

明 細 書

発明の名称：

新規 3, 5-二置換ピリジン及び 3, 5-二置換ピリダジン誘導体及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、オートタキシン阻害作用を有し、ヒトを含む哺乳動物におけるオートタキシンに起因する疾患の予防又は治療に有効な新規 3, 5-二置換ピリジン及び 3, 5-二置換ピリダジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] オートタキシン (autotaxin; 以下、ATXと記す場合もある) はヒト悪性黒色腫細胞株 A2058 の培養上清から単離され、細胞遊走促進因子として同定された。ATXは、分泌型のリゾホスホリパーゼ D (lysophospholipase D; 以下、lysoPLDと記す) 及び ENPP2 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2) とも呼ばれ、lysoPLD 活性の主体であり、リゾホスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine; LPC) を加水分解し多様な生理活性を有する脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid; 以下、LPAと記す) を産生する。

[0003] ATXにより産生されたLPAは、Gタンパク共役型受容体 (G protein-coupled receptor; GPCR) に結合して細胞内にシグナルを伝達し、様々な生理作用を示す。LPA受容体としては、LPA1からLPA6までの6種類のサブタイプが知られている。LPA受容体サブタイプは生体内の随所に分布するが、サブタイプによって局在組織が異なり、各種受容体サブタイプが組織によってそれぞれの生体機能に参与している。LPA受容体は二つのサブファミリーに分類される。LPA1から

LPA3は、endothelial differentiation gene (Edg) familyに分類される。LPA4からLPA6は、non-Edg family LPA receptorsであり、purinergic receptor familyに類する受容体である（非特許文献1及び2）。これらのLPA受容体を介して、LPAは生理学的（恒常性維持及び病態の双方に対して）に多岐にわたる生命現象に関わっている。

[0004] 一方、疾患との関係としては、ATXおよびLPA受容体を介した細胞内シグナル経路が種々の癌や様々な炎症疾患に関与することが明らかとなっている。具体的には、癌、腫瘍、新生物、悪性黒色腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、多型性神経膠芽腫、EBV陽性ホジキンリンパ腫、膠芽腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、前立腺上皮内腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍、濾胞性リンパ腫、肝臓腫瘍、腎細胞癌などの種々の癌、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症、糖尿病性腎症又はアテローム性動脈硬化などの種々の線維症、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NAASH、NAFLD、II型糖尿病関連の肥満、急性冠症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経因性疼痛、掻痒などの種々の炎症性疾患、緑内障などの眼疾患、前立腺肥大症などの泌尿器疾患などの様々な疾患と関連付けられる（非特許文献2～13）。

[0005] 更に、ATXおよびLPA受容体を介した細胞内シグナル経路が、各種の線維化疾患に関与することが明らかとなっている。

[0006] 前記疾患との関与に関し、肺線維化については、特発性肺線維症患者の肺胞洗浄液中でLPA濃度が上昇することおよびブレオマイシン誘発肺線維症モデルの肺組織中でATXの濃度が上昇することが示されている。さらにLPA1欠損マウスではブレオマイシン誘発肺線維症の進行と死亡が著しく抑制されていることが示されている（非特許文献14及び15）。

[0007] 肝線維化については、LPAが肝線維化において中心的な役割を担う肝星細胞の収縮および増殖を促進しアポトーシスを抑制すること、慢性C型肝炎

患者において肝線維化進展に伴って血清オートタキシン活性および血漿L P A量が亢進していることが示されている（非特許文献16～18）。

[0008] 腎線維化については、片側尿管結紮モデルにおいてL P Aの産生やL P A 1の発現が亢進し、L P A 1欠損マウスは線維化に抵抗性を示し、L P A受容体拮抗薬が線維化進行を抑制することが示されている（非特許文献19）。

[0009] 強皮症については、強皮症患者の皮膚においてA T Xの発現が亢進している。さらにブレオマイシン誘発強皮症モデルにおいて、皮膚のA T X発現が亢進し、A T X阻害剤が皮膚のI L - 6産生とC D 3陽性細胞浸潤を抑制し、皮膚硬化とヒドロキシプロリン産生を抑制することが示されている（非特許文献20）。

[0010] 泌尿器疾患の1つである前立腺肥大症における尿排出障害については、L P Aを単離したラット尿道へ作用させることにより尿道収縮を起こすことが示されている。さらにA T X阻害剤をラットに投与することにより尿道内圧を低下できることが示されている（非特許文献21）。

[0011] 緑内障については、正常眼圧緑内障、原発性開放隅角緑内障、続発開放隅角緑内障および落屑緑内障のそれぞれの患者の眼房水においてA T X濃度とL P A濃度が亢進しており、L P A濃度、A T X濃度およびL y s o P L D活性がそれぞれ眼内圧と正の相関関係にあることが示されている。さらにウサギ眼圧試験（D u t c h b e l t e d r a b b i t s）においてA T X阻害薬が眼内圧を低下させることが示されている（非特許文献22および23）。

[0012] 神経因性疼痛については、L P Aをマウスへ脊髄くも膜下腔内投与することにより痛覚過敏応答とアロディニアが惹起されることが示されている（非特許文献24）。さらにラット絞扼性神経損傷（C C I）モデルにおいてA T X阻害薬が鎮痛作用および抗アロディニア作用を示している（非特許文献25）。

[0013] C O P Dについては、タバコ煙曝露マウスC O P DモデルにおいてA T X

阻害薬が肺中CCL2、SSA3、TIMP1、SLC26A4、LCN2、MMP12の遺伝子発現を抑制した（特許文献6および7）。

- [0014] NASH、NAFLDなどの炎症性疾患については、肝硬変患者において血清ATX濃度が亢進し、さらに血清ATX濃度がChild-PughステージおよびMELDスコアと正相関関係にあることが示されている（非特許文献26）。またストレプトゾトシン（STZ）投与に高脂肪食負荷を組み合わせるマウスSTAM-NASHモデルにおいてATX阻害薬が抗炎症作用および肝細胞の風船状肥大抑制作用によりNASスコアの改善を示した。さらにコリン欠乏高脂肪食飼料（CDAHFD）を用いたマウスNASHモデルにおいてATX阻害薬が肝臓の線維化を抑制することが示されている（非特許文献27）。
- [0015] 関節リウマチについては、関節リウマチ患者の線維芽細胞様滑膜細胞（SFCC）においてATX濃度が亢進していることが示されている（非特許文献28）。さらにコラーゲン誘導関節炎モデルにおいて滑膜のATX濃度が亢進し（非特許文献5）、ATX阻害薬が関節の病理スコアを改善することが示されている（非特許文献29）。
- [0016] 変形性関節炎については、変形性関節炎患者の滑液においてATX濃度が亢進していることが示されている。さらにWestern Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）と滑液のATX濃度が正相関関係にあることが示されている（非特許文献30）。さらにモノヨードアセテート誘発変形性関節炎モデルにおいてATX阻害薬が疼痛を抑制することが示されている（非特許文献31）。
- [0017] ATX阻害剤として、脂質類似体（非特許文献32）、テトラヒドロカルボリン誘導体（特許文献1）、1H-インドール化合物（特許文献2）、ペペリジン又はペペラジン誘導体（特許文献3）、ピリダジン誘導体（特許文献4）、2-アミノ-ピリジン及び2-アミノ-ピリミジン誘導体（特許文献5）が知られている。これらは本発明化合物である3，5-二置換ピリジ

ン及び3, 5-二置換ピリダジン誘導体とは異なった構造を有している。

先行技術文献

特許文献

[0018] 特許文献1：国際特許公報WO2012/005227

特許文献2：国際特許公報WO2012/024620

特許文献3：国際特許公報WO2009/046841

特許文献4：国際特許公報WO2013/061297

特許文献5：国際特許公報WO2015/163435

特許文献6：国際特許公報WO2014/139882

特許文献7：国際特許公報WO2014/202458

非特許文献

[0019] 非特許文献1：Choiら, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50:157-186

非特許文献2：Houbenら, Cancer Metastasis Rev. 2011, 30(3-4):557-565

非特許文献3：Beneschら, FEBS Lett. 2014;588:2712-2727

非特許文献4：Inoueら, Mol Pain. 2008;4:6

非特許文献5：Nikitopoulouら, J Exp Med. 2012;209(5):925-933

非特許文献6：Siessら, Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(12):6931-6936

非特許文献7：Zhouら, Cell Metab. 2011;13(5):592-600

非特許文献8：Imら, Clinical Lipidology 2015;10(2):177-190

非特許文献9：Valdes-Rivesら, Mediators Inflamm. 2017;2017:9173090

- 非特許文献10: D´Souzaら, *Nutrients*. 2018; 10 (4) : E399
- 非特許文献11: Kremerら, *Hepatology* 2012; 56 (4) : 1391–1400
- 非特許文献12: Hegadeら, *Frontline Gastroenterol.* 2016; 7 (3) : 158–166
- 非特許文献13: Chuら, *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (10) : 17117–17122
- 非特許文献14: Tagerら, *Nat Med.* 2008; 14 (1) : 45–54
- 非特許文献15: Oikonomouら, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 47 (5) : 566–574
- 非特許文献16: Ikedaら, *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 248 (2) : 436–440
- 非特許文献17: Yanaseら, *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277 (1) : 72–78
- 非特許文献18: Ikedaら, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 285 (5) : G880–G886
- 非特許文献19: Pradereら, *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (12) : 3110–3118
- 非特許文献20: Castellinoら, *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (12) : 2964–2974
- 非特許文献21: Sagaら, *PLoS One* 2014; 9 (4) : e93230
- 非特許文献22: Honjoら, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59 (2) : 693–701
- 非特許文献23: Iyerら, *PLoS One.* 2012; 7 (8) : e4

2627

非特許文献24: Inoueら, Nat Med. 2004; 10 (7) : 712-718

非特許文献25: Kakiuchiら, Mol Pain. 2011; 7 : 33

非特許文献26: Pleli, PLoS One. 2014; 9 (7) : e103532

非特許文献27: Bain, J Pharmacol Exp Ther. 2017; 360 (1) : 1-13

非特許文献28: Kehlenら, Clin Exp Immunol. 2001; 123 (1) : 147-154

非特許文献29: Nikitopoulouら, PLoS One 2013 ; 8 (7) : e70941

非特許文献30: Mabeyら, Clin Chim Acta. 2015 ; 444 72-77

非特許文献31: Thirunavukkarasuら, Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25 (6) : 935-942

非特許文献32: Pengら, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17 : 1634-1640

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0020] 本発明はATX阻害作用に優れ、ATXが関与する疾患の予防又は治療に有用な化合物を提供することを課題とする。

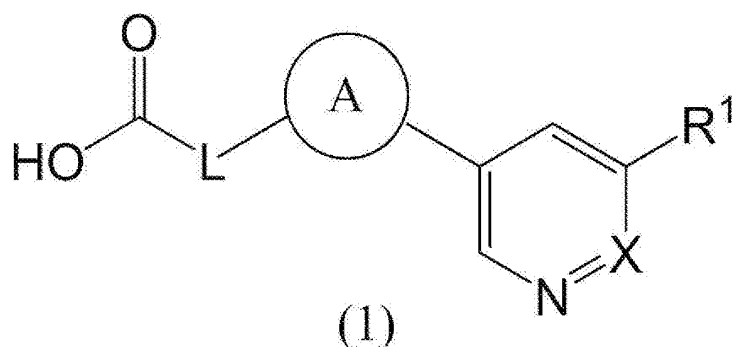
課題を解決するための手段

[0021] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、ATXを阻害する化合物を見出し、ATXが関与する疾患の予防又は治療薬を提供し得ることを見出して本発明を完成するに至った。

[0022] すなわち、本発明の要旨は、以下の〔１〕～〔２４〕に関するものであるが、これらに限定されるものではない。

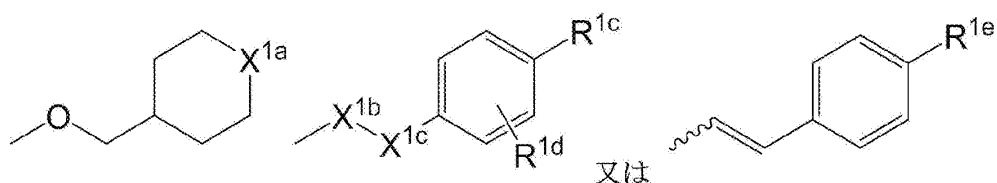
〔１〕 下記一般式（１）で表されるカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩（本明細書中、「化合物（１）」と略記する場合がある）。

[0023] [化１]



[0024] {式中、 R^1 は、

[0025] [化２]



[0026] [式中、 X^{1a} は、 $-C(R^{1a})_2-$ （式中、 R^{1a} は同一又は異なっているが、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示すか、又は R^{1a} は結合して１，１- $C_3\sim C_6$ シクロアルキレンを形成する）又は $-NR^{1b}-$ （式中、 R^{1b} は水素原子又は $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す）を示し、

X^{1b} 及び X^{1c} は、同一又は異なっており、それぞれ $-O-$ 又は $-CH_2-$ を示し（但し、 X^{1b} 及び X^{1c} が同時に $-O-$ を示す場合は無い）、

R^{1c} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルキルチオを示し、

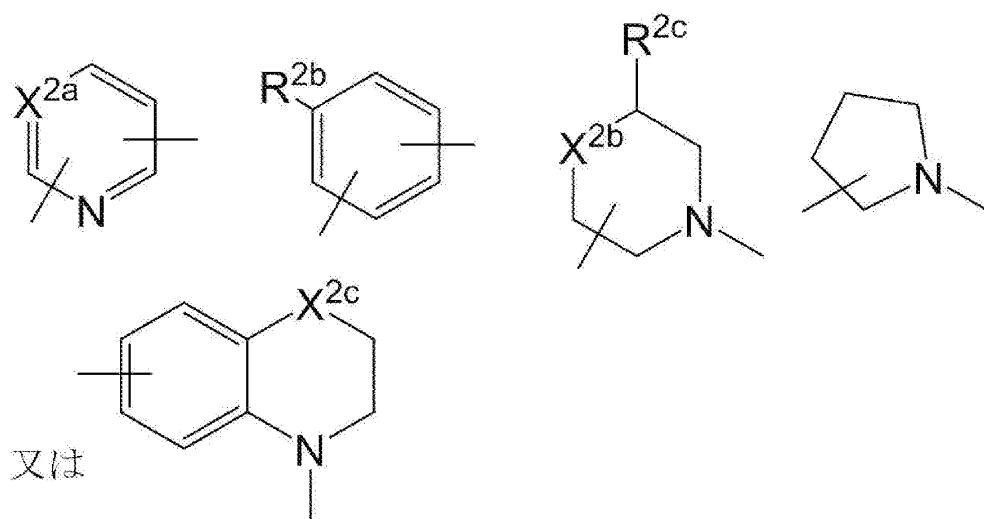
R^{1d} は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、

R^{1e} は、水素原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシを示す]を示し、

Xは、 $-N=$ 又は $-CH=$ を示し、

環Aは、

[0027] [化3]



[0028] [式中、 X^{2a} は、 $-N=$ 又は $-CR^{2a}=$ (式中、 R^{2a} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシを示す)を示し、

R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシを示し、

R^{2c} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、

X^{2b} は $-O-$ 、 $-NR^{2d}-$ (式中、 R^{2d} は水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す) 又は $-CHR^{2e}-$ (式中、 R^{2e} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)を示し、

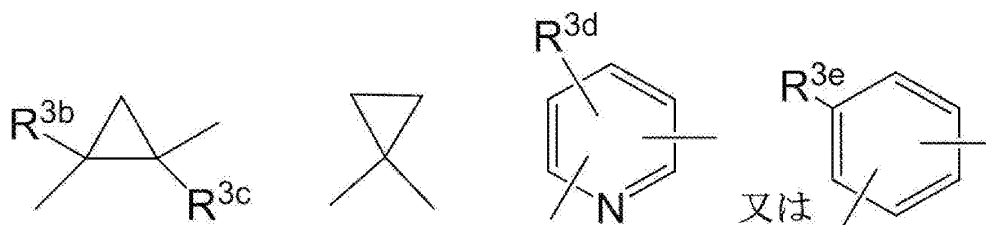
X^{2c} は $-(CH_2)_{n'}-$ (式中、 n' は0又は1を示す) 又は $-O-$ を示す]を示し、

Lは、 $-(CHR^{3a})_n-$ (式中、 n は0、1、2又は3を示し、 R^{3a} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)

、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}-$ (式中、 m 及び m' は、同一又は異なっ

て、それぞれ0、1又は2を示す)、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、

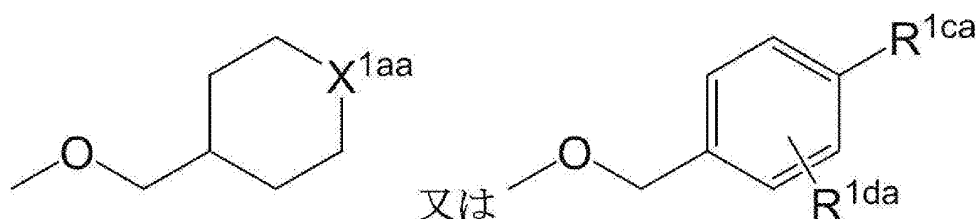
[0029] [化4]



[0030] (式中、 R^{3b} 及び R^{3c} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{3d} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示し、 R^{3e} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す)を示す。}。

[0031] [2] R^1 が

[0032] [化5]

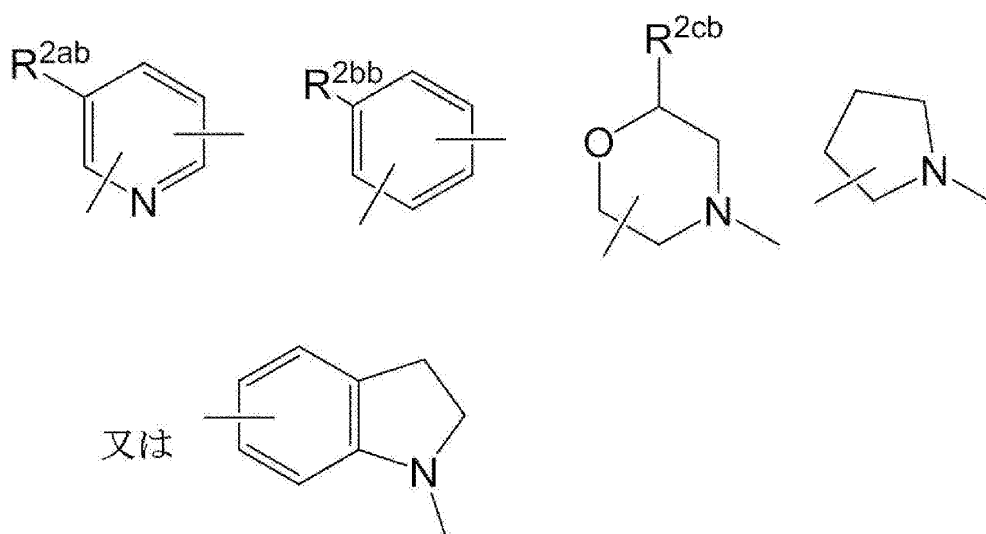


[0033] (式中、 X^{1aa} は、 $-C(R^{1aa})_2-$ (式中、 R^{1aa} は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示すか、又は R^{1aa} は結合して1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンを形成する)又は $-NR^{1ba}-$ (式中、 R^{1ba} は水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す)を示し、 R^{1ca} は、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオを示し、 R^{1da} は、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である前記[1]に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0034] [3] 環Aが、

[0035]

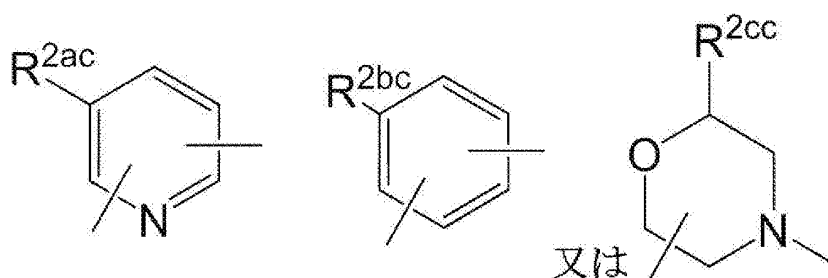
[化6]



[0036] (式中、 R^{2ab} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bb} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cb} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である前記[1]又は[2]のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0037] [4] 環Aが、

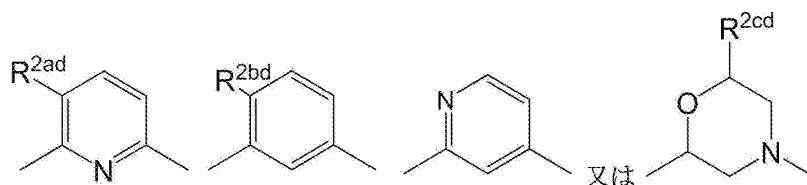
[0038] [化7]



[0039] (式中、 R^{2ac} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bc} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cc} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である前記[1]～[3]のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0040] [5] 環Aが

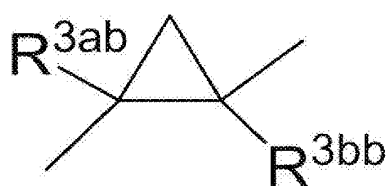
[0041] [化8]



[0042] (式中、 R^{2ad} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bd} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cd} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である前記[1]～[4]のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0043] [6] Lが、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1又は2を示す) 又は

[0044] [化9]



[0045] (式中、 R^{3ab} 及び R^{3bb} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である前記[1]～[5]のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0046] [7] Xが、 $-N=$ である前記[1]～[6]のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0047] [8] 一般式(1)で表される化合物が以下のいずれかである前記[1]に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸

酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - メトキシ - 5' - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ-6 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] - 1 - メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [3 - メトキシ-6 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] - 1 - メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2 - エトキシ-5 - (6 - { [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

3 - [(2 S) - 4 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3 - [(2 S) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3 - [(2 S) - 4 - (5 - { [3 - フルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロ

パン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S, 6R)-6-メチル-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

(1S, 2S)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2R)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、又は

(1S, 2S)-2-[(2R)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸。

[0048] [9] 前記 [1] ~ [8] のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩、及び製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。

[0049] [10] オートタキシン阻害薬として用いられる前記 [9] に記載の医薬組

成物。

- [0050] [11] オートタキシンが関与する疾患の治療又は予防のために用いられる前記[9]に記載の医薬組成物。
- [0051] [12] オートタキシンが関与する疾患が、癌又は腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である前記[11]に記載の医薬組成物。
- [0052] [13] 癌又は腫瘍が、悪性黒色腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、多型性神経膠芽腫、EBV陽性ホジキンリンパ腫、膠芽腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、前立腺上皮内腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍、濾胞性リンパ腫、肝臓腫瘍又は腎細胞癌である前記[12]に記載の医薬組成物。
- [0053] [14] 線維症疾患が、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症、糖尿病性腎症又はアテローム性動脈硬化症である前記[12]に記載の医薬組成物。
- [0054] [15] 線維症疾患が、肺線維症、強皮症、肝線維症又は腎線維症である前記[14]に記載の医薬組成物。
- [0055] [16] 炎症性疾患が、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NASH、NAFLD、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経因性疼痛又は掻痒である前記[12]に記載の医薬組成物。
- [0056] [17] 炎症性疾患が、喘息又はCOPDである前記[16]に記載の医薬組成物。
- [0057] [18] 炎症性疾患が、関節リウマチ又は変形性関節炎である前記[16]に記載の医薬組成物。
- [0058] [19] 炎症性疾患が、NASH又はNAFLDである前記[16]に記載の医薬組成物。
- [0059] [20] 炎症性疾患が、炎症性腸疾患、クローン病又は潰瘍性大腸炎である前記[16]に記載の医薬組成物。
- [0060] [21] 炎症性疾患が、神経因性疼痛又は掻痒である前記[16]に記載の医薬組成物。

[0061] [22] 急性冠症候群が、狭心症又は心筋梗塞である前記 [12] に記載の医薬組成物。

[0062] [23] 眼疾患が、緑内障である前記 [12] に記載の医薬組成物。

[0063] [24] 泌尿器疾患が、前立腺肥大症である前記 [12] に記載の医薬組成物。

[25] 前記 [1] ～ [8] のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩の有効量を被検体に投与することを特徴とする、該被検体におけるオートタキシンが関与する疾患の治療又は予防方法。

[26] オートタキシンが関与する疾患が、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である前記 [25] に記載の方法。

[27] オートタキシンが関与する疾患の治療又は予防剤を製造するための、前記 [1] ～ [8] のいずれかに記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩の使用。

[28] オートタキシンが関与する疾患が、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である前記 [27] に記載の使用。

発明の効果

[0064] 本発明は、ATX阻害作用に優れ、ATXが関与する疾患、例えば、癌、腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群の予防又は治療薬として有効な化合物を提供することが可能である。

図面の簡単な説明

[0065] [図1]実験例3の結果としてPlasma中のSP-D量を示すグラフである。

[図2]実験例3の結果として肺組織中のCol1a1mRNA量を示すグラフである。

[図3]実験例3の結果として肺組織中のCTGFmRNA量を示すグラフであ

る。

[図4]実験例3の結果として肺組織中のIL-6 mRNA量を示すグラフである。

[図5]実験例3の結果としてPlasma中のATX活性を示すグラフである。

[図6]実験例3の結果としてBALF中のLPA(18:2)量を示すグラフである。

[図7]実験例4の結果としてカニクイザル眼圧に対するATX阻害薬の経口投与時の作用を示すグラフである。

[図8]実験例4の結果としてカニクイザル眼圧に対するATX阻害薬の点眼投与時の作用を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0066] 本明細書における各基の定義は、特に明記しない限り、自由に組み合わせることができる。

[0067] 本明細書中の各記号の定義は次の通りである。

[0068] R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{1aa} 、 R^{1da} 、 R^{2ab} 、 R^{2bb} 、 R^{2cb} 、 R^{2ac} 、 R^{2bc} 、 R^{2cc} 、 R^{2ad} 、 R^{2bd} 、 R^{2cd} 、 R^{3bb} 及び R^{3bc} における $C_1 \sim C_6$ アルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基をいう。とりわけ炭素数1～4($C_1 \sim C_4$)の基が好ましい。具体的には、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、ヘキシルなどが挙げられる。とりわけ、メチル、エチル、イソプロピル又はtert-ブチルが好ましい。

[0069] R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{1da} におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をいう。とりわけ、フッ素原子及び塩素原子が好ましい。

[0070] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{1aa} 、 R^{1ba} 及び R^{1ca} における $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルとは、メチル又はエチルに1～5個

のフッ素が置換したものである。具体的には、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, 2, 2-トリフルオロエチルなどを示す。とりわけ、トリフルオロメチル又は2, 2, 2-トリフルオロエチルが好ましい。

[0071] R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 及び R^{1ca} における $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシとは、前記のパーフルオロアルキルが酸素と結合した1価基をいい、炭素数1～2 ($C_1 \sim C_2$) のパーフルオロアルキル-O-が挙げられる。具体的には、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, 2, 2-トリフルオロエトキシなどを示す。とりわけ、トリフルオロメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオロエトキシが好ましい。

[0072] R^{1a} 及び R^{1aa} における1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンとは、1, 1-シクロプロピレン、1, 1-シクロブチレン、1, 1-シクロペンチレン又は1, 1-シクロヘキシレンなどの炭素数3～6個の1, 1-シクロアルキレンを示す。

[0073] R^{1c} 及び R^{1ca} における $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオとは、前記のパーフルオロアルキルが硫黄と結合した1価基をいい、炭素数1～2 ($C_1 \sim C_2$) のパーフルオロアルキル-S-が挙げられる。具体的には、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオなどを示す。とりわけ、トリフルオロメチルチオ又は2, 2, 2-トリフルオロエチルチオが好ましい。

[0074] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{2ab} 、 R^{2bb} 、 R^{2ac} 、 R^{2bc} 、 R^{2ad} 及び R^{2bd} における $C_1 \sim C_6$ アルコキシとは、 R^{1a} において示した $C_1 \sim C_6$ アルキルが酸素と結合した1価基をいい、炭素数1～6 ($C_1 \sim C_6$) の直鎖又は分岐鎖状のアルキル-O-が挙げられる。とりわけ、炭素数1～4 ($C_1 \sim C_4$) のアルキル-O-が好ましく、特に炭素数1～2 ($C_1 \sim C_2$) のアルキル-O-が好ましい。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシなどが挙げられる。とりわけ、メトキシ又はエトキシが好ましい。

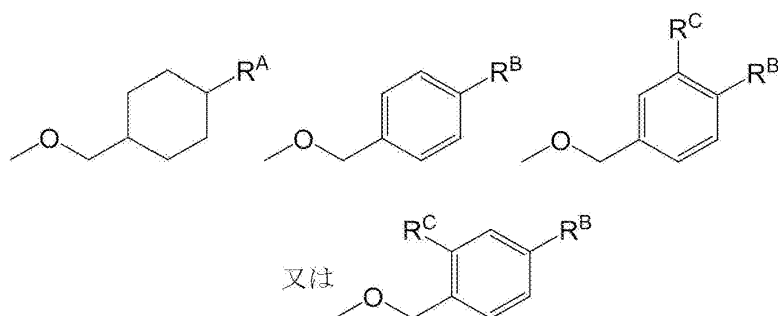
[0075] Lにおける $C_2 \sim C_3$ アルケニレンとは、少なくとも1の二重結合を有する炭素数2～3 ($C_2 \sim C_3$)の直鎖状の炭化水素2価基を示す。具体的には、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

[0076] オートタキシンが関与する疾患とは、例えば、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群が挙げられる。癌若しくは腫瘍としては、悪性黒色腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、多型性神経膠芽腫、EBV陽性ホジキンリンパ腫、膠芽腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、前立腺上皮内腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍、濾胞性リンパ腫、肝臓腫瘍、腎細胞癌などが挙げられ、線維症疾患としては、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症、糖尿病性腎症、アテローム性動脈硬化などが挙げられ、炎症性疾患としては、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NASH、NAFLD、急性冠症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経因性疼痛、掻痒などが挙げられ、眼疾患としては、緑内障などが挙げられ、泌尿器疾患としては、前立腺肥大症などが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、オートタキシンが関与する疾患は、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症などの線維症疾患、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NASH、NAFLD、神経因性疼痛又は掻痒などの炎症性疾患、緑内障などの眼疾患からなる群から選択される。より好ましくは、オートタキシンが関与する疾患は、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症などの線維症疾患からなる群から選択される。

[0077] 一般式(1)中に示される R^1 は、好ましくは下記一般式で表されるいずれかの基である。

[0078]

[化10]



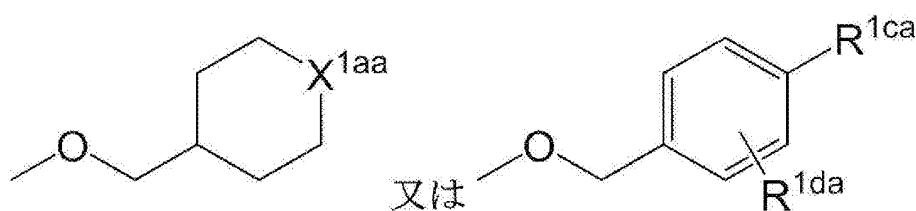
[0079] (式中、 R^A は、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_2$ のパーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルであり、より好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ のパーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルであり、

R^B は、好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオであり、より好ましくは、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシであり、

R^C は、好ましくは、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。)

[0080] 本発明の別の実施態様において、一般式(1)中に示される R^1 は、好ましくは、

[0081] [化11]

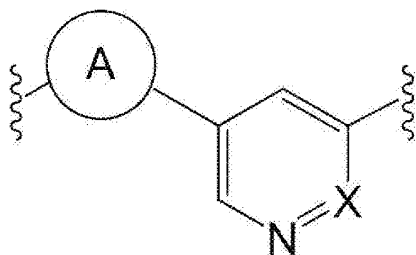


[0082] (式中、 X^{1aa} は、 $-C(R^{1aa})_2-$ (式中、 R^{1aa} は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示すか、又は R^{1aa} は結合して1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンを形成する) 又は $-NR^{1ba}-$ (式中、 R^{1ba} は水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す) を示し、 R^{1ca} は、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$

パーフルオロアルコキシ又は $C_1\sim C_2$ パーフルオロアルキルチオを示し、 R^{1d} は、ハロゲン原子又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示す)である。

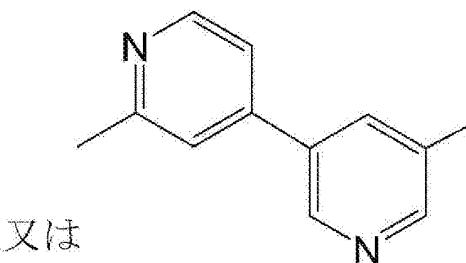
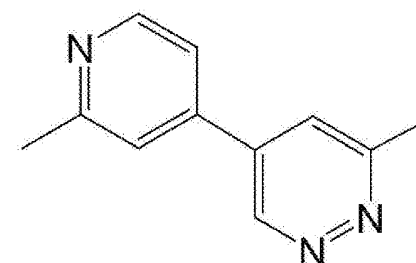
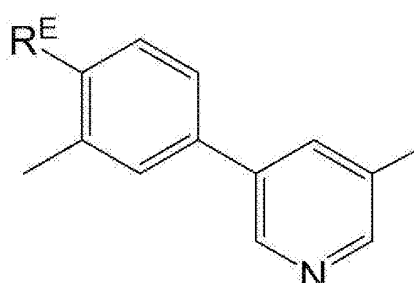
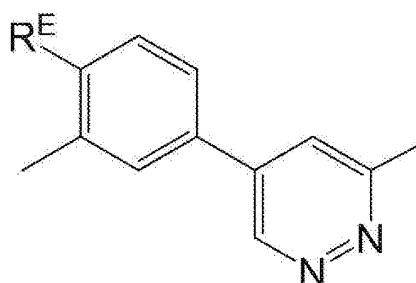
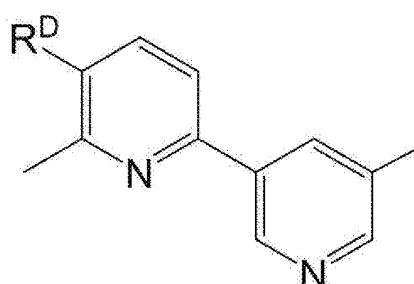
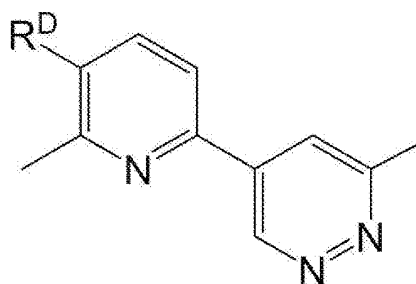
[0083] 一般式(1)中の環Aを含む下記置換基

[0084] [化12]



[0085] は、好ましくは下記一般式で表されるいずれかの基であり：

[0086] [化13]



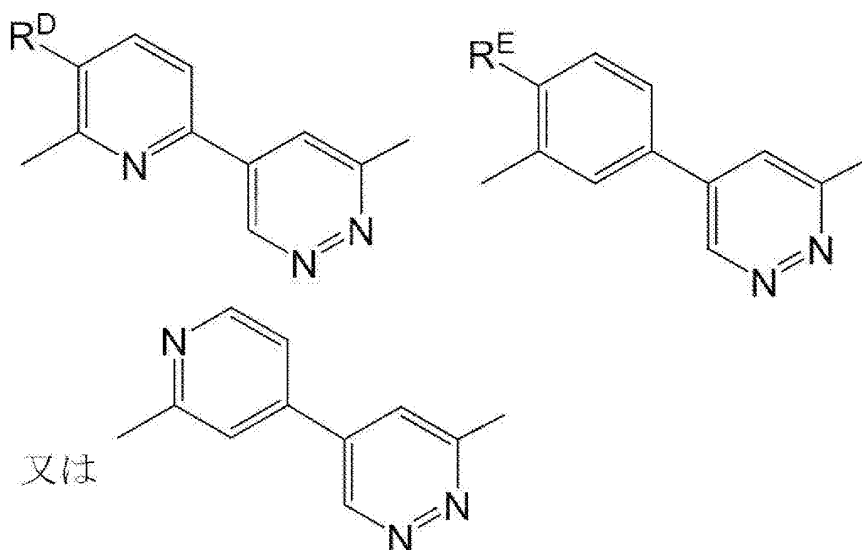
又は

[0087] (式中、 R^D は、好ましくは、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ ア

ルキルであり、より好ましくは、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、
 R^E は、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで
 あり、より好ましくは、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである)

[0088] より好ましくは下記一般式で表されるいずれかの基である。

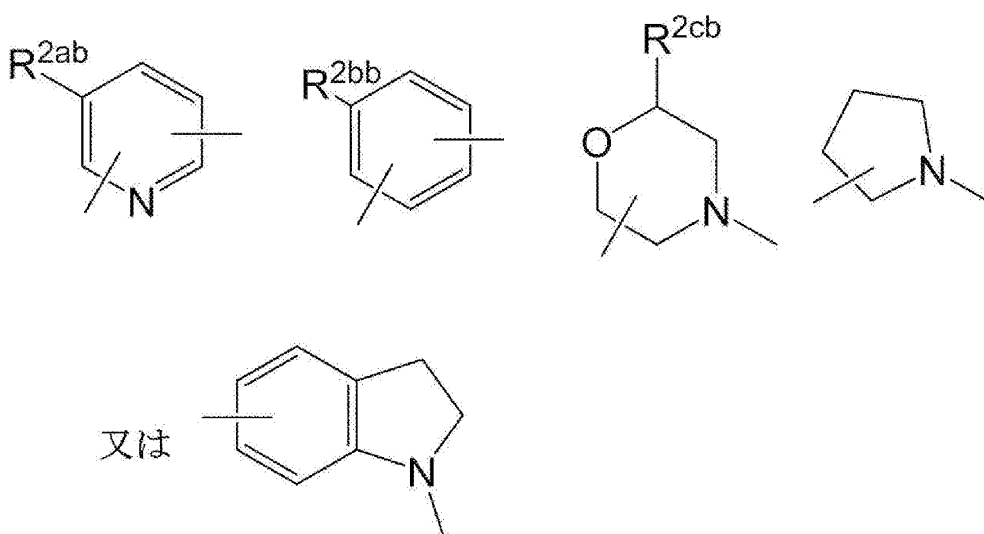
[0089] [化14]



[0090] (式中、 R^D 及び R^E は、前記と同一である)

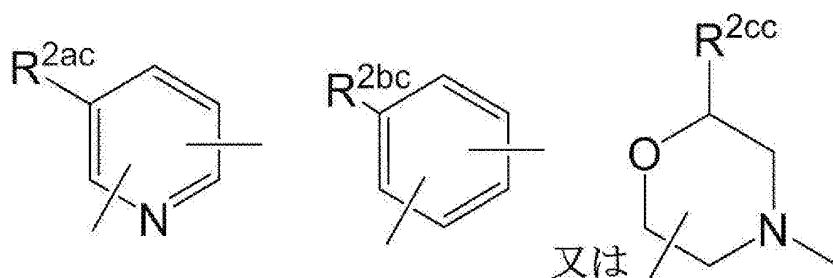
[0091] 本発明の別の実施態様において、一般式(1)中に示される環Aは、好ましくは、

[0092] [化15]



