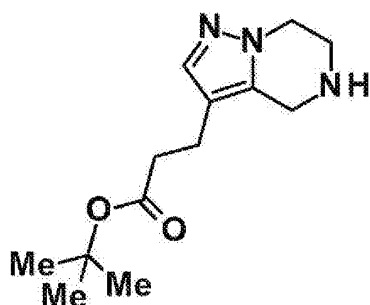
MS（ESI）m/z：262.3 [M+H]⁺

[0627] 参考例59：

tert-ブチル 3-（4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル）プロパノエートの製造

[0628]

[化125]



[0629] (1) ベンジル 3-ヨード-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジーン-5-カルボキシラート (300 mg) のTHF (3 ml) 溶液に-15℃下、2 mol/lのイソプロピルマグネシウムクロリド-THF溶液 (0.5 ml) を加え、10分間攪拌した。反応混合物にDMF (0.09 ml) のTHF (1 ml) 溶液を加え、そのまま30分間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、ベンジル 3-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジーン-5-カルボキシラート (240 mg ; 収率108%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 286.1 [M+H]⁺

[0630] (2) tert-ブチル ジエトキシホスホリルアセテート (257 mg) のTHF (3 ml) 溶液に0℃下、60%水素化ナトリウム (140 mg) を加えて5分間攪拌した。反応混合物に、前記(1)で得たベンジル 3-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジーン-5-カルボキシラート (240 mg) のTHF (2 ml) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=67/33~45/55) で精製することにより、ベンジル 3-[(E)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オ

キシ] - 3 - オキソプロプ-1-エニル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (190 mg; 収率 59%) を無色油状物として得た。

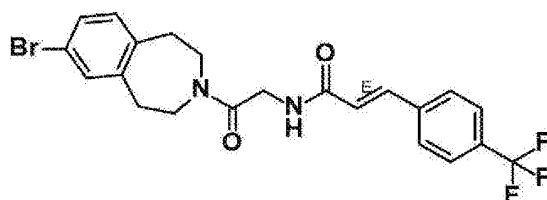
MS (ESI) m/z : 384. 1 [M+H]⁺

[0631] (3) 前記 (2) で得たベンジル 3- [(E)-3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] - 3 - オキソプロプ-1-エニル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5-カルボキシラート (117 mg) にメタノール (2.5 ml) および 20% 水酸化パラジウム (38 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (125 mg) を灰色固体として得た。

[0632] 参考例 60 :

(E)-N- [2- (7-ブロモ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-イル) - 2-オキソエチル] - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミドの製造

[0633] [化126]



[0634] 2- [[(E)-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] 酢酸 (130 mg) の DMF (2.4 ml) 溶液に、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン塩酸塩 (125 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 ml) および HATU (199 mg) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 50/50 ~ 20/80) にて精

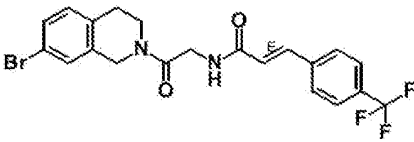
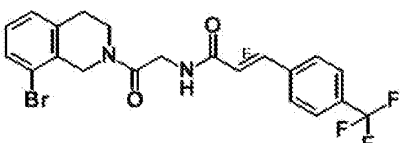
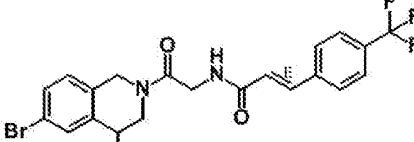
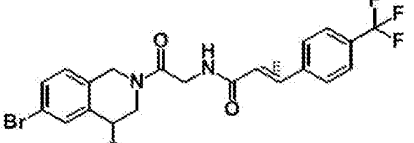
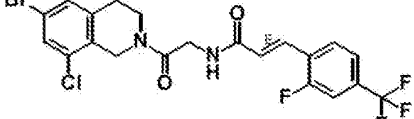
製することにより、標題化合物（168mg；収率73%）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 481.2 [M+H]⁺

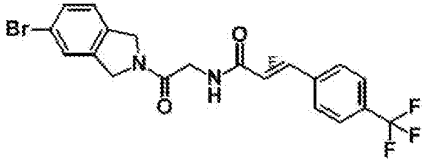
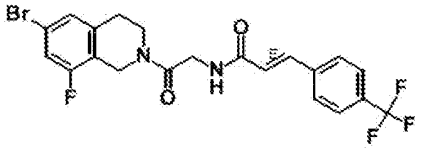
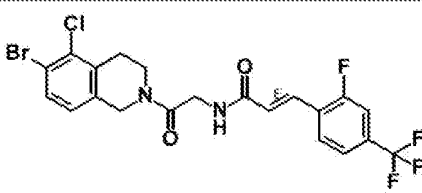
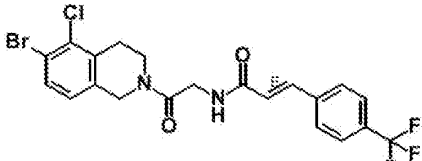
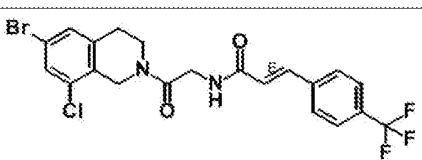
[0635] 参考例61～99：

対応する原料化合物を参考例60と同様に処理することにより、下表5-1～表5-8に記載の化合物を得た。

[0636] [表5-1]

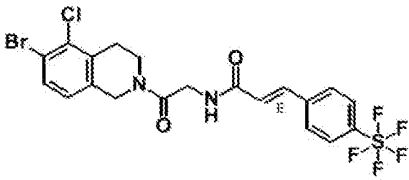
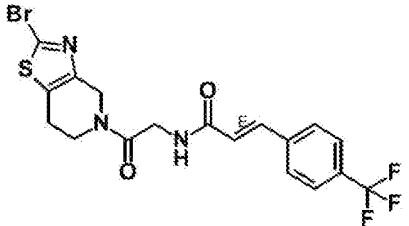
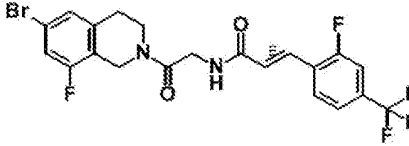
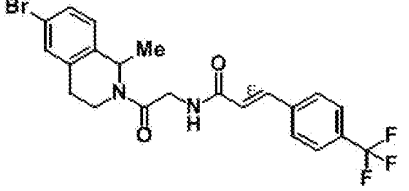
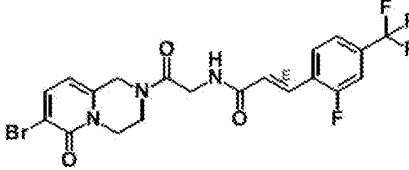
参考例番号	構造式	機器分析データ
61		MS (ESI) m/z : 467.2/469.2 [M+H] ⁺
62		MS (ESI) m/z : 467.2/469.2 [M+H] ⁺
63		MS (ESI) m/z : 483.2/485.2 [M+H] ⁺
64		MS (ESI) m/z : 497.2/499.2 [M+H] ⁺
65		MS (ESI) m/z : 519.0/521.0 [M+H] ⁺

[0637] [表5-2]

参考例番号	構造式	機器分析データ
6 6		MS (ESI) m/z: 453. 0/4 55. 0 [M+H] ⁺
6 7		MS (ESI) m/z: 485. 2/4 87. 2 [M+H] ⁺
6 8		MS (ESI) m/z: 519. 2/5 21. 2 [M+H] ⁺
6 9		MS (ESI) m/z: 501. 1/5 03. 1 [M+H] ⁺
7 0		MS (ESI) m/z: 501. 1/5 03. 1 [M+H] ⁺

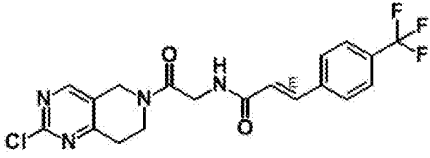
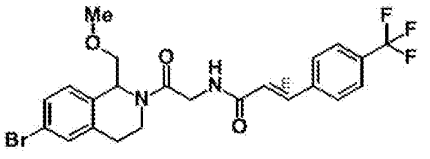
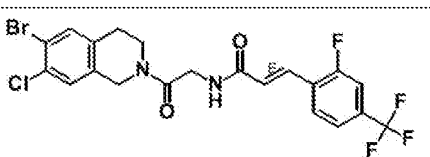
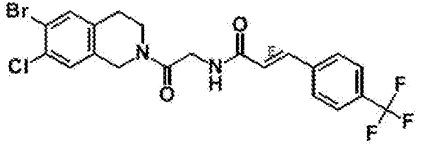
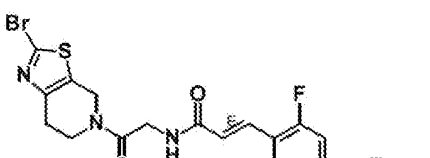
[0638]

[表5-3]

参考例番号	構造式	機器分析データ
7 1		MS (ESI) m/z : 559. 1/5 61.1 [M+H] ⁺
7 2		MS (ESI) m/z : 474. 2/4 76.2 [M+H] ⁺
7 3		MS (ESI) m/z : 503. 2/5 65.2 [M+H] ⁺
7 4		MS (ESI) m/z : 481. 1/4 83.2 [M+H] ⁺
7 5		MS (ESI) m/z : 502. 2/5 64.2 [M+H] ⁺

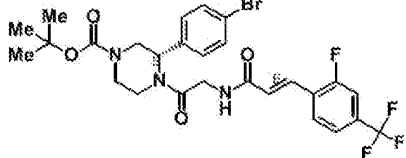
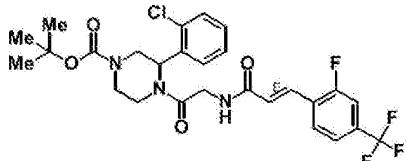
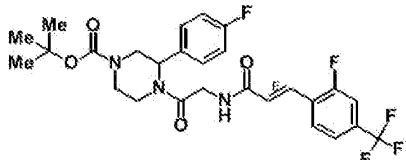
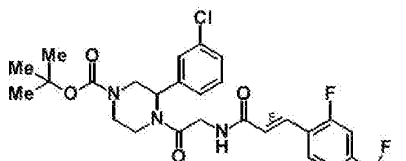
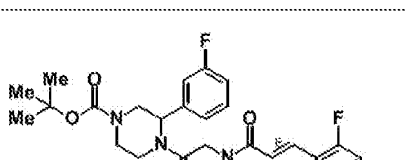
[0639]

[表5-4]

参考例番号	構造式	機器分析データ
7 6		MS (ESI) m/z : 425. 2/4 27. 2 [M+H] ⁺
7 7		MS (ESI) m/z : 511. 2/5 13. 2 [M+H] ⁺
7 8		MS (ESI) m/z : 519. 1/5 21. 1/523. 2 [M+H] ⁺
7 9		MS (ESI) m/z : 501. 1/5 03. 2/505. 1 [M+H] ⁺
8 0		MS (ESI) m/z : 491. 0/4 93. 0 [M+H] ⁺

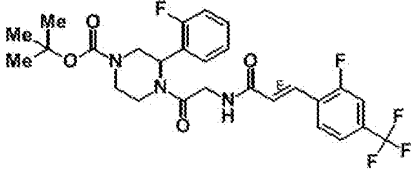
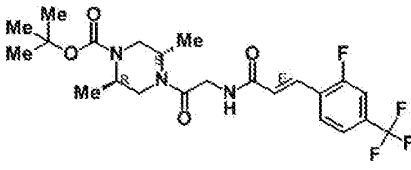
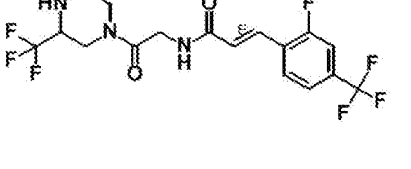
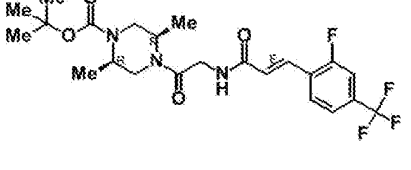
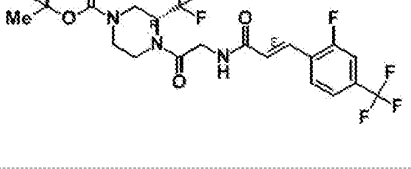
[0640]

[表5-5]

参考例番号	構造式	機器分析データ
8 1		MS (ESI) m/z : 612. 3/61 4. 3 [M-H] ⁻
8 2		MS (ESI) m/z : 568. 3/57 0. 2 [M-H] ⁻
8 3		MS (ESI) m/z : 552. 3 [M -H] ⁻
8 4		MS (ESI) m/z : 568. 2/57 0. 2 [M-H] ⁻
8 5		MS (ESI) m/z : 552. 3 [M -H] ⁻

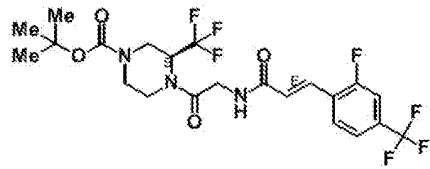
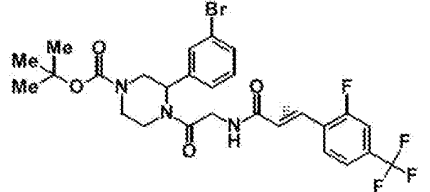
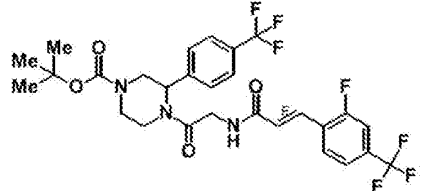
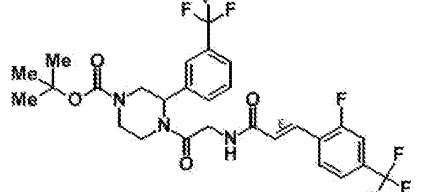
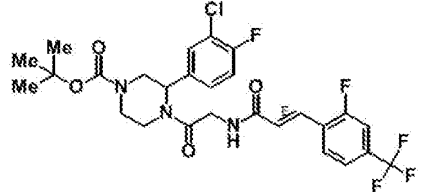
[0641]

[表5-6]

参考例番号	構造式	機器分析データ
8 6		MS(ESI) m/z:552.3 [M -H]⁻
8 7		MS(ESI) m/z:488.3 [M +H]⁺
8 8		MS(ESI) m/z:426.2 [M -H]⁻
8 9		MS(ESI) m/z:488.2 [M +H]⁺
9 0		MS(ESI) m/z:526.2 [M -H]⁻

[0642]

[表5-7]

参考例番号	構造式	機器分析データ
9 1		MS (ESI) m/z : 526. 3 [M-H] ⁻
9 2		MS (ESI) m/z : 612. 3/6 14. 2 [M-H] ⁻
9 3		MS (ESI) m/z : 602. 3 [M-H] ⁻
9 4		MS (ESI) m/z : 602. 3 [M-H] ⁻
9 5		MS (ESI) m/z : 586. 2/5 88. 2 [M-H] ⁻

[0643]

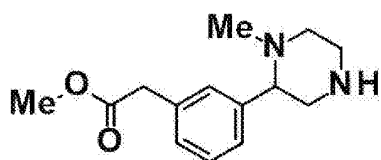
[表5-8]

参考例番号	構造式	機器分析データ
9 6		MS(ESI) m/z: 586. 2/5 88. 2 [M-H] ⁻
9 7		MS(ESI) m/z: 540. 2 [M-H] ⁻
9 8		MS(ESI) m/z: 534. 3 [M-H] ⁻
9 9		MS(ESI) m/z: 568. 3/5 70. 3 [M-H] ⁻

[0644] 参考例 100 :

メチル 2- [3- (1-メチルピペラジン-2-イル) フェニル] アセテ
ートの製造

[0645] [化127]



[0646] (1) ベンジル 3- (3-ブロモフェニル) -4-メチルピペラジン-1
-カルボキシレート (497 mg) を DMF (4. 3 ml) に溶解し、1-(

tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン (0.845 ml) および炭酸カリウム (201 mg) を加えた後、窒素置換した。反応混合物にビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (197 mg) を加え、マイクロ波照射下、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=45/55~25/75)で精製することにより、ベンジル 3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]-4-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート (377 mg; 収率77%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 383.2 [M+H]⁺

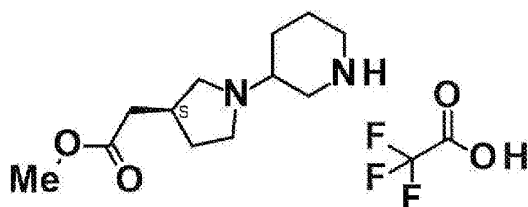
[0647] (3) 前記(2)で得たベンジル 3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]-4-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート (368 mg) をメタノール (3.2 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (37 mg) を加え、水素置換した。反応混合物を、50℃で2時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (239 mg; 収率100%) を黄色アモルファスとして得た。

[0648] 参考例101:

メチル 2-[(3S)-1-ピペリジン-3-イルピロリジン-3-イル]アセテート

リフルオロ酢酸塩の製造

[0649] [化128]



[0650] (1) 2-[(3S)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-3-イル]酢酸 (350 mg) をトルエン (16 ml) 及びメタノール (4 ml) の混合溶液に加え、続いて 2 mol/l ジアゾメチル (トリメチル) シラン/トルエン溶液 (3 ml) をゆっくり加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70) にて精製することにより、tert-ブチル (3S)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (330 mg; 収率 89%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z: 144.0 [M+H-Boc]⁺

[0651] (2) 前記 (1) で得た tert-ブチル (3S)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (327 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加え溶媒を減圧留去し、メチル 2-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセテート トリフルオロ酢酸塩の粗生成物を得た。得られた粗生成物に 1, 2-ジクロロエタン (7 ml) を加え、続いて tert-ブチル 3-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (268 mg) および N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL) を順次加え、室温にて攪拌した。反応混合物が溶液になったのを確認後、酢酸 (0.3 ml) およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (569 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、クロロホルムを加えて抽出、溶媒を留去し得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70) にて精製することにより、tert-ブチル 3-[(3S)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート (217 mg; 収率 49%) を薄黄色アモルファスとして得た。

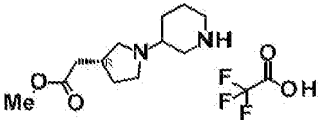
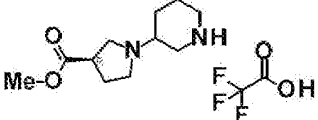
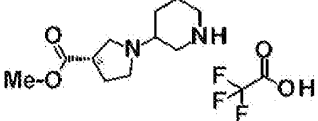
MS (ESI) m/z: 327.2 [M+H]⁺

[0652] (3) 前記(2)で得たtert-ブチル 3-[(3S)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート(214mg)のジクロロメタン(3ml)溶液に、室温下トリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加え溶媒を減圧留去することにより、標題化合物(223.1mg)を黄色アモルファスとして得た。

[0653] 参考例102~104:

対応する原料化合物を参考例101と同様に処理することにより、下表6に記載する化合物の粗生成物を得た。

[0654] [表6]

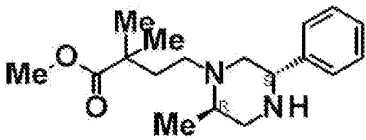
参考例番号	構造式
102	
103	
104	

[0655] 参考例105:

対応する原料化合物を参考例47と同様に処理することにより、下表7に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0656]

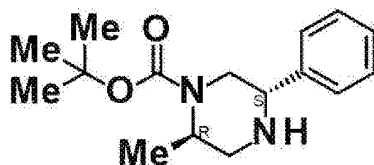
[表7]

参考例番号	構造式
105	

[0657] 参考例106：

tert-ブチル (2*R*, 5*S*)-2-メチル-5-フェニル-ピペラジン-1-カルボキシレート
の製造

[0658] [化129]



[0659] (1) (2*S*, 5*R*)-1-ベンジル-5-メチル-2-フェニルピペラジン (990mg) のジクロロメタン溶液 (19ml) に室温下、トリエチルアミン (0.78ml) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (217mg) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~80/20) で精製して、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-4-ベンジル-2-メチル-5-フェニル-ピペラジン-1-カルボキシレート (1.3g; 収率95%) を得た。

MS (ESI) *m/z*: 367.2 [M+H]⁺

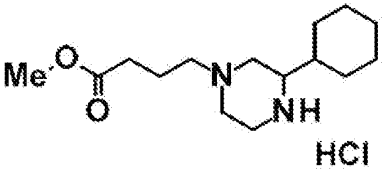
[0660] (2) 前記(1)で得た *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-4-ベンジル-2-メチル-5-フェニル-ピペラジン-1-カルボキシレート (350mg) のメタノール (10ml) 溶液に、室温下、水酸化パラジウム (210mg) を加え水素雰囲気下4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、クロロホルムで洗いこんだ。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物

の粗生成物（264 mg）を得た。

[0661] 参考例 107：

対応する原料化合物を参考例 41 と同様に処理することにより、下表 8 に記載の化合物を得た。

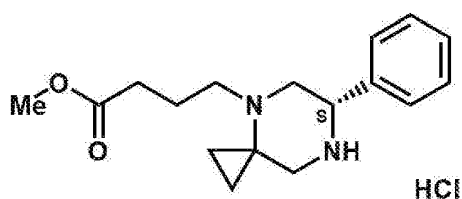
[0662] [表8]

参考例番号	構造式
107	

[0663] 参考例 108：

メチル 4-[(6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル]ブタノエート 塩酸塩の製造

[0664] [化130]



[0665] (1) メチル (2S)-2-アミノ-2-フェニルアセテート 塩酸塩 (4.2 g) の DMF (60 ml) 溶液に、1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸 (5.0 g)、HATU (9.5 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (8.03 ml) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～20／80）で精製することにより、メチル (2S)-2-フェニル-[[1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボニル]アミノ]アセテート (7.33 g；収率 92%) を白色固

体として得た。

MS (ESI) m/z : 383.3 [M+H]⁺

[0666] (2) 前記 (1) で得たメチル (2S)-2-フェニル-[[1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボニル]アミノ]アセテート (7.33 g) を THF (80 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を 40℃ で減圧濃縮することにより、メチル (2S)-2-[(1-アミノシクロプロパンカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセテート (4.8 g) を粗生成物として得た。

[0667] (3) 前記 (2) で得たメチル (2S)-2-[(1-アミノシクロプロパンカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセテート (4.8 g) をトルエン (25 ml) に溶解し、2-ブタノール (50 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (5.0 g) を加え、反応混合物を 110℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮することにより、(6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5,8-ジオン (2.61 g; 収率 63%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 217.0 [M+H]⁺

[0668] (4) 前記 (3) で得た (6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5,8-ジオン (231 mg) を THF (12 ml) に溶解させ、ボランジメチルスルフィド (12 ml) を加え、反応混合物を 60℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、水をゆっくりと加えた後、塩酸 (1 mol/l、75 ml) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol/l) を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、メタノール (63 ml) と水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol/l、30 ml) を加え、反応混合物を 90℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル＝0／100～5／95）で精製することにより、(6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン（1.25g；収率55%）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 189.1 [M+H]⁺

[0669] (5) 前記(4)で得た(6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン（1.25g）をジクロロメタン（15ml）に溶解し、0℃でトリエチルアミン（0.93ml）および二炭酸ジ-tert-ブチル（1.5g）を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を40℃で減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40）で精製することにより、tert-ブチル (6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート（1.37g）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 289.3 [M+H]⁺

[0670] (6) 前記(5)で得たtert-ブチル (6S)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート（500mg）をTHF（5ml）に溶解し、メチル 4-オキソブタノエート（300mg）、酢酸（0.1ml）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（480mg）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、10分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～50／50）で精製することにより、tert-ブチル (6S)-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート（638mg；収率95%）を白色固体として得た。

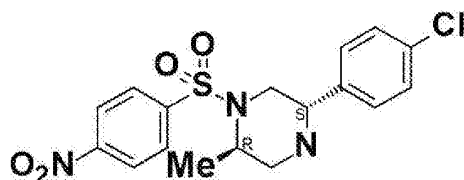
MS (ESI) m/z : 388.8 [M+H]⁺

[0671] (7) 前記 (6) で得た *tert*-ブチル (6*S*)-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-6-フェニル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート (638 mg) をメタノール (6 ml) に溶解し、4*N* 塩化水素-ジオキサン溶液 (4 mol/l; 6 ml) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物 (533.5 mg; 収率99%) を白色固体として得た。

[0672] 参考例109:

(2*R*, 5*S*)-5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1-(4-ニトロフェニル)スルホニルピペラジンの製造

[0673] [化131]



[0674] (1) (S)-2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)エタノール (1.00 g) のアセトニトリル (18 ml) 溶液に、(2*R*)-2-メチル-1-[[4-ニトロフェニル]スルホニル]アジリジン (1.41 g) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/80~0/100) で精製することにより、N-[(2*R*)-1-[[(1*S*)-1-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロパン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.13 g; 収率88%) を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) *m/z*: 414.1/416.1 [M+H]⁺

[0675] (2) 前記 (1) で得た N-[(2*R*)-1-[[(1*S*)-1-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロパン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.81 g) のTHF (88 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2.29 g)、アゾジカルボン酸ジイソブ

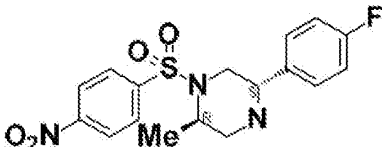
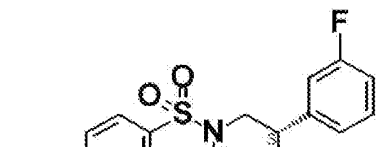
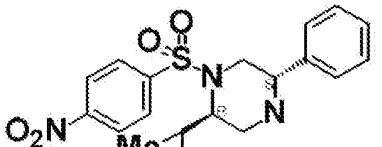
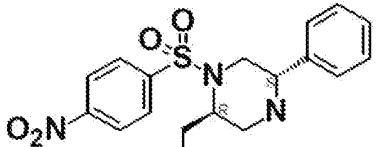
ロピル（４０％トルエン溶液；約１．９ｍｏｌ／Ｌ）（３．５ｍｌ）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～０／１００）で精製することにより、標題化合物（１．２３ｇ；収率７１％）を淡黄色固体として得た。

MS（ESI） m/z ：３９６．１／３９８．１ $[M+H]^+$

[0676] 参考例１１０～１１３：

対応する原料化合物を参考例１０９と同様に処理することにより、下表９に記載の化合物を粗生成物として得た。

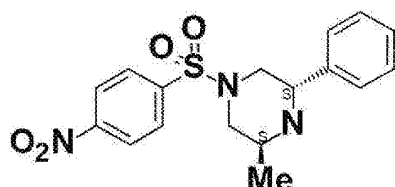
[0677] [表9]

参考例番号	構造式
110	
111	
112	
113	

[0678] 参考例 114 :

(3S, 5S)-3-メチル-1-(4-ニトロフェニル)スルホニル-5-フェニルピペラジンの製造

[0679] [化132]



[0680] (1) (2R)-1-(4-ニトロフェニル)スルホニル-2-フェニルアジリジン (3.5 g) のアセトニトリル (35 ml) 溶液に、過塩素酸リチウム (371 mg) を添加した。続けて(2S)-2-アミノプロパン-1-オール (0.87 g) を加え、アセトニトリル (10 ml) で洗いこんだ。反応液を60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/0~97/3) で精製することにより、N-[(2S)-2-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-2-フェニルエチル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.49 g; 収率93%) を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H]⁺