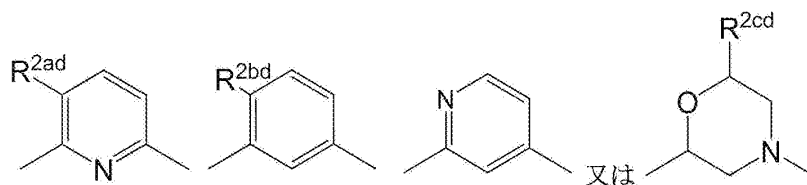
[0093] (式中、 R^{2ab} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bb} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cb} は、水素原子又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示す) であり、より好ましくは、

[0094] [化16]



[0095] (式中、 R^{2ac} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bc} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cc} は、水素原子又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示す) であり、さらに好ましくは、

[0096] [化17]



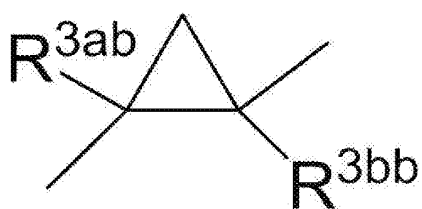
[0097] (式中、 R^{2ad} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bd} は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cd} は、水素原子又は $C_1\sim C_6$ アルキルを示す) である。

[0098] 本発明の別の実施態様において、一般式(1)中に示されるXは、好ましくは $-N=$ である。

[0099] 一般式(1)中に示されるLは、好ましくは、 $-(CH_2)_n-$ (式中、nは1又は2を示す) 又は

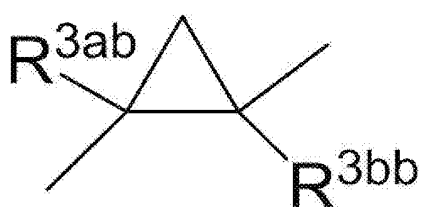
[0100]

[化18]



[0101] (式中、 R^{3ab} 及び R^{3bb} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)
であり、より好ましくは、

[0102] [化19]



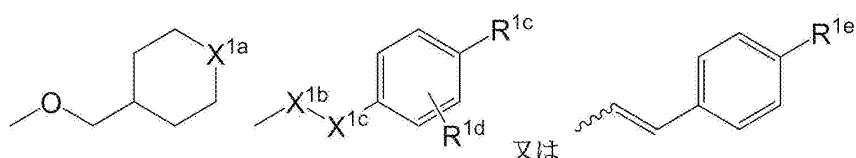
[0103] (式中、 R^{3ab} 及び R^{3bb} は、前記と同一である)である。

[0104] 化合物(1)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物1-A]

R^1 が、

[0105] [化20]



[0106] [式中、 X^{1a} は、 $-C(R^{1a})_2-$ (式中、 R^{1a} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル (例、トリフルオロメチル) 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例、メチル) であるか、又は R^{1a} は結合して1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン (例、1, 1-シクロプロピレン、1, 1-シクロブチレン) を形成する) 又は $-NR^{1b}-$ (式中、 R^{1b} は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル (例、トリフルオロエチル) である) であり、

X^{1b} 及び X^{1c} は、同一又は異なって、それぞれ $-O-$ 又は $-CH_2-$ であり（但し、 X^{1b} 及び X^{1c} が同時に $-O-$ を示す場合は無い）、

R^{1c} は、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル（例、トリフルオロメチル）、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ（例、トリフルオロメトキシ）又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオ（例、トリフルオロメチルチオ）であり、

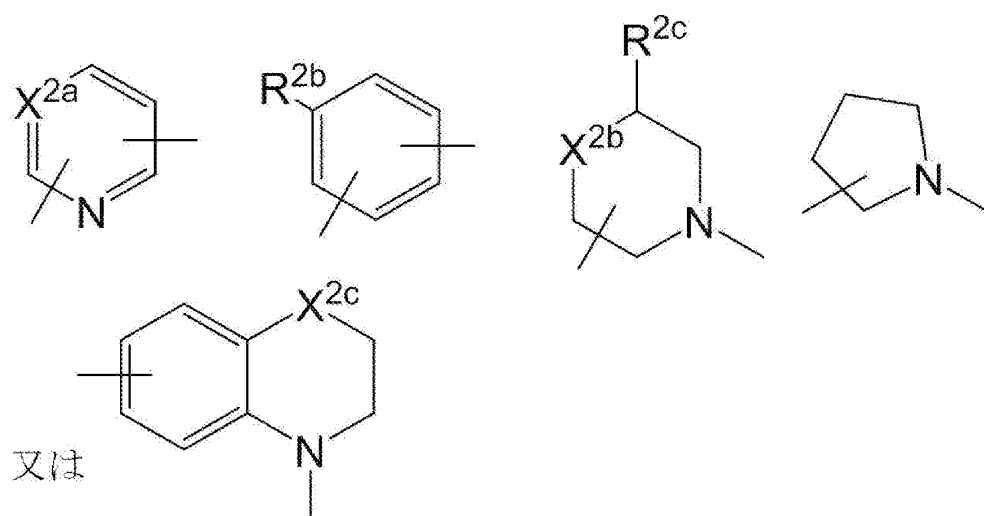
R^{1d} は、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）又は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例、メチル）であり、

R^{1e} は、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ（例、トリフルオロメトキシ）である]であり；

X が、 $-N=$ 又は $-CH=$ であり；

環Aが、

[0107] [化21]



[0108] [式中、 X^{2a} は、 $-CR^{2a}=$ （式中、 R^{2a} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例、メトキシ）である）であり、

R^{2b} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）であり、

R^{2c} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例、メチル）であり、

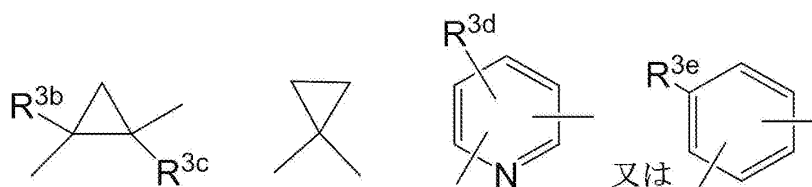
X^{2b} は $-O-$ 、 $-NR^{2d}-$ （式中、 R^{2d} は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル（

例、トリフルオロエチル)である)又は $\text{—CHR}^{2e}\text{—}$ (式中、 R^{2e} は水素原子である)であり、

X^{2c} は $\text{—(CH}_2\text{)}_{n'}\text{—}$ (式中、 n' は0又は1である)又は —O— である]であり；

Lが、 $\text{—(CHR}^{3a}\text{)}_n\text{—}$ (式中、 n は0、1、2又は3であり、 R^{3a} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル(例、メチル)である)、 $\text{—(CH}_2\text{)}_m\text{—O—(CH}_2\text{)}_{m'}\text{—}$ (式中、 m 及び m' は、それぞれ1である)、 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ アルケニレン(例、ビニレン、プロペニレン)、

[0109] [化22]



[0110] (式中、 R^{3b} 及び R^{3c} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル(例、メチル)であり、 R^{3d} は、水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ(例、メトキシ)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル(例、メチル)又は $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ パーフルオロアルキル(例、トリフルオロメチル)であり、 R^{3e} は、水素原子又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ(例、メトキシ)である)である；

化合物(1)。

[0111] 化合物(1)の具体例としては、例えば、後述の実施例1～101の化合物が挙げられ、好ましくは、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ}ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5-メトキシ-5'-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[3-メトキシ-6-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリダジン-4-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[3-メトキシ-6-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5-メトキシ-5'-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5-メトキシ-5'-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}-3,4'-ビピリジン-2'-イル)シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}-3,4'-ビピリジン-2'-イル)シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[4-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-(5'-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパ

ンカルボン酸、

トランス-2-[3-メトキシ-6-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)ピリジン-2-イル]-1-メチルシクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-エトキシ-5-(6-{[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

1-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸、

1-(5-{[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸、

4-[4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]安息香酸、

3-[4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]安息香酸、

2-メトキシ-4-[4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]安息香酸、

3-[(2S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[3-フルオロ-4-(トリフルオロメト

キシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S, 6R)-6-メチル-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) ピペラジン-2-イル] プロパン酸、

[1-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] 酢酸、

4-[1-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) ピロリジン-2-イル] ブタン酸、

(1S, 2S)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2R)-4-(5-{[トランス-4-(トリ

フルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、又は、

(1 S, 2 S) - 2 - [(2 R) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

であり、より好ましくは、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル) フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル]オキシ}ピリダジン-4-イル) フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2-メトキシ-5-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [2-メトキシ-5-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5-メトキシ-5' - { [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 2, 3' -ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル

] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [4 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5' - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5' - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル)

ピリジン-2-イル]-1-メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S)-2-[2-エトキシ-5-(6-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S)-4-(5-{[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

3-[(2 S, 6 R)-6-メチル-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸、

(1 S, 2 S)-2-[(2 S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R)-2-[(2 S)-4-(5-{[トランス-4-(トリ

フルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [(2 R) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、又は

(1 S, 2 S) - 2 - [(2 R) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

であり、さらに好ましくは、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2-メトキシ-5-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [2-メトキシ-5-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5-メトキシ-5' - { [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ} - 2, 3' -ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ}ピリダジン-4-イル)ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6-(6-{[トランス-4-(

トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル)
ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル]
オキシ} - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロプロパンカルボン
酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル]
オキシ} - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロプロパンカルボン
酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロ
プロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロ
プロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメ
チル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-
イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメ
チル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-
イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロ
プロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロ
プロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6 - (6 - { [トランス-4 - (
トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル)

ピリジン-2-イル]-1-メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [3-メトキシ-6-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)

ピリジン-2-イル]-1-メチルシクロプロパンカルボン酸、又は

(1 S, 2 S) - 2 - [2-エトキシ-5-(6-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸である。

[0112] 予防とは、病気や疾患や症状を発症していない個体に対して本発明化合物又はこれを含有する医薬組成物を投与する行為を意味している。また、治療とは、既に病気や疾患や症状を発症した個体に対して本発明化合物又はこれを含有する医薬組成物を投与する行為を意味している。従って、既に病気や疾患や症状を発症した個体に対し、症状等の悪化防止や発作防止や再発防止のために投与する行為は治療の一態様である。

[0113] 本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（経口剤、注射剤など）の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。医薬組成物は、通常の方法にしたがって製剤化することができる。

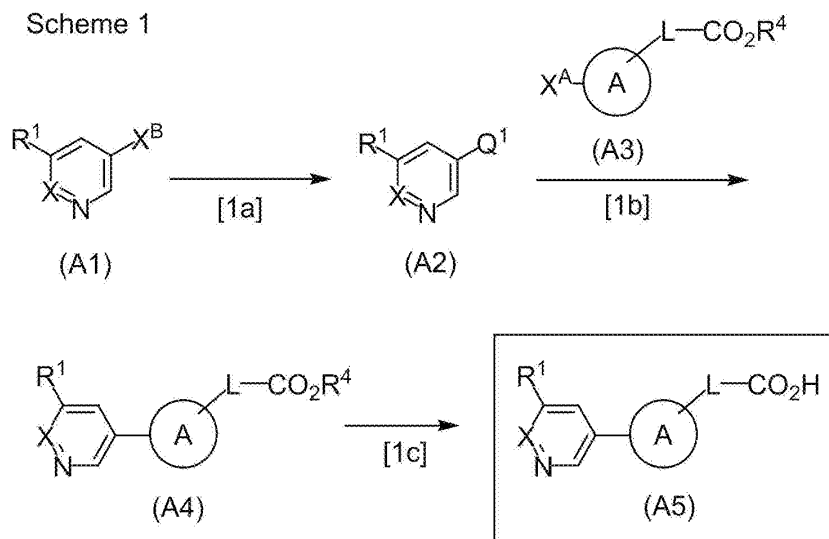
[0114] 経口投与に適する製剤の例としては、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができる。非経口投与に適する製剤としては、注射剤、点滴剤、又は坐剤等を挙げることができる。経口投与に適する製剤には、添加物として、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤又は基剤等を用いることができる。また、本発明の化合物を治療の対象となる患者に対して投与する場合、対象疾患の治療のために適切な他剤と本発明の化合物とを併用してもよい。

[0115] 非経口投与とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは局所投与（経皮的投与、経眼的投与、経肺・気管支的投与、経鼻的投与又は経直腸的投与など）などを含むものである。

- [0116] 本発明化合物は、場合によっては、他の医薬などと組み合わせて用いることができる。本発明化合物若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物と併用薬剤の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。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。
- [0117] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それら、あるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物の１日当たりの投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内、経皮的、経眼的、経肺・気管支的、経鼻的又は直腸内に、約０．０００１～５００ｍｇ／人／日投与され、また経口的には約０．００１～５０００ｍｇ／人／日投与される。
- [0118] 本発明の化合物（１）は、例えば、下記製造方法１～２９に従って製造することができる。
- [0119] 製造方法１（Ａがフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合）
- [0120]

[化23]

Scheme 1



[0121] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、 Q^1 はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 1 a]

化合物 (A 2) は、化合物 (A 1) とビス (ピナコラート) ジボランを溶媒中、遷移金属錯体および塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどを適宜用いることができる。

[0122] 遷移金属錯体としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (ジベンジリデンアセトン) 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)、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (0) の如き0価のパラジウム錯体、酢酸パラジウム (II)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (

ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、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)の如き2価のパラジウム錯体を用いられる。

[0123] また、遷移金属錯体に適当な配位子を加えてもよく、適当な配位子として、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-シクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリ(ortho-トリル)ホスフィン、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントレン、ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン、(S)-1-[(1R)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルなどが挙げられる。

[0124] 塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウムなどが挙げられる。遷移金属錯体の使用量としては、化合物(A1)に対して0.01~0.5当量、好ましくは0.03~0.1当量とすることができる。塩基の使用量は化合物

(A1) に対して、1～10当量、好ましくは2～7当量とすることができる。特に、J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

[0125] [工程1b]

化合物(A4)は、化合物(A2)と化合物(A3)を溶媒中、遷移金属錯体および塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、水又は混合溶媒を適宜用いることができる。遷移金属錯体としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)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)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)の如き0価のパラジウム錯体、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、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)の如き2価のパラジウム錯体を用いられる。

[0126] また、遷移金属錯体に適当な配位子を加えてもよく、適当な配位子として、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-シクロヘキシルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(±)-2,

2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリ(ortho-トリル)ホスフィン、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン、ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル)tert-ブチルホスフィン、(S)-1-[(1R)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルなどが挙げられる。

[0127] 塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウムなどが挙げられる。遷移金属錯体の使用量としては、化合物(A3)に対して0.01~0.5当量、好ましくは0.03~0.1当量とすることができる。塩基の使用量は化合物(A3)に対して、1~10当量、好ましくは2~7当量とすることができる。特に、Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1461-1473に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。また、J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14073-14075に記載されているような、適当な配位子を含んだパラジウム触媒前駆体を用いる方法により、好適に製造することができる。

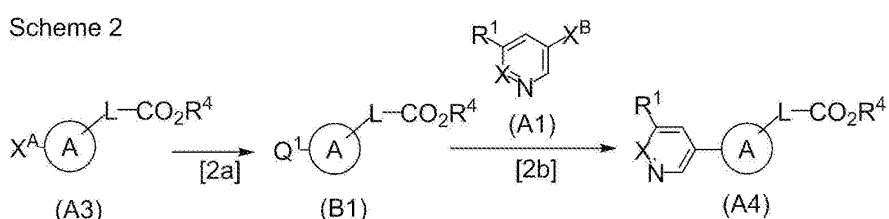
[0128] [工程1c]

化合物(A5)は、化合物(A4)を通常用いられる方法で加水分解することにより製造できる。適当な混合水溶液中、塩基存在下、加水分解するこ

とにより、製造できる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどを混合水溶液とすることにより、好適に用いることができる。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを好適に用いることができる。

[0129] 製造方法 2 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0130] [化24]



[0131] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、 Q^1 はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 2 a]

化合物 (B 1) は、化合物 (A 3) とビス (ピナコラート) ジボランを [工程 1 a] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

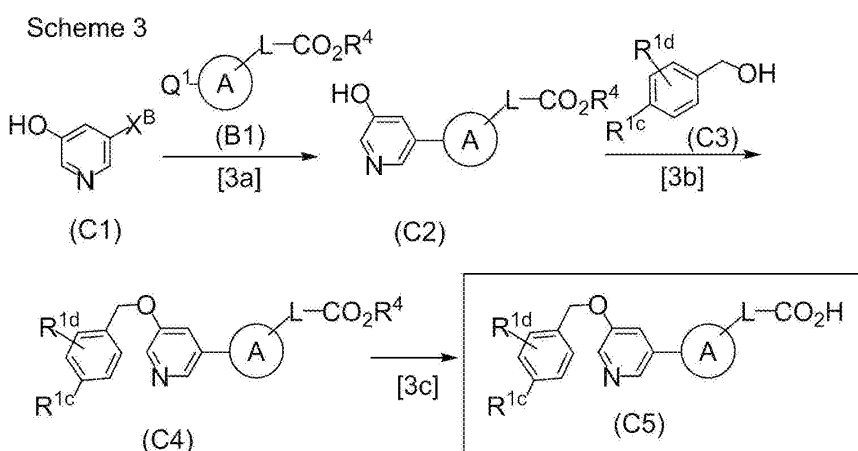
[0132] [工程 2 b]

化合物 (A 4) は、化合物 (B 1) と化合物 (A 1) を [工程 1 b] と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0133] 製造方法 3 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0134]

[化25]



[0135] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、 Q^1 はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 3 a]

化合物 (C 2) は、化合物 (C 1) と化合物 (B 1) を [工程 1 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0136] [工程 3 b]

化合物 (C 4) は、化合物 (C 2) と化合物 (C 3) を溶媒中、光延試薬およびホスフィン試薬存在下、反応させることにより製造できる。光延試薬として、例えばジエチル アゾジカルボキシレート、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート、ジ-*tert*-ブチル アゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、ジ-*p*-ニトロベンジル アゾジカルボキシレート、1, 1' -アゾビス (N, N' -ジイソプロピルホルムアミド)、1, 6 -ジメチル-1, 5, 7 -ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7 -テトラゾシン-2, 5 -ジオン、N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド、ジ-*p*-クロロベンジル アゾジカルボキシレート、ジ-2 -メトキシエチル アゾジカルボキシレートなどが挙げられる。ホスフィン試薬としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ-*n*-オクチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニル-2 -ピリジルホスフィンなどが挙げられる。また、本反応

は、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホランなどの角田試薬を用いた際には、ホスフィン試薬非存在下でも好適に進行する。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。本反応は -40°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 70°C で好適に進行する。

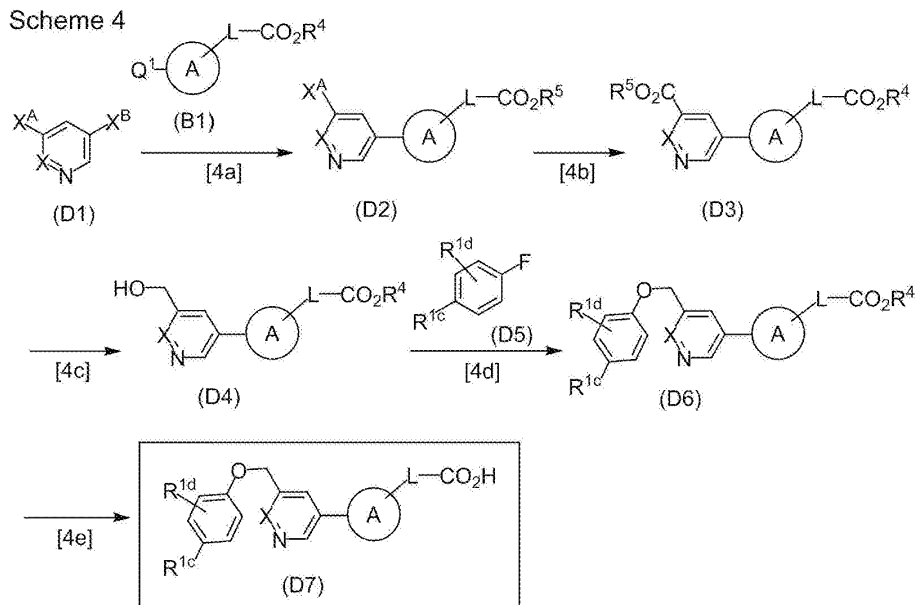
[0137] [工程 3 c]

化合物 (C 5) は、化合物 (C 4) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0138] 製造方法 4 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0139] [化 26]

Scheme 4



[0140] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、 Q^1 はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 4 a]

化合物（D 2）は、化合物（D 1）と化合物（B 1）を〔工程 1 b〕と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0141] 〔工程 4 b〕

化合物（D 3）は、化合物（D 2）を溶媒中、遷移金属錯体および塩基存在下、一酸化炭素雰囲気下にて反応させることにより、製造することができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*tert*-ブチルアルコールなどのアルコール溶媒が挙げられ、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンとの混合溶媒であっても良い。遷移金属錯体としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）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）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（0）の如き0価のパラジウム錯体、酢酸パラジウム（II）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（ベンゾニトリル）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（アセトニトリル）パラジウム（II）ジクロリド、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド、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）の如き2価のパラジウム錯体が用いられる。

[0142] また、遷移金属錯体に適当な配位子を加えてもよく、適当な配位子として、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ-シクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、（±）-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、トリ（*ortho*-トリル）ホスフィン、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'

- (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン、ジ (1-アダマンチル) -*n*-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル) ジ-*tert*-ブチルホスフィン、(S) -1- [(1R) -2- (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスフィン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2' - (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルなどが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンなどが挙げられる。遷移金属錯体の使用量としては、化合物 (D 2) に対して0. 01~0. 3当量、好ましくは0. 03~0. 1当量とすることができる。塩基の使用量は化合物 (D 2) に対して、1~10当量、好ましくは2~7当量とすることができる。特に、Organometallics, 2008, 27, 5402-5422に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

[0143] [工程4c]

化合物 (D 4) は、化合物 (D 3) を溶媒中、還元剤で処理することにより製造することができる。溶媒は、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどが挙げられ、メタ

ノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒との混合溶媒であっても良い。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドライドなどが用いられる。本反応は -78°C ～ 100°C 、好ましくは -10°C ～室温で好適に進行する。

[0144] [工程 4 d]

化合物(D6)は、化合物(D4)と化合物(D5)を溶媒中、塩基存在下、相間移動触媒存在下及び非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウム bis(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム bis(トリメチルシリル)アミド、カリウム bis(トリメチルシリル)アミド、リチウム ジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどが挙げられる。相間移動触媒としては、ハロゲン化第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルなどが挙げられる。本反応は 0°C ～ 200°C 、好ましくは室温～ 100°C で好適に進行する。

[0145] [工程 4 e]

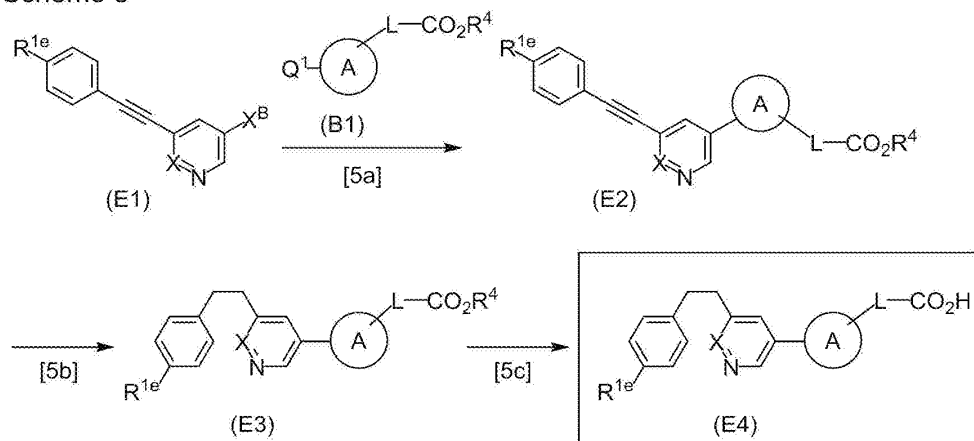
化合物(D7)は、化合物(D6)を[工程 1 c]と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0146] 製造方法 5 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0147]

[化27]

Scheme 5



[0148] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、 Q^1 はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[0149] [工程 5 a]

化合物 (E 2) は、化合物 (E 1) と化合物 (B 1) を [工程 1 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0150] [工程 5 b]

化合物 (E 3) は、化合物 (E 2) を溶媒中、遷移金属触媒存在下、水素雰囲気下にて接触水素化反応させることにより、製造することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが挙げられる。遷移金属触媒としては、パラジウム炭素 (Pd/C)、水酸化パラジウム炭素 ($Pd(OH)_2/C$) などが用いられる。本反応は $0^\circ C \sim 100^\circ C$ 、好ましくは室温で好適に進行する。

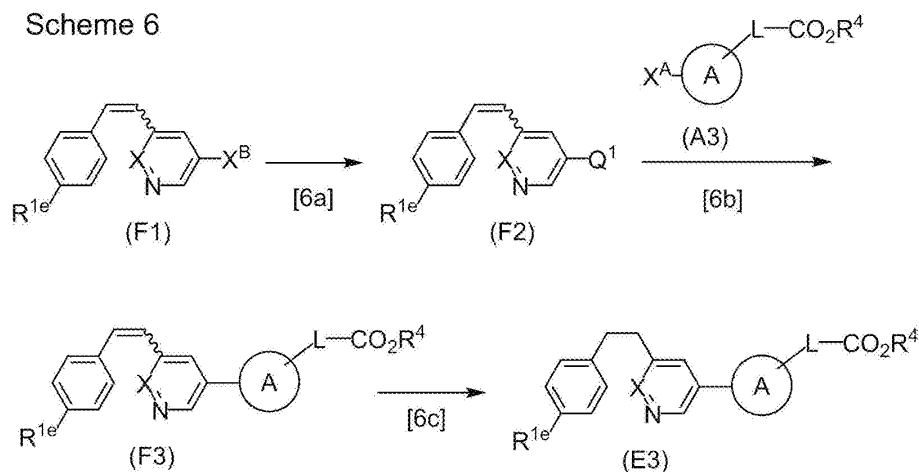
[0151] [工程 5 c]

化合物 (E 4) は、化合物 (E 3) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0152] 製造方法 6 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0153] [化28]

Scheme 6



[0154] (式中、R⁴はアルキルであり、X^A及びX^Bはハロゲン原子であり、Q¹はホウ酸エステルであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 6 a]

化合物 (F 2) は、化合物 (F 1) とビス (ピナコラート) ジボランを [工程 1 a] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0155] [工程 6 b]

化合物 (F 3) は、化合物 (F 2) と化合物 (A 3) を [工程 1 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0156] [工程 6 c]

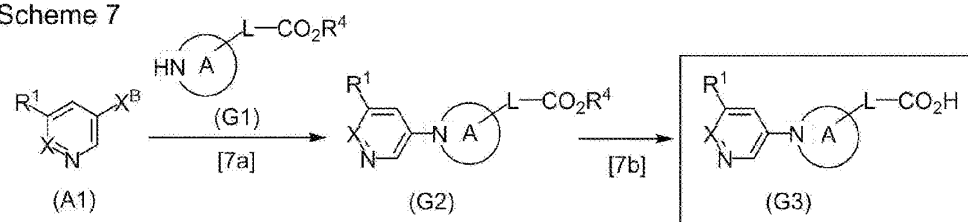
化合物 (E 3) は、化合物 (F 3) を [工程 5 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0157] 製造方法 7 (A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0158]

[化29]

Scheme 7



[0159] (式中、R⁴はアルキルであり、X^Bはハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 7 a]

化合物 (G 2) は、化合物 (G 1) と (A 1) を適当な溶媒中、遷移金属錯体および塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどを適宜用いることができる。遷移金属錯体としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)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)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)の如き0価のパラジウム錯体、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、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)の如き2価のパラジウム錯体が用いられる。また、遷移金属錯体に適当な配位子を加えてもよく、適当な配位子として、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィ

ン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリ(ortho-トリル)ホスフィン、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-(tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン、ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル)tert-ブチルホスフィン、(S)-1-[(1R)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、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、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、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、2-tert-ブチルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルなどが挙げられる。

[0160] 塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リン酸三カリウム、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エンなどが挙げられる。遷移金属錯体の使用量としては、化合物(A1)に対して0.01~0.5当量、好ましくは0.03~0.1当量とすることができる。塩基の使用量は化合物(A1)に対して、1~10当量、好ましくは2~5当量とすることができる。特に、Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 6338-6361に記載されているような反応条件

において、好適に製造することができる。また、Chemical Science, 2013, 4, 916-920に記載されているような、適当な配位子を含んだパラジウム触媒前駆体を用いる方法により、好適に製造することができる。

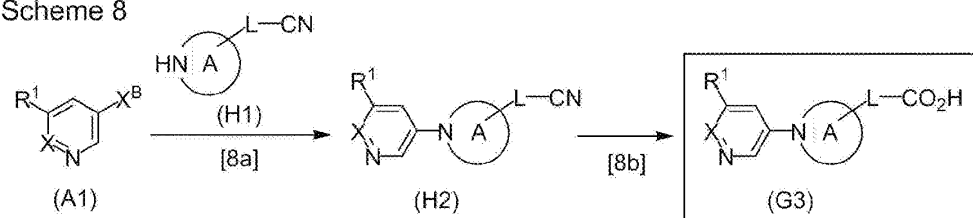
[0161] [工程7b]

化合物(G3)は、化合物(G2)を[工程1c]と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0162] 製造方法8 (Aがモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0163] [化30]

Scheme 8



[0164] (式中、X^Bはハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程8a]

化合物(H2)は、化合物(H1)と化合物(A1)を[工程7a]と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0165] [工程8b]

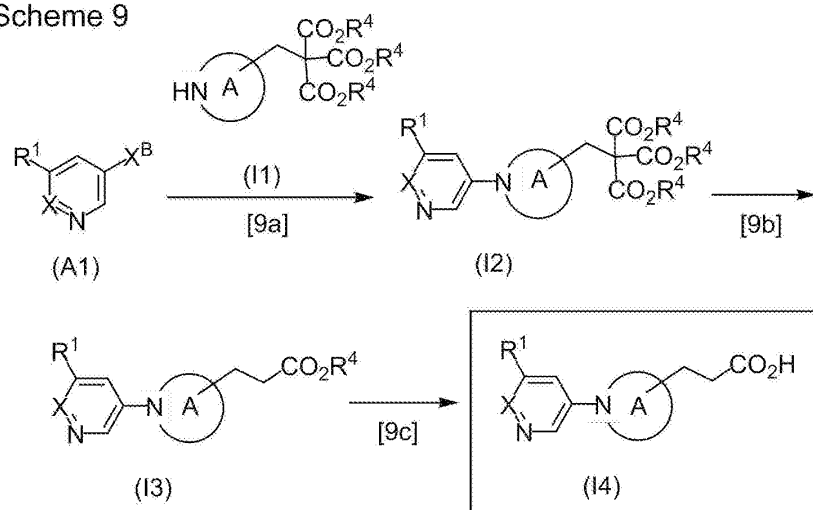
化合物(G3)は、化合物(H2)を適当な混合水溶液中、塩基存在下、加水分解することにより、製造できる。溶媒としては、例えば1,4-ジオキサン、エチレングリコールなどを混合水溶液とすることにより、好適に用いることができる。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを好適に用いることができる。本反応は0℃~200℃、好ましくは室温~120℃で好適に進行する。

[0166] 製造方法9 (Aがピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0167]

[化31]

Scheme 9



[0168] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 9 a]

化合物 (I 2) は、化合物 (I 1) と化合物 (A 1) を [工程 7 a] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0169] [工程 9 b]

化合物 (I 3) は、化合物 (I 2) を適当な溶媒中、2 当量の塩基存在下で反応させることにより製造できる。溶媒は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒を用いることができる。塩基として、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどを用いることができる。本反応は $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim$ 室温で好適に進行する。

[0170] [工程 9 c]

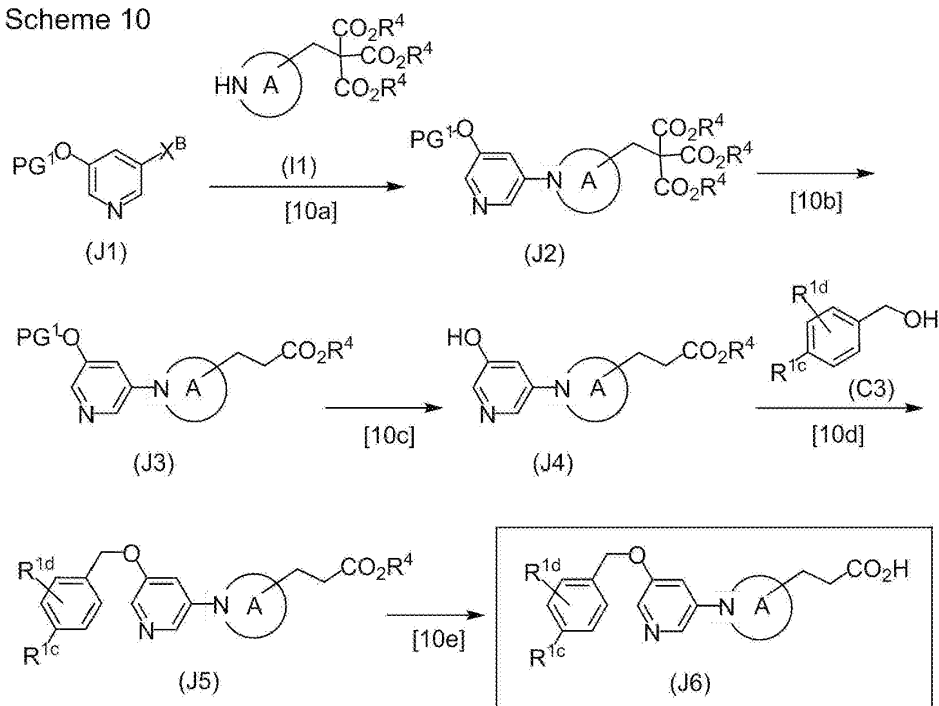
化合物 (I 4) は、化合物 (I 3) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0171] 製造方法 10 (A がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0172]

[化32]

Scheme 10



[0173] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、 PG^1 は水酸基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程10a]

化合物(J2)は、化合物(J1)と化合物(I1)を[工程7a]と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0174] [工程10b]

化合物(J3)は、化合物(J2)を[工程9b]と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0175] [工程10c]

化合物(J4)は化合物(J3)の PG^1 を、通常的手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0176] [工程10d]

化合物(J5)は、化合物(J4)と化合物(C3)を[工程3b]と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

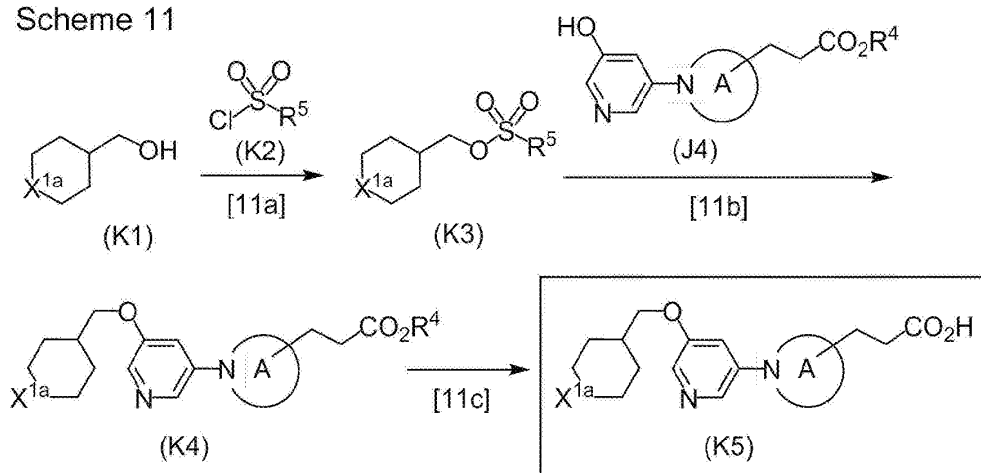
[0177] [工程 1 0 e]

化合物 (J 6) は、化合物 (J 5) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0178] 製造方法 1 1 (A がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0179] [化33]

Scheme 11



[0180] (式中、 R^4 はアルキルであり、 R^5 はアルキル又はアリールであり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 1 1 a]

化合物 (K 3) は、化合物 (K 1) と化合物 (K 2) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。本反応は $-40^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは 0

℃～室温で好適に進行する。

[0181] [工程 1 1 b]

化合物 (K 4) は、化合物 (K 3) と化合物 (J 4) を溶媒中、塩基存在下、相間移動触媒存在下又は非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ブチルリチウムなどが挙げられる。相間移動触媒としては、ハロゲン化第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルなどが挙げられる。本反応は-40℃～120℃、好ましくは0℃～室温で好適に進行する。

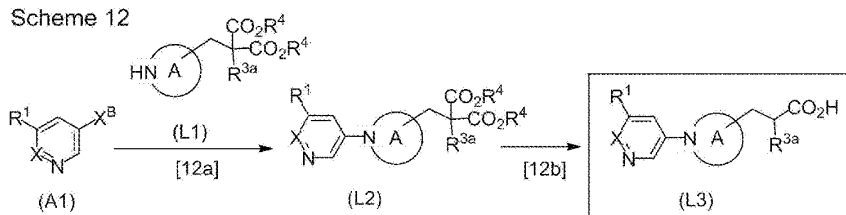
[0182] [工程 1 1 c]

化合物 (K 5) は、化合物 (K 4) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0183] 製造方法 1 2 (A がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0184] [化34]

Scheme 12



[0185] (式中、R⁴はアルキルであり、X^Bはハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 1 2 a]

化合物（L 2）は、化合物（L 1）と化合物（A 1）を〔工程 7 a〕と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

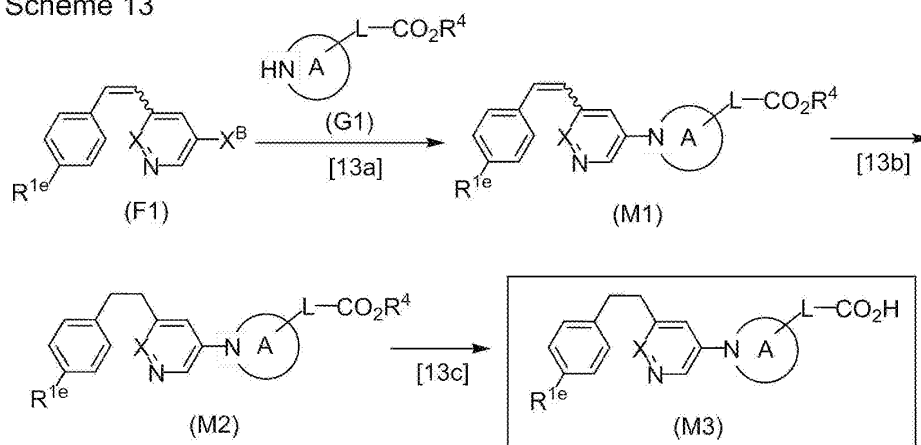
[0186] 〔工程 1 2 b〕

化合物（L 3）は、化合物（L 2）を適当な溶媒中、塩基存在下で反応させた後に、酸存在下で加熱することにより製造できる。溶媒は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒を適宜用いることができる。塩基として、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどを適宜用いることができる。酸としては、酢酸、塩酸、硫酸などを適宜用いることができる。本反応は塩基存在下 0℃～室温で進行させた後に、酸存在下で室温～100℃に昇温することで好適に進行する。

[0187] 製造方法 1 3（A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合）

[0188] [化35]

Scheme 13



[0189]（式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。）

〔工程 1 3 a〕

化合物（M 1）は、化合物（G 1）と化合物（F 1）を〔工程 7 a〕と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0190] 〔工程 1 3 b〕

化合物 (M2) は、化合物 (M1) を [工程 5 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

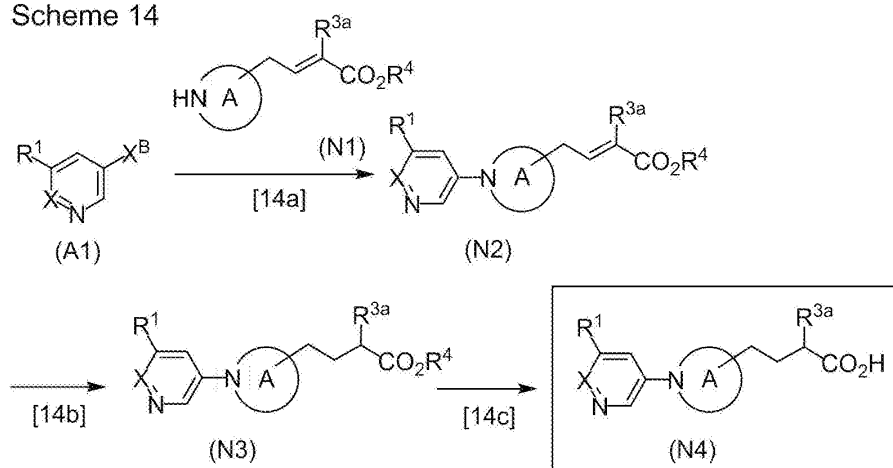
[0191] [工程 1 3 c]

化合物 (M3) は、化合物 (M2) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0192] 製造方法 1 4 (A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0193] [化36]

Scheme 14



[0194] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[0195] [工程 1 4 a]

化合物 (N2) は、化合物 (N1) と化合物 (A1) を [工程 7 a] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0196] [工程 1 4 b]

化合物 (N3) は、化合物 (N2) を [工程 5 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

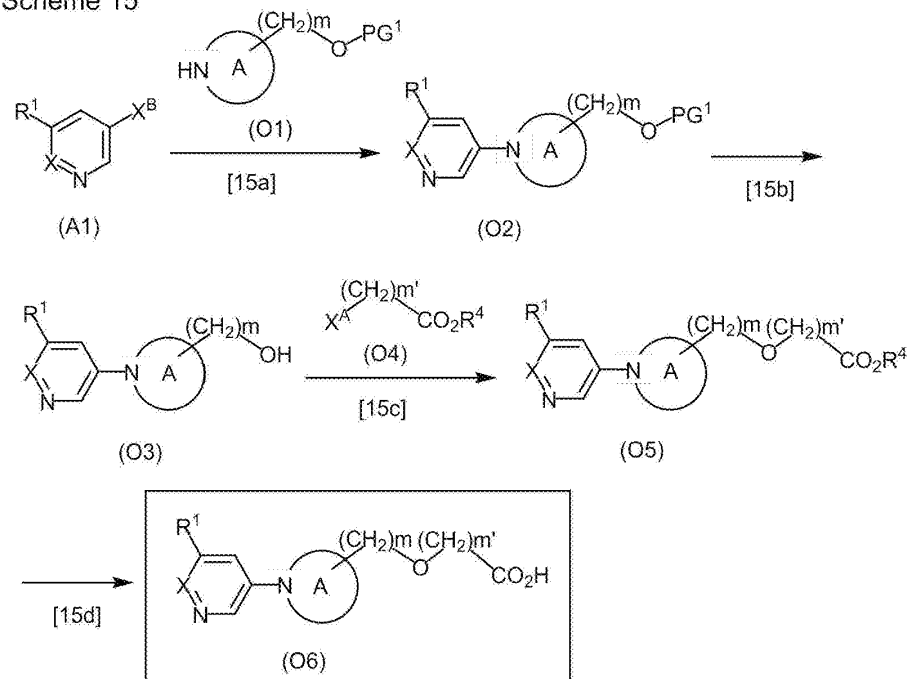
[0197] [工程 1 4 c]

化合物 (N4) は、化合物 (N3) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0198] 製造方法 15 (A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0199] [化37]

Scheme 15



[0200] (式中、 R^4 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、 PG^1 は水酸基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 15 a]

化合物 (O2) は、化合物 (O1) と化合物 (A1) を [工程 7 a] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0201] [工程 15 b]

化合物 (O3) は化合物 (O2) の PG^1 を、通常の手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0202] [工程 15 c]

化合物 (O5) は、化合物 (O3) と化合物 (O4) を溶媒中、塩基存在下、相間移動触媒存在下又は非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラ

ヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム ビス(トリメチルシリル) アミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル) アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル) アミド、ブチルリチウムなどが挙げられる。相間移動触媒としては、ハロゲン化第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルなどが挙げられる。本反応は -40°C ~ 120°C 、好ましくは 0°C ~室温で好適に進行する。

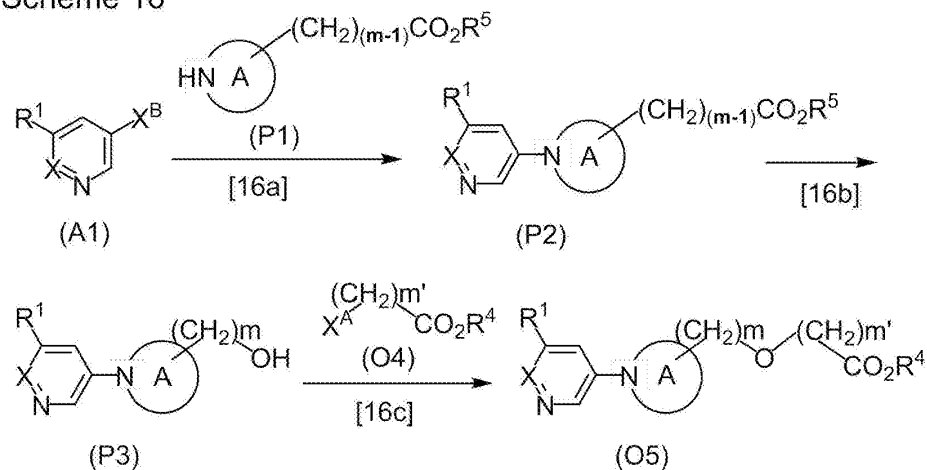
[0203] [工程 15 d]

化合物 (O6) は、化合物 (O5) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて加水分解することにより製造できる。

[0204] 製造方法 16 (A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0205] [化38]

Scheme 16



[0206] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 16 a]

化合物（P 2）は、化合物（P 1）と化合物（A 1）を〔工程 7 a〕と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0207] 〔工程 1 6 b〕

化合物（P 3）は、化合物（P 2）を〔工程 4 c〕と同様の手法を用いて還元することにより製造することができる。

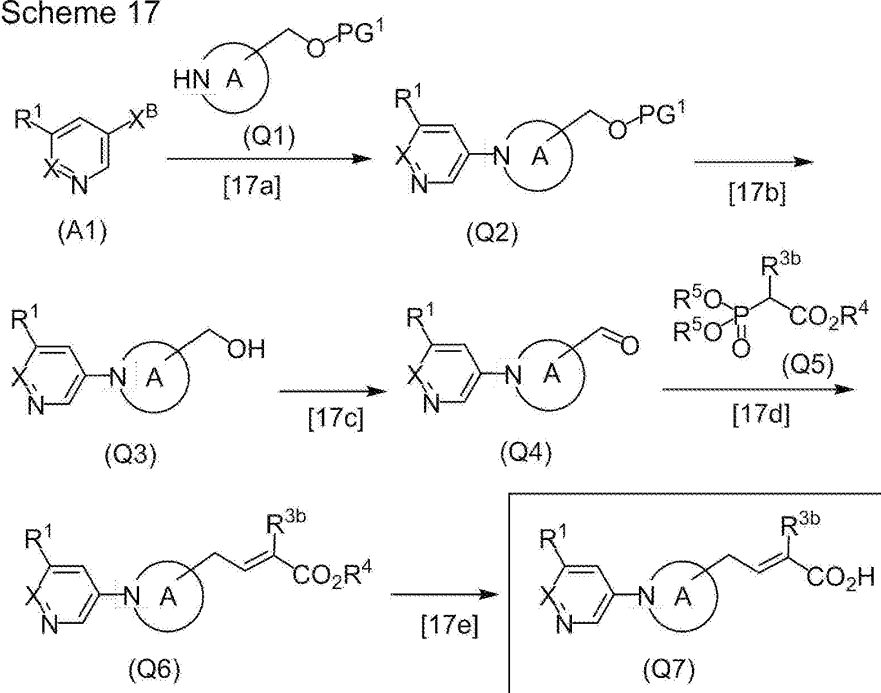
[0208] 〔工程 1 6 c〕

化合物（O 5）は、化合物（P 3）と化合物（O 4）を〔工程 1 5 c〕と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0209] 製造方法 1 7（A がモルホリニル、ピロリジニル又はインドリニルなどのヘテロ環基である場合）

[0210] [化 39]

Scheme 17



[0211] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 X^B はハロゲン原子であり、 PG^1 は水酸基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

〔工程 1 7 a〕

化合物（Q 2）は、化合物（Q 1）と化合物（A 1）を〔工程 7 a〕と同

様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0212] [工程 1 7 b]

化合物 (Q 3) は、化合物 (Q 2) の P G¹ を、通常的手法を用いて除去することにより製造することができる。

[工程 1 7 c]

化合物 (Q 4) は、化合物 (Q 3) の 1 級アルコールをアルデヒドに酸化する通常的手法により製造することができる。特に、T e t r a h e d r o n, 1 9 7 8, 3 4, 1 6 5 1-1 6 6 0 に記載されているようなジメチルスルホキシドによる酸化反応条件や、O r g. S y n t h., 1 9 9 0, 6 9, 2 1 2-2 1 7 に記載されているような 2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカルを用いる酸化反応条件、J. O r g. C h e m., 1 9 8 3, 4 8, 4 1 5 5-4 1 5 6 に記載されているような D e s s -M a r t i n ペルヨージナンを用いる酸化反応条件などにおいて、好適に製造することができる。

[0213] [工程 1 7 d]

化合物 (Q 6) は、化合物 (Q 4) と W i t t i g-H o r n e r 試薬 (Q 5) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、リチウム t e r t-ブトキシド、ナトリウム t e r t-ブトキシド、カリウム t e r t-ブトキシド、リチウム ビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミド、カリウム ビス (トリメチルシリル) アミドなどが挙げられる。本反応は -2 0℃~1 0 0℃、とりわけ、0℃~6 0℃で好適に進行する。

[0214] [工程 1 7 e]

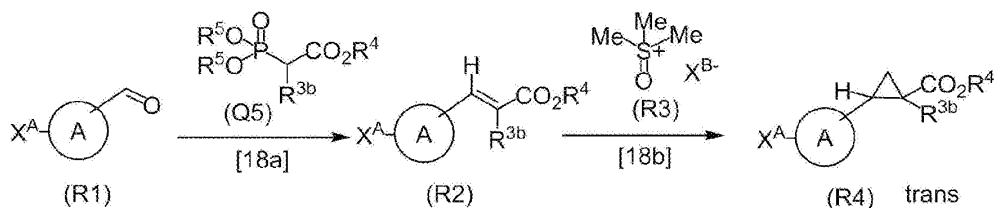
化合物 (Q 7) は、化合物 (Q 6) を [工程 1 c] と同様の手法を用いて

加水分解することにより製造できる。

[0215] 製造方法 18 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0216] [化40]

Scheme 18



[0217] (式中、R⁴及びR⁵はアルキルであり、X^A及びX^Bはハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 18 a]

化合物 (R2) は、化合物 (R1) と Wittig-Horner 試薬 (Q5) を、[工程 17 d] と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0218] [工程 18 b]

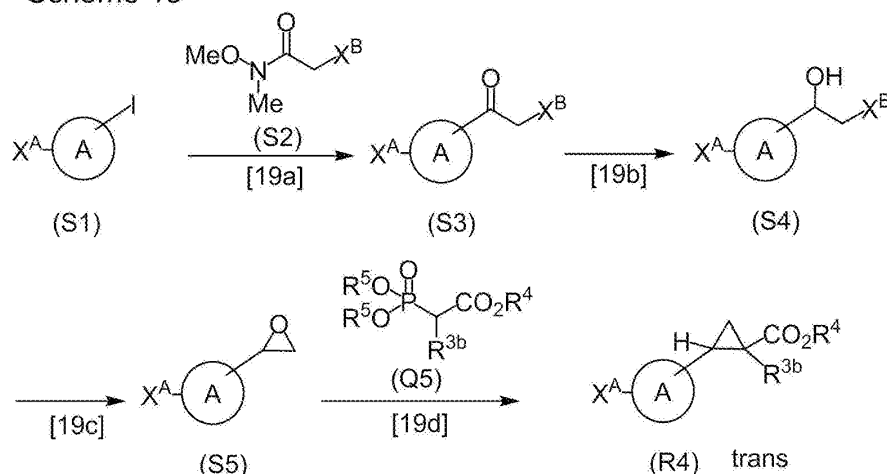
化合物 (R4) は、化合物 (R2) と化合物 (R3) との Corey-Chaykovsky 反応により製造することができる。特に、J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364 に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

[0219] 製造方法 19 (A がフェニル又はピリジルなどのアリールやヘテロアリールである場合)

[0220]

[化41]

Scheme 19



[0221] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 19 a]

化合物 (S3) は、化合物 (S1) と化合物 (S2) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル系溶媒を用いることができる。塩基としては、例えばブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリドなどのアルキル金属を用いることができる。本反応は $-78^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C \sim$ 室温で好適に進行する。

[0222] [工程 19 b]

化合物 (S4) は、化合物 (S3) を溶媒中、還元剤で処理することにより製造することができる。溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル系溶媒と、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒との混合溶媒を用いることができる。還元剤として、水素化ホウ素ナトリウムなどが用いられる。本反応は $-78^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C \sim$ 室温で好適に進行する。また、J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2521-2522に記載されているような、野依不斉水素移動反応を用いることにより、光学活性体を好適に製造することができる。

[0223] [工程 19c]

化合物 (S5) は、化合物 (S4) を溶媒中、塩基存在下、相間移動触媒存在下又は非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム ヘキサメチルジシラジド、ナトリウム ヘキサメチルジシラジド、カリウム ヘキサメチルジシラジド、リチウム ジイソプロピルアミド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。相間移動触媒としては、ハロゲン化第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルなどが挙げられる。本反応は -40°C ~ 120°C 、好ましくは 0°C ~室温で好適に進行する。

[0224] [工程 19d]

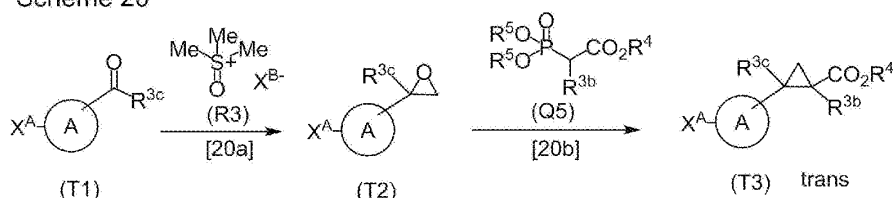
化合物 (R4) は、化合物 (S5) と Wittig-Horner 試薬 (Q5) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル)アミドなどが挙げられる。本反応は 0°C ~ 120°C 、好ましくは室温~ 60°C で好適に進行する。

[0225] 製造方法 20 (A がフェニル又はピリジルなどのアリアルやヘテロアリアル

である場合)

[0226] [化42]

Scheme 20



[0227] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程20a]

化合物 (T2) は、化合物 (T1) と化合物 (R3) との Corey-Chaykovsky 反応により製造することができる。特に J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364 に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

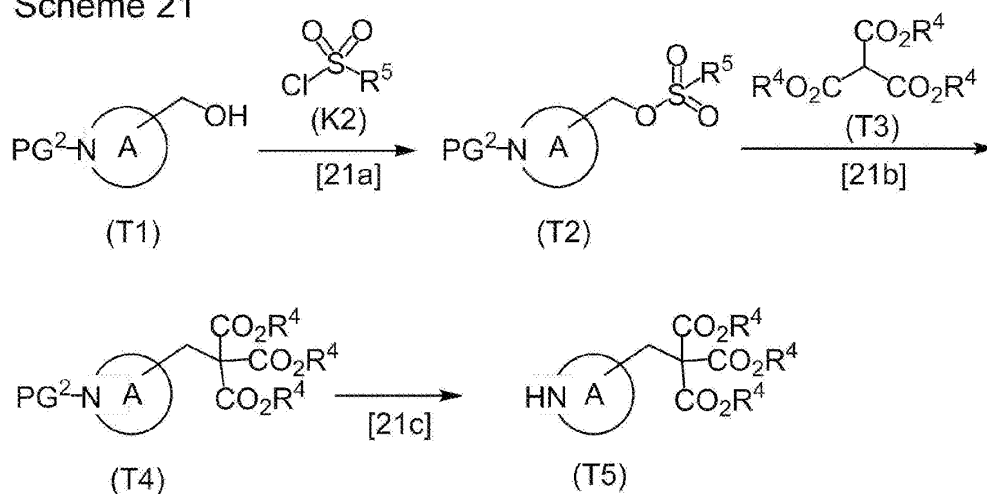
[0228] [工程20b]

化合物 (T3) は、化合物 (T2) と Wittig-Horner 試薬 (Q5) を [工程19d] と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0229] 製造方法21 (Aがモルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0230] [化43]

Scheme 21



[0231] (式中、 R^4 はアルキルであり、 R^5 はアルキル又はアリールであり、 PG^2 はアミノ基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 2 1 a]

化合物 (T 2) は、化合物 (T 1) と化合物 (K 2) を [工程 1 1 a] と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0232] [工程 2 1 b]

化合物 (T 4) は、化合物 (T 2) と化合物 (T 3) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム ヘキサメチルジシラジド、ナトリウム ヘキサメチルジシラジド、カリウム ヘキサメチルジシラジド、リチウム ジイソプロピルアミドなどが挙げられる。また、反応を加速化するためにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化セシウムなどを添加する場合もある。本反応は 0°C ~ 120°C 、好ましくは室温 ~ 100°C で好適に進行する。

[0233] [工程 2 1 c]

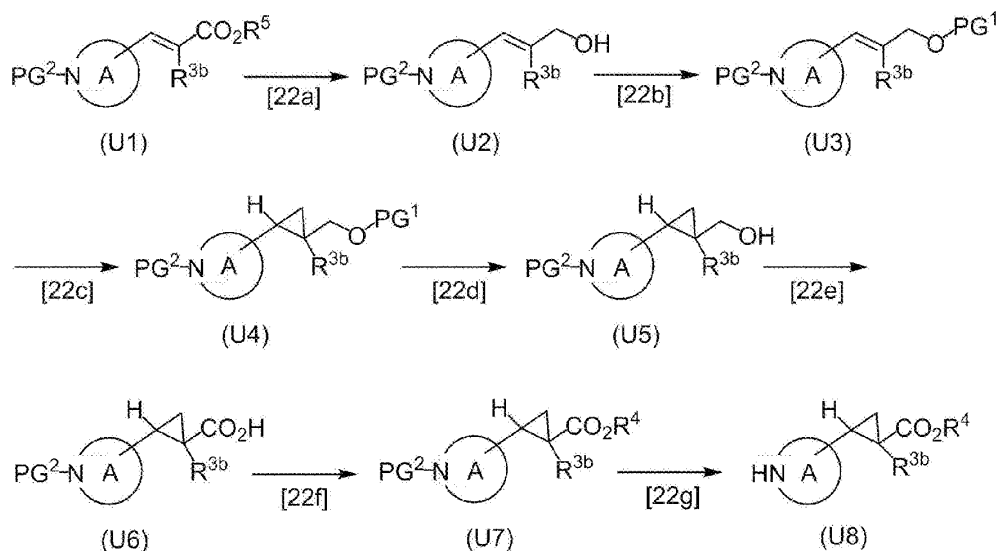
化合物 (T 5) は、化合物 (T 4) の PG^2 を通常的手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0234] 製造方法 2 2 (A がモルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0235]

[化44]

Scheme 22



[0236] (式中、R⁴及びR⁵はアルキルであり、PG¹は水酸基の保護基であり、PG²はアミノ基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程22a]

化合物(U2)は、化合物(U1)を工程[4c]と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0237] [工程22b]

化合物(U3)は、化合物(U2)の水酸基を通常的手法を用いてPG¹で保護することにより製造することができる。

[0238] [工程22c]

化合物(U4)は、化合物(U3)にSimmons-Smith反応させることにより製造することができる。特に、Tetrahedron Lett., 1966, 28, 3353-3354に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

[0239] [工程22d]

化合物(U5)は、化合物(U4)のPG¹を通常的手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0240] [工程 2 2 e]

化合物 (U 6) は、化合物 (U 5) の 1 級アルコールをカルボン酸に酸化する通常の手法により製造することができる。特に、Org. Synth., 2005, 81, 195-203 に記載されているような 2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカルを用いる酸化反応条件や、Tetrahedron, 1972, 28, 4259-4266 に記載されているような酸化ルテニウム (IV) を用いる酸化反応条件において、好適に製造することができる。

[0241] [工程 2 2 f]

化合物 (U 7) は、化合物 (U 6) を縮合剤存在下アルコールと反応させる手法、又は塩基存在下アルキル化剤と反応させる手法などの、カルボン酸をエステルに変換する通常の手法により製造することができる。

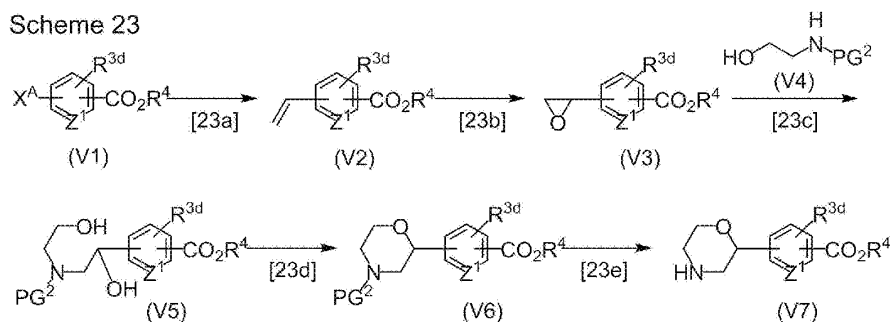
[0242] [工程 2 2 g]

化合物 (U 8) は、化合物 (U 7) の PG^2 を通常の手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0243] 製造方法 2 3 (A がモルホリニルなどのヘテロ環基である場合)

[0244] [化 45]

Scheme 23



[0245] (式中、 Z^1 は $-N=$ 又は $-CH=$ であり、 R^4 はアルキルであり、 X^A はハロゲン原子であり、 PG^2 はアミノ基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 2 3 a]

化合物 (V 2) は、化合物 (V 1) とビニルボロン酸エステルを [工程 1

b]と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0246] [工程23b]

化合物(V3)は、化合物(V2)を溶媒中、ハロゲン化試薬と反応させた後、塩基で処理することにより製造することができる。溶媒は、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、アセトン、tert-ブチルアルコールなどを混合水溶液とすることにより、好適に用いることができる。ハロゲン化試薬としては、例えば、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミドなどが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リン酸三カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。本反応は-20℃~100℃、好ましくは0℃~60℃で好適に進行する。

[0247] [工程23c]

化合物(V5)は、化合物(V3)と化合物(V4)を溶媒中、塩基存在下又は非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル)アミドなどが挙げられる。本反応は0℃~180℃、好ましくは室温~100℃で好適に進行する。

[0248] [工程23d]

化合物(V6)は、化合物(V5)を溶媒中、光延試薬およびホスフィン

試薬存在下、反応させることにより製造できる。光延試薬としては、例えばジエチル アゾジカルボキシレート、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート、ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、ジ-p-ニトロベンジル アゾジカルボキシレート、1, 1'-アゾビス（N, N'-ジイソプロピルホルムアミド）、1, 6-ジメチル-1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7-テトラゾシン-2, 5-ジオン、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド、ジ-p-クロロベンジル アゾジカルボキシレート、ジ-2-メトキシエチル アゾジカルボキシレートなどが挙げられる。ホスフィン試薬としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-n-オクチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンなどが挙げられる。また、本反応は、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホランなどの角田試薬を用いた際は、ホスフィン試薬非存在下でも好適に進行する。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン）、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。本反応は-40℃～100℃、好ましくは0℃～70℃で好適に進行する。

[0249] [工程23e]

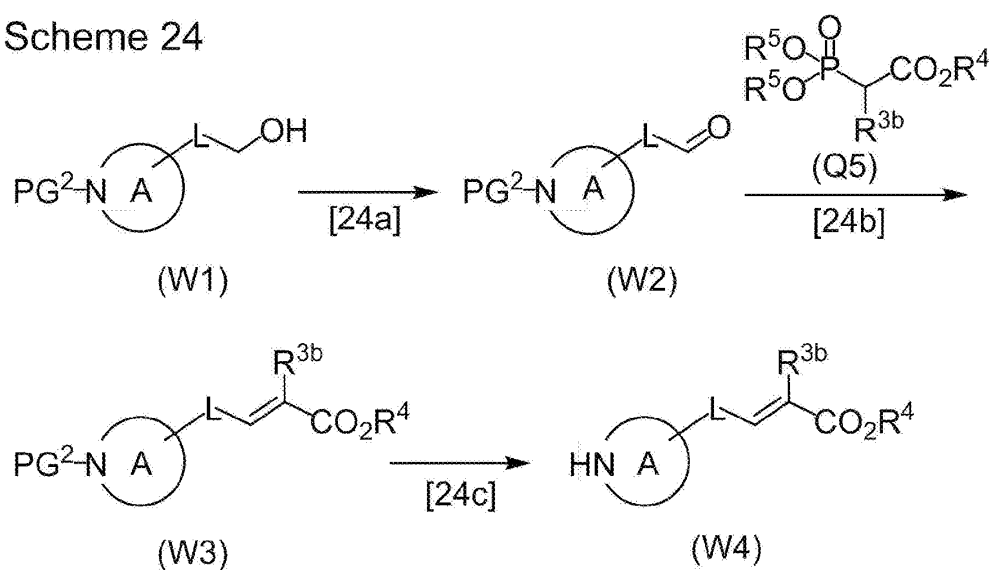
化合物（V7）は、化合物（V6）のPG²を通常の手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0250] 製造方法24（Aがモルホリニルなどのヘテロ環基である場合）

[0251]

[化46]

Scheme 24



[0252] (式中、 R^4 及び R^5 はアルキルであり、 PG^2 はアミノ基の保護基であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程24a]

化合物(W2)は、化合物(W1)を[工程17c]と同様の手法を用いて反応させることにより製造できる。

[0253] [工程24b]

化合物(W3)は、化合物(W2)とWittig-Horner試薬(Q5)を[工程17d]と同様な手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0254] [工程24c]

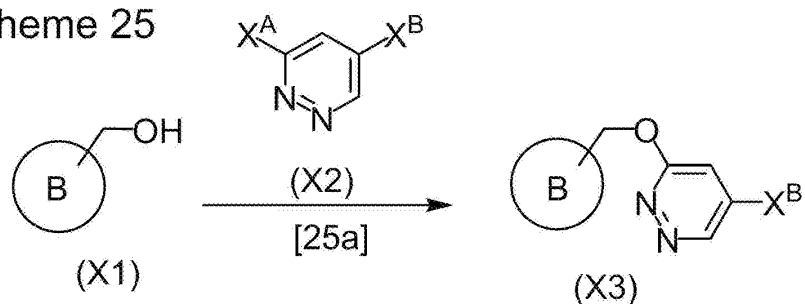
化合物(W4)は化合物(W3)の PG^2 を通常的手法を用いて除去することにより製造することができる。

[0255] 製造方法25

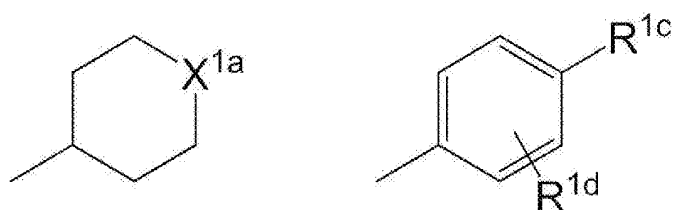
[0256]

[化47]

Scheme 25

[0257] (式中、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、環Bは

[0258] [化48]



[0259] であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程25a]

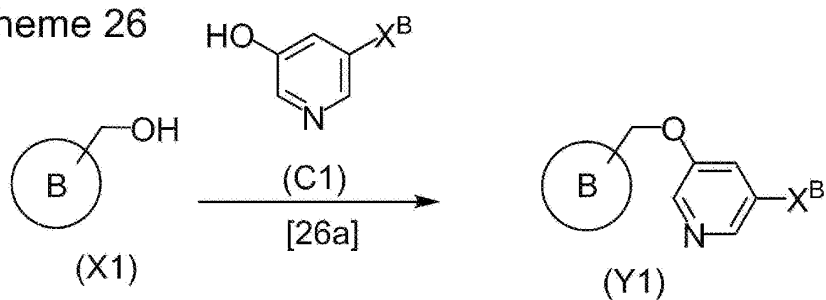
化合物(X3)は、化合物(X1)と化合物(X2)を溶媒中、塩基存在下、相間移動触媒存在下又は非存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム *bis*(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム *bis*(トリメチルシリル)アミド、カリウム *bis*(トリメチルシリル)アミド、ブチルリチウムなどが挙げられる。本反応は、特に水素化ナトリウム、ブチルリチウムを用いて好適に進行する。相間移動触媒としては、ハロゲン化第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテル

などが挙げられる。本反応は0℃～120℃、好ましくは室温～60℃で好適に進行する。

[0260] 製造方法26

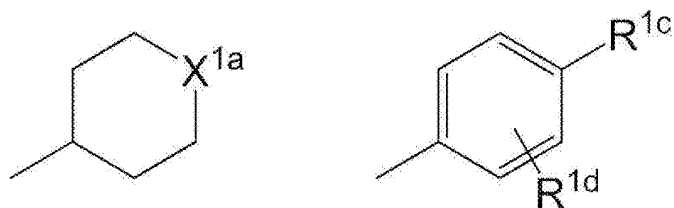
[0261] [化49]

Scheme 26



[0262] (式中、 X^B はハロゲン原子であり、環Bは

[0263] [化50]



[0264] であり、他の記号は前記の通りである。)

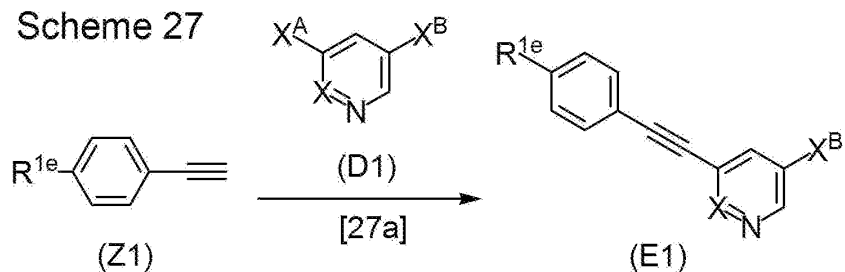
[工程26a]

化合物(Y1)は、化合物(X1)と化合物(C1)を[工程3b]と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0265] 製造方法27

[0266] [化51]

Scheme 27



[0267] (式中、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。

)

[工程 27a]

化合物 (E 1) は、化合物 (Z 1) と化合物 (D 1) を溶媒中、触媒量のヨウ化銅存在下又は非存在下、遷移金属錯体および塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどを適宜用いることができる。遷移金属錯体としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)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)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)の如き0価のパラジウム錯体、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、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)の如き2価のパラジウム錯体が用いられる。

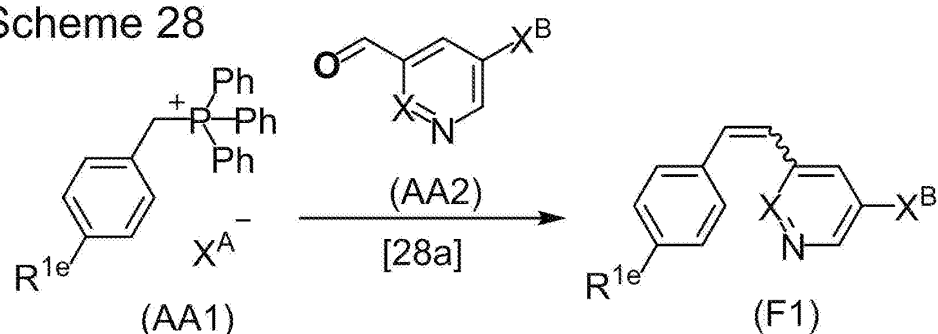
[0268] また、遷移金属錯体に適当な配位子を加えてもよく、適当な配位子として、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-シクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリ(ortho-トリル)ホスフィン、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'--(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン、ジ(1-アダマンチル)

-n-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン、(S)-1-[(1R)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルなどが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミンなどが挙げられる。遷移金属錯体の使用量としては、化合物(Z1)に対して0.01~0.5当量、好ましくは0.03~0.1当量とすることができる。塩基の使用量は化合物(Z1)に対して、1~10当量、好ましくは2~7当量とすることができる。特に、J. Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49に記載されているような反応条件を用いる方法により、好適に製造することができる。

[0269] 製造方法28

[0270] [化52]

Scheme 28



[0271] (式中、 X^A 及び X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

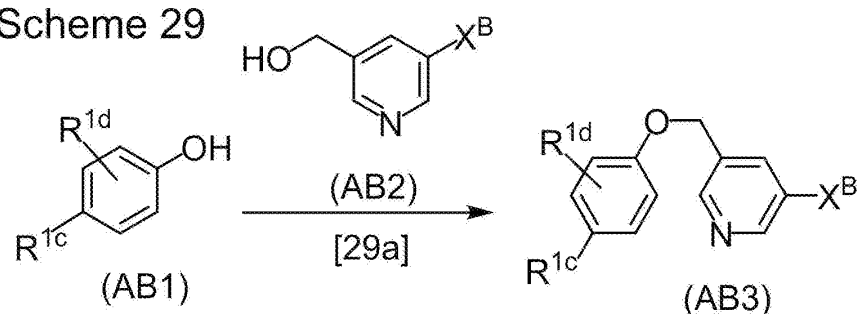
[工程 28 a]

化合物 (F 1) は、化合物 (A A 1) と化合物 (A A 2) を溶媒中、塩基存在下、反応させることにより製造することができる。溶媒は、テトラヒドロフランのようなエーテル系溶媒や、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド系溶媒を適宜用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、リチウム ビス(トリメチルシリル) アミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル) アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル) アミド、ブチルリチウムなどが挙げられる。本反応は $-78^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C} \sim$ 室温で好適に進行する。

[0272] 製造方法 29

[0273] [化53]

Scheme 29



[0274] (式中、 X^B はハロゲン原子であり、他の記号は前記の通りである。)

[工程 29 a]

化合物 (A B 3) は、化合物 (A B 1) と化合物 (A B 2) を [工程 3 b] と同様の手法を用いて反応させることにより製造することができる。

[0275] かくして得られた本発明化合物は、自体公知の分離手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。本発明化合物が遊離体として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準

ずる方法により、遊離体又は目的とする他の塩に変換することができる。

[0276] 本発明の化合物は分子内に塩基性基および酸性基を有するため、その薬理学的に許容される塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性アミノ酸との塩、酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0277] 金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0278] また、本発明化合物には上記化合物（1）およびその薬理学的に許容される塩の他にそれらの水和物及び溶媒和物も包含される。

[0279] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明化合物に包含される。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、ラセ

ミ体から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0280] 更に、標準物質に対するキラルHPLCを用いて、鏡像体過剰率（%ee）を決定することができる。鏡像体過剰率は、以下のように算出することができる：

$$[(R \text{ モル} - S \text{ モル}) / (R \text{ モル} + S \text{ モル})] \times 100\%$$

式中、Rモル及びSモルは、 $R \text{ モル} + S \text{ モル} = 1$ となるような、混合物中のR及びSモル分率である。あるいは、鏡像体過剰率は、以下のように、所望の鏡像体及び調製された混合物の比旋光度から算出することもできる：

$$ee = ([\alpha - Obs] / [\alpha - max]) \times 100\%$$

[0281] 本発明化合物は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても本発明化合物に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。また、本発明化合物は、薬学的に許容され得る共結晶又は共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶又は共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例、構造、融点、融解熱、吸湿性、安定性）を持つ、室温で二種又はそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶又は共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0282] 同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S ）などで標識された化合物も、本発明化合物に包含される。

実施例

[0283] 以下、本発明を実施例及び実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらより何ら限定されるものではない。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

Me：メチル

Et：エチル

iPr：イソプロピル

t B u : t e r t - ブチル

P h : フェニル

B n : ベンジル

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

T B D P S : t e r t - ブチルジフェニルシリル

M s : メタンスルホニル

T f : トリフルオロメタンスルホニル

T s : 4 - トルエンズルホニル

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

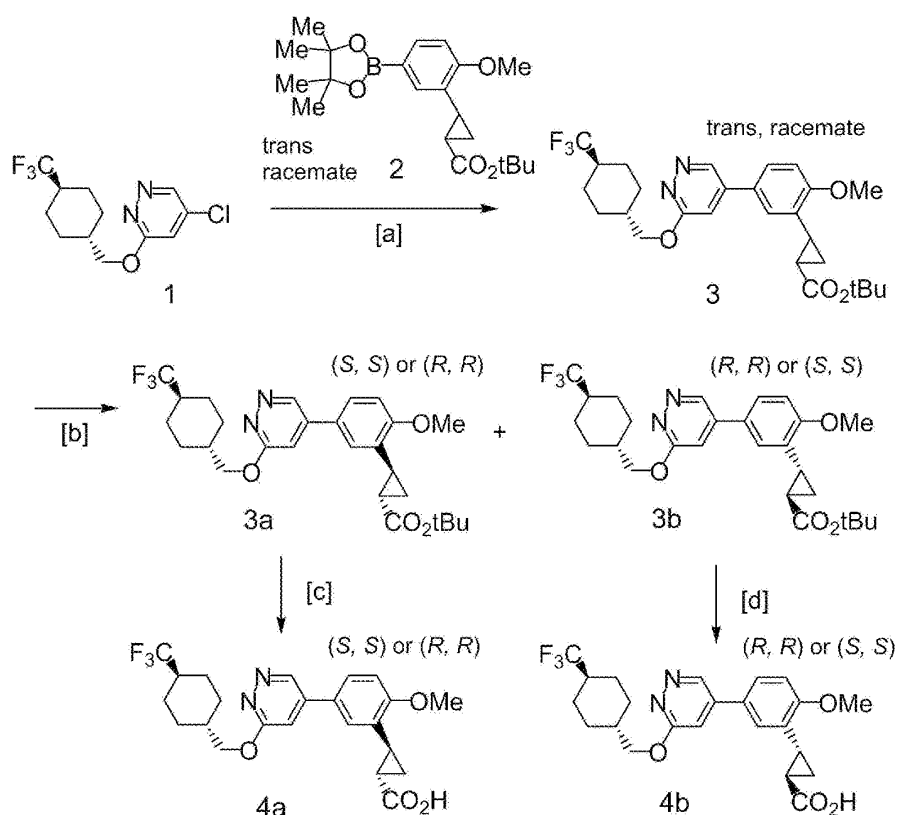
[0284] 実施例 1

(1 S, 2 S) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸

[0285]