[0681] (2) 前記(1)で得たN-[(2S)-2-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-2-フェニルエチル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.97 g) のTHF (20 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.66 g)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (40%トルエン溶液; 約1.9 mol/l) (1.2 ml) を加え、混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル (10 ml) を加え50℃水浴で加熱し溶液とした。トリフェニルホスフィンオキシドの種晶 (約2 mg) を添加し、10分間室温で攪拌した。反応懸濁液を桐山ろうと (φ40, N05B) にてろ過し、ジイソプロピルエーテル (15 ml) で

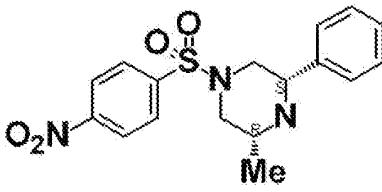
洗浄した。ろ液を濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒： n -ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～34／66）で精製することにより、標題化合物（399 mg；収率23%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 362.1 $[M+H]^+$

[0682] 参考例115：

対応する原料化合物を参考例114と同様に処理することにより、下表10に記載の化合物を粗生成物として得た。

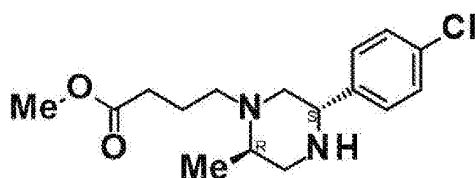
[0683] [表10]

参考例番号	構造式
115	

[0684] 参考例116：

メチル 4-[(2R,5S)-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタノエートの製造

[0685] [化133]



[0686] (1) (S)-2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)エタノール（2.8 g）をTHF（50 ml）に溶解させ、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド（2.85 g）、酢酸（0.94 ml）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（4.5 g）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、水を加え、炭酸カリウムをpHが9程度になるまで加えた。クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～40／60）で精製することにより、(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール（4.37 g；収率83%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 322.1 / 324.1 [M+H]⁺

[0687] (2) 前記(1)で得た、(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール（4.27 g）のアセトニトリル（40 ml）溶液に、(R)-2-メチル-1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]アジリジン（3.21 g）を加え、60℃で7時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）で精製することにより、N-[(2R)-1-[(1S)-1-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]アミノ]プロパン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド（7.00 g；収率94%）を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 564.2 / 566.2 [M+H]⁺

[0688] (3) 前記(2)で得たN-[(2R)-1-[(1S)-1-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]アミノ]プロパン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド（4.27 g）のTHF（40 ml）溶液に、トリフェニルホスフィン（3.49 g）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（40%トルエン溶液；約1.9 mol / l）（6.1 ml）を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40）で精製することにより、(2S,5R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-メチル-4-(4-ニトロフェニル)スルホニルピペラジン（4.00 g；収率83%）を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 546.2 / 548.2 [M+H]⁺

[0689] (4) 前記 (3) で得た (2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-メチル-4-(4-ニトロフェニル)スルホニルピペラジン (4.00 g) のメタノール (73 mL) 溶液に、炭酸カリウム (5.07 g)、チオグリコール酸 (1.28 mL) を加え、混合物を 60℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 67/33 ~ 50/50) で精製することにより、(2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-メチルピペラジン (1.85 g; 収率 70%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 361.2 / 363.1 [M+H]⁺

[0690] (5) 前記 (4) で得た (2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-メチルピペラジン (350 mg) を DMF (2.4 mL) に溶解し、メチル 4-ブromobutanoate (0.18 mL)、炭酸カリウム (402 mg) およびヨウ化ナトリウム (145 mg) を加えた。反応混合物を 80℃ で 2 時間 30 分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 75/25 ~ 40/60) で精製することにより、メチル 4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタノエート (438 mg; 収率 98%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 461.4 / 463.4 [M+H]⁺

[0691] (6) 前記 (5) で得たメチル 4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブ

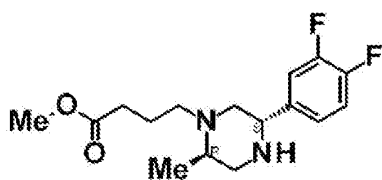
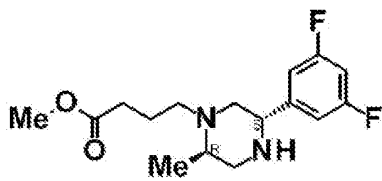
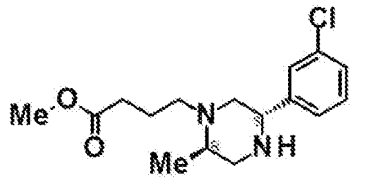
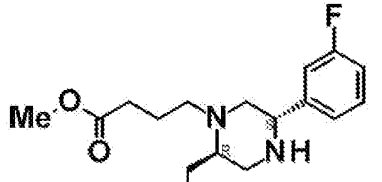
タノエート (430 mg) をトリフルオロ酢酸 (3.7 ml) に溶解させ、ミリQ水 (1.9 ml) を加えた。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、炭酸カリウムを添加して pH 9 程度に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 75/25 ~ 60/40) で精製することにより、標題化合物 (79.5 mg ; 収率 27%) を無色粘性油状物として得た。MS (ESI) m/z : 311.2 / 313.2 [M+H]⁺

[0692] 参考例 117 ~ 124 :

対応する原料化合物を参考例 116 と同様に処理することにより、下表 11-1 ~ 表 11-2 に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0693]

[表11-1]

参考例番号	構造式
117	
118	
119	
120	

[0694]

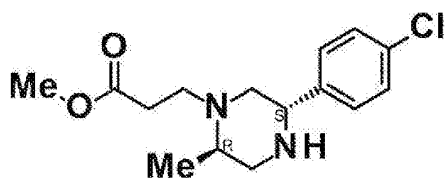
[表11-2]

参考例番号	構造式
121	
122	
123	
124	

[0695] 参考例 125 :

メチル 3-[(2R,5S)-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエートの製造

[0696] [化134]



[0697] (1) (2S,5R)-2-(4-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-メチルピペラジン (350mg) をジクロロメタン (5.0ml) に溶解し、メチル 3-オキソプロパノエート (300mg

）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.03 g）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。メチル 3-オキソプロパノエート（150 mg）を再度加えた後、反応液を2時間30分攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～70／40）で精製することにより、メチル 3-[(2R,5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート（394.9 mg；収率91%）を黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 447.4 / 449.3 [M+H]⁺

[0698] (2) 前記(1)で得たメチル 3-[(2R,5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート（430 mg）をトリフルオロ酢酸（3.5 ml）に溶解し、ミリQ水（0.18 ml）を加えた。反応混合物を40℃で1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して中和した。クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～60／40）で精製することにより、標題化合物（217.4 mg；収率84%）を無色粘性油状物として得た。

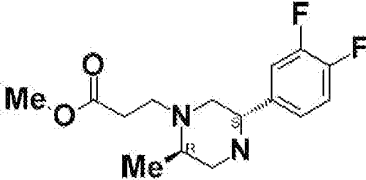
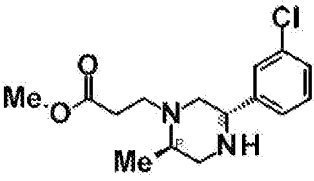
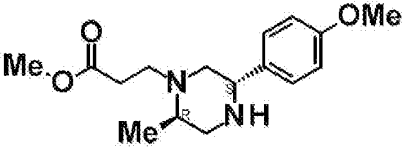
MS (ESI) m/z : 297.2 / 299.2 [M+H]⁺

[0699] 参考例126～128：

対応する原料化合物を参考例125と同様に処理することにより、下表12に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0700]

[表12]

参考例番号	構造式
126	
127	
128	

[0701] 参考例 129～135：

対応する原料化合物を参考例 60と同様に処理することにより、下表 13－1～表 13－2に記載の化合物を得た。

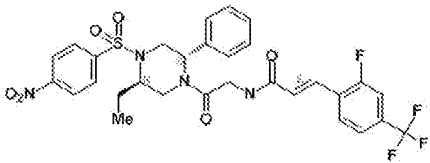
[0702]

[表13-1]

参考例番号	構造式	機器分析データ
129		MS(ESI) m/z: 550.3[M+H]]+
130		MS(ESI) m/z: 542.2[M+H]]+
131		MS(ESI) m/z: 669.2/671.2[M+H] +.
132		MS(ESI) m/z: 653.2[M+H]]+
133		MS(ESI) m/z: 653.2[M+H]]+
134		MS(ESI) m/z: 663.3[M+H]]+

[0703]

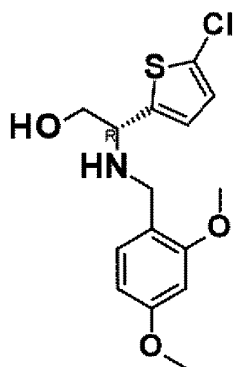
[表13-2]

参考例番号	構造式	機器分析データ
135		MS(ESI) m/z: 649.2[M+H]]+

[0704] 参考例 136 :

メチル (2R)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノエタノール]の製造

[0705] [化135]



[0706] (1) (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-チエニル)酢酸 (1.0g) をメタノール (10ml) とトルエン (40ml) に溶解させ、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (7.0ml, 0.6 mol/l ヘキサン溶液) をゆっくり加えて室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) で精製することにより、メチル (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-チエニル)酢酸 (1.0g; 収率97%) を無色粘性油状物として得た。

[0707] (2) 前記 (1) で得た (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-チエニル)酢酸メチル (400mg) のジクロロメタン (7.5ml) 溶液に、N-クロロコハク酸イミド (235mg) を加え、室

温で2時間攪拌した。N-クロロコハク酸イミド (235 mg) を再度添加して室温にて終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) で精製することにより、(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(5-クロロ-2-チエニル) 酢酸 (235 mg; 収率52%) を無色粘性油状物として得た。

[0708] (3) エタノール (2.7 ml)、塩化リチウム (84 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (75 mg) の混合物に前記 (2) で得た (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(5-クロロ-2-チエニル) 酢酸 (232 mg) の THF (2.7 ml) 溶液を加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水を添加して、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20~40/60) で精製することにより、tert-ブチル-N-[(1R)-1-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシエチル] カーバメート (188 mg; 収率89%) を無色固体として得た。

[0709] (4) 前記 (3) で得た tert-ブチル-N-[(1R)-1-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシエチル] カーバメート (185 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物にトルエンを加えて、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを添加して、析出した固体をろ取することにより、(2R)-2-アミノ-2-(5-クロロ-2-チエニル) エタノール (194 mg; 収率99%) を薄黄色固体として得た。

[0710] (5) 前記 (4) で得た (2R)-2-アミノ-2-(5-クロロ-2-チエニル) エタノール (191 mg) を THF (4.0 ml) に溶解し、2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (108 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.11 ml) を加えて1分攪拌した。さらに反応液に酢酸 (0.1 ml

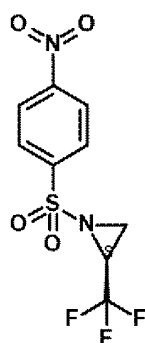
）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８０ｍｇ）を添加して室温で３時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～３４／６６）で精製することにより、標題化合物（７８ｍｇ；収率３６％）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 328.2 / 330.2 [M+H]⁺

[0711] 参考例１３７：

（２Ｓ）－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－２－（トリフルオロメチル）アジリジンの製造

[0712] [化136]



[0713] （１）（２Ｓ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（７５０ｍｇ）をピリジン（１．５ｍｌ）とアセトニトリル（１０ｍｌ）に溶解させ３０分攪拌した。反応液に４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（２．３ｇ）を加えた後、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和クエン酸水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、乾燥・減圧濃縮した。得られた残渣を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、４－ニトロ－Ｎ－〔（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（ヒドロキシメチル）エチル〕ベンゼンスルホンアミド（８４３ｍｇ；収率５９％）を無色固体として得た。

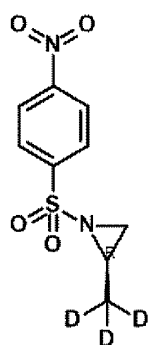
[0714] （２）前記（１）で得た４－ニトロ－Ｎ－〔（１Ｓ）－２，２，２－トリフ

ルオロー１－（ヒドロキシメチル）エチル] ベンゼンスルホンアミド（８４３ｍｇ）のＴＨＦ（６．０ｍｌ）溶液に、トリフェニルホスフィン（７７４ｍｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．９ｍｏｌ／ｌ，ＴＨＦ溶液）（１．４ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７０／３０）で精製することにより、標題化合物（３９５ｍｇ；収率４９％）を無色固体として得た。

[0715] 参考例１３８：

（２Ｒ）－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－２－（トリデューテリオメチル）アジリジンの製造

[0716] [化137]



[0717] （１）Ｄ－アラニン－３，３，３－Ｄ３（１．０ｇ）を１，４－ジオキサン（３３．０ｍｌ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３３ｍｌ）と二炭酸ジ-*tert*-ブチル（２．８ｇ）を添加して室温で２４時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを添加して洗浄後、水層に酢酸エチルを添加し、抽出した。有機層を乾燥・減圧濃縮することにより、（２Ｒ）－２－（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン酸（１．９ｇ；収率９０％）を無色固体として得た。

MS（ESI）*m/z*：１９１．２ [M+H]⁺

[0718] （２）前記（１）で得た（２Ｒ）－２－（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）－３，３，３－トリデューテリオ－プロパン酸（１．９ｇ）のＴＨＦ（６．６ｍｌ）溶液を０℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体（１．

0 m o l / l , T H F 溶液) (20 m l) を加え、室温で3時間30分攪拌した。反応液を水浴につけて水を添加したのち、酢酸エチルと飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 ~ 50/50) で精製することにより、tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリデューテリオ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カーバメート (853 mg; 収率49%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 179.2 [M+H]⁺

[0719] (3) tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリデューテリオ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カーバメート (853 mg) を1,4-ジオキサン (12 m l) と4 N塩酸 (1,4-ジオキサン溶液) (12 m l) に溶解させ1時間攪拌した。メタノール (6 m l) 添加した後、さらに室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、(2R)-2-アミノ-3,3,3-トリデューテリオプロパン-1-オール塩酸塩 (556 mg; 収率98%) を無色固体として得た。

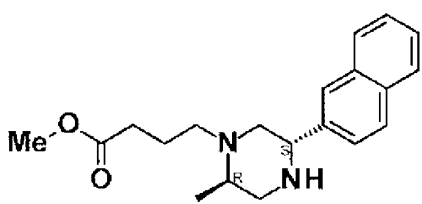
MS (ESI) m/z : 79.0 [M+H]⁺

[0720] (4) (2R)-2-アミノ-3,3,3-トリデューテリオプロパン-1-オール塩酸塩 (552 mg) をピリジン (1.2 m l) とアセトニトリル (3.2 m l) に溶解させて、氷冷下、トリエチルアミン (1.0 m l) を添加して30分攪拌した。続いて、反応液に4-ニトロベンゼンスルホンクロライド (2.4 g) を加えた後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 m l) と水 (50 m l) を加えた後、1 Nクエン酸水 (30 m l) で洗浄した。有機層に水 (50 m l) を添加した後、イソプロピルアミン (1.4 m l) を添加して1時間攪拌した。反応液に1 Nクエン酸水 (30 m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 Nクエン酸水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮することにより、標題化合物 (999 mg; 収率85%) を薄黄色固体として得た。

[0721] 参考例 1 3 9 :

対応する原料化合物を参考例 1 1 6 と同様に処理することにより、下表 1 4 に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0722] [表14]

参考例番号	構造式
1 3 9	 <chem>COCC(=O)OCCN1C[C@H](C)[C@H](C1)c2ccc3ccccc3c2</chem>

[0723] 参考例 1 4 0 ~ 1 4 3 :

対応する原料化合物を参考例 1 2 5 と同様に処理することにより、下表 1 5 に記載の化合物を粗生成物として得た。

[0724]

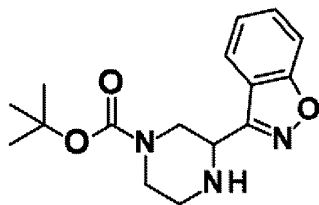
[表15]

参考例番号	構造式
140	
141	
142	
143	

[0725] 参考例144：

tert-ブチル 3-(1,2-ベンゾキサゾール-3-イル)ピペラジン
-1-カルボキシレートの製造

[0726] [化138]



[0727] (1) ブチルマグネシウムクロリド (530 ml : 2 mol / l) を 0℃ に冷却し、イソプロピルアミン (108 g) を添加して 50℃ で 2 時間攪拌し

た。再度0℃に冷却後、メチル ベンゾ [D] イソキサゾール-3-カルボン酸 (31.3 g) とクロロ酢酸 (51 g) のTHF溶液を添加して、室温に昇温して終夜攪拌した。1 N塩酸と酢酸エチルを加えた後、酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥・減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1-(1,2-ベンゾキサゾール-3-イル)-2-クロロエタノン (31.3 g; 収率91%) を得た。

- [0728] (2) 1-(1,2-ベンゾキサゾール-3-イル)-2-クロロエタノン (500 mg) を1,4-ジオキサン (8.8 ml) に溶解させ、0℃に冷却後、そこにエチレンジアミン (0.85 ml) の1,4-ジオキサン (1.8 ml) 溶液を添加して室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にメタノール (10.7 ml) および水 (0.5 ml) を加えた後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (484 mg) を添加して、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に1 N塩酸を加え、10分攪拌した後、炭酸カリウムを添加してクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル=0/100~5/95) で精製することにより、3-ピペラジン-2-イル-1,2-ベンゾオキサゾール (209 mg; 収率40%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 204.0 [M+H]⁺

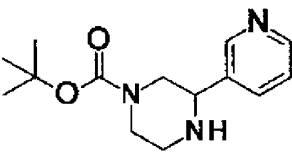
- [0729] (3) 前記(1) で得た3-ピペラジン-2-イル-1,2-ベンゾオキサゾール (209 mg) のジクロロメタン (4.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.42 ml)、および二炭酸ジ-tert-ブチル (233 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30~50/50) で精製することにより、標題化合物 (168.8 mg; 収率55%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 304.2 [M+H]⁺

[0730] 参考例 1 4 5 :

対応する原料化合物を参考例 1 1 6 と同様に処理することにより、下表 1 6 に記載の化合物を得た。

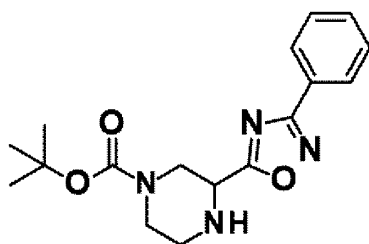
[0731] [表16]

参考例番号	構造式
1 4 5	

[0732] 参考例 1 4 6 :

tert-ブチル 3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

[0733] [化139]



[0734] (1) O 1-tert-ブチル O 3-メチル ピペラジン-1, 3-ジカルボキシレート (5. 0 g) を 1, 4-ジオキサン (20. 5 ml) に溶解させ、0℃に冷却後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (22. 5 ml) および二炭酸ジ-tert-ブチル (5. 4 g) を添加して室温で 20 時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルおよび水を加えて洗浄した。水層に酢酸エチルおよび 1 N 塩酸を加えた後、抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、乾燥・減圧濃縮することにより、1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸 (4. 4 g ; 収率 65%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 329. 4 [M-H]⁻

[0735] (2) 前記 (1) で得た 1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸 (2.5 g) の DMF (30 ml) 溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム 3-オキシドテトラフルオロボラートトリエチルアミン (2.4 g)、HOBt (205 mg)、トリエチルアミン (6.55 ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.1 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 110℃まで加温し、4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、析出した固体をろ取することにより、ジtert-ブチル 2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペラジン-1, 4-カルボキシレート (2.88 g; 収率 88%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 431.4 [M+H]⁺

[0736] (3) 前記 (2) で得たジtert-ブチル 2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペラジン-1, 4-カルボキシレート (2.88 g) のジクロロメタン (13.4 ml) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (13.4 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、減圧濃縮した。析出した固体をろ取することにより、ジtert-ブチル 3-フェニル-5-ピペラジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2.78 g; 収率 90%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 231.2 [M+H]⁺

[0737] (4) 前記 (3) で得たジtert-ブチル 3-フェニル-5-ピペラジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2.78 g) の 1, 4-ジオキサン (24.0 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (2.96 ml) および二炭酸ジtert-ブチル (1.3 g) を加え、同温度で 1 時間 30 分攪拌後、室温に昇温して 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 65/35 ~ 5

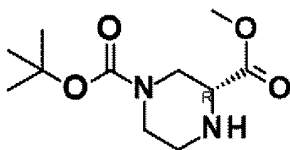
0/50)で精製することにより、標題化合物(1.96g; 収率98%)を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 331.3 [M+H]⁺

[0738] 参考例147:

01-tert-ブチル 03-メチル (3R)-ピペラジン-1,3-ジカルボキシレートの製造

[0739] [化140]



[0740] (1) (R)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(5.0g)をDMF(45.7ml)に溶解させ、炭酸カルシウム(3.8g)およびヨウ化メチル(0.94ml)を添加して室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水を加えて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮することにより、01-ベンジル 04-tert-ブチル 02-メチル (2R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシレート(5.6g; 収率108%)を淡黄色固体として得た。

[0741] (2) 前記(1)で得た01-ベンジル 04-tert-ブチル 02-メチル (2R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシレート(5.6g)のメタノール(74ml)溶液に、10%パラジウム触媒(2.5g)を加え、室温下、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物(3.3g; 収率91%)を黄色油状物として得た。

[0742] 参考例148~151:

対応する原料化合物を参考例60と同様に処理することにより、下表17に記載の化合物を得た。

[0743]

[表17]

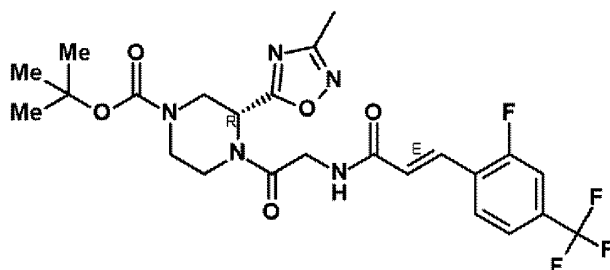
参考例番号	構造式	機器分析データ
1 4 8		MS (ESI) m/z: 575.4 [M-H] ⁻
1 4 9		MS (ESI) m/z: 462.2 [M+H-tBu] ⁺
1 5 0		MS (ESI) m/z: 602.4 [M-H] ⁻
1 5 1		MS (ESI) m/z: 537.3 [M+H] ⁺

[0744] 参考例 1 5 2 :

t e r t-ブチル (3 R) - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペラジーン - 1 - カルボキシレート の製造

[0745]

[化141]



[0746] (1) O1-tert-ブチル O3-メチル (3R)-ピペラジン-1,3-ジカルボキシレート (581 mg) をDMF (10 ml) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 ml)、HATU (797 mg)、および2-[[2-[(E)-3-[2-フルオロメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイルアミノ酸を添加して室温下で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、および塩化アンモニウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、乾燥・減圧濃縮することにより、O1-tert-ブチル O3-メチル (3R)-4-[2-[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1,3-カルボキシレート (970 mg; 収率94%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 462. 2 [M-tBu+2H]⁺

[0747] (2) 前記(1)で得たO1-tert-ブチル O3-メチル (3R)-4-[2-[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1,3-カルボキシレート (970 mg) のメタノール (16.0 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (16 ml) を加え、室温下で2時間撹拌した。反応混合物に1N塩酸 (4.0 ml) を加えた後、水 (4.0 ml) を加えて、析出した固体をろ取することにより、(2R)-4-tert-ブトキシカルボニル-1-[2-[[(E) -3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸 (910 mg; 収率94%) を薄黄色固体とし

て得た。

MS (ESI) m/z : 502.3 [M-H]⁻

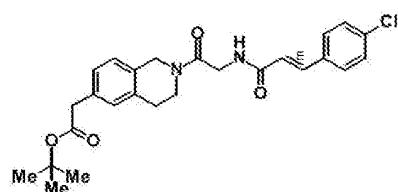
[0748] (3) 前記 (2) で得た (2R)-4-tert-ブトキシカルボニル-1-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-2-カルボン酸 (200 mg) の DMF (2.5 ml) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (97 mg) およびアセトアミドオキシム (30 mg) を加え、120℃下で7時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水とクロロホルムを加えた後、分液した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC (10 mmol/lの炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70) により精製することにより、標題化合物 (31 mg; 収率14%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 542.4 [M+H]⁺

[0749] 実施例1:

tert-ブチル 2-[2-[2-[[(E)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (化合物 (I-1)) の製造

[0750] [化142]



(I-1)

[0751] 参考例8にて製造した tert-ブチル 2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アセテート (30 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、室温下、2-[[(E)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸 (35 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.042 ml) および HATU (65 mg) を加え、反応混合物

を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液と1 N塩酸で順次洗浄後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～20／80）により精製することにより、標題化合物（40.6 mg；収率68.5%）を無色油状物として得た。

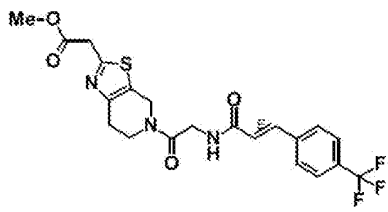
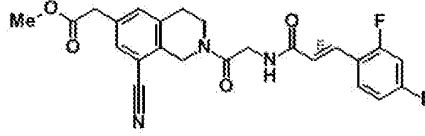
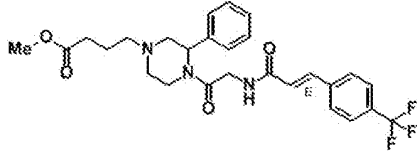
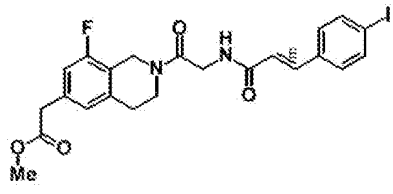
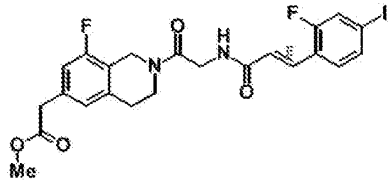
MS (ESI) m/z : 469.3 / 471.4 [M+H]⁺

[0752] 実施例2～82：

対応する原料化合物を実施例1と同様に処理することにより、下表18-1～表18-16に記載の化合物を得た。

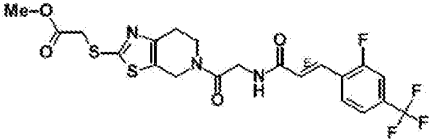
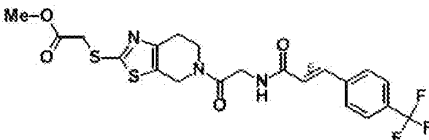
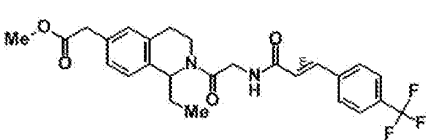
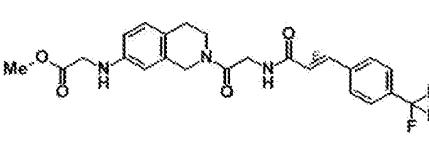
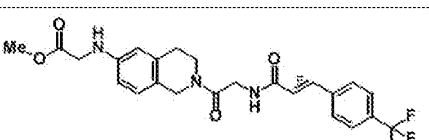
[0753]

[表18-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 (1-2)		MS (ESI) m/z: 468.3 [M+H] ⁺
3 (1-3)		MS (ESI) m/z: 562.2 [M+H] ⁺
4 (1-4)		MS (ESI) m/z: 518.4 [M+H] ⁺
5 (1-5)		MS (ESI) m/z: 537.2 [M+H] ⁺
6 (1-6)		MS (ESI) m/z: 555.2 [M+H] ⁺