[化54]



[0286] [工程 a]

参考例44の工程aで得られた化合物1 (200mg, 679 μ mol) と、参考例1の工程cで得られた化合物2 (508mg, 1.36mmol) の1, 4-ジオキサン (10mL) 溶液に、炭酸カリウム (188mg, 1.36mmol) の水 (1.0mL) 溶液、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (62mg, 68 μ mol)、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 (129mg, 271 μ mol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーとシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (207mg, 60.2%) を得た。MS (

ESI) m/z : 507 ($M+1$)⁺。

[0287] [工程 b]

化合物 3 (170 mg) をキラル HPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, tert-ブチルメチルエーテル:メタノール:ジエチルアミン=95:5:0.1, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物 3a (82.4 mg, 99.9% ee, 保持時間 17 分のピーク) および化合物 3b (81.1 mg, 99.3% ee, 保持時間 23 分のピーク) を得た。

[0288] [工程 c]

化合物 3a (82.4 mg, 160 μmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (249 μL) を加え、室温下 4 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4a (54.3 mg, 74.1%) を得た。このエナンチオマーを実施例 1-1 とする。MS (ESI) m/z : 451 ($M+1$)⁺。

[0289] [工程 d]

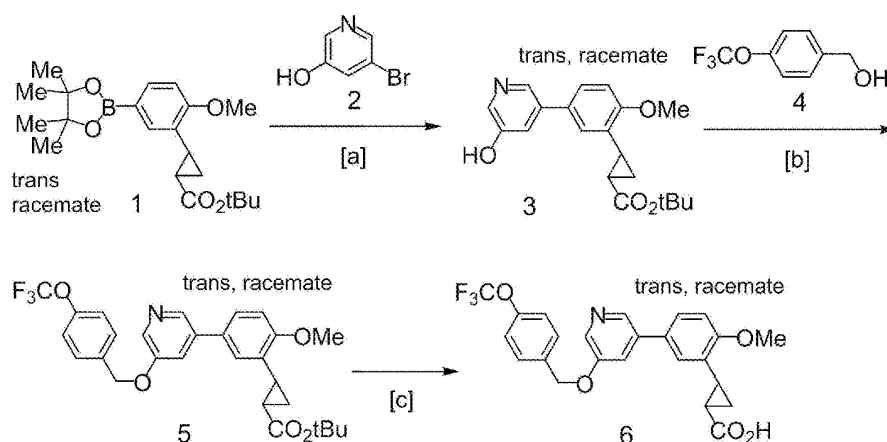
化合物 3b (81.1 mg, 160 μmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (245 μL) を加え、室温下 4 時間撹拌した。反応溶液に更にトリフルオロ酢酸 (122 μL) を加え、室温下 4 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4b (56.1 mg, 77.8%) を得た。このエナンチオマーを実施例 1-2 とする。MS (ESI) m/z : 451 ($M+1$)⁺。

[0290] 実施例 2

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸

[0291]

[化55]



[0292] [工程 a]

参考例 1 の工程 c で得られた化合物 1 (2.37 g, 6.33 mmol) と化合物 2 (1.00 g, 5.75 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、リン酸三カリウム (3.66 g, 17.2 mmol) の水 (2 mL) 溶液、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) (204 mg, 287 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 80°C 加熱下、一晚攪拌した。反応液に 1 M-塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (894 mg, 45.6%) を得た。MS (APCI) m/z : 342 ($M+1$)⁺。

[0293] [工程 b]

化合物 3 (60.0 mg, 176 μ mol) と化合物 4 (64.0 μ L, 439 μ mol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (115 mg, 439 μ mol) とアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル) (103 mg, 439 μ mol) を加え、室温下 2 日間攪拌した。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で精製することにより、化合物 5 (46.2 mg, 51.0%) を得た。MS (ESI) m/z : 516 ($M+1$)⁺。

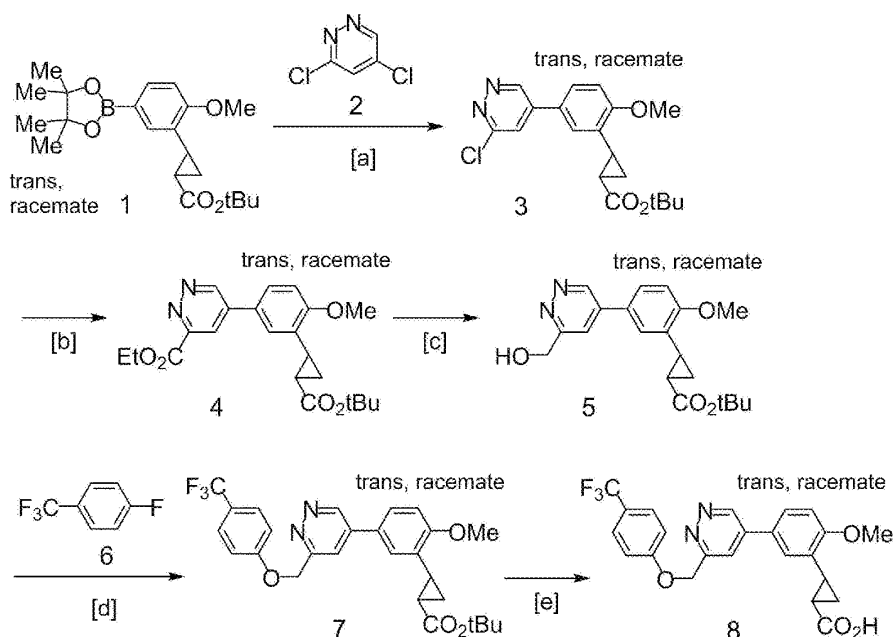
[0294] [工程 c]

化合物 5 (44.0 mg, 85.4 μmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (653 μL) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をカチオン交換樹脂カラム (Waters, Porapak™, RxCX) で固相抽出精製後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 6 (23.9 mg, 61.0%) を得た。MS (APCI) m/z : 460 ($M+1$)⁺。

[0295] 実施例 3

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピリダジーン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸

[0296] [化56]



[0297] [工程 a]

参考例 1 の工程 c で得られた化合物 1 (1.26 g, 3.36 mmol) と化合物 2 (500 mg, 3.36 mmol) のトルエン (13 mL) 溶液に、フッ化カリウム (487 mg, 8.39 mmol) の水 (3.4 mL)

溶液、酢酸パラジウム (I) (37.7 mg, 168 μ mol)、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン (119 mg, 168 μ mol) を加え、窒素雰囲気中70℃加熱下、19時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (398 mg, 32.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 361, 363 (M+1)⁺。

[0298] [工程 b]

化合物3 (370 mg, 1.03 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) とエタノール (1.0 mL) の混合溶液に、酢酸ナトリウム (168 mg, 2.05 mmol) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I) ジクロリド (83.7 mg, 103 μ mol) を加え、一酸化炭素雰囲気中90℃加熱下、4時間攪拌した。反応液に更に、エタノール (1.0 mL) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I) ジクロリド (83.7 mg, 103 μ mol) を加え、一酸化炭素雰囲気中90℃加熱下、一晚攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (30 mL) と酢酸エチル (30 mL) を加え、セライトでろ過した。ろ液を相分離し、有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (98.3 mg, 24.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 399 (M+1)⁺。

[0299] [工程 c]

化合物4 (95.0 mg, 239 μ mol) のエタノール (3.0 mL) とテトラヒドロフラン (0.50 mL) の混合懸濁液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (18.0 mg, 477 μ mol) を加え、室温まで昇温しながら1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲル

クロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (45.5 mg, 53.5%) を得た。MS (ESI) m/z : 357 (M+1)⁺。

[0300] [工程 d]

化合物5 (68.6 mg, 160 μ mol) と化合物6 (66.3 mg, 404 μ mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.1 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60重量%, 41.2 mg, 1.03 mmol) を加え、100℃加熱下、2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物7 (14.6 mg, 28.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 501 (M+1)⁺。

[0301] [工程 e]

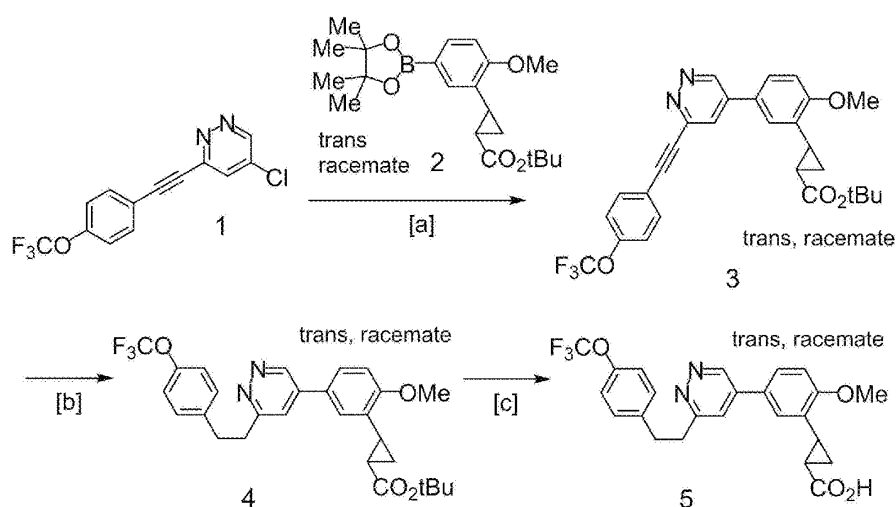
化合物7 (14.6 mg, 29.2 μ mol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μ L) を加え、室温下5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物8 (11.2 mg, 86.4%) を得た。MS (ESI) m/z : 445 (M+1)⁺。

[0302] 実施例4

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸

[0303]

[化57]



[0304] [工程 a]

参考例 46 の工程 a で得られた化合物 1 (80.0 mg, 268 μmol) と、参考例 1 の工程 c で得られた化合物 2 (201 mg, 536 μmol) の 1, 4-ジオキサン (2.4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (74.1 mg, 536 μmol) の水 (0.24 mL) 溶液、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (25 mg, 27 μmol)、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 (51.1 mg, 107 μmol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、一晚撹拌した。反応液を室温まで放冷後、NHシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (52.2 mg, 38.2%) を得た。MS (ESI) m/z : 511 ($M+1$)⁺。

[工程 b]

化合物 3 (50 mg, 98 μmol) のメタノール (3.0 mL) 溶液に、10%-パラジウム/炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下一晩撹拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈した後、セライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノール (3.0 mL) で溶解し、10%-パラジウム/炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下一晩撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮

することにより、化合物4 (44 mg, 88%) を得た。MS (ESI) m/z : 515 ($M+1$)⁺。

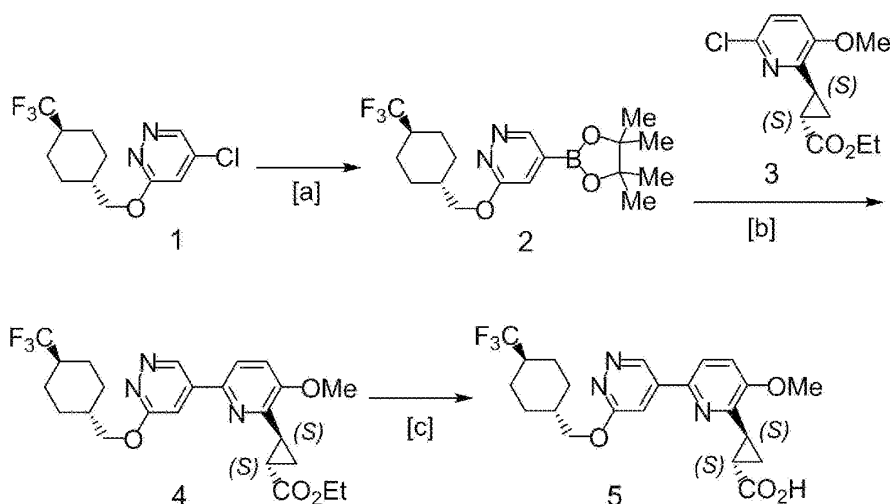
[0305] [工程 c]

化合物4 (40 mg, 78 μ mol) のジクロロメタン (1.6 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.80 mL) を加え、室温下3日間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (36 mg) を得た。MS (ESI) m/z : 459 ($M+1$)⁺。

[0306] 実施例 5

(1S, 2S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸

[0307] [化58]



[0308] [工程 a]

参考例44の工程aで得られた化合物1 (1.81 g, 6.14 mmol) とビス(ピナコラート)ジボラン (2.49 g, 9.82 mmol) の1, 4 - ジオキサン (61 mL) 溶液に、酢酸カリウム (1.81 g, 18.4 mmol) とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (337 mg, 368 μ mol)、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 (351 mg, 736 μ mol) を加

え、窒素雰囲気中100℃加熱下、3時間撹拌した。反応液を氷冷し、生じた固体を水で希釈した後、ろ取し、水で洗浄した。得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、化合物2 (1.78 g, 75.2%)を得た。MS (APCI) m/z : 387 (M+1)⁺。

[0309] [工程b]

参考例2の工程dで得られた化合物3 (384 mg, 1.50 mmol) と、化合物2 (645 mg, 1.67 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、リン酸三カリウム (1.95 g, 9.19 mmol) の水 (3.0 mL) 溶液、X-Phos アミノビフェニル パラジウムクロリド 前触媒 (66 mg, 84 μ mol) を加え、窒素雰囲気中80℃加熱下、4時間撹拌した。反応液に更に、X-Phos アミノビフェニル パラジウムクロリド 前触媒 (65.7 mg, 83.5 μ mol) を加え、窒素雰囲気中80℃加熱下、2.5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (25 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (380 mg, 38.0%)を得た。MS (ESI) m/z : 480 (M+1)⁺。

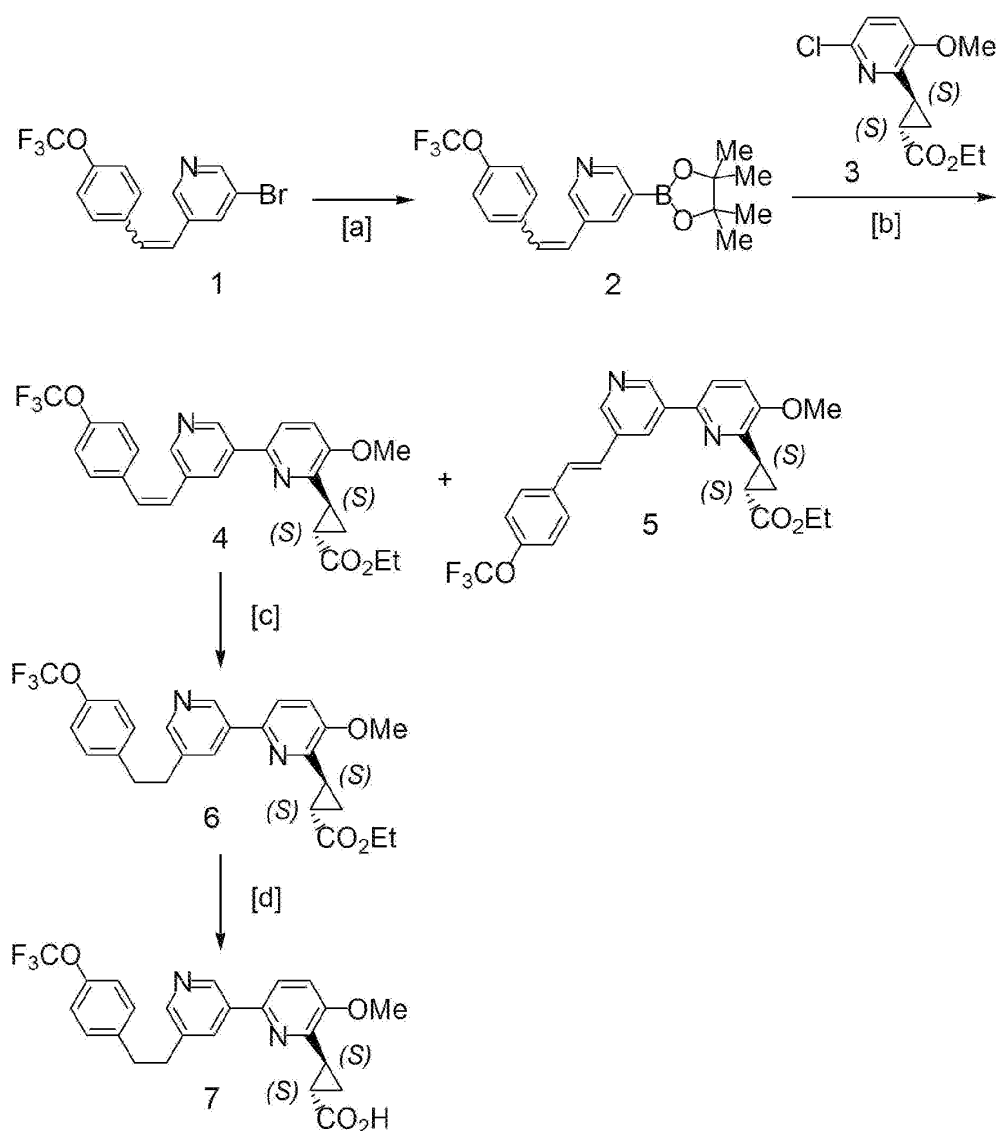
[0310] [工程c]

化合物4 (73.0 mg, 152 μ mol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) とメタノール (2.0 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下終夜撹拌した。反応液を水 (4 mL) で希釈し、1 M-塩酸 (2 mL) を加えて中和し、生じた固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物5 (57.0 mg, 82.9%)を得た。MS (ESI) m/z : 452 (M+1)⁺。

[0311] 実施例6

(1S, 2S)-2-(5-メトキシ-5'-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸

[0312] [化59]



[0313] [工程 a]

参考例 4 5 の工程 b で得られた化合物 1 (600 mg, 1.74 mmol) とビス (ピナコラート) ジボラン (487 mg, 1.92 mmol) の 1, 4-ジオキサン (12 mL) 溶液に、酢酸カリウム (513 mg, 5.23 mmol) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (64 mg, 87 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 100℃加熱下、6 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (40

mL)を加えて酢酸エチル(40 mL)で2回抽出した。有機層を水(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、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、シス／トランス混合物である化合物2(746 mg)を得た。MS(ESI) m/z : 310 (M+1)⁺。

[0314] [工程 b]

参考例2の工程dで得られた化合物3(196 mg, 767 μmol)と、化合物2(300 mg, 767 μmol)の1,4-ジオキサン(5.4 mL)溶液に、リン酸三カリウム(488 mg, 2.30 mmol)の水(0.60 mL)溶液、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)(27 mg, 37 μmol)を加え、窒素雰囲気中100℃加熱下、4時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、更にカチオン交換樹脂カラム(Waters, PorapakTM, RxCX)で固相抽出精製することにより、化合物4(125 mg, 33.7%)と化合物5(75 mg, 20%)を得た。MS(ESI) m/z : 485 (M+1)⁺。485 (M+1)⁺。

[0315] [工程 c]

化合物4(120 mg, 248 μmol)のメタノール(2.4 mL)溶液に、10%-パラジウム／炭素(24 mg)を加え、水素雰囲気中、室温下1日撹拌した。反応液をセライトでろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6(87.5 mg, 72.6%)を得た。MS(APCI) m/z : 487 (M+1)⁺。

[0316] [工程 d]

化合物6(85.0 mg, 175 μmol)のテトラヒドロフラン(1.7 mL)とメタノール(1.7 mL)の混合溶液に、4M-水酸化ナトリウ

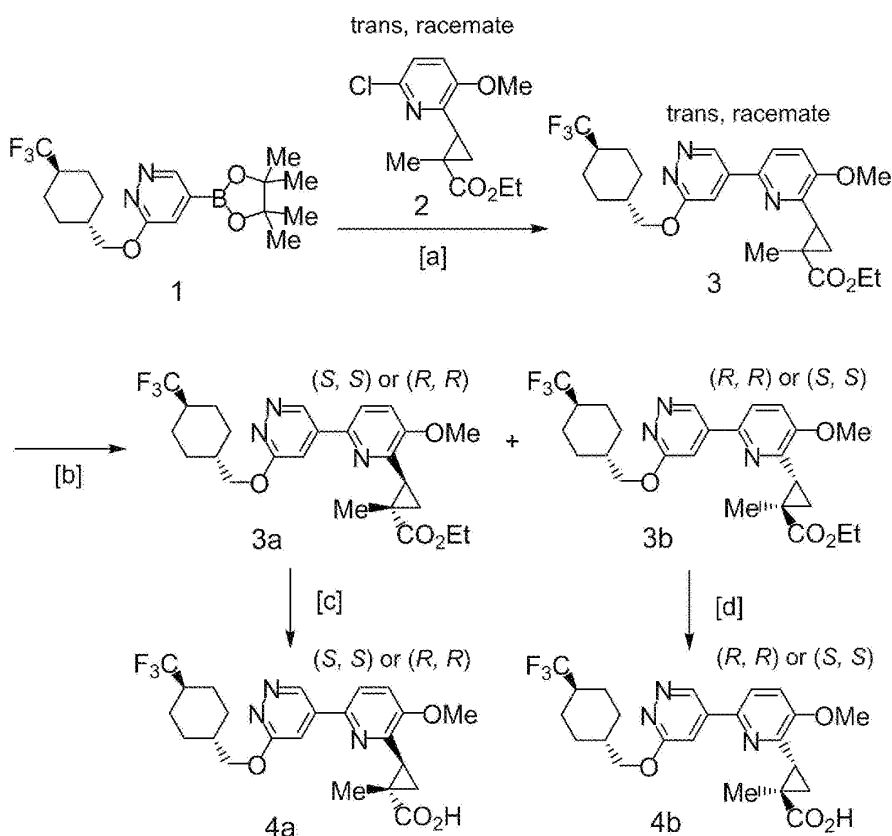
ム水溶液 (218 μ L, 0.87 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応液に、1 M-塩酸 (0.88 mL) を加えて中和し、水 (10 mL) で希釈した。生じた固体をろ取し、水 (15 mL) で洗浄した。得られた固体を酢酸エチル (5.0 mL) で洗浄することにより、化合物 7 (42.5 mg, 53.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 459 ($M+1$)⁺。

[0317] 実施例 7

(1S, 2S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルシクロプロパンカルボン酸

(1R, 2R) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルシクロプロパンカルボン酸

[0318] [化60]



[0319] [工程 a]

実施例 5 の工程 a で得られた化合物 1 (200 mg, 440 μmol) と、化合物 2 (119 mg, 440 μmol , 参考例 5) の 1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 溶液に、リン酸三カリウム (93.4 mg, 440 μmol) の水 (0.40 mL) 溶液、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (20 mg, 22 μmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (18.5 mg, 66 μmol) を加え、窒素雰囲気中 105℃加熱下、4 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、水と酢酸エチルを加えてセライトでろ過した。ろ液を相分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (35 mg, 16%) を得た。MS (ESI) m/z : 494 ($M+1$)⁺。

[0320] [工程 b]

化合物 3 (35 mg) をキラル HPLC (CHIRAL PAK IF, 30×250, tert-ブチルメチルエーテル:メタノール:ジエチルアミン=96:4:0.1, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物 3a (13 mg, 99.9% ee, 保持時間 15 分のピーク) および化合物 3b (13 mg, 99.3% ee, 保持時間 22 分のピーク) を得た。

[0321] [工程 c]

化合物 3a (13 mg, 26 μmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (0.50 mL) の混合溶液に、2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL, 1.0 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に、0.5 M-塩酸 (2.1 mL) を加えて中和し、水 (8 mL) で希釈した。反応液から有機溶媒を減圧留去し、生じた固体をろ取り、水で洗浄することにより、化合物 4a (11 mg, 90%) を得た。このエナンチオマーを実施例 7-1 とする。MS (ESI) m/z : 466 ($M+1$)⁺。

[0322] [工程 d]

化合物 3 b (13 mg, 26 μ mol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (0.50 mL) の混合溶液に、2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL, 1.0 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液に、0.5 M-塩酸 (2.1 mL) を加えて中和し、水 (8 mL) で希釈した。反応液から有機溶媒を減圧留去し、生じた固体をろ取り、水で洗浄することにより、化合物 4 b (9.0 mg, 73%) を得た。このエナンチオマーを実施例 7-2 とする。MS (ESI) m/z : 466 ($M+1$)⁺。

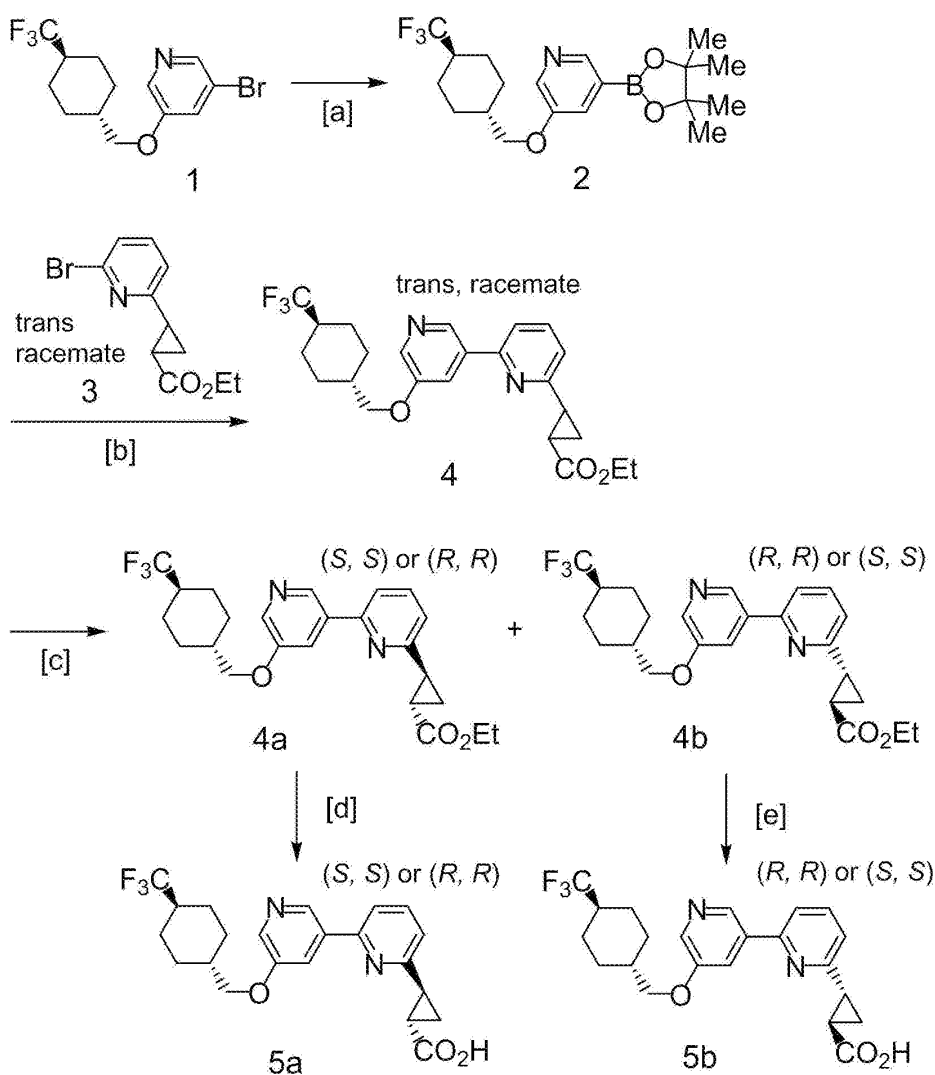
[0323] 実施例 8

(1S, 2S)-2-(5'-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸

(1R, 2R)-2-(5'-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸

[0324]

[化61]



[0325] [工程 a]

参考例 4 2 の工程 b で得られた化合物 1 (380 mg, 1.12 mmol) とビス (ピナコラート) ジボラン (342 mg, 1.35 mmol) のジメチルスルホキシド (2.7 mL) 溶液に、酢酸カリウム (331 mg, 3.37 mmol) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (41.1 mg, 56.2 μmol) を加え、窒素雰囲気中 80℃加熱下、一晩攪拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮により、化合物2 (727 mg)を得た。MS (ESI) m/z : 304 (ボロン酸の $M+1$)⁺。

[0326] [工程b]

参考例3の工程bで得られた化合物3 (180 mg, 666 μmol)と、化合物2 (1.44 g, 2.02 mmol)の1,4-ジオキサン (6.0 mL)溶液に、リン酸三カリウム (424 mg, 2.00 mmol)の水 (1.2 mL)溶液、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) (42 mg, 67 μmol)を加え、窒素雰囲気中105℃加熱下、3時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーとNHシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (400 mg, 100%)を得た。MS (ESI) m/z : 449 ($M+1$)⁺。

[0327] [工程c]

化合物4 (400 mg)をキラルHPLC (CHIRAL PAK IF, 30×250, エタノール:ジエチルアミン=100:0.1, 15 mL/分)を用いて、キラル分割することにより、化合物4a (119 mg, 99.8% ee, 保持時間22分のピーク)および化合物4b (128 mg, 99.9% ee, 保持時間18分のピーク)を得た。

[0328] [工程d]

化合物4a (119 mg, 265 μmol)のテトラヒドロフラン (3.0 mL)とメタノール (1.5 mL)の混合溶液に、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol)を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液に、0.2M-塩酸 (15 mL)を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。生じた固体をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより、化合物5a (92.0 mg, 82.5%)を得た。このエナンチオマーを

実施例 8-1 とする。MS (ESI) m/z : 421 ($M+1$)⁺。

[0329] [工程 e]

化合物 4b (128 mg, 285 μ mol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) とメタノール (1.5 mL) の混合溶液に、2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応溶液に、0.2 M-塩酸 (15 mL) を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。生じた固体をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより、化合物 5b (95.0 mg, 79.2%) を得た。このエナンチオマーを実施例 8-2 とする。MS (ESI) m/z : 421 ($M+1$)⁺。

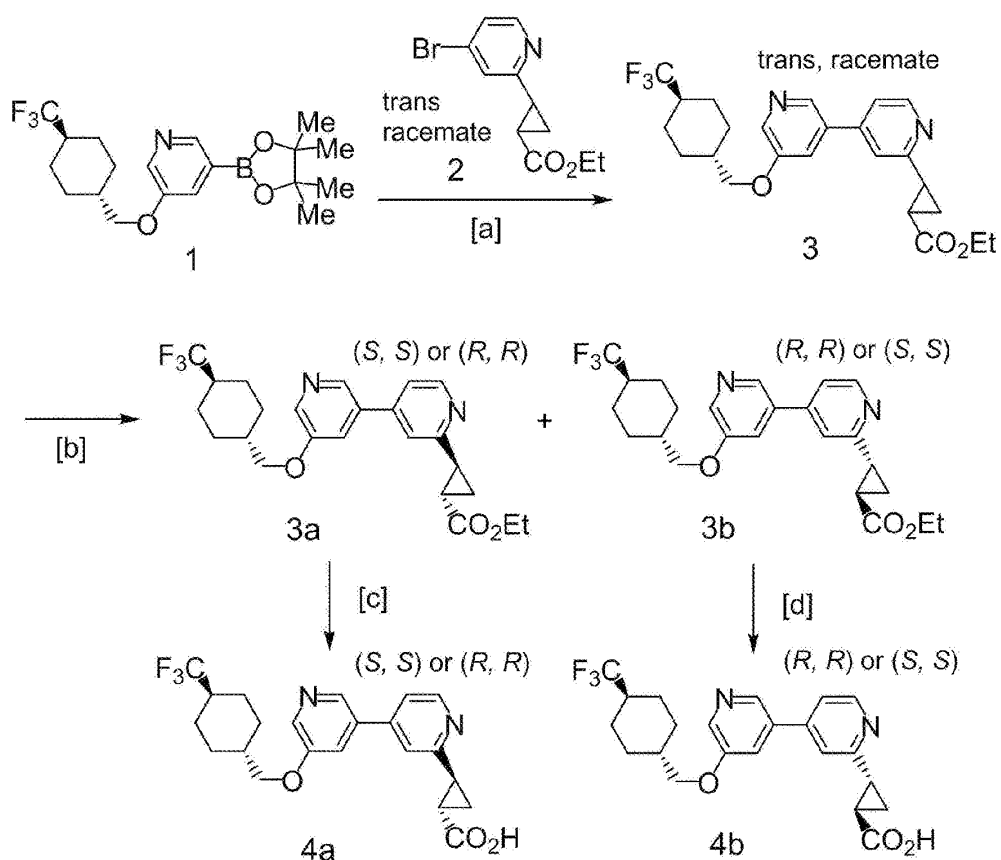
[0330] 実施例 9

(1S, 2S) - 2 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ } - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロプロパンカルボン酸

(1R, 2R) - 2 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ } - 3, 4' - ビピリジン-2' - イル) シクロプロパンカルボン酸

[0331]

[化62]



[0332] [工程 a]

実施例 8 の工程 a で得られた化合物 1 (719 mg, 1.11 mmol) と、化合物 2 (200 mg, 740 μ mol, 参考例 6) の 1, 4-ジオキサン (3.6 mL) 溶液に、リン酸三カリウム (472 mg, 2.22 mol) の水 (0.40 mL) 溶液、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) (52 mg, 74 μ mol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィーとシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (115 mg, 34.5%) を得た。MS (ESI) m/z : 449 (M+1)⁺。

[0333] [工程 b]

化合物 3 (110 mg) をキラル HPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, メタノール：テトラヒドロフラン：ジエチルアミン=90：10：0.1, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物 3a (54 mg, 99.9% ee, 保持時間 18 分のピーク) および化合物 3b (54 mg, 99.8% ee, 保持時間 13 分のピーク) を得た。

[0334] [工程 c]

化合物 3a (54 mg, 122 μmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液に、1 M-塩酸 (2.2 mL) を加えて中和し、飽和食塩水 (10 mL) で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物 4a (28 mg, 54%) を得た。このエナンチオマーを実施例 9-1 とする。MS (ESI) m/z : 421 (M+1)⁺。

[0335] [工程 d]

化合物 3b (54 mg, 122 μmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液に、1 M-塩酸 (2.0 mL) を加えて中和し、水 (10 mL) で希釈した。反応液から有機溶媒を減圧留去し、生じた固体をろ取り、水で洗浄することにより、化合物 4b (16 mg, 33%) を得た。このエナンチオマーを実施例 9-2 とする。MS (ESI) m/z : 421 (M+1)⁺。

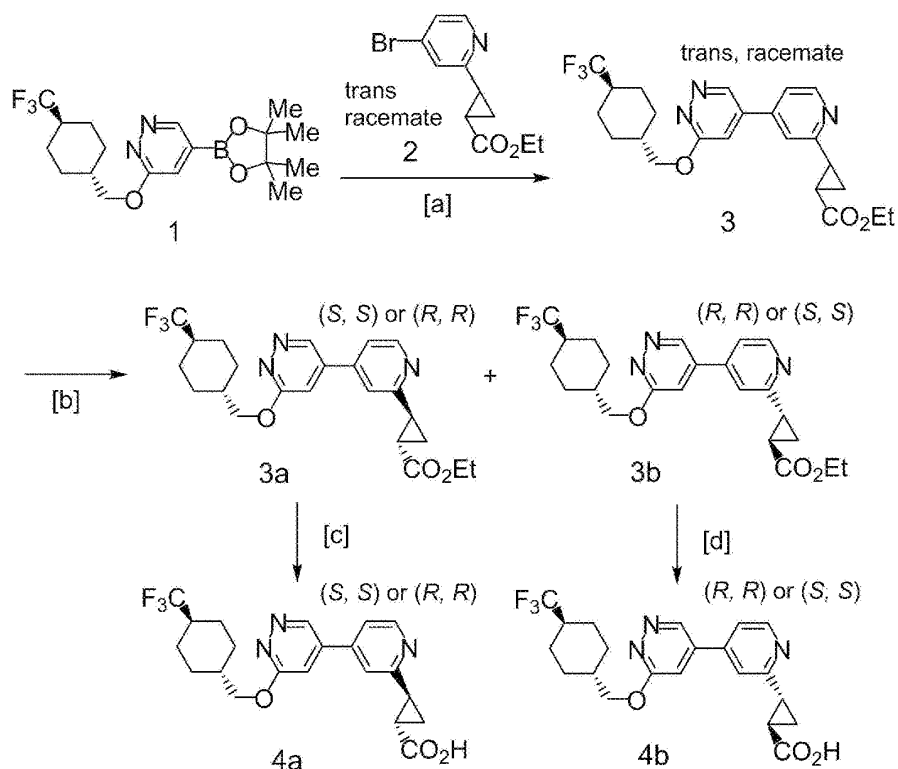
[0336] 実施例 10

(1S, 2S)-2-[4-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジーン-4-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸

(1R, 2R)-2-[4-(6-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリダジーン-4-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸

ル) シクロヘキシル] メトキシ) ピリダジーン-4-イル) ピリジン-2-イル]
シクロプロパンカルボン酸

[0337] [化63]



[0338] [工程 a]

実施例 5 の工程 a で得られた化合物 1 と化合物 2 から、実施例 7 の工程 a と同様の方法により、化合物 3 を得た。MS (ESI) m/z : 450 ($M + 1$)⁺。

[0339] [工程 b]

化合物 3 (30 mg) をキラル HPLC (CHIRAL PAK IF, 30×250, tert-ブチルメチルエーテル:2-プロパノール:ジエチルアミン=93:7:0.1, 2.0 mL/分, 1 回りサイクル後に分取) を用いて、キラル分割することにより、化合物 3a (9.0 mg, 99.9% ee, 保持時間 3.8 分のピーク) および化合物 3b (9.0 mg, 99.9% ee, 保持時間 5.8 分のピーク) を得た。

[0340] [工程 c]

化合物 3 a から、実施例 7 の工程 c と同様の方法により、化合物 4 a を得た。このエナンチオマーを実施例 10-1 とする。MS (ESI) m/z : 422 (M+1)⁺。

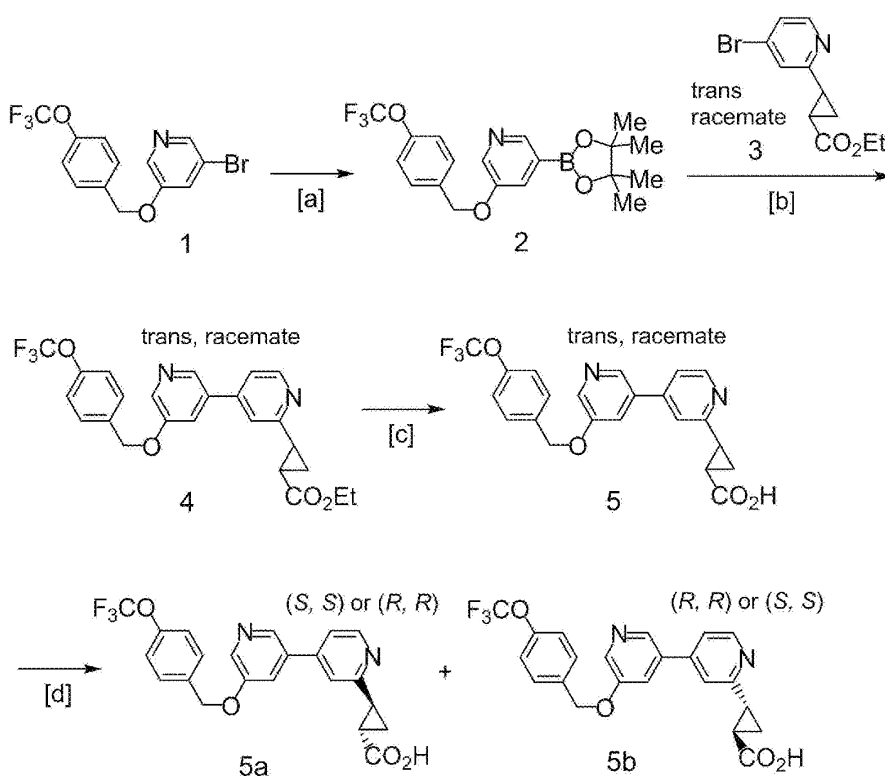
[0341] [工程 d]

化合物 3 b から、実施例 7 の工程 c と同様の方法により、化合物 4 b を得た。このエナンチオマーを実施例 10-2 とする。MS (ESI) m/z : 422 (M+1)⁺。

[0342] 実施例 11

(1S, 2S) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸
(1R, 2R) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸

[0343] [化64]



[0344] [工程 a]

化合物 1 (3.00 g, 8.62 mmol, 参考例 49) とビス (ピナコラート) ジボラン (2.85 g, 11.2 mmol) の 1, 4-ジオキサン (30 mL) 溶液に、酢酸カリウム (2.11 g, 21.6 mmol) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (352 mg, 431 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 110 °C 加熱下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮により、化合物 2 (5.64 g) を得た。MS (ESI) m/z : 314 (ボロン酸の $M+1$)⁺。

[工程 b]

化合物 2 と化合物 3 から、実施例 9 の工程 a と同様の方法により、化合物 4 を得た。MS (ESI) m/z : 459 ($M+1$)⁺。

[0345] [工程 c]

化合物 4 から、実施例 7 の工程 c と同様の方法により、化合物 5 を得た。MS (ESI) m/z : 431 ($M+1$)⁺。

[0346] [工程 d]

化合物 5 (60 mg) をキラル HPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, エタノール : 酢酸 = 100 : 0.1, 1.0 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物 5a (25 mg, 99.9% ee, 保持時間 38 分のピーク) および化合物 5b (25 mg, 99.9% ee, 保持時間 23 分のピーク) を得た。化合物 5a を実施例 11-1、化合物 5b を実施例 11-2 とする。

実施例 11-1 : MS (ESI) m/z : 431 ($M+1$)⁺。

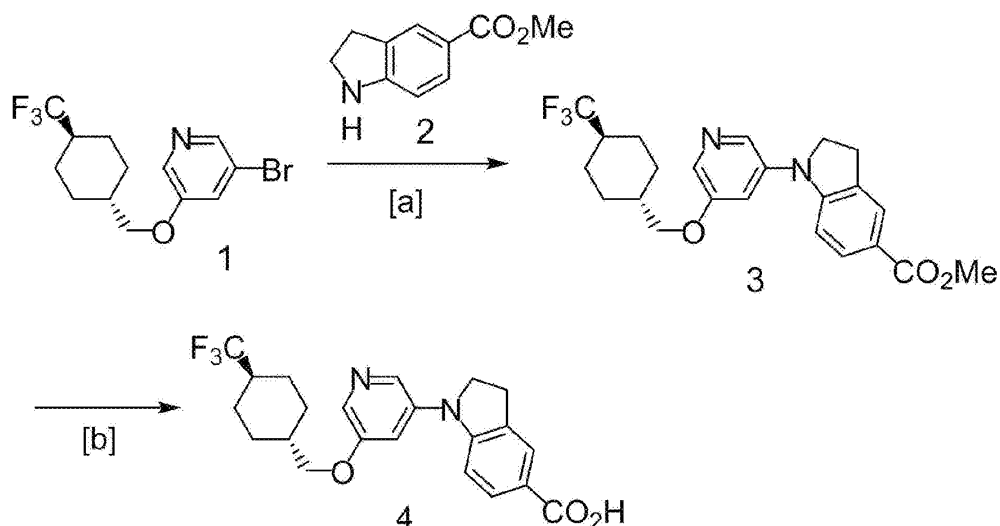
実施例 11-2 : MS (ESI) m/z : 431 ($M+1$)⁺。

[0347] 実施例 12

1- (5- { [トランス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ } ピリジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5

ーカルボン酸

[0348] [化65]



[0349] [工程 a]

参考例 4 2 の工程 b で得られた化合物 1 (100 mg, 296 μmol) と化合物 2 (78.6 mg, 444 μmol) の 1, 4-ジオキサン (3.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (289 mg, 887 μmol) と酢酸パラジウム (11) (3.3 mg, 15 μmol)、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 (14 mg, 30 μmol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、5 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (109 mg, 84.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 435 ($M+1$)⁺。

[0350] [工程 b]

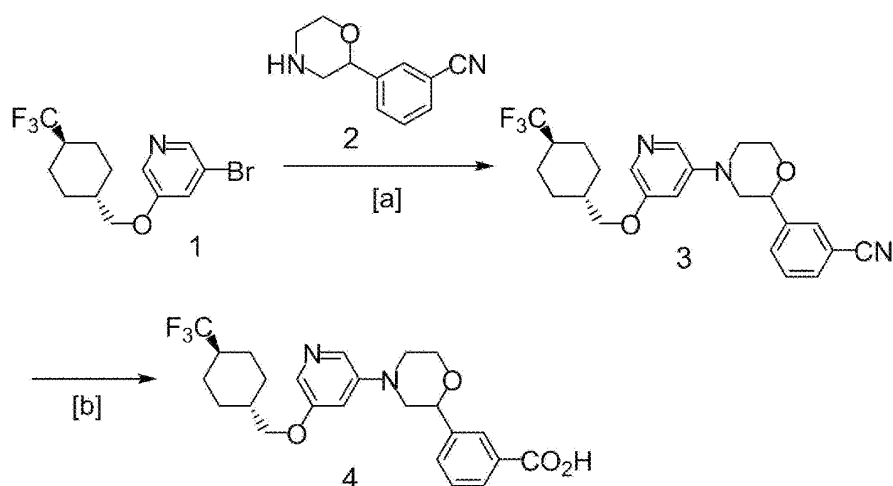
化合物 3 (109 mg, 251 μmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.20 mL, 0.80 mmol) を加え、室温下 15 時間攪拌した後、60℃加熱下 4 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、1 M-塩酸 (0.8 mL) を加え中和し、水を加えて生じた固体をろ取し、50%メタノー

ル水溶液で洗浄することにより、化合物4（85.0mg，80.6%）を得た。MS（ESI） m/z ：421（ $M+1$ ）⁺。

[0351] 実施例13

3-[4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]安息香酸

[0352] [化66]



[0353] [工程 a]

化合物2の塩酸塩（133mg，591 μ mol，参考例15）に、飽和重曹水とクロロホルムを加えて攪拌後、有機相を分離し、減圧濃縮した。残渣を1，4-ジオキサン（3.0mL）で溶解し、参考例42の工程bで得られた化合物1（100mg，296 μ mol）と炭酸セシウム（289mg，887 μ mol）、酢酸パラジウム（II）（3.3mg，15 μ mol）、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（14mg，30 μ mol）を加え、窒素雰囲気中100℃加熱下、3時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3（100mg，75.9%）を得た。MS（ESI） m/z ：446（ $M+1$ ）⁺。

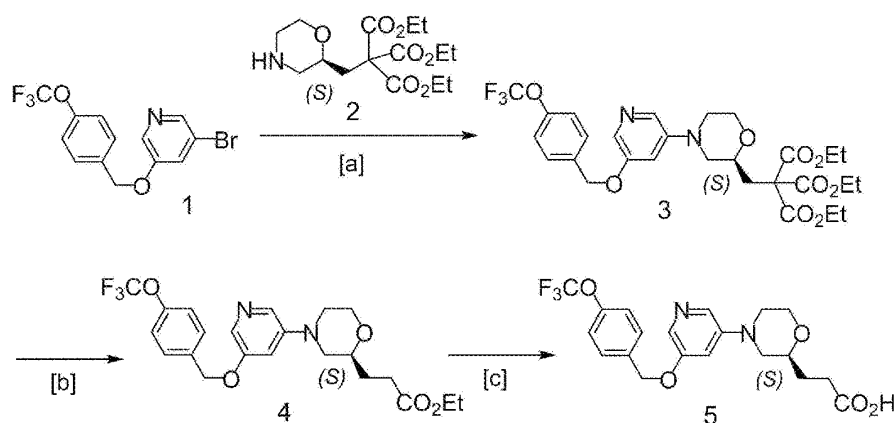
[0354] [工程 b]

化合物 3 (100 mg, 225 μ mol) のエチレングリコール (3.0 mL) 溶液に、水酸化カリウム (85 重量%, 74 mg, 1.1 mmol) を加え、150℃加熱下、3 時間半撈拌した。反応溶液を室温まで放冷後、1 M-塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。生じた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、化合物 4 (80 mg, 76.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 465 (M+1)⁺。

[0355] 实施例 14

3-[(2S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸

[0356] [1767]



[0357] [工程 a]

参考例 9 の工程 c で得られた化合物 2 (1 . 3 9 g , 4 . 1 9 m m o l) と化合物 1 (1 . 8 1 g , 5 . 4 5 m m o l , 参考例 4 9) の 1 , 4 - ジオキサン (2 8 m L) 溶液に、炭酸セシウム (3 . 4 2 g , 1 0 . 5 m m o l) と酢酸パラジウム (I I) (1 4 1 m g , 6 2 9 μ m o l) 、 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 (5 8 7 m g , 1 . 2 6 m m o l) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、4 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製することにより、化合物3 (1.93 g, 76.4%)
を得た。MS (ESI) m/z : 599 ($M+1$)⁺。

[0358] [工程 b]

化合物3 (1.93 g, 3.15 mmol) のエタノール (39 mL) 溶液に、水酸化カリウム (85 重量%, 415 mg, 6.29 mmol) を加え、室温下4日間攪拌した。反応溶液に、1 M-塩酸 (6.29 mL) を加えて中和し、水 (100 mL) を加えてクロロホルム (150 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をトルエン (35 mL) で溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (545 μ L, 3.15 mmol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (1.34 g, 90.2%) を得た。MS (ESI) m/z : 455 ($M+1$)⁺。

[0359] [工程 c]

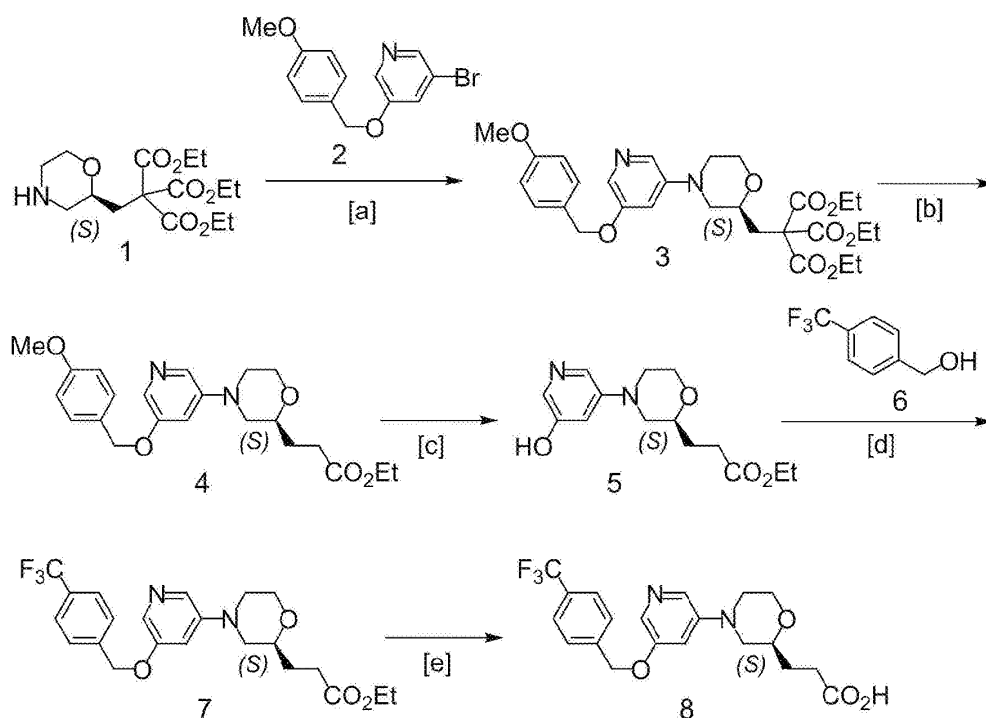
化合物4 (1.34 g, 2.83 mmol) のテトラヒドロフラン (8.0 mL) とメタノール (2.7 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (2.83 mL, 11.3 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液に、10%クエン酸水溶液 (25 mL) を加えて中和し、有機溶媒を減圧留去した。残渣を静置することで生じた固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物5 (1.13 g, 93.3%) を得た。MS (ESI) m/z : 427 ($M+1$)⁺。

[0360] 実施例 15

3-[(2S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸

[0361]

[化68]



[0362] [工程 a]

参考例 9 の工程 c で得られた化合物 1 (4.80 g, 11.6 mmol) と化合物 2 (4.09 g, 13.9 mmol) の 1,4-ジオキサン (120 mL) 溶液に、炭酸セシウム (9.44 g, 29.0 mmol) と酢酸パラジウム (II) (390 mg, 1.74 mmol)、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 (1.62 g, 3.48 mmol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (5.46 g, 86.5%) を得た。MS (ESI) m/z : 545 ($M+1$)⁺。

[0363] [工程 b]

化合物 3 (5.46 g, 10.0 mmol) のエタノール (150 mL) 溶液に、水酸化カリウム (85 重量%, 1.32 g, 20.1 mmol) を

加え、室温下14時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を水(500 mL)で溶解し、1M-塩酸(20 mL)を加えて中和し、クロロホルム(100 mL)で6回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をトルエン(150 mL)で懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン(1.62 mL, 9.36 mmol)を加え、加熱還流下、1時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4(2.88 g, 76.8%)を得た。MS (ESI) m/z : 401 ($M+1$)⁺。

[0364] [工程c]

化合物4(2.88 g, 7.19 mmol)のジクロロメタン(150 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(10.0 mL)を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5(1.33 g, 66.0%)を得た。MS (ESI) m/z : 281 ($M+1$)⁺。

[0365] [工程d]

化合物5(80.0 mg, 285 μ mol)と化合物6(65.4 mg, 371 μ mol)のテトラヒドロフラン(2.4 mL)溶液に、トリブチルホスフィン(75.1 mg, 371 μ mol)と1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(93.6 mg, 371 μ mol)を加え、室温下一晩撹拌した。反応懸濁液をテトラヒドロフラン(6.0 mL)とヘキサン(12 mL)で希釈し、不溶物をろ去した後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、カチオン交換樹脂カラム(Waters, PorapakTM, RxCX)で固相抽出精製することにより、化合物7(66.9 mg, 53.5%)を得た。MS (ESI) m/z : 439 ($M+1$)⁺。

[0366] [工程e]

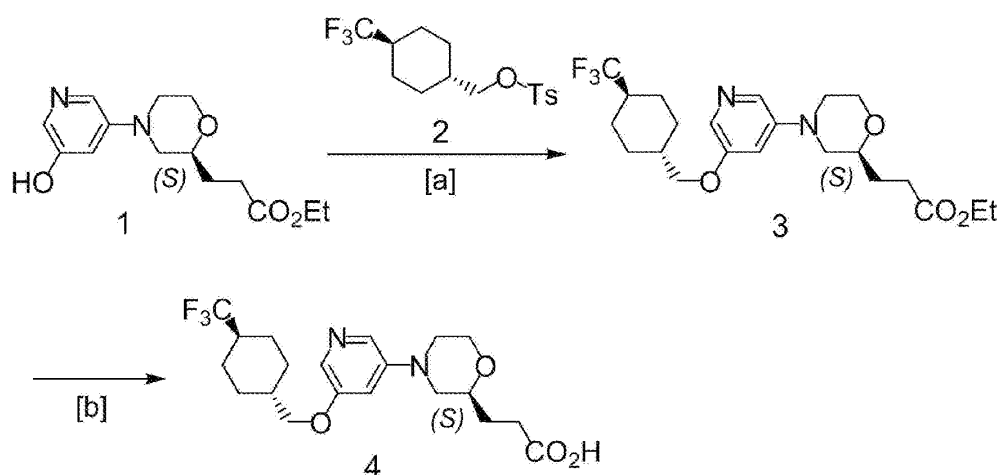
化合物7(60.0 mg, 137 μ mol)のテトラヒドロフラン(1.8 mL)とメタノール(1.8 mL)の混合溶液に、4M-水酸化ナトリウム

水溶液（0.17 mL, 0.68 mmol）を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に、1 M-塩酸（0.78 mL）を加えて中和し、水（12 mL）で希釈した。生じた固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物 8（46.3 mg, 82.4%）を得た。MS（ESI） m/z : 411 ($M+1$)⁺。

[0367] 実施例 16

3-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸

[0368] [化69]



[0369] [工程 a]

実施例 15 の工程 c で得られた化合物 1（60.0 mg, 214 μ mol）と、参考例 48 の工程 a で得られた化合物 2（72.0 mg, 214 μ mol）の N, N-ジメチルホルムアミド（1.8 mL）溶液に、炭酸カリウム（59.2 mg, 428 μ mol）を加え、80℃加熱下、5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3（63.0 g, 66.2%）を得た。MS（ESI） m/z : 445 ($M+1$)⁺。

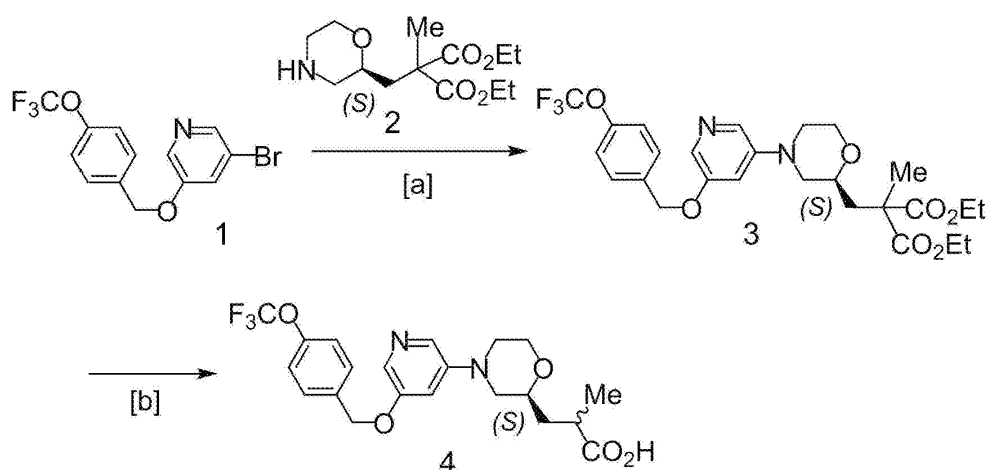
[0370] [工程 b]

化合物 3 (60.0 mg, 135 μ mol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) とメタノール (1.5 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.17 mL, 0.68 mmol) を加え、室温下 2 日間攪拌した。反応溶液に、1 M-塩酸 (0.68 mL) を加え中和し、水 (20 mL) で希釈した。生じた固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物 4 (4.2 mg, 78.6%) を得た。MS (ESI) m/z : 417 ($M+1$)⁺。

[0371] 実施例 17

2-メチル-3-[(2S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸

[0372] [化70]



[0373] [工程 a]

化合物 1 (270 mg, 775 μ mol, 参考例 49) と化合物 2 (230 mg, 547 μ mol, 参考例 33) の 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (530 mg, 1.63 mmol) と酢酸パラジウム (II) (12 mg, 55 μ mol)、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 (51.0 mg, 109 μ mol)

1)を加え、窒素雰囲気中105℃加熱下、7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3(300mg, 87.2%)を得た。MS(ESI) m/z : 541 (M+1)⁺。

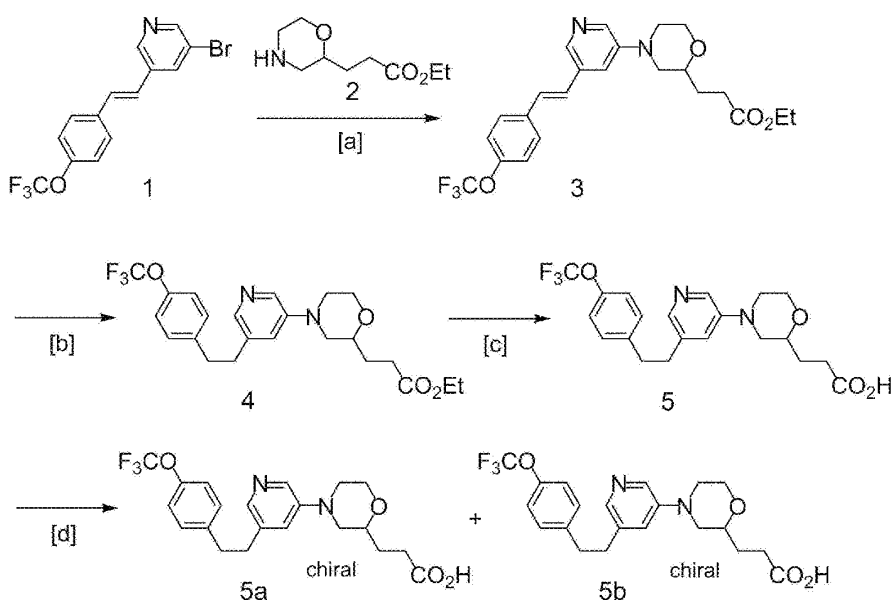
[0374] [工程b]

化合物3(100mg, 160μmol)のエタノール(1.0mL)溶液に、4M-水酸化ナトリウム水溶液(0.50mL, 2.0mmol)を加え、85℃加熱下、2.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、酢酸(114μL, 2.0mmol)を加えて中和し、減圧濃縮した。残渣を酢酸(3.0mL)で溶解し、125℃加熱下、5.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、カチオン交換樹脂カラム(Waters, Porapak™, RxCX)で固相抽出精製することにより、化合物4(65.0g, 92.5%)を得た。MS(ESI) m/z : 441 (M+1)⁺。

[0375] 実施例18

3-[(2S)-4-(5-{2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]プロパン酸

[0376] [化71]



[0377] [工程 a]

参考例 45 の工程 b で得られた化合物 1 (190 mg, 552 μmol)、化合物 2 (50.0 mg, 267 μmol , 参考例 39) の 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (220 mg, 675 μmol) と酢酸パラジウム (I) (7.0 mg, 31 μmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (25 mg, 54 μmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 160°C で加熱し、30 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (155 mg) を得た。MS (ESI) m/z : 451 ($M+1$)⁺。

[0378] [工程 b]

化合物 3 (150 mg, 267 μmol) のエタノール (6.0 mL) 溶液に、10%-パラジウム/炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、セライトでろ過し、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、化合物 4 (135 mg) を得た。MS (ESI) m/z : 453 ($M+1$)⁺。

[0379] [工程 c]

化合物 4 (135 mg, 267 μmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) とメタノール (1.5 mL) の混合溶液に、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応溶液に、0.5M-塩酸 (6.5 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をカチオン交換樹脂カラム (Waters, PorapakTM, RxCX) で固相抽出精製することにより、化合物 5 (70 mg, 61%) を得た。MS (ESI) m/z : 425 ($M+1$)⁺。

[0380] [工程 d]

化合物5 (170 mg) をキラルHPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, ヘキサン:メタノール:テトラヒドロフラン:酢酸=70:15:15:0.5, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物5a (28 mg, 99.8% ee, 保持時間17分のピーク) および化合物5b (27 mg, 99.9% ee, 保持時間13分のピーク) を得た。化合物5aを実施例18-1、化合物5bを実施例18-2とする。

実施例18-1: MS (ESI) m/z: 425 (M+1)⁺。

実施例18-2: MS (ESI) m/z: 425 (M+1)⁺。

[0381] 実施例19

(1S, 2S) - 2 - [(2S) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

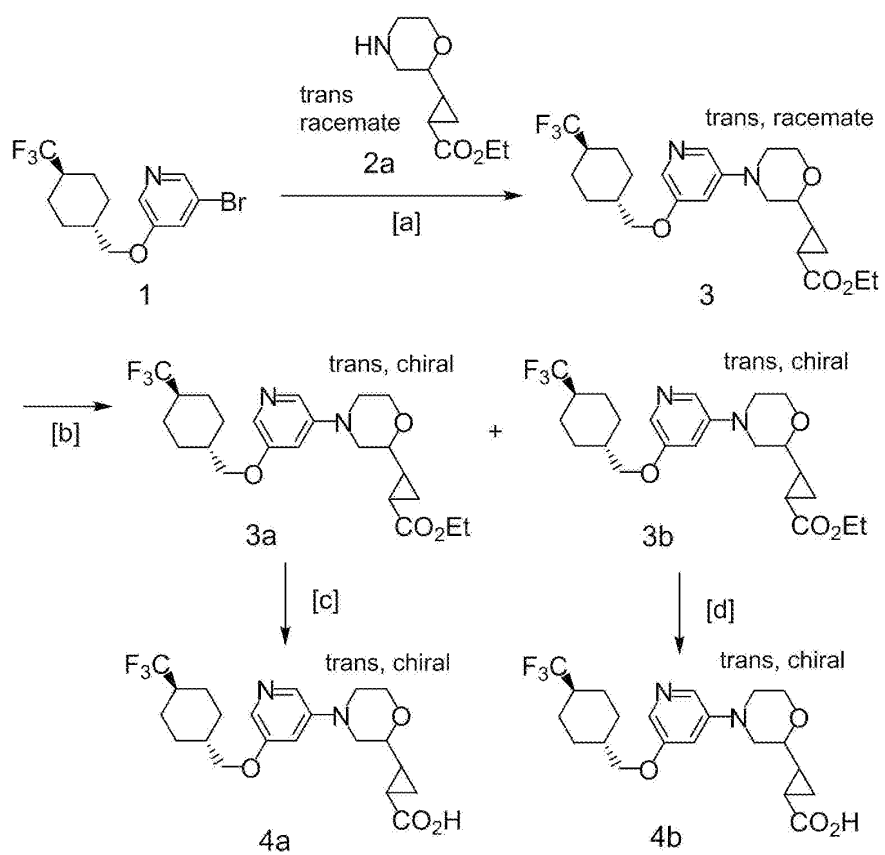
(1R, 2R) - 2 - [(2S) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

(1R, 2R) - 2 - [(2R) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

(1S, 2S) - 2 - [(2R) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸

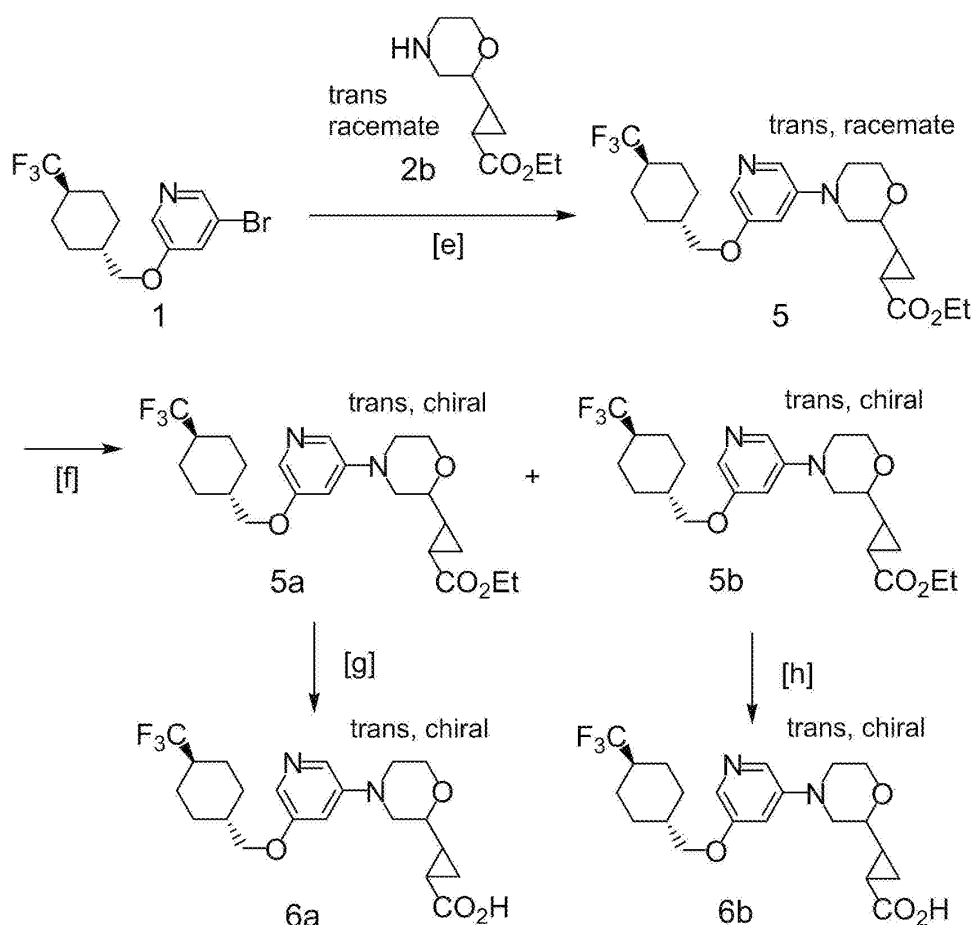
[0382]

[化72]



[0383]

[化73]



[0384] [工程 a]

参考例 42 の工程 b で得られた化合物 1 (463 mg, 1.37 mmol) と、参考例 10 の工程 f で得られた化合物 2a (140 mg, 702 μmol, 2b のジアステレオマー) の 1,4-ジオキサン (3.5 mL) 溶液に、炭酸セシウム (558 mg, 1.71 mmol) と酢酸パラジウム (I) (15 mg, 68 μmol)、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 (63.9 mg, 137 μmol) を加え、窒素雰囲気中 110℃ 加熱下、5 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィーで精製することにより、化合物3 (220 mg, 65.5%)を得た。MS (ESI) m/z : 457 ($M+1$)⁺。

[0385] [工程 b]

化合物3 (220 mg) をキラルHPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, tert-ブチルメチルエーテル:エタノール:ジエチルアミン=85:15:0.1, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物3a (95 mg, 99.9% ee, 保持時間12分のピーク) および化合物3b (65 mg, 99.3% ee, 保持時間16分のピーク) を得た。

[0386] [工程 c]

化合物3a (95 mg, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に、1M-塩酸 (2.1 mL) を加えて中和し、飽和食塩水 (10 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物4a (90 mg, 94%) を得た。このエナンチオマーを実施例19-1とする。MS (ESI) m/z : 429 ($M+1$)⁺。

[0387] [工程 d]

化合物3b (65 mg, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に、1M-塩酸 (2.1 mL) を加えて中和し、飽和食塩水 (10 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物4b (55 mg, 90%) を得た。このエナンチオマーを実施例19-2とする。MS (ESI) m/z : 429 ($M+1$)⁺。

[0388] [工程 e]

参考例42の工程bで得られた化合物1 (543 mg, 1.61 mmol) と、参考例10の工程gで得られた化合物2b (160 mg, 803 μ mol, 2aのジアステレオマー) の1, 4-ジオキサン (3.5 mL) 溶液に、炭酸セシウム (654 mg, 2.01 mmol) と酢酸パラジウム (11) (18 mg, 80 μ mol)、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 (74.9 mg, 161 μ mol) を加え、窒素雰囲気中110℃加熱下、5時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (26 mg, 64.5%) を得た。MS (ESI) m/z : 457 (M+1)⁺。

[0389] [工程 f]

化合物5 (260 mg) をキラルHPLC (CHIRAL PAK IC, 30×250, メタノール：ジエチルアミン=100：0.1, 20 mL/分) を用いて、キラル分割することにより、化合物5a (186 mg, 99.8% ee, 保持時間14分のピーク) および化合物5b (140 mg, 97.7% ee, 保持時間19分のピーク) を得た。

[0390] [工程 g]

化合物5a (186 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) とメタノール (1.2 mL) の混合溶液に、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL, 2.4 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液に、1M-塩酸 (2.5 mL) を加えて中和し、飽和食塩水 (10 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物6a (125 mg) を得た。このエナンチオマーを実施例19-3とする。MS (ESI) m/z : 429 (M+1)⁺。

[0391] [工程 h]

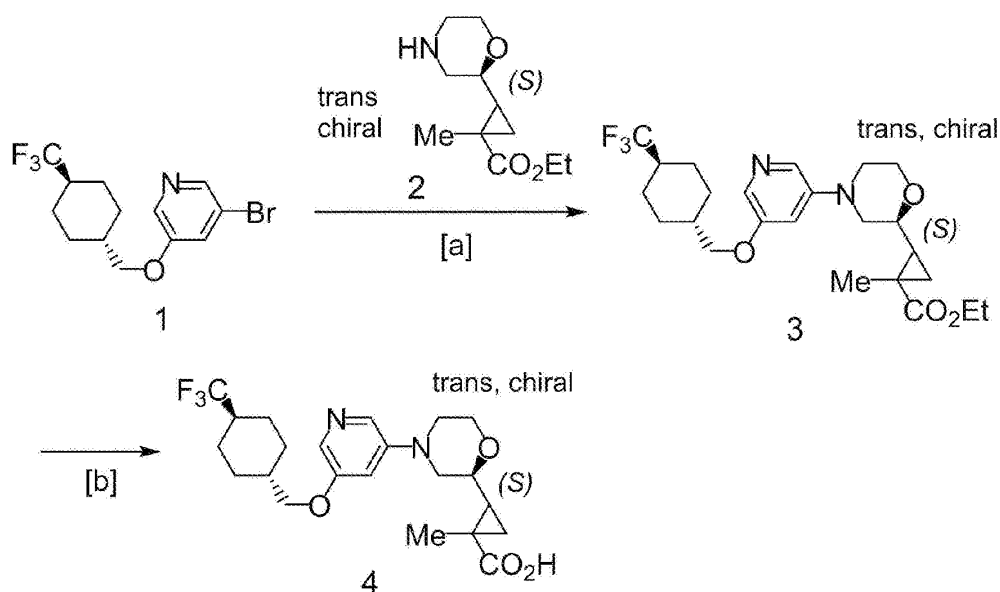
化合物5b (140 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) とメタノ

ール（１．２ｍＬ）の混合溶液に、２Ｍ－水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ，２．４ｍｍｏｌ）を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に、１Ｍ－塩酸（２．５ｍＬ）を加えて中和し、飽和食塩水（１０ｍＬ）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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物６ｂ（８３ｍｇ）を得た。このエナンチオマーを実施例１９－４とする。ＭＳ（ＥＳＩ） m/z ：４２９（ $M+1$ ）⁺。

[0392] 実施例２０

トランス－１－メチル－２－〔（２Ｓ）－４－（５－〔トランス－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル〕メトキシ〕ピリジン－３－イル）モルホリン－２－イル〕シクロプロパンカルボン酸

[0393] [化74]



[0394] [工程 a]

参考例４２の工程ｂで得られた化合物１（２８９ｍｇ，８５５μｍｏｌ）と、参考例１１の工程ｇで得られた化合物２（９１．２ｍｇ，４２８μｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）溶液に、炭酸セシウム（３４８ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）と酢酸パラジウム（Ⅱ）（１４ｍｇ，６４μｍｏｌ）

)、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(59.9mg, 128 μ mol)を加え、窒素雰囲気中110℃加熱下、8時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーとシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3(130mg, 60.7%)を得た。MS(ESI) m/z: 471 (M+1)⁺。

[0395] [工程b]

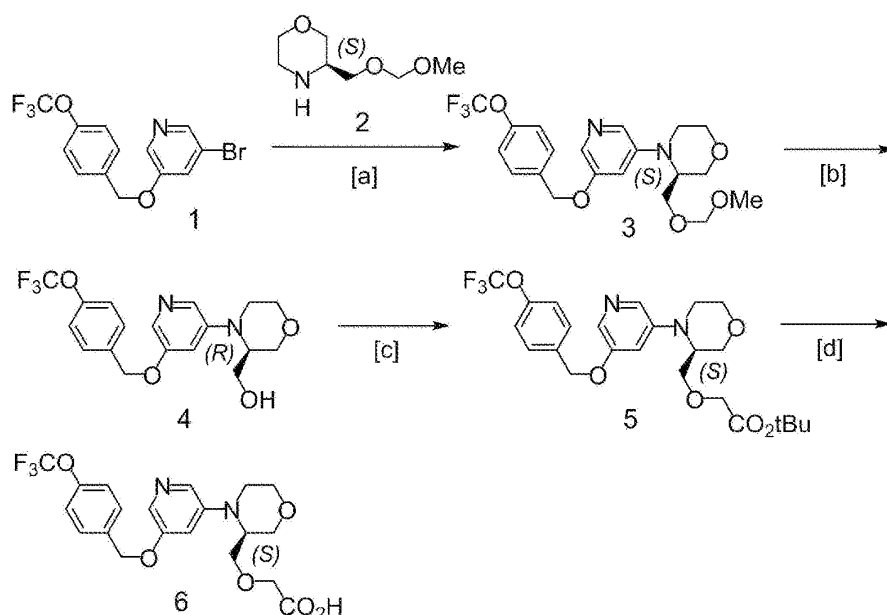
化合物3(130mg, 260 μ mol)のテトラヒドロフラン(1.3mL)とメタノール(1.3mL)の混合溶液に、4M-水酸化ナトリウム水溶液(1.3mL)を加え、室温下5時間攪拌した。反応溶液を水(7.0mL)で希釈し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層に4M-塩酸(1.35mL)を加えて中和し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物4(103mg, 85.1%)を得た。MS(ESI) m/z: 443 (M+1)⁺。

[0396] 実施例21

{[(3S)-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-3-イル]メトキシ}酢酸

[0397]

[化75]



[0398] [工程 a]

化合物 1 (368 mg, 1.06 mmol, 参考例 49) と化合物 2 (145 mg, 756 μ mol, 参考例 38) の 1,4-ジオキサン (4.0 mL) 溶液に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (182 mg, 1.89 mmol) と酢酸パラジウム (II) (17 mg, 76 μ mol)、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 (70.5 mg, 151 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 105℃ 加熱下、3 時間攪拌した。反応液に更に、酢酸パラジウム (II) (17 mg, 76 μ mol) と 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 (70.5 mg, 151 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 105℃ 加熱下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水と酢酸エチルを加えてセライトでろ過した。ろ液を相分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (160 mg, 49.4%) を得た。MS (ESI) m/z : 429 ($M+1$)⁺。

[0399] [工程 b]

化合物3 (155 mg, 362 μmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、6 M-塩酸 (2.0 mL, 12 mmol) を加え、室温下10時間攪拌した。反応溶液を2 M-水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) で中和した後、カチオン交換樹脂カラム (Waters, PorapakTM, RxCX) で固相抽出精製することにより、化合物4 (70 mg, 50%) を得た。MS (ESI) m/z : 385 ($M+1$)⁺。