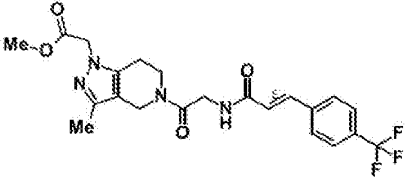
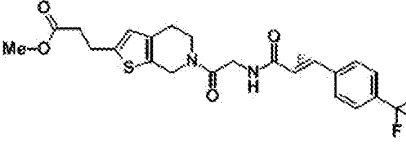
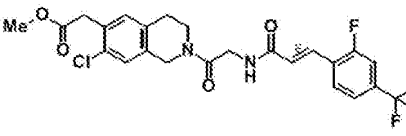
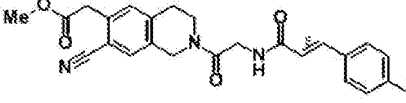
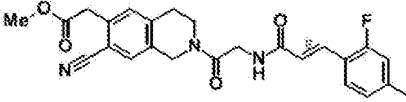
[0754]

[表18-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
7 (1-7)		MS (ESI) m/z : 518.2 [M+H] ⁺
8 (1-8)		MS (ESI) m/z : 500.2 [M+H] ⁺
9 (1-9)		MS (ESI) m/z : 489.3 [M+H] ⁺
10 (1-10)		MS (ESI) m/z : 476.3 [M+H] ⁺
11 (1-11)		MS (ESI) m/z : 476.1 [M+H] ⁺

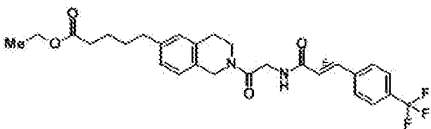
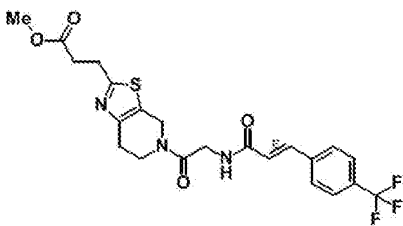
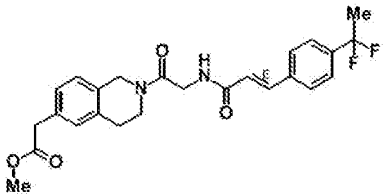
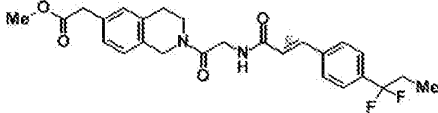
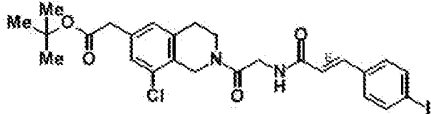
[0755]

[表18-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
1 2 (I-12)		MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
1 3 (I-13)		MS (ESI) m/z: 481.3 [M+H] ⁺
1 4 (I-14)		MS (ESI) m/z: 513.3/5 15.2 [M+H] ⁺
1 5 (I-15)		MS (ESI) m/z: 544.2 [M+H] ⁺
1 6 (I-16)		MS (ESI) m/z: 562.0 [M+H] ⁺

[0756]

[表18-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
17 (1-17)		MS (ESI) m/z: 517.4 [M+H] ⁺
18 (1-18)		MS (ESI) m/z: 480.3 [M-H] ⁻
19 (1-19)		MS (ESI) m/z: 457.4 [M+H] ⁺
20 (1-20)		MS (ESI) m/z: 471.4 [M+H] ⁺
21 (1-21)		MS (ESI) m/z: 595.2/ 597.2 [M+H] ⁺

[0757]

[表18-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
22 (I-22)		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (9H, s), 2.77 (2H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.23 (2H, m), 4.71 (2H, d), 6.61 (1H, d), 6.94 (1H, s), 6.87-7.02 (5H, m), 8.46 (1H, s)
23 (I-23)		MS(ESI) m/z : 604.3 $[M+H]^+$
24 (I-24)		MS(ESI) m/z : 579.2 $[M+H]^+$
25 (I-25)		MS(ESI) m/z : *検出されず*
26 (I-26)		MS(ESI) m/z : 558.4 $[M+H]^+$

[0758]

[表18-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
27 (1-27)		MS(ESI) m/z:572.4 [M+H] ⁺
28 (1-28)		MS(ESI) m/z:521.2 [M+H] ⁺
29 (1-29)		MS(ESI) m/z:529.5 [M-H] ⁻
30 (1-30)		MS(ESI) m/z:529.5 [M-H] ⁻
31 (1-31)		MS(ESI) m/z:504.3 [M+H] ⁺

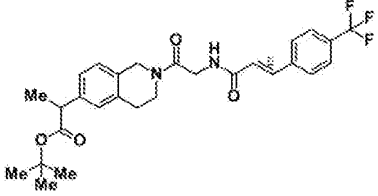
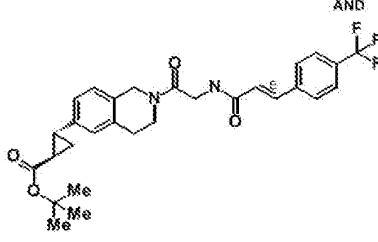
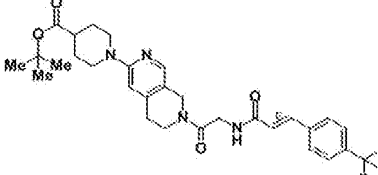
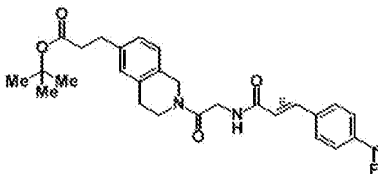
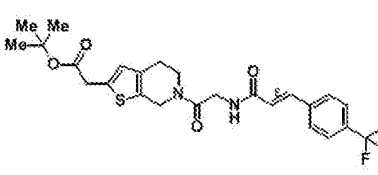
[0759]

[表18-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
3 2 (1-32)		MS (ESI) m/z: 529.3 [M+H] ⁺
3 3 (1-33)		MS (ESI) m/z: 504.3 [M+H] ⁺
3 4 (1-34)		MS (ESI) m/z: 503.3 [M+H] ⁺
3 5 (1-35)		MS (ESI) m/z: 531.4 [M+H] ⁺
3 6 (1-36)		MS (ESI) m/z: 531.2 [M+H] ⁺

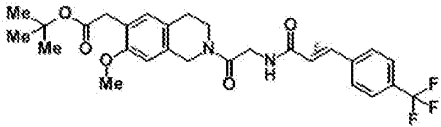
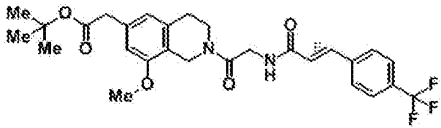
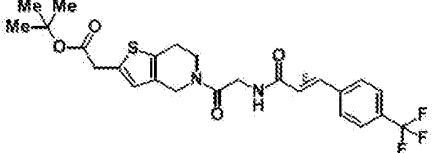
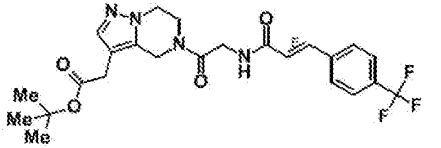
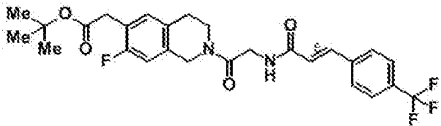
[0760]

[表18-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
37 (1-37)		MS(ESI) m/z:517.3 [M+H] ⁺
38 (1-38)		MS(ESI) m/z:529.3 [M+H] ⁺
39 (1-39)		MS(ESI) m/z:573.4 [M+H] ⁺
40 (1-40)		MS(ESI) m/z:517.3 [M+H] ⁺
41 (1-41)		MS(ESI) m/z:509.3 [M+H] ⁺

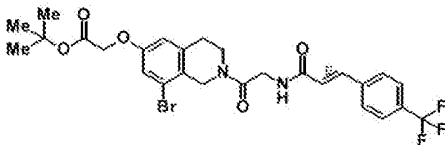
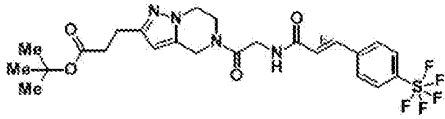
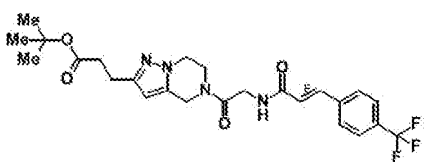
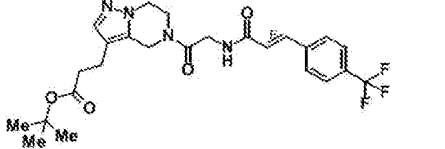
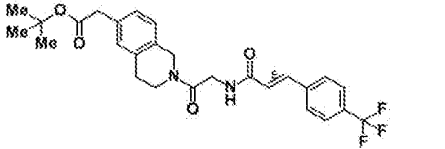
[0761]

[表18-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
4 2 (1-4 2)		MS (ESI) m/z: 531. 2 [M-H] ⁻
4 3 (1-4 3)		MS (ESI) m/z: 533. 3 [M+H] ⁺
4 4 (1-4 4)		MS (ESI) m/z: 507. 2 [M-H] ⁻
4 5 (1-4 5)		MS (ESI) m/z: 491. 2 [M-H] ⁻
4 6 (1-4 6)		MS (ESI) m/z: 521. 3 [M+H] ⁺

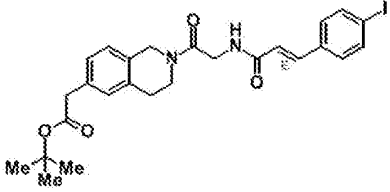
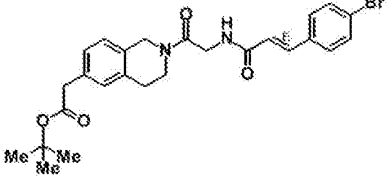
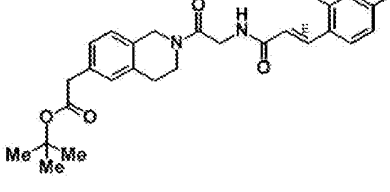
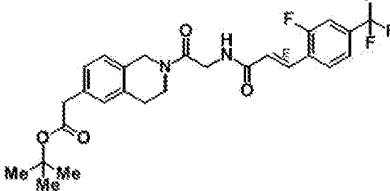
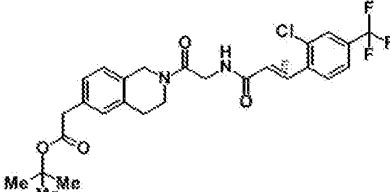
[0762]

[表18-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
47 (I-47)		MS (ESI) m/z: 595.1/ 597.1 [M-H] ⁻
48 (I-48)		MS (ESI) m/z: 565.3 [M+H] ⁺
49 (I-49)		MS (ESI) m/z: 567.1 [M+H] ⁺
50 (I-50)		MS (ESI) m/z: 565.4 [M-H] ⁻
51 (I-51)		MS (ESI) m/z: 563.2 [M+H] ⁺

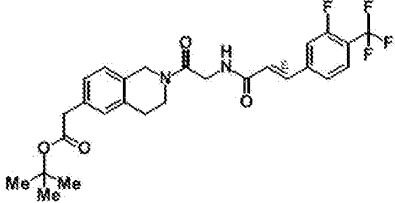
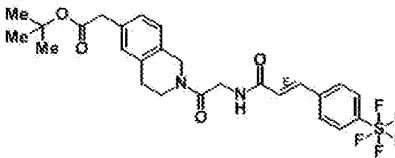
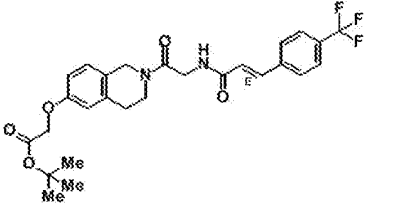
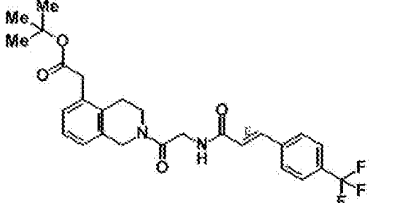
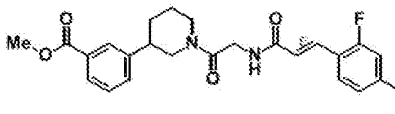
[0763]

[表18-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
5 2 (1-5 2)		MS(ESI) m/z: 561.2 [M+H] ⁺
5 3 (1-5 3)		MS(ESI) m/z: 513.3 /515.3 [M+H] ⁺
5 4 (1-5 4)		MS(ESI) m/z: 487.3/ 488.3 [M+H] ⁺
5 5 (1-5 5)		MS(ESI) m/z: 521.3 [M+H] ⁺
5 6 (1-5 6)		MS(ESI) m/z: 537.3/ 539.3 [M+H] ⁺

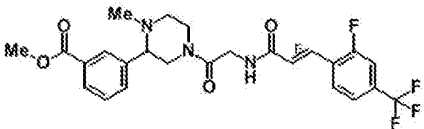
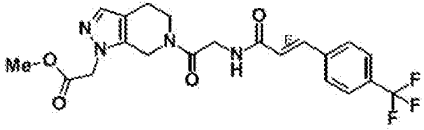
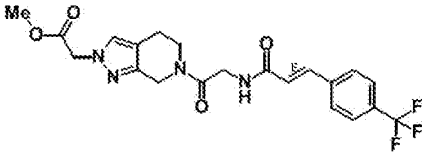
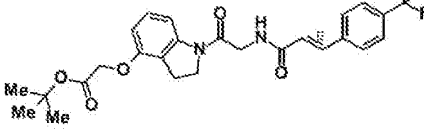
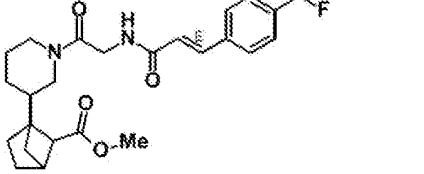
[0764]

[表18-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
57 (I-57)		MS (ESI) m/z: 521.3 [M+H] ⁺
58 (I-58)		MS (ESI) m/z: 531.1 [M+H] ⁺
59 (I-59)		MS (ESI) m/z: 519.2 [M+H] ⁺
60 (I-60)		MS (ESI) m/z: 503.3 [M+H] ⁺
61 (I-61)		MS (ESI) m/z: 493.2 [M+H] ⁺

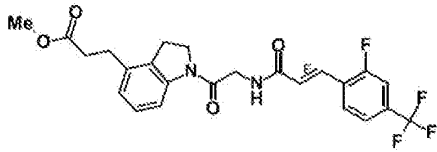
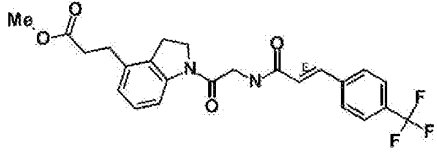
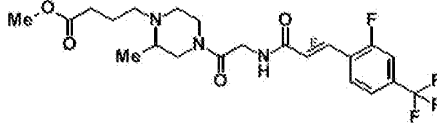
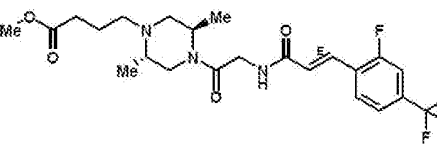
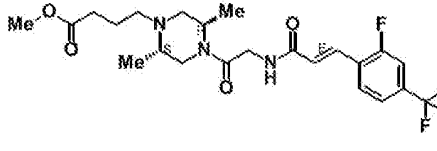
[0765]

[表18-13]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
6 2 (1-62)		MS (ESI) m/z: 508.2 [M+H] ⁺
6 3 (1-63)		MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H] ⁺
6 4 (1-64)		MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H] ⁺
6 5 (1-65)		MS (ESI) m/z: 505.2 [M+H] ⁺
6 6 (1-66)		MS (ESI) m/z: 479.4 [M+H] ⁺

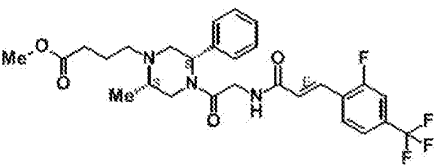
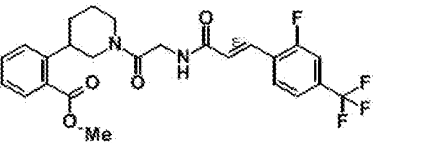
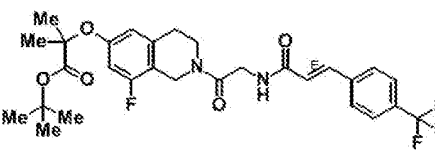
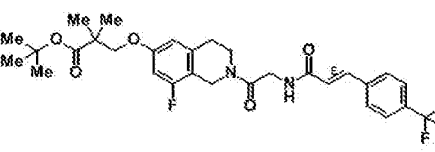
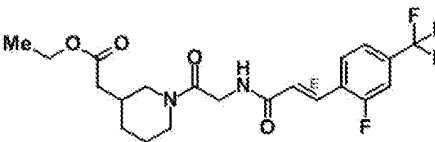
[0766]

[表18-14]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
67 (I-67)		MS (ESI) m/z: 479.2 [M+H] ⁺
68 (I-68)		MS (ESI) m/z: 461.2 [M+H] ⁺
69 (I-69)		MS (ESI) m/z: 474.3 [M+H] ⁺
70 (I-70)	 (ラセミ体)	MS (ESI) m/z: 488.1 [M+H] ⁺
71 (I-71)		MS (ESI) m/z: 488.3 [M+H] ⁺

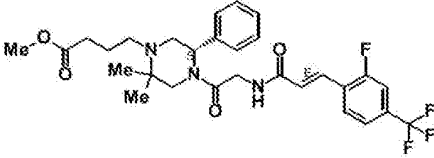
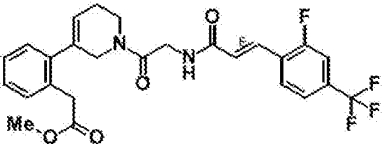
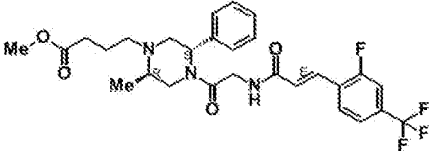
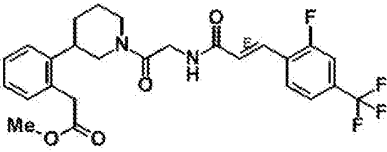
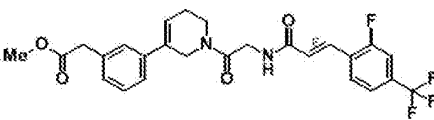
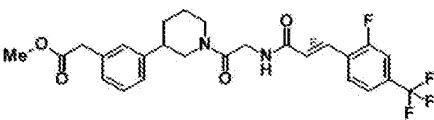
[0767]

[表18-15]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
7 2 (1-7 2)		MS (ESI) m/z : 550. 1 [M+H] ⁺
7 3 (1-7 3)		MS (ESI) m/z : 493. 1 [M+H] ⁺
7 4 (1-7 4)		MS (ESI) m/z : 565. 4 [M+H] ⁺
7 5 (1-7 5)		MS (ESI) m/z : 579. 4 [M+H] ⁺
7 6 (1-7 6)		MS (ESI) m/z : 445. 2 [M+H] ⁺

[0768]

[表18-16]

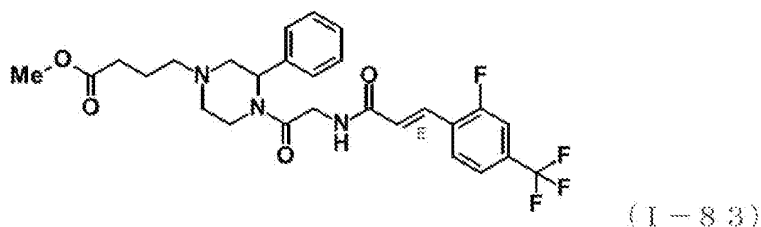
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
77 (1-77)		MS (ESI) m/z: 562.3 [M-H] ⁻
78 (1-78)		MS (ESI) m/z: 503.2 [M-H] ⁻
79 (1-79)		MS (ESI) m/z: 559.0 [M+H] ⁺
80 (1-80)		MS (ESI) m/z: 505.2 [M-H] ⁻
81 (1-81)		MS (ESI) m/z: 505.2 [M+H] ⁺
82 (1-82)		MS (ESI) m/z: 505.2 [M-H] ⁻

[0769] 実施例 83 :

メチル 4- [4- [2- [[(E) - 3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3

ーフェニルピペラジン-1-イル] ブタノエート (化合物 (1-83)) の製造

[0770] [化,143]



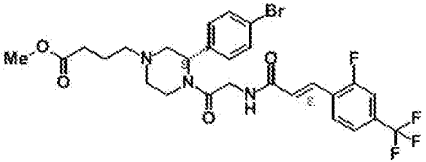
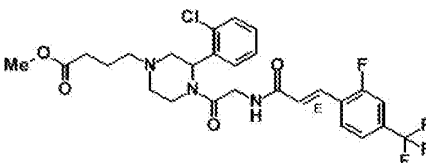
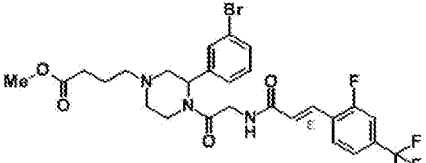
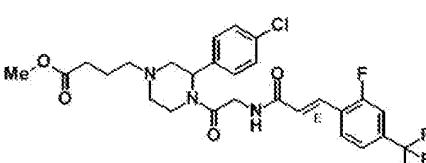
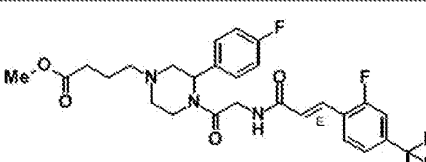
キサン／酢酸エチル＝75／25～50／50）で精製することにより、標
題化合物（61.5mg；収率83.3％）を白色固体として得た。

MS（ESI）m/z：536.3 [M+H]⁺

[0773] 実施例84～104：

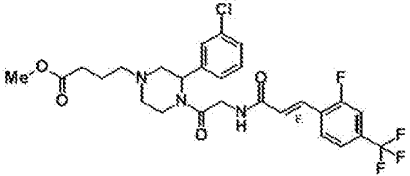
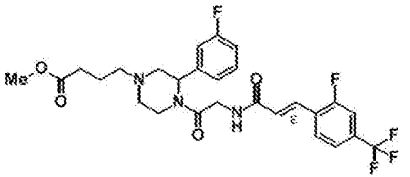
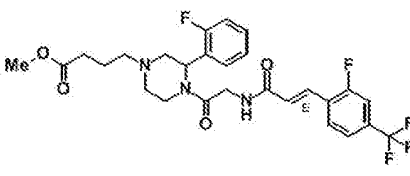
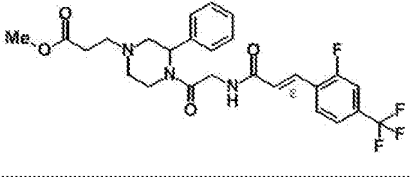
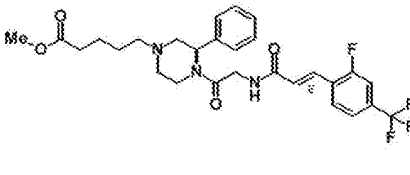
対応する原料化合物を実施例83と同様に処理することにより、下表19
－1～表19－4に記載の化合物を得た。

[0774] [表19-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
84 (I-84)		MS(ESI) m/z:614.2/ 616.2 [M+H] ⁺
85 (I-85)		MS(ESI) m/z:570.2/ 572.1 [M+H] ⁺
86 (I-86)		MS(ESI) m/z:614.2/ 616.1 [M+H] ⁺
87 (I-87)		MS(ESI) m/z:568.3/ 570.3 [M+H] ⁺
88 (I-88)		MS(ESI) m/z:552.3 [M+H] ⁺

[0775]

[表19-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
89 (1-89)		MS (ESI) m/z: 568.2/570.2 [M-H] ⁻
90 (1-90)		MS (ESI) m/z: 552.3 [M-H] ⁻
91 (1-91)		MS (ESI) m/z: 552.3 [M-H] ⁻
92 (1-92)		MS (ESI) m/z: 522.2 [M+H] ⁺
93 (1-93)		MS (ESI) m/z: 550.2 [M+H] ⁺

[0776]

[表19-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
94 (1-94)		MS (ESI) m/z: 528.3 [M-H] ⁻
95 (1-95)		MS (ESI) m/z: 528.3 [M-H] ⁻
96 (1-96)		MS (ESI) m/z: *検出 されず
97 (1-97)		MS (ESI) m/z: 526.2 [M-H] ⁻
98 (1-98)		MS (ESI) m/z: 526.3 [M-H] ⁻

[0777]

[表19-4]

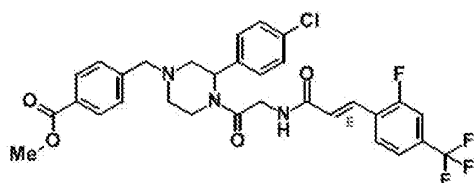
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
99 (I-99)		MS (ESI) m/z: 604.2 [M+H] ⁺
100 (I-100)		MS (ESI) m/z: 604.2 [M+H] ⁺
101 (I-101)		MS (ESI) m/z: 588.2/ 590.2 [M+H] ⁺
102 (I-102)		MS (ESI) m/z: 588.2/ 590.1 [M+H] ⁺
103 (I-103)		MS (ESI) m/z: 540.3 [M-H] ⁻

[0778] 実施例 104 :

メチル 4- [[3- (4-クロロフェニル) -4- [2- [[(E) -3-
- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エ
ノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] メチル] ベンゾエート

(化合物 (1-104)) の製造

[0779] [化144]



(1-104)

[0780] (1) 参考例 99 にて製造した *tert*-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジーン-1-カルボキシレート (812, 1 mg) のクロロホルム (4.8 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.2 ml) を加え、反応混合物を室温で 19.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、真空乾燥することにより、(E)-N-[2-[2-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-オキシエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (651, 6 mg; 収率 97.3%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 470.2, 472.2 [M+H]⁺

[0781] (2) 前記 (1) で得た (E)-N-[2-[2-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-オキシエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (50 mg) のジクロロメタン (0.53 ml) 溶液に、4-ホルミル安息香酸メチル (26.2 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (67.6 mg) を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 75/25 ~ 50/50) で精製することにより、標題化合物 (51.0 mg; 収率 77.6%) を白色アモルファ

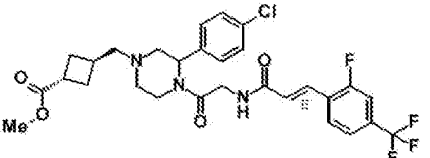
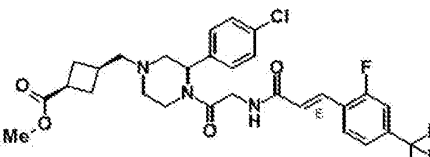
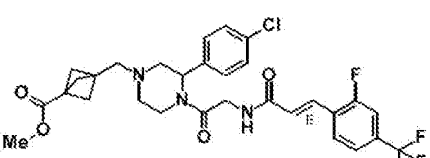
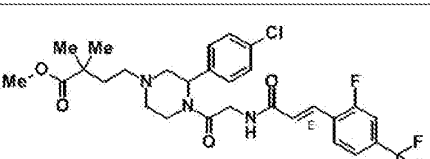
スとして得た。

MS (ESI) m/z : 618. 2 / 620. 2 $[M+H]^+$

[0782] 実施例 105～108:

対応する原料化合物を実施例 104 と同様に処理することにより、下表 20 に記載の化合物を得た。

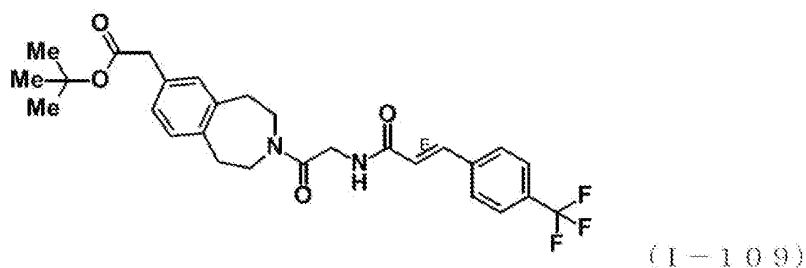
[0783] [表20]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
105 (I-105)		MS(ESI) m/z : 596. 3 / 598. 2 $[M+H]^+$
106 (I-106)		MS(ESI) m/z : 596. 3 / 598. 2 $[M+H]^+$
107 (I-107)		MS(ESI) m/z : 608. 3 / 610. 2 $[M+H]^+$
108 (I-108)		MS(ESI) m/z : 596. 4 / 598. 3 $[M+H]^+$

[0784] 実施例 109:

tert-ブチル 2-[3-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-7-イル]アセテート (化合物 (I-109)) の製造

[0785] [化145]



[0786] 参考例60にて製造した(E)-N-[2-(7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-イル)-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド(160mg)、(1-tert-ブトキシビニルオキシ)tert-ブチルジメチルシラン(230mg)、炭酸カリウム(92mg)およびビス(トリtert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(51mg)をDMF(0.66ml)に加え、混合物をマイクロ波反応装置にて115℃に加熱下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(10mmol/lの炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=40/60~10/90)で精製することにより、標題化合物(23mg; 収率13.4%)を淡黄色固体として得た。

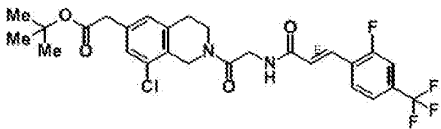
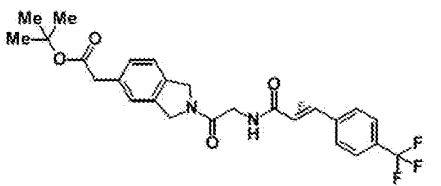
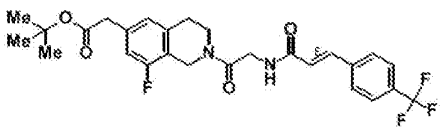
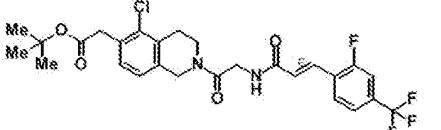
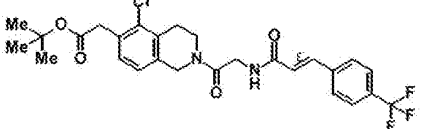
MS(ESI) m/z: 517.1 [M+H]⁺

[0787] 実施例110~126:

対応する原料化合物を実施例109と同様に処理することにより、下表21-1~表21-4に記載の化合物を得た。

[0788]

[表21-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
110 (I-110)		MS (ESI) m/z : 555.3 /557.3 $[M+H]^+$
111 (I-111)		MS (ESI) m/z : 489.2 $[M+H]^+$
112 (I-112)		MS (ESI) m/z : 521.3 $[M+H]^+$
113 (I-113)		MS (ESI) m/z : 555.4/ 557.4 $[M+H]^+$
114 (I-114)		MS (ESI) m/z : 537.3/ 539.2 $[M+H]^+$

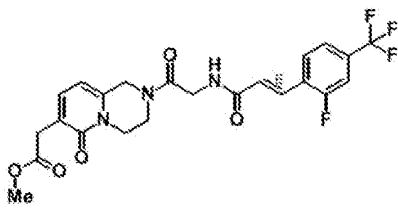
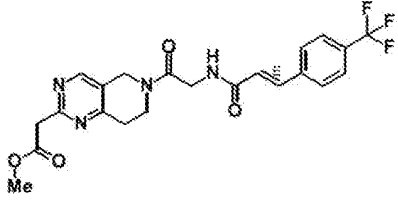
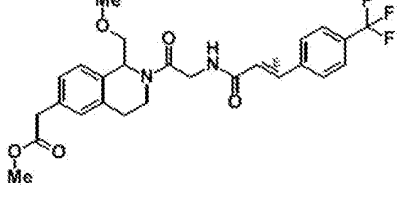
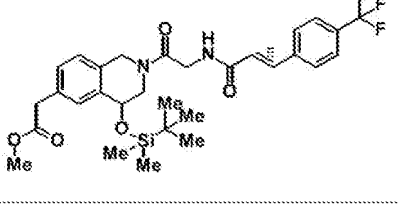
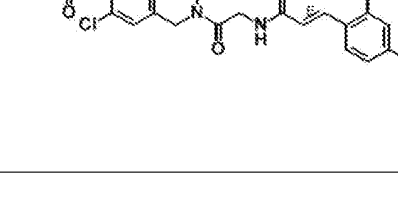
[0789]

[表21-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
115 (I-115)		MS (ESI) m/z : 537.3 /539.3 $[M+H]^+$
116 (I-116)		MS (ESI) m/z : 595.3/ 597.3 $[M+H]^+$
117 (I-117)		MS (ESI) m/z : 468.2 $[M+H]^+$
118 (I-118)		MS (ESI) m/z : 497.3 $[M+H]^+$
119 (I-119)		MS (ESI) m/z : 475.2 $[M+H]^+$

[0790]

[表21-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
120 (I-120)		MS(ESI) m/z:496.3 [M+H] ⁺
121 (I-121)		MS(ESI) m/z:463.3 [M+H] ⁺
122 (I-122)		MS(ESI) m/z:505.3 [M+H] ⁺
123 (I-123)		MS(ESI) m/z:591.4 [M+H] ⁺
124 (I-124)		MS(ESI) m/z:513.3/ 515.2 [M+H] ⁺

[0791]

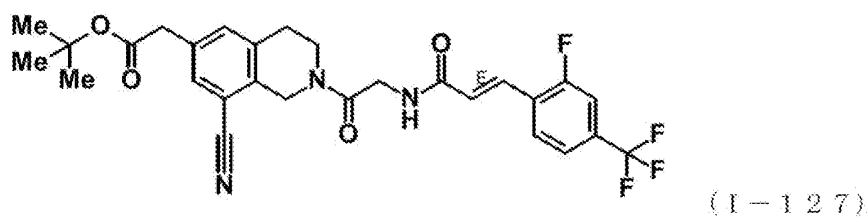
[表21-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
125 (1-125)		MS(ESI) m/z: 495.3/ 497.3 [M+H] ⁺
126 (1-126)		MS(ESI) m/z: 486.1 [M+H] ⁺

[0792] 実施例 127 :

tert-ブチル 2-[8-シアノ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (化合物 (1-127)) の製造

[0793] [化146]



[0794] tert-ブチル 2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (38mg) の水 (1.5ml) およびジオキサン (5ml) 溶液に、ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水和物 (19mg)、クロロ

(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(II) (6.5 mg) および酢酸カリウム (7 mg) を加えて、外温 100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣を逆相HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=80/20~50/50) により精製することにより、標題化合物 (25 mg ; 収率 67%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 546.3 [M+H]⁺

[0795] 実施例 128~133 :

対応する原料化合物を実施例 127と同様に処理することにより、下表 2 に記載の化合物を得た。

[0796]

[表22]

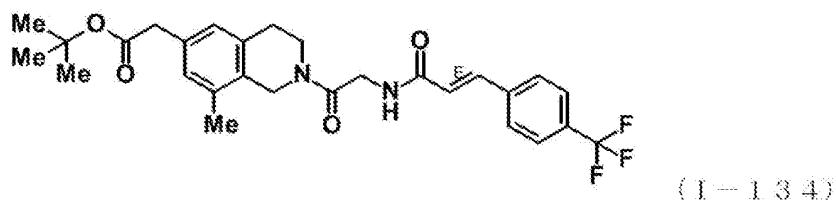
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
128 (I-128)		MS (ESI) m/z: 528.3 [M+H] ⁺
129 (I-129)		MS (ESI) m/z: 528.3 [M+H] ⁺
130 (I-130)		MS (ESI) m/z: 546.2 [M+H] ⁺
131 (I-131)		MS (ESI) m/z: 586.3 [M+H] ⁺
132 (I-132)		MS (ESI) m/z: 504.3 [M+H] ⁺
133 (I-133)		MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H] ⁺

[0797] 実施例134：

tert-ブチル 2-[8-メチル-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチ

ル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (化合物 (1-134)) の製造

[0798] [化147]



[0799] tert-ブチル 2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (38 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、ビス(トリメチルアルミニウム)-1, 4-ジアザビスクロ [2, 2, 2] オクタン付加物 (43 mg) およびクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (9.5 mg) を加え、外温 100℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 80/20 ~ 50/50) により精製することにより、標題化合物 (23 mg; 収率 82%) を淡黄色固体として得た。

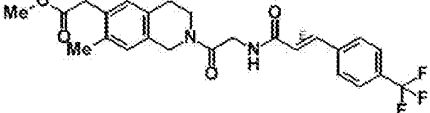
MS (ESI) m/z : 517.4 [M+H]⁺

[0800] 実施例 135 :

対応する原料化合物を実施例 134 と同様に処理することにより、下表 23 に記載の化合物を得た。

[0801]

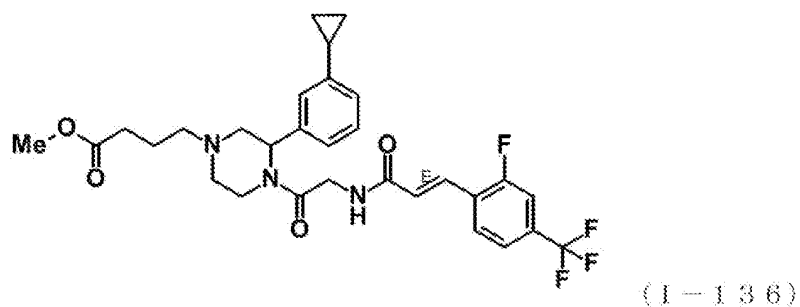
[表23]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
135 (1-135)		MS (ESI) m/z : 475.2 [M+H] ⁺

[0802] 実施例 136 :

メチル 4- [3- (3-シクロプロピルフェニル) -4- [2- [(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタノエート (化合物 (1-136)) の製造

[0803] [化148]



[0804] 実施例 86 にて製造したメチル 4- [3- (3-ブromoフェニル) -4- [2- [(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタノエート (38 mg) の DMF (0.47 ml) 溶液に、2-シクロプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (29.2 mg)、ジクロロビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (7.7 mg) および炭酸カリウム (48 mg) を加え、窒素雰囲気下、混合物を 80 °C で 6 時間 40 分攪拌し、その後室温に自然冷却しながら 19 時間 50 分攪拌した。室温下、反応混合

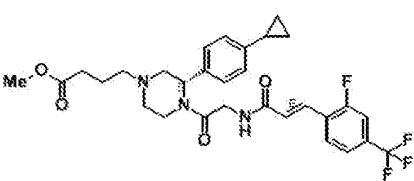
物に 2-シクロプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (31 mg)、ジクロロビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (8.1 mg) および炭酸カリウム (24 mg) を加え、窒素雰囲気下、混合物を 85℃ で 5 時間 30 分攪拌し、その後室温に自然冷却しながら 16 時間攪拌した。室温下、反応混合物に 2-シクロプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (31 mg)、ジクロロビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (8.1 mg) および炭酸カリウム (24 mg) を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を 85℃ で 8 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 50/50 ~ 0/100) にて精製することにより、標題化合物 (13.7 mg; 収率 20.6%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 576.2 [M+H]⁺

[0805] 実施例 137 :

対応する原料化合物を実施例 136 と同様に処理することにより、下表 24 に記載の化合物を得た。

[0806] [表24]

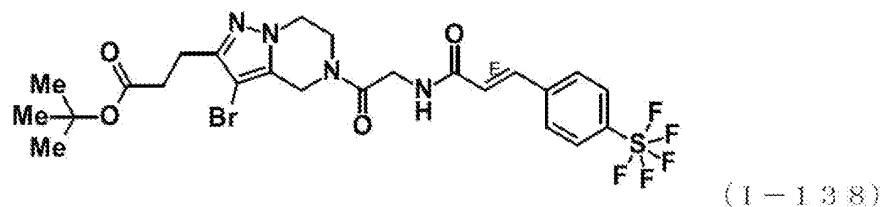
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
137 (I-137)		MS (ESI) m/z : 576.3 [M+H] ⁺

[0807] 実施例 138 :

tert-ブチル 3-[3-ブromo-5-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルファニル)フェニル]プロプ-2-エノイル

〕アミノ〕アセチル〕－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔1, 5－a〕
ピラジン－2－イル〕プロパノエート（化合物（1－138））の製造

[0808] [化149]



[0809] tert-ブチル 3－〔5－〔2－〔〔(E)－3－〔4－（ペンタフルオロ－λ 6－スルファニル）フェニル〕プロプ－2－エノイル〕アミノ〕アセチル〕－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔1, 5 a〕ピラジン－2－イル〕プロパノエート（104 mg）のクロロホルム（1.2 ml）溶液に、N－ブロモスクシンイミド（45 mg）を加え、外温60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、チオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標題化合物の粗生成物を黄色油状物として得た。

[0810] 実施例139：

対応する原料化合物を実施例138と同様に処理することにより、下表25に記載の化合物の粗生成物を得た。

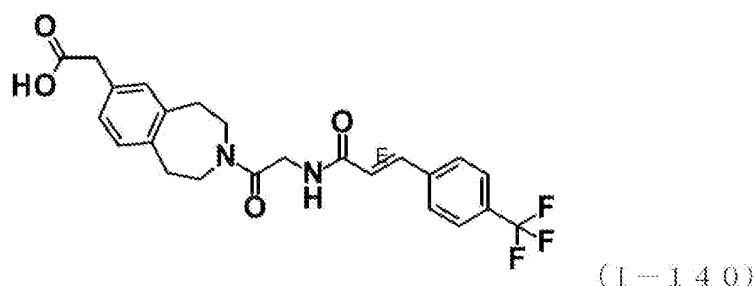
[0811] [表25]

実施例番号 (化合物番号)	構造式
139 (1-139)	

[0812] 実施例 140 :

2- [3- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル]
] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -1, 2, 4, 5-テトラヒ
ドロ-3-ベンズアゼピン-7-イル] 酢酸 (化合物 (1-140)) の製
造

[0813] [化150]



[0814] 実施例 109にて製造したtert-ブチル 3- [3- [2- [[(E)
] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル]
アミノ] アセチル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン
-7-イル] アセテート (21 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、
室温下、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml) を加え、終夜攪拌した。反応混合
物を減圧濃縮後、トルエンを加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を逆
相HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル
= 80/20 ~ 50/50) により精製することにより、標題化合物 (16
mg ; 収率85%) を淡黄色固体として得た。

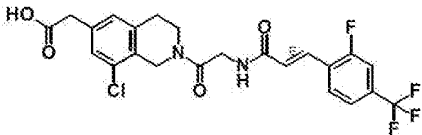
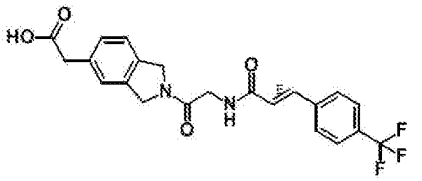
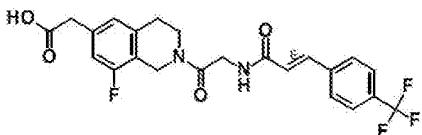
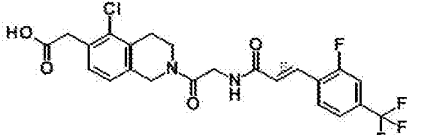
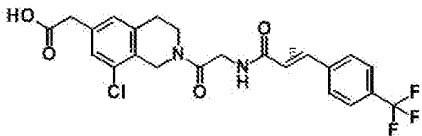
MS (ESI) m/z : 461.4 [M+H]⁺

[0815] 実施例 141 ~ 199 :

対応する原料化合物を実施例 140と同様に処理することにより、下表2
6-1 ~ 表26-12に記載の化合物を得た。

[0816]

[表26-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
141 (I-141)		MS (ESI) m/z: 499.2/ 501.2 [M+H] ⁺
142 (I-142)		MS (ESI) m/z: 433.2 [M+H] ⁺
143 (I-143)		MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
144 (I-144)		MS (ESI) m/z: 499.2/ 501.2 [M+H] ⁺
145 (I-145)		MS (ESI) m/z: 481.2/ 483.2 [M+H] ⁺

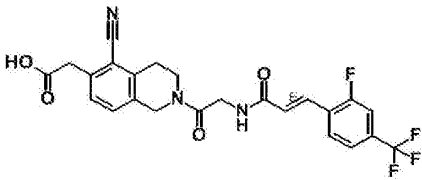
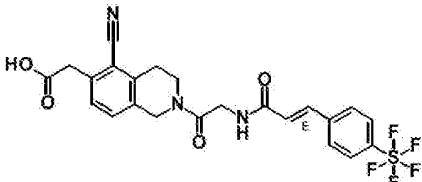
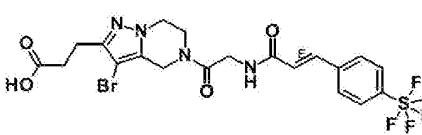
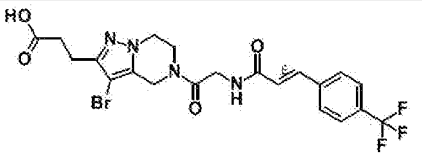
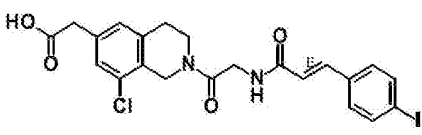
[0817]

[表26-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
146 (I-146)		MS (ESI) m/z: 481.3/ 483.3 [M+H] ⁺
147 (I-147)		MS (ESI) m/z: 490.3 [M+H] ⁺
148 (I-148)		MS (ESI) m/z: 472.3 [M+H] ⁺
149 (I-149)		MS (ESI) m/z: 461.3 [M+H] ⁺
150 (I-150)		MS (ESI) m/z: 472.3 [M+H] ⁺

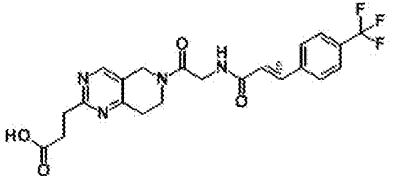
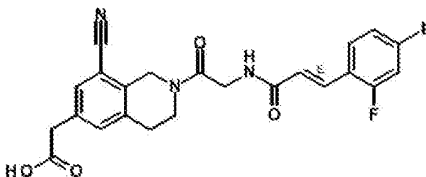
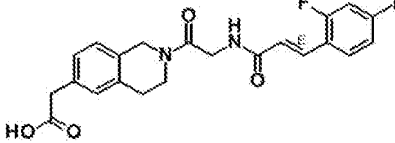
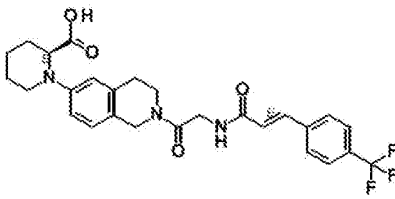
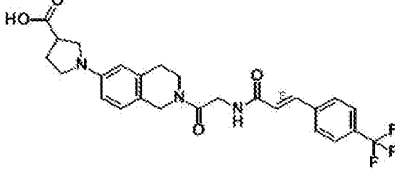
[0818]

[表26-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
151 (1-151)		MS (ESI) m/z : 490.3 [M+H] ⁺
152 (1-152)		MS (ESI) m/z : 530.2 [M+H] ⁺
153 (1-153)		MS (ESI) m/z : 585.2/ 587.2 [M-H] ⁻
154 (1-154)		MS (ESI) m/z : 527.2/ 529.2 [M-H] ⁻
155 (1-155)		MS (ESI) m/z : 539.2/ 541.2 [M+H] ⁺

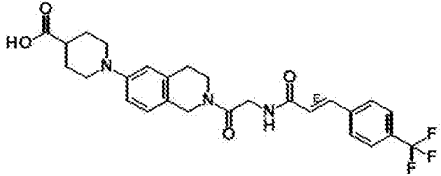
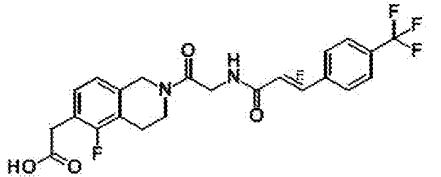
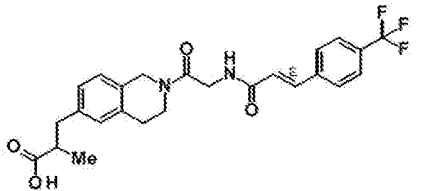
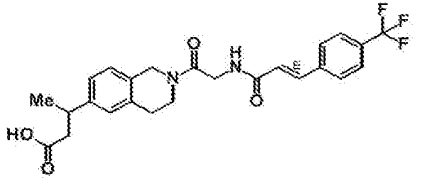
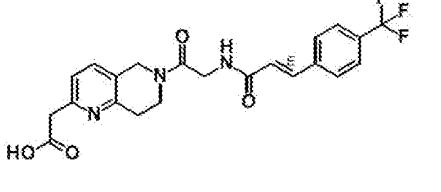
[0819]

[表26-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
156 (1-156)		MS (ESI) m/z: 463.3 [M+H] ⁺
157 (1-157)		MS (ESI) m/z: 548.2 [M+H] ⁺
158 (1-158)		MS (ESI) m/z: 523.2 [M+H] ⁺
159 (1-159)		MS (ESI) m/z: 516.3 [M+H] ⁺
160 (1-160)		MS (ESI) m/z: 502.3 [M+H] ⁺

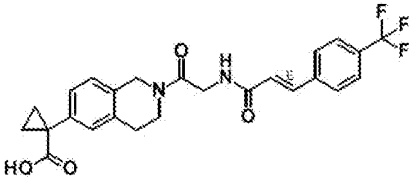
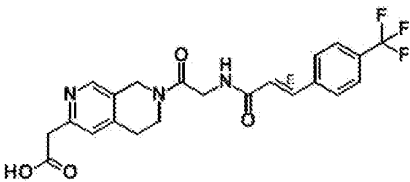
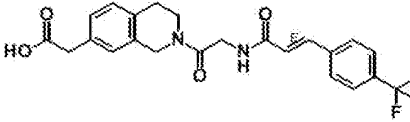
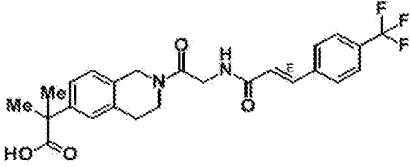
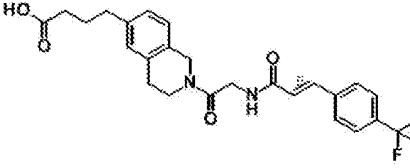
[0820]

[表26-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
161 (I-161)		MS (ESI) m/z: 516.3 [M+H] ⁺
162 (I-162)		MS (ESI) m/z: 465.2 [M+H] ⁺
163 (I-163)		MS (ESI) m/z: 475.3 [M+H] ⁺
164 (I-164)		MS (ESI) m/z: 475.3 [M+H] ⁺
165 (I-165)		MS (ESI) m/z: 448.3 [M+H] ⁺

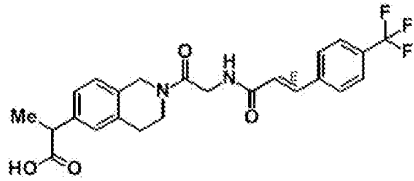
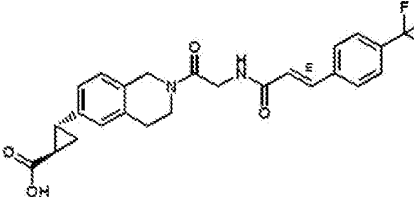
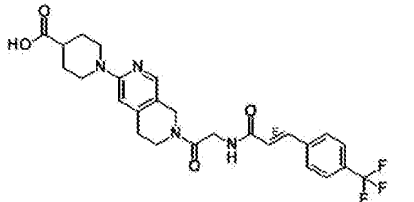
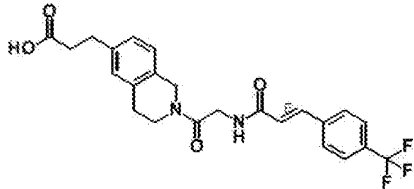
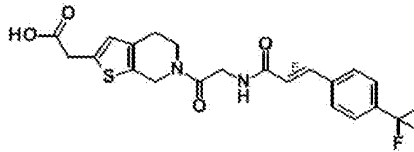
[0821]

[表26-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
166 (1-166)		MS(ESI) m/z:473.3 [M+H] ⁺
167 (1-167)		MS(ESI) m/z:448.3 [M+H] ⁺
168 (1-168)		MS(ESI) m/z:447.3 [M+H] ⁺
169 (1-169)		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H] ⁺
170 (1-170)		MS(ESI) m/z:475.3 [M+H] ⁺

[0822]

[表26-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
171 (I-171)		MS (ESI) m/z : 461.3 [M+H] ⁺
172 (I-172)		MS (ESI) m/z : 473.3 [M+H] ⁺
173 (I-173)		MS (ESI) m/z : 517.3 [M+H] ⁺
174 (I-174)		MS (ESI) m/z : 461.2 [M+H] ⁺
175 (I-175)		MS (ESI) m/z : 453.3 [M+H] ⁺

[0823]

[表26-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
176 (1-176)		MS(ESI) m/z: 475.1 [M-H] ⁻
177 (1-177)		MS(ESI) m/z: 477.3 [M+H] ⁺
178 (1-178)		MS(ESI) m/z: 451.1 [M-H] ⁻
179 (1-179)		MS(ESI) m/z: 435.0 [M-H] ⁻
180 (1-180)		MS(ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺

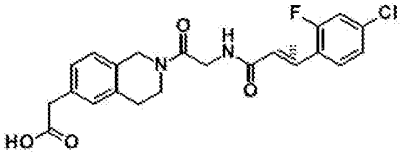
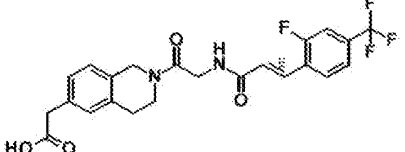
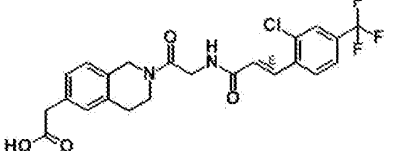
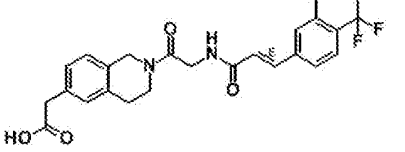
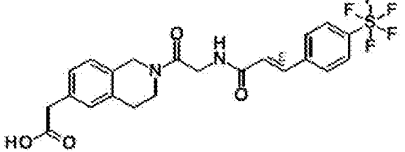
[0824]

[表26-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
181 (I-181)		MS (ESI) m/z: 539.0/ 541.0 [M-H] ⁻
182 (I-182)		MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H] ⁺
183 (I-183)		MS (ESI) m/z: 505.2 [M+H] ⁺
184 (I-184)		MS (ESI) m/z: 457.2/ 459.2 [M+H] ⁺
185 (I-185)		MS (ESI) m/z: 413.2/ 415.2 [M+H] ⁺