[0400] [工程 c]

化合物4 (60 mg, 156 μmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60重量%, 9.4 mg, 0.23 mmol) を加え、氷冷下10分間攪拌した。反応溶液に氷冷下、ブromo酢酸tert-ブチル (33 mg, 0.17 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液を滴下して加え、室温下4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (35 mg, 45%) を得た。MS (ESI) m/z : 499 ($M+1$)⁺。

[0401] [工程 d]

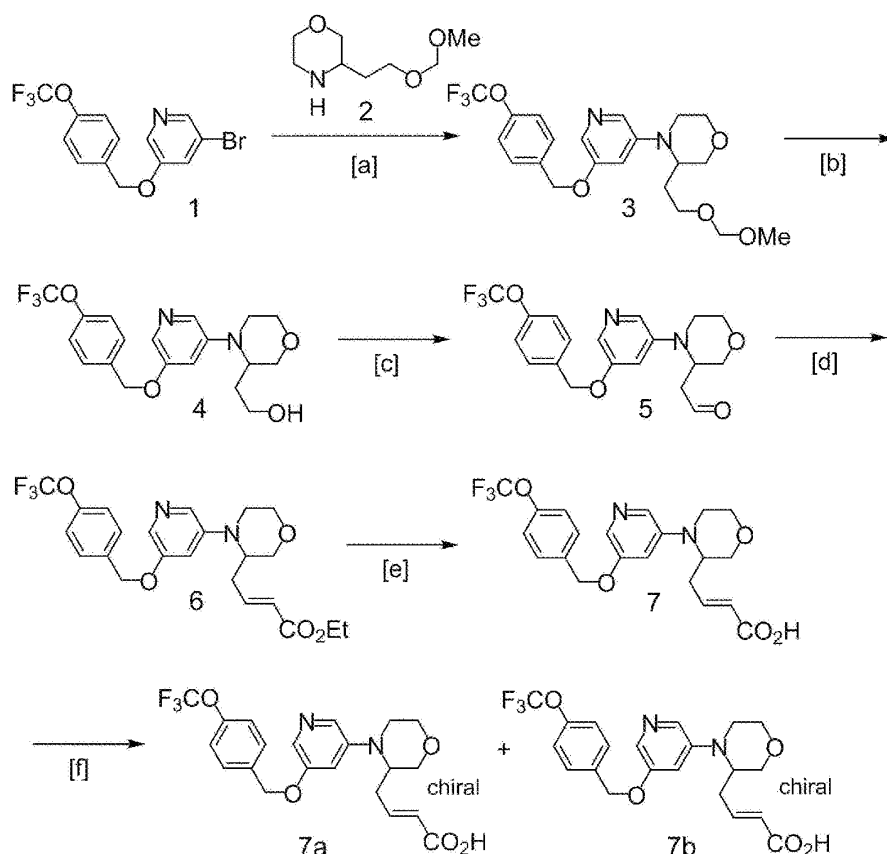
化合物5 (35 mg, 70 μmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (0.50 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄した。水層に1 M-塩酸 (2.1 mL) を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物6 (32 mg, 99%) を得た。MS (ESI) m/z : 443 ($M+1$)⁺。

[0402] 実施例 22

(2E)-4-[(3R)-4-(5-{ [4-(トリフルオロメトキシ)

ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-3-イル] -2-ブ
 テン酸

[0403] [化76]



[0404] [工程 a]

参考例 12 の工程 c で得られた化合物 2 (594 mg, 3.39 mmol) と化合物 1 (1.42 g, 4.07 mmol, 参考例 49) の 1,4-ジ
 オキサン (30 mL) 溶液に、炭酸セシウム (2.76 g, 8.48 mmol) と酢酸パラジウム (11) (114 mg, 508 μ mol)、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 (475 mg, 1.02 mmol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、4 時間攪拌
 した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、セラ
 イトでろ過した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製するこ

とにより、化合物3 (731 mg, 48.7%)を得た。MS (ESI) m/z : 443 (M+1)⁺。

[0405] [工程b]

化合物3 (731 mg, 1.65 mmol) のテトラヒドロフラン (9.0 mL) 溶液に、6 M-塩酸 (9.0 mL, 54 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液を1 M-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (240 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (404 mg, 61.4%)を得た。MS (ESI) m/z : 399 (M+1)⁺。

[0406] [工程c]

化合物4 (404 mg, 1.01 mmol) のジクロロメタン (9.0 mL) とジメチルスルホキシド (3.0 mL) の混合溶液に、トリエチルアミン (705 μ L, 5.07 mmol) と三酸化硫黄ピリジン複合体 (526 mg, 3.04 mmol) を加え、室温下6時間撹拌した。反応溶液に水を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (334 mg, 83.1%)を得た。MS (ESI) m/z : 397 (M+1)⁺。

[0407] [工程d]

ジエチルホスホ酢酸エチル (682 mg, 3.04 mmol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60重量%, 101 mg, 2.54 mmol) を加え、氷冷下20分間撹拌した。反応溶液に氷冷下、化合物5 (334 mg, 843 μ mol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液を滴下して加え、室温まで昇温しながら1.5時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をHPLC (Capcell pak C18 UG80, 30 $\times$ 250, 3

5 mL/分, 0.05% TFA水溶液/0.05% TFAアセトニトリル溶液=35%→55%, 15分)で精製することにより、化合物6 (212 mg, 44.8%)を得た。MS (ESI) m/z : 467 ($M+1$)⁺。

[0408] [工程 e]

化合物6 (50.0 mg, 107 μ mol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (0.5 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL, 2.0 mmol) を加え、室温下60時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を水 (2 mL) で溶解し、1 M-塩酸 (2.0 mL) を加え中和した。生じた固体をろ取り、水で洗浄することにより、化合物7 (30.0 mg, 63.8%)を得た。MS (ESI) m/z : 439 ($M+1$)⁺。

[0409] [工程 f]

化合物7 (21 mg) をキラルHPLC (CHIRAL PAK IA, 30×250, ヘキサン: エタノール: テトラヒドロフラン: 酢酸=60:30:10:0.1, 1.0 mL/分, 0.5回リサイクル後に分取) を用いて、キラル分割することにより、化合物7a (4.1 mg, 99.8% ee, 保持時間27分のピーク) および化合物7b (5.2 mg, 99.1% ee, 保持時間17分のピーク) を得た。化合物7aを実施例22-1、化合物7bを実施例22-2とする。

実施例22-1: MS (ESI) m/z : 439 ($M+1$)⁺。

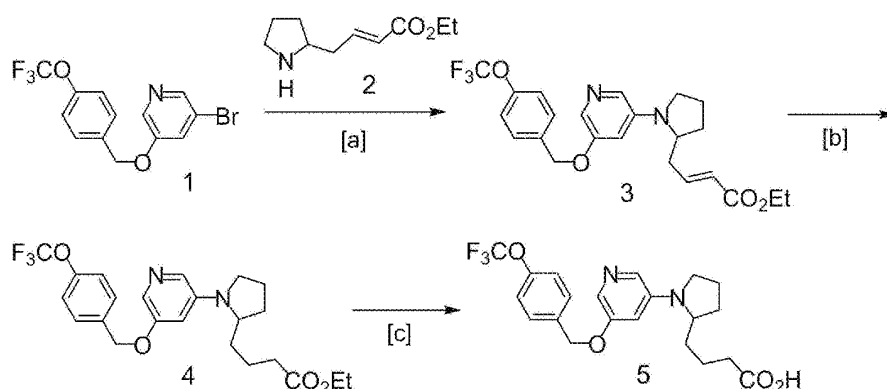
実施例22-2: MS (ESI) m/z : 439 ($M+1$)⁺。

[0410] 実施例23

4-[1-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル]ブタン酸

[0411]

[化77]



[0412] [工程 a]

参考例14の工程cで得られた化合物2 (197 mg, 1.08 mmol) と化合物1 (250 mg, 718 μ mol, 参考例49) の1, 4-ジオキサン (7.2 mL) 溶液に、炭酸セシウム (702 mg, 2.16 mmol) と酢酸パラジウム (11) (8.1 mg, 36 μ mol)、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 (34 mg, 72 μ mol) を加え、窒素雰囲気中100℃加熱下、15時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (138 mg, 42.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 451 ($M+1$)⁺。

[0413] [工程 b]

化合物3 (138 mg, 306 μ mol) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、10%-パラジウム/炭素 (30 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下6時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を濃縮した。残渣をエタノール (2.0 mL) で溶解し、10%-パラジウム/炭素 (30 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下20時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (97.0 mg, 70.0%) を得た。MS (ESI) m/z : 453 ($M+1$)⁺。

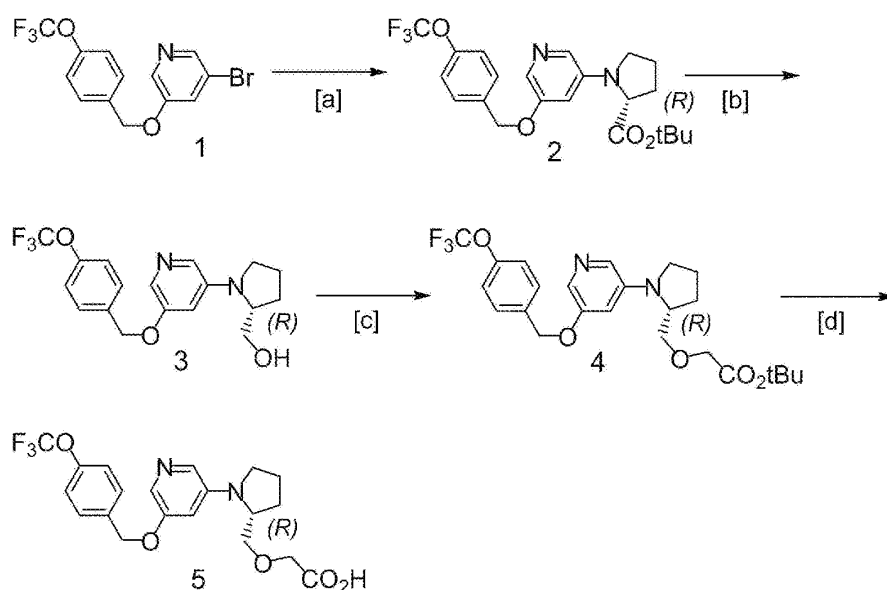
[0414] [工程 c]

化合物 4 (97.0 mg, 214 μmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (1.0 mL) の混合溶液に、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.11 mL, 0.44 mmol) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応溶液に、1 M-塩酸 (0.44 mL) を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 5 (81.0 mg, 89.0%) を得た。MS (ESI) m/z : 425 ($M+1$)⁺。

[0415] 実施例 24

{ [(2R)-1-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}酢酸

[0416] [化78]



[0417] [工程 a]

化合物 1 (1.89 g, 5.43 mmol, 参考例 49) と D-プロリン tert-ブチル (2.32 g, 13.5 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、ナトリウム tert-ブトキシド (1.04 g, 10.9 mmol) と トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (199 mg,

217 μmol)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン (270 mg, 434 μmol) を加え、窒素雰囲気中105℃加熱下、2.5時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2 (1.74 g, 67.4%) を得た。MS (ESI) m/z : 439 ($M+1$)⁺。

[0418] [工程 b]

化合物2 (830 mg, 1.52 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (86.2 mg, 2.27 mmol) を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液に更に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (57.5 mg, 1.52 mmol) を加え、氷冷下5時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (0.15 mL) を滴下して加え、室温で15分間攪拌した。反応懸濁液に4M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.15 mL) を加え、室温で15分間攪拌した後に、水 (0.45 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応懸濁液をセライトでろ過し、テトラヒドロフラン (60 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (490 mg, 79.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 369 ($M+1$)⁺。

[0419] [工程 c]

化合物3 (240 mg, 593 μmol) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60重量%, 30.8 mg, 771 μmol) を加え、氷冷下20分間攪拌した。反応溶液に氷冷下、ブromo酢酸 *tert*-ブチル (127 mg, 652 μmol) のジメチルスルホキシド (0.50 mL) 溶液を滴下して加え、室温下10時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーとNHシリカゲルクロマトグラ

フィーで精製することにより、化合物4（120mg，42.0%）を得た。
MS（ESI） m/z ：483（ $M+1$ ）⁺。

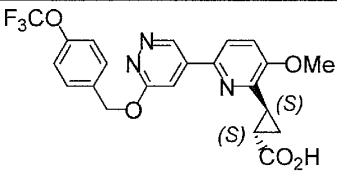
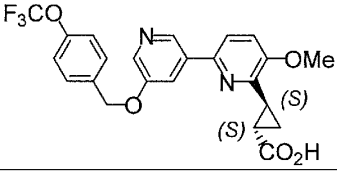
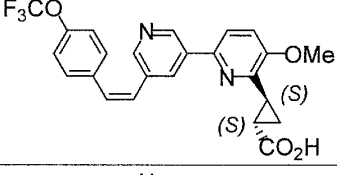
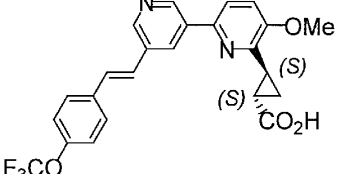
[0420] [工程d]

化合物4（115mg，238 μ mol）のジクロロメタン（3.0mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（1.0mL）を加え、室温下3.5時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をカチオン交換樹脂カラム（Waters，PorapakTM，RxnCX）で固相抽出精製した。残渣をテトラヒドロフラン（2.0mL）とメタノール（1.0mL）で溶解し、2M-水酸化ナトリウム水溶液（1.0mL，2.0mmol）を加え、室温下1時間撹拌した。反応溶液に、0.5M-塩酸（4.1mL）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後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物5（95.0mg，93.5%）を得た。MS（ESI） m/z ：427（ $M+1$ ）⁺。

[0421] 以下の化合物を製造方法1～6及び実施例1～11に準じて製造した。

[0422]

[表1]

実施例 2 5		MS (ESI) m/z : 462 (M+1) +
実施例 2 6		MS (ESI) m/z : 461 (M+1) +
実施例 2 7		MS (ESI) m/z : 457 (M+1) +
実施例 2 8		MS (ESI) m/z : 457 (M+1) +

[0423]

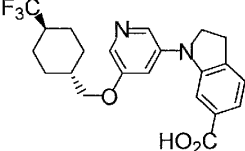
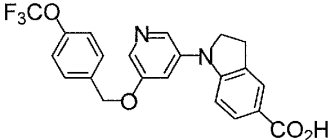
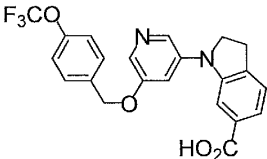
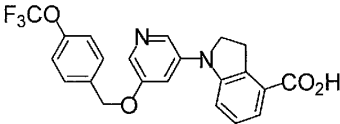
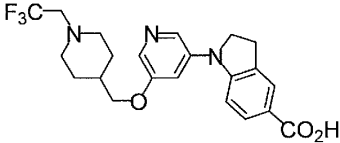
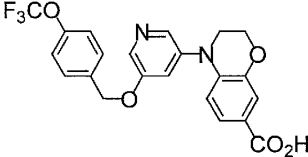
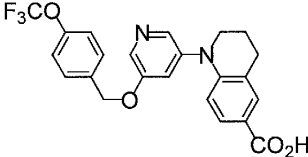
[表2]

実施例 29		MS (ESI) m/z : 445 (M+1) +
実施例 30		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 31	trans, racemate	MS (APCI) m/z : 461 (M+1) +
実施例 32	trans, racemate	MS (APCI) m/z : 410, 412 (M+1) +
実施例 33	trans, racemate	MS (ESI) m/z : 460 (M+1) +
実施例 34	trans, racemate	MS (ESI) m/z : 376 (M+1) +

[0424] 以下の化合物を製造方法 7～8 及び実施例 12～13 に準じて製造した。

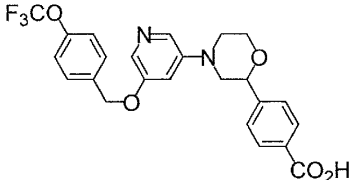
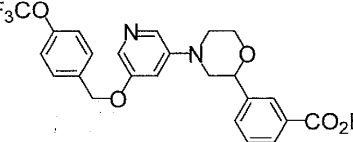
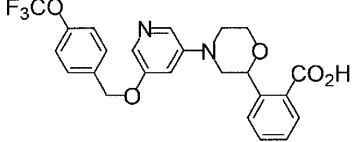
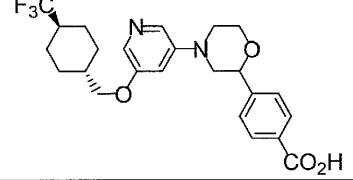
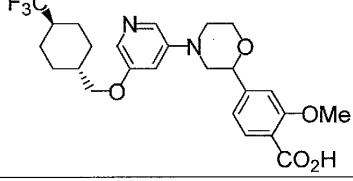
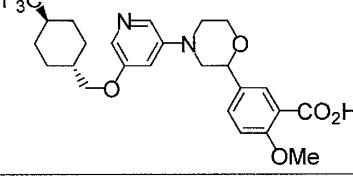
[0425]

[表3]

実施例 3 5		MS (ESI) m/z : 421 (M+1) +
実施例 3 6		MS (ESI) m/z : 431 (M+1) +
実施例 3 7		MS (ESI) m/z : 431 (M+1) +
実施例 3 8		MS (ESI) m/z : 431 (M+1) +
実施例 3 9		MS (ESI) m/z : 436 (M+1) +
実施例 4 0		MS (ESI) m/z : 447 (M+1) +
実施例 4 1		MS (ESI) m/z : 445 (M+1) +

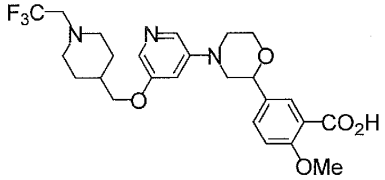
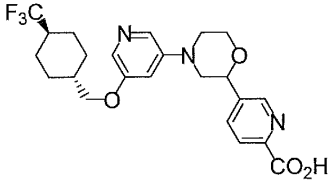
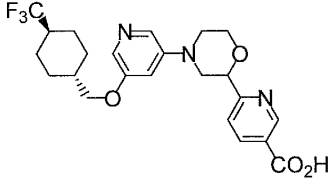
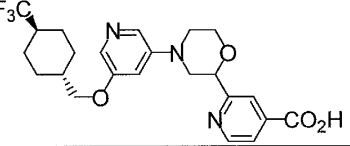
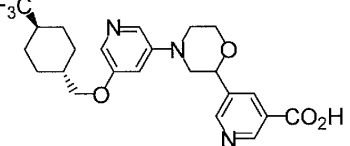
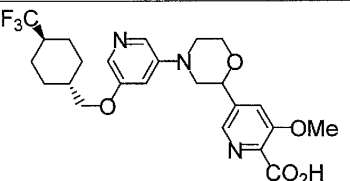
[0426]

[表4]

実施例 4 2		MS (ESI) m/z : 475 (M+1) +
実施例 4 3		MS (ESI) m/z : 475 (M+1) +
実施例 4 4		MS (ESI) m/z : 475 (M+1) +
実施例 4 5		MS (ESI) m/z : 465 (M+1) +
実施例 4 6		MS (APCI) m/z : 495 (M+1) +
実施例 4 7		MS (ESI) m/z : 495 (M+1) +

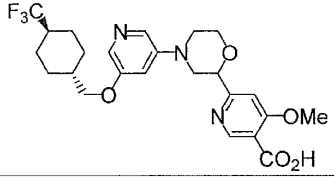
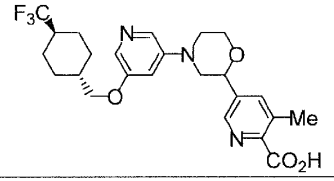
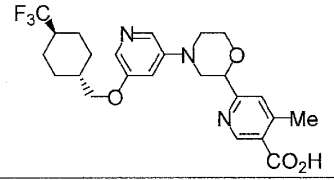
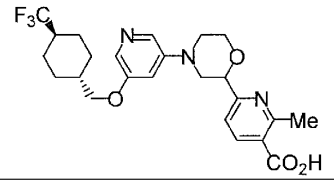
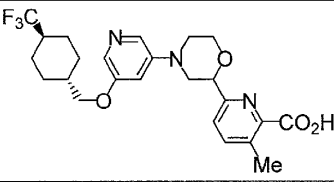
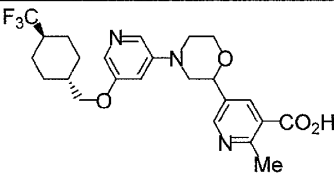
[0427]

[表5]

実施例 4 8		MS (ESI) m/z : 510 (M+1) +
実施例 4 9		MS (ESI) m/z : 466 (M+1) +
実施例 5 0		MS (ESI) m/z : 466 (M+1) +
実施例 5 1		MS (ESI) m/z : 466 (M+1) +
実施例 5 2		MS (ESI) m/z : 466 (M+1) +
実施例 5 3		MS (ESI) m/z : 496 (M+1) +

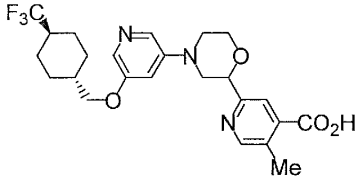
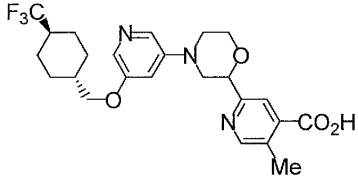
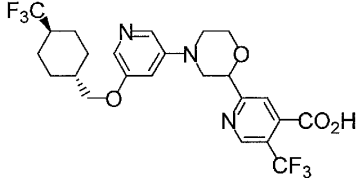
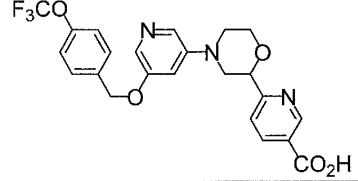
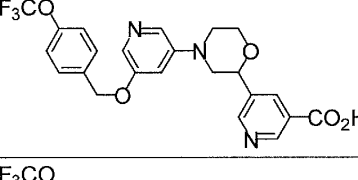
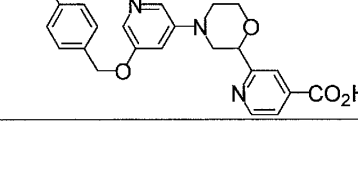
[0428]

[表6]

実施例 5 4		MS (ESI) m/z : 496 (M+1) +
実施例 5 5		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 5 6		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 5 7		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 5 8		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 5 9		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +

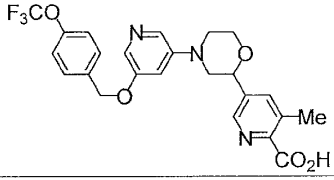
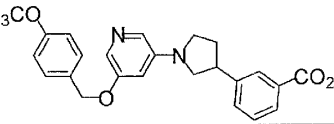
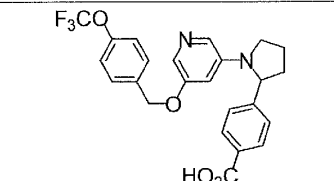
[0429]

[表7]

実施例 6 0		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 6 1		MS (ESI) m/z : 480 (M+1) +
実施例 6 2		MS (APCI) m/z : 534 (M+1) +
実施例 6 3		MS (ESI) m/z : 476 (M+1) +
実施例 6 4		MS (ESI) m/z : 476 (M+1) +
実施例 6 5		MS (ESI) m/z : 476 (M+1) +

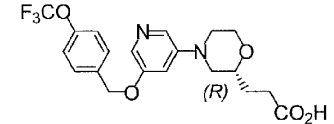
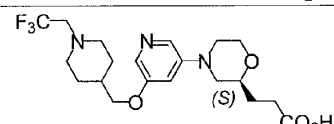
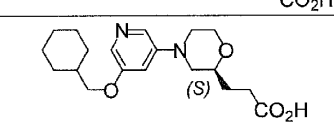
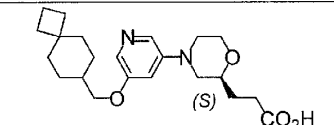
[0430]

[表8]

実施例 6 6		MS (ESI) m/z : 490 (M+1) +
実施例 6 7		MS (ESI) m/z : 459 (M+1) +
実施例 6 8		MS (ESI) m/z : 459 (M+1) +

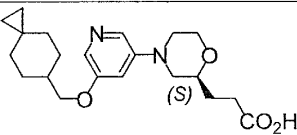
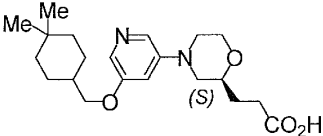
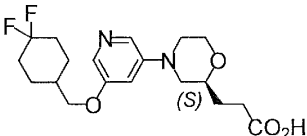
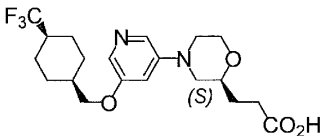
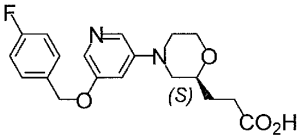
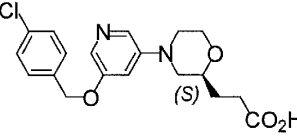
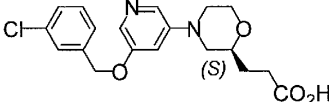
[0431] 以下の化合物は製造方法 7、9～11 及び実施例 14～16 に準じて製造した。

[0432] [表9]

実施例 6 9		MS (ESI) m/z : 427 (M+1) +
実施例 7 0		MS (APCI) m/z : 432 (M+1) +
実施例 7 1		MS (ESI) m/z : 349 (M+1) +
実施例 7 2		MS (ESI) m/z : 389 (M+1) +

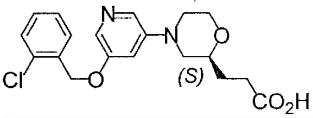
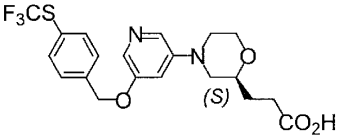
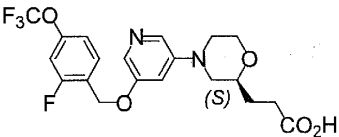
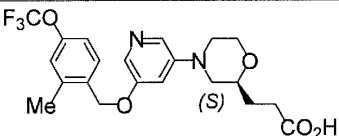
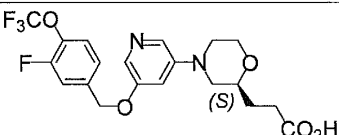
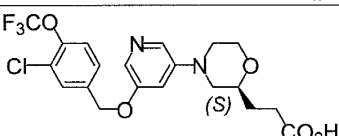
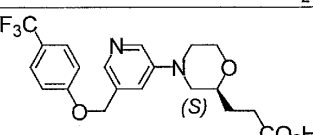
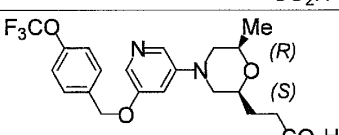
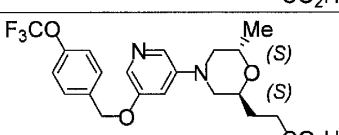
[0433]

[表10]

実施例 7 3		MS (ESI) m/z : 375 (M+1) +
実施例 7 4		MS (ESI) m/z : 377 (M+1) +
実施例 7 5		MS (ESI) m/z : 385 (M+1) +
実施例 7 6		MS (ESI) m/z : 417 (M+1) +
実施例 7 7		MS (ESI) m/z : 361 (M+1) +
実施例 7 8		MS (ESI) m/z : 377 (M+1) +
実施例 7 9		MS (ESI) m/z : 377 (M+1) +

[0434]

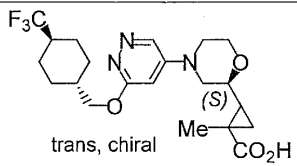
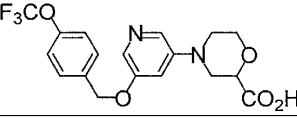
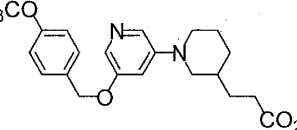
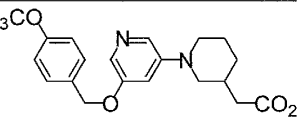
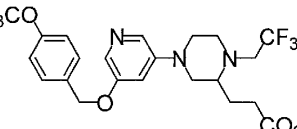
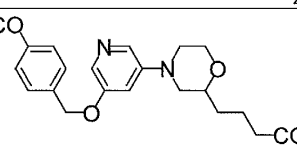
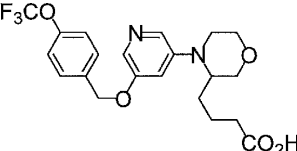
[表11]

実施例 8 0		MS (ESI) m/z : 377 (M+1) +
実施例 8 1		MS (APCI) m/z : 443 (M+1) +
実施例 8 2		MS (ESI) m/z : 445 (M+1) +
実施例 8 3		MS (ESI) m/z : 441 (M+1) +
実施例 8 4		MS (ESI) m/z : 445 (M+1) +
実施例 8 5		MS (ESI) m/z : 461 (M+1) +
実施例 8 6		MS (ESI) m/z : 411 (M+1) +
実施例 8 7		MS (ESI) m/z : 441 (M+1) +
実施例 8 8		MS (ESI) m/z : 441 (M+1) +

[0435] 以下の化合物は製造方法 7、14～17 及び実施例 19～24 に準じて製造した。

[0436]

[表12]

実施例 8 9	 trans, chiral	MS (ESI) m/z : 444 (M+1) +
実施例 9 0		MS (APCI) m/z : 399 (M+1) +
実施例 9 1		MS (ESI) m/z : 425 (M+1) +
実施例 9 2		MS (ESI) m/z : 411 (M+1) +
実施例 9 3		MS (ESI) m/z : 508 (M+1) +
実施例 9 4		MS (ESI) m/z : 441 (M+1) +
実施例 9 5		MS (ESI) m/z : 441 (M+1) +

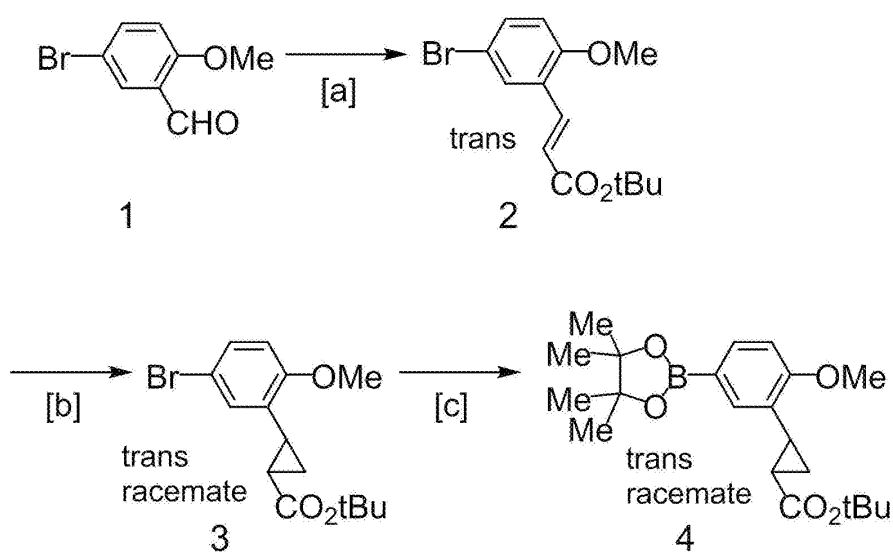
[0437]

[表13]

実施例 9 6		MS (ESI) m/z : 427 (M+1) +
実施例 9 7		MS (ESI) m/z : 397 (M+1) +
実施例 9 8		MS (ESI) m/z : 411 (M+1) +
実施例 9 9		MS (ESI) m/z : 425 (M+1) +
実施例 1 0 0		MS (ESI) m/z : 411 (M+1) +
実施例 1 0 1		MS (ESI) m/z : 409 (M+1) +

[0438] 参考例 1

[0439] [化79]



[0440] [工程 a]

ジエチルホスホノ酢酸 *tert*-ブチル (14.1 g, 55.8 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に氷冷下、1 M-カリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (55.8 mL, 55.8 mmol) を滴下して加え、30 分間攪拌した。反応溶液に、氷冷下、化合物 1 (10.0 g, 46.5 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下して加え、氷冷下 3 時間攪拌した。反応溶液に 1 M-塩酸 (55 mL) と水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (14.8 g, 101%) を得た。MS (APCI) m/z : 257, 259 ($M-tBu+1$)⁺。

[0441] [工程 b]

カリウム *tert*-ブトキシド (1.75 g, 15.6 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に、トリメチルスルホキソニウムヨード (3.43 g, 15.6 mmol) を加えて 30 分攪拌した。反応液に化合物 2 (4.07 g, 13.0 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液を加え、室温下一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより化合物 3 (2.77 g, 65.2%) を得た。MS (APCI) m/z : 327, 329 ($M+1$)⁺。

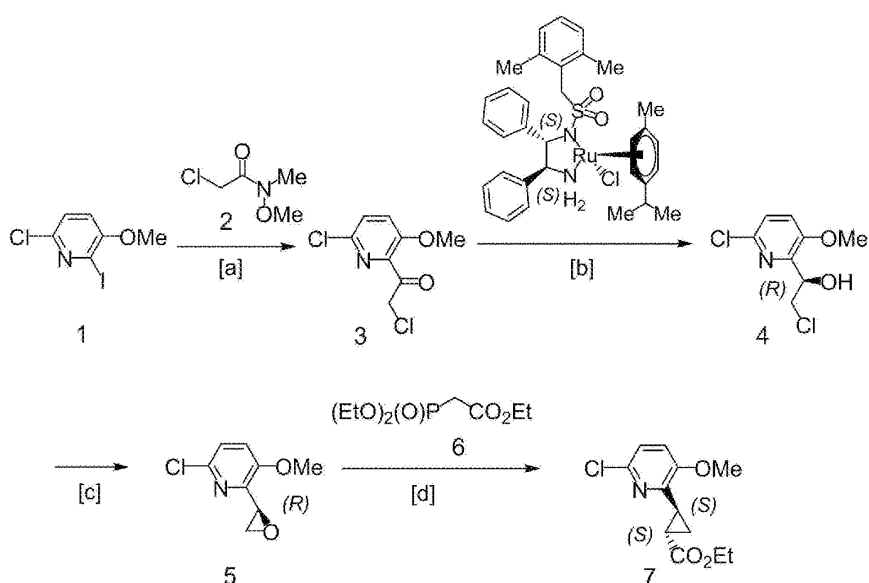
[0442] [工程 c]

化合物 3 (2.72 g, 8.31 mmol) とビス (ピナコラート) ジボラン (3.16 g, 12.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (60 mL) 溶液に、酢酸カリウム (2.45 g, 24.9 mmol) と [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (243 mg, 333 μ mol) を加え、窒素雰囲気中 80°C 加熱下、一晩攪

拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (3.38 g, 109%) を得た。MS (APCI) m/z : 319 ($M-tBu+1$)⁺。

[0443] 参考例2

[0444] [化80]



[0445] [工程 a]

2 M-イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (24.5 mL, 49.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、化合物1 (12.0 g, 44.5 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を窒素雰囲気中、室温下滴下して加え、1時間攪拌した。反応溶液に更に、2 M-イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (4.45 mL, 8.91 mmol) を滴下して加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液に氷冷下、化合物2 (6.43 g, 46.8 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を加え、2時間攪拌後、室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に水 (40 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (160 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をクロロホルム（50 mL）－ヘキサン（100 mL）で洗浄することにより、化合物3（5.84 g, 59.6%）を得た。MS（ESI） m/z ：220, 222（ $M+1$ ）⁺。

[0446] [工程 b]

化合物3（14.2 g, 64.5 mmol）とクロロ〔（1S, 2S）－N－（2', 6'－ジメチルベンジルスルホニル）－1, 2－ジフェニルエタンジアミン〕（p－シメン）ルテニウム（II）（777 mg, 1.29 mmol）のN－メチルピロリドン（129 mL）溶液に、ギ酸（12.2 mL, 323 mmol）とトリエチルアミン（17.9 mL, 129 mmol）の混合液を氷冷下、滴下して加え、氷冷下7時間攪拌した。反応液に水（700 mL）を加え、酢酸エチル（700 mL）で抽出した。有機層を飽和重曹水（390 mL）、水（520 mL）、飽和食塩水（260 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4（14.5 g, 95.3% ee）を得た。MS（ESI） m/z ：222, 224（ $M+1$ ）⁺。

[0447] [工程 c]

化合物4（14.5 g, 65.3 mmol）のジエチルエーテル（140 mL）溶液に、水酸化カリウム（85重量%, 11.0 g, 166 mmol）の水（140 mL）溶液を加え、一晩攪拌した。反応懸濁液を酢酸エチル（280 mL）で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物5（11.78 g, 99.2%, 90.1% ee）を得た。MS（ESI） m/z ：186, 188（ $M+1$ ）⁺。

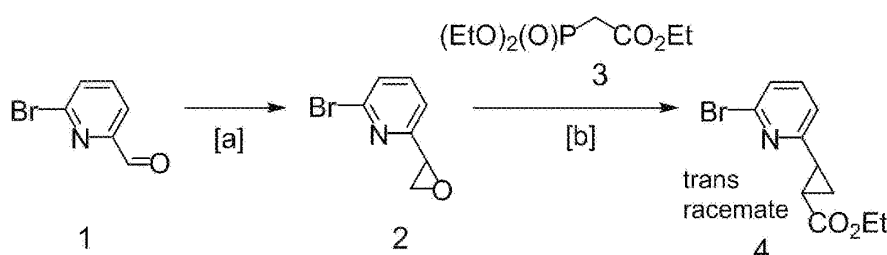
[0448] [工程 d]

化合物6（28.9 mL, 146 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液に、1M－カリウムtert－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（127 mL, 127 mmol）を滴下して加えた後、化合物5（11

． 8 g, 63.3 mmol) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、1日間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (740 mL) を加え、生じた固体をろ取し、水 (185 mL) で洗浄した。得られた固体をエタノール (150 mL) で再結晶することにより、化合物 7 (11.8 g, 73.2%, 99.7% ee) を得た。MS (ESI) m/z : 256, 258 ($M+1$)⁺。

[0449] 参考例 3

[0450] [化81]



[0451] [工程 a]

水素化ナトリウム (60重量%, 421 mg, 10.5 mmol) のジメチルスルホキシド (35 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気中60℃加熱下、30分間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、トリメチルスルホキソニウムヨード (2.70 g, 12.3 mmol) を加え、30分攪拌した。反応溶液に、化合物 1 (1.63 g, 8.76 mmol) のジメチルスルホキシド (15 mL) 溶液を加え、室温下2時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (910 mg, 45.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 200, 202 ($M+1$)⁺。

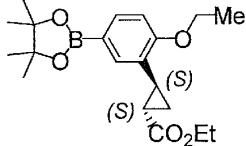
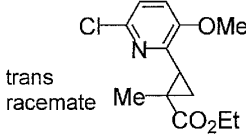
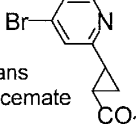
[0452] [工程 b]

化合物 3 (2.13 g, 9.50 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に氷冷下、1 M-カリウム tert-ブトキシドのテトラヒド

ロフラン溶液（7.92 mL, 7.92 mmol）を滴下して加えた後、反応溶液に化合物2（900 mg, 3.96 mmol）を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、1日間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、水（40 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4（735 mg, 68.7%）を得た。MS（ESI） m/z ：270, 272 ($M+1$)⁺。

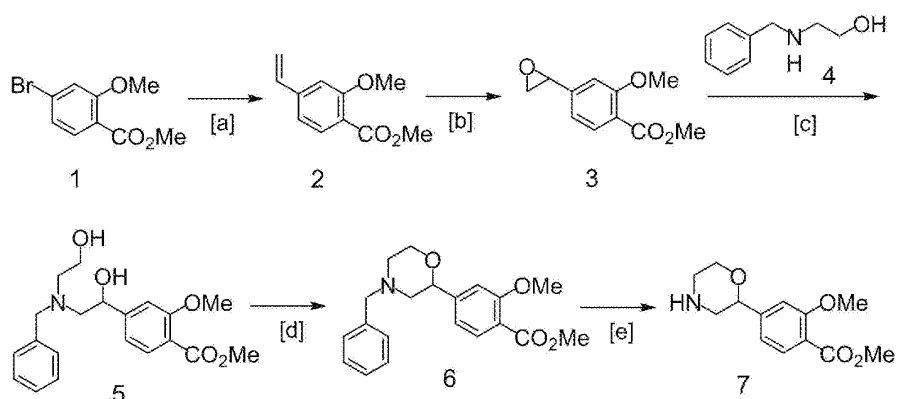
[0453] 以下の化合物は製造方法18～20及び参考例1～3に準じて製造した。

[0454] [表14]

参考例 4		MS (ESI) m/z : 361 ($M+1$) ⁺
参考例 5		MS (ESI) m/z : 270, 272 ($M+1$) ⁺
参考例 6		MS (ESI) m/z : 270, 272 ($M+1$) ⁺

[0455] 参考例 7

[0456] [化82]



[0457] [工程 a]

化合物 1 (3.00 g, 12.2 mmol) とビニルボロン酸無水物ピリジン錯体 (2.36 g, 9.79 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (122 mL) と水 (10 mL) の混合溶液に、炭酸カリウム (3.38 g, 24.5 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (354 mg, 306 μ mol) を加え、窒素雰囲気中加熱還流下、2 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (2.35 g, 99.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 193 ($M+1$)⁺。

[0458] [工程 b]

化合物 2 (2.35 g, 12.2 mmol) の *tert*-ブチルアルコール (30 mL) と水 (40 mL) の混合溶液に、*N*-ブロモコハク酸イミド (2.39 g, 13.4 mmol) を加え、45℃加熱下、2 時間半撹拌した。反応溶液を室温まで放冷後、4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (23.06 mL, 12.2 mL) を加え、室温下 10 分撹拌した。反応液に更に 4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (3.06 mL, 12.2 mL) を加え、室温下一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮により、化合物 3 (2.48 g, 97.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.76 (1H, m)、3.17 (1H, m)、3.88 (1H, m)、3.88 (3H, s)、3.91 (3H, s)、6.87 (1H, d, $J=1.5$ Hz)、6.93 (1H, dd, $J=8.2, 1.5$ Hz)、7.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz)。

[0459] [工程 c]

化合物 3 (2.48 g, 11.9 mmol) の 2-メチル-2-ブタノール (60 mL) 溶液に、化合物 4 (1.89 g, 12.5 mmol) を加え

、110℃加熱下、一晚攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (2.17 g, 50.7%)を得た。MS (APCI) m/z : 360 ($M+1$)⁺。

[0460] [工程 d]

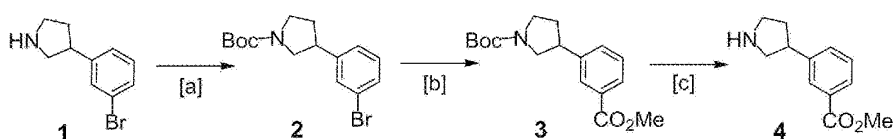
化合物5 (2.17 g, 6.04 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、トリブチルホスフィン (2.23 mL, 9.06 mmol) と1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.29 g, 9.06 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応懸濁液から不溶物をろ去した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (1.18 g, 57.2%)を得た。MS (APCI) m/z : 342 ($M+1$)⁺。

[0461] [工程 e]

化合物6 (307 mg, 899 μ mol) のメタノール (45 mL) 溶液に、10%-パラジウム/炭素 (92 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物7 (187 mg, 82.8%)を得た。MS (APCI) m/z : 252 ($M+1$)⁺。

[0462] 参考例 8

[0463] [化83]



[0464] [工程 a]

化合物1 (400 mg, 1.77 mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) とメタノール (3.0 mL) の混合溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (425 mg, 1.95 mmol) とトリエチルアミン (377 μ L, 2.65 mmol) を加え、室温下15時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水と酢酸エチルを加え、相分離した。有機層を水、飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2 (400 mg, 69.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、1.96 (1H, m)、2.25 (1H, m)、3.22–3.44 (3H, m)、3.53–3.66 (1H, m)、3.75–3.85 (1H, m)、7.15–7.21 (2H, m)、7.36–7.38 (1H, d, $J=7$ Hz)、7.38 (1H, s)。

[0465] [工程 b]

化合物2 (400 mg, 1.23 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) とエタノール (15 mL) の混合溶液に、酢酸ナトリウム (168 mg, 2.05 mmol) と [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (289 mg, 354 μmol)、ジイソプロピルエチルアミン (918 μL , 5.31 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気中70℃加熱下、2日間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水と酢酸エチルを加え、セライトでろ過した。ろ液を相分離し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (224 mg, 41.5%) を得た。MS (ESI) m/z : 250 ($M-t\text{Bu}+1$)⁺。

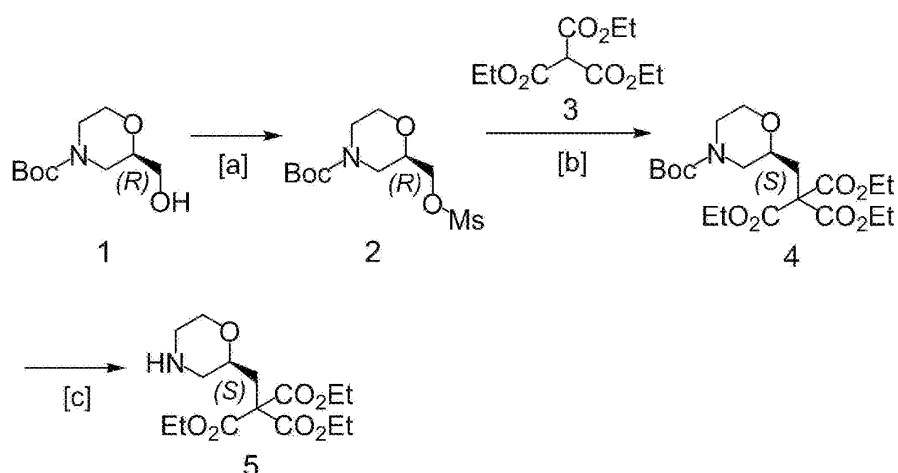
[0466] [工程 c]

化合物3 (224 mg, 724 μmol) のクロロホルム (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.56 mL) を加え、室温下2時間攪拌した。反応溶液をカチオン交換樹脂カラム (Waters, PorapakTM, RxCX) で固相抽出精製することにより、化合物4 (142 mg, 94.3%) を得た。MS (ESI) m/z : 206 ($M+1$)⁺。

[0467] 参考例9

[0468]

[化84]



[0469] [工程 a]

化合物 1 (20.0 g, 92.1 mmol) とトリエチルアミン (16.6 mL, 120 mmol) のジクロロメタン (180 mL) 溶液に、メシルクロリド (7.84 mL, 101 mmol) のジクロロメタン (8.0 mL) 溶液を氷冷下、滴下して加えた後、氷冷下 2 時間攪拌した。反応溶液に氷冷下、水 (60 mL) を加え、相分離した。有機層を飽和重曹水 (40 mL)、飽和食塩水 (60 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮することにより、化合物 2 (30.3 g) を得た。MS (ESI) m/z : 296 ($M+1$)⁺。

[0470] [工程 b]

化合物 2 (30.3 g, 92.3 mmol) と化合物 3 (39.2 mL, 185 mmol) の N-メチルピロリドン (230 mL) 溶液に、炭酸カリウム (63.8 g, 462 mmol) とヨウ化ナトリウム (4.15 g, 27.7 mmol) を加え、120℃加熱下、3 時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (41.6 g, 90.4%) を

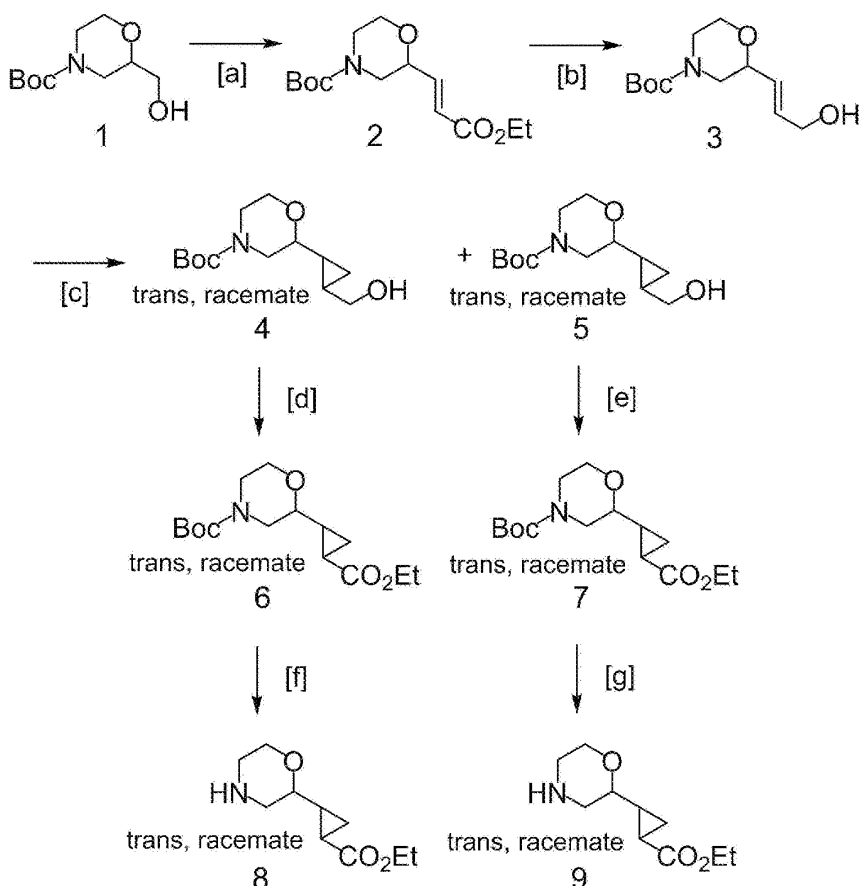
得た。MS (ESI) m/z : 432 ($M+1$)⁺。

[0471] [工程 c]

化合物4 (2.00 g, 4.17 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (100 mL) を滴下して加え、クロロホルム (50 mL) で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物5 (1.40 g) を得た。MS (ESI) m/z : 332 ($M+1$)⁺。

[0472] 参考例 10

[0473] [化85]



[0474] [工程 a]

化合物1 (5.00 g, 23.0 mmol) のジクロロメタン (60 mL)

）とジメチルスルホキシド（20 mL）の混合溶液に氷冷下、トリエチルアミン（19.2 mL, 138 mmol）と三酸化硫黄ピリジン複合体（11.0 g, 69.0 mmol）を加え、室温下4時間攪拌した。反応溶液に水（60 mL）を加え、クロロホルム（40 mL）で抽出した。有機層を飽和重曹水（30 mL）、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（30 mL）で溶解し、ジエチルホスホノ酢酸エチル（7.73 g, 34.5 mmol）と水素化ナトリウム（60重量%, 1.20 g, 34.5 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液に、氷冷下で滴下して加えた後、室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応溶液に水（60 mL）を加え、酢酸エチル（60 mL）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2（2.92 g, 38.3%）を得た。MS（ESI） m/z : 286 ($M+1$)⁺。

[0475] [工程b]

化合物2（3.32 g, 10.2 mmol）のテトラヒドロフラン（35 mL）溶液に氷冷下、1 M-ジイソブチルアルミニウムヒドライドのジクロロメタン溶液（30.5 mL, 30.5 mmol）を滴下して加え、氷冷下1時間半攪拌した。反応溶液に氷冷下、飽和ロッシェル塩水溶液（30 mL）を滴下して加え、室温で一晩攪拌した後、酢酸エチル（30 mL）で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3（1.55 g, 57.7%）を得た。MS（ESI） m/z : 188 ($M-tBu+1$)⁺。

[0476] [工程c]

化合物3（780 mg, 2.94 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（15 mL）溶液に氷冷下、1 M-ジエチル亜鉛のトルエン溶液（5.90 mL, 5.90 mmol）とクロロヨードメタン（860 μ L, 11.8 mmol）

o l) を滴下して加えた後、室温まで昇温しながら5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.0 mL) と飽和ロッシェル塩水溶液 (30 mL)、クロロホルム (30 mL) を加えて室温下一晩攪拌した後、クロロホルム (30 mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (145 mg, 19%) と化合物5 (140 mg, 18%) を得た。化合物4と化合物5はジアステレオ異性体である。

化合物4 : MS (ESI) m/z : 258 (M+1)⁺。

化合物5 : MS (ESI) m/z : 258 (M+1)⁺。

[0477] [工程 d]

化合物4 (280 mg, 1.01 mmol) のアセトニトリル (6.0 mL) と四塩化炭素 (6.0 mL) の混合溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (645 mg, 3.02 mmol) の水 (9.0 mL) 溶液と酸化ルテニウム (IV) 水和物 (4.6 mg, 30 μ mol) を加え、室温下1時間攪拌した。反応液に2-プロパノール (3.0 mL) を加え、室温下1時間攪拌した後、セライトでろ過した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (9.0 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) で溶解し、炭酸カリウム (443 mg, 3.21 mmol) とヨードエタン (257 μ L, 3.21 mmol) を加え、室温下2日間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (290 mg, 64.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 300 (M+1)⁺。

[0478] [工程 e]

化合物5 (260 mg, 900 μ mol) のアセトニトリル (5.0 mL)

）と四塩化炭素（5.0 mL）の混合溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（578 mg, 2.70 mmol）の水（7.5 mL）溶液と酸化ルテニウム（IV）水和物（4.1 mg, 27 μ mol）を加え、室温下1時間攪拌した。反応液に2-プロパノール（2.5 mL）を加え、室温下1時間攪拌した後に、セライトでろ過した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液（7.5 mL）を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド（3.5 mL）で溶解し、炭酸カリウム（377 mg, 2.73 mmol）とヨードエタン（218 μ L, 2.73 mmol）を加え、室温下4日間攪拌した。反応液に水（20 mL）を加え、酢酸エチル（40 mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物7（210 mg, 77.2%）を得た。MS（ESI） m/z : 300 ($M+1$)⁺。

[0479] [工程 f]

化合物6（205 mg, 685 μ mol）のジクロロメタン（3.5 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（1.0 mL）を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物8（140 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 1.01（1H, m）、1.15（1H, m）、1.25（3H, t, $J=7.2$ Hz）、1.50（1H, m）、1.60（1H, m）、2.68（1H, m）、2.78（1H, m）、2.85（1H, m）、2.98（1H, m）、3.09（1H, m）、3.54（1H, m）、3.85（1H, m）、4.12（2H, m）。

MS（ESI） m/z : 200 ($M+1$)⁺。

[0480] [工程 g]

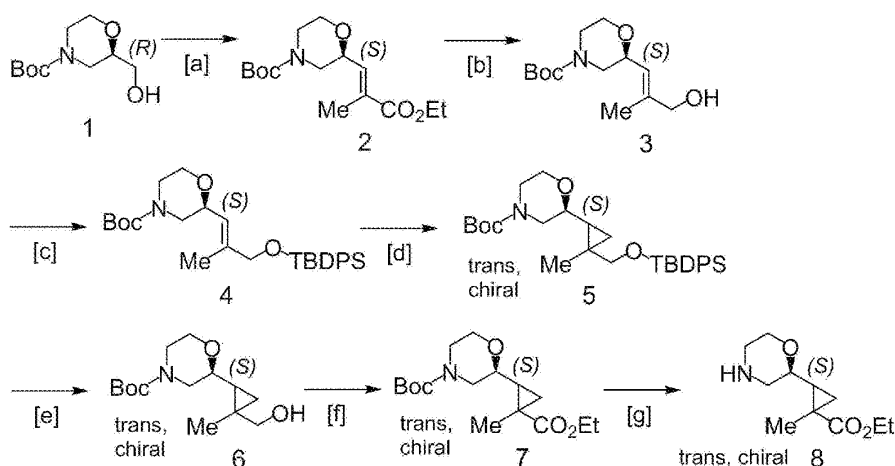
化合物7 (210 mg, 701 μmol) のジクロロメタン (3.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温下3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物9 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (1H, m)、1.14 (1H, m)、1.25 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.50 (1H, m)、1.70 (1H, m)、2.71 (1H, m)、2.79 (1H, m)、2.86 (1H, m)、2.94–2.99 (2H, m)、3.54 (1H, m)、3.86 (1H, m)、4.11 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 200 ($M+1$)⁺。

[0481] 参考例 11

[0482] [化86]



[0483] [工程 a]

化合物1 (2.50 g, 11.5 mmol) と、2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシフリーラジカル (36.0 mg, 230 μmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液に、臭化ナトリウム (118 mg, 1.15 mmol) の水 (2.0 mL) 溶液と飽和重曹水 (5.5 mL)、5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (17.1 mL, 11.5 mmol) を、氷冷下で45分かけて滴下して加え、氷冷下30分間撹拌した。反応

液に飽和食塩水（30 mL）を加え、クロロホルム（30 mL）で3回抽出した。有機層を飽和重曹水（30 mL）、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（20 mL）で溶解し、ジエチルホスホノプロピオン酸エチル（3.47 g, 14.6 mmol）と水素化ナトリウム（60重量%, 499 mg, 12.5 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、氷冷下で滴下して加えた後、室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応溶液に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）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、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2（1.74 g, 53.6%）を得た。MS（ESI） m/z : 300 ($M+1$)⁺。

[0484] [工程 b]

化合物2（1.74 g, 5.81 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、1 M-ジイソブチルアルミニウムヒドライドのジクロロメタン溶液（20.3 mL, 20.3 mmol）を、-50℃で40分かけて滴下して加えた後、-30℃まで昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液に、メタノール（1.0 mL）とテトラヒドロフラン（10 mL）の混合液を、-30℃で滴下して加えた後、-10℃まで昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に-10℃で、飽和ロッシェル塩水溶液（10 mL）を加えて室温下一晩攪拌した後、酢酸エチル（40 mL）で2回抽出した。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、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3（950 mg, 58.4%）を得た。MS（ESI） m/z : 258 ($M+1$)⁺。

[0485] [工程 c]

化合物3（950 mg, 3.40 mmol）のジクロロメタン（15 mL）溶液に、イミダゾール（694 mg, 10.2 mmol）とtert-ブチルクロロジフェニルシラン（1.32 mL, 5.10 mmol）を加え、室温下9時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (2.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s)、1.48 (9H, s)、1.66 (3H, s)、2.71 (1H, m)、2.96 (1H, m)、3.57 (1H, m)、3.84–3.91 (3H, m)、4.05 (2H, s)、4.12 (1H, m)、5.52 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)、7.35–7.44 (6H, m)、7.64–7.68 (4H, m)。

[0486] [工程 d]

化合物4 (2.20 g, 3.40 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (35 mL) 溶液に、1 M-ジエチル亜鉛のトルエン溶液 (11.1 mL, 11.1 mmol) とクロロヨードメタン (1.61 mL, 22.1 mmol) を、氷冷下45分かけて滴下して加えた後、氷冷下4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.0 mL) と飽和ロッシェル塩水溶液 (10 mL)、クロロホルム (10 mL) を加えて室温下一晩攪拌した後、クロロホルム (30 mL) で2回抽出した。有機層を飽和ロッシェル塩水溶液 (10 mL)、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (1.35 g, 70.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.36 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$)、0.69–0.76 (2H, m)、1.06 (9H, s)、1.20 (3H, s)、1.46 (9H, s)、2.74 (1H, m)、2.93 (1H, m)、3.20 (1H, m)、3.45–3.56 (2H, m)、3.84–3.98 (3H, m)、7.35–7.44 (6H, m)、7.62–7.65 (4H, m)。

[0487] [工程 e]

化合物5 (1.35 g, 2.41 mmol) のテトラヒドロフラン (8.

0 mL) 溶液に、1 M-テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (4.82 mL, 4.82 mmol) を加え、室温下一晩撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 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し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 6 (720 mg, 94.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 272 ($M+1$)⁺。

[0488] [工程 f]

化合物 6 (360 mg, 1.33 mmol) のアセトニトリル (8.0 mL) と四塩化炭素 (8.0 mL) の混合溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (851 mg, 3.98 mmol) の水 (12 mL) 溶液と酸化ルテニウム (I V) 水和物 (10 mg, 66 μ mol) を加え、室温下 1 時間半撹拌した。反応液に 2-プロパノール (4.0 mL) を加え、室温下 1 時間撹拌した後に、セライトでろ過した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) と 10% クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) で溶解し、炭酸カリウム (564 mg, 3.95 mmol) とヨードエタン (316 μ L, 3.95 mmol) を加え、室温下 3 日間撹拌した。反応液に水 (30 mL) 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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 7 (270 mg, 62.8%) を得た。MS (ESI) m/z : 314 ($M+1$)⁺。

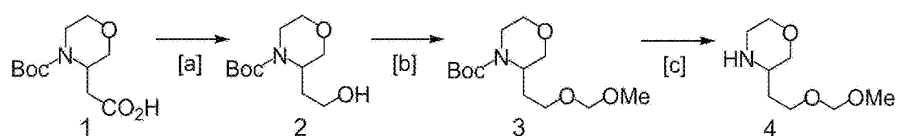
[0489] [工程 g]

化合物 7 (270 mg, 827 μ mol) のジクロロメタン (4.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温下 8 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮することによ

り、化合物 8 (195 mg) を得た。MS (ESI) m/z : 214 ($M+1$)⁺。

[0490] 参考例 1 2

[0491] [化87]



[0492] [工程 a]

化合物 1 (1.00 g, 4.08 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (6.0 mL) 溶液に、4-メチルモルホリン (493 μ L, 4.48 mmol) とクロロギ酸イソブチル (586 μ L, 4.48 mmol) を氷冷下で加え、氷冷下 2 時間撹拌した。反応懸濁液をろ過し、ろ液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (231 mg, 6.12 mmol) と水 (3.0 mL) を加え、氷冷下 2 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、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し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (836 mg, 88.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 176 ($M-tBu+1$)⁺。

[0493] [工程 b]

化合物 2 (836 mg, 3.61 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (1.88 mL, 10.8 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (851 μ L, 11.21 mmol) を滴下して加え、室温まで昇温しながら一晩撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (926 mg, 93.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 276 ($M+1$)⁺。

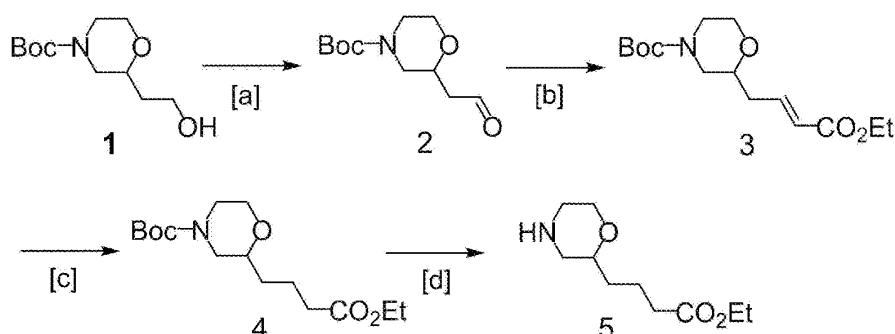
[0494] [工程 c]

化合物 3 (926 mg, 3.36 mmol) のジクロロメタン (20 mL)

）溶液に、トリフルオロ酢酸（2.6 mL）を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液を2 M-炭酸カリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン（30 mL）で3回抽出した。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、ろ過、濃縮することにより、化合物4（594 mg）を得た。MS（ESI） m/z ：176（ $M+1$ ）⁺。

[0495] 参考例13

[0496] [化88]



[0497] [工程 a]

化合物1（400 mg，1.73 mmol）のジクロロメタン（12 mL）溶液に氷冷下、Desse-Martinペルヨージナン（1.10 g，2.59 mmol）を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液に氷冷下、飽和重曹水と飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2（399 mg）を得た。MS（ESI） m/z ：174（ $M-tBu+1$ ）⁺。

[0498] [工程 b]

化合物2（399 mg，1.74 mmol）とジエチルホスホノ酢酸エチル（587 mg，2.62 mmol）のテトラヒドロフラン（12.0 mL）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60重量%，90.7 mg，2.27 mmol）を加え、15分間攪拌した。室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応溶液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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、濃縮した。残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (325 mg, 2.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 244 ($M-tBu+1$)⁺。

[0499] [工程 c]

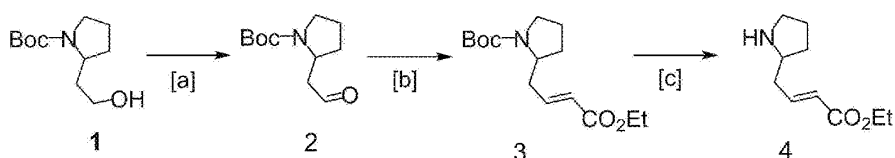
化合物3 (320 mg, 1.07 mmol) のメタノール (13 mL) 溶液に、10%-パラジウム／炭素 (64 mg) を加え、水素雰囲気中、室温下2時間攪拌した。反応液をクロロホルム (10 mL) で希釈し、セライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、化合物4 (321 mg, 99.7%) を得た。MS (ESI) m/z : 302 ($M+1$)⁺。

[0500] [工程 d]

化合物4 (130 mg, 431 μ mol) のジクロロメタン (2.6 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.26 mL) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液をカチオン交換樹脂カラム (Waters, PorapakTM, RxCX) で固相抽出精製することにより、化合物5 (81.6 mg, 94.0%) を得た。MS (ESI) m/z : 202 ($M+1$)⁺。

[0501] 参考例 14

[0502] [化89]



[0503] [工程 a]

化合物1 (450 mg, 2.09 mmol) のジクロロメタン (21 mL) 溶液に氷冷下、Dess-Martinペルヨージナン (1.33 g, 3.14 mmol) を加え、室温下1時間半攪拌した。反応溶液に氷冷下、飽和重曹水と飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2 (295 mg, 66.2%) を得た。MS (ESI) m/z : 214 ($M+1$)⁺。

[0504] [工程 b]

ジエチルホスホノ酢酸エチル (457 mg, 2.04 mmol) のテトラヒドロフラン (14.0 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60重量%, 70.7 mg, 1.77 mmol) を加え、15分間攪拌した。反応溶液に氷冷下、化合物2 (290 mg, 1.36 mmol) を滴下して加え、氷冷下1時間半攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮することにより、化合物3 (612 mg) を得た。MS (ESI) m/z : 228 ($M-tBu+1$)⁺。

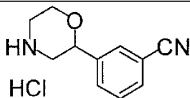
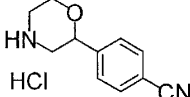
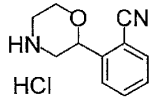
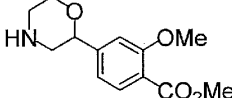
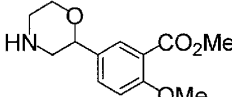
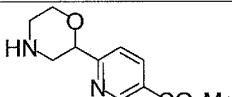
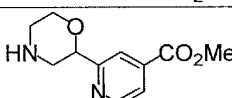
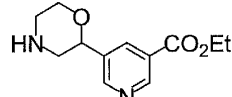
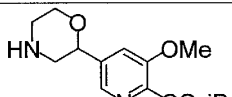
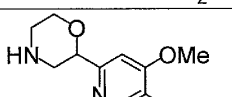
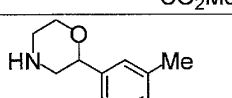
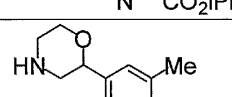
[0505] [工程 c]

化合物3 (612 mg, 2.04 mmol) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液をカチオン交換樹脂カラム (Waters, PorapakTM, RxCX) で固相抽出精製することにより、化合物4 (220 mg, 88.2%) を得た。MS (ESI) m/z : 184 ($M+1$)⁺。

[0506] 以下の化合物は製造方法21~24及び参考例7~14に準じて製造した。

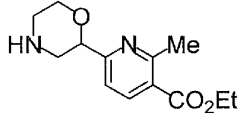
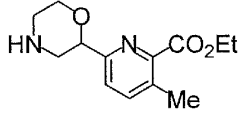
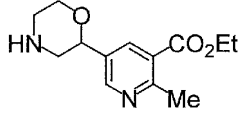
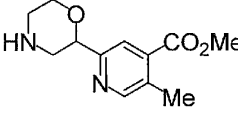
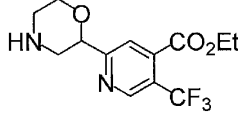
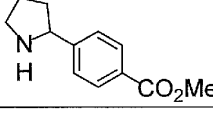
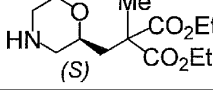
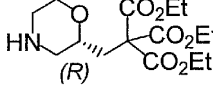
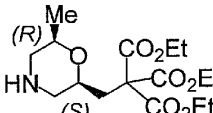
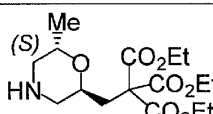
[0507]

[表15]

参考例 1 5		MS (ESI) m/z : 189 (M+1) +
参考例 1 6		MS (ESI) m/z : 189 (M+1) +
参考例 1 7		MS (ESI) m/z : 189 (M+1) +
参考例 1 8		MS (APCI) m/z : 252 (M+1) +
参考例 1 9		MS (ESI) m/z : 252 (M+1) +
参考例 2 0		MS (ESI) m/z : 223 (M+1) +
参考例 2 1		MS (ESI) m/z : 223 (M+1) +
参考例 2 2		MS (ESI) m/z : 237 (M+1) +
参考例 2 3		MS (ESI) m/z : 281 (M+1) +
参考例 2 4		MS (ESI) m/z : 253 (M+1) +
参考例 2 5		MS (ESI) m/z : 265 (M+1) +
参考例 2 6		MS (ESI) m/z : 251 (M+1) +

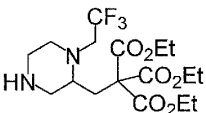
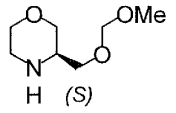
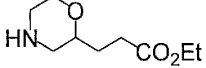
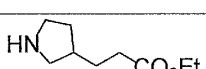
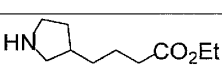
[0508]

[表16]

参考例 2 7		MS (APCI) m/ z : 251 (M+1) +
参考例 2 8		MS (ESI) m/ z : 251 (M+1) +
参考例 2 9		MS (ESI) m/ z : 251 (M+1) +
参考例 3 0		MS (ESI) m/ z : 237 (M+1) +
参考例 3 1		MS (ESI) m/ z : 305 (M+1) +
参考例 3 2		MS (ESI) m/ z : 206 (M+1) +
参考例 3 3		MS (ESI) m/ z : 274 (M+1) +
参考例 3 4		MS (ESI) m/ z : 332 (M+1) +
参考例 3 5		MS (ESI) m/ z : 346 (M+1) +
参考例 3 6		MS (ESI) m/ z : 346 (M+1) +

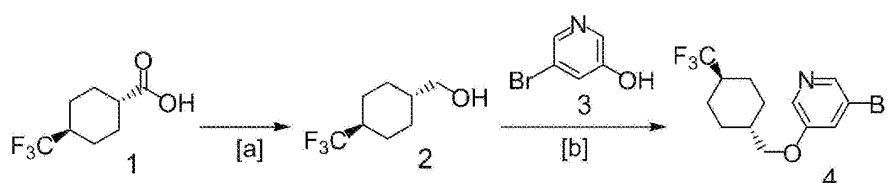
[0509]

[表17]

参考例 3 7		MS (ESI) m/z : 413 (M+1) +
参考例 3 8		MS (ESI) m/z : 162 (M+1) +
参考例 3 9		MS (ESI) m/z : 188 (M+1) +
参考例 4 0		MS (ESI) m/z : 172 (M+1) +
参考例 4 1		MS (ESI) m/z : 186 (M+1) +

[0510] 参考例 4 2

[0511] [化90]



[0512] [工程 a]

水素化リチウムアルミニウム (2.90 g, 76.5 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に氷冷下、化合物 1 (10.0 g, 51.0 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (3.0 mL) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を滴下して加え、室温で 45 分間攪拌した。反応懸濁液に 4 M-水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した後に、水 (3.0 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応懸濁液をセライトでろ過し、テトラヒドロフラン (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、化合物 2 (8.70 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94–1.05 (2H,

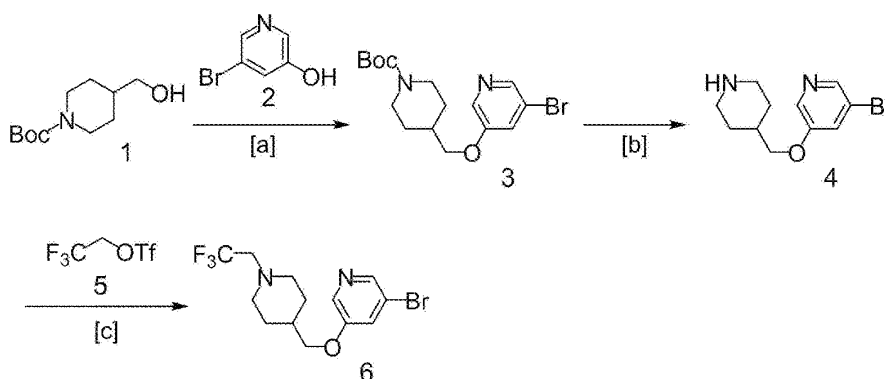
m)、1.27–1.38 (3 H, m)、1.49 (1 H, m)、1.90–2.01 (5 H, m)、3.48 (2 H, t, $J=6$ Hz)。

[0513] [工程 b]

化合物2 (678 mg, 3.72 mmol) と化合物3 (540 mg, 3.10 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.66 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (941 mg, 4.66 mmol) を加え、室温下1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に50% N, N-ジメチルホルムアミド水溶液を加え、ヘプタンで抽出した。有機相を50% N, N-ジメチルホルムアミド水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (972 mg, 92.6%) を得た。MS (ESI) m/z : 338, 340 ($M+1$)⁺。

[0514] 参考例 43

[0515] [化91]



[0516] [工程 a]

化合物1 (2.04 g, 9.48 mmol) と化合物2 (1.50 g, 8.62 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2.71 g, 10.3 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.18 g, 10.8 mmol) を加え、室温下5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製するこ

とにより、化合物3 (2.90 g, 90.6%)を得た。MS (ESI) m/z : 371, 373 ($M+1$)⁺。

[0517] [工程b]

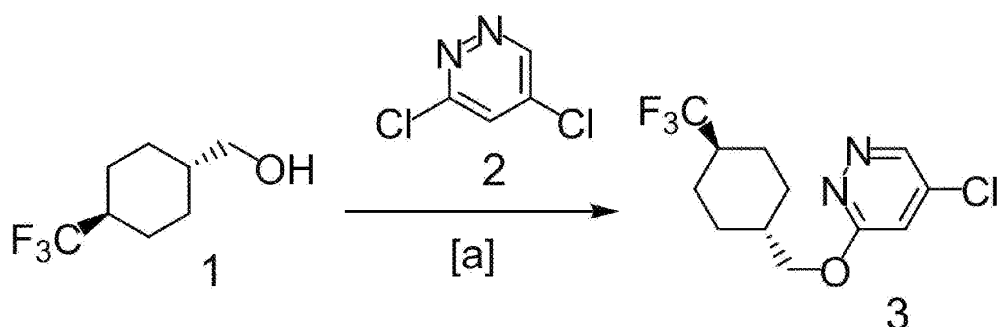
化合物3 (2.90 g, 7.81 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、4 M-塩酸の酢酸エチル溶液 (19.5 mL, 78.0 mmol) を加え、室温下2時間撹拌した。反応液に2 M-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、相分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮により、化合物4 (1.94 g, 91.5%)を得た。MS (ESI) m/z : 271, 273 ($M+1$)⁺。

[0518] [工程c]

化合物4 (1.29 g, 4.76 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) とジイソプロピルエチルアミン (1.65 mL, 9.52 mmol) の混合溶液に、化合物5 (1.37 mL, 9.52 mmol) を加え、室温下3時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (1.61 g, 95.5%)を得た。MS (ESI) m/z : 353, 355 ($M+1$)⁺。

[0519] 参考例44

[0520] [化92]



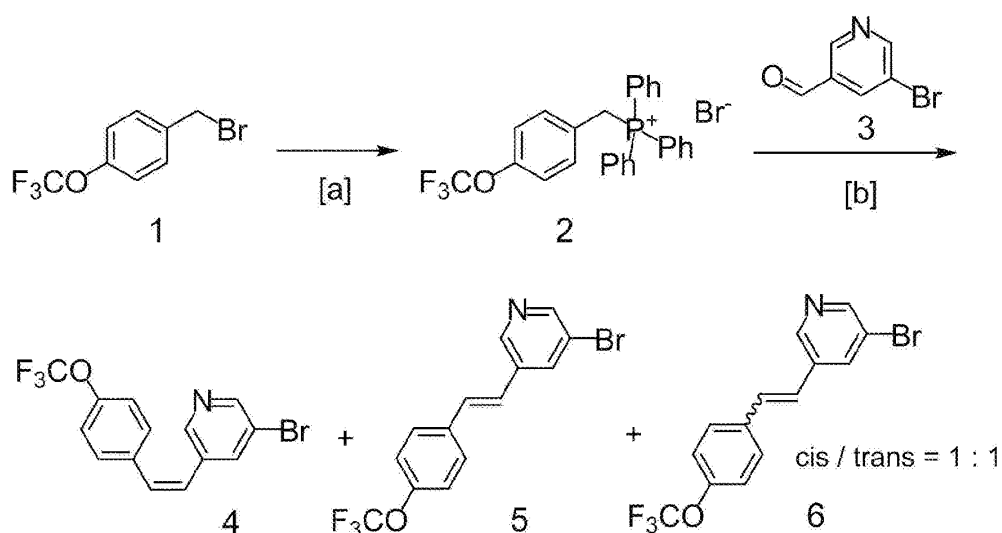
[0521] [工程a]

参考例42の工程aで得られた化合物1 (12.6 g, 61.7 mmol)

）のテトラヒドロフラン（225 mL）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60重量％，2.69 g，67.3 mmol）を少量ずつ加え、30分間撹拌した。反応溶液に氷冷下、化合物2（8.35 g，56.1 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液を滴下して加え、室温まで昇温しながら一晩撹拌した。反応溶液に水（150 mL）を加え、酢酸エチル（250 mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3（4.95 g，30.0％）を得た。MS（ESI） m/z ：295，297（ $M+1$ ）⁺。

[0522] 参考例45

[0523] [化93]



[0524] [工程 a]