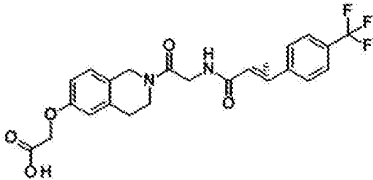
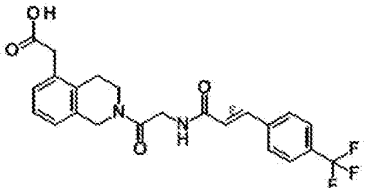
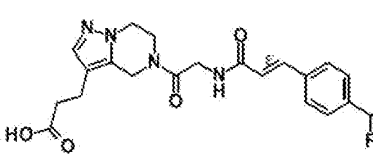
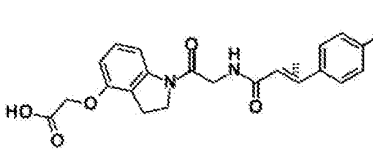
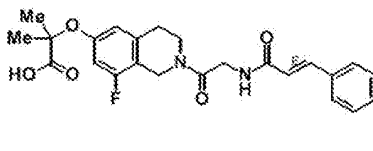
[0825]

[表26-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
186 (1-186)		MS (ESI) m/z: 431.3/ 432.3 [M+H] ⁺
187 (1-187)		MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
188 (1-188)		MS (ESI) m/z: 481.3/ 483.3 [M+H] ⁺
189 (1-189)		MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
190 (1-190)		MS (ESI) m/z: 505.3 [M+H] ⁺

[0826]

[表26-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
191 (1-191)		MS (ESI) m/z: 463.1 [M+H] ⁺
192 (1-192)		MS (ESI) m/z: 445.3 [M-H] ⁻
193 (1-193)		MS (ESI) m/z: 449.3 [M-H] ⁻
194 (1-194)		MS (ESI) m/z: 449.1 [M+H] ⁺
195 (1-195)		MS (ESI) m/z: 509.3 [M+H] ⁺

[0827]

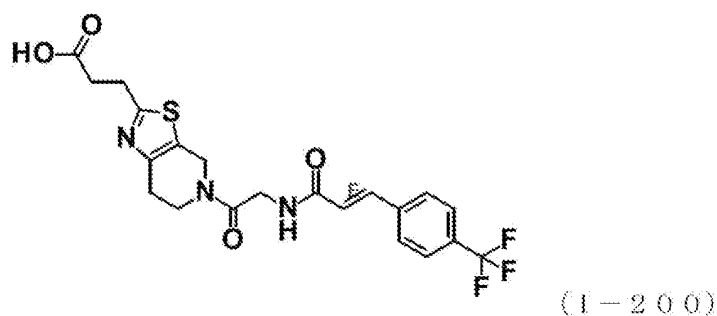
[表26-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
196 (I-196)		MS (ESI) m/z: 523.3 [M+H] ⁺
197 (I-197)		MS (ESI) m/z: 474.4 [M+H] ⁺
198 (I-198)		MS (ESI) m/z: 514.3 [M+H] ⁺
199 (I-199)		MS (ESI) m/z: 474.3 [M+H] ⁺

[0828] 実施例 200 :
3- [5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル
] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4H-
[1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] プロパン酸 (化合
物 (I-200)) の製造

[0829]

[化151]



[0830] メチル 3- [5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] プロパノエート (30 mg) のジクロロエタン (2 ml) 溶液に、水酸化トリメチルスズ (33.9 mg) を加え、外温 80℃ にて 20 時間攪拌した。反応混合物に水酸化トリメチルスズ (21.9 mg) を追加し、さらに外温 80℃ にて 4 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=80/20~50/50) にて精製することにより、標題化合物 (19.3 mg; 収率 66%) を無色固体として得た。

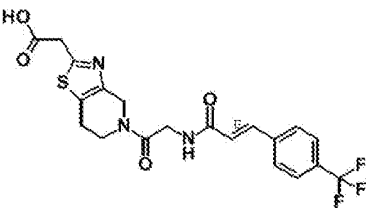
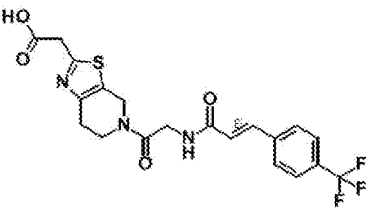
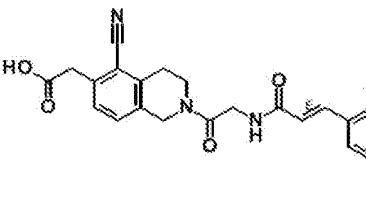
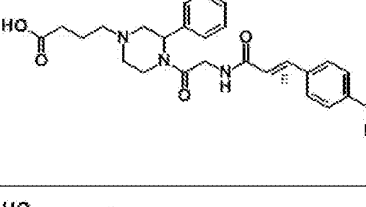
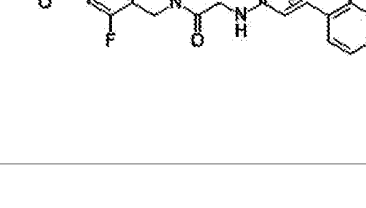
MS (ESI) m/z : 468.3 [M+H]⁺

[0831] 実施例 201~272 :

対応する原料化合物を実施例 200 と同様に処理することにより、下表 27-1~表 27-14 に記載の化合物を得た。

[0832]

[表27-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
201 (1-201)		MS (ESI) m/z : 454.2 [M+H] ⁺
202 (1-202)		MS (ESI) m/z : 454.3 [M+H] ⁺
203 (1-203)		MS (ESI) m/z : 548.2 [M+H] ⁺
204 (1-204)		MS (ESI) m/z : 504.4 [M+H] ⁺
205 (1-205)		MS (ESI) m/z : 483.3 [M+H] ⁺

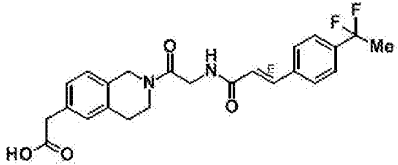
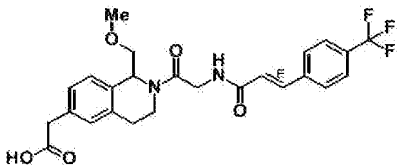
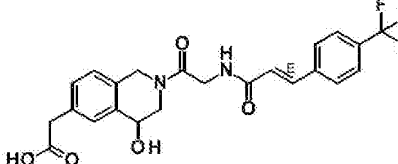
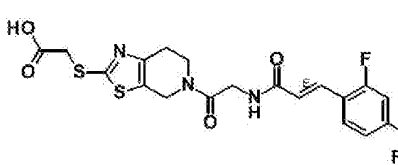
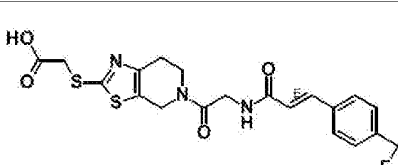
[0833]

[表27-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
206 (1-206)		MS (ESI) m/z: 461.3 [M+H] ⁺
207 (1-207)		MS (ESI) m/z: 482.3 [M+H] ⁺
208 (1-208)		MS (ESI) m/z: 449.3 [M+H] ⁺
209 (1-209)		MS (ESI) m/z: 523.2 [M+H] ⁺
210 (1-210)		MS (ESI) m/z: 541.2 [M+H] ⁺

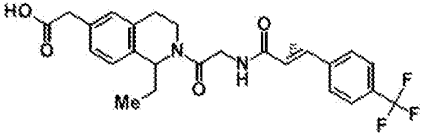
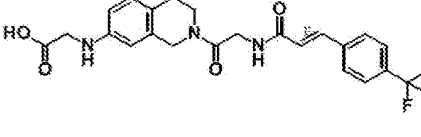
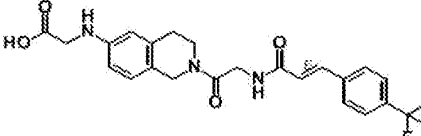
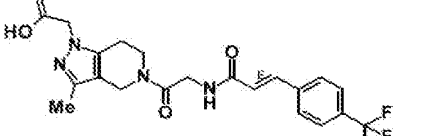
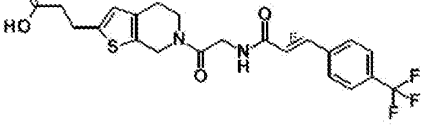
[0834]

[表27-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
211 (1-211)		MS (ESI) m/z: 443.3 [M+H] ⁺
212 (1-212)		MS (ESI) m/z: 491.3 [M+H] ⁺
213 (1-213)		MS (ESI) m/z: 463.3 [M+H] ⁺
214 (1-214)		MS (ESI) m/z: 502.3 [M-H] ⁻
215 (1-215)		MS (ESI) m/z: 484.3 [M-H] ⁻

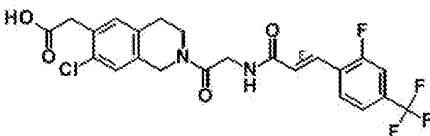
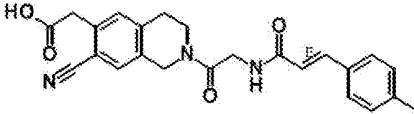
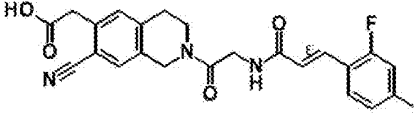
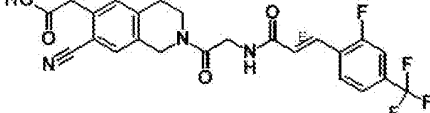
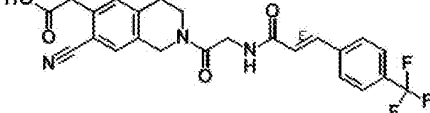
[0835]

[表27-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
216 (I-216)		MS (ESI) m/z: 473.3 [M-H] ⁻
217 (I-217)		MS (ESI) m/z: 460.2 [M-H] ⁻
218 (I-218)		MS (ESI) m/z: 462.1 [M+H] ⁺
219 (I-219)		MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H] ⁺
220 (I-220)		MS (ESI) m/z: 465.2 [M-H] ⁻

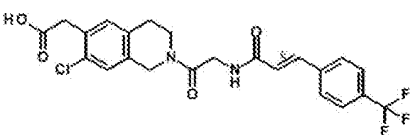
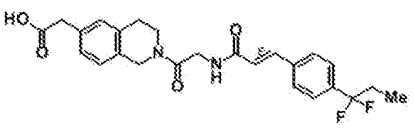
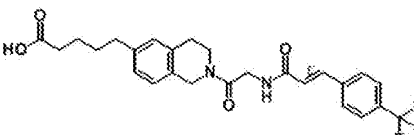
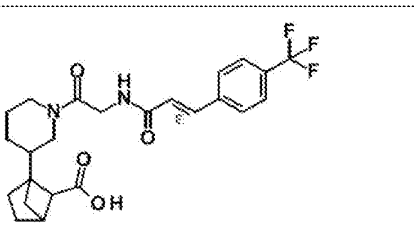
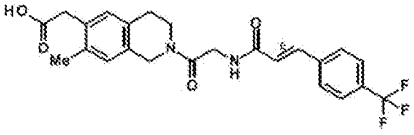
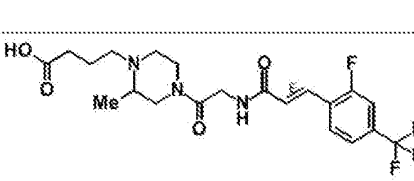
[0836]

[表27-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
2 2 1 (1-2 2 1)		MS(ESI) m/z: 499.0/ 501.0 [M+H] ⁺
2 2 2 (1-2 2 2)		MS(ESI) m/z: 529.9 [M+H] ⁺
2 2 3 (1-2 2 3)		MS(ESI) m/z: 547.9 [M+H] ⁺
2 2 4 (1-2 2 4)		MS(ESI) m/z: 499.0 [M+H] ⁺
2 2 5 (1-2 2 5)		MS(ESI) m/z: 472.1 [M+H] ⁺

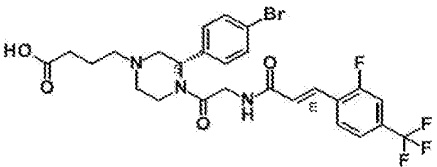
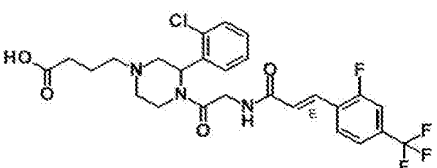
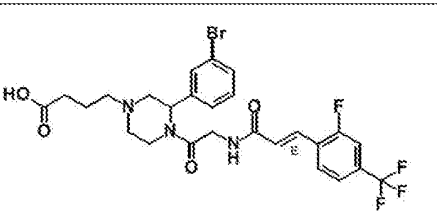
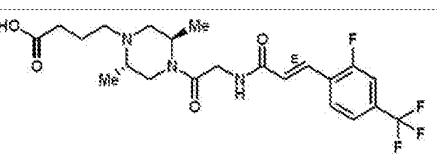
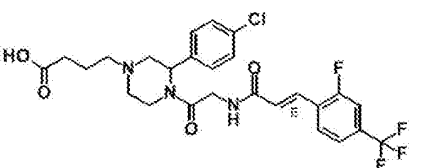
[0837]

[表27-6]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
226 (I-226)		MS(ESI) m/z: 481.0/ 483.0 [M+H] ⁺
227 (I-227)		MS(ESI) m/z: 457.3 [M+H] ⁺
228 (I-228)		MS(ESI) m/z: 489.0 [M+H] ⁺
229 (I-229)		MS(ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
230 (I-230)		MS(ESI) m/z: 461.0 [M+H] ⁺
231 (I-231)		MS(ESI) m/z: 460.3 [M+H] ⁺

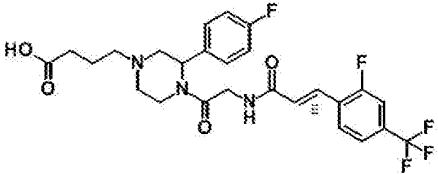
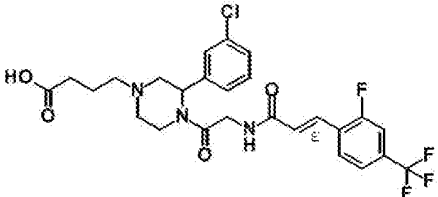
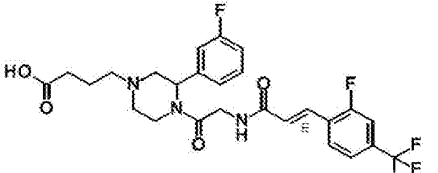
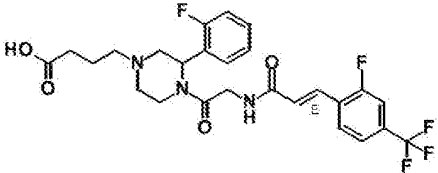
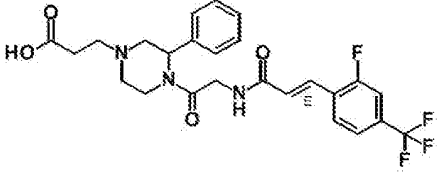
[0838]

[表27-7]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
232 (1-232)		MS (ESI) m/z : 598.2/ 600.2 [M-H] ⁻
233 (1-233)		MS (ESI) m/z : 556.2/ 558.1 [M+H] ⁺
234 (1-234)		MS (ESI) m/z : 600.1/ 602.1 [M+H] ⁺
235 (1-235)	 (ラセミ体)	MS (ESI) m/z : 474.3 [M+H] ⁺
236 (1-236)		MS (ESI) m/z : 554.2/ 556.2 [M-H] ⁻

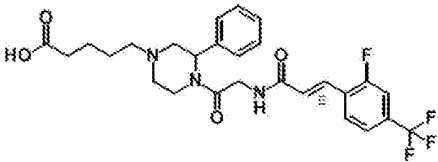
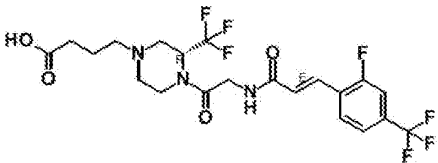
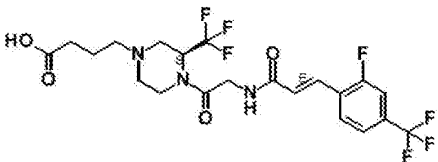
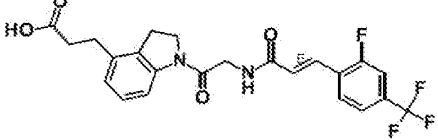
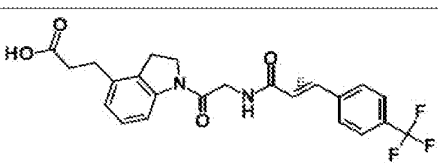
[0839]

[表27-8]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
237 (I-237)		MS (ESI) m/z: 538.3 [M-H] ⁻
238 (I-238)		MS (ESI) m/z: 554.2/ 556.2 [M-H] ⁻
239 (I-239)		MS (ESI) m/z: 538.3 [M-H] ⁻
240 (I-240)		MS (ESI) m/z: 538.3 [M-H] ⁻
241 (I-241)		MS (ESI) m/z: 506.3 [M-H] ⁻

[0840]

[表27-9]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
242 (I-242)		MS(ESI) m/z:534.3 [M-H] ⁻
243 (I-243)		MS(ESI) m/z:514.3 [M+H] ⁺
244 (I-244)		MS(ESI) m/z:514.3 [M+H] ⁺
245 (I-245)		MS(ESI) m/z:465.2 [M+H] ⁺
246 (I-246)		MS(ESI) m/z:447.0 [M+H] ⁺

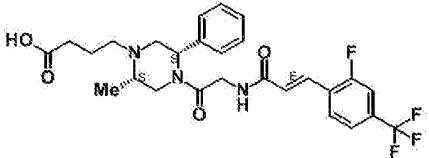
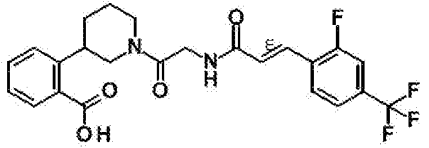
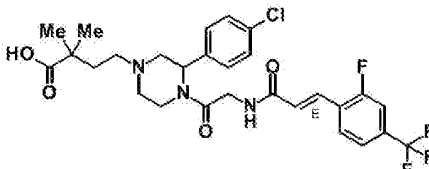
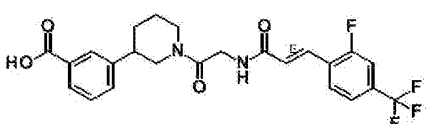
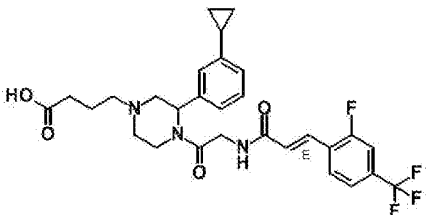
[0841]

[表27-10]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
247 (I-247)		MS (ESI) m/z: 474.2 [M+H] ⁺
248 (I-248)		MS (ESI) m/z: 580.2 /582.2 [M-H] ⁻
249 (I-249)		MS (ESI) m/z: 580.3 /582.2 [M-H] ⁻
250 (I-250)		MS (ESI) m/z: 592.3 /594.3 [M-H] ⁻
251 (I-251)		MS (ESI) m/z: 602.2 /604.2 [M-H] ⁻

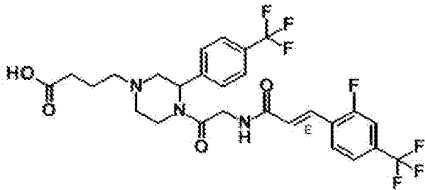
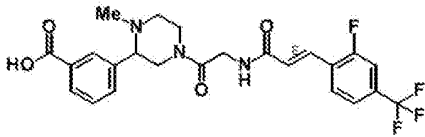
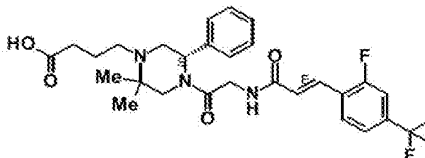
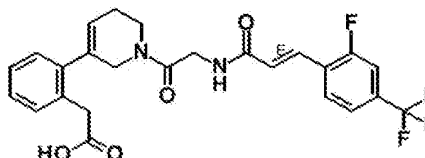
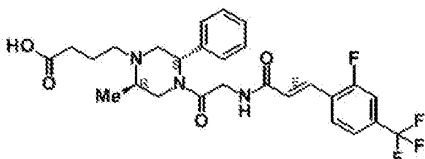
[0842]

[表27-11]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
252 (I-252)		MS(ESI) m/z: 536.2 [M+H] ⁺
253 (I-253)		MS(ESI) m/z: 479.4 [M+H] ⁺
254 (I-254)		MS(ESI) m/z: 582.3/ 584.3 [M-H] ⁻
255 (I-255)		MS(ESI) m/z: 477.3 [M-H] ⁻
256 (I-256)		MS(ESI) m/z: 560.3 [M-H] ⁻

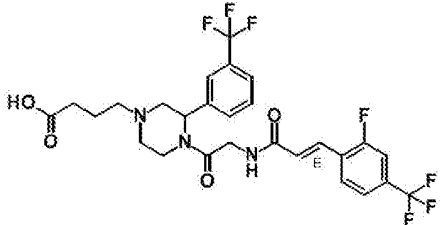
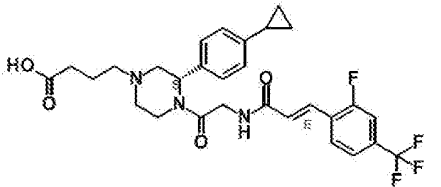
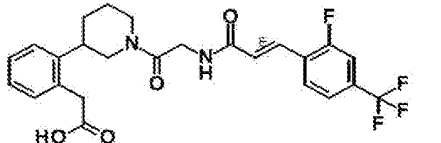
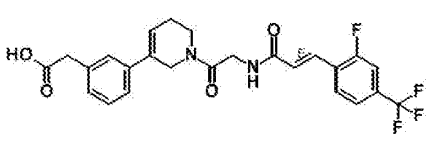
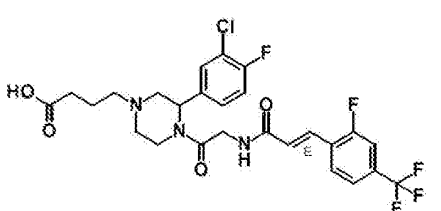
[0843]

[表27-12]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
257 (I-257)		MS (ESI) m/z: 588.3 [M-H] ⁻
258 (I-258)		MS (ESI) m/z: 494.2 [M+H] ⁺
259 (I-259)		MS (ESI) m/z: 548.2 [M-H] ⁻
260 (I-260)		MS (ESI) m/z: 491.2 [M+H] ⁺
261 (I-261)		MS (ESI) m/z: 534.2 [M-H] ⁻

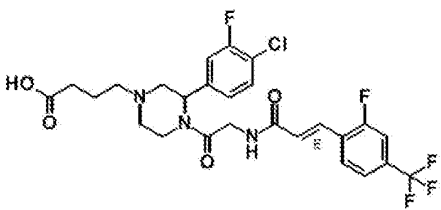
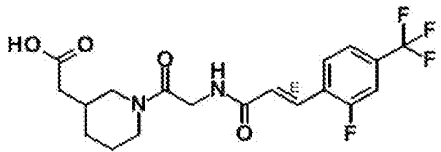
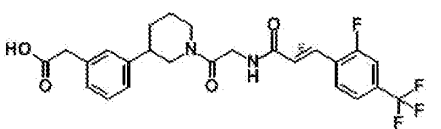
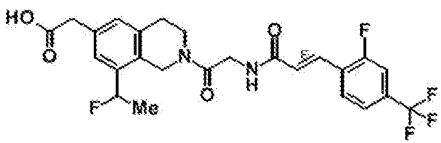
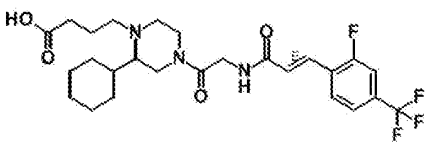
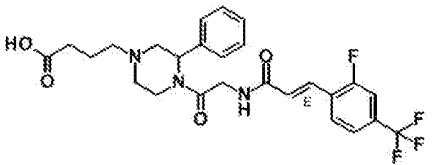
[0844]

[表27-13]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
262 (I-262)		MS(ESI) m/z:588.2 [M-H] ⁻
263 (I-263)		MS(ESI) m/z:560.3 [M-H] ⁻
264 (I-264)		MS(ESI) m/z:493.2 [M+H] ⁺
265 (I-265)		MS(ESI) m/z:491.1 [M+H] ⁺
266 (I-266)		MS(ESI) m/z:572.2/ 574.2 [M-H] ⁻

[0845]

[表27-14]

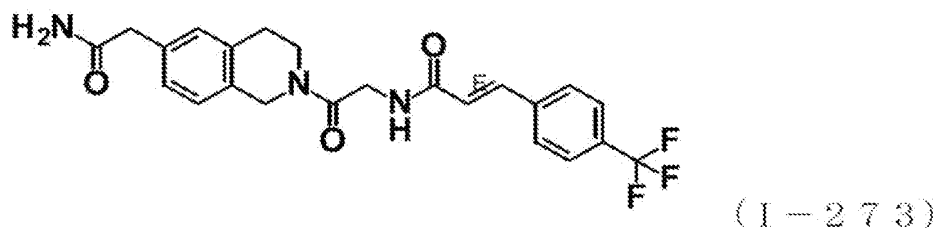
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
267 (1-267)		MS(ESI) m/z: 572.2/ 574.2 [M-H] ⁻
268 (1-268)		MS(ESI) m/z: 417.2 [M+H] ⁺
269 (1-269)		MS(ESI) m/z: 493.2 [M+H] ⁺
270 (1-270)		MS(ESI) m/z: 511.1 [M+H] ⁺
271 (1-270)		MS(ESI) m/z: 528.2 [M+H] ⁺
272 (1-272)		MS(ESI) m/z: 520.3 [M-H] ⁻

[0846] 実施例 273 :

(E)-N-[2-[6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3,4-ジ
ヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[4

－（トリフルオロメチル）フェニル] プロプ－２－エンアミド（化合物（I－２７３））の製造

[0847] [化152]



[0848] ２－[２－[２－[[（E）－３－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] プロプ－２－エノイル] アミノ] アセチル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル] 酢酸（９０ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍｌ）溶液に、メタンスルホンアミド（１０４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２５ｍｇ）および３－（エチルイミノメチレンアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン塩酸塩（４７ｍｇ）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にメタノールおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／ｌの炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝７０／３０～４０／６０）により精製することにより、標題化合物（２１ｍｇ；収率２３％）を無色固体として得た。

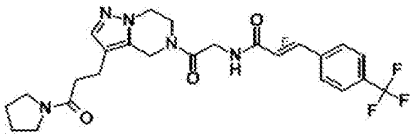
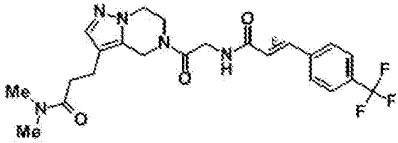
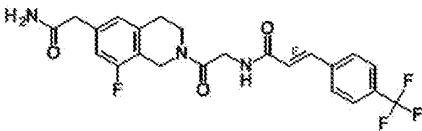
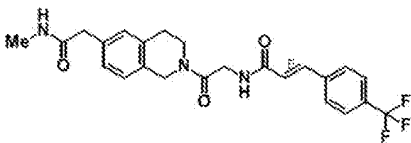
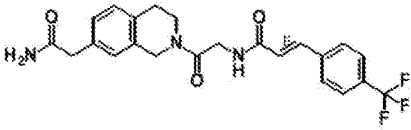
MS（ESI） m/z ：４４６．３ $[M+H]^+$