化合物1（5.00 g，19.6 mmol）のトルエン（100 mL）溶液に、トリフェニルホスフィン（5.66 g，21.6 mmol）を加え、加熱還流下1時間撹拌した。反応液をトルエン（50 mL）で希釈し、更に加熱還流下1時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、ヘキサン（150 mL）で希釈し、生じた固体をろ取し、ヘキサン（100 mL）で洗浄することにより、化合物2（8.78 g，86.6％）を得た。MS（ESI） m

／z : 437

[0525] [工程 b]

化合物 2 (3.62 g, 6.99 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60 重量%, 155 mg, 6.45 mmol) を加え、氷冷下 30 分間攪拌した。反応溶液に氷冷下、化合物 3 (1.00 g, 5.38 mmol) を少量ずつ加え、氷冷下 30 分間攪拌した。反応懸濁液から不溶物をろ去し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。ろ液を酢酸エチル (50 mL) で希釈後、水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (864 mg, 46.7%) と化合物 5 (193 mg, 10.5%) と、シス／トランス混合物である化合物 6 (619 mg, 33.5%) を得た。

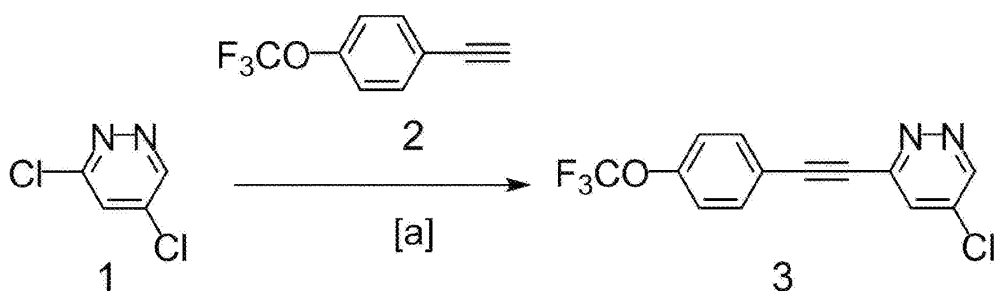
化合物 4 : MS (ESI) m/z : 344, 346 (M+1)⁺。

化合物 5 : MS (ESI) m/z : 344, 346 (M+1)⁺。

化合物 6 : MS (ESI) m/z : 344, 346 (M+1)⁺。

[0526] 参考例 46

[0527] [化94]



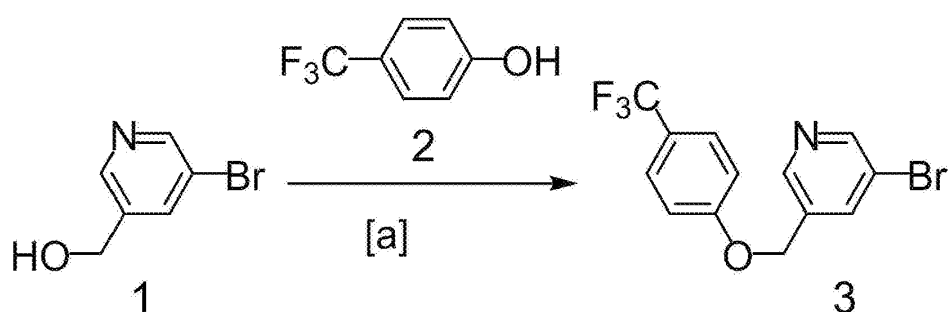
[0528] [工程 a]

化合物 1 (200 mg, 1.34 mmol) と化合物 2 (250 mg, 1.34 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) とトリエチルアミン (2.0 mL) との混合溶液に、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド (94.2 mg, 134 μmol) とトリフェ

ニルホスフィン (70.4 mg, 268 μmol)、ヨウ化銅 (25.6 mg, 134 μmol) を加え、窒素雰囲気中 50℃ 加熱下、6 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (30 mL) を加えて酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (160 mg, 40.0%) を得た。MS (ESI) m/z : 299, 301 ($M+1$)⁺。

[0529] 参考例 4 7

[0530] [化95]



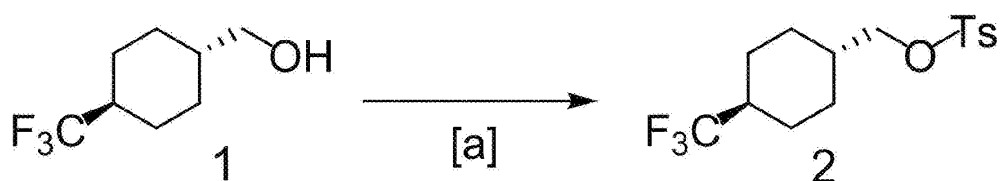
[0531] [工程 a]

化合物 1 (200 mg, 1.06 mmol) と化合物 2 (224 mg, 1.38 mmol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、トリブチルホスフィン (341 μL , 1.38 mmol) と 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (349 mg, 1.38 mmol) を少量ずつ加え、室温下一晩攪拌した。反応懸濁液をヘキサン (6.0 mL) で希釈し、不溶物をろ去した後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (324 mg, 91.8%) を得た。MS (ESI) m/z : 332, 334 ($M+1$)⁺。

[0532] 参考例 4 8

[0533]

[化96]



[0534] [工程 a]

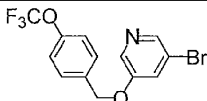
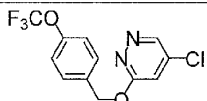
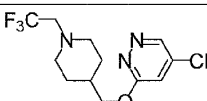
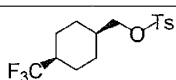
参考例42の工程aで得られた化合物1 (100mg, 549 μ mol) のジクロロメタン (2.0mL) 溶液に、ピリジン (133 μ L, 1.65mmol) とp-トルエンスルホニルクロリド (126mg, 659 μ mol) を加え、室温下6時間攪拌した。反応溶液に更に、p-トルエンスルホニルクロリド (62.8mg, 329 μ mol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (20mL) で希釈し、1M-塩酸 (10mL)、飽和重曹水 (10mL) で洗浄後、減圧濃縮することにより、化合物2 (176mg, 95.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.92–1.03 (2H, m)、1.22–1.33 (2H, m)、1.68 (1H, m)、1.81–1.86 (2H, m)、1.89–2.00 (3H, m)、2.46 (3H, s)、3.84 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0535] 以下の化合物は製造方法25～29及び参考例42～48に準じて製造した。

[0536]

[表18]

参考例 49		MS (ESI) m/z : 348, 350 (M+1) +
参考例 50		MS (ESI) m/z : 305, 307 (M+1) +
参考例 51		MS (ESI) m/z : 310, 312 (M+1) +
参考例 52		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37–1.54 (4H, m)、1.56–1.66 (4H, m)、1.97–2.11 (2H, m)、2.45 (3H, s)、3.96 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.36 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.80 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

[0537] 実験例 1 :

[酵素阻害試験方法]

Assay buffer (50mM Tris (pH8.0), 140 mM NaCl, 5mM KCl, 1mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 0.1% BSA (Albumin from bovine serum, SIGMA), 0.0025% Triton X-100) で調製した基質及びコリン定量試薬一式の混合液 (200 μM LPC (1-Oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Sigma #L1881), 25 μM Amplex UltraRed reagent (Invitrogen), 0.1U/mL Peroxidase (TOYOBO), 1U/mL Choline oxidase (TOYOBO)) 10 μL 、酵素 (0.4 ng/ μL human recombinant ATX) 10 μL 、化合物含有溶液 100 nL を 384-well plate に分注し、室温で 1 時間インキュベーションした後の

蛍光 (Ex, 525 nm / Em, 598 nm) を測定した。スタンダードとして塩化コリンを用いた。酵素を添加しない blank を阻害率 100%、阻害剤を添加しない control を阻害率 0% とし、阻害率を算出し、各濃度の阻害活性百分率より IC50 値を算出した。

[0538] 実験例 2 :

[血漿中における ATX 活性測定 (ex vivo)]

ミキサーミル (型式 : MM400) で 10 分間湿式粉碎し 0.5% Carboxymethylcellulose 水溶液で所定の濃度になるように調製した化合物投与液を 5 mL / kg の割合で雄性 Wistar ラット (使用時 5 週齢) に経口投与した。投与後 8 ないし 24 時間後に頸静脈から経時的に採血した。血液は少量採血容器キャピジェクト (CJ-AL, テルモ) を用いてヘパリン処理し、遠心分離 (4℃, 12,000 rpm, 2 分) によって血漿を分離後、-80℃で保存した。なお、採血後のラットはイソフルラン吸入麻酔下で後大静脈から放血し安楽死させた。血漿中における ATX 活性測定は、ATX の lysophospholipase D 活性によって lysophosphatidylcholine (ATX の基質) から遊離した血漿中 choline 濃度を指標に評価した。血漿 12 μL に等量の 2× assay buffer (200 mM Tris-HCl pH 9.0, 10 mM MgCl₂, 1 M NaCl, 0.1% Triton X-100) を加え、37℃で 6 時間反応させた。6 時間反応させた反応液 10 μL 及び 45 μL の試薬 R1 液 (100 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.5 mM TOOS, 10 U / mL peroxidase, 0.01% Triton X-100) を加えて混和した後、550-700 nm における吸光度を測定し、プレ値とした。スタンダードとして塩化コリンを用いた。1 mM 塩化コリンを 2 倍段階希釈で 7 段階まで 2× assay buffer で希釈し、R1 液を同様に処理して吸光度を測定した。さらに 15 μL の試薬 R2 液 (100 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM 4-aminoantipyrine, 10 U / mL cho

line oxidase, 0.01% Triton X-100) を加え、室温で10分間反応させて550-700nmにおける吸光度を測定した。R2液添加後の吸光度とR2添加前に測定したプレ値との差から反応時間当たりのcholine濃度を算出し、ATX活性値とした。＜算出式＞
 阻害活性(%) = $100 \times \{1 - [\text{試験物質投与群のcholine濃度} (\mu\text{M}) / \text{溶媒対照群のcholine濃度} (\mu\text{M})]\}$

実験例1および2で得られた結果を以下の表に示す。

[0539] [表19]

実施例	実験例1 human ATX IC50 (nM)	実験例2 ラット単回投与試験 (1mg/kg経口投与から、8時間後の阻害活性 (%))
1-1	1	94
1-2	5	93
2	9	72
3	35	
4	17	
5	1	92
6	4	71
7-1	1	
7-2	2	
8-1	2	92
8-2	20	47
9-1	2	94
9-2	3	94
10-1	1	
10-2	3	

[0540]

[表20]

1 1-1	1 0	
1 1-2	2 5	
1 2	1	7 6
1 3	3	7 1
1 4	1 2	9 2
1 5	4 2	7 5
1 6	1 3	8 9
1 7	5 6	
1 8-1	1 3 3	
1 8-2	1 0 4 2	
1 9-1	1	
1 9-2	3 1	
1 9-3	5	
1 9-4	4 9	
2 0	2	
2 1	5 6	
2 2-1	3	8 3
2 2-2	7 4	未実施
2 3	1 1	8 3
2 4	1 3	
2 5	1	9 1
2 6	5	8 2
2 7	5 6	
2 8	4	
2 9	3	8 0
3 0	2	
3 1	4	9 0
3 2	2 6	
3 3	5 7	
3 4	1 2 1	

[0541]

[表21]

3 5	1	
3 6	6	
3 7	8	
3 8	3 8 2	
3 9	7	8 4
4 0	1 2	
4 1	3 1	
4 2	8	
4 3	1 3	
4 4	3 5 0	
4 5	7	8 1
4 6	2	7 4
4 7	3	
4 8	3 5	
4 9	3	
5 0	1 0	
5 1	5	
5 2	7	
5 3	1	
5 4	5	
5 5	2	
5 6	7	
5 7	7	
5 8	4	
5 9	5	
6 0	5	
6 1	1 5	
6 2	1	
6 3	7	
6 4	1	
6 5	1 6	
6 6	5	

[0542]

[表22]

6 7	1 3	
6 8	1 4	
6 9	1 5 2	
7 0	1 3 5	
7 1	1 0 4	
7 2	8	
7 3	9	
7 4	1 0	
7 5	6 8	
7 6	7 8	
7 7	3 8 1	
7 8	9 1	
7 9	1 8 9	
8 0	4 9 3	
8 1	1 2	
8 2	1 9	8 9
8 3	8	8 9
8 4	2 1	8 9
8 5	2 9	
8 6	1 2 9	
8 7	1 6	9 5
8 8	1 3 3	
8 9	9	
9 0	4 1 9	
9 1	2 4	
9 2	5 7	7 3
9 3	3 9	7 0
9 4	3 2	
9 5	3 6	
9 6	1 9	
9 7	3 7 8	

[0543] [表23]

9 8	1 2 0	
9 9	5 0	
1 0 0	2 0 4	
1 0 1	1 1 3	

[0544] 実験例 3 :

[マウスブレオマイシン誘発肺線維症モデルに対する A T X 阻害薬の作用検

討]

A T X阻害薬（実施例5、以下、図中にはexample 5と記載する）のブレオマイシン（B L M）誘発肺線維症モデルに対する有効性を、血漿中、又はB A L F中の各線維化指標マーカー、又は肺中の線維化関連遺伝子の変動を指標に評価した。その結果、血漿中S P - D（図1）を抑制し、肺中遺伝子に関しては、C o l 1 a 1（図2）、C T G F（図3）、I L - 6（図4）の発現抑制作用を示した。また、血漿中のA T X活性を完全に抑制し（図5）、B A L F中のL P A（C 1 8 : 2）産生に対しても抑制作用を示した（図6）。

<ブレオマイシン誘発肺線維症モデルの作成>

8週齢のマウスを、表24に示す群構成で、ブレオマイシン投与の前日までに体重が均一になるようにシミュレーション法を用いて群分けした（S O P / S T A / R A - 0 0 0 3）。マウスをイソフルランで麻酔し、0.5 mg / mLのブレオマイシン溶液を50 μ L / h e a dで気管内投与して、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルを作製した（1.25 U / k g）。S a l i n e群は、ブレオマイシンの代わりに生理食塩液を投与した。A T X阻害薬（実施例5）を、ブレオマイシン投与日より1日2回、経口投与した。また、群分け日より1日1回、体重測定を行った。

[0545] [表24]

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルの群構成				
群No.	B L M	被験物質	期間 (日)	例数
1	なし	v e h i c l e	14	10
2	1.25 U	v e h i c l e	14	10
3	1.25 U	A T X阻害薬（実施例5）、 30 mg / k g、b i d	14	10

[0546] <A T X阻害薬の調製方法>

A T X阻害薬（実施例5）に対して1当量の1 N N a O Hと0.5% C M C溶液の混合液（合わせて100 μ L）を添加し、 ϕ 3 mm ジルコニア

製ビーズ10個を加えて、ミキサーミルMM400 (frequency 28, 01/分、粉碎時間10分) を用いて粉碎した。30 mg/mLとなるように0.5% CMCを加え懸濁し、超音波処理を10分間行った。投与容量は、10 mL/Kgで実施し、投与量は30 mg/kgとした。1日2回投与し、初回投与はBLM投与の30分前に行った。

[0547] <試薬>

注射用塩酸ブレオマイシン (BLM、製品名：ブレオ (5 mg/アンプル)、製造元：日本化薬株式会社、製造番号：250590、調製方法：BLMは1 mg/mLの濃度になるように生理食塩液に溶解後、生理食塩液で希釈した後に0.5 mg/mLの溶液を調製し、50 μ L/headの割合で気管内投与した。

大塚生食水 (大塚製薬工場株式会社、保存状態：室温保存)。

Sircol Soluble/Insoluble Collagen Assay kit (Biocolor, S1111)。

ラット/マウスSP-Dキット「ヤマサ」EIA (ヤマサ醤油、80072)。

[0548] <試験動物>

動物種：雌性C57BL/6Jマウス、供給会社：日本チャールス・リバー株式会社、使用匹数：10匹/1群 (入荷時週齢：7週齢)。

[0549] <飼育環境>

設定温度 (許容範囲)：23°C (20~26°C)、設定湿度 (許容範囲)：55% (30~70%)、設定明暗期：12時間照明 (AM 7:00~PM 7:00明)、水餌：自由摂取。

[0550] <サンプリング、および各指標の測定>

ブレオマイシン投与14日後に血漿、BALF、および肺組織の採材を行った。BALFを回収し、BALF中のLPA (18:2) (図6) 濃度を測定した。血漿は、腹部大静脈より採血後、全血液をヘパリンを用いて抗凝固処理し、遠心して回収した。その後血漿中のATX活性 (図5)、SP-D

(図1)を測定した。さらに開胸して全肺組織を回収し、肺におけるC o l 1 a 1 (図2)、C T G F (図3)、I L - 6 (図4)の各遺伝子発現解析を実施した。遺伝子発現解析は、T R I z o l を用いて肺組織中mRNAを抽出後、L i f e t e c h n o l o g i e s 社のk i t で逆転写を行い、T a q m a n p r o b e を用いてq P C Rを実施した。

[0551] <BALF中LPA濃度の測定>

採材したBALF 200 μ Lに有機溶媒および内標準物質としてLPA (17:0)溶液を添加し、35℃にて減圧乾固を行った。乾固後の残渣に50 μ Lの50%エタノール水溶液を添加し、再溶解させた溶液を分析用試料とした。分析用試料は逆相カラムにて分離後、Q T R A P 6 5 0 0 システム (A B S c i e x) にてLPA (18:2)の検出を行った。また、BALFの回収に用いたPBS緩衝液にLPA (18:2)合成標品を添加し、同様の前処理を行った検量線試料と比較することでBALF中に含まれるLPA (18:2)の濃度を算出した(図6)。

[0552] <血漿中ATX活性の測定>

採取した血漿から実験例2と同様の手法にて測定・算出し、ATX活性値とした(図5)。

[0553] <統計解析>

S a l i n e 群とBLM投与群との差ならびにBLM投与群と化合物投与群との差はS t u d e n t ' s t - t e s t で解析し、有意水準は両側5%とした。統計解析はS A S を用いて実施した。

[0554] 実験例4:

[カニクイザル眼圧に対するATX阻害薬の作用検討]

ATX阻害薬(実施例5、以下、図中にはe x a m p l e 5 と記載する)のカニクイザルレーザー誘発高眼圧モデルに対する有効性について眼圧下降作用を指標に評価した。その結果、ATX阻害薬(実施例5)は、被験薬の単回経口投与(図7)、単回点眼投与(図8)いずれの投与経路においても統計学的に有意な眼圧下降作用を示した。

＜カニクイザルレーザー誘発高眼圧モデルの作成＞

左眼のみに波長532nmの緑色レーザー光を眼房水の排出路である線維柱帯の360°周囲に均一に照射し高眼圧を誘導した。右眼は正常のまま維持した。7日間の馴化期間ののち、表25に示す群構成で群分けを行った。また、投与は表26に示すとおり、ATX阻害薬、媒体及び陽性対照物質について動物を繰り返し使用するクロスオーバー試験で行った。

[0555] [表25]

群	被験物質及び対照物質	投与経路	投与量	動物数 (動物番号) *
1	経口用媒体	経口	-	10 (①～⑩)
2	点眼用媒体	点眼	-	
3	ATX阻害薬 (実施例5)	経口	100 mg/kg	
4		点眼	0.0135 mg/eye	
5	グラナテック点眼液0.4%	点眼	0.12 mg/eye	

*：動物は繰り返し使用した。

陽性対照物質：グラナテック点眼液0.4%

[0556] [表26]

投与日程 (投与日)	動物番号				
	①, ②	③, ④	⑤, ⑥	⑦, ⑧	⑨, ⑩
1回目 (0日目)	経口用媒体 経口投与	ATX阻害薬 経口投与	点眼用媒体 点眼投与	ATX阻害薬 点眼投与	グラナテック 点眼液 0.4%
2回目 (7日目)	ATX阻害薬 経口投与	点眼用媒体 点眼投与	ATX阻害薬 点眼投与	グラナテック 点眼液 0.4%	経口用媒体 経口投与
3回目 (14日目)	点眼用媒体 点眼投与	ATX阻害薬 点眼投与	グラナテック 点眼液 0.4%	経口用媒体 経口投与	ATX阻害薬 経口投与
4回目 (21日目)	ATX阻害薬 点眼投与	グラナテック 点眼液 0.4%	経口用媒体 経口投与	ATX阻害薬 経口投与	点眼用媒体 点眼投与
5回目 (28日目)	グラナテック 点眼液 0.4%	経口用媒体 経口投与	ATX阻害薬 経口投与	点眼用媒体 点眼投与	ATX阻害薬 点眼投与

[0557] ＜ATX阻害薬の経口投与溶液調製方法＞

必要量のATX阻害薬（実施例5）を秤量し、メノウ乳鉢に移して軽く摩

砕した。経口用媒体（0.5% w/v CMC-Na）を数滴滴下し、ATX阻害薬（実施例5）と混合した。混合物に経口用媒体の滴下と混合を繰り返し、ペーストにした。ペーストをメートルガラスに移し、最終調製量の60%まで経口用媒体を加えた。スターラーで攪拌しながら媒体（0.5 mol/L NaOH含有0.5% w/v CMC-Na）を添加した（実施例5の1 molに対し、NaOHが0.75 molとなるようにした）。経口用媒体を加えてメスアップし、pH 11.0を超えていないことを確認した（実測値：pH 10.55～10.88）。

[0558] <ATX阻害薬の点眼投与溶液調製方法>

0.04 mol/Lのホウ酸／リン酸／酢酸混液307 mLと0.2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液193 mLを混合した後（pH約8.4）、1 mol/Lの塩酸でpH 8.5に調整したBritton-Robinson緩衝液（pH 8.5）を作製した。上記に、kolliphor ELを5%溶解させた溶液を点眼投与用媒体（5% w/v kolliphor EL溶液（pH 8.5））とした。10 mLメスフラスコに4.5 mgのATX阻害薬（実施例5）を秤取し、点眼投与用媒体を9.6 mL添加し、40℃前後の温度に設定した超音波洗浄機にて30分間超音波処理した。均一に懸濁していることを確認後、点眼投与用媒体でメスフラスコの標線を切り、上記と同様に40分間超音波処理し、目視で完全溶解を確認した。この時点で懸濁した場合は、完全溶解するまで超音波処理を続けた。

[0559] <試薬>

- ・CMC-Na（Sigma-Aldrich Co. LLC）
- ・Kolliphor EL（Sigma-Aldrich Co. LLC、C5156）
- ・ホウ酸（Sigma-Aldrich Co. LLC、B6768）
- ・リン酸（富士フイルム和光純薬株式会社、162-20492）
- ・酢酸（富士フイルム和光純薬株式会社、017-00256）
- ・注射用水（株式会社大塚製薬工場）

・ グラナテック点眼液 0.4% (興和株式会社) : 陽性対照物質

[0560] <試験動物>

動物種 : 雄性カニクイザル

供給会社 : 新日本科学株式会社

使用匹数 : 10匹 (馴化開始時 年齢 7~8才)

[0561] <飼育環境>

温度 : 実測値 : 25.4~27.5℃、許容範囲 23~29℃

湿度 : 実測値 : 47~74%、許容範囲 30~70%

換気回数 : 15回/時間

照明 : 1日12時間 (07:00~19:00点灯) の人工照明

飼料 : 固形飼料 (Purina Mills LLC、HF Primat e J 12G 5K9J) 約108g (約12g×9個) を1日1回、14:00~16:00に与え、翌日の11:00まで (投与日は投与前) に残った餌を回収した。

飲水 : 自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

[0562] <眼圧の測定>

眼圧は無麻酔下で動物を保定し反跳式眼圧測定装置 (Tonovet Tonometer TV01、Tiolat Oy) を用いて3回の測定値を得た。採用値は3回の測定値のうちの中央値とした。なお、表面麻酔剤の頻回投与による角膜への刺激性を考慮し、表面麻酔剤は使用しなかった。

[0563] <眼圧測定ポイント>

化合物投与前、投与後約1、2、4、8及び24時間 (各投与日に6ポイント)

[0564] <統計解析>

左眼 (高眼圧眼) 眼圧について測定時点ごとに採用値の平均値及び標準誤差、各投与前からの変化率の平均値及び標準誤差並びに各投与前からの変化量の平均値及び標準誤差を算出した。

[点眼投与について]

1) 時点ごとに投与後の眼圧下降作用の効果有無を検討するために、投与後の時点ごとに、個体を変量、投与群を固定因子、投与前の眼圧を共変量とする共分散分析を行い、点眼用媒体（点眼投与）群と被験物質（点眼投与）群及び陽性対照物質群との比較検定を行った（多重性は調整しなかった）。

2) 眼圧の各投与前からの変化率及び変化量については、投与後の時点ごとに個体を変量、投与群と投与日を固定因子とする分散分析を行い、点眼用媒体（点眼投与）群と被験物質（点眼投与）群及び陽性対照物質群との比較検定を行った。

〔経口投与について〕

1) 時点ごとに投与後の眼圧下降作用の効果有無を検討するために、投与後の時点ごとに、個体を変量、投与群を固定因子、投与前の眼圧を共変量とする共分散分析を行い、経口用媒体（経口投与）群と被験物質（経口投与）群との比較検定を行った。

2) 眼圧の各投与前からの変化率及び変化量については、投与後の時点ごとに個体を変量、投与群と投与日を固定因子とする分散分析を行い、経口用媒体（経口投与）群と被験物質（経口投与）群との比較検定を行った。

これらの検定にはSAS System for windows, Release 9.3 (SAS Institute Inc.)を使用した。検定の有意水準は両側5%とした。

産業上の利用可能性

[0565] 本発明化合物は、優れたオートタキシン阻害作用を有し、オートタキシンに起因する疾患、例えば、癌又は腫瘍（例えば、悪性黒色腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、多型性神経膠芽腫、EBV陽性ホジキンリンパ腫、膠芽腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、前立腺上皮内腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍、濾胞性リンパ腫、肝臓腫瘍、腎細胞癌など）、線維性疾患（例えば、肺線維症、強皮症、肝線維症、腎線維症、糖尿病性腎症、アテローム性動脈硬化など）、炎症性疾患（例えば、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NASH、NAFLD、II型糖尿病関連の肥満、

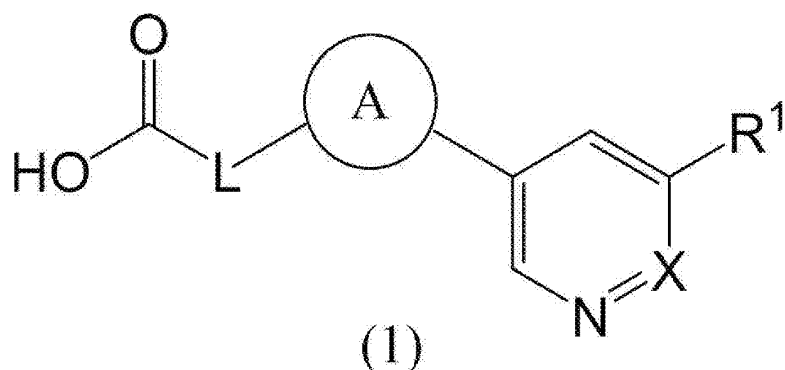
急性冠症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経因性疼痛、掻痒など）、眼疾患（例えば、緑内障など）、泌尿器疾患（例えば、前立腺肥大症など）などの様々な疾患の予防又は治療薬として有用である。

本出願は、日本で出願された特願２０１８－１４１２５４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

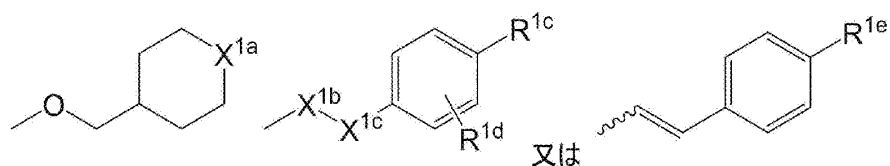
[請求項1] 下記一般式（１）で表されるカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[化1]



{式中、 R^1 は、

[化2]



[式中、 X^{1a} は、 $-C(R^{1a})_2-$ （式中、 R^{1a} は同一又は異なっているもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示すか、又は R^{1a} は、結合して1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンを形成する）又は $-NR^{1b}-$ （式中、 R^{1b} は、水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す）を示し、

X^{1b} 及び X^{1c} は、同一又は異なっていて、それぞれ $-O-$ 又は $-CH_2-$ を示し（但し、 X^{1b} 及び X^{1c} が同時に $-O-$ を示す場合は無い）、

R^{1c} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオを示し、

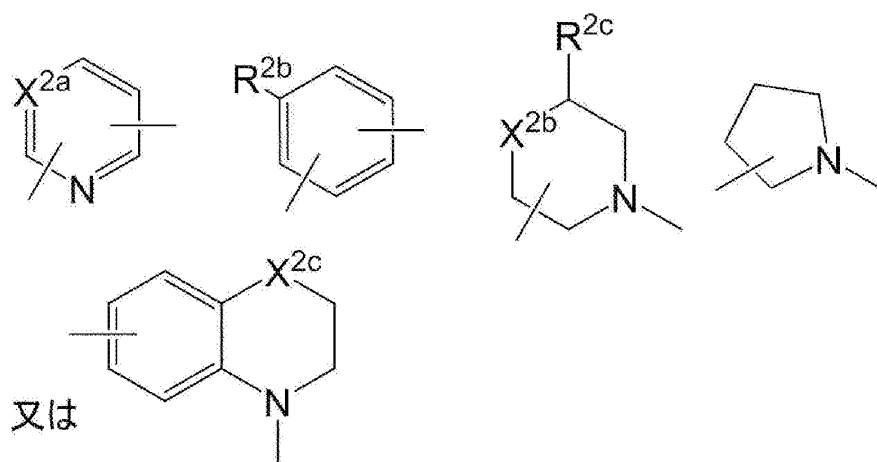
R^{1d} は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、

R^{1e} は、水素原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシを示す]を示し、

Xは、 $-N=$ 又は $-CH=$ を示し、

環Aは、

[化3]



[式中、 X^{2a} は、 $-N=$ 又は $-CR^{2a}=$ （式中、 R^{2a} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシを示す）を示し、

R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシを示し、

R^{2c} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、

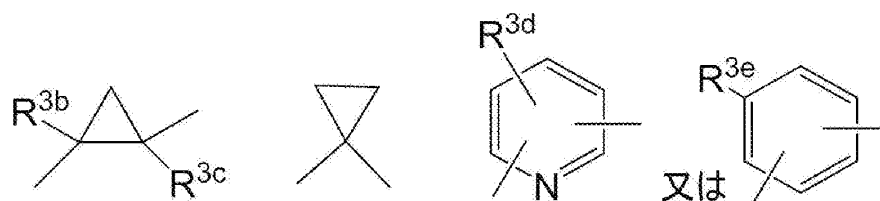
X^{2b} は $-O-$ 、 $-NR^{2d}-$ （式中、 R^{2d} は水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す）又は $-CHR^{2e}-$ （式中、 R^{2e} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す）を示し、

X^{2c} は $-(CH_2)_{n'}-$ （式中、 n' は0又は1を示す）又は $-O-$ を示す]を示し、

Lは、 $-(CHR^{3a})_n-$ （式中、 n は0、1、2又は3を示し、 R^{3a} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す）、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}-$ （式中、 m 及び m' は、同一に又は異なって、それぞれ0、1又は2を示す）、C

$_2 \sim C_3$ アルケニレン、

[化4]

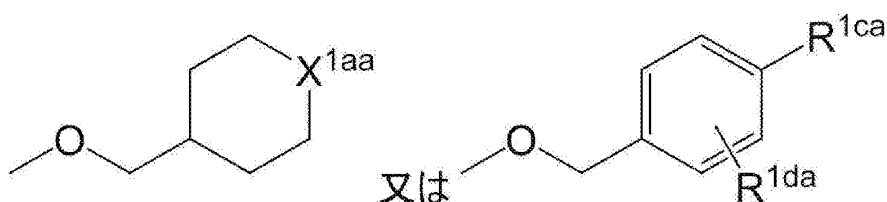


(式中、 R^{3b} 及び R^{3c} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{3d} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示し、 R^{3e} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す)を示す。}。

[請求項2]

R^1 が

[化5]

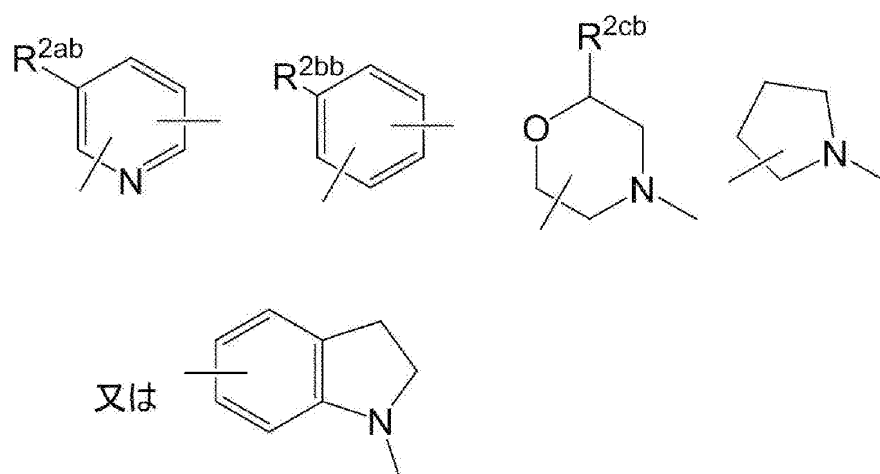


(式中、 X^{1aa} は、 $-C(R^{1aa})_2-$ (式中、 R^{1aa} は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示すか、又は R^{1aa} は結合して1, 1- $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンを形成する) 又は $-NR^{1ba}-$ (式中、 R^{1ba} は水素原子又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルを示す)を示し、 R^{1ca} は、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ パーフルオロアルキルチオを示し、 R^{1da} は、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である請求項1に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項3]

環Aが、

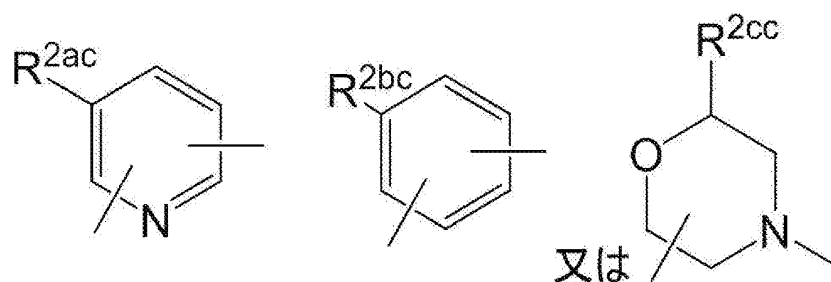
[化6]



(式中、 R^{2ab} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bb} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cb} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である請求項1又は2のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] 環Aが、

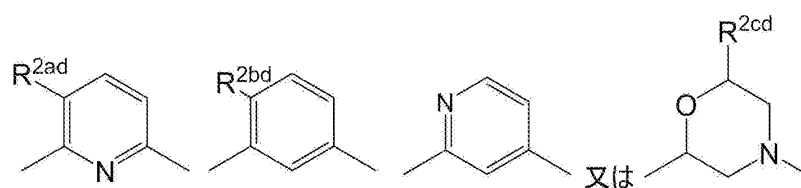
[化7]



(式中、 R^{2ac} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bc} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cc} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である請求項1～3のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] 環Aが

[化8]

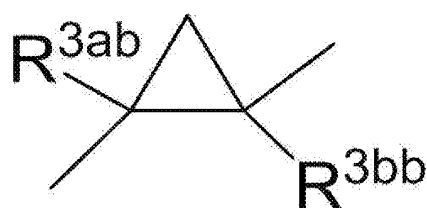


(式中、 R^{2ad} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2bd} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示し、 R^{2cd} は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である請求項1～4のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6]

Lが、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1又は2を示す) 又は

[化9]



(式中、 R^{3ab} 及び R^{3bb} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを示す)である請求項1～5のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7]

Xが、 $-N=$ である請求項1～6のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項8]

一般式(1)で表される化合物が以下のいずれかである請求項1に記載のカルボン酸化合物又はその薬理学的に許容される塩。

トランス-2-[2-メトキシ-5-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸、

トランス-2-[2-メトキシ-5-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリダジン-4-イル)フェニル]シクロ

プロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - メトキシ - 5' - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3 - メトキシ - 6 - (6 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5 - { [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 3, 4' - ビピリジン - 2' - イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - (5' - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} - 2, 3' - ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [3-メトキシ-6 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] - 1-メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 R, 2 R) - 2 - [3-メトキシ-6 - (6 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) ピリジン-2-イル] - 1-メチルシクロプロパンカルボン酸、

(1 S, 2 S) - 2 - [2-エトキシ-5 - (6 - { [1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} ピリダジン-4-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、

3 - [(2 S) - 4 - (5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3 - [(2 S) - 4 - (5 - { [トランス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メトキシ} ピリジン-3-イル) モルホリン-

2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S)-4-(5-{[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル] プロパン酸、

3-[(2S, 6R)-6-メチル-4-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル] プロパン酸、

(1S, 2S)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2S)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、

(1R, 2R)-2-[(2R)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸、又は

(1S, 2S)-2-[(2R)-4-(5-{[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メトキシ}ピリジン-3-イル)モルホリン-2-イル]シクロプロパンカルボン酸。

- [請求項9] 請求項1～8のいずれか1項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩、及び製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。
- [請求項10] オートタキシン阻害薬として用いられる請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] オートタキシンが関与する疾患の治療又は予防のために用いられる請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項12] オートタキシンが関与する疾患が、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である請求項11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 癌若しくは腫瘍が、悪性黒色腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、多型性神経膠芽腫、EBV陽性ホジキンリンパ腫、膠芽腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、前立腺上皮内腫瘍、前立腺腫瘍、甲状腺腫瘍、濾胞性リンパ腫、肝臓腫瘍又は腎細胞癌である請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 線維症疾患が、肺線維症、肝線維症、強皮症、腎線維症、糖尿病性腎症又はアテローム性動脈硬化症である請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 線維症疾患が、肺線維症、強皮症、肝線維症又は腎線維症である請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 炎症性疾患が、喘息、COPD、関節リウマチ、変形性関節炎、NASH、NAFLD、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経因性疼痛又は掻痒である請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 炎症性疾患が、喘息又はCOPDである請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 炎症性疾患が、関節リウマチ又は変形性関節炎である請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項19] 炎症性疾患が、NASH又はNAFLDである請求項16に記載の

医薬組成物。

- [請求項20] 炎症性疾患が、炎症性腸疾患、クローン病又は潰瘍性大腸炎である請求項 1 6 に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 炎症性疾患が、神経因性疼痛又は掻痒である請求項 1 6 に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 急性冠症候群が、狭心症又は心筋梗塞である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 眼疾患が、緑内障である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。
- [請求項24] 泌尿器疾患が、前立腺肥大症である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩の有効量を被検体に投与することを特徴とする、該被検体におけるオートタキシンが関与する疾患の治療又は予防方法。
- [請求項26] オートタキシンが関与する疾患が、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である請求項 2 5 に記載の方法。
- [請求項27] オートタキシンが関与する疾患の治療又は予防剤を製造するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のカルボン酸化合物又はその薬理的に許容される塩の使用。
- [請求項28] オートタキシンが関与する疾患が、癌若しくは腫瘍、線維症疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患、ⅠⅠ型糖尿病関連の肥満又は急性冠症候群である請求項 2 7 に記載の使用。