[0849] 実施例２７４～２８４：

対応する原料化合物を実施例２７３と同様に処理することにより、下表２８－１～表２８－３に記載の化合物を得た。

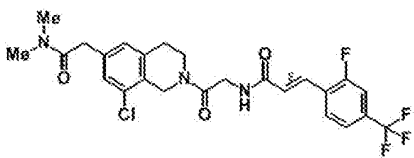
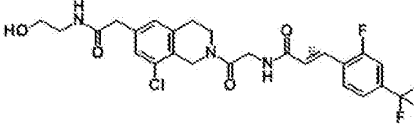
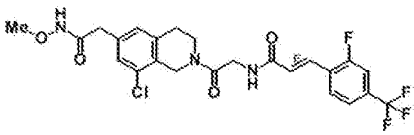
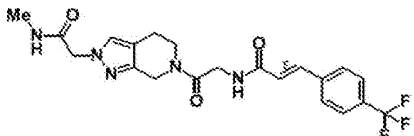
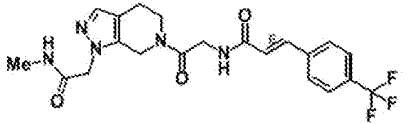
[0850]

[表28-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
274 (1-274)		MS (ESI) m/z: 504.4 [M+H] ⁺
275 (1-275)		MS (ESI) m/z: 478.1 [M+H] ⁺
276 (1-276)		MS (ESI) m/z: 464.2 [M+H] ⁺
277 (1-277)		MS (ESI) m/z: 460.2 [M+H] ⁺
278 (1-278)		MS (ESI) m/z: 446.3 [M+H] ⁺

[0851]

[表28-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
279 (I-279)		MS (ESI) m/z: 526. 2/ 528. 2 [M+H] ⁺
280 (I-280)		MS (ESI) m/z: 542. 2/ 544. 2 [M+H] ⁺
281 (I-281)		MS (ESI) m/z: 528. 1/ 530. 1 [M+H] ⁺
282 (I-282)		MS (ESI) m/z: 450. 2 [M+H] ⁺
283 (I-283)		MS (ESI) m/z: 450. 2 [M+H] ⁺

[0852]

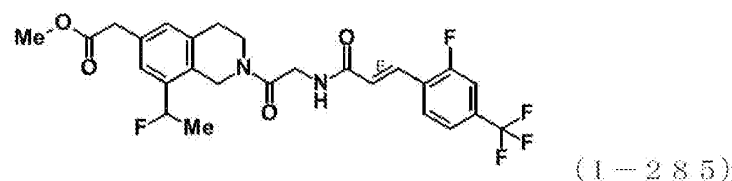
[表28-3]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
284 (I-284)		MS (ESI) m/z: 485.2 [M+H] ⁺

[0853] 实施例 285：

メチル 2-[8-(1-フルオロエチル)-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート(化合物(1-285))の製造

[0854] [化,153]



[0855] (1) 参考例 65 にて製造した (E) - N - [2 - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド (380 mg) を DMF (1.5 ml) に溶解し、tert - ブチル (1 - メトキシビニロキシ) ジメチルシラン (413 mg)、炭酸カリウム (202 mg) およびビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (112 mg) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を逆相 HPLC (10

mmol/lの炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/50~20/80)により精製することにより、メチル 2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート(112mg;収率30%)を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z: 513.2/515.1 [M+H]⁺

[0856] (2) 前記(1)で得たメチル 2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート(109mg)のトルエン(1ml)溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(17mg)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(92mg)を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を140℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、塩酸(1mol/l, 2ml)とTHF(2ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l, 2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC(10mmol/lの炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70)により精製することで、メチル 2-[8-アセチル-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート(72mg;収率65%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z: 521.2 [M+H]⁺

[0857] (3) 前記(2)で得たメチル 2-[8-アセチル-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-

2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (72 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (11 mg) を加えた。反応混合物を室温に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/50~20/80) で精製することにより、メチル 2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -8-(1-ヒドロキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (47 mg; 収率65%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 523, 2 [M+H]⁺

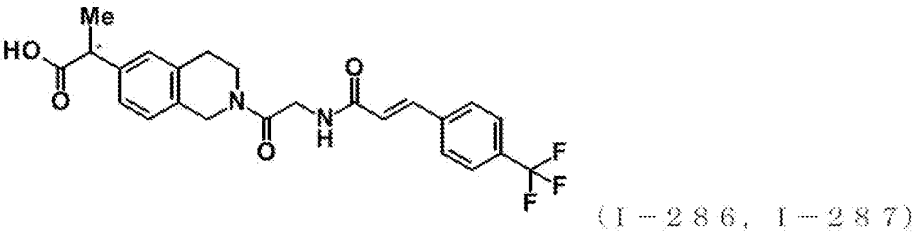
[0858] (4) 前記(3)で得たメチル 2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -8-(1-ヒドロキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アセテート (44 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、ビス(2-メトキシエチル) アミノトリフルオロ硫黄 (0.023 ml) を滴下しながら加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/50~20/80) で精製することにより、標題化合物 (37 mg; 収率83.8%) を無色アモルファスとして得た。MS (ESI) m/z : 525, 3 [M+H]⁺

[0859] 実施例286, 287:

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸の両エナンチオマー (化合物 (1-2

86)、化合物(1-287)の製造

[0860] [化154]



[0861] 実施例171で製造したラセミ体の2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイルアミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸(化合物(1-171))(62mg)をキラルHPLCにて光学分割することにより、下表29に示す通り、標題化合物の2つのエナンチオマーを得た。

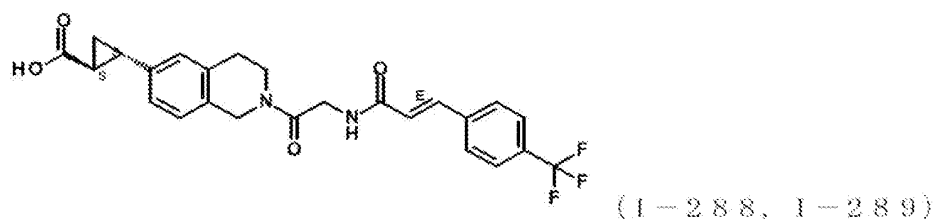
[0862] [表29]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
286 (1-286)	MS (ESI) m/z : 461.3 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 移動相: メタノール/アセトニトリル/ 酢酸 (80/20/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA269.0nm 保持時間 (分): 11.998
287 (化合物(1-286) のエナンチオマー) (1-287)	MS (ESI) m/z : 461.3 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 移動相: メタノール/アセトニトリル/ 酢酸 (80/20/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA269.0nm 保持時間 (分): 14.969

[0863] 実施例288, 289

(1R*, 2R*)-2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]シクロプロパン-1-カルボン酸の両エナンチオマー (化合物 (1-288)、化合物 (1-289)) の製造

[0864] [化155]



[0865] 実施例 172 で製造したラセミ体の (1R*, 2R*)-2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイルアミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]シクロプロパン酸 (化合物 (1-172)) (58 mg) をキラル HPLC にて光学分割することにより、下表 30 に示す通り、標題化合物の 2 つのエナンチオマーを得た。

[0866]

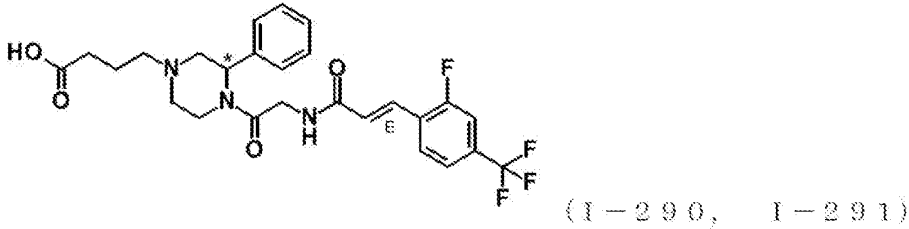
[表30]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
288 (1-288)	MS (ESI) m/z : 473.3 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (15/85/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA269.0nm 保持時間 (分) : 10.088
289 (化合物 (1-288) のエナンチオマー) (1-289)	MS (ESI) m/z : 473.3 [M+H] ⁺	カラム: CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (15/85/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA269.0nm 保持時間 (分) : 12.411

[0867] 実施例290, 291 :

4-[4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸の両エナンチオマー (化合物 (1-290)、化合物 (1-291)) の製造

[0868] [化156]



[0869] 実施例272で製造したラセミ体の4-[4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイ

ル] アミノ] アセチル] −3−フェニルピペラジン−1−イル] ブタン酸（化合物（1−272））（43.3mg）をキラルHPLCにて光学分割することにより、下表31に示す通り、標題化合物の2つのエナンチオマーを得た。

[0870] [表31]

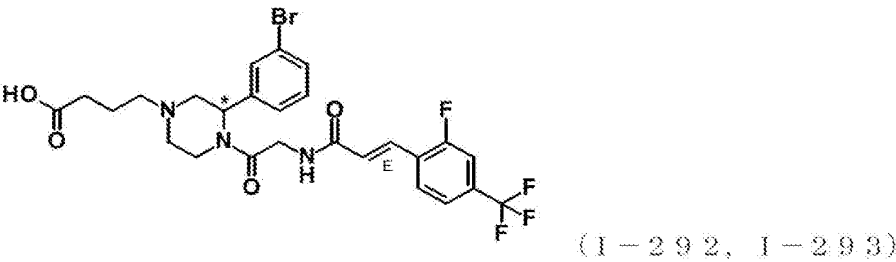
実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
290 (1−290)	MS (ESI) m/z : 520.3 [M-H] [−]	カラム : CHIRALPAK ID−3 (4.6×150mm) 移動相 : 2−プロパノール/エタノール/酢酸 (30/70/0.1) 流速 : 0.5ml/min 温度 : 25℃ 解析チャンネル : PDA265.0nm 保持時間 (分) : 7.716
291 (化合物(1−290) のエナンチオマー) (1−291)	MS (ESI) m/z : 520.3 [M-H] [−]	カラム : CHIRALPAK ID−3 (4.6×150mm) 移動相 : 2−プロパノール/エタノール/酢酸 (30/70/0.1) 流速 : 0.5ml/min 温度 : 25℃ 解析チャンネル : PDA265.0nm 保持時間 (分) : 10.486

[0871] 実施例292，293：

4−[3−(3−ブロモフェニル)−4−[2−[[(E) −3−[2−フルオロ−4−(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ−2−エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン−1−イル] ブタン酸の両エナンチオマー（化合物（1−292）、化合物（1−293））の製造

[0872]

[化157]



[0873] 実施例234で製造したラセミ体の4-[3-(3-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸(化合物(1-234))(21.7mg)をキラルHPLCにて光学分割することにより、下表32に示す通り、標題化合物の2つのエナンチオマーを得た。

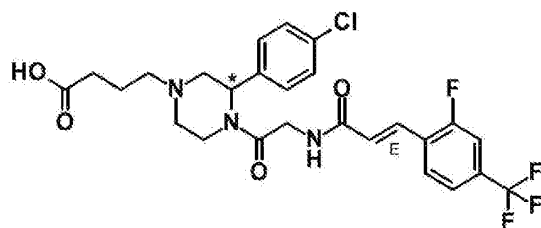
[0874] [表32]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
292 (1-292)	MS (ESI) m/z : 598.2/600.2 [M-H] ⁻	カラム: CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (40/60/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA 267.0nm 保持時間 (分): 10.665
293 (化合物(1-292)のエナンチオマー) (1-293)	MS (ESI) m/z : 598.2/600.2 [M-H] ⁻	カラム: CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (40/60/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA 267.0nm 保持時間 (分): 13.932

[0875] 実施例294, 295

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸の両エナンチオマー(化合物(1-294)、化合物(1-295))の製造

[0876] [化158]



(1-294, 1-295)

[0877] 実施例236で製造したラセミ体の4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸(化合物(1-236))(39.9mg)をキラルHPLCにて光学分割することにより、下表33に示す通り、標題化合物の2つのエナンチオマーを得た。

[0878]

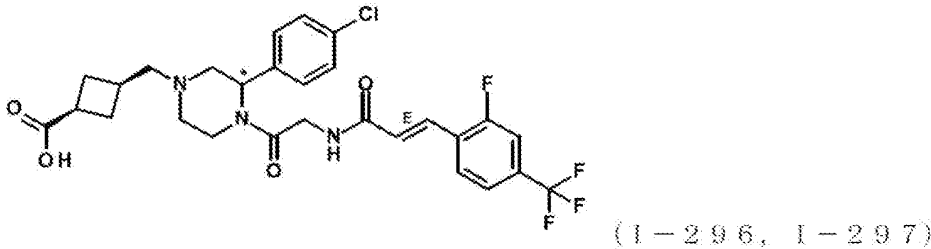
[表33]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
294 (1-294)	MS (ESI) m/z : 554.2/556.2 [M-H] ⁻	カラム: CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (40/60/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA267, 0nm 保持時間 (分): 9.639
295 (化合物 (1-294) のエナンチオマー) (1-295)	MS (ESI) m/z : 554.2/556.2 [M-H] ⁻	カラム: CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相: ヘキサン/エタノール/酢酸 (40/60/0.1) 流速: 0.5ml/min 温度: 25℃ 解析チャンネル: PDA267, 0nm 保持時間 (分): 12.196

[0879] 実施例296, 297

3-[[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]メチル]シクロブタン-1-カルボン酸の両エナンチオマー (化合物 (1-296)、化合物 (1-297)) の製造

[0880] [化159]



[0881] 実施例249で製造したラセミ体の3-[[3-(4-クロロフェニル)

－４－〔２－〔〔（Ｅ）－３－〔２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ－２－エノイル〕アミノ〕アセチル〕ピペラジン－１－イル〕メチル〕シクロブタン－１－カルボン酸（化合物（１－２４９））（２９ｍｇ）をキラルＨＰＬＣにて光学分割することにより、下表３４に示す通り、標題化合物の２つのエナンチオマーを得た。

[0882] [表34]

実施例番号 (化合物番号)	機器分析データ	分析条件
２９６ (１－２９６)	MS (ESI) m ／z : 580.2/582. 3 [M-H] ⁺	カラム : CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相 : ヘキサン／エタノール／酢酸 (40 ／60／0.1) 流速 : 0.5ml/min 温度 : 25℃ 解析チャンネル : PDA267.0nm 保持時間 (分) : 9.749
２９７ (化合物 (１－２ ９６) のエナンチ オマー) (１－２９７)	MS (ESI) m ／z : 580.2/582. 2 [M-H] ⁺	カラム : CHIRALPAK IBN-3 (4.6×150mm) 移動相 : ヘキサン／エタノール／酢酸 (40 ／60／0.1) 流速 : 0.5ml/min 温度 : 25℃ 解析チャンネル : PDA267.0nm 保持時間 (分) : 12.633

[0883] 実施例 ２ ９ ８ ～ ３ ２ ３ :

対応する原料化合物を実施例 １ と同様に処理することにより、下表 ３ ５ － １ ～ 表 ３ ５ － ５ に記載の化合物を得た。

[0884]

[表35-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
298 (I-298)		MS (ESI) m/z: 542.1[M+H]]+
299 (I-299)		MS (ESI) m/z: 562.2[M+H]]+
300 (I-300)		MS (ESI) m/z: 578.3[M+H]]+
301 (I-301)		MS (ESI) m/z: 566.3/568 .3 [M+H]+
302 (I-302)		MS (ESI) m/z: 582.3/584 .3 [M+H]+

[0885]

[表35-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
303 (1-303)		MS(ESI) m/z: 572.3 [M+H]]+
304 (1-304)		MS(ESI) m/z: 586.3 [M+H]]+
305 (1-305)		MS(ESI) m/z: 588.3 [M+H]]+
306 (1-306)		MS(ESI) m/z: 584.3 [M-H]]-
307 (1-307)		MS(ESI) m/z: 580.2 [M+H]]+

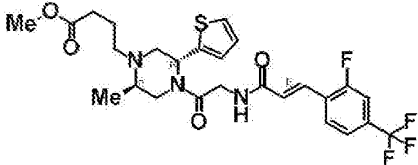
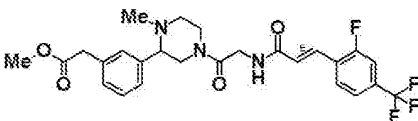
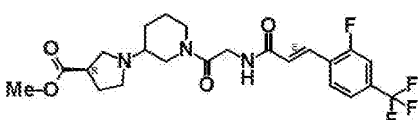
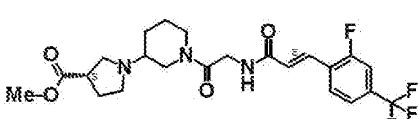
[0886]

[表35-3]

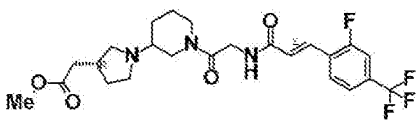
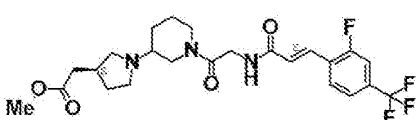
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
308 (I-308)		MS(ESI) m/z: 566.5[M+H]]+
309 (I-309)		MS(ESI) m/z: 550.3[M+H]]+
310 (I-310)		MS(ESI) m/z: 550.0[M+H]]+
311 (I-311)		MS(ESI) m/z: 584.3/586 .2 [M+H] ⁺
312 (I-312)		MS(ESI) m/z: 570.3/572 .2 [M+H] ⁺
313 (I-313)		MS(ESI) m/z: 582.3 [M+H]]+

[0887]

[表35-4]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
314 (I-314)		MS(ESI) m/z: 556.5[M+H]]+
315 (I-315)		MS(ESI) m/z: 522.2[M+H]]+
316 (I-316)		MS(ESI) m/z: 486.3[M+H]]+
317 (I-317)		MS(ESI) m/z: 486.3[M+H]]+

[0888] [表35-5]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
318 (I-318)		MS(ESI) m/z: 500.2[M+H]]+
319 (I-319)		MS(ESI) m/z: 500.2[M+H]]+

[0889] 実施例 320～323：

対応する原料化合物を実施例 83 と同様に処理することにより、下表 36 に記載の化合物を得た。実施例 320 は、実施例 83 の反応条件下で加水分解まで進行し、対応するカルボン酸を得た。

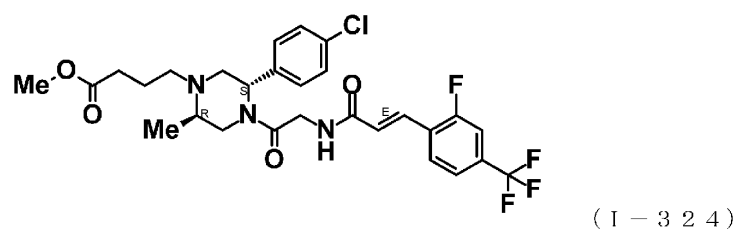
[0890] [表36]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
320 (I-320)		MS(ESI) m/z: 532.2[M+H]]+
321 (I-321)		MS(ESI) m/z: 564.3[M+H]]+
322 (I-322)		MS(ESI) m/z: 617.2[M+H]]+
323 (I-323)		MS(ESI) m/z: 508.2[M+H]]+

[0891] 実施例324：

メチル 4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタノエート (化合物 (I-324)) の製造

[0892] [化160]



[0893] (1) 参考例 109 にて製造した (2R, 5S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) スルホニルピペラジン (300 mg) の DMF (3.1 ml) 溶液に、2 - [[(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] 酢酸 (232 mg)、HATU (318 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.33 ml) を加え、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物に 2 - [[(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] 酢酸 (45 mg) および HATU (86 mg) を追加し、室温にて再度終夜撹拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 67 / 33 ~ 50 / 50)、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 ~ 0 / 100) で精製することにより、(E) - N - [2 - [(2S, 5R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) スルホニルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エナミド (339 mg; 収率 67%) を黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 669.2 / 671.2 [M+H]⁺

[0894] (2) 前記 (1) で得た (E) - N - [2 - [(2S, 5R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) スルホニルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エナミド (320 mg) のメタノール (3.2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (185 mg)、1 - ドデカンチオール (0.287 ml) を加え、混合物を室温にて 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 25 / 75 ~ 0

／100)で精製することにより、(E)-N-[2-[(2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エナミド(123mg; 収率53%)を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 484. 2 / 486. 2 [M+H]⁺

[0895] (3) 前記(2)で得た(E)-N-[2-[(2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エナミド(120mg)のDMF(0.62ml)溶液に、炭酸カリウム(103mg)、ヨウ化ナトリウム(38mg)および4-ブロモ酪酸メチル(48μL)を加え、混合物を85℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=75/25~40/60)で精製することにより、標題化合物(110mg; 収率76%)を無色粘性油状物として得た。

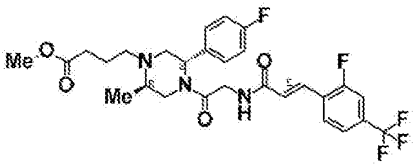
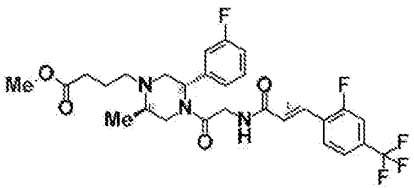
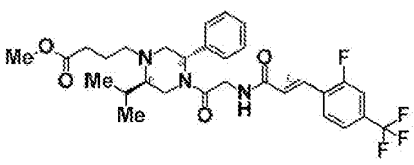
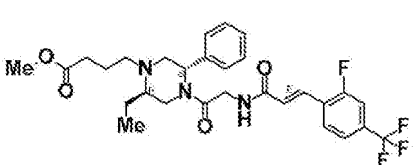
MS (ESI) m/z : 584. 2 / 586. 2 [M+H]⁺

[0896] 実施例325~328:

対応する原料化合物を実施例324と同様に処理することにより、下表37に記載の化合物を得た。

[0897]

[表37]

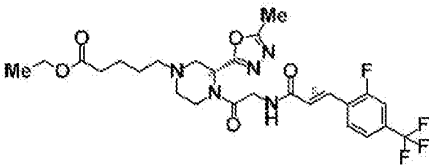
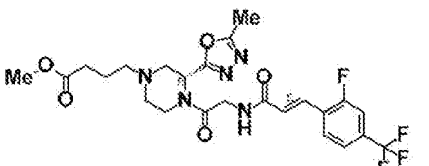
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
325 (1-325)		MS(ESI) m/z: 568.2[M+ H] ⁺
326 (1-326)		MS(ESI) m/z: 568.2[M+ H] ⁺
327 (1-327)		MS(ESI) m/z: 578.3[M+ H] ⁺
328 (1-328)		MS(ESI) m/z: 564.3[M+ H] ⁺

[0898] 実施例 3 2 9 ～ 3 3 0 :

対応する原料化合物を実施例 1 0 4 と同様に処理することにより、下表 3 8 に記載の化合物を得た。

[0899]

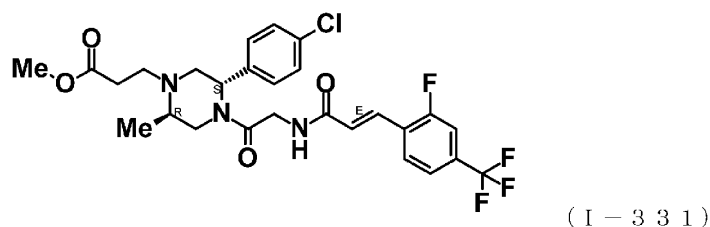
[表38]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
329 (I-329)		MS(ESI) m/z: 576.4[M+H] ⁺
330 (I-330)		MS(ESI) m/z: 542.6[M+H] ⁺

[0900] 実施例331:

メチル 4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[E]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート (化合物 (I-331)) の製造

[0901] [化161]



[0902] (E)-N-[2-[(2S, 5R)-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エナミド (160 mg) のジクロロメタン (1.6 ml) 溶液に、メチル 3-オキソプロパノエート (101 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.03 g) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナト

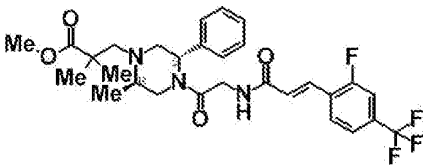
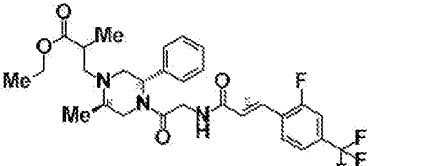
リウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～0／100）で精製することにより、標題化合物（141mg；収率75％）を無色粘性油状物として得た。

MS（ESI）m/z：570.2／572.1 [M+H]⁺

[0903] 実施例332～333：

対応する原料化合物を実施例331と同様に処理することにより、下表39に記載の化合物を得た。

[0904] [表39]

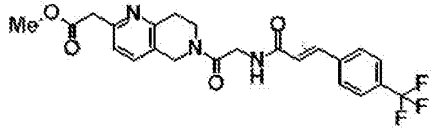
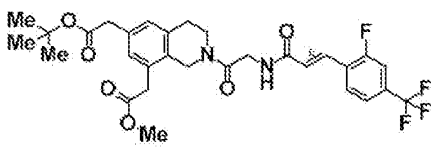
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
332 (1-332)		MS (ESI) m/z: 564.3 [M+H] ⁺
333 (1-333)		MS (ESI) m/z: 564.0 [M+H] ⁺

[0905] 実施例334～335：

対応する原料化合物を実施例109と同様に処理することにより、下表40に記載の化合物を得た。

[0906]

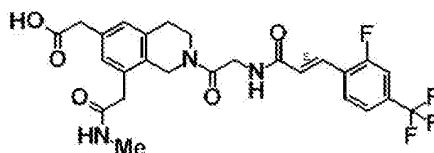
[表40]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
334 (I-334)		MS (ESI) m/z: 462.1 [M+H] ⁺
335 (I-335)		MS (ESI) m/z: 598.3 [M+H] ⁺

[0907] 実施例 336 :

対応する原料化合物を実施例 140 と同様に処理することにより、下表 41 に記載の化合物を得た。

[0908] [表41]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
336 (I-336)		MS (ESI) m/z: 536.1 [M+H] ⁺

[0909] 実施例 337 ～ 372 :

対応する原料化合物を実施例 200 と同様に処理することにより、下表 42-1 ～ 42-8 に記載の化合物を得た。

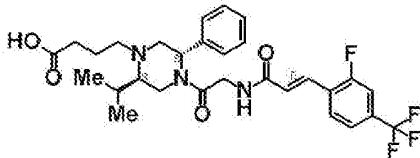
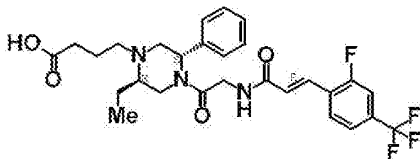
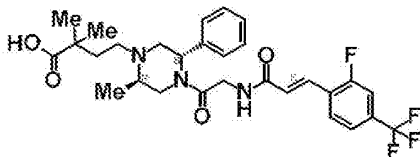
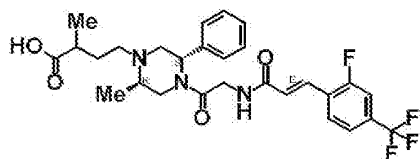
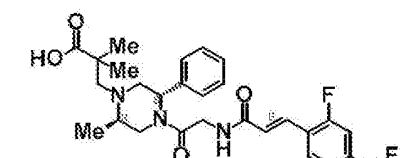
[0910]

[表42-1]

実施例番号	構造式	機器分析データ
337 (I-337)		MS(ESI) m/z: 568.3/57 0.2 [M-H] ⁻
338 (I-338)		MS(ESI) m/z: 562.3 [M- H] ⁻
339 (I-339)		MS(ESI) m/z: 564.2/55 6.2 [M-H] ⁻
340 (I-340)		MS(ESI) m/z: 552.3 [M- H] ⁻
341 (I-341)		MS(ESI) m/z: 548.2 [M+ H] ⁺

[0911]

[表42-2]

実施例番号	構造式	機器分析データ
342 (I-342)		MS(ESI) m/z: 562.3 [M-H] ⁻
343 (I-343)		MS(ESI) m/z: 548.2 [M-H] ⁻
344 (I-344)		MS(ESI) m/z: 564.3 [M+H] ⁺
345 (I-345)		MS(ESI) m/z: 550.5 [M+H] ⁺
346 (I-346)		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H] ⁻

[0912]

[表42-3]

実施例番号	構造式	機器分析データ
347 (1-347)		MS(ESI) m/z: 536.3 [M+H] ⁺
348 (1-348)		MS(ESI) m/z: 556.3 [M-H] ⁻
349 (1-349)		MS(ESI) m/z: 570.3 [M-H] ⁻
350 (1-350)		MS(ESI) m/z: 554.2 [M-H] ⁻

[0913]

[表42-4]

実施例番号	構造式	機器分析データ
351 (I-351)		MS(ESI) m/z: 570.3 [M-H] ⁻
352 (I-352)		MS(ESI) m/z: 536.3 [M+H] ⁺
353 (I-353)		MS(ESI) m/z: 536.3 [M+H] ⁺
354 (I-354)		MS(ESI) m/z: 568.3/570.2 [M-H] ⁻

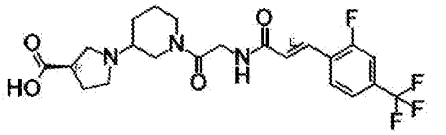
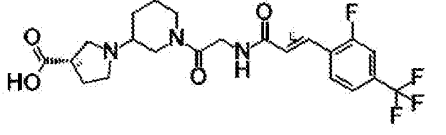
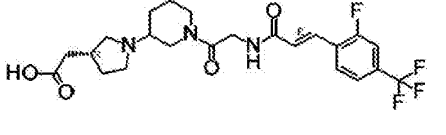
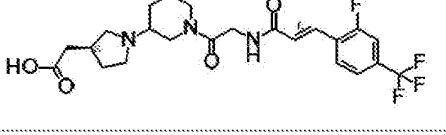
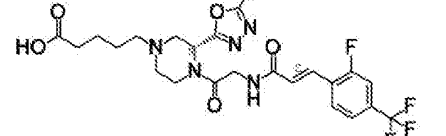
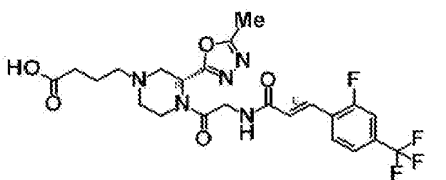
[0914]

[表42-5]

実施例番号	構造式	機器分析データ
355 (I-355)		MS(ESI) m/z: 554.2/556.3 [M-H] ⁻
356 (I-356)		MS(ESI) m/z: 566.4 [M-H] ⁻
357 (I-357)		MS(ESI) m/z: 542.2 [M+H] ⁺
358 (I-358)		MS(ESI) m/z: 608.2 [M+H] ⁺

[0915]

[表42-6]

実施例番号	構造式	機器分析データ
359 (I-359)		MS(ESI) m/z: 472.2[M+ H] ⁺
360 (I-360)		MS(ESI) m/z: 472.2[M+ H] ⁺
361 (I-361)		MS(ESI) m/z: 486.2[M+ H] ⁺
362 (I-362)		MS(ESI) m/z: 486.2[M+ H] ⁺
363 (I-363)		MS(ESI) m/z: 540.2[M- H] ⁻
364 (I-364)		MS(ESI) m/z: 526.2[M- H] ⁻

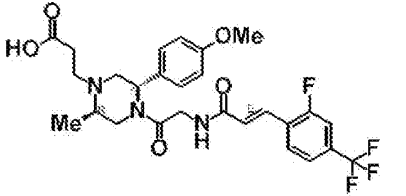
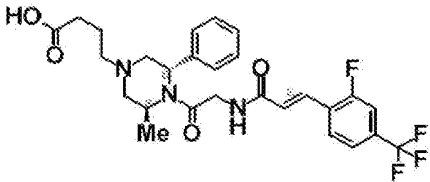
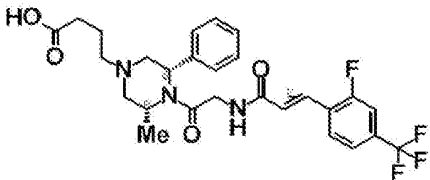
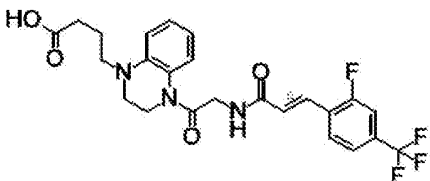
[0916]

[表42-7]

実施例番号	構造式	機器分析データ
365 (I-365)		MS(ESI) m/z: 529.3 [M+H] ⁺
366 (I-366)		MS(ESI) m/z: 550.2/552.2 [M-H] ⁻
367 (I-367)		MS(ESI) m/z: 536.2/538.2 [M-H] ⁻
368 (I-368)		MS(ESI) m/z: 564.4 [M-H] ⁻

[0917]

[表42-8]

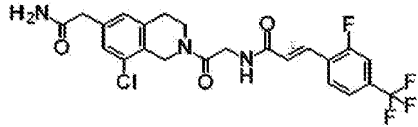
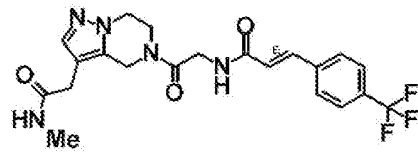
実施例番号	構造式	機器分析データ
369 (1-369)		MS(ESI) m/z: 552.4 [M-H] ⁻
370 (1-370)		MS(ESI) m/z: 536.2 [M+H] ⁺
371 (1-371)		MS(ESI) m/z: 536.2 [M+H] ⁺
372 (1-372)		MS(ESI) m/z: 492.2 [M+H] ⁺

[0918] 実施例373～374：

対応する原料化合物を実施例273と同様に処理することにより、下表43に記載の化合物を得た。

[0919]

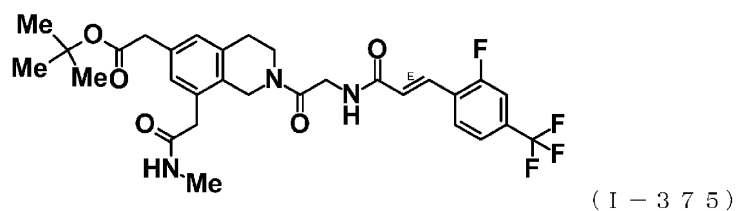
[表43]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
373 (I-373)		MS(ESI) m/z: 498.1/5 00.1[M+H] ⁺
374 (I-374)		MS(ESI) m/z: 450.2 [M+H] ⁺

[0920] 実施例375:

tert-ブチル 2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (化合物(I-375)) の製造

[0921] [化162]



[0922] 実施例335にて製造したtert-ブチル 2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-8-(メトキシカルボニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アセテート (40mg) を9.8mol/lのメチルアミン/メタノール溶液(5ml)に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を逆相HPL

C (10 mmol / l) の炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 50 / 50 ~ 20 / 80) にて精製することにより、標題化合物 (30 mg ; 収率 75 %) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 592.4 [M+H]

[0923] 実施例 376 ~ 377 :

対応する原料化合物を実施例 375 と同様に処理することにより、下表 4 に記載の化合物を得た。

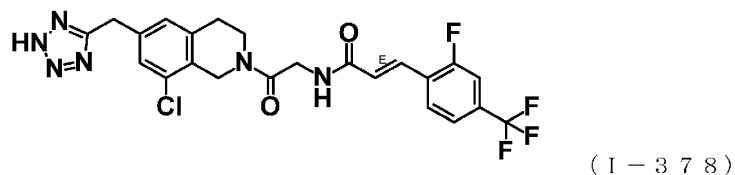
[0924] [表44]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
376 (I-376)		MS(ESI) m/z: 485.1 [M+H] ⁺
377 (I-377)		MS(ESI) m/z: 461.2 [M+H] ⁺

[0925] 実施例 378 :

(E) - N - [2 - [8 - クロロ - 6 - (1, 2, 3, 4, 4 - テトラアザシクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 5 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド (化合物 (I - 378)) の製造

[0926] [化163]



[0927] (1) 実施例 373 にて製造した (E)-N-[2-[6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (77 mg)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート) (33 mg)、酢酸パラジウム (10.5 mg) をアセトニトリル (8 ml) に加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えた後、反応液を減圧留去した。得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 60/40 ~ 30/70) にて精製することにより、(E)-N-[2-[8-クロロ-6-(シアノメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (16 mg; 収率 22%) を薄黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 480.1 / 482.1 [M+H]⁺

[0928] (2) 前記 (1) で得た (E)-N-[2-[8-クロロ-6-(シアノメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (14 mg)、アジドトリメチルシラン (0.011 ml)、ジブチルスズオキシド (2.1 mg) を順次、トルエン (1 ml) に加え、外温 100℃ にて 4 時間攪拌した。反応溶液にアジドトリメチルシラン (0.023 ml)、およびジブチルスズオキシド (2 mg) を追加し、外温 100℃ にて 2 時間攪拌した。反応溶液にさらにアジドトリメチルシラン (0.023 ml)、およびジブチルスズオキシド (2 mg) を追加し、外温 100℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去後、メタノールを加え、溶媒を減圧留去し得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) にて精製することにより、標題化合物 (10 mg; 収率 66%) を薄黄色ア

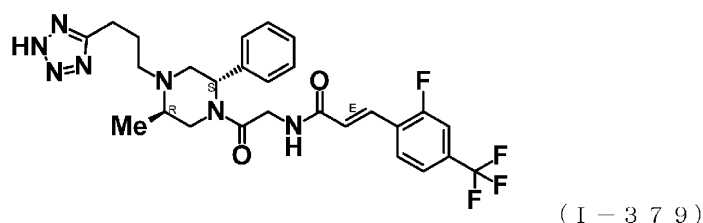
モルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 523.1 / 525.2 $[M+H]^+$

[0929] 実施例 379:

(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-[(2S, 5R)-4-[3-(1, 2, 3, 4, 4-テトラアザシクロペンタ-2, 4-ジエン-5-イル)プロピル]-5-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]プロプ-2-エンアミド (化合物 (I-379)) の製造

[0930] [化164]



[0931] (1) 実施例 322 にて製造した (E)-N-[2-[(5R)-4-(3-シアノプロピル)-5-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド (77 mg)、アジドトリメチルシラン (0.045 ml)、およびジブチルスズオキシド (8 mg) を順次、トルエン (1 ml) に加え、外温 100℃ にて 4 時間攪拌した。反応溶液にアジドトリメチルシラン (0.045 ml) を追加し、外温 100℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を添加してクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて減圧留去し、得られた残渣を逆相 HPLC (10 mmol/l の炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) により精製することにより、標題化合物 (35 mg; 収率 60%) を薄黄色アモルファスとして得た。

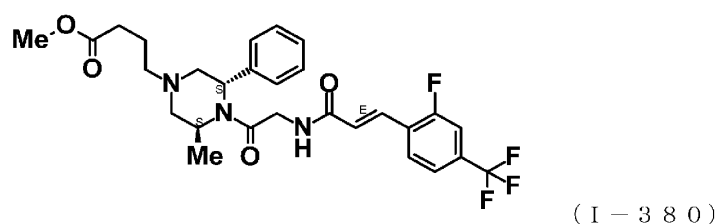
MS (ESI) m/z : 560.3 $[M+H]^+$

[0932] 実施例 380:

メチル 4-[(3S, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオ

ロー４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エノイル］アミノ
 ］アセチル］－３－メチル－５－フェニルピペラジン－１－イル］ブタノエ
 ート（化合物（１－３８０））の製造

[0933] [化165]



[0934] (1) N-ベンジルオキシカルボニルグリシン（１．０８ｇ）のTHF溶液にDMF（０．０８ｍｌ）を添加した。反応液に塩化オキサリル（０．４８ｍｌ）を徐々に添加して室温で１５分攪拌することにより、酸塩化物溶液を調製した。参考例１１４にて製造した（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－１－（４－ニトロフェニル）スルホニル－５－フェニルピペラジン（２００ｍｇ）のTHF溶液に、ピリジン（０．２ｍｌ）、および調製した前記酸塩化物溶液（１．２７ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、混合物を室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を１Ｎ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４０／６０～３０／７０）にて精製することにより、ベンジル N-〔２－〔（２Ｓ，６Ｓ）－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニル－６－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキシエチル］カルバメート（２９９ｍｇ；収率９２％）を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 553.3 [M+H]⁺

[0935] (2) 前記(1)で得たベンジル N-〔２－〔（２Ｓ，６Ｓ）－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）スルホニル－６－フェニルピペラジン－１－イル］－２－オキシエチル］カルバメート（２９９ｍｇ）のメタノール（３ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（３８３ｍｇ）、チオグリコール酸（０．０９４ｍｌ）を加え、混合物を６０℃にて３０分間攪拌した。反応混合物を放

冷したのち減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層をクロロホルムで再度抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にDMF (0.62 ml) を添加した後、炭酸カリウム (95 mg)、ヨウ化ナトリウム (86 mg) および4-ブromo酪酸メチル (97 μ L) を加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルと食塩水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=55/45~30/70) で精製することにより、メチル 4-[(3S, 5S)-3-メチル-5-フェニル-4-[2-(ベンジルオキシアミノ)アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタノエート (170.6 mg; 収率60%) を無色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 468.3 [M+H]⁺

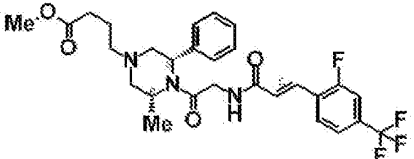
[0936] (3) 前記(2)で得たメチル 4-[(3S, 5S)-3-メチル-5-フェニル-4-[2-(ベンジルオキシアミノ)アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタノエート (170 mg) のメタノール (2 ml) 溶液に、パラジウム-炭素 (23.8 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応液にパラジウム-炭素 (23.8 mg) を再度加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。残渣に2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]酢酸 (78 mg)、HOBt (52 mg) およびWSC塩酸塩 (75 mg) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、分液した。有機層を食塩水で洗浄し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー2回精製することにより (1回目: 酸性シリカ、溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50~30/70~0/100、2回目: NHシリカ、溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40~40/60)、標題化合物 (135.5 mg; 収率81%) を薄黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 536.2 [M+H]⁺

[0937] 実施例 381 :

対応する原料化合物を実施例 380 と同様に処理することにより、下表 4
5 に記載の化合物を得た。

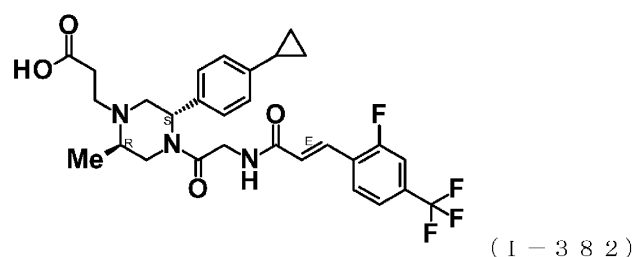
[0938] [表45]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
381 (1-381)		MS(ESI) m/z: 550.3[M +H] ⁺

[0939] 実施例 382 :

3-[(2R, 5S)-5-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-
[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]
プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-
イル]プロパン酸 (化合物 (1-382)) の製造

[0940] [化166]



[0941] 実施例 339 にて製造した 4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェ
ニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロ
メチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチ
ルピペラジン-1-イル]プロパン酸 (40 mg) の 1, 4-ジオキサン (0.36 ml) 溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',
6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-
ビフェニル)] パラジウム (II) (2.6 mg)、リン酸三カリウム

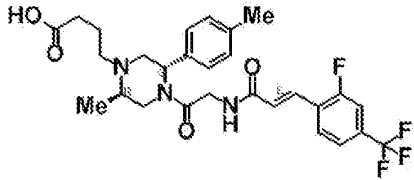
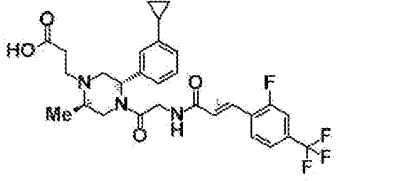
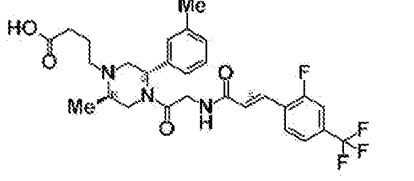
(46 mg)、水(0.145 ml)およびシクロプロピルボロン酸(12.4 mg)を加え、窒素雰囲気下、混合物を120℃で2時間攪拌した。反応液にクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(2.6 mg)、リン酸三カリウム(46 mg)、およびシクロプロピルボロン酸(12.4 mg)を添加して125℃で6時間攪拌した。さらにクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(2.6 mg)、リン酸三カリウム(46 mg)、およびシクロプロピルボロン酸(12.4 mg)を添加して125℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水とクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液を0.5 mol/lの塩酸でpHを7に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=99/1~90/10)にて精製することにより、標題化合物(14.5 mg; 収率36%)を無色アモルファスとして得た。MS(ESI) m/z: 560.3 [M-H]⁻

[0942] 実施例383~385:

対応する原料化合物を実施例382と同様に処理することにより、下表46に記載の化合物を得た。

[0943]

[表46]

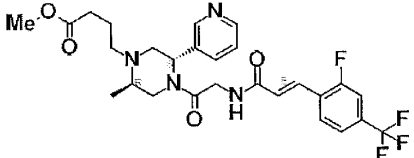
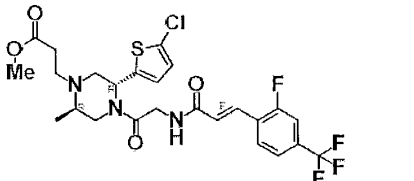
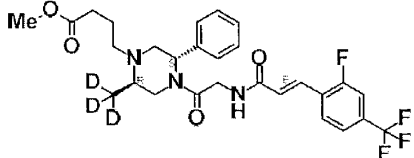
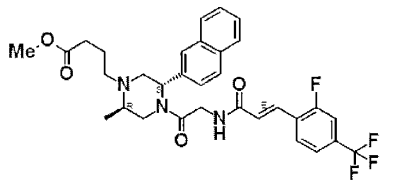
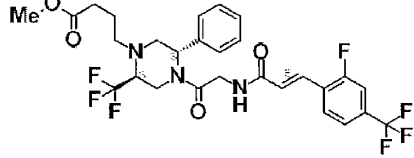
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
383 (1-383)		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H] ⁻
384 (1-384)		MS(ESI) m/z: 560.3 [M-H] ⁻
385 (1-385)		MS(ESI) m/z: 548.3 [M-H] ⁻

[0944] 実施例386～390：

対応する原料化合物を実施例1と同様に処理することにより、下表47に記載の化合物を得た。

[0945]

[表47]

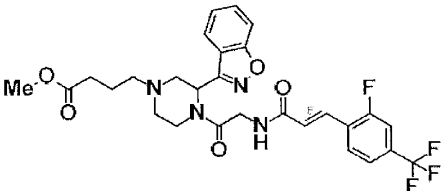
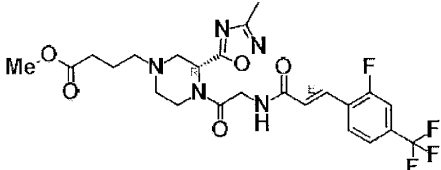
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
386 (1-386)		MS(ESI) m/z: 551.4 [M+H] ⁺
387 (1-387)		MS(ESI) m/z: 576.3/578.3 [M+H] ⁺
388 (1-388)		MS(ESI) m/z: 553.1 [M+H] ⁺
389 (1-389)		MS(ESI) m/z: 600.3 [M+H] ⁺
390 (1-390)		MS(ESI) m/z: 604.3 [M+H] ⁺

[0946] 実施例391～392：

対応する原料化合物を実施例83と同様に処理することにより、下表48に記載の化合物を得た。

[0947]

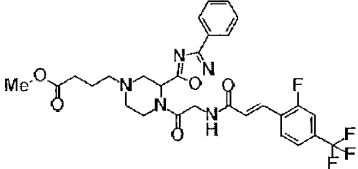
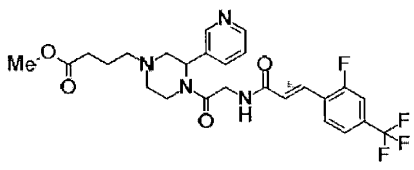
[表48]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
391 (I-391)		MS (ESI) m/z: 577.3 [M+H] ⁺
392 (I-392)		MS (ESI) m/z: 542.3 [M+H] ⁺

[0948] 実施例393～394：

対応する原料化合物を実施例104と同様に処理することにより、下表49に記載の化合物を得た。

[0949] [表49]

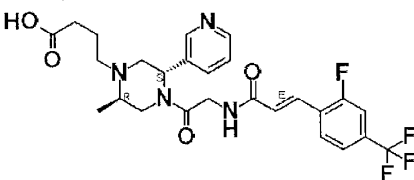
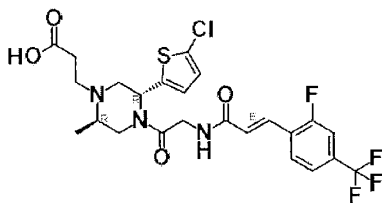
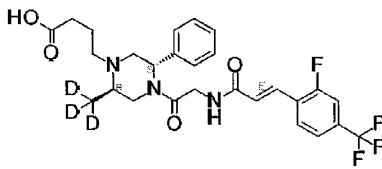
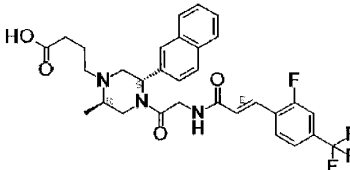
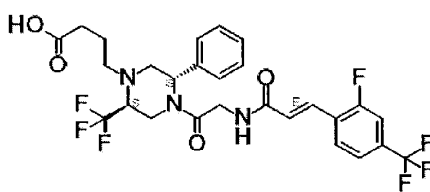
実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
393 (I-393)		MS (ESI) m/z: 604.3 [M+H] ⁺
394 (I-394)		MS (ESI) m/z: 537.3 [M+H] ⁺

[0950] 実施例395～403：

対応する原料化合物を実施例200と同様に処理することにより、下表50-1～50-2に記載の化合物を得た。

[0951]

[表50-1]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
395 (1-395)		MS (ESI) m/z: 537.3 [M+H] ⁺
396 (1-396)		MS (ESI) m/z: 562.2/564.2 [M+H] ⁺
397 (1-397)		MS (ESI) m/z: 539.4 [M-H] ⁻
398 (1-398)		MS (ESI) m/z: 584.3 [M-H] ⁻
399 (1-399)		MS (ESI) m/z: 590.3 [M+H] ⁺

[0952]

[表50-2]

実施例番号 (化合物番号)	構造式	機器分析データ
400 (I-400)		MS (ESI) m/z: 561.3 [M-H] ⁻
401 (I-401)		MS (ESI) m/z: 528.3 [M+H] ⁺
402 (I-402)		MS (ESI) m/z: 590.2 [M+H] ⁺
403 (I-403)		MS (ESI) m/z: 523.2 [M+H] ⁺

[0953] 試験例 1 :

h B O A T 1 阻害試験

[0954] <実験方法>

ウェル底面にシンチレーターを含む固相放射能測定用 96 穴プレートに、ジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解した試験化合物を、1 穴あたり 0.5 μ l ずつ加えた (DMSO の終濃度 0.5%)。対照用として DMSO のみを、B O A T 1 非特異的な取り込み量測定用として N-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (終濃度 10 μ M) を含む DMSO を、同じく 1 穴あたり 0.5 μ l ずつ添加した。緩衝液 (96 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1.8 mM 塩化カルシウム

ム、1 mM塩化マグネシウム、0.01%ウシ血清アルブミン、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸を含む緩衝液、pH 7.0)で懸濁したヒトBOAT1安定発現CHO細胞を75000個/穴となるように90 μ l加えた。常温で30分以上静置した後、フェニルアラニン取り込み実験に供した。L-フェニルアラニンと[3,4,5-³H]-L-フェニルアラニンを含む緩衝液を1穴あたり10 μ lずつ加え(フェニルアラニンの終濃度0.25 mM)、常温におけるプレート底面の放射活性をシンチレーションカウンターで経時的に測定し、100-200分後の放射活性値を解析した。結果は、対照の取り込みからBOAT1非特異的な取り込みを差し引いた値を100%とし、各試験化合物がそれを50%阻害する濃度(IC₅₀値)を、ロジスティックモデルによる非線形回帰によって求めた。

[0955] 結果を、下表51-1～表51-8に示す。

[0956]

[表51-1]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-4	50
I-11	81
I-12	89
I-13	123
I-26	332
I-40	996
I-42	225
I-43	709
I-49	134
I-61	1673
I-62	463
I-118	42
I-140	436
I-141	34
I-142	241
I-143	151
I-144	65
I-145	86
I-146	67
I-147	100
I-148	207
I-149	132
I-150	182
I-151	57
I-152	96
I-153	146
I-154	95
I-155	84
I-156	251
I-157	102
I-158	83

[0957]

[表51-2]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-159	171
I-160	156
I-161	259
I-162	141
I-163	223
I-164	386
I-165	60
I-166	192
I-167	106
I-168	447
I-169	381
I-170	240
I-171	91
I-172	155
I-173	477
I-174	149
I-175	111
I-176	243
I-177	171
I-178	92
I-179	872
I-180	122
I-181	138
I-182	85
I-183	46
I-184	127
I-185	168
I-186	76
I-187	59
I-188	115
I-189	424

[0958]

[表51-3]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-190	102
I-191	104
I-192	397
I-193	459
I-194	74
I-195	186
I-196	154
I-197	2397
I-199	370
I-200	192
I-201	54
I-202	149
I-203	56
I-204	246
I-205	99
I-206	279
I-207	579
I-208	224
I-209	70
I-210	59
I-211	263
I-212	496
I-213	156
I-214	91
I-215	165
I-216	358
I-217	202
I-218	71
I-219	256
I-220	100

[0959]

[表51-4]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-221	71
I-222	107
I-223	86
I-224	110
I-225	295
I-226	101
I-227	667
I-228	462
I-229	152
I-230	124
I-231	234
I-232	30
I-233	609
I-234	50
I-235	289
I-236	94
I-237	199
I-238	97
I-239	302
I-240	197
I-241	161
I-242	158
I-243	3703
I-244	613
I-245	45
I-246	44
I-247	2479
I-248	147
I-249	96
I-250	506
I-251	366

[0960]

[表51-5]

化合物番号	hBDAT1 IC ₅₀ [nM]
1-254	97
1-255	706
1-256	48
1-257	108
1-258	1327
1-259	140
1-260	638
1-261	30
1-262	125
1-263	18
1-273	22
1-274	34
1-275	78
1-276	17
1-277	30
1-278	40
1-279	21
1-280	19
1-281	7
1-282	700
1-283	256
1-284	25
1-286	303
1-287	178
1-288	152
1-289	87
1-290	119
1-292	1203
1-293	39
1-294	266
1-295	51
1-296	747
1-297	37

[0961]

[表51-6]

化合物番号	hBoAT1 IC50[μM]
I-320	352
I-336	681
I-337	31
I-338	54
I-339	33
I-340	62
I-341	1682
I-342	338
I-343	91
I-344	122
I-345	1776
I-346	1043
I-347	2687
I-348	45
I-349	93
I-350	184
I-351	75
I-352	3262
I-353	400
I-354	74
I-355	42
I-356	97
I-357	197
I-358	223
I-359	1111
I-360	2862
I-361	879
I-362	1405
I-363	1074
I-364	1141
I-365	69
I-366	43

[0962]

[表51-7]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-367	36
I-368	145
I-369	164
I-370	143
I-371	3384
I-372	2005
I-374	54
I-376	77
I-377	48
I-378	232
I-379	2524
I-382	63
I-383	84
I-384	31
I-385	70

[0963] [表51-8]

化合物番号	hBOAT1 IC ₅₀ [nM]
I-395	636
I-396	71
I-397	75
I-398	42
I-399	2886
I-400	292
I-401	2897
I-402	235
I-403	1721

[0964] 試験例 2 :

hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) チャネル阻害活性の評価

[0965] <実験方法>

本発明化合物のhERGチャネル阻害作用を、ヒト急速活性型遅延整流カリウム電流（IKr）に關与するhERGチャネルを強制発現させたCHO細胞（B' SYSGmbH社）を用い、オートパッチクランプシステム（SyncroPatch384PE）を用いたホールセルパッチクランプ法により測定した。

（溶液調製）

測定に使用する細胞外液、細胞内液を以下の通り調製した。

細胞外液：140mM NaCl, 4mM KCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 10mM HEPES, 5mM D-Glucose (NaOHでpH 7.4に調整), MilliQwater, フィルター滅菌処理 (0.1 μm)

細胞内液：120mM KF, 20mM KCl, 10mM EGTA, 10mM HEPES (KOHでpH 7.2に調整), MilliQwater, フィルター滅菌処理 (0.1 μm)

被験物質溶液：10mM DMSO溶液を、測定外液／DMSO含測定外液で段階希釈し、IC₅₀算出に必要な各濃度の被験化合物溶液を調製（最終DMSO濃度0.3～0.4%）し、室温で適用した。

（電流値測定およびデータ解析）

オートパッチクランプシステムに、細胞懸濁液、細胞外液、細胞内液、および測定用プレート（NPC-384プレート）を設置し、ホールセルパッチクランプ法によるhERG電流測定を実施した。電圧プロトコールは、保持電位を-80mVとし、脱分極パルスの前に-90mV（100ms）、その後-80mV（100ms）の電圧をかけた。

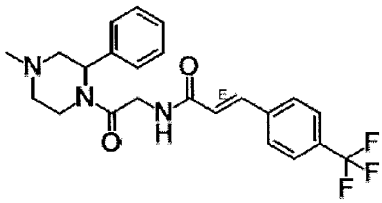
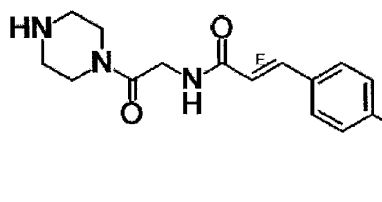
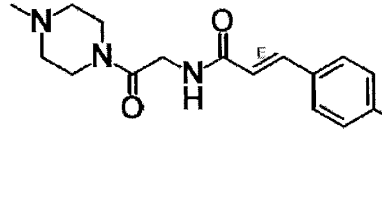
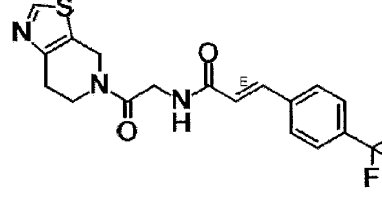
脱分極パルスは+40ms（500ms）、その後100msかけて-80mVに下げた（ramp phase）際に得られるhERG Peak電流値を測定した。プロトコールは5秒間隔で充て、各濃度5分間適用した。

データ解析には、SyncroPatchソフトウェア（Nanon社製）を使用した。各被験物質ごとに4濃度を漸増的に適用し、各適用濃度の最終3回の刺激で得られるhERG Peak電流値の平均値を評価データとした。また、適用前値に対する各被験物質の各濃度における電流の阻害率から、当該ソフトウェアを用いてヒルの式（Hill equation）によりIC₅₀値を算出した。

また、国際公開第2023/145804号に記載の実施例化合物を、比較例化合物1～4として用いて、同様の実験を行った。

[0966] 結果を、下表52-1～表52-4に示す。

[0967] [表52-1]

	構造式	hERG阻害 IC ₅₀ [μM]
比較例化合物 1		2.09
比較例化合物 2		8.72
比較例化合物 3		3.63
比較例化合物 4		5.96

[0968] [表52-2]

化合物番号	hERG IC ₅₀ [μM]
I-141	>30
I-143	>30
I-145	>30
I-146	29.89
I-147	>30
I-148	>30
I-149	>30
I-150	24.91
I-151	>30
I-153	>30
I-154	22.09
I-157	>30
I-158	>30
I-159	28.91
I-162	>30
I-166	>30
I-171	>30
I-172	>30
I-173	>30
I-174	>30
I-176	>30
I-178	>30
I-180	>30
I-182	>30
I-183	>30
I-184	>30
I-185	>30
I-186	>30
I-187	>30
I-190	>30
I-191	>30
I-194	>30
I-195	>30
I-196	>30
I-197	>30
I-198	>30
I-199	>30
I-201	>30

[0969]

[表52-3]

化合物番号	hERG IC ₅₀ [μM]
I-202	>30
I-204	>30
I-205	>30
I-209	>30
I-210	>30
I-214	>30
I-215	>30
I-223	28.46
I-224	>30
I-225	26.21
I-226	>30
I-231	>30
I-232	19.28
I-233	>30
I-234	>30
I-235	>30
I-236	>30
I-237	>30
I-238	>30
I-239	>30
I-240	>30
I-241	>30
I-242	>30
I-243	>30
I-244	>30
I-248	>30
I-250	>30
I-252	>30
I-253	26.23
I-255	>30
I-257	29.56
I-261	>30
I-267	>30
I-271	16.39
I-286	>30
I-287	>30
I-288	>30
I-289	>30
I-290	>30

[0970]

[表52-4]

化合物番号	hERG IC ₅₀ [μM]
I-337	15.47
I-338	>30
I-339	>30
I-340	>30
I-341	>30
I-342	>30
I-343	>30
I-348	>30
I-349	>30
I-350	>30
I-351	>30
I-353	>30
I-354	22.02
I-355	>30
I-356	>30
I-363	>30
I-364	>30
I-367	23.89
I-368	>30
I-369	>30
I-383	15.25
I-384	15.82
I-385	20.96
I-395	>30
I-396	>30
I-397	>30
I-398	25.63
I-401	>30

[0971] 本発明で見出されたBOAT1阻害薬の生体における薬効は、例えば以下のようにして測定することができる。

[0972] 試験例3：

マウス尿中フェニルアラニン排泄評価試験

[0973] (1) 化合物ならびにフェニルアラニン投与液の調製

被験化合物を秤量し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(Sigma-Aldrich)、生理食塩水溶液(腹腔内投与時)または水(経口投与時)200 μ lを添加後、ミキサーミル(Retsch)を用いて粉碎して懸濁させ、至適濃度に調製する。その後、超音波破碎機(Nihonseiki)にて10分間超音波処理を行う。投与液は被験化合物投与当日に調製した。L-フェニルアラニン(Sigma-Aldrich)を生理食塩水(大塚生食注、大塚製薬工場)に超音波処理を行い溶解させ、25mg/mlに調製する。投与液はフェニルアラニン投与当日に調製する。

[0974] (2) 化合物の投与と尿サンプルの回収

体重20g~30g(8~11週齢)の雄性C57BL/6J(日本チャールス・リバー株式会社)を被験動物として用いる。試験2日前までPCケージで群飼育とし、試験2日前に動物の一般状態に異常がないことを確認し、体重を測定した被験動物をマウス用ステンレス代謝ケージ(株式会社シナノ製作所)で単飼育し、水道水および飼料を自由摂取とする。被験化合物投与当日の朝に動物の体重を測定し、群分けプログラムGPR3 ver.3.0.2を用いて、シミュレーション法により試験日の体重および試験2日前からの体重変化量が群間で均質となるように割り付けを行う。被験化合物を腹腔内あるいは経口投与し、清浄な代謝ケージに収容する。被験化合物の投与30分後に、フェニルアラニンを500mg/20ml/kgにて腹腔内投与する。被験化合物投与4時間あるいは6時間あるいは24時間後の尿を回収し、尿重量を測定する。なお、投与4時間ならびに6時間後の尿を回収する際には、マウスを保定し、膀胱内の尿を排尿させる。遠心処理にて混入物

と尿を分離し、上清を採取した。尿検査紙ライフスティックス (Siemens Healthcare Diagnostics) を用いて、ブドウ糖、潜血、白血球の測定を行う。採取した尿は -20°C 以下で保存し、フェニルアラニン濃度測定に供する。

[0975] (3) LC-MS/MSによる尿中フェニルアラニンの測定

尿サンプル $10\mu\text{l}$ に、 $190\mu\text{l}$ のIS溶液 (d5-フェニルアラニンを $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度でアセトニトリル/メタノール=7/3に溶解したもの) を添加し混和後、遠心した上清 $3\mu\text{l}$ をLC-MS/MSで解析する。Calibration standardとして、生理食塩水 $10\mu\text{l}$ にIS溶液を含む標準溶液 $10\mu\text{l}$ およびIS溶液 $180\mu\text{l}$ を添加し混和後、遠心した上清 $3\mu\text{l}$ をLC-MS/MSで以下の条件にて解析する。

<測定条件>

MS: Quattro Premier XE

LC: ACQUITY UPLC

カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 Column, $100\text{\AA}$, $1.8\mu\text{m}$, $2.1\text{mm}\times 100\text{mm}$

移動相A: 0.025%ヘptaフルオロ酪酸水溶液

移動相B: アセトニトリル

グラジエント (B%): 2-2-98-98-2 (0.00-0.50-3.50-4.25-5.00 min)

カラム温度: 50°C

流速: $0.40\text{ml}/\text{min}$

[0976] 表51-1~表51-8に示されるように、本発明の化合物(I)またはその塩は、BOAT1に対して優れた阻害活性を有することが確認された。

また、表52-1~表52-4に示されるように、本発明の化合物(I)またはその塩はいずれも、比較例化合物1~4と比較してhERG阻害活性が低減されているため、優れた安全性を有することも確認された。

[0977] 以上の結果から、本発明の化合物(I)またはその塩は、フェニルケトン

尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症における症状に対する予防および／または治療効果を発揮することが期待できる。

産業上の利用可能性

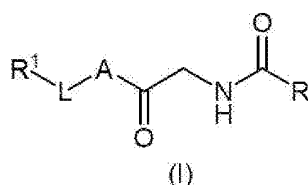
[0978] 本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩は、ＢＯＡＴ１に対して、優れた阻害活性を有するとともに、優れた安全性も有する（すなわち、毒性が低い）。したがって、それを含有する医薬組成物は、ＢＯＡＴ１阻害作用により症状を緩和させることができる疾患、具体的には、例えば、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（１－３型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症等のアミノ酸代謝異常症の治療、および／または予防のために使用することができる。これらアミノ酸代謝異常症は、非常に厳格な食事療法（アミノ酸制限食）が生涯続く等の長期の療養を必要とする指定難病であることから、本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容し得る塩は、安全且つ効果的な予防および／または治療剤を提供することができる。

[0979] 本出願は、日本国で２０２３年４月６日に出願された特願２０２３－０６２３６９および２０２３年７月２８日に出願された特願２０２３－１２３７２９を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

Rは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール-エテニル基を表し；

R¹は、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基を表し；

Lは、それぞれさらに置換されていてもよい、C₁₋₆アルキレン基、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₄シクロアルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される基を含む2価の有機基を表し；
ならびに

Aは、さらに置換されていてもよい2価の含窒素複素環基を表す。]
で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項2] 式 (I) における、

Rが、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-フェニルエテニル基であり；

R¹が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

L が、 $-NR^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、および3乃至14員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端にそれぞれ有していてもよく、かつ置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{6-10} アリーレン基、 C_{3-14} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、または3乃至14員の2価の非芳香族複素環基であり；および
A が、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化2]



（式中、**は、カルボニル基との結合部位を表し、***は、基Lとの結合部位を表し、および環A¹は、3乃至10員の単環、8乃至14員の縮合環、6乃至16員のスピロ環または6乃至14員の架橋環を表し、かつ、環構成原子として、窒素原子および炭素原子の他に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

（置換基群a）：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および C_{6-14} アリールオキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

C_{1-6} アルキルカルボニル基；

C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ジ C_{1-6} アルキルアミノ基；

トリ置換シリル基；

トリ置換シリルオキシ基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} 炭化水素環基；

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；ならびに

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基。

(置換基群b)：

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

オキソ基；

カルボキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基；

C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい1乃至2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1乃至3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基および非芳香族複素環基からなる群より選択される1個の置換基で置換されたスルファモイル基；ならびに
ペンタフルオロスルファニル基。

[請求項3]

式(1)における、

Rが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびペンタフルオロスルファニル基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい2-(E)-フェニルエチニル基であり；

R¹が、カルボキシ基、またはカルボキシ基と生物学的に等価な基であり；

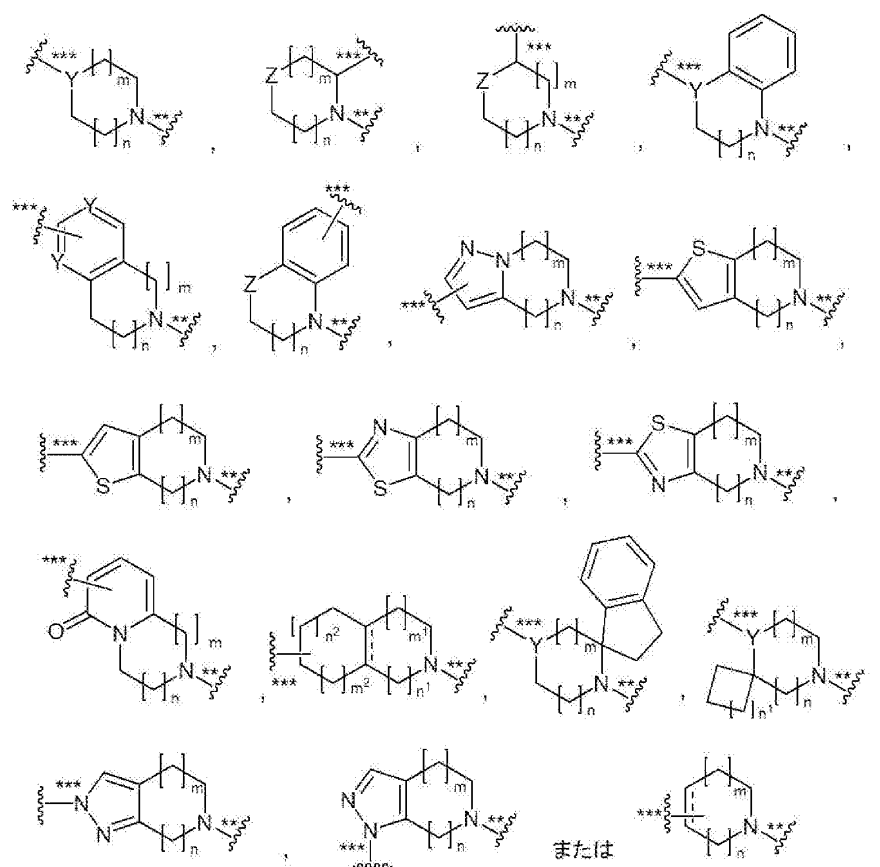
Lが、

-NR²-（ここで、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。）、-O-、-S-、-C(=O)-、C₆₋₁₀アリーレン基、C₃₋₁₀シクロアルキレン基、C₂₋₆アルキニレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレン基、
前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン基、

前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{2-4} アルキニレン基、または
 前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 乃至 8 員の 2 価の非芳香族複素環基
 であり；および

A が、前記置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化3]



(式中、波線は、上記化学式で表される基の結合部位を表し、

[化4]

=====

で示される結合は、単結合または二重結合を表し、Y は、それぞれ独

立して、窒素原子または C R^3 （ここで、 R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、 Z は、酸素原子、硫黄原子、 N R^4 または $\text{C R}^5 \text{R}^6$ （ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）を表し、 n は、0乃至2の整数を表し、 m は、0乃至2の整数を表し、 n^1 および n^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、0乃至2の整数を表し、 $**$ は、カルボニル基との結合部位を表し、および $***$ は、基 L との結合部位を表す。）

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項4]

式(1)における、

L が、

$-\text{N R}^2-$ （ここで、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）
、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 C_{3-10} シクロアルキレン基、および3乃至8員の2価の非芳香族複素環基からなる群より選択される1個以上の2価の基を内部または末端に有していてもよく、かつ前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、

前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン基、または

前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい3乃至8員の2価の非芳香族複素環基

である、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項5]

式(1)における、

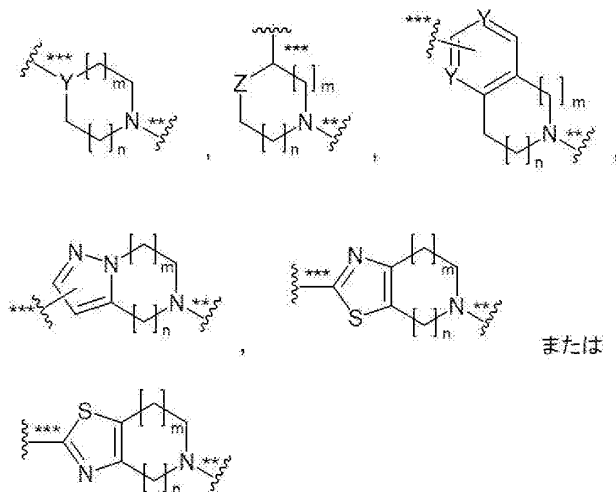
L が、前記置換基群 a から選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項6]

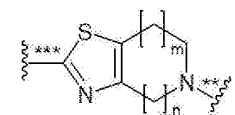
式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化5]



または



(式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

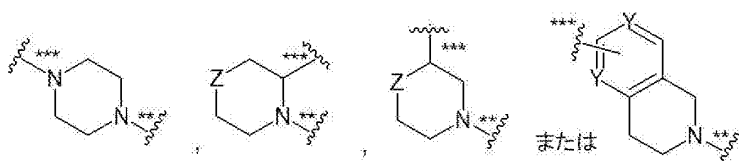
で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項7]

式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化6]



または

(式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。ただし、Zが、C^{R5} R⁶である場合は、さらに置換されていてもよい置換基は、前記置換基群aの置換基のうち、置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄炭化水素環基；置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい5乃至14員の芳香族複素環基；および置換基群bから選択される1乃至3個の置換

基で置換されていてもよい3乃至14員の非芳香族複素環基からなる群から選択される。)

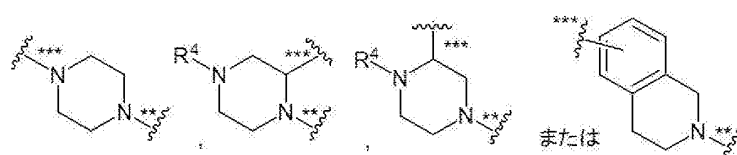
で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項8]

式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化7]



(式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

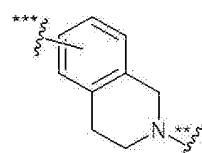
で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項9]

式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化8]



(式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

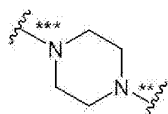
で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項10]

式(1)における、

Aが、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基でさらに置換されていてもよい、下式：

[化9]



(式中の各記号の定義は、前記と同義を示す。)

で表される2価の含窒素非芳香族複素環基である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項11]

式(1)における、

R¹が、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、または置換されていてもよいカルバモイル基である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項12]

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；

1-[7-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,8-ジヒドロ-5H-2,7-ナフチリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸；

3-[3-ブromo-5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]

ル] プロパン酸；

2- [[2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] オキシ] 酢酸；

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

(1R*, 2R*)-2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸；

2- [7-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2- [7- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 8-ジヒドロ-5H-2, 7-ナフチリジン-3-イル] 酢酸；

3- [3-ブロモ-5- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] プロパン酸；

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフル

オロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [[2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] アミノ] 酢酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [5-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-シアノ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- (2-フルオロ-4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4-

ー（トリフルオロメチル）フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ]
アセチル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル]
酢酸；

２－[[５－[２－[[（Ｅ）－３－[４－（トリフルオロメチル）
フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ] アセチル]－６，７－ジ
ヒドロ－４Ｈ－[１，３] チアゾロ[５，４－c] ピリジン－２－イル]
スルファニル] 酢酸；

２－[７－クロロ－２－[２－[[（Ｅ）－３－[４－（トリフルオ
ロメチル）フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ] アセチル]－
３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル] 酢酸；

２－[８－シアノ－２－[２－[[（Ｅ）－３－[２－フルオロ－４
－（トリフルオロメチル）フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ]
アセチル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル]
酢酸；

２－[５－クロロ－２－[２－[[（Ｅ）－３－[２－フルオロ－４
－（トリフルオロメチル）フェニル] プロプー２－エノイル] アミノ]
アセチル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル]
酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－[２－[６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－３，
４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－２－オキソエチル]
－３－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] プロプー２－エン
アミド；

２－[５－[２－[[（Ｅ）－３－[４－（トリフルオロメチル）フ
ェニル] プロプー２－エノイル] アミノ] アセチル]－６，７－ジヒ
ドロ－４Ｈ－[１，３] チアゾロ[４，５－c] ピリジン－２－イル]
酢酸；

（Ｅ）－Ｎ－[２－[６－[２－（メチルアミノ）－２－オキソエチ
ル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－２－オ

キソエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ
- 2 - エンアミド ;

4 - [4 - [2 - [[(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフル
オロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル]
- 3 - フェニルピペラジン - 1 - イル] ブタン酸およびその両エナン
チオマー ;

2 - [[1 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)
フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] - 2, 3 - ジ
ヒドロインドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸 ;

1 - [1 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フ
ェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン - 3
- イル] ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサ - 5 - カルボン酸 ;

2 - [[8 - フルオロ - 2 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル
] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル] オキシ] -
2 - メチルプロパン酸 ;

3 - [[8 - フルオロ - 2 - [2 - [[(E) - 3 - [4 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル
] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル] オキシ] -
2, 2 - ジメチルプロパン酸 ;

4 - [4 - [2 - [[(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフル
オロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル]
- 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] ブタン酸 ;

4 - [(3 S) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - [2 - [[(E)
- 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プ
ロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 1 - イル] ブ
タン酸 ;

4 - [3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - [2 - [[(E) - 3 - [

2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

3-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]メチル]シクロブタン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸；

4-[3-(3-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸およびその両エナンチオマー；

4-[(2R,5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-

イル] ブタン酸 ;

4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[2-[[
(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]
]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル
] ブタン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[
(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロ
プ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-
イル]ブタン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル
-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロ
プ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸
;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3
-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミ
ノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸 ;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-
3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]ア
ミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-
3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2
-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブ
タン酸 ;

4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-
3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-
2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]
ブタン酸 ;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-

3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項13]

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

3-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

N,N-ジメチル-3-[5-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]プロパンアミド；

2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(ペンタフルオロ-λ6-スルファニル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル

]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；
(1R*, 2R*)-2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]シクロプロパン-1-カルボン酸およびその両エナンチオマー；
2-[2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；
2-[7-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[2-[2-[[(E)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；
2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミ

ノ] アセチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル
] 酢酸;

2- [8-シアノ-2- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオ
ロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -
3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) - 3- (2-フルオロ-
4-ヨードフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -
3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) - 3- [2-フルオロ-4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ
] アセチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]
酢酸;

2- [7-クロロ-2- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオ
ロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -
3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [5-クロロ-2- [2- [[(E) - 3- [2-フルオロ-4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ
] アセチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]
酢酸;

2- [5- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フ
ェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] - 6, 7-ジヒ
ドロ-4H- [1, 3] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル
] 酢酸;

4- [(3S) - 4- [2- [[(E) - 3- [2-フルオロ-4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ]
アセチル] - 3-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

1- [1- [2- [[(E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フ
ェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペリジン-3

－イル] ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－カルボン酸；
4－[(3S)－3－(4－ブromoフェニル)－4－[2－[[(E)
)－3－[2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－イル] ブ
タン酸；
4－[3－(3－ブromoフェニル)－4－[2－[[(E)－3－[
2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－
エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－イル] ブタン酸；
4－[3－(4－クロロフェニル)－4－[2－[[(E)－3－[
2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－
エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－イル] ブタン酸；
3－[[3－(4－クロロフェニル)－4－[2－[[(E)－3－
[2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2
－エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－イル] メチル] シ
クロブタン－1－カルボン酸およびその両エナンチオマー；
4－[3－(4－クロロフェニル)－4－[2－[[(E)－3－[
2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－
エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－イル] ブタン酸およ
びその両エナンチオマー；
4－[(2R, 5S)－4－[2－[[(E)－3－[2－フルオロ
－4－(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－エノイル] ア
ミノ] アセチル]－2－メチル－5－フェニルピペラジーン－1－イル
] ブタン酸；
4－[(3S)－3－(4－シクロプロピルフェニル)－4－[2－
[[(E)－3－[2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル) フェ
ニル] プロプ－2－エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジーン－1－
イル] ブタン酸；
4－[3－(4－クロロ－3－フルオロフェニル)－4－[2－[[

(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
] プロプ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 1 - イル
] ブタン酸 ;

4 - [(2 R, 5 S) - 5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - [2 - [[
(E) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロ
プ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 -
イル] ブタン酸 ;

4 - [(2 R, 5 S) - 5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル
- 4 - [2 - [(E) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロ
プ - 2 - エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン - 1 - イル] ブタン酸
;

4 - [(2 R, 5 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(E) - 3
- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] アミ
ノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] ブタン酸 ;

3 - [(2 R, 5 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(E) -
3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エノイル] ア
ミノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸 ;

4 - [(2 R, 5 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(E) -
3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2
- エノイル] アミノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] ブ
タン酸 ;

4 - [(2 R, 5 S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - [(E)
- 3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ -
2 - エノイル] アミノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル]
ブタン酸 ;

3 - [(2 R, 5 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(E) -
3 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2
- エノイル] アミノ] アセチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] プ

ロパン酸；

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]

ブタン酸；

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]

び

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2, 2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項14]

2-[7-フルオロ-2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[2-[2-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]酢酸；

2-[2-[2-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]プロパン酸；

2-[2-[2-[2-[[[(E)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソ

キノリン-6-イル] 酢酸；

2-[5-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2-[8-フルオロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2-[8-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2-[7-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

2-[5-クロロ-2-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸；

4-[(3S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-3-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；

1-[1-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペリジン-3-イル]ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-カルボン酸；

4-[(3S)-3-(4-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[3-(3-ブロモフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[3-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(3S)-3-(4-シクロプロピルフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミ

ノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸；
4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸；
4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸；および
4-[(2R, 5S)-4-[2-[[[(E)-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチルブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項15]

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

3- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸;

N, N-ジメチル-3- [5- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-イル] プロパンアミド;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] プロパン酸;

2- [8-フルオロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル] 酢酸;

2- [8-クロロ-2- [2- [[(E) -3- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ]

] アセチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]
酢酸;

4-[(3R) - 3-(4-クロロフェニル) - 4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-イル] ブタン酸;

4-[(2R, 5S) - 4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] - 2-メチル-5-フェニルピペラジン-1-イル] ブタン酸;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E) - 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸;

3-[(2R, 5S)-5-(4-クロロフェニル)-4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸;

4-[(2R, 5S)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブタン酸;

4-[(2R, 5S)-2-エチル-4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル]アミノ]アセチル]-5-フェニルピペラジン-1-イル]ブタン酸; および

4-[(3S) - 3-(4-シクロプロピルフェニル) - 4-[2-[[(E) - 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エノイル] アミノ] アセチル] ピペラジン-1-

イル] ブタン酸

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

[請求項16] 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、BOAT1阻害剤。

[請求項17] 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項18] BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患の予防および／または治療のための、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項19] BOAT1阻害作用により症状を緩和させることができる疾患が、アミノ酸代謝異常症である、請求項18に記載の医薬組成物。

[請求項20] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、高チロシン血症（1－3型）、高メチオニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症またはイソ吉草酸血症である、請求項19に記載の医薬組成物。

[請求項21] アミノ酸代謝異常症が、フェニルケトン尿症である、請求項19に記載の医薬組成物